Systemic capillary leak syndrome (SCLS) の1例

山田 明子¹⁾
福家 顕宏²⁾

栗原 琴美¹⁾
山口 利昌¹⁾

立木 規与秀¹⁾
山上 啓子³⁾

重光 胤明¹⁾
南 美枝子¹⁾

要 旨

症例は36歳、女性。発熱、嘔吐、下痢症状に続いて筋肉痛、四肢脱力が生じ、ショック状態となり、救急搬送。全身性浮腫と血液濃縮所見、低アルブミン血症、筋逸脱酵素の上昇を認め、血管透過性亢進による循環血漿量減少性ショック及び横紋筋融解症と診断した。大量補液とカテコラミン、アルブミン、ステロイドホルモンの投与を行い、病状は改善した。約3年前より程度の差はあるが、数カ月おきに同様のエピソードを繰り返していた。除外診断を行い、IgG-κ型のM蛋白血症を認めたことからSystemic capillary leak syndrome (SCLS) と診断した。

〔日内会誌 105:92~98, 2016〕

ポイント

- ・発熱、全身倦怠感、筋肉痛などの前駆症状に続き、急激な経過で全身性浮腫、血圧低下、血液濃縮、低アルブミン血症を認め、数日で改善するが、繰り返し発症する。
- ・血管透過性亢進による血漿成分の血管外間質組織への漏出により生じる病態であるが、その機序は現在なお不明である。
- ・約80%の患者にM蛋白血症を認める¹⁾。
- ・致死経過をたどることがあり、早期診断、早期治療介入が必要である。

Key words SCLS, 循環血漿量減少性ショック, 横紋筋融解症, M蛋白血症

はじめに

Systemic capillary leak syndrome (SCLS) は1960年にClarkson²⁾により初めて報告された血圧低下(ショック)、低アルブミン血症、血液濃縮を三徴候とする症候群である。血管内皮の機能障害により血管透過性が亢進し、急激に血漿成分が血管外に漏出するために起こると考えられている。この病態を繰り返すことが特徴とされるが、その頻度は症例により、病状の程度は

発症の度に異なる。多くは中年に発症するが小児、高齢者の報告例もあり、性差はない^{1,3,4)}。

これまでに世界で200症例以上⁵⁾、日本で約40症例の報告がなされ、疾患概念が明らかになるにつれ症例数は増加傾向にあるが、正確な発症頻度は明らかではない。5年生存率は70%⁶⁾と致死経過をたどることがあるが、症例数の増加とともに有効な治療法についての報告がなされ⁴⁾、SCLSを早期に診断し病期に応じた適切な治療を開始することが予後改善につながると

〔第207回近畿地方会(2015/03/07)推薦〕〔受稿2015/08/06, 採用2015/09/03〕

¹⁾大阪市立総合医療センター初期急病診療部, ²⁾同 救命救急部, ³⁾同 総合診療科

Case Report: A case of systemic capillary leak syndrome.

Akiko Yamada¹⁾, Kotomi Kurihara¹⁾, Kiyohide Tachiki¹⁾, Kazuaki Shigemitsu¹⁾, Akihiro Fuke²⁾, Toshimasa Yamaguchi¹⁾, Keiko Yamagami³⁾ and Mieko Minami¹⁾: ¹⁾Department of Primary Care and Advanced Triage, Osaka City General Hospital, Japan, ²⁾Emergency and Critical Care Medical Center, Osaka City General Hospital, Japan and ³⁾Department of Internal Medicine, Osaka City General Hospital, Japan.

表1 前医の血液検査所見

	転院前日	転院当日
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	15.1	19.4
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	681	731
Hb (g/dl)	16.3	16.8
Ht (%)	49.9	53.6
TP (g/dl)	6.0	5.5
CK (U/l)	1,297	5,766
BUN (mg/dl)	19.0	20.3

考える。

SCLSは非常に稀な疾患であるが、血管透過性亢進による循環血漿量減少性ショックを認めたとき、疾患の鑑別に本症を念頭に置くことが重要と考え報告する。

症例

患者：36歳，女性．主訴：血圧低下，四肢脱力．現病歴：3年前の第2子出産後より，下痢・嘔吐に続いて筋肉痛・筋力低下が出現し，1週間程で自然軽快するというのを，約2～3カ月おきに繰り返していた．昨年の5月，7月に血圧低下を伴う筋肉痛，四肢脱力で他院に入院となり精査が行われたが，原因は特定できず，補液のみで軽快し，低K血症を認めたことから，周期性四肢麻痺の疑いと診断されていた．退院後も同様のエピソードを繰り返しており，最終の症状出現は4カ月前であった．今回，1週間前より発熱，その2日後に下痢・嘔吐が出現し，頻脈・血圧低下を認めたため，3日前に前医に救急搬送された．感染性腸炎の疑いで入院となり抗生剤を投与され，その後発熱，下痢症状は軽快していたが，前日より腰部から両下肢にかけて筋肉痛と四肢脱力が出現し，その後，血圧60/40 mmHgとショック状態となり，精査加療目的で当院救命救急部に紹介入院となった．既往歴：アトピー性皮膚炎．家族歴：母方祖母が第3子出産後より四肢脱力，動悸，血圧低下を発作的に繰り返し，40代になり自然軽快したと

のこと．嗜好歴：喫煙・飲酒なし．内服薬：なし．身体所見：意識清明．身長154.2 cm，体重59 kg（第6病日），発症前48 kg．体温36.2℃．脈拍148/分，整（ドパミン塩酸塩2 γ 投与下）．血圧89/62 mmHg．SpO₂ (mask 5 l/min) 100%．全身性浮腫あり．頭頸部異常なし．心音III音聴取，心雑音なし，呼吸音清．腹部平坦・軟，圧痛なし．腰部から両下腿にかけて自発痛あり．両側下肢近位筋優位の四肢筋力低下（MMT3/5～4/5）を認めた．検査所見：尿所見；比重1.036，蛋白（+），潜血（+），白血球（-）．血液検査（表1，2）；乳酸高値，WBC，RBC，Hb，Htの上昇，低アルブミン血症，筋逸脱酵素，NT-proBNPの高値を認めた．凝固系，下垂体前葉機能異常なし．尿・血液培養陰性．胸部X線写真；CTR 45.1%，縦隔，肺野に異常所見なし．心電図；洞性頻脈，II・III・aV_FでST-T下降あり．心エコー検査；左室心筋肥厚と拡張障害あり，EFは正常下限，中隔基部のasynergyあり．胸腹部CT；ダグラス窩に少量の腹水を認める以外に異常所見なし．

【一口メモ】前医の血液検査（表1）から血液濃縮，低蛋白血症が急速に進行していることがわかる。

臨床経過

ショック状態で全身性浮腫と筋力低下を認めた．血管透過性亢進による血漿成分の血管外漏出による循環血漿量減少性ショックおよび横紋筋融解症と診断した．同様の病態を呈する疾患として敗血症，アナフィラキシー，遺伝性血管性浮腫，中毒性ショック症候群，薬剤性などが鑑別に挙がるが否定的であった．原因が不明の状態では，ショックに対し大量補液，カテコラミンの投与を開始し，低アルブミン血症に対しアルブミンを投与したが効果乏しく，第2病日よりステロイドパルス療法を開始した．第3病日より循環動態は改善傾向を認め，第4病日には

表2 入院時血液検査所見

<動脈血液ガス (O ₂ 5l mask)>		<生化学>			
Na	134 mEq/l	AST	193 U/l	Ig-G	616 mg/dl
K	3.8 mEq/l	ALT	53 U/l	Ig-A	106 mg/dl
Cl	103 mEq/l	ALP	129 U/l	Ig-M	86 mg/dl
乳酸	36 mg/dl	LDH	534 U/l	Ig-E	1,762 IU/ml
pH	7.510	ChE	238 U/l	C3	57.9 mg/dl
PCO ₂	28.7 mmHg	γ-GTP	10 U/l	C4	9.5 mg/dl
PO ₂	197.0 mmHg	CK	6,078 U/l	CH50	41.5 U/ml
HCO ₃	22.8 mmol/l	CKMB	202 IU/l	C1 esterase inhibitor	74.0 %
ABE	1.3 mmol/l	TP	5.0 g/dl	TNF-α	1.0 pg/ml
<血算>		Alb	2.3 g/dl	IL-6	8> pg/ml
WBC	21.18×10 ³ /μl	T-Bil	0.4 mg/dl	可溶性IL2-R	120 U/ml
NEUT	85.1 %	BUN	14.2 mg/dl	フェリチン	20.3 ng/ml
LYMP	8.7 %	Cre	0.40 mg/dl	抗核抗体	40 倍>
MONO	6.0 %	浸透圧	284 mOsm/l	NT-proBNP	12,100 ng/l
EOS	0.1 %	CRP	0.68 mg/dl		
BASO	0.1 %	トロポニンT	0.435 ng/ml		
RBC	658×10 ⁴ /μl	プロカルシトニン	0.04 ng/ml		
Hb	15.5 g/dl	HbA1c	5.9 %		
Ht	47.7 %	血糖	145 mg/dl		
PLT	380×10 ³ /μl				

ショック状態を脱し筋逸脱酵素も減少し始めた。第6病日には病状が安定し、救命救急部から当科に転科となった。ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン1 mg/kgが投与されていたが、原因が不明であり、今まで1週間程度で症状が改善していたことと副作用を考慮し、第6病日までで中止とした(図1)。①発熱、嘔吐、下痢、筋肉痛などの症状に続いて、急激な経過で全身性浮腫、四肢脱力、頻脈、血圧低下(ショック)が起こり、数日で症状が改善するというエピソードを繰り返している。②血液濃縮と低アルブミン血症から、血管透過性亢進により血漿成分の血管外への漏出が起きていると考えられる。③健常人に発症し、同様の病態を呈する疾患が否定的である。以上からSCLSが疑われ、M蛋白血症の有無につき精査したところ、IgG-κ型の良性M蛋白血症を認めたため、SCLSと診断した。

一読メモ 尿中Bence-Jones蛋白陰性、骨髓検査の結果 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と診断。M蛋白血症はSCLSの約80%で認められるため、SCLSの診断には有用な検査である。

その後、浮腫、筋力低下などの症状は改善し、第23病日に退院となった。退院後維持期の予防についてはいまだ確立された方法がないため、前駆症状出現後早期に受診するよう指導し、発症早期から治療介入する方針となった。

考察

本症例は全身性浮腫、血圧低下(ショック)を認め、血液濃縮、低アルブミン血症の所見から異常な血管透過性亢進による血漿成分の血管外漏出が原因と考えられた。発熱、嘔吐、下痢などの症状から始まり、1~2日後に筋痛を伴う四肢脱力、頻脈、血圧低下、全身性浮腫が出現し体動困難となり、1週間程の経過で改善する

図1 救急病棟での経過

mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, NAD : noradrenaline, Alb : albumin

というエピソードを3年前から数カ月おきに繰り返していた。同様の病態を呈する他の疾患を鑑別し、M蛋白血症を認めたことからSCLSと診断した。SCLSにおける血管透過性亢進の機序については血管内皮の機能障害が有力で、内皮細胞のアポトーシスやある種のサイトカインの関与の可能性が報告されているが⁵⁾、発症のトリガーの存在を含め、その機序は現在もなお明確にはなっていない。

SCLSでの家族発症は小児の1症例でのみ報告されている³⁾。本症例の祖母が同様の症状を繰り返したとのことであるが、50年以上前のことで詳細が不明なため、家族発症の有無については明らかではない。

典型的なSCLSの経過³⁾を示す(図2)。横紋筋融解症はSCLSの漏出期に起きる合併症の1つで、骨格筋への血漿成分の漏出によりコンパートメント圧が上昇した結果生じるとされ、SCLS

の36%に認められたとの報告がある⁷⁾。

入院時にNT-proBNPの著明な上昇とCKMB高値を認めたが、回復期にはいずれも正常化し、心電図のST変化、心エコーでの心筋肥厚、asyn-ergyなどの異常所見も改善した。骨格筋への血漿成分の漏出により横紋筋融解症が生じていたが、心筋に肥厚所見があったことから、心筋においても同様の機序で間質浮腫が生じたため、上記の異常所見を呈したのではないかと考える⁸⁾。

ショックに対し、大量補液とカテコラミン、アルブミンの投与が行われたが、循環動態の改善は得られず、第2病日よりステロイドパルス療法を開始した。ステロイドについては血管内皮を障害するサイトカインの分泌を抑制する作用があり、今回、投与後病状の悪化なく症状は改善したが、発症後1週間を経過しており、回復期に入ったため、症状が改善した可能性もある。SCLSの治療法はいまだ確定したものはな

図2 典型的なSCLSの進行経過（文献3より改変引用）

い。急性期においてはショックに対する治療が基本であるが，過剰な補液は回復期に肺水腫を引き起こすため，注意が必要である。最近，急性期および維持期における免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIg）の有効性が次々と報告され，現時点で最も有効な治療と考えられている^{4,9,10}。IVIgを予防的に行うことで発作の頻度や程度が軽減し，生存率の改善が認められたと報告されている⁴。その他theophylline, terbutalineは， β 受容体刺激によるcAMPの増加作用により血管内皮の透過性の亢進を抑制するとされ，予防的に投与され，有効との報告がある^{4,6}。

本症例は退院後約7カ月で嘔気，発熱に続いて両大腿の浮腫を自覚し，SCLSの再燃を疑い受診。血圧低下はなく歩行可能な状態であったが，体重増加（4 kg），頻脈（HR 110台/分），血液濃縮（Ht 34.9%→44.8%）の所見が認められ，SCLS漏出期と診断し補液を行うも，乏尿傾向が進行したため，IVIg（0.6 g/kg）を施行した。IVIg終了直後より循環動態は著明に改善した。前回より軽症であった可能性はあるが，IVIg

を発症早期に行うことは重症化を防ぐ有効な治療法であると考ええる。

最終診断

→ Systemic capillary leak syndrome（SCLS）

当初ショックに至った原因は不明であったが，臨床経過より急激な血管透過性の亢進が起る病態を考え，その他の疾患を除外し，M蛋白血症を認めたことからSCLSと診断した。

おわりに

SCLSは非常に稀な疾患であり，発症機序は今なお詳細不明であるが，病態が明らかになるにつれ報告数が増加し，治療介入により予後は改善傾向にある。本症例のような病態に遭遇したときに，SCLSを念頭に置き，早期に診断し対応することが重要である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Kawabe S, et al : Systemic capillary leak syndrome. Intern Med 41 : 211-215, 2002.
- 2) Clarkson B, et al : Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. Am J Med 29 : 193-216, 1960.
- 3) Druey KM, Greipp PR : Narrative review : the systemic capillary leak syndrome. Ann Intern Med 153 : 90-98, 2010.
- 4) Gousseff M, et al : The systemic capillary leak syndrome : a case series of 28 patients from a European registry. Ann Intern Med 154 : 464-471, 2011.
- 5) 中元秀友 : 全身性毛細血管漏出症候群. 血液内科 69 : 328-335, 2014.
- 6) Dhir V, et al : Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS) : case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. Intern Med 46 : 899-904, 2007.
- 7) Kapoor P, et al : Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease) : the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 85 : 905-912, 2010.
- 8) Juthier F, et al : Myocardial involvement in systemic capillary leak syndrome : first demonstration by pathologic findings. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 1 : 248-252, 2012.
- 9) Lambert M, et al : High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. Crit Care Med 36 : 2184-2187, 2008.
- 10) Marra AM, et al : Intravenous immunoglobulin in systemic capillary leak syndrome : a case report and review of literature. Expert Rev Clin Immunol 10 : 349-352, 2014.

症例掲載施設紹介

地方独立行政法人 大阪市民病院機構

大阪市立総合医療センター 初期急病診療部

当院および当科の概要

当院は平成5年12月に5つの市民病院を再編して高度・専門的医療を提供する病院（病床数1,063床）として設立されました。三次救急に対応する救命救急センター、地域がん診療連携拠点病院、第一種・第二種感染症指定医療機関に加え、高度小児・周産期医療、精神科救急医療、災害医療も担っています。人間味あふれる暖かな医療を実践し、広く市民に信頼され、地域に貢献する公立病院を目指すことを理念としています。

救急医療の取り組みの中で、二次救急を中心とした内科系疾患の緊急診療に対応するため、平成25年4月に初期急病診療部が新設されました。スタッフは5人で専門分野の異なる内科系医師で構成され、当院かかりつけの患者や地域医療機関からの紹介患者の緊急診療を行っています。診断・治療が迅速かつ適切に行えるよう、各専門診療科および救命救急部の医師と連携を密にしており、スタッフ、レジデント、初期研修医からなるチーム医療を行う中で、プライマリ・ケア、トリアージ、適切なタイミングでの専門診療科への紹介などが行えるよう研修医の育成に努めています。救急外来や内科救急病棟における内科系疾患に関する知識や技術の習得を目指し、レジデントに関する教育も考慮して屋根瓦式の教育指導を行っています。

診療内容と実績

当院かかりつけおよび地域医療機関からの緊急診療を必要とする成人内科系の患者に対し、スタッフと当科で研修中のレジデント、初期研修医からなる診療チームが救急初療室で対応し、診断及び初期治療を行っています。トリアージの結果、専門的あるいは三次救急対応を必要としない患者の入院加療については当科で対応しています（病床数12床）。

外来対応患者数3,676人/年、このうち入院患者数1,428人/年。当科での入院患者数226人/年。

ホームページ

<http://www.osakacity-hp.or.jp/ocgh/>

文責：大阪市立総合医療センター初期急病診療部
山田 明子