臨床 下大静脈閉塞を伴うBudd-Chiari症候群を併発し、

肝性脳症にて死亡したsystemic lupus erythematosusの1剖検例

九州大学医学部第一内科

谷口修一◇ 長沢浩平 鉢嶺一男 石橋大海 長野政則 草場公宏

概要 Systemic lupus erythematosus (SLE) の患者に、静脈血栓が合併しやすいことは、古くからよく知られているが、今回、我々は、SLEの経過中に、肝静脈主幹および下大静脈に広範に血栓を形成し、典型的なBudd-Chiari症候群の病像を呈し、2年後、肝性脳症に至った症例を経験した。症例は、17才、女性。12才でSLEを発症し、以後ステロイド療法を受けていたが、15才時急速に腹水、下腿浮腫が出現し、下大静脈の閉塞を伴うBudd-Chiari症候群と診断された。約2年後、急速に肝性脳症に到り死亡した。SLEの凝固亢進状態については、種々の要因が考えられているが、本症例における血栓形成にcirculating anticoagulantの存在が強く疑われた。
〔日内会誌75：1418～1422，1986〕

緒 言

SLEは、種々の要因により静脈血栓を合併しやすいことは、既に知られているが^{1)~4)}、今回、我々は12才でSLEを発症し、15才時、下大静脈閉塞を伴うBudd-Chiari症候群を併発し、2年後、肝性脳症にて死亡した症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 17才、女性。

主訴： 腹部膨満、下腿浮腫、皮疹。

現病歴： 昭和52年(12才時)、全身倦怠感、出血傾向、発熱、脱毛等が出現し、蝶形紅斑、日光過敏症、脱毛、白血球減少、抗核抗体陽性の所見より、1972年ARAの診断基準を満たすSLEと診断され、以後ステロイド療法を受けていた。昭和57年(15才時)、急速に腹水、下腿浮腫が出現したため、当科第2回目の入院。腹水は、血性で治療に抵抗したため、腹腔鏡、肝生検、および静脈造影を行ない、下大静脈の閉塞を伴うBudd-Chiari症候群と診断された。基礎疾患として、SLEが存在

し、閉塞部位が広範であることより、外科療法は行なわず、内科的治療として、腹水排液がくりかえされた。昭和59年5月(17才時)、帯状疱疹を併発したため、当科に第6回目の入院となつた。

SLE診断時現症および検査成績 (昭和52年)： 現症にて、蝶形紅斑、脱毛、日光過敏症を認め、表1に示すように、末梢血に白血球減少、抗核抗体強陽性、補体低下、LEテスト陽性、抗DNA抗体高値の所見を認めた。

Budd-Chiari症候群診断時現症および検査成績 (昭和57年)： 満月様顔貌を呈し、腹部は高度に膨満し、皮膚線条と共に著明な腹壁静脈の発達が見られた(写真1)。また、表2に示すように、血清学的にSLEは、inactiveな状態であつたが、尿蛋白強陽性、血小板数正常、PT、APTTの延長が見られた。また、トランスアミナーゼの上昇はないが、コリンエステラーゼ214IU/l、総ビリルビン2.9mg/dl、ICG 15分値23%と、肝機能障害の所見が得られた。^{99m}Tcによる肝シンチにては、肝右葉の取り込みが悪く、中心部に取り込みが強く見ら

〔昭和60年8月12日受稿〕

An autopsy case of systemic lupus erythematosus with the complication of Budd-Chiari syndrome caused by inferior vena cava obstruction

Shuichi TANIGUCHI, Kohei NAGASAWA, Kazuo HACHIMINE, Hiromi ISHIBASHI, Masanori NAGANO and Tomohiro KUSABA, The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

表1. 臨床検査成績 (昭和52年)

Hematology		C ₃	36 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	C ₄	3
RBC	386×10 ⁴	ANF-(定性)	3 +
WBC	2000	(定量)	> 2000
Plt	10.3×10 ⁴	抗DNA抗体	427 U/ml
ESR	61/96	Serum	
PT	12.7 sec	GOT	46 IU/l
	(cont. 11.8)	GPT	59
APTT	29.2 sec	LDH	146
	(cont. 31.8)	Al-p	180
Urine		γGTP	107
S.G	1.025	T-Bil	0.7 mg/dl
Protein	(-)	D-Bil	0.2
Sugar	(-)	T.P.	7.6 g/dl
O.B	(-)	Alb	54.9 %
Immunology		α ₁ -glob	3.8
CRP	(-)	α ₂	5.7
LE-T	(+)	β	11.8
HBs-Ag	(-)	γ	23.5
STS	(-)	BUN	6 mg/dl
CH-50	<18 U/ml	Cr	0.5 mg/dl

写真1. Budd-Chiari症候群発症時(昭和57年)全身像.

表2. 臨床検査成績 (昭和57年)

Hematology		ANF-(定性)	2 +
Hb	12.0 g/dl	(定量)	64
RBC	480×10 ⁴	Serum	
Ht	43 %	GOT	27 IU/l
WBC	6600	GPT	40
Plt	24.3×10 ⁴	LDH	292
Bleeding time	8'	Al-p	77
PT	15.3 sec	γ-GTP	55
	(cont. 12.8)	Ch-E	214
APTT	40.2 sec	T-Bil	2.9 mg/dl
	(cont. 31.2)	D-Bil	0.4
Urine		TTT	0.5 UNIT
S.G	1.020	T.P.	6.3 g/dl
Protein	(++)	Alb	63.6 %
Sugar	(-)	α ₁ -glob	3.8
O.B.	(-)	α ₂	10.2
Immunology		β	10.2
CRP	(-)	γ	12.1
LE-T	(-)	ICG 15min	23 %
HBs-Ag	(-)	BUN	24 mg/dl
STS	(-)	Cr	0.8 mg/dl
CH-50	31 U/ml		
C ₃	105 mg/dl		
C ₄	35 mg/dl		

れ、肝静脈閉塞の特徴的パターンであつた。腹水は、血性で、腹腔鏡にて、肝は腫大し、表面は軽度凹凸、うつ血と思われる暗紫赤色斑、またリンパのうつ滞によるとと思われるリンパ腔の形成を

写真2. 下大静脈造影(矢印にて閉塞部位を示す)

多数認めた。組織学的には、中心静脈周囲にうつ血と肝細胞壊死、ジヌソイドの拡張を認め、Budd-Chiari症候群を疑わせる所見が得られた。以上の所見をもとに、下大静脈造影を施行したところ、写真2の矢印で示すように、下大静脈の閉塞と側副血行路としての奇静脈の拡張を認め、下大静脈

閉塞を伴うBudd-Chiari症候群と診断した。

今回入院時現症および検査成績（昭和59年）：腹部は前回にも増して著明に膨満し、左側腹部には、出血を伴った帯状疱疹が見られた。また、表3に示すように、軽度の貧血を認めたが、SLEは

表3. 臨床検査成績（昭和59年）

Hematology		ANF-(定性)	1 +
Hb	9.5 g/dl	(定量)	40
RBC	413×10^4	Serum	
Ht	35 %	GOT	22 IU/l
WBC	5600	GPT	14
Plt	7.2×10^4	LDH	317
Bleeding time	2'30"	Al-p	177
PT	14.2 sec	γ GTP	80
	(cont. 11.6)	ChE	71
APTT	37.2 sec	Chol	120 mg/dl
	(cont. 32.0)	T. Bil	3.1
Urine		D. Bil	1.6
S.G	1.015	TTT	0.2 UNIT
Protein	(-)	T.P.	5.0 g/dl
Sugar	(-)	Alb	57.5 %
O.B.	(-)	α_1 -glob	5.5
Immunology		α_2	9.4
CRP	(-)	β	10.8
LE-T	(-)	γ	16.8
HBs-Ag	(-)	Hepaplastin	28.0 %
CH-50	20 U/ml	NH ₄	123 μ g/dl
C ₃	49 mg/dl		
C ₄	26 mg/dl

写真3. 腹部超音波像。腹水および臍静脈の再開存を認める。

血清学的にinactiveな状態であつた。肝機能は、経過中を含めトランスアミナーゼの上昇はみられず、軽度のビリルビンの上昇が見られた。また、コリンエステラーゼ71IU/l、ヘパプラスチンテスト28%と低下し、血中アンモニアは123 μ g/dlと上昇していた。腹部超音波検査にて、著明な腹水とともに、肝表面は凹凸不整、実質はエコーレベルが高く、臍静脈の再開存（写真3）が見られた。

入院後経過：帯状疱疹は、acycloguanosine (acyclovir)、帯状疱疹ヒト免疫グロブリン(ZIG-V)等の投与にて次第に軽快したが、昭和59年7月6日、急速に呼名反応、痛覚が消失し、血中アンモニアは400 μ g/dl以上、脳波では著明な徐波傾向、一部には三相波もみられた。以後、肝性昏睡の診断の下に、GO-80、グルタミン酸、ラクツロースの注腸等の治療を開始したところ、一時完全に意識も鮮明となつたが、2～3回の増悪、改善をくりかえし、7月19日、消化管出血を来し、痙攣重積状態となり死亡した。

剖検時所見：肝は1050g、表面凹凸不整、組織学的には、中心静脈周囲に著明なうっ血、肝細胞の脱落、線維化を認めたが、周辺部の肝細胞は、比較的保たれていた。また、肝静脈主幹、肝部下大静脈は完全閉塞し、腸骨静脈合流部まで壁在血栓が見られ、この部の血流はほとんど無かつたと

図1. 血栓形成のシェーマ（剖検所見より）

考えられた。しかし、他に血栓形成部も含め、血管炎の活動性を示す所見は得られなかった(図1参照)。

考 案

本症例は、SLEの経過中に肝静脈および下大静脈に血栓性閉塞を起こし、Budd-Chiari症候群を来したものである。

Budd-Chiari症候群の原因として、真性多血症、血小板増加症、あるいは炎症等による静脈内血栓や、腫瘍、膿瘍等近傍病変からの圧迫によるもの、また、肝部下大静脈膜様閉塞等が知られている⁵⁾。

SLEは、一般に血小板の質的量的異常を初め、circulating anticoagulantの存在等、出血傾向が問題となってきたが、SLEの経過中に血栓性静脈炎、腎静脈血栓症、下大静脈血栓症を合併した例が、特に欧米において多く報告され、その凝固亢進状態について注目されている^{7)~9)}。

ネフローゼ症候群を合併したSLEの凝固亢進状態の機序については、明らかにされつつあり¹⁰⁾¹¹⁾、事実、その下大静脈血栓症、腎静脈血栓症の発生率は、27%と高率であるという報告もある⁴⁾。

しかし、ネフローゼ症候群を合併しないSLEの症例も、Minzらによると、その10~12%に、血栓性静脈炎を併発し、それらの患者の61.5%に下大静脈および腎静脈血栓症を併発したという⁴⁾。その発生機序については、SLEにおける静脈炎が基盤にあるため、血小板が凝集しやすい状態にあること、またHageman factor活性の亢進あるいは、plasminogen活性の低下などが考えられているが、未だ明らかではない。しかし、奇妙なことに、これらの患者の多くにcirculating anticoagulantが存在しているという報告が多い^{12)~14)}。本症例においても、Budd-Chiari症候群発生時、ネフローゼ症候群の存在はなく、PT、APTTの延長が見られ、circulating anticoagulantの存在が疑われた。以上のことより、本症例において、血栓の形成、およびそれに引き続くBudd-Chiari症候群発生には、SLEによる静脈炎の関与に加え、circulating anticoagulantの存在も一つの要因ではないかと

思われた。しかしcirculating anticoagulantの存在が、どのように血栓形成に関与しているのかは、現在のところ解明されていない。また、本症例のように、SLEの経過中に肝静脈、下大静脈に広範に血栓を形成した例は、欧米にては多く報告されているが、本邦においては、我々の検索した限り2例報告されているにすぎない¹⁷⁾¹⁸⁾。本症例では、病理解剖を行ない、その血栓の範囲等が明らかにされた貴重な症例と考えられる。

Budd-Chiari症候群は、急性の経過をとるものは、数日から数週で、慢性の経過をとるものも、数年の経過で死亡する予後不良の疾患であり、本症例においても、発症後2年目に肝性脳症を来し死の転帰をとつた。本症例の肝性脳症の特徴は、全経過中、肝細胞壊死を思わせるトランスアミナーゼの変化がなかつたこと、ヘパラスチンテスト44%と、肝機能は比較的保たれた状態で発症したこと、血中アンモニア値が大きく変動したこと、腹壁静脈の著明な拡張、臍静脈の再開存等、門脈大循環短絡が見られたこと、など4点にある。これらのことは、肝性脳症の発症および増悪には、肝細胞不全よりも、短絡路の存在が大きな要因であつたことを疑わせる。

結 語

本例のように、SLEの経過中に下大静脈、肝静脈に広範な血栓を形成し、Budd-Chiari症候群を呈した例の報告は、欧米では散見されるが、本邦では、極めてまれであると考え報告した。

文 献

- 1) Alarcon-Segovia D and Osumudson PJ: Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 62: 907, 1965.
- 2) Johanson EA, et al: A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus. *Dermatologica* 155: 255, 1977.
- 3) Peck B, et al: Thrombophlebitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 240: 1728, 1978.
- 4) Mintz G, et al: Renal vein thrombosis and inferior vena cava thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 27: 539, 1984.
- 5) Mitzell MC, et al: Budd Chiari syndrome: Etiology, diagnosis and management. *Medicine*

- 61: 199, 1982.
- 6) Jackson BM, et al: Post thrombotic inferior vena cava obstruction. A review of 24 patients. *Brit Med J* 1: 18, 1970.
- 7) Angels-Cano E, et al: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 94: 312, 1979.
- 8) Sergent JS, et al: Fibrinogen catabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 19: 195, 1976.
- 9) Cosgriff TM, et al: Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum* 24: 94, 1981.
- 10) Lange LG, et al: Activation of Hageman factor in the nephrotic syndrome. *Amer J Med* 56: 565, 1974.
- 11) Saito H, et al: Urinary secretion of Hageman factor (factor XII) and the presence of non functional Hageman factor in the nephrotic syndrome. *Amer J Med* 70: 531, 1981.
- 12) Elias M, et al: Thromboembolism in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 92: 156, 1980.
- 13) John R, et al: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 92: 156, 1980.
- 14) St Clair W, et al: Deep venous thrombosis and circulating anticoagulant in SLE. *Amer J Dis Child* 135: 230, 1981.
- 15) Appel GB, et al: Renal vein thrombosis, nephrotic syndrome, and systemic lupus erythematosus, an association in four cases. *Ann Intern Med* 85: 315, 1966.
- 16) Disney TF, et al: Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava obstruction associated with SLE. *J Clin Gastroenterol* 6: 253, 1984.
- 17) 中西康雄, 他: SLEに合併したBudd Chiari症候群の1例. *内科* 52: 166, 1983.
- 18) 大藤 亘, 他: SLEに合併したBudd Chiari症候群. *治療学* 4: 521, 1980.