

分娩後の急性増悪に血漿交換療法が著効を 示した全身性エリテマトーデスの1例

広岡 良文・宮田 晴夫・福間 尚文
船内 正憲・木佐森 茂樹・伊藤 光泰
仁瓶 禮之・小出 幸夫*・吉田 孝人**

A remarkable therapeutic effect of plasma exchange in a patient with postpartum exacerbation of systemic lupus erythematosus

Yoshifumi Hirooka, Haruo Miyata, Naofumi Fukuma,
Masanori Funouchi, Shigeki Kisamori, Mitsuyasu Itoh,
Noriyuki Nihei, Yukio Koide* and Takato Yoshida**

*Third Department of Internal Medicine,
*Department of Transfusion and Clinical Immunology,
**Department of Microbiology and Immunology,
Hamamatsu University School of Medicine*

[Summary]

A remarkable therapeutic effect of repeated plasma exchange was observed in one patient with steroid resistant systemic lupus erythematosus who had postpartum exacerbation of disease activity and major side effects of corticosteroid.

The patient was a 31-year-old house wife in puerperium, who was diagnosed as a systemic lupus erythematosus on the basis of butterfly rash, photosensitivity, arthritis, oral ulcers, leukocytopenia, lymphocytopenia, LE cells phenomenon, positive fluorescent anti-nuclear antibody and anti-DNA antibody. At the seventh week after delivery, the disease activity was acutely exacerbated. Although she was treated with increasing dosis, up to 90 mg per day, of corticosteroid, the severity of the activity remained unchanged and in addition, the major side effects of the steroid developed. A total of four plasma exchanges of 2.0 liters each was done and resulted in disappearance of high fever, improved lupus symptoms, reduction of circulating immune complexes measured by both polyethylen glycol precipitation method and ¹²⁵I-Protein A binding method, and improvement of T cell function assessed by lymphocyte blastogenesis induced by PHA and Con A.

It was suggested that plasma exchange may be useful not only in the patient who showed

exacerbation of SLE activity following delivery, but also in the patients who have undesired high levels of circulating immune complexes and impaired T cell function and who are not responsive to even high doses of corticosteroid or have major side effects of corticosteroid.

Key words : SLE,
Plasma exchange,
Exacerbation after delivery,
Circulating immune complexes (CIC),
Lymphocyte blastogenesis (LBG)

【概 要】

分娩後の全身性エリテマトーデス (SLE) の急性増悪に血漿交換療法が著効を示した症例を報告する。31歳の主婦で、ARAの1982年改訂版SLE診断基準のうち、顔面蝶形紅斑、日光過敏症、口腔潰瘍、関節炎、白血球減少症、リンパ球減少症、LE細胞陽性、抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性を示したSLEの患者で、第4子正常分娩後7週目に急性増悪を呈した。プレドニゾロンを1日90mgまで増量投与をつづけたが、臨床症状検査成績の改善を認めず、かつステロイドによる重篤な副作用も出現したため、IBM 2997 Cell Separatorを用いて、血漿交換療法を連続4日間施行した。これにより臨床症状所見および検査成績の著明な改善を認め、ステロイドの減量も円滑に行い得た。本症例は、SLE治療としての血漿交換療法を考えるうえで、非常に示唆に富む例と考えられたので報告する。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス (以下SLEと略す) は妊娠可能年齢層の女性に好発することから、妊娠中、分娩後の増悪に関しては論議が盛んである¹⁻³⁾。一方、SLEの治療面では、現在よい治療法は確立しておらず、主として副腎皮質ステロイドが用いられている。

今回、われわれは、分娩後に急性増悪を示し、ステロイドに対して抵抗性を示した症例に、血漿交換療法を行い、著効を認めたことから、本例は、SLE治療としての血漿交換療法の有用性を考えるうえで、示唆に富む例と考えられたので報告する。

II. 症 例

患 者 : Y.I. 31歳, 主婦。

主 訴 : 発熱

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 昭和46年より、毎年冬になるとレイノー現象が出現した。昭和51年7月、第1子妊娠3ヵ月で自然流産した。同年末に、移動性の手、肘関節痛が出現したが、2~3日で消失した。昭和52年、第2子妊娠6ヵ月より、蝶形紅斑が出現したが、分娩後に消失した。昭和54年、第3子妊娠後期に、発熱、蝶形紅斑が出現したが分娩後消失した。昭和56年、第4子妊娠6ヵ月よ

り、顔面、手掌、足底に紅斑が出現し、近医にてLEテスト陽性、血小板減少、皮膚生検の結果、SLEと診断された。昭和57年3月3日、正常分娩した後、弛張熱が持続したため、3月15日、浜松医科大学第3内科へ転科となった。

理学的所見 : 身長 161 cm, 体重 50 kg, 体温 38.0°C, 脈拍 84/分, 整, 血圧 (右) 118/72 mmHg, (左) 122/74 mmHg, 顔面に蝶形紅斑を認めた。眼瞼結膜に貧血なく、強膜に黄疸はみられず、リンパ節の腫大もなかった。甲状腺は七条氏分類でI°, び慢性、弾性軟であった。胸部では、呼吸音は正常で、ラ音は聴取せず、心拡大も認めなかった。心尖部に、Levine 2度の収縮期雑音を聴取した。腹部では、肝、脾、腎は触知しなかった。四肢では指尖、手掌、足底部に紅斑を認めた。神経学的には異常所見はなかった。

検査所見 : 当科へ転科時の検査成績を表1に示した。異常所見としては、血沈亢進、蛋白分画でα₂グロブリンおよびγグロブリンの増加、IgGが2186 mg/dlと高値であったが、IgMは感度以下の異常低値を示した。補体系ではC₃ 44 mg/dl, C₄ 7 mg/dl, CH 50 26といずれも低値を示し、自己抗体では、抗DNA抗体は80倍、抗核抗体は2+, diffuse pattern, 抗RNP抗体は80倍、クームスは直接のみ陽性を示した。

臨床経過 : 当科へ転科後の臨床経過を図1に示した。プレドニゾロン1日 30 mgの投与で下熱傾向を示し、

表 1 Laboratory Findings

| | | | |
|---|-------------------|--|-----------------|
| Urinalysis | | T.P. 6.6g/dl (alb. 49.4, alpha ₁ -gl. 2.7, alpha ₂ -gl. 12.4, beta-gl. 8.7, gamma-gl. 26.7%) | |
| Protein.(-), Glucose.(-), Urobilinogen.(N), Sediments. : n. p. | | Immunology | |
| Feces | | IgG 2186mg/dl | IgA 243mg/dl |
| Occult Blood.(-) | | IgM 4mg/dl | C3 44mg/dl |
| Blood Count | | C4 7mg/dl | CH50 26 |
| WBC 5900/mm ³ (seg. 62, band. 23, eos. 1, lymph. 10, mono. 4%) | | aDNA ×80 | aNA 2+, Diffuse |
| RBC 404×10 ⁴ /mm ³ , Hb. 12.6g/dl, Ht. 37.5%, Plts. 21.2×10 ⁴ /mm ³ | | aRNP ×80 | aSm (-) |
| ESR | | MCHA (-) | TGHA (-) |
| 1 hr. 53mm, 2 hr. 87mm | | Coombs : Direct (+), Indirect (-) | |
| Blood Chemistry | | LE-test (-) | |
| BUN 15.8mg/dl | Na 139mEq/l | Thyroid Function | |
| Creat. 0.8mg/dl | K 4.1mEq/l | T4 7.7μg/dl | T3 82ng/dl |
| U. A. 3.9mg/dl | Cl 102mEq/l | T3RSU 31.4% | TBG 16.6μg/ml |
| LDH 253WU | T. Bil. 0.4mg/dl | TSH 2μU/ml | |
| CPK 7IU | T. Chol. 192mg/dl | E. K. G. | |
| GOT 14KU | TG 305mg/dl | W. N. L. | |
| GPT 16KU | Ch. E. 0.63pH | Chest Film | |
| Al. P. 7.7AU | | Lung field : clear | |
| | | Cardiomegaly : (-) | |
| | | Pleural effusion : (-) | |

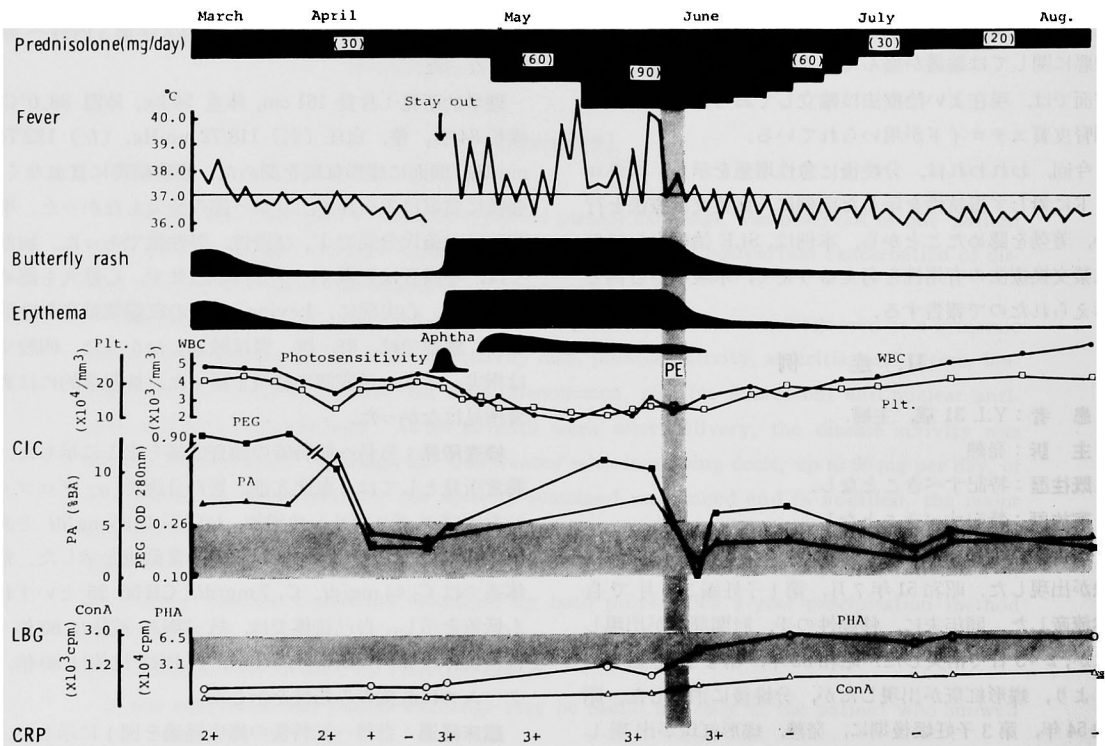


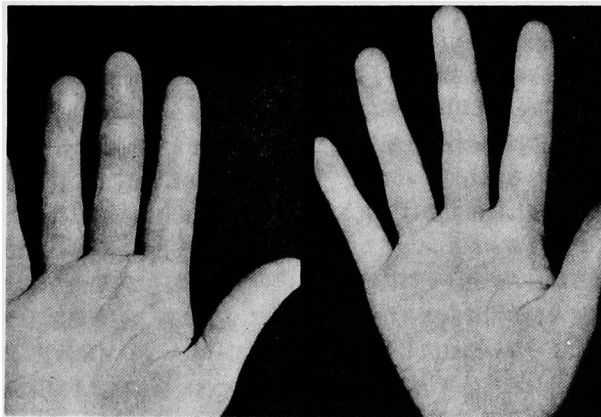
図 1 分娩後急性増悪を示し血漿交換療法が著効を示した SLE の症例の臨床経過



前 後

図 2 血漿交換療法

血漿交換療法前後の顔面の蝶形紅斑の変化



前 後

図 3 血漿交換療法

血漿交換療法前後の指尖紅斑の変化

蝶形紅斑，四肢の紅斑も徐々に減少した。分娩3週目以降は臨床症状所見も安定化の傾向を示し，順調な臨床経過をたどった。分娩後7週目に入ったところで，患者の家庭の事情により，やむを得ず，外泊を許可した。これを契機に39°Cを越す弛張熱が出現し，顔面の蝶形紅斑が増強し，白血球減少，血小板減少，CRP強陽性を示し，SLEの急性増悪と判断し，プレドニゾロンを1日60mg，ついで90mgにまで増量したが，臨床症状所見の改善を認めず，血中免疫複合体（以下CICと略す）もPEG法，Protein A法⁹⁾のいずれも高値を示し，リンパ球幼若化反応⁹⁾（以下LBGと略す）もPHA，Con Aのいずれの場合も低値を持続したためステロイド抵抗性と考えられたが，さらに，ステロイド増量による糖尿病

状態，高脂血症，肝腫大（右季肋下8横指）を伴う肝機能障害が出現したことも考え合わせ，ステロイドによる治療の限界と判断し，血漿交換療法を施行した。血漿交換療法は既報⁹⁾のごとく，IBM 2997を用いる連続血漿分離法により行った。1日1回2lの血漿交換を4日間連続施行した。補充液は5%アルブミンを用いた。血漿交換療法施行により，臨床症状所見および検査成績の改善を認めた。図1に示したごとく，CICはPEG法，Protein A法のいずれでも低下を示し，LBGは，PHAを用いた場合は正常化し，Con Aを用いた場合も正常化傾向を示した。図2，図3の左は治療前，右は血漿交換療法終了後のそれぞれ，顔および手の写真であるが，いずれも紅斑の著しく明らかな減弱が認められた。また，ステ

ロイドの減量も円滑に行い得た。患者はその後、プレドニゾロン1日 15 mg で退院し、昭和58年7月現在、プレドニゾロン1日 10 mg で外来通院し、順調な経過を示している。

III. 考 察

SLE は妊娠可能年齢層の女性に好発することから、妊娠分娩が本症の経過に及ぼす影響を知ることは重要である。本症患者が妊娠中に寛解するものと増悪するものとあり一定の見解が得られていないが、分娩後には急性増悪を示す例が多いとされている¹⁻³⁾。本例では、第1子を妊娠3ヵ月で自然流産しているが、SLE では流産率、早産率は有意に増加傾向が認められ¹⁾、これはSLE 妊娠母体において trophoblast basement membrane²⁾に免疫複合体が沈着するためと考えられている。また、ほとんどの症例では、第1子あるいは第2子の妊娠分娩後にはSLE の治療が必要とされているが^{1-3, 8)}、本例のごとく、第4子分娩後に明らかな治療を要する状態を示したのはまれである。SLE 母体からの新生児にLE 症候群、Complete congenital heart block (CHB) の例が報告されているが⁹⁾、本症の新生児には一過性的上室性期外収縮が認められた以外、異常にみられなかった。一方、SLE の治療面では、現在まで優れた治療法は確立されたとはいえず、主として副腎皮質ホルモン、あるいは免疫抑制剤の併用が行われるが、ステロイド抵抗性、あるいはステロイドによる重篤な副作用に悩まされる事態も少なくない。近年、薬剤によらない治療法として、血漿交換療法が注目されてきた。免疫疾患では、Lockwood ら¹⁰⁾、が抗基底膜抗体の除去を目的に Goodpasture 症候群に用いたのが最初である。われわれも⁶⁾すでに、血漿交換療法はSLE の治療に有用であることを認め報告している。今回は、尿蛋白が陰性であり、抗核抗体も shaggy pattern でなく diffuse pattern とやや非定型的で、第4子分娩後にはじめて明らかな治療を要する状態を示したことからはもともと軽症例であったものとも考えられるが、いずれにせよ、分娩後に急性増悪を示し、ステロイドの大量にても抵抗性を示し、かつ重篤な副作用の出現のため、ステロイドの増量または免疫抑制剤も使用せず、血漿交換療法が唯一の治療法と考えられた症例に施行し効果を奏したことからSLE 治療として血漿交換療法は非常に有用な方法の1つと考えられた。また、重篤な状態のときに有効であったことから、軽症あるいは初期に使用¹¹⁾すれば、さらにより結果が得られる可能性も示唆された。

IV. ま と め

今回、われわれは、分娩後に急性増悪を示し、ステロイドに抵抗性を示しかつ重篤な副作用を示した症例に血漿交換療法を行い、著効を認めたことから、本例はSLE 治療としての血漿交換療法を考えるうえで、非常に示唆に富む例と考えられたので報告した。

なお、本症例は第11回日本臨床免疫学会総会において発表された。

文 献

- 1) Friedman, E.A. and Rutherford, J.W.: Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet. Gynecol.*, 8 : 601, 1956.
- 2) Garsenstein, M., Pollak, V.E. and Kark, R.M.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 267 : 165, 1962.
- 3) Donaldson, L.B. and Alvarez, P.R.: Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 83 : 1461, 1962.
- 4) 広岡良文: 自己免疫疾患における血中免疫複合体. *日本内科学会雑誌*, 70 : 1203, 1981.
- 5) 広岡良文, 船内正憲, 福間尚文, 大佐森茂樹, 村田善晴, 仁瓶禮之: 各種自己免疫疾患におけるPHA リンパ球幼若化反応. PHA の濃度による変化. 第9回日本臨床免疫学会総会講演抄録集: 66, 1981.
- 6) 福間尚文, 船内正憲, 伊藤光泰, 広岡良文, 仁瓶禮之, 山崎 昇, 小出幸夫: 血漿交換療法が著効を示したSLE の1例. *日本内科学会第125回東海, 第113回北陸合同地方会*: (口演), 岐阜, 1981.
- 7) Grennan, D.M., Macrmick, J.N., Wojtacha, D., Carty, M. and Behan, W.: Immunological studies of the placenta in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 37 : 129, 1978.
- 8) Mund, A., Simon, J. and Rothfield, N.: Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 183 : 917, 1963.
- 9) Scott, J.S.: Systemic lupus erythematosus and allied disorders in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 6 : 461, 1979.
- 10) Lockwood, C.M., Rees, A.J., Pinching, A.J.:

Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* I, 711, 1976.

11) 広岡良文, 仁瓶禮之: 血漿交換療法の適応と問題点. *Immuno-Advance*, 12: 81, 1983.
