

◎症 例

播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併した
全身性エリテマトーデス(SLE)の1例

高田真吾, 岡本誠, 柘野浩史, 原田誠之, 保崎泰弘,
御船尚志, 光延文裕, 谷崎勝朗, 新谷憲治¹⁾, 原田実根¹⁾

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

¹⁾岡山大学医学部第二内科

要旨：播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)を経験したので報告する。症例は73歳女性。64歳時慢性関節リウマチ(RA)と診断された。1999年1月食欲低下を訴え当科受診した。血小板減少、FDP高値、PT上昇等よりDIC発症を疑った。膠原病では凝固系の異常を認めるが、本症例では凝固系が亢進しDICを来したと考えられた。

本症例はリウマチ因子陽性であったが、朝のこわばり等典型的なRAの所見に乏しく他の膠原病の合併を疑い、腎障害、血小板減少、抗Sm抗体、抗核抗体陽性よりSLEと診断した。

検索用語：慢性関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 播種性血管内凝固症候群

Key Words : Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Disseminated intravascular coagulation syndrome

緒 言

多発性の関節症状を呈する代表的な疾患としては、慢性関節リウマチ、変形性関節症、膠原病などがあげられる。このうち慢性関節リウマチは関節滑膜にその主病変をおき、炎症反応による関節の腫脹、疼痛が高度で進行すれば骨破壊を伴うため関節の変形が高度となるなど、他の疾患とはかなり異なった病像を呈する。しかし非典型例や軽症例では当然他の疾患との鑑別が必要となる。また膠原病に含まれる疾患のなかにも、関節症状を呈する疾患がしばしば見られる。SLEは抗核抗体など多彩な自己抗体の存在と免疫複合体機序による多臓器病変を特徴とする慢性炎症性疾患である。SLEに伴う凝固線溶異常の報告は多数認められるが、DIC合併の報告例は稀である。今回我々は初診時慢性関節リウマチと診断されその後播種性

血管内凝固症候群(DIC)を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：73歳女性。

主 訴：全身倦怠感、顔面浮腫。

家族歴：父胃癌、母高血圧、脳卒中、兄肺癌、兄直腸癌、妹高血圧。

既往歴：47歳S状結腸軸捻転、左肘関節手術、64歳慢性関節リウマチ、高血圧、70歳S状結腸軸捻転、72歳左股関節骨折手術。

現病歴：以前から慢性関節リウマチにて当院外来通院中であった。平成11年1月1日から食欲が低下し、1月3日から殆ど食事が取れなくなった。平成11年1月5日当科外来受診したところ腎不全を

指摘され、精査加療のため同日当科入院となった。入院時現症：体重36.5kg、血圧140/90、脈拍84分、整。眼瞼結膜貧血なし、浮腫状、眼球結膜黄疸なし。鼻出血、口腔粘膜出血点、両手関節脱臼を認めた。朝のこわばり、レイノー現象を認めなかった。

入院時検査成績(表1)：赤血球303万、ヘモグロビン7.6g/dlと貧血を認めた。血小板8.7万と血小板減少を認めた。BUN 40.9mg/dl、Creatinin 3.2mg/dlと腎障害を認めた。蛋白分画では γ -gl 44.4%であったが、polyclonalな変化で、M-bandなどは認めなかった。免疫学的検査では(表2)、IgG 4215mg/dlと著明な高値を認めた。リウマチ因子定量 826.0U/ml、抗Sm抗体 64倍、抗nRNP抗体 256倍、抗dsDNA-IgG抗体 32.7IU/mlと陽性であった。血清補体価 16.6 CH50/mlと低補体血症を認めた。

Table 1. Hematologic values on admission.

Urinalysis Occ. Blood (4+)	Blood Chemical Findings	CPK	31U/0
Stool Occ. Blood (-)	T.P.	7.6 g/dl	CRP 0.9 mg/dl
CBC	BUN	40.9 mg/dl	AST 37U/0
WBC 4000/ μ 0	U.A.	6.0 mg/dl	ALT 10U/0
Gr 76%	Crea	3.2 mg/dl	ALP 75U/0
Ly 22%	Alb	2.6 g/dl	LDH 260U/0
Mon 2%	Chol	143 mg/dl	serum protein fractionation
Eo 0%	Cl	107mmol/0	Alb 39.6%
RBC 303 \times 10 ⁴ / μ 0	Na	142.4mmol/0	α 1-gl 3.7%
Hb 7.6 g/dl	K	4.57 mmol/0	α 2-gl 6.2%
Hct 23.6%	Ca	8.3 mg/dl	β -gl 5.9%
PLT 8.7 \times 10 ⁴ / μ 0	T.Bil.	0.39 mg/dl	γ -gl 44.4%
	IRN	48 μ g/dl	UIBC 74 μ g/dl

Table 2. Additional laboratory findings on admission.

HBSAg	(2+)	anti-nuclear antibodies	(+)
anti-HCV-III	(-)	AT III	30.7 mg/dl
IgG	4215 mg/dl	SFMC	(-)
IgA	777 mg/dl	LE test	(-)
IgM	330 mg/dl	Rheumatoid factor	826.0U/ml
TPHA	(-)	anti-Sm	\times 64
coagulation time	7.5min	anti-nRNP	\times 256
Fbg	365 mg/dl	anti-SS-A	$<$ \times 1
FDP	40.0 μ g/ml	anti-dsDNA-IgG	32.7U/ml
APTT	33.1sec	serum complement titre	16.6 CH50/ml
PT	100 \uparrow %		

入院後経過：入院時鼻出血、口腔内出血点、血小板減少、凝固時間延長、FDP高値、PT上昇、腎機能低下等よりDIC発症を疑った。DICに対しては平成11年1月6日からgabexate mesilate 800mg、平成11年1月9日から2月5日までdalteparin sodium 2700単位投与した。1月22日血小板16万、BUN 26.6、Cr 1.9、FDP 5.0と、DICの改善を認めたため、1月25日からdalteparin sodiumを1500単位に減量した。その後もDIC憎悪は認められず、2月5日dalteparin sodium投与を中止した。1月26日TT 130%であったので凝固系抑制を目的に1月27日から3月1日までwarfarin potassium 投与した。SLEに対しては1月9日から2月6日までprednisolone 10mg、2月7日からはprednisolone 7.5mg投与し、4月21日退院した。以後経過は良好であった。

本症例はリウマチ因子陽性であったが、朝のこわばりは経過中みられず、典型的なRAの所見に乏しく他の膠原病の合併を疑い、さらに免疫学的検索を進めたところ、抗核抗体陽性、LEテスト陰性、抗Sm抗体64倍、抗nRNP抗体256倍、抗SS-A抗体陰性、抗SS-B抗体陰性、抗dsDNA-IgG抗体 32.7であった。

抗nRNP抗体は256倍であったが手背の腫脹などを認めず、厚生省特定疾患調査研究班による混合性結合組織病診断基準を満たさなかったため、MCTDは否定した。

抗nRNP抗体が陽性となりうる疾患としてSLEが挙げられる。本症例では腎障害、血小板減少、抗Sm抗体陽性、抗核抗体陽性などを認め、アメリカリウマチ学会のSLE分類基準¹⁾を満たし、SLEと確定診断した。

考 察

SLEは抗核抗体など多彩な自己抗体の存在と免疫複合体機序による多臓器病変を特徴とする慢性炎症性疾患である。本症例は初診時にRAと診断され、以後症状の経過の非典型的なことからその診断を疑問視され、免疫学的な検索によりSLEと診断された。このようにSLEがRAと誤診される背景には何があるのかを本症例において考察する。

本症例の初発症状は手関節脱臼であった。多発性の関節腫脹や局所熱感などRA特有の関節症状は見られず、またX線所見において骨性変化も認められなかった。通常SLEの関節症状はRAに比して軽く一過性であり、亜脱臼などの関節変形がみられるが、関節支持組織の弛緩によるもので、RAと異なり関節の拘縮を伴わず、X線写真上も骨破壊を示さない。本症例においてX線所見ではRA特有の関節変化も見られなかった。

本症例はリウマチ因子陽性であった。RA以外でもPSS、SLEなどの膠原病、慢性肝疾患、慢性感染症(亜急性細菌性心内膜炎、結核、梅毒など)、特発性肺線維症、高齢者でも陽性になるので、リウマチ因子陽性であってもRAと確定診断することはできない。しかしながら本症例では手関節変形及びリウマチ因子陽性からRAと診断されたと思われた。

したがって、RAとSLEの誤診を避けるためには現症に注意し、RAに稀な所見を呈するときには他の膠原病の存在を疑うことが重要である。さらにそのうえで検査を進める場合にやみくもに免疫学的検索をするのではなく、比較的頻度の高い疾患を疑い免疫学的検索を行い、鑑別診断を行うべきである。

SLEに伴う凝固線溶異常の報告は多数認められるが、DIC合併の報告例は稀である²⁻¹⁰⁾。しかしDICで発症したSLEも報告されている¹⁰⁾。

膠原病ではしばしば血栓あるいは出血が見られる。これらの血管合併症は、膠原病が血管炎をともなう疾患であるためと、膠原病によって血液凝固線溶系そのものが活性化、あるいは機能異常に陥っていることにより起こる。膠原病で凝固亢進状態となる主な理由は、①膠原病という炎症により炎症性サイトカイン(IL-1(interleukin-1)、TNF α (tumor necrosis factor α)、IL-6など)が炎症細胞より産生放出され、これらが肝臓でのフィブリノーゲンを始めとする凝固因子の産生を亢進させ、またこれらの炎症性サイトカインは血管内皮細胞の抗血栓活性を低下させる。②膠原病では血管炎を伴うことが多く、この場合血管壁で血小板が消費され、そのために骨髄での血小板の

産生亢進が起こり、結果として血小板数が正常値以上に増加、まれに消耗が産生を上回るとまれに血小板が減少する。この①の機序と②の血管炎が複合して、SLEや多発性動脈炎などを伴う膠原病ではしばしば血栓を併発する。まれには凝固亢進がさらに進行し、その制御を超えてしまってDICを来すことがある^{4, 16, 17)}。

本症例では感染症などのDIC原因疾患の合併はなく、SLE活動性に基づくDICと推測された。入院時認められた腎障害は、DICの改善で速やかに消失している点から、DICに伴う一連の微小血栓による障害が推測された。

References

1. 蓑田清次: 全身性エリテマトーデス, 内科学, 杉本恒明, 小俣政男, 第7版, 朝倉書店, 東京, 1999, 1110-1115.
2. McKay DG: Disease of hypersensitivity: Disseminated intravascular coagulation. Arch Int Med 116: 83-94, 1965.
3. Whitaker AN, Emmerson BT: Case report: Acute disseminated intravascular coagulation in systemic lupus erythematosus. Aust NZ J Med 2: 182-187, 1972.
4. Beall CL, Pierce LE: Intravascular coagulation in acute lupus erythematosus. JAMA 234: 518-519, 1975.
5. Chellingsworth M, Scott DGI: Acute systemic lupus erythematosus with fatal pneumonitis and disseminated intravascular coagulation. Ann Rheum Dis 44: 67-69, 1985.
6. Riddell SR, Shojania M: Disseminated intravascular coagulation in lupus erythematosus responding to prednisone therapy. Am J Hematol 23: 65-68, 1986.
7. Kerr LD, Spiera H, Aledort LN: Acute disseminated intravascular coagulation as a complication of systemic lupus erythematosus. NY State J Med 87: 181, 1987.

8. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, et al. : Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis* 46 : 251, 1978.
9. 小栗隆、菅原謙、梶江勇、山本紘靖 : 膠原病における線溶系の動態. *総合臨床* 24 : 2741, 1975.
10. 佐藤能啓, 他 : DICを合併し、多彩な中枢神経症状を呈した全身性エリテマトーデスの1例. *神経内科* 12 : 408, 1980.
11. Shimamoto Y, Sano M, Kaneda S, et al. : Disseminated intravascular coagulation in lupus erythematosus with acute liver damage. *Internal Medicine* 31 : 1392-1395, 1992.
12. 新名主宏一, 一瀬白帝, 岡田明彦, 他 : Disseminated intravascular coagulation(DIC)を合併した全身性エリテマトーデスの1例
特にその自己免疫現象と血液凝固・線溶系反応の相互関連についての検討. *日内会誌* : 72, 89-96, 1983.
13. Tanaka M, Kobayasi S, Tamura N, et al. : Disseminated intravascular coagulation in a patient with systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant. *Internal Medicine* 32 : 513-517, 1993.
14. Lie JT, Kobayashi S, Tokana Y, et al. : Systemic and cerebral vasculitis coexisting with disseminated coagulopathy in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 22 : 2173-2176, 1995.
15. 尾崎吉郎, 香川英生, 安澤美紀, 他 : DICで発症し、抗フィブリン抗体を検出したSLE. *臨床血液* 39 : 436-441, 1998.
16. 丸山征郎 : II. 膠原病検査の進歩と病態解明
8. 血液凝固異常 : *日内会誌* 87 : 2434-2437, 1998.
17. Stratta P, Canavese C, Valmaggia P, et al. : Coagulation and fibrinolysis study in systemic lupus erythematosus : haematological, urinary and tissue parameters. *Thromb Haemostas (Stuttgart)* 46 : 575-580, 1981.

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with disseminated intravascular coagulation (DIC)

Shingo Takata, Makoto Okamoto,
Hirofumi Tsugeno, Seishi Harada,
Yasuhiro Hosaki, Takashi Mifune,
Fumihiro Mitsunobu, Yoshiro Tanizaki,
Kenji Niiya¹⁾ and Mine Harada¹⁾.

Division of Medicine, Misasa Medical Branch,
Okayama University Medical School
¹⁾ 2nd Department of Medicine, Okayama
University Medical School

A case of disseminated intravascular coagulation (DIC) in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) was described. A 73-

year-old female was diagnosed as having rheumatoid arthritis when she was 64 years old. In Jan, 1999, the patient was admitted to our hospital with the complaint of loss of appetite. She was suspected of DIC because of thrombocytopenia, increased fibrin degradation product and prolonged prothrombin test. Abnormality in coagulation system is recognized in collagen disease. In this case coagulation system was activated and DIC occurred.

In this case rheumatoid factor was positive. But she was suspected of complicating other collagen disease because she was poor in typical characteristics of rheumatoid arthritis, such as morning stiffness. SLE was diagnosed on the basis of renal injury, thrombocytopenia, positive anti-Sm antibody and positive antinuclear antibody in this case.