□ 症 例 報 告

SLE 様の病像で発症した Crohn 病の一例

清水 貴子・西成田 進・孫 和 恵
富田 康之・松川吉博・北村 登
堀江 孝至・馬場 真澄*・平沼 俊*

Jpn. J. Clin. Immun., 22 (3) : 164~169, 1999.

Crohn's disease with the onset resembling systemic lupus erythematosus

Takako Shimizu, Susumu Nishinarita, Kazue Son,
Yasuyuki Tomita, Yoshihiro, Matsukawa, Noboru Kitamura,
Takashi Horie, Masumi Baba* and Masaru Hiranuma*

First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

**Department of Internal Medicine, Munciple Akiru Hospital*

【Summary】

We described a 37-year-old man with Crohn's disease (CD) resembling systemic lupus erythematosus (SLE) at his disease onset. He was admitted to the municiple Akiru Hospital in October 1986 by fever, aphtous oral ulcerations, sore throat and polyarthralgia. Hematologic examination showed leukocytopenia, lymphocytopenia, positive tests for anti-nuclear antibody, anti-DNA antibody and LE cell phenomenon. He has had episodes of convulsion and conciousness loss of unknown etiology when he was 17 years old. The diagnosis of SLE was made, and oral medication of prednisolone was started. Several weeks later, most of symptoms and autoantibodies disappeared, although the oral aphtous ulcerations and leukocytopenia remained. In May 1987, he admitted to the other hospital because of bloody vomiting. Endoscopic examination showed the esophagial ulceration, and histology of biopsied-specimen was nonspecific esophagitis. The combination of prednisolone and oral cyclophosphamide or methotrexate was employed thereafter. However, the leukocytopenia, oral aphtous ulceration and esophagial ulceration continued in spite of these treatments. All the immunosuppressive treatment was stopped at March 1992. In October 1995, he admitted to our hospital because of body weight loss and continuous diarrhea with occasional bloody stool. Barium enema and endoscopic examination of the colon revealed the findings compat-

ible with CD. The patient responded favorably to methylprednisolone pulse therapy followed by oral sulphasalazine.

This case indicated that cases with inflammatory bowel diseases like CD could show similar clinical signs and symptoms to SLE, and in some cases of CD might satisfied the classification of criteria for SLE.

Key words : Crohn's disease
systemic lupus erythematosus

【概 要】

全身性エリテマトーデス (SLE) 様の病像で発症した Crohn 病 (CD) 症例を報告する。症例は 37 歳, 男性。発熱, 口腔内アフタ, 咽頭痛, 多発性関節痛のため来院。血液検査上, 抗核抗体陽性, 抗 DNA 抗体陽性, LE 細胞陽性, 白血球減少, リンパ球減少, さらに約 1 年間のでんかん発作のエピソードなどから SLE と診断された。prednisolone (PSL) の投与により, 症状は改善, SLE としての検査異常は正常化した。白血球減少と口腔内アフタは持続し完治することはなかった。初診より 10 カ月後, 吐血。内視鏡で食道潰瘍が確認された。その後は PSL に cyclophosphamide (経口 50 mg), あるいはメソトレキサート (7.5 mg/日/週) の併用を行ったが口腔内アフタ, 食道潰瘍は持続した。初診より 5 年 7 カ月の時点で PSL も中止した。初診より 9 年 2 カ月を経過して体重減少, 下痢, 下血などの下部消化管症状が出現, 入院。下部消化管造影ならびに内視鏡所見より CD と診断された。

CD や潰瘍性大腸炎では多発性関節痛を始めとして膠原病様の症状が出現することが知られている。本例は, CD のような非膠原病性疾患であっても時に SLE 分類予備基準を満足することがありうることを示している。

I. はじめに

Crohn 病 (Crohn's disease: 以下 CD) は回腸末端部に好発する慢性炎症性肉芽腫性疾患である。CD や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) では, しばしば膠原病に類似した関節炎や皮疹が生じることが知られている。一方, 全身性エリテマトーデス (以下 SLE) は多彩な症状を呈する代表的全身性自己免疫疾患である。現在, その診断にはアメリカリウマチ学会 1982 年改定 SLE 分類予備基準¹⁾が用いられる。この改定基準による SLE に対する感度, 特異性はともに 96% であり, SLE の診断に有力な根拠を与えている。

今回われわれは, 下部消化器症状を欠き, SLE 様の病像で発症した CD の一例を経験した。その特異な臨床経過を報告するとともに, SLE 診断上の問題点を考察する。

II. 症 例

症 例: SH, 37 歳, 男性, 自営業。

主 訴: 発熱, 口内炎, 咽頭痛。

既往歴: 17 歳から数回の意識消失発作 (約 1 年間)。てんかんの診断で治療を受けた。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1986 年 8 月, 口腔内アフタ出現, 口腔用ステロイド軟膏で軽快。9 月, 主訴出現, 近医で白血球減少を指摘され, 10 月 2 日, 公立阿伎留病院入院となった。8 月より両膝, 両肘の関節痛あり。レイノー症状, 日光過敏症は認められない。

入院時現症: 体温 37.9°C, 脈拍 72 回/分, 整。呼吸数 18 回/分。血圧 118/60 mmHg。瞼結膜に貧血なし。球結膜に黄染なし (眼科にて虹彩炎, 前房蓄膿なし)。両頸部, 両そけい部に 5 mm 大のリンパ節を触知。胸, 腹部に異常所見なし。皮疹なし。神経学的異常所見なし。両扁桃部, 口蓋垂, 左舌側部に小円形のアフタ性潰瘍多発。

入院時検査 (表 1): 末梢血では白血球減少, リンパ球減少, 1 日 1 g 程度の蛋白尿が認められたが, 細胞性円柱は認められなかった。赤沈の亢進, CRP 強陽性が認められた。多クローン性高ガンマグロブリン血症を伴い, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, LE 細胞が陽性であった。プレドニン投与後に測定された抗

表 1 入院時検査

Hb	12.7 g/dl	Na	135 mEq/l
Plt	19.7×10 ⁴ /μl	K	3.4 mEq/l
WBC	2000/μl	Cl	97 mEq/l
lymph	940/μl		
		T Prot	7.4 g/dl
尿蛋白	0.9 g/day	alb	40.6%
尿糖	(-)	α 1	4.1%
沈渣	(-)	α 2	12.2%
円柱	(-)	β	13.7%
		γ	29.0%
T. Bil	0.5 g/dl		
D. Bil	0.1 g/dl	IgG	2441 mg/dl
GOT	24 U/ml	IgA	628 mg/dl
GPT	17 U/ml	IgM	181 mg/dl
LDH	294 U/ml		
Alp	5.9 KAU	ANA	320 倍
γGTP	41 U/ml		(homogeneous)
Ch E	1969 U/l	抗 DNA 抗体	320 倍
		LE 細胞	陽性
BUN	11.2 mg/dl	Sm 抗体	陰性
creat	0.5 mg/dl	RNP 抗体	陰性
24 h Ccr	104 ml/min		
		C 3	88 ng/dl
T Chol	124 mg/dl	C 4	18.6 ng/dl
TG	38 mg/dl	CH 50	50 U/ml
血糖	92 mg/dl		
		Wa-R	陰性
甲状腺機能	正常	HBs 抗腹	陰性

dsDNA 抗体は 26 IU/ml と高値を示した。血清補体価は正常であった。

入院後経過：口腔内アフタ、多発性関節痛、てんかんの既往、検査データ上、白血球数およびリンパ球数の減少、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性、LE 細胞陽性などから SLE を疑った。胸部 X 線写真、その他の画像診断で感染症が否定的であり、発熱が抗生剤に不応性であったことから、SLE の診断のもとにプレドニゾン (PSL) 40 mg/日の投与を開始した。投与 1 週間後には口腔内アフタの消失、解熱、赤沈、CRP の明らかな改善が認められたため PSL の減量を行い、20 mg で 11 月 27 日、軽快退院となった。

退院後の臨床経過の概要：1. PSL 10 mg/日まで減量で口腔内アフタの再発があり 30 mg への増量、再減量の繰り返し。2. 1987 年 5 月に吐血、某大学病院へ入院、上部消化管内視鏡検査で下部食道に潰瘍。生検組織で esophagitis。3. 1987 年 9 月の時点で抗核

抗体、抗 DNA 抗体、LE 細胞はすべて陰性となり、関節痛も消失。以後出現していない。アフタ性口内炎ならびに食道潰瘍による嚥下障害、嚥下痛は持続。内視鏡による生検を数回行ったが「non-specific esophagitis」であった。4. アフタ性口内炎に対するステロイド剤の効果の減弱、食道潰瘍に対する効果が不明であったことから、1987 年 7 月より、経口 cyclophosphamide 50 mg/日を併用したが効果はなく、1988 年 7 月に中止。その後 methotrexate (MTX) 7.5 mg/日 (1 日/1 週間) の併用を開始した。咽頭痛、アフタ性口内炎、嚥下痛の改善があり同剤併用のまま、1988 年末にステロイド剤 7.5 mg/日まで減量、維持。5. MTX 併用 2 年後の 1990 年 8 月、咽頭痛、アフタ性口内炎の憎悪傾向、この間の内視鏡所見で食道潰瘍の治癒傾向がないことから、本剤の効果の限界と考え中止。以後 PSL 7.5 mg のみで経過観察。症状の完全な消失は認められないが比較的安定した状態であったため PSL はその後漸減。1992 年 3 月に離脱した。6. この間、およびこれ以後も SLE としての症状ならびに検査異常は認められなかったが、白血球減少、リンパ球減少は持続した。また Hb 8~10 g/dl の貧血、赤沈の亢進 (36~65 mm/時間)、CRP 陽性 (3.6~9.8 mg/dl) が持続した。7. 1995 年 10 月、体重減少、下痢、下血が出現したため再入院、精査となった。

再入院検査所見：下部消化管造影では (図 1)、S 状結腸から下行結腸にかけて線状潰瘍、cobble stone 様透亮像が認められた。下部消化管内視鏡検査では (図 2)、S 状結腸から上行結腸に至る縦走潰瘍、炎症性ポリープを認め、CD と診断された。生検病理組織では著明な好中球、リンパ球、形質細胞の浸潤をともなう潰瘍形成、炎症性肉芽組織を認めたが、明らかな肉芽腫の形成はなく「non-specific colitis」と診断された。血管炎の所見は確認されなかった。

再入院後の経過：1995 年 9 月、メチルプレドニン 1 g、3 日間のパルス療法。後療法として PSL 60 mg/日にサラゾピリン 1000 mg を併用。さらに経腸ステロイド剤を併用。下部消化管の症状とともにアフタ性口内炎、咽頭痛の改善、赤沈、CRP の著明な改善が認められた。1999 年 1 月現在、PSL は離脱、サラゾピリンならびに azathiopurine 75 mg の併用で安定した状態を維持している。

図 1 再入院時の注腸造影所見

図 2 再入院時の大腸内視鏡所見

III. 考 察

SLE は代表的全身性自己免疫疾患であり、極めて多彩な臨床症状を呈する。その診断には改定アメリカリウマチ学会の分類予備基準¹⁾が用いられる。この基準の SLE に対する感度、特異性はともに 96% であり、この基準を日本の SLE に適用した時の感度は 97%、特異性 89% とされている（厚生省自己免疫疾患調査研究班²⁾）。すなわち日本の SLE の 97% はこの基準を満たすが、SLE 以外でも 11% の症例がこの基準を満たし得るということになる。アメリカリウマチ学会でも厚生省自己免疫疾患研究班でも対象とされた症例は SLE 以外の膠原病（PSS, PM/DM: アメリカ, PSS, PM/DM, SjS, RA: 日本）であった。膠原病以外の疾患がどの程度 SLE の診断改定基準を満足するのかわかるかどうかは明らかではない。本例では発病当初、多発性関節痛、口腔内アフタ、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性、LE 細胞陽性、白血球減少、リンパ球減少、てんかんの既往などから SLE と診断された。

CD は回腸末端部に好発する慢性肉芽腫性腸疾患で

ある。CD ではその発症要因になんらかの免疫異常が関与していることが明らかになっている^{3,4)}。一般に自己抗体は陰性であるとされてきた⁵⁾。最近 CD の一部に抗好中球細胞質抗体出現例が認められ、その発症に血管炎が関与している可能性が指摘されるとともに、CD の自己免疫疾患としての一面が明らかにされてきている⁶⁾。さらに慢性炎症性腸疾患では膠原病類似の多発性関節炎を伴うことが知られている。CD における末梢関節炎の出現頻度は 1~22% とされている⁷⁾。

本症例は発症当初から CD としての下部消化管病変を欠き、上部消化器病変としての咽頭潰瘍/食道潰瘍が一貫して存在していた。CD では口腔から肛門部にいたるすべての消化管粘膜が障害されうるとされており、また口腔内潰瘍は時に咽頭まで病変がおよぶことがあるとされている^{8,9)}。当初の「SLE」病態に対するステロイド薬の投与が、その後の CD としての下部消化器病変の出現をさらに遅らせたものと考えられた。本例では全経過を通して、SLE 様病態が消失した後も治療抵抗性の口腔内アフタと難治性食道潰瘍が持続、また赤沈、CRP などの炎症反応陽性も持続した。発症後より 9 年 2 カ月を経過した 1995 年 10 月になって下痢、腹痛などの下部消化器症状が出現。精査の結果 CD と診断された。口腔内アフタ、皮疹を初発症状とした CD 例¹⁰⁾、関節痛、末梢神経症状などの膠原病様症状で発症した CD 例¹¹⁾、本例同様に 13 年間にわたり CD がマスクされ SLE と診断されていた

例¹²⁾が報告されている。一方で、SLE と CD の併存合併例の報告も見られている¹³⁻¹⁵⁾。本例も「SLE と CD の合併例」、あるいは「SLE から CD への移行例」、のいずれの可能性も完全に否定できるわけではない。しかし、ステロイド薬抵抗性、サラゾピリン感受性で、かつ抗核抗体、抗 DNA 抗体などの検査異常の消失後も持続した口内炎の存在は、当初のこれらの症状が SLE の症状というよりは、その後の食道潰瘍の出現と併せて CD 自体による症状であった可能性がより高いものと考えた。

SLE においてもしばしば消化器症状が出現することが知られており¹⁶⁾、その消化器病変はしばしば CD と区別し難く、炎症性腸疾患では少ない「穿孔」が、SLE 腸炎でしばしば見られる点がその鑑別に役立つとしている¹⁷⁾。SLE に伴う消化器病変の中には、血管炎を伴いしばしば穿孔をおこすタイプと非特異的な潰瘍性または肉芽腫性大腸炎の二つに大別されること

は随分以前に指摘されていた¹⁸⁾。CD の自己免疫疾患としての位置が明らかになりつつある今、自己免疫疾患のオーバーラップとしての「SLE と Crohn 病の合併例」や「SLE 様 Crohn 病」の集積を通して、むしろ「SLE 腸炎」の概念をより明確にする必要があると考えられた。

さらに炎症性腸疾患では心膜炎、胸膜炎を合併することがあり、そのような例ではしばしば SLE 診断基準（ただし改定前）の 2 項目以上を満足し、SLE との鑑別が問題となる¹⁹⁾。本例は膠原病以外の慢性炎症性腸疾患もまた SLE 診断基準の「特異性の網」をくぐりぬけて、その基準に合致しうる症例があることを示している。さらにその原因となった慢性炎症性腸疾患の症状の発現が非定型的な場合には、極めて多彩な臓器症状の項目を有する SLE 診断基準を「感受」してしまうことを示しており、臨床上注意を要すると思われた。

文 献

- 1) Tan, E. G., Cohen, A. S., Fries, J. F. et al. : The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 25 : 1271~1277, 1982.
- 2) Yokohari, R., Tsunematsu, T. : Application, to Japanese patients of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 28 : 693~698, 1985.
- 3) James, S. P., Fiocchi, C., Graeff, A. S. et al. : Phenotypic analysis of lamina propria lymphocytes : Predominance of helper-inducer and cytolytic T cell phenotypes and deficiency of suppressor-inducer phenotypes in Crohn's disease and control patients. *Gastroenterol.*, 91 : 1483~1489, 1986.
- 4) 高橋一郎・飯島英樹・岸 大輔・他 1 名 : 消化管免疫機構の破綻 : 疾患モデルマウスからうかがう炎症性腸疾患の病理。炎症, 19 : 19~24, 1999.
- 5) 樋渡信夫・後藤由夫 : Inflammatory bowel disease. 合併症とその対策。日本臨床, 46 : 289~297, 1988.
- 6) Duerr, R. H., Targan, S. R., Randers, C. J. et al. : Neutrophil cytoplasmic antibodies. A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterol.*, 100 : 1385~1391, 1991.
- 7) Scholrr-Lesnik, B., Brandt, L. J. : Selected rheumatologic and dermatologic manifestation of inflammatory bowel disease. *J. Am. Gastroenterol.*, 83 : 216~223, 1988.
- 8) Burgdorf, W. : Cutaneous manifestation of Crohn's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 5 : 689~695, 1981.
- 9) Greenstein, A. J., Janowitz, H. D., Sachar, D. B. : The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis : a study of 700 patients. *Medicine*, 55 : 401~412, 1976.
- 10) 當間由子・落合豊子・藤田日出男・他 3 名 : 多発性口腔内アフタ, 結節性紅斑様皮疹を初発症状としたクローン病について, 皮膚臨床, 33 : 1397~1401, 1991.
- 11) 武田 功・五十嵐哲・大柳裕登・他 5 名 : 膠原病様症状で発症した Crohn 病の 1 例。日消病会誌, 90 : 1590~1594, 1993.
- 12) Buchman, A. L., Wilcox, C. M. : Crohn's dis-

- ease masquerading as systemic lupus erythematosus. *South. Med. J.*, 88 : 1081~1083, 1995.
- 13) 藤森十郎・吉野慎一・森重登志雄・他 3 名 : 慢性関節リウマチの経過中に SLE と Sjögren 症候群さらに Crohn 病を併発した 1 例. *リウマチ*, 27 : 294~300, 1987.
- 14) Nogata, M., Ogawa, Y., Hisano, S. et al. : Crohn's disease in systemic lupus erythematosus : a case report. *Europ. J. Pediat.*, 148 : 525~526, 1989.
- 15) Johnson, D. A., Diehl, A. M., Finkelman, F. D. et al. : Crohn's disease and systemic erythematosus. *Am. J. Gastroenterol.*, 80 : 869~890, 1985.
- 16) Hoffman, B. I., Katz, W. A. : The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus : a review of the literature. *Semin. Arth. Rheum.*, 9 : 237~247, 1980.
- 17) Gladman, D. D., Ross, T., Richardson, B. et al. : Bowel involvement in systemic lupus erythematosus ; Crohn's disease or lupus vasculitis? *Arth. Rheum.*, 28 : 466~477, 1985.
- 18) Kurlander, D. J., Kirsner, J. : The association of chronic "nonspecific" inflammatory bowel disease with lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.*, 60 : 799~813, 1964.
- 19) Mihas, A. A., Dasher, C. A. : Pericarditis associated with granulomatous colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 68 : 494~497, 1977.
-