症例報告

維持透析中にアスペルギルス塞栓により出血性脳梗塞を引き起こした活動性全身性エリテマトーデスの1例

武田 敏也 今田 聡雄 堀内 篤 木村 雅友*
 前倉 俊治* 橋本 重夫* 秋山 隆弘** 栗田 孝**
 近畿大学第3内科 同第2病理* 同泌尿器科**

key words : 血液透析, 全身性エリテマトーデス, アスペルギルス, 脳梗塞, 副腎皮質ステロイド剤
 〈要旨〉

症例は37歳の男性で1989年10月にネフローゼ症候群と診断されて治療を受けていた。その後腎機能の低下がみられ、1992年7月から末期腎不全のために血液透析療法が開始された。1994年10月に母親を提供者として生体腎移植を希望し当院へ転院してきた。慢性腎不全の基礎疾患を知る目的で諸検査を施行した。その結果、全身性エリテマトーデス(SLE)由来の腎不全であると診断した。また同時にSLEの活動性が認められ、ステロイドパルス療法を含む副腎皮質ステロイド療法と免疫吸着療法を施行した。血清補体価、抗DNA抗体価とともに改善傾向がみられたが1994年12月外泊後に肺炎、出血性脳梗塞を併発し17日後に死亡した。剖検によって中大脳動脈のアスペルギルス塞栓による出血性脳梗塞を認めた。一般的にSLE症例では脳血管障害の合併は少ないが、その中では閉塞性脳血管障害が約半数以上を占めている。本症例のようにSLEに合併した中枢神経系アスペルギルス症の報告は特に少ないと思われるので、文献的考察を加えて検討した。

A case of active systemic lupus erythematosus during hemodialysis complicated by hemorrhagic cerebral infarction due to aspergillus embolization

Toshiya Takeda, Akio Imada, Atsushi Horiuchi, Masatomo Kimura*, Shyunji Maekura*, Shigeo Hashimoto*, Takahiro Akiyama**, Takashi Kurita**

Third Department of Internal Medicine, Second Department of Pathology*, Department of Urology**, Kinki University School of Medicine

A 37-year-old man was admitted to Kinki University Hospital for renal transplantation. He had a history of nephrotic syndrome for 32 years. Hemodialysis had been instituted two years prior to admission because of gradually deteriorating renal function. On admission, a diagnosis of active systemic lupus erythematosus (SLE) was made on the basis of the results of various blood studies and the physical findings, and the patient was placed on corticosteroid pulse therapy. His serum complement activity and anti-DNA antibody titers subsequently decreased, but his condition suddenly deteriorated and he died of pneumonia and hemorrhagic cerebral infarction. Autopsy revealed extensive hemorrhagic cerebral infarction due to aspergillus embolization. Cerebrovascular disorders are rarely detected in SLE. When found they are obliterative in approximately 50 percent of the cases. Aspergillosis of the central nervous system in SLE, as occurred in this patient, is rarely reported.

緒言

全身性エリテマトーデス(systemic lupus

erythematosus, SLE)は、代表的な自己免疫疾患の一つで、原因不明の全身の多臓器障害をきたす

武田 敏也 近畿大学第3内科 〒589 大阪狭山市大野東 377-2 (0723-66-0221)

〔受付：平成7年8月14日，受理：平成8年1月25日〕

表 Laboratory findings

(末梢血検査)		UN	139 mg/dl	IgA	22 mg/dl
WBC	$9.8 \times 10^3 / \mu l$	Cr	14.6 mg/dl	IgM	100 mg/dl
stab	4%	Na	134 mEq/l	IgD	12.8 mg/dl
seg	82%	K	5.3 mEq/l	IgE	124 IU/ml
lympho	7%	Cl	95 mEq/l	C3	22 mg/dl
mono	6%	Ca	9.9 mg/dl	C4	9 mg/dl
RBC	$3.82 \times 10^6 / \mu l$	P	2.4 mg/dl	CH50	12.0 CH50 U/ml
Hb	10.1 g/dl	T-Chol	172 mg/dl	LE 細胞 (+)	
Ht	32.7%	GOT	24 IU/l	抗核抗体：diffuse and shaggy pattern	
Plt	$17.1 \times 10^4 / \mu l$	GPT	103 IU/l	抗 DNA 抗体 (RIA)：90 IU/ml 以上	
(血沈)		LDH	210 IU/l	抗 Sm 抗体：陰性	
	44 mm/hr	ALP	255 IU/l	抗 RNP 抗体：陰性	
(生化学検査)		(血清学的検査)		抗カルジオリビン抗体：1.2 U/ml 以下	
TP	6.6 g/dl	CRP	2.3 mg/dl		
Alb	3.3 g/dl	IgG	2,815 mg/dl

図 1 Clinical course

慢性炎症性疾患と定義されている。SLE の治療を行う場合、副腎皮質ステロイド (以下ステロイド) 剤が最も基本的な治療薬であり、抗炎症および免疫抑制の目的で投与される。しかしステロイド剤の投与による感染症などの副作用が発現し、臨床的に問題となる場合が多い。今回、SLE の治療経過中に肺アスペルギルス症が発症し、その後、アスペルギルス塞栓が原因で広範囲な出血性脳梗塞を引き起こした症例を経験した。SLE では内因性血管障害を発症することが多いが、本症例はアス

ペルギルス塞栓という外因性の脳血管障害を起こした稀な症例であり、検討の意義があると考えられた。

症例

症例：37 歳，男性。

主訴：全身性浮腫。

既往歴：32 歳帯状疱疹，35 歳慢性腎不全。

家族歴：父腎疾患 (詳細は不明)，妹ネフローゼ症候群。

現病歴：1989 年 10 月頃に食欲不振，全身の浮

図 2 Chest x-ray film showed infiltration of the right lung with cavity formation. Marked increase in the size of heart shadow was also seen.

腫，尿量の減少がみられ，近医でネフローゼ症候群の診断で治療を受けていた。1992年7月に末期腎不全になったために血液透析療法を導入され，以後週3回の維持透析療法が施行されていた。1994年10月に母親を提供者とした生体腎移植を目的として当院泌尿器科に転医入院した。入院時に腎不全の基礎疾患を知る目的で施行された諸検査成績でSLEと診断された。その後，SLEの活動性判定基準で活動性が高いために同年11月21日治療目的で当科に転科した。

転科時理学的所見：身長160.4 cm，体重50 kg，意識清明，血圧162/104 mmHg，脈拍76/分，整，体温37.8°C，顔面の両頬部に蝶形紅斑，口腔粘膜に表在潰瘍，眼瞼結膜はやや貧血様，眼球結膜に黄染なし，心肺所見は異常なし，肝脾は触知せず，神経学的所見は異常なし。

転科時検査所見(表)：当科転科時にすでにプレドニゾロン(PSL)60 mg/日を14日間内服していたが，厚生省によるSLE判定基準¹⁾のうち，血清アルブミンの低値(3.3 g/dl)，低補体価(C3 22 mg/dl，C4 9 mg/dl，CH50 12.0 CH 50 U/ml)，血沈亢進(44 mm/hr)，抗DNA抗体(90 IU/ml以上)などがみられた。これらの成績と当科転科

図 3 CT of the brain on admission. A large low density area was seen in left brain.

時の臨床所見を考慮してSLEの活動性の高い病期であると考えた。

転科後経過(図1)：転科前からのPSL内服で抗DNA抗体，血清補体価などの改善が認められなかったため，selesorbを用いた抗DNA抗体の免疫吸着療法とmethylprednisolone 500 mgのミニパルス療法の併用を週1回施行した。12月22日には血清補体価，抗DNA抗体価ともに改善傾向が認められた(CH50 29.2 U/ml，抗DNA抗体価 9.2 IU/ml)。12月24日の外泊後，翌日から発熱がみられ，CRPの上昇と胸部X線写真で右肺下葉に浸潤像が認められたため，細菌性肺炎を疑い抗生剤(PIPC，AZT)を投与した。しかし，図2に示したように12月29日の胸部X線写真で同

図 4 Cut surface of the bilateral lungs. Right lower lobe showed pneumonia with abscess. Left lower lobe showed white pneumonia.

図 5 Cut surface of the brain showed hemorrhagic infarction of left putamen and globus pallidus.

部位に薄壁構造を有する浸潤影が出現したため、真菌感染の合併を考え抗真菌剤 (miconazole) を併用し、同時に PSL を漸減した。1月2日、突

図 6 A : The middle cerebral artery was occluded with a fungal embolus (HE, $\times 6.6$). B : Numerous hyphae were invading the vascular wall (Grocott's staining, $\times 40$).

然に意識障害、痙攣発作が発症し、頭部 CT 像で左半球被殻部に出血を伴う広範囲な脳梗塞が観察された(図3)。以後呼吸、血圧、輸液管理を行っていたが呼吸状態が徐々に悪化し、1月11日に死亡した。なお、入院経過中に血液、喀痰、咽頭培養を頻回に行ったが真菌は検出されなかった。

剖検所見 (AN-3186) : 肉眼では両側に淡黄色の胸水が少量存在し、右肺下葉に濃汁を伴った黄白色～褐色の化膿性病変が認められた。また、左肺下葉には白色で軽度弾性のある肺炎像が認められた(図4)。脳は左中大脳動脈が約 1.0 cm の長さにわたって拡張し、その部位の血管内腔は暗赤色の凝血塊物でほぼ閉塞していた。左大脳半球は基底核部を中心に前後に広い範囲にわたり出血性梗塞が認められた(図5)。腎は高度に萎縮していた。

組織学的には右肺の病巣部の主体は壊死、出血

で、その中に有隔壁で分枝の盛んなアスペルギルス菌糸や、無隔壁で直角に分枝するムーコル菌糸が認められた。アスペルギルスによる血管侵襲があり血栓形成も認められた。左中大脳動脈には、器質化血栓を伴ったアスペルギルスの増生があり、血管内腔を完全閉塞した状態であった(図6)。これらアスペルギルスは血管平滑筋を貫き、血管外へ浸潤していく像が明瞭に認められた。しかしElastica-van Gieson 染色で内弾性板は保たれていた。腭頭部にアスペルギルス微小膿瘍が認められた。腎は萎縮が高度で、ほとんどの糸球体が硬化像を呈していたが、残存した糸球体に基底膜の肥厚と wire-loop lesion が観察された(図7)。

考察

中枢神経系の真菌感染症の原因菌は、青山ら²⁾の報告によるとクリプトコッカス(21%)、ムーコル(7.5%)、アスペルギルス(4.5%)、カンジダ(2.7%)の順に多い。脳真菌症の原因は、大量の抗生剤投与、ステロイド剤投与、放射線療法、移植術後などの日和見的な感染が多いとされている³⁾。

中枢神経系アスペルギルス症は比較的頻度が少なく、一般的には肺に原発巣が認められ、その後血行性に波及したことが多い。そして脳に感染した場合には皮髄境界に病変を形成しやすいといわれている⁴⁾。Boes ら⁵⁾は中枢神経系アスペルギルス症の26症例の原疾患について検討している。それによると急性白血病5例、悪性リンパ腫6例、肝移植後8例、AIDS 3例、免疫抑制療法中に発症したものが4例(うちSLE 1例、大動脈置換1例、神経芽細胞腫1例、劇症肝炎1例)であったと報告している。

本症例のようなSLEに合併した中枢神経系真菌症でアスペルギルス症の報告は少なく、前記Boes ら⁵⁾の1例の他には、菅原ら³⁾がSLEに併発したアスペルギルス多発性脳膿瘍例、Lammens ら⁶⁾がSLE患者の免疫抑制療法中にアスペルギルス髄膜炎脳症が出現した症例を報告しているにすぎない。本症例は、中大脳動脈主幹動脈壁にアスペルギルス血栓症が発症し、広範囲な出血性脳梗塞を合併した症例である。このようにSLEに

図7 A glomerulus with markedly thickened capillary walls, compatible with "wire-loop lesion." (×132)

合併したアスペルギルスの中枢性神経系真菌症には膿瘍形成、脳髄膜炎、脳梗塞などがみられ病態像がさまざまであることがうかがわれる。

SLE 症例は維持透析に入ると腎外症状が消失し、免疫学的活動性も陰性となる例がほとんどである⁷⁾。しかし本症例では、維持透析中にSLEの活動性が再燃した比較的稀な症例であった。治療には4回のステロイドパルス療法を含め、プレドニゾロン換算で平均98.1 mg/日の投与が行われた。そのために免疫抑制状態となり、易感染性を増強させ、アスペルギルス肺膿瘍や肺ムーコル症が出現した。さらにアスペルギルスの血行性播種により微小脳膿瘍やアスペルギルス塞栓による広範囲出血性脳梗塞が続発したと考えられた。通常の維持透析患者では免疫不全・低栄養などが原因で易感染状態にあり、感染症での死因は第3位⁸⁾を占めている。よって本症例のような維持透析患者にステロイド剤が投与された場合には、より注意深い感染症の発症に留意する必要があると考えられた。

SLEの脳血管障害の合併は約3～20%⁹⁾と比較的少なく、そのなかでも閉塞性脳血管障害が約半数以上を占めている¹⁰⁾。SLEにおける閉塞性脳血管障害の原因には、まず血管炎が考えられるが、Johnson ら¹¹⁾は脳の血管にSLEに特徴的な壊死性血管炎や閉塞性動脈内膜炎がみられる頻度は少ないとしている。北川ら¹²⁾の報告によるとSLEの

脳病理解剖を行い得た5例中に血管炎の所見はなく、2例に脳梗塞がみられ、それらは微小梗塞であったと報告している。

最近、抗リン脂質抗体と血栓症の関係が注目されている。Boey ら¹³⁾は閉塞性脳血管障害の原因には、心内膜炎に伴う血栓形成や lupus anticoagulant による血栓形成と密接に関係していると述べている。血管炎による脳血管障害は比較的微小な梗塞が出現することが多いが¹⁴⁾、抗カルジオリピン抗体陽性例や lupus anticoagulant 陽性例では、多発性脳梗塞¹⁵⁾や中大脳動脈の比較的主幹部の閉塞¹⁶⁾が報告されている。本症例では抗カルジオリピン抗体陰性、部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は正常範囲で、組織所見でも SLE に伴う明らかな血管炎や動脈硬化の所見はなかった。したがって SLE の中枢神経系障害を検討するにあたり、疾患自体が原因の内因性の閉塞性脳血管障害に加え、本症例でみられたような高度免疫抑制状態にある場合は、真菌症に続発した外因性脳血管障害にも留意する必要があると考えられた。

文献

- 1) 浜田欣哉, 大野基樹, 東川光弘, 杉島 仁, 東谷澄彦, 船内正憲, 蓑田正豪, 堀内 篤: SLE 症例の活動性判定基準についての検討. 近畿大医誌 17 : 347-350, 1992
- 2) 青山 弘, 森 亘: 中枢神経真菌症の病理, 中枢神経の真菌. 神経内科 25 : 211-229, 1986
- 3) 菅原 厚, 蝦名一夫, 平野友久, 吉村総一, 赤羽道子: 全身性エリテマトーデスに併発したアスペルギルス多発性脳膿瘍の1治験例. Neurol Med Chir (Tokyo) 31 : 986-990, 1991
- 4) Shapiro K, Tabaddor K: Cerebral aspergillosis. Surg Neurol 4 : 465-471, 1975
- 5) Boes B, Bashir R, Boes C, Hahn F, McConnel JR, McComb R: Central nervous system aspergillosis. Analysis of 26 patients. J of Neuroimag 4 : 123-129, 1994
- 6) Lammens M, Robberecht W, Waer M, Carton H, Dom R: Purulent meningitis due to aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Neurol Neurosurg 94 : 39-43, 1992
- 7) 長沢俊彦: SLE 症例の問題点. 透析会誌 20 : 339-342, 1987
- 8) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析患者の現状(1993年12月31日現在). 透析会誌 28 : 1-30, 1995
- 9) Futrell N, Millikan C: Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. Stroke 20 : 583-591, 1989
- 10) Tsokos GC, Tsokos M, Riche GH, Kippel JH: A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patient with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 16 : 70-78, 1986
- 11) Johnson RT, Richardson EP: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus, A clinical-pathological study of 24 cases and review of literature. Medicine 47 : 337-369, 1968
- 12) 北川泰久, 富井正邦, 松岡康夫, 入交昭一郎, 福田純也: 全身性エリテマトーデスに発症した脳血管障害の臨床的・病理学的検討. 神経内科 29 : 397-403, 1988
- 13) Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon K, Loizou S, Hughes GRV: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br Med J 287 : 1021-1023, 1983
- 14) Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Medicine 55 : 323-339, 1976
- 15) Coull BM, Bourdette DN, Goodnight SH, Briley DP, Hart R: Multiple cerebral infarctions and dementia associated with anticardiolipin antibodies. Stroke 18 : 1107-1112, 1987
- 16) 濱田潤一: SLE と血栓症. 神経内科 31 : 258-262, 1989