比較的急速に腎不全に至った高齢者 SLE の 1 症例

保元 徳宏 有馬 省哉* 北本 康則* 片山 則孝

中山 真人* 梅田 照久* 佐藤 辰男*

八代総合病院内科 熊本大学第 3 内科*

(平成 1 年 9 月 4 日受付, 同 2 年 2 月 20 日受理)

key words : 高齢者 SLE, 免疫複合体, ネフローゼ症候群, DFPP

〈要旨〉

全身性エリテマトーデス (SLE) は, 20 歳代をピークとし, 女性に多くみられる疾患である。今回我々は, ネフローゼ症候群から比較的急速な経過をたどり腎不全となり, 薬物療法と, DFPP により透析を離脱させ得た高齢者 SLE の 1 症例を経験した。高齢発症 SLE は若年発症 SLE と比べ特殊な病型を呈し早期診断が困難な例が多い。本症例では, 関節炎, 漿膜炎に加え, 激しい腎障害を呈し高齢者 SLE には珍しいことと考えられた。また血清学的検査では, 補体の著しい低下は認めなかったが, 血中免疫複合体値と腎障害度が相関すると考えられた。DFPP は免疫複合体量の多い SLE 患者ならびに, 免疫抑制剤の副作用の出易い高齢患者では, 試みるべき治療法の一つとして考慮すべきと考える。

An aged SLE patient with rapidly progressing renal failure

Naruhiro Yasumoto, Seiya Arima*, Yasunori Kitamoto, M. D.*, Noritaka Katayama, M. D., Mahito Nakayama, M. D.*, Teruhisa Umeda, M. D.*, Tatsuo Sato, M. D.*

The Division of Nephrology, Yatsushiro General Hospital; The Third Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-systemic disease occurring predominantly in young women. The diagnosis of SLE is especially difficult in patients older than 50 years because the characteristic clinical manifestations are lacking. In aged SLE patients, arthritis, pleuropericarditis and muscle weakness are frequently observed, but severe renal lesions rarely exist. We report the case of a 65-year-old man who suffered from rapidly progressive glomerulonephritis which caused renal insufficiency. Renal biopsy specimen showed diffuse glomerulonephritis with active necrotizing lesions (Class IV-b WHO classification).

Circulating immune complexes were elevated, as detected by C1q solid phase ELISA, but the complement levels were normal and anti-DNA antibodies were not observed. He was administrated orally 20 mg/day of prednisolone and 50 mg/day of azathioprine, and treated by double filtration plasmapheresis (DFPP) once a week. These therapies were effective and he required no more hemodialysis. In this patient, the concentration of circulating immune complexes seemed to correlate with the renal damage. DFPP improved his renal function, probably by eliminating these immune complexes.

緒言

全身性エリテマトーデス (SLE) は, 発症のピークが 20 歳代にあり, 60 歳代以降の発症は数%に過ぎず, かつ高齢者の場合は腎不全に至る例は少ないといわれている。今回, 比較的急速な経過を辿り, 腎不全に至った 66 歳男性の 1 例を経験したので報告する。

症例: 66 歳, 男性。

主訴: 蛋白尿, 浮腫ならびに腹水。

既往歴: 昭和 59 年より多源性 PVC, 昭和 61 年より高尿酸血症に罹患。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 約 10 年前から顕微鏡的血尿があったが放置していた。昭和 62 年 11 月, 初めて蛋白尿を指摘された。昭和 63 年 3 月には, 高血圧 (160/90 mmHg) を呈し, 同

保元 徳宏 八代総合病院内科

〒866 八代市松江城町 2-26 (0965-32-7111)

年6月にはネフローゼ状態となり、翌7月には、約1年前よりみられていた多関節痛が増悪したが、2週間ほどで自然寛解をみた。この頃より BUN, Cr 値の上昇がみられ、近医に入院したが、ネフローゼ状態が進行し、呼吸困難、腹部膨満が出現したため、10月8日、当院内科へ入院した。

来院時現症：身長 160 cm, 体重 59 kg, 体温 36.9°C, 血圧 168/74 mmHg, 脈拍 72/min 整。意識は清明。眼瞼結膜に貧血著明。眼球結膜に黄染なし。胸部では心音、呼吸音ともに異常なく、腹部では腹水著明。肝、脾は触知せず、下肢に中等度の浮腫を認めた。

眼底は KW-III, 胸部 X線写真にて pleural effusion を認めた。CTR は 53% であった。

心 echo 上、心嚢液貯留を認め、腹部 echo では腎の萎縮はなく、腹水貯留を中等量認めたが、肝、脾腫は認められなかった。

入院時検査成績：表に示すごとく、著明な貧血と1日8gの蛋白尿を認め、血沈の促進も認められた。胸水は、比重 1.016, 蛋白 3.5 g/dl で浸出性であった。血液生化学的検査では、TP が 4.5 g/dl, Alb が 2.2 g/dl と低下し、BUN が 52.6 mg/dl, Cr が 4.3 mg/dl と上昇し、PSP の低下と CCr が 9.8 ml/min と著しく低下していた。血清学的には梅毒反応陰性で、LE test 陰性、抗核抗体 320 倍と陽性、抗 DNA, 抗 Sm, 抗 RNP の各種抗体はともに陰性であった。C3, C4 および CH50 の著明な低下は認められず、またクリオグロブリンも陰性であったが、免疫複合体 (C1q 固相法) が 99.9 µg/ml と著増していた。

以上、関節炎、漿膜炎、腎障害の存在、抗核抗体陽性など、ARA の診断基準 11 項目中 4 項目を満たしたため、全身性エリテマトーデスと診断した。

入院後 12 日目に開放腎生検を行った。光顕像では、PAS 染色でメサングウム細胞の増殖と、wire loop lesion を認め、蛍光抗体法の所見は IgG, IgM, IgA, C1q, C3 が糸球体基底膜およびメサングウム領域に granular に染色された。電顕像では、subendothelial lesion に強い deposit を認めた (図 1 a, b, c)。以上より、diffuse proliferative lupus nephritis (WHO 分類で IV b) と診断した。

臨床経過：入院後 20 日目には、BUN 81.8 mg/dl, Cr 8.5 mg/dl と腎機能の悪化を来し、乏尿、呼吸困難 (pleural effusion の増悪)、食欲不振、心不全状態を来したため HD を導入した。SLE に対しては、66 歳と高齢であること、および高度の腎不全状態となっていることを考慮して、プレドニゾロン 20 mg/日の経口投与と、一次膜にアサヒ AP05H®, 二次膜にカスケードフロー AC

表 Laboratory data on admission

Urinalysis	: pH 5.0, Pro (3+), OB (3+), GU (-), Ket. (-), U-bil (±), bil (-)			
Peripheral blood	: WBC 6,400/µl (st 19 seg 49 Eo 1 Ba 1 Mo 3 ly 26) RBC 217×10 ⁴ Hb 7.1 g/dl Ht 20.2 % Plt 25.6×10 ⁴			
ESR	: 100/177 mm			
CRP	: 1.9 mg/dl			
Pleural effusion	: SG 1.016, Pro 3.5 g/dl, Rivalta's test (+)			
Blood chemistry	TP	4.5 g/dl	Na	142 mEq/l
	Alb	2.2 g/dl	K	3.2 mEq/l
	T-Bil	0.1 mg/dl	Cl	114 mEq/l
	LDH	466 IU/l	Ca	7.2 mg/dl
	T-Chol	230 mg/dl	Pi	5.2 mg/dl
	BUN	52.6 mg/dl	BS	85 mg/dl
	Cr	4.3 mg/dl		
	UA	8.9 mg/dl		
Serological findings	STS	(-)	ANA	320
	HBsAg	(-)	anti DNA-Ab	9.4 U/ml
	IgG	1,046 mg/dl	anti SM-Ab	(-)
	IgA	226 mg/dl	anti RNP-Ab	(-)
	IgM	72.8 mg/dl	anti SS-a Ab	(-)
	LE test	(-)	anti SS-B Ab	(-)
	C3	53 mg/dl	Cryogloblin	(-)
	C4	41 mg/dl	circulating	
	CH 50	36.1 U/ml	Immune complex	99.9 µg/ml
PSP test	: 15'	1 %	Total	9 %
CCr	: 9.8 ml/min			

1740® を用いた二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) を 1 回/週の割合で開始した (図 2)。約 3 週間後には、心嚢液および胸水の消失と尿中蛋白の減少をみたが、免疫複合体の DFPP 前値は依然として高値を示したため、導入後 5 週目からアザチオプリン (Aza) 50 mg/日を追加投与した。7 週目には乏尿状態から脱し、透析回数も週 3 回から週 2 回へ減らすことが出来た。さらに、8 週目から Aza を 100 mg/日に増量したところ、10 週目ごろより顆粒球減少症を呈し、微細網状陰影を伴った肺炎を合併したため、SLE に対する治療は一時中止した。顆粒球減少の回復を待って、Aza 50 mg/日とプレドニン 40 mg/日からの漸減療法を行い、15 mg/日で維持したところ、最終的に CCr は 19.4 ml/min まで回復させ得た。

考察

全身性エリテマトーデスは、若い女性の疾患として知られ、60 歳以上の発症は 2 ~ 5 % 程度にすぎない¹⁻³⁾。しかも高齢発症 SLE 患者の特徴としては、発症が穏やかで軽症者が多く、腎障害の出現率も若年者に比べて低いといわれている⁴⁾。

柏崎ら⁵⁾は、45 歳以上の高齢発症 SLE は発熱、レイノー現象、脱毛、重症腎障害を呈することは少なく、漿膜炎が高頻度にみられ、抗 DNA 抗体価が低く、抗 RNP

図 1a Light microscopy of the renal biopsy specimens showing wire loop lesion (→) and mesangial proliferative glomerulonephritis

図 1c Electron microscopy of the renal biopsy specimens showing diffuse subendothelial deposits and foot process fusion

図 1b Granular IgG deposition are positive in immunofluorescence

抗体の陽性率が低いとし、西間木ら⁹⁾も諸家の報告を検討し、蝶形紅斑や重症腎障害が少なく、胸/心膜炎、レイノー症状、筋症状などが多く、抗 DNA 抗体や抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体が高値を示す例は少ないとしている。

今回の症例では、血清学的には抗 DNA 抗体の力価が低く、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体も陰性であり、C3 の著しい低下もみられなかった。これらは高齢者 SLE に特徴的な血清反応と一致している。しかしながら、免疫複合体 (C1q 法) は高値を示した。補体価の低下が著しくなく、抗 DNA 抗体価も正常範囲内にあるにも拘わらず、なぜ CIC 値が高値となっていたかについては、免疫複合体の測定法の問題、抗 DNA 抗体が DNA 抗原と結合して抗原抗体複合物を形成し、消費されていた可能性、さらに免疫複合体を形成する抗体クラスの補体結合性の問題などが考えられようが、文献的に、SLE では、免疫

複合体の検出率と疾患の活動性はよく相関する^{9~12)}としており、今回の症例の場合も、激しい腎炎像、高免疫複合体値、ならびに抗 DNA 抗体や補体価の値からみて、免疫複合体値が腎病変の活動性を示すものと考えられた。また寛解導入後の C3 値は 73 mg/dl であり、活動期には C3 値が低下していたと retrospective に判断された。本例は、蝶形紅斑の出現の既往はなく、かなりの胸/心膜炎がみられ、これも高齢者 SLE の特徴と一致していた。しかし、比較的短期間にネフローゼ状態から腎不全に移行した経過は、血清学的所見に反して高齢者 SLE には珍しいことと思われた。

このような腎障害に関しては、市川ら¹³⁾は、1/Cr の傾斜が 0.1 dl/mg/月以上の場合、PSL 60 mg/日以上での投与を行えば、腎機能の悪化を阻止しようとしている。今回の症例の 1/Cr の変化をみると、0.14~0.16 dl/mg/月であり、診断が早期になされていたなら、ステロイド療法や、免疫抑制療法により腎不全を回避することが出来たかも知れない。臨床症状の発現から当科へ入院するまで 10 か月を要し、その間、腎生検などの積極的診断がなされなかったことが悔やまれる。いずれにせよ高齢発症の SLE は、若年発症のそれに比べ、特異な病型を呈し、早期診断が困難な例が多いとされているが、関節症状を訴える高齢者腎障害患者では、鑑別すべき疾患の一つとして重要であると考えられる。

最後に、今回ステロイド療法に加えて DFPP を併用したことで、結果的には CCr を 5.0 ml/min から 19.4 ml/min へと改善し得た。雨宮ら⁹⁾は、ループス腎炎患者に DFPP を 4~8 回行い CCr の改善をみたと報告している。鹿野ら¹⁴⁾も、ループス腎炎患者 7 例にステロイド量を

図 2 The clinical course and treatment details of patient

変更せず、DFPP を施行し、うち 4 例に CCr の改善を得たとしている。阿岸ら¹⁵⁾によれば、ループス腎炎に対する DFPP は、血中抗 DNA 抗体価ならびに血中免疫複合体濃度の低下を介し、腎機能の改善効果が認められるものの、未だ長期的予後についての結果は得られていないという。今回の症例では、低補体血症を示さず、抗 DNA 抗体も高値を示さないという高齢者 SLE の特徴があり、治療効果を免疫複合体濃度 (C1q 法) で判断したため、DFPP を計 15 回と比較的長期間にわたり行った。さらにステロイド療法との併用で行ったため、正確な評価は困難であるが、本法は、免疫抑制剤などで副作用の出現し易い高齢発症 SLE で、しかも免疫複合体量の多い例には試みてよい方法の一つとして、考慮すべきであると考えた。

まとめ

1. ネフローゼ症候群を呈し、比較的急速に腎不全に至った、66 歳の男性 SLE 患者の 1 例を報告した。
2. 血清学的検査では、高齢者発症 SLE の特徴を呈していたが、高齢者には稀とされる高度の腎障害を呈した。
3. 本症例では、免疫複合体値が腎病変の活動性を示す指標となったと考えられた。
4. 高齢者といえども、関節症状、漿膜炎を訴える腎障害患者では、SLE の鑑別が必要である。
5. 本症例では、PSL, Aza による免疫抑制療法と血液透析、および DFPP の併用を行い、腎機能の改善を見た。

文献

- 1) Dubois EL, Tuffanelli DL : Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. JAMA 190 : 104-111, 1964
- 2) Estes D, Christian CL : The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine 50 : 85-95, 1971
- 3) Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzesh S, Dubois EL : Systemic lupus erythematosus-Survival patterns : Experience with 609 patients. JAMA 245 : 934-938, 1981
- 4) Wilson HA, Hamolton ME, Spyker DA, Brunner CM, O'brien WM, Davis JS, Winfield JB : Aged influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 24 : 1230-1235, 1981
- 5) 柏崎貞夫, 吉井昭夫, 三ッ木紀人, 岡田 純, 飯国彌生 : 加齢と SLE の病像. 臨床免疫 15 : 207-214, 1983
- 6) 西間木友衛, 粕川禮司 : 高齢者膠原病の臨床像の特徴. 臨床成人病 18 : 308-311, 1988
- 7) 岩本幸子 : Immune complex の生物学的活性と抗原特異性. 日本臨床 42 (春季臨時増刊号) : 281-288, 1984
- 8) 吉野谷定美 : 自己抗体と組織障害. Med Immunol 14 : 777-781, 1987
- 9) 雨宮秀博 : 全身性紅斑性狼瘡に対する血漿交換法に対する効果に関する臨床的研究. 日腎会誌 24 : 205-218, 1982

- 10) 和田博義：免疫学的諸検査. 日本臨床 46：137-141, 1988
- 11) 吉田雅治, 斉藤元章, 辻 正人, 有村義宏, 福島昭典, 井上明夫, 中村公正, 北本 清, 長沢俊彦：急速に末期腎不全へ進行するループス腎炎の臨床的検討. 日内会誌 74：78-87, 1985
- 12) Yen JH, Liu HW, Lin SF, Chen JR, Chen TP：Circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. Kaohsiung J Med Sci 4：565-573, 1988
- 13) 市川陽一, 田中広寿, 山田秀裕, 赤真秀人, 篠沢妙子, 松下庸次：SLE 治療における免疫抑制薬の再評価. 臨床免疫 20：303-310, 1988
- 14) 鹿野昌彦, 丹羽豊郎：SLE における血漿交換療法 (DFPP). 日内会誌 75：152, 1985
- 15) 阿岸鉄三：二重濾過血漿分離交換法と慢性腎不全. 総合臨床 136：377-383, 1987