

症例報告

致死的急死ループス肺臓炎を合併した 全身性エリテマトーデスの2例

山田哲也¹⁾, 香月憲作¹⁾, 篠原健次¹⁾, 亀井敏昭²⁾

山口県立中央病院内科¹⁾ 防府市大字大崎77 (〒747-8511)
同病理科²⁾

Key words : 全身性エリテマトーデス, ループス肺臓炎

はじめに

全身性疾患である全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) に伴う肺及び胸膜病変として, 胸膜炎, 無気肺, 横隔膜機能不全, 肺血管病変, 閉塞性細気管支炎, 肺胞出血, 急性及び慢性間質性肺炎などが挙げられている¹⁾²⁾. この中で重篤な呼吸困難, 多呼吸, 発熱などの急性症状を有する間質性肺炎は臨床的に急性ループス肺臓炎と呼ばれている³⁾. 急性ループス肺臓炎は比較的稀な病態であり, その頻度は0.9~9%であり⁴⁾, ステロイド大量投与に反応する例が多いが, 致死的な経過をとることもある⁵⁾. 今回, 我々はSLE発症直後に急性ループス肺臓炎を合併しステロイドパルス療法, cyclophosphamide(CPA)パルス療法及び血漿交換にても救命し得なかった男性1例及び, 9年間のSLEの罹病期間を経た後, 急性ループス肺臓炎を合併し, ステロイドパルス療法, 免疫吸着療法及び血漿交換にても救命し得なかった女性の1例, を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症例1

患者: 64才, 男性

平成10年7月1日受理

主訴: 発熱

家族歴: 特記すべき事なし.

既往歴: 44才, 高血圧. 59才, 脳梗塞.

現病歴: 平成9年1月より肺炎のため1カ月半, 某病院入院した. 退院後も, 体力は回復せず, 呼吸困難, 胸痛, 全身倦怠感が続き, 6月中旬頃よりは37℃台の発熱が続くようになり, 精査・加療目的で他病院に入院となった. 貧血が回復しないことから, 骨髓穿刺を施行したところ, 再生不良性貧血が疑われ, 8月初旬に当科に紹介入院となった.

入院時現症: 身長: 168 cm, 体重: 58 kg, 血圧: 130/80 mmHg, 脈拍: 110/分整, 呼吸数: 21/分, 体温: 37.7℃. 眼瞼結膜には軽度の貧血を認めた. 顔面紅斑, 口腔内潰瘍は認めなかった. 両側下肺野に湿性ラ音を聴取した. 腹部に異常所見を認めなかった. 関節の腫脹, 発赤は認めなかった.

入院時検査所見(表1): 末梢血では軽度の貧血を認めた. 骨髓穿刺検査は正常で再生不良性貧血は否定的であった. CRPは上昇を認め, 生化学では, 低アルブミン血症, 軽度肝機能障害, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症を認めた. 血清学的には, 抗核抗体, LEテスト, 抗DNA抗体が陽性であった. perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody(P-ANCA), PAIgG, 直接クームスの陽性を認めた. 検尿では持続性の蛋白尿を認めた.

表1

<末梢血検査>		<生化学検査>		<骨髓像>	
RBC	311 × 10 ⁴ /μl	Alb	2.1 g/dl	Normocellular marrow	
Hb	9.1 g/dl	A/G	0.55	M/E=4.44	
Ht	28.4 %	T.bil	0.6 mg/dl	Chromosome 46,XY	
MCV	91.3 fl	D.bil	0.2 mg/dl		
MCHC	32.0 %	GOT	42 IU/l	<血清学的検査>	
Plt.	17.4 × 10 ⁴ /μl	GPT	35 IU/l	ANA	1280倍以上(homogeneous)
WBC	7100 × 10 ² /μl	ChE	0.30 ΔpH	LEtest	(+)
band	3.0 %	Chol	136 mg/dl	anti DNA Ab	15 IU/ml (0-7)
seg.	96.0 %	BUN	26.5 mg/dl	anti ss-DNA Ab	31 IU/ml (0-10)
eo.	0.0 %	Cre	0.8 mg/dl	anti ds-DNA Ab	5 IU/ml (0-10)
lymph.	0.0 %	UA	4.2 mg/d	anti Sm Ab	(-)
mono.	1.0 %	LDH	888 IU/l	C-ANCA	10未満 EU
<検尿>		ALP	276 IU/l	P-ANCA	19 EU (0-10)
Pro	(3+) 350mg/dl	γ-GTP	67 IU/l	CH ₅₀	44.0 U/ml (30-40)
Glu	(-)	CRP	13.7 mg/dl	C ₃	88 mg/dl (86-160)
RBC	4/hpf				
硝子円柱	10/5hpf				
顆粒円柱	5/5hpf				

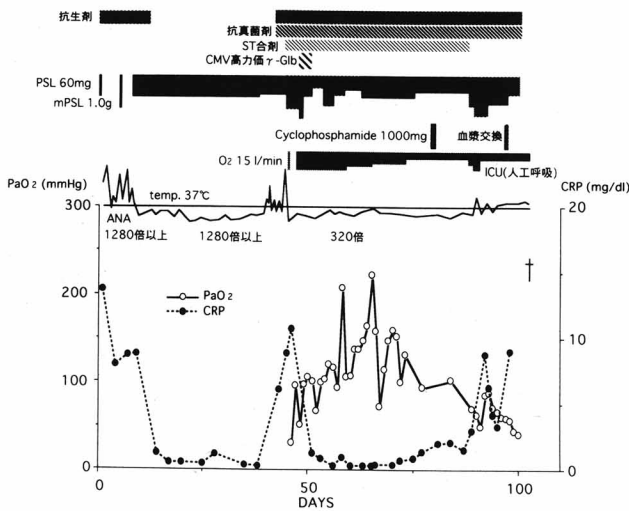


図1 症例1 臨床経過

入院後経過 (図1) : 入院時肺炎の合併を認められた為、抗生剤を投与し肺炎の改善は認められたが、発熱は継続した。胸部単純X線写真、及び胸部CT (図2)にて、胸膜炎による胸水を認めたことから、上記諸検査と併せて、アメリカリウマチ協会のSLEの診断基準のうち胸膜炎 (漿膜炎)、持続性蛋白尿 (腎障害)、溶血性貧血 (血液学的異常)、LEテスト陽性

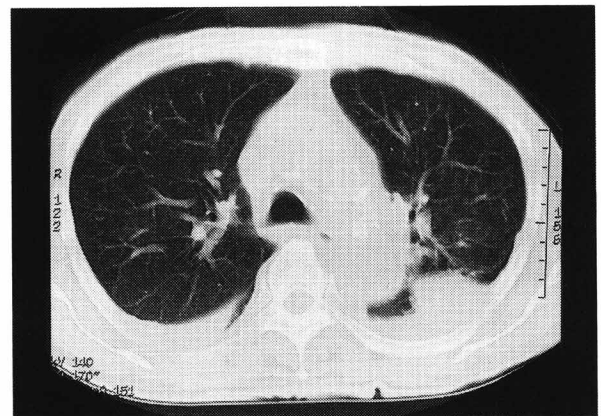


図2

症例1 : 入院時の胸部CT所見。胸水を認めた。

(免疫学的異常)、抗核抗体異常高値の5項目が存在したのでSLEと診断した。10病日より、prednisolone(PSL) 60 mg/日の投与を開始したところ、速やかに解熱し、胸膜炎、持続性蛋白尿、溶血性貧血は改善したが、抗核抗体は1280倍以上であり改善しなかった。38病日より、PSLを50 mgに減量した。42病日には、38℃の発熱があり、感染症の合併を

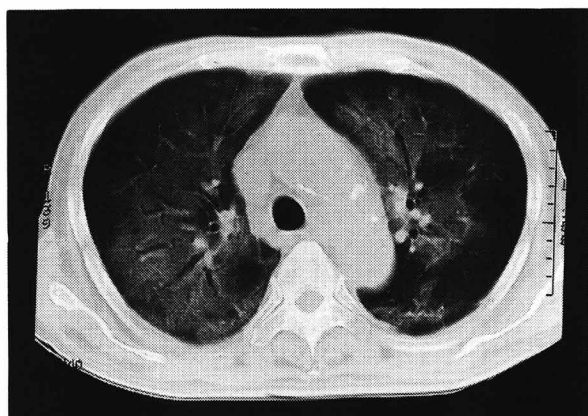


図3
症例1: 43病日の胸部CT所見。びまん性のスリ硝子様陰影を認めた。

強く疑い、抗生剤、抗真菌剤の投与を開始した。43病日の胸写では右中下肺野に浸潤影を認めた。上記の治療によっても、発熱は持続し、CRPの上昇を認め、46病日には、39℃の高熱、著明な低酸素血症 (PaO₂: 32.0 mmHg, PaCO₂: 31.9 mmHg, pH: 7.513) を来した。胸部CT (図3) にてびまん性のスリ硝子様陰影を認めたため、間質性肺炎と診断し、ステロイドパルス療法: methylprednisolone (m-PSL) 1g/日を開始した。同時に、血液細菌培養、β-Dグルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原、クリプトコッカス抗原、サイトメガロウイルスDNAの検索を行ったが、いずれも陰性であった。念のため、抗生剤、抗真菌剤、ST合剤、サイトメガロウイルス (CMV) 高力価免疫グロブリンの投与を行いながら、ステロイドを継続投与した。にもかかわらず、反応性は不良であり、容易にPaO₂は改善せず、ステロイドの減量は遅々として進行しなかった。80病日には、CPA, 1000mg/日のパルス療法を施行した。84病日には、O₂ 4 l/min投与下において血液ガスの改善 (PaO₂: 102.9 mmHg, PaCO₂: 40.4 mmHg, pH: 7.471) を認めた。しかし、87病日には、37℃後半の発熱を来し、90病日には再び血液ガスの悪化 (PaO₂: 86.0 mmHg, PaCO₂: 38.1 mmHg, pH: 7.488, O₂ 15 l/min投与下) を認めた。再びステロイドパルス療法を施行するも、91病日には、呼吸状態は悪化し (PaO₂: 49.5 mmHg, PaCO₂: 37.3 mmHg, pH: 7.487, O₂ 15 l/min投与下)、ICU入室の上、人工呼吸管理を施行した。入室後は、徐々に

呼吸状態が悪化し、95病日には、血漿交換療法を施行するも改善傾向はなく、肺は徐々に器質性変化を来し、胸写にてプラの多発、皮下気腫の出現を認め、100病日に、死亡した。剖検は行われなかった。

症例2

患者: 33才、女性

主訴: 腎不全

家族歴: 特記すべき事なし。

既往歴: 19才: 帯状疱疹, 22才: 蛋白尿

現病歴: 平成元年、妊娠6カ月にてSLEと診断された。3週後、帝王切開により分娩した。平成元年7月6日より、平成2年2月14日まで当科に入院し治療を受けた。高窒素血症、蛋白尿を呈する持続するネフローゼ症候群に対してはステロイドパルス療法を計4回施行したが、改善を認めなかった。退院後は、通院にてPSLの投与を受けていた。疾患の活動性のマーカーとしてのCH50、ANA、抗DNA抗体は、ほぼ落ちついた値で推移していた。平成8年10月頃より、BUN、creatinineが徐々に上昇傾向を示すようになった。平成9年3月頃より、5kgの体重減少を認めた。8月初旬、右足に帯状疱疹を認め、当院皮膚科に通院加療を受けた。通院中は日中、日光に暴露されることが多かった。同月中旬より、顔面浮腫、発疹、発熱を認めるようになった。9月初旬に、さらに腎機能の低下を認め、SLEの再燃を疑われ、精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長: 163.8cm, 体重: 48.2kg, 血圧: 192/114mmHg, 脈拍: 84/分 整, 体温: 36.9℃。眼瞼結膜には軽度の貧血を認めた。顔面紅斑、口腔内潰瘍は認めなかった。胸腹部に異常所見を認めなかった。関節に腫脹、発赤を認めなかった。両前脛骨部に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見 (表2): 末梢血では軽度の貧血を認めた。生化学では、低アルブミン血症、腎機能障害を認めた。血清学的には、抗核抗体は1280倍以上で、LEテストは陰性、抗ss-DNA抗体は陽性であった。検尿では持続性の蛋白尿を認めた。

入院後経過 (図4): SLEの活動性亢進によるループス腎炎の増悪と判断し、5病日より、PSL 60 mg/日にて治療を開始した。BUN、creatinineは改善傾向を示さず、17病日よりステロイドパルス療法を施行した。その後PSL 60 mg/日の投与を継続したにも

表2

<末梢血検査>

RBC	305 × 10 ⁴ /μl
Hb	9.1 g/dl
Ht	28.4 %
MCV	93.1 fl
MCHC	32.0 %
Plt.	14.8 × 10 ⁴ /μl
WBC	8700 × 10 ² /μl
band	0.0 %
seg.	76.0 %
eo.	0.2 %
baso.	0.8 %
lymph.	15.8 %
mono.	7.2 %

<生化学検査>

Alb	2.4 g/dl
A/G	0.96
T.bil	0.3 mg/dl
D.bil	0.1 mg/dl
GOT	10 IU/l
GPT	11 IU/l
ChE	0.67 ΔpH
Chol	142 mg/dl
BUN	46.3 mg/dl
Cre	2.9 mg/dl
UA	9.8 mg/d
LDH	309 IU/l
ALP	123 IU/l
γ-GTP	22 IU/l
CRP	0.1 mg/dl

<検尿>

Pro	(2+) 250mg/dl
Glu	(-)
RBC	4/hpf
WBC	1/hpf
円柱	0/hpf

<血清学的検査>

ANA	1280倍以上(discrete)
LEtest	(-)
anti DNA Ab	1.0以下 IU/ml (0-7)
anti ss-DNA Ab	39 IU/ml (0-10)
anti ds-DNA Ab	3 IU/ml (0-10)
anti Sm Ab	(-)
CH ₅₀	34.3 U/ml (30-40)
C ₃	67 mg/dl (86-160)
C ₄	24 mg/dl (17-45)

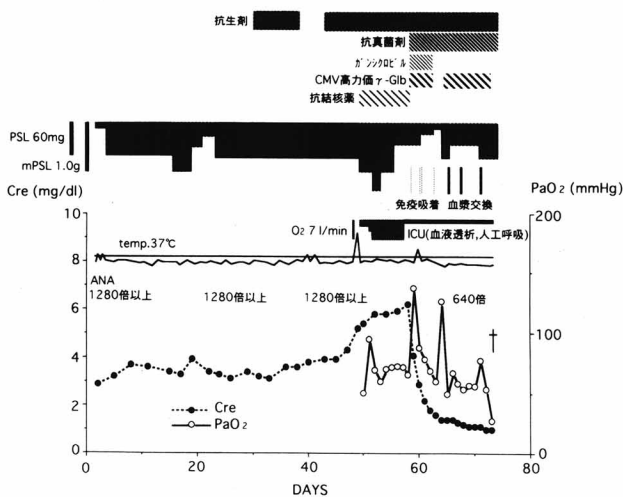


図4 症例2 臨床経過

にもかかわらず、腎機能の改善は得られず、抗核抗体も1280倍以上を継続し改善しなかった。31病日に臀部皮膚炎を併発し、CRPの上昇を認めたため、抗生剤の投与を開始した。臀部皮膚炎は改善し、38病日には抗生剤を中止したが、41病日には再燃したため、抗生剤の投与を再開した。46病日には軽快傾向を示していたが、これと前後してBUN、creatinineは上昇傾向し、尿量の減少、体重増加、腹水貯留等を認

め、慢性腎不全の急性増悪の状態となった。アルブミン、利尿剤にて利尿をはかると、腎機能の改善を認めなかった。50病日には38°Cを超える発熱を来し、血液ガスの増悪 (PaO₂: 50.5 mmHg, PaCO₂: 34.1 mmHg, pH: 7.414) を認めた。胸部CT (図5) にて両肺野の微細粒状影を認め、間質性肺炎、粟粒結核などが疑われたため、ステロイドパルス療法、及び抗結核薬の投与を開始し、抗生剤も併用した。上記治療にもかかわらず、呼吸状態は徐々に増悪し、腎不全も進行していった。58病日には尿毒症による頻回のけいれん発作、及び意識レベルの低下を認めた。呼吸不全を合併していることから、ICUにて人工呼吸管理の下、血液透析を施行した。入室前後より、血小板の減少、FDPの増加を認め、DICの合併と判断し、FOY、低分子ヘパリンの投与を開始した。入室後、サイトメガロウイルスDNAが血液より検出され、一方血液細菌培養、β-Dグルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原、クリプトコッカス抗原、結核菌培養 (喀痰、胃液) はいずれも陰性であった。58病日より、ganciclovirの投与を開始したが、61病日にはそれが原因と思われる好中球減少症を来したため、投与を中止した。その後、呼吸不全、腎不全は改善傾向に乏しく、免

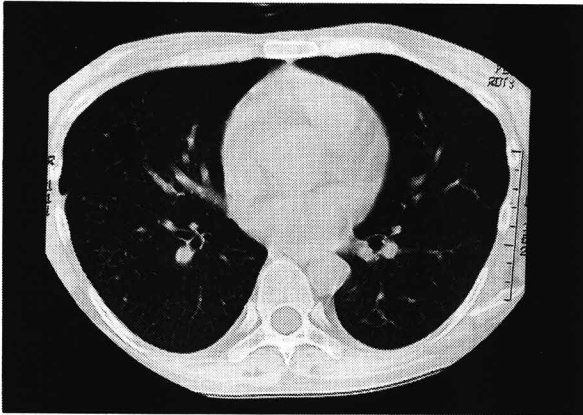


図5
症例2: 50病日の胸部CT所見。両肺野の微細粒状影を認めた。

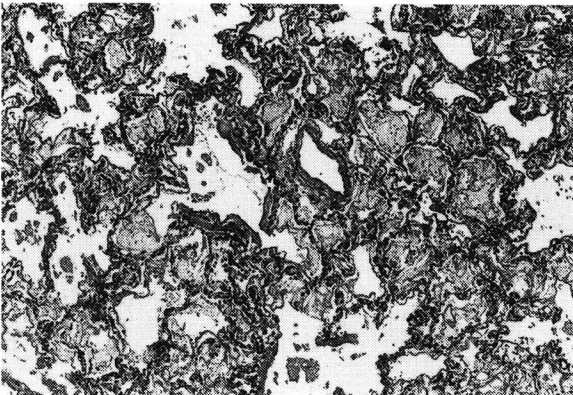


図6
肺: 肺胞壁は全般に浮腫状に肥厚し、肺胞腔内では壁に沿って好酸性無構造の硝子様物質の析出を認め、一部には泡沫状の蛋白成分を認める。カリニ虫体は認めない。

倍率 × 40

疫吸着療法 (59,61,64病日), 血漿交換療法 (66,68,72病日) を施行するも, 目立った効果は得られなかった。呼吸不全, DICは進行し, 多臓器不全を併発し, 73病日に死亡した。

剖検所見 肺: (図6) にはループス肺臓炎, 腎臓: (図7) にはループス腎炎の所見を認めた。

考 察

東條らは急性ループス肺臓炎の臨床的特徴として, ①他のSLE症状の増悪, ②進行するPaO₂の低下,

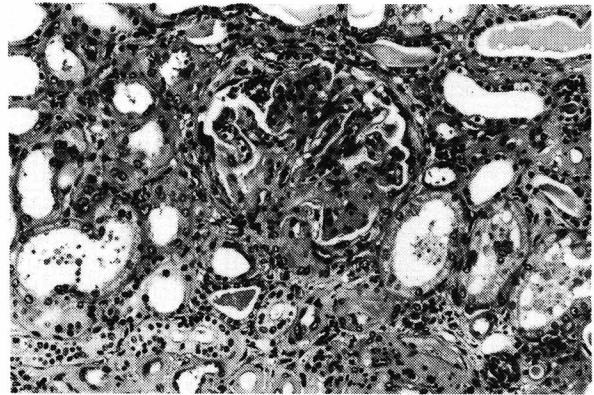


図7
腎臓: 腎糸球体は腫大し、糸球体係蹄ではメサンギウムの増殖と好酸性のワイヤーループ像を認める。周囲尿管管では一部拡張所見を呈し、内腔には蛋白成分を容れる。

倍率 × 200

③胸部X線上, 両側下肺野を中心とした急速進行性のびまん性浸潤陰影, ④原因微生物や二次の原因がないこと, ⑤ステロイド剤の大量療法が著効を示すこと, 等を挙げている⁹⁾。急性ループス肺臓炎の診断は先に述べた急性症状からその可能性を考えることから始まるが, 中心は④の除外, すなわち, 細菌, 真菌, ウイルス (サイトメガロウイルス等), カリニ原虫, などによる感染の否定である。放射線診断学的には, 多くは下肺野にびまん性浸潤陰影が出現するが, ウイルス性肺炎, カリニ肺炎との鑑別は困難を伴うことが多い。症例1では, 細菌, 真菌, 及びサイトメガロウイルス感染を示唆する, 血液検査はいずれも陰性であり, また抗生剤, 抗真菌剤, ST合剤, 及びCMV高力価 γ -Glb投与による改善は認められなかった。また, 抗核抗体価高値及び, ステロイド漸減中の発症であることから急性ループス肺臓炎と考えた。症例2では, サイトメガロウイルス血症が認められ, これによる間質性肺炎の合併も否定できないが, 剖検所見にて, 肺線維症を認め, カリニ原虫や核内封入体は認められないこと, 抗核抗体の著明高値期, 及びループス腎炎の増悪期, の発症であることから, 急性ループス肺臓炎の可能性が高いと考えられた。急性ループス肺臓炎の病理学的所見は非特異的であり, 肺胞壁の障害, 壊死, 炎症性細胞の浸潤, 出血, 浮腫, 及び硝子膜形成などである^{9), 12)}。急性ループス肺臓炎の発症の機序に関

しては、免疫グロブリンや免疫複合体の血管壁、肺胞壁への沈着が一部の症例で証明されることから免疫複合体の関与が推定されている^{9), 12)}。Boulware & Hedgethは、抗SS-A抗体の陽性率が、急性ループス肺臓炎を併発したSLE群では54.2%と急性ループス肺臓炎を有さない群における7.7%に比し有意に高かったと述べ、その他の抗核抗体の出現頻度に両群で有意差を認めなかったことから、急性ループス肺臓炎での抗SS-A抗体あるいは、抗SS-A抗原の肺への沈着及び炎症刺激としての役割に注目した¹³⁾。竹内らも抗SS-A抗体が陽性の急性ループス肺臓炎を合併した2症例を報告したが¹²⁾、今回検索し得た我々の症例1では陰性であった。SLEにおけるP-ANCAの陽性率は25~42%と報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。また、P-ANCA陽性のSLE患者において肺胞出血を呈した症例が報告され、SLEの肺病変との関連が指摘された¹⁴⁾。SLEの活動性とP-ANCAとの正の関連を示した報告^{16), 19)}がみられ、我々の症例1における、P-ANCAの陽性は、活動性の高さを示唆すると考えられた。しかし、P-ANCAの陽性とSLEにおける各種臓器障害の間には関連はないとする報告も散見され¹⁶⁾⁻¹⁹⁾、今後の検討が必要と考えられた。

急性ループス肺臓炎の治療としては、呼吸管理の他に、ステロイド大量療法が第一選択と考えられており、多くの症例で奏効する¹⁾。しかしこれが無効の場合はm-PSLによるパルス療法、CPA、cyclosporineなどの免疫抑制剤の投与、あるいは血漿交換療法、免疫吸着療法などが行われる。Matthayらはステロイドのみで寛解せず、他の免疫抑制剤を併用しても死亡した複数例を報告した³⁾。本邦でも、ステロイドパルス療法に不応性で死亡した症例^{7), 8)}、ステロイドパルス療法に免疫吸着療法を併用し寛解を得た症例¹⁰⁾、及びステロイドパルス療法に血漿交換療法を併用して著効をみた症例¹¹⁾などの報告がある。症例1ではステロイドパルス療法を含む大量のステロイド投与に不応性であり、CPAパルス療法、及び血漿交換療法を施行するも救命できなかった。症例2でもステロイドパルス療法を含む大量のステロイド投与に不応性であり、頻回の免疫吸着療法、血漿交換療法を施行するも救命できなかった。

まとめ

SLEに合併した急性ループス肺臓炎の2例を経験した。2例ともステロイドパルス療法に対する反応性は不良で、免疫抑制療法、免疫吸着療法、血漿交換療法を施行するも救命できなかった。急性ループス肺臓炎は頻度は低いながらも、SLEに合併する予後不良な病態の一つである。

文 献

- Jonathan B, et al. Pleuropulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1994;20:159-193.
- Prines A, et al. Pleuro-pummonary manifestations of systemic lupus erythematosus:clinical features of its subgroups.prognostic and therapeutic implications *Chest* 1985;88:129-135.
- Richard A, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus:review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 1974;54:397-409.
- 戸叶嘉明, 橋本博史, 廣瀬俊一. 膠原病, 血管炎にみられる間質性肺炎 全身性エリテマトーデス, 全身性強皮症, 皮膚筋炎. *日本臨床* 1990;48:530-534.
- 佐藤篤彦: 膠原病に伴う肺疾患. 全身性エリテマトーデス. 内科学 第6版 (杉本恒明ほか編), pp757-759, 朝倉書店, 東京, 1995.
- 東條 毅, 岡野 裕. 全身性エリテマトーデス-肺病変. *最新医学* 1985;40:734-740.
- 富井啓介, ほか. 高分解能CTで経過を追うことのできた急性ループス肺臓炎の一例. *日胸疾会誌* 1990;28:786-791.
- 牛見尚史, ほか. 間質性肺炎にて死亡したSLEの男性症例. *治療学* 1990;24:736-740.
- 佐伯誠子, 種市幸二, 芝木秀俊. 急性ループス肺臓炎の1例-免疫組織学的検索を含めて-. *リウマチ* 1995;35:90-94.
- 石塚俊晶, ほか. ステロイドパルス療法と免疫吸着療法の併用により救命しえた急性ループス肺臓炎の1例. *リウマチ科* 1991;6:243-248.
- 深谷元継, ほか. パルス療法に血漿交換療法を併

用して著効をみたループス肺炎の1例. 日皮会誌 1989;**99**:1261-1264.

- 12) Inoue T, et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979;**91**:30-34.
- 13) Boulware D.W, Hedgpeth M.T. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989;**16**:479-481.
- 14) 齊藤峰輝, ほか. 大量肺出血にて死亡した抗好中球細胞質抗体陽性SLEの1例. 日内会誌 1993;**82**:1884-1886.
- 15) 西間木友衛, ほか. MCTDおよびSLEの抗好中球細胞質抗体(ANCA). 混合性結合組織病調査研究班 平成7年報告 1996:29-30.
- 16) Nishiya K, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus is unrelated to clinical features. *Clin rheumatol* 1997;**16**:70-75.
- 17) Puzner R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;**21**:1670-1673.
- 18) Schnabel A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:633-637.
- 19) Spronk PE, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;**35**:625-631.

Two Cases of Systemic Lupus Erythematosus with Fatal Acute Lupus Pneumonitis

Tetsuya YAMADA¹⁾, Kensaku KATSUKI¹⁾, Kenji SHINOHARA¹⁾
and Toshiaki KAMEI²⁾

*1) Department of Medicine, and 2) Department of Pathology,
Yamaguchi Prefecture Central Hospital, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan*

SUMMARY

Two cases of systemic lupus erythematosus (SLE) with acute lupus pneumonitis characterized by the symptoms of high fever, severe dyspnea and hypoxemia were presented. Case 1 was a 64-years-old male with acute onset of SLE. By the initial treatment with prednisolone, SLE was well controlled, however, acute lupus pneumonitis did not improve and was fatal despite of pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide and plasma exchange. Case 2 was 33-years-old female who suffered from SLE and lupus nephritis for 9 years. She was admitted for worsening of lupus nephritis. Despite of initial treatment with prednisolone and pulse therapy with methylprednisolone, lupus nephritis slowly progressed. Subsequently she was complicated with fatal acute lupus pneumonitis, pulse therapy with methylprednisolone, immunoadsorption and plasma exchange being ineffective.