薬剤投与を契機に間質性肺炎，血管炎を併発した 全身性エリテマトーデスの一例

畠山 牧男・溝口 義明・隅谷 護人・狩野 庄吾
若山 宏*・二ノ村 信正*・斉藤 建*

Systemic lupus erythematosus with interstitial pneumonitis and systemic angiitis

Makio Hatakeyama, Yoshiaki Mizoguchi, Morito Sumiya, Shogo Kano,
Hiroshi Wakayama*, Nobumasa Ninomura*, Ken Saito*

*Division of Clinical Immunology, Department of Medicine, and
Department of Pathology*, Jichi Medical School.*

【Summary】

A case of SLE with simultaneous occurrence of interstitial pneumonitis and systemic angiitis after administration of antibiotics and antituberculous drugs is reported.

A 24-year-old woman developed fever and arthralgia during her first pregnancy. On admission in April 1980, she had a mild proteinuria, casturia, hypergammaglobulinemia, positive antinuclear antibodies, high titers of anti-DNA antibody and hypocomplementemia. Circulating immune complex was positive. Renal biopsy revealed mild mesangial proliferation and wire loop lesions in glomeruli. A diagnosis of SLE was made and prednisolone 40 mg daily was effective. In March 1982, fever relapsed when prednisolone was tapered to 10 mg daily. On the second admission, facial erythema was noted. Anti-DNA antibody was 304 U/ml (normal 10 U/ml), CH₅₀ 13.7 U/ml, CRP 2+ and the erythrocyte sedimentation rate 54 mm per hour. Prednisolone was increased to 30 mg daily. Fever subsided and titers of anti-DNA antibody decreased. In May 1982, fever, mononeuritis multiplex, dry cough and mild dyspnea developed when she was treated with Cefaclor for a carious tooth. In June, combination therapy with SM, INH and RFP was added because another SLE patient in the same ward was discovered to have pulmonary tuberculosis. Soon after psychosis, tremor and rigidity developed and dyspnea worsened. Blood gas analysis revealed severe hypoxemia and an X-ray film of the chest revealed diffuse interstitial infiltration in both lungs. Interstitial pneumonitis, CNS lupus and systemic angiitis were suspected. Pulse therapy with methylprednisolone was started with rapid improvement of hypoxemia and neurological symptoms. Interstitial pneumonitis relapsed again after slight reduction of prednisolone. The patient died after massive gastrointestinal bleeding and anuria.

At autopsy, subacute interstitial pneumonitis was observed in both lungs without evidence of cytomegalic inclusion body, Pneumocystis carinii or other opportunistic infections. Generalized angiitis in healing phase with adventitial fibrosis, intimal thickening, mural thrombosis, and ruptured internal elastic laminae was found in small arteries of kidneys, heart, liver, pancreas, spleen, small intestine, adrenal glands and ovaries. However, no evidence of angiitis was found in pulmonary arteries. Ruptured internal elastic laminae were found in the main coronary arteries.

This case represents a rare combination of interstitial pneumonitis and systemic angiitis in SLE, in which antibiotics and antituberculous drugs were implicated as triggering factors.

Key words : systemic lupus erythematosus,
interstitial pneumonitis,
systemic angiitis

【概 要】

SLE で薬剤投与を契機に多発性単神経炎、間質性肺炎を発症し、剖検で肺と脳を除く全身の臓器に瘢痕期の血管炎を認めた 1 症例を経験した。症例は 26 歳、女性、24 歳時、多関節炎、発熱、蛋白尿にて発症し、SLE と診断。2 年後、抗生剤投与中に発熱、多発性単神経炎、乾性咳、呼吸困難出現。SM、INH、RFP 投与後さらに症状は増悪、精神・神経症状も出現した。ステロイド・パルス療法で軽快したが、減量中に再燃、2 ヶ月後死亡した。剖検では肺を除くほとんどすべての臓器に陳旧性の血管炎を認めた。本例は SLE 患者の血管炎、間質性肺炎の発症に薬剤が関与し、同じ誘因により発症しても臓器により異なった病態をとる可能性を示した点で重要と考えられた。また血管炎による中膜の破壊と弾性板の断裂は冠状動脈起始部にまで及んでおり、SLE の血管炎が冠状動脈起始部にまで及びうることを示した。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) に壊死性血管炎や間質性肺炎が合併することはよく知られている。今回、SLE の経過中に、抗生剤、抗結核剤投与を契機として血管炎と間質性肺炎を発症したと考えられる 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：26 歳、女性

主訴：発熱

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：昭和 55 年 1 月、妊娠 4 ヶ月目に多関節炎、発熱が出現。妊娠 8 ヶ月で死産、産後も下熱せず第 1 回入院。入院時現症では発熱以外は特記すべきことはなかったが、検査所見で、蛋白尿、各種円柱尿、 α -グロブリンの増加、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体高値、低補体血症を認め、血中免疫複合体も $C1q$ -binding 法で $32.0 \mu\text{g/ml}$ と高値であった。腎生検では糸球体にメサングウム細胞の

びまん性の増生を認め、基底膜の一部はワイヤー・ループ様を呈していた。SLE と診断、プレドニゾロン (以下 PSL) 40 mg/日 の投与により解熱し、尿所見も改善した。以後外来で経過観察していたが、PSL 10 mg/日 に減量した時点で再び発熱、58 年 3 月、第 2 回入院となった。

入院時現症：体温 39.0°C 。血圧 $132/90 \text{ mmHg}$ 。脈拍 $112/\text{分}$ 。整。呼吸数 $12/\text{分}$ 。顔面に蝶形紅斑を認めた。心、肺、腹部に異常所見はなく、神経学的にも異常はなかった。

入院時検査成績：貧血なく、白血球も正常であった。赤沈 1 時間値は 54 mm 、CRP $2+$ 。尿蛋白 0.4 g/日 で、円柱尿は認めなかった。肝機能、腎機能は正常。血清学的検査では抗核抗体陽性で抗 DNA 抗体は 304 U/ml と著増、 CH_{50} 、 C_3 、 C_4 はいずれも低下していた。HB 抗原、HB 抗体はいずれも陰性であった。胸部 X 線像は正常であった。心電図では V_1 で陰性 T 波を認めた。

臨床経過 (図 1)：PSL 30 mg/日 に増量し、解熱した。5 月中旬、う歯の抜歯のための前処置としてセクファクロルを投与したところ、発熱、手足の多発性単神経

戦、深部反射の左右不对称などの精神・神経症状も出現した。しかし薬剤投与時にショックはみられず、DIC (disseminated intravascular coagulation) の所見も認めなかった。間質性肺炎、血管炎、中枢神経系ループスの併発と考え PSL 120 mg に増量し、メチルプレドニゾロンによるパルス療法も行ったところ、いずれの症状も急速に改善した。

PSL を漸減し、60 mg/日にしたところより再び PaO_2 が徐々に低下した。Pneumocystis Carinii 肺炎合併の可能性を考え、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) を加えたが効果なく、再度パルス療法を行い、低酸素血症は改善した。しかし8月末よりまた PaO_2 が低下、胸部X線上也網状影は増強した (図2)。持続陽圧呼吸を行い肺所見は一時的に改善したが、9月再び PaO_2 が低下、下血、ショック、乏尿も加わり死亡した。

検査成績では入院時高値であった抗 DNA 抗体は PSL 30 mg/日の投与で急速に低下し、以後再び上昇はみられなかった。多発性単神経炎、間質性肺炎発現時に好酸球増加や IgE の増加はみられなかったが血清 GOT, GPT, は 100 U/ml 台に軽度上昇した。腎機能の低下は死亡直前まで認められなかった。一方血清 LDH 値は多発性単神経炎、間質性肺炎発現時に 1,000 U/ml まで上昇、その後一時低下したが、PSL の減量とともに再び上昇、死亡前には 5,000 U/ml 台まで上昇した。アイソザイムでは $\text{LDH}_{2,3}$ の増加がみられた。また間質性肺炎の発現時、および再燃の時期に一致して末梢血中に赤芽球の著明な出現をみ、leucoerythroblastosis の所見

を呈した。9月はじめには末梢血中に巨核球も出現した。

剖検所見：肺は硬く、組織学的には肺胞管壁に沿う硝子膜形成と、炎症性細胞浸潤によるびまん性肺胞壁肥厚を認め、亜急性間質性肺炎と診断した (図3)。Pneumocystis Carinii や巨細胞封入体は認められなかった。間質性肺炎以外の主要な所見は、中膜の破壊と弾性板の断裂を伴う陳旧化した血管炎を、腎、心、肝、脾、膵、小腸、副腎、卵巣の臓器内小動脈に認めたことである。腎

図2：胸部X線像 (昭和57年8月)
両肺野にはびまん性に網状影の増強を認め、右横隔膜の挙上を認める

図3：肺でみられた間質性肺炎
肺胞壁の肥厚と硝子膜形成の認められる典型的間質性肺炎である
(30倍, Azan-Mallory 染色)

図 4 腎動脈に認められた陳旧性血管炎

左下方の腎小葉間動脈起始部は中央で小動脈瘤状に拡張し、左上方で内弾性板は断裂し、中膜は完全に消失している。この部および右中央のこれに続く動脈内膜は著明に肥厚しているが、弾性線維の新生はない。炎症性細胞浸潤はほとんどなく、瘢痕化した動脈炎であるが、それほど古いものではない。(70 倍, EVG 染色)

図 5: 右冠状動脈起始部に認めた中膜の消失

右冠状動脈起始部中央部で弾性線維、中膜の平滑筋細胞はほとんど消失し、そこに線維化が認められ、内膜は著明に線維性に肥厚している。(40 倍, EVG 染色)

動脈では弓状動脈、小葉間動脈に中膜の破壊を伴う陳旧性血管炎を認め、一部は小動脈瘤状に拡張し、器質化された血栓による内膜の著明な肥厚を認めた(図4)。冠状動脈では中膜の破壊は冠状動脈起始部にまで及んでいた(図5)。肺動脈には明らかな血管炎はなかった。脳に明らかな血管炎はなかったが、小脳、脳幹部には小数のグリア結節が認められた。糸球体病変は腎生検時より進行していた。

III. 考 案

本症例は、ARA の 1982 年改訂 SLE 診断基準で 6 項目を満足する SLE である。

剖検で認められた血管炎はフィブリノイド変性や細胞浸潤はみられず、弾性板の断裂、中膜の破壊と線維化、内膜の線維性肥厚はあるが、弾性線維の新生はいまだみられず、Arkin¹⁾ らのいう壊死性血管炎のⅢ期とⅣ期の

中間に位置する所見であった。壊死性血管炎の局所病変はステロイド治療により急速に治癒、瘢痕化に向かうとされ²⁾、本例も2ヵ月間にわたる大量ステロイド療法が病像を修飾した可能性が高い。本例においても認められた血管炎はその病理像において多発性結節性動脈炎の癒痕期の血管炎と区別し難いが、原疾患が SLE であると、最近、多発性結節性動脈炎の病因との関連で注目されている HB 抗原、HB 抗体も陰性であることより、SLE に合併する血管炎と考えるべきと思われる。血管炎の部位は臓器内の中・小動脈レベルを主としていたが、冠狀動脈では起始部にまで弾性板の断裂を伴う中膜の破壊が認められた。一般に SLE でみられる壊死性血管炎は臓器内の中・小動脈に主にみられ、大動脈やこれより直接分枝する動脈にみられることはほとんどないといわれる³⁾。しかし冠狀動脈起始部に弾性板の局所的な断裂を認めた報告もあり⁴⁾、まれには SLE で血管炎が冠狀動脈起始部にまで及ぶことを示している。

肺では亜急性間質性肺炎の所見を認めたが、日和見感染を思わせる所見はなく、また肺動脈には大循環系にみられたような血管炎はみられなかった。

本例で剖検時認められた間質性肺炎、血管炎はいつ発症したと考えるべきであろうか、間質性肺炎を思わせる乾性咳、呼吸困難、および血管炎の存在を疑わせる多発性単神経炎、発熱は抗生剤セファクロルの投与とともに発現し、さらに SM、INH、REP の投与後に急速に増悪している。この時期に薬剤投与を契機に間質性肺炎と、新たな血管病変が出現したと推定される。

薬剤が間質性肺炎や血管炎をおこすことはよく知られている。本例で発症への関与が考えられるセファクロルでは報告はないが、同じセファロsporin系のセファレキシンやセファロチンナトリウムによる薬剤性肺臓炎の報告があり、INH でも報告されている。一方 SM、INH は薬剤誘起性 SLE を惹起することが知られ、RFP はステロイド剤の半減期を短縮することにより、寛解中のネフローゼ症候群や SLE に再燃をもたらすことが報告されている^{6,7)}。

したがって、本例では、薬剤自体が血管炎や肺臓炎をおこしたか、あるいはこれらの薬剤が SLE の再燃をもたらした血管炎や肺臓炎を誘発したと考えるべきかいずれとも断定し難い。しかし、一般に薬剤過敏症でみられる好酸球の増加などみられず、また本例の血管炎は臓器内の中・小動脈を主体としており、主として細小血管を場とする過敏性血管炎の型をとる薬剤による血管炎⁸⁾よりも、SLE による血管炎を発症したと考える方が妥当と思われる。ただし多発性単神経炎、間質性肺炎発症時に

抗 DNA 抗体の再上昇はみられず、抗 DNA 抗体が高値をとる型での SLE の再燃ではなかったことを示している。

共通の誘因による発症と考えられるのに、肺では間質性肺炎を生じたが血管炎はみられず、一方、大循環系動脈では広汎に血管炎がみられた。またすでに存在したループス腎炎は、多発性単神経炎、間質性肺炎発症時に臨床的に増悪を認めなかった。同じように免疫複合体の関与が考えられている発症機序によっても臓器により異なった病態が発生しうること示している。細田⁹⁾らは SLE において大循環系に分布する壊死性血管炎は肺動脈系を侵すことが少ないと述べ、長沢⁹⁾はループス腎炎と壊死性血管炎では関与する免疫複合体の大きさが異なるとしている。われわれの症例もループス腎炎発症時は C_{1q}-binding 法で免疫複合体は高値であったが、多発性単神経炎、間質性肺炎発症時は軽度の増加にとどまっていた。

ほぼ同時期に発症したと考えられ、ステロイド・パルス療法とともに良好に反応しながら、間質性肺炎のみがステロイド剤減量とともに再燃した。剖検でも血管炎はすでに癒痕・治癒化していたが、間質性肺炎は線維化傾向はみられず亜急性の状態にとどまっていた。Oku¹⁰⁾はステロイド減量中に発症したループス肺炎で、肺生検でも感染の所見を認めず、ステロイド増量により治癒した例を報告している。間質性肺炎は血管炎に比べステロイド減量中に再燃しやすいことが考えられ、SLE による間質性肺炎のステロイド治療上注意すべきであろう。

検査所見と臨床経過との関連において、間質性肺炎の経過ともっともよい相関を示したのは血清 LDH、とくに LDH_{2,3} の増加であった。これは原因不明の間質性肺炎ではすでに知られているが¹¹⁾、SLE でみられる間質性肺炎においても血清 LDH はよい指標となりうると思われる。

興味あることは、間質性肺炎の発症時、再燃時に一致して末梢血中に赤芽球の出現をみ、leucoerythroblastosis の像を示したことである。血液学的には溶血の所見はなく、骨髓にとくに異常はみられなかった。leucoerythroblastosis は骨髓線維症や癌の骨髓転移のほか、膠原病、慣性肺疾患、薬剤中毒などでもみられるという^{12,13)}。本例では、間質性肺炎による低酸素血症や ST 合剤などの薬剤によることも考えられるが、経過が必ずしも一致せず、アザチオプリン投与後に改善傾向を認めていることより、何らかの免疫学的機序が関与している可能性も否定できない。

本例は、SLE の血管炎を生前に診断することの困難さ

を示した。血管炎でみられる発熱、白血球増加、CRP 強陽性は感染症でもみられる。本症例でも PSL 30 mg/日の投与にかかわらず発熱をきたしたため、感染を考えた。SLE で中等量のステロイド剤を使用しながらも発熱がみられる場合、感染症のほかに血管炎の可能性も考えられ、多発性単神経炎などの血管炎の症状の有無に注意すべきと考えられた。

IV. おわりに

SLE の経過中に抗生剤、抗結核剤の投与を契機に血

管炎、間質性肺炎をほぼ同時期に発症したと考えられる症例を報告した。

剖検にて、瘢痕化した壊死性血管炎が全身各臓器に認められたが、肺では血管炎は認められず、亜急性間質性肺炎が認められた。

冠状動脈起始部に中膜の破壊と内弾性板の断裂を認め、血管炎は冠状動脈起始部にまで及んだと考えられた。

文 献

- 1) Arkin, A. : clinical and pathological study of periarteritis nodosa. A report of five cases, one histologically healed. *Am. J. Pathol.*, 6 : 404-431, 1930.
- 2) 細田泰弘 : 血管炎診断のための生検, *Medicina*, 16 : 2111-2114, 1971.
- 3) Hosoda, Y. : Angitis in SLE. A clinicopathological study. *リウマチ*, 20 : 171, 1980.
- 4) 柴田整一, 他 : 経過の長短による SLE 血管炎の形態像の分析—2 剖検例の検索, 厚生省特定疾患, 系統的血管病変に関する調査研究班, 1981 年度報告書, p 387-392.
- 5) 本間日臣, 轟 葉子 : 薬剤性肺臓炎と過敏性肺臓炎. *日本臨床*, 41 : 519-529, 1983.
- 6) Hendrickse, W., Mickiarnan, J. : Rifampicin-induced non-responsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome. *Br. Med. J.*, I (6159) : 306, 1979.
- 7) 吉井昭夫・他 : RFP の steroid catabolism 亢進作用により steroid の大量投与を余儀なくされた SLE の一例. *日本内科学会第 325 回関東地方会発表*.
- 8) Mullick, F.G., et al. : Drug related vasculitis Clinicopathologic correlations in 30 patients. *Human pathology*, 10 : 313-325, 1979.
- 9) 長沢俊彦, 吉田雅治 : RA, MRA, PSS, SLE 症例の血中免疫複合体 (CIC) サイズの分析. 厚生省特定疾患, 系統的血管病変に関する調査研究班, 1981 年度報告書, p 319-324.
- 10) Oku, H., et al. : Fulminant pneumonitis developed during the middledose corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus. *Osaka City Medical Journal*, 2 : 145-149, 1980.
- 11) 岡野 弘・他 : 原因不明のびまん性間質性肺炎における血清 LDH, LDH Isozyme および血清 IgA 値について. *日胸疾会誌*, 16 : 705-710, 1978.
- 12) Weick, J.K., Hagedorn, A.B., Linman, J.W. : Leucoerythroblastosis : Diagnostic and prognostic significance.
- 13) Wintrobe, M.M. : Neoplastic disorders of the haematopoietic system : The leukemia, polycythemia vera, and myelofibrosis; chap 66. *Clinical Hematology* (Wintrobe, M.M. ed. 8th ed.), Lea & Febiger, Philadelphia. 1981, p 1615-1630.