

〈症例報告〉

## ステロイド抵抗性のループス関連蛋白漏出性胃腸症に シクロホスファミドパルス療法が有効であった1例

黒崎 奈美<sup>1)</sup>, 三戸 崇史<sup>1)</sup>, 印南 恭子<sup>1)</sup>, 藤田 俊一<sup>1)</sup>, 向井 知之<sup>1)</sup>,  
山本 佳子<sup>2)</sup>, 林 宏明<sup>2)</sup>, 藤本 亘<sup>2)</sup>, 守田 吉孝<sup>1)</sup>

1) 川崎医科大学リウマチ・膠原病学, 〒701-0192 倉敷市松島577,

2) 同 皮膚科学

**抄録** 全身性エリテマトーデスは、全身の多臓器に炎症を起こし多彩な症状を引き起こす全身性自己免疫疾患である。消化器病変としては、ループス腸炎や腸間膜血管炎が多く、蛋白漏出性胃腸症を呈するのは稀である。我々はシクロホスファミドパルス療法が著効したループス関連蛋白漏出性胃腸症の症例を経験した。

患者は20歳代女性。全身の浮腫と喉頭浮腫による呼吸困難感で当院に搬送され、血液検査で低アルブミン血症、抗核抗体陽性、抗SS-A抗体陽性、低補体血症を認めた。<sup>99m</sup>Tc標識ヒト血清アルブミンによる消化管シンチグラフィにて、胃から小腸の広範囲で蛋白漏出が認められた。ループス関連蛋白漏出性胃腸症と診断し、ステロイドパルス療法を含め2週間以上のステロイド大量療法を行うも症状の改善を認めなかった。ステロイド治療に併用してシクロホスファミド700 mgの点滴を施行したところ、翌日より大量の尿排泄(5,000 ml/日以上)を認め、速やかに全身状態は改善した。

ループス関連蛋白漏出性胃腸症は、ステロイドが奏効しない例も存在することを念頭に置き、免疫抑制薬を早期から併用することも重要である。 doi:10.11482/KMJ-J43(1)9 (平成28年12月16日受理)

キーワード：全身性エリテマトーデス、蛋白漏出性胃腸症、

<sup>99m</sup>Tc標識ヒト血清アルブミンシンチグラフィ、シクロホスファミド、自己免疫疾患

### 緒言

1971年のPachasら<sup>1)</sup>の最初の報告例以来、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus, 以下SLE)を含む自己免疫性疾患に関連した蛋白漏出性胃腸症(Protein-losing gastroenteropathy)は国内外で報告されている。PeredniaらはSLEに合併した蛋白漏出性胃腸症をループス関連蛋白漏出性胃腸症(Lupus associated protein losing enteropathy)と称し、その特徴として、1)若年女性に好発、2)蛋白漏出性胃腸症が各種検

査、画像診断で確認され、高度のリンパ流うっ滞や粘膜面の異常に伴う蛋白漏出は否定的、3)抗核抗体が陽性であり血清脂質が高値の場合が多い、4)ステロイド投与により低タンパク血症の改善を認めるとしている<sup>2)</sup>。今回我々は、蛋白漏出性胃腸症で発症したSLE患者に、シクロホスファミドパルス療法が有効であった1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

別刷請求先

黒崎 奈美

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学リウマチ・膠原病学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：nami.k@med.kawasaki-m.ac.jp

## 症 例

症例は20歳代女性。主訴は全身性の浮腫と喉頭浮腫による呼吸困難である。XX年〇月中旬より全身の浮腫が出現。精査加療目的で当院へ入院となった。既往歴、アレルギー歴、家族歴に特記すべき事項を認めなかった。喫煙歴及び飲酒歴はなかった。入院時現症は身長161 cm、体重60 kg。入院後2週間で15kgの体重増加あり。体温36.9℃、血圧130/81 mmHg、脈拍91/分・整、SpO<sub>2</sub> 95%。眼瞼は浮腫性に腫脹し、腫脹は前頸部に及ぶ範囲で見られた。ファイバースコープによる観察で喉頭浮腫を認めた。眼球結膜に浮腫性変化あり、眼瞼結膜に貧血を認めなかった。顔面は浮腫性に腫脹あり、左頬部にアフタ性口腔潰瘍を1箇所認めた。表在リンパ節の腫大や圧痛はなし。紅斑などの皮疹や脱毛を認めなかった。胸部聴診上、呼吸音は両側下肺野で減弱し、ラ音聴取なし、心音は整で雑音は聴取しなかった。腹部は平坦・軟、波動を触れ、腸蠕動音正常で圧痛はなかった。

入院時の血液検査所見を表1に示す。血球減少なし、低補体血症あり、抗核抗体(ELISA法)と抗SS-A抗体が陽性、抗dsDNA抗体・抗Sm抗体・抗RNP抗体はいずれも陰性であった。検尿異常なし、甲状腺機能異常なし、肝腎

機能異常なし、感染症検査は全て陰性。胸部レントゲン検査では両側胸水貯留あり。胸腹部単純CT検査で胸腹水貯留あり、肺野では一部に無気肺を認めた、明らかな腸管壁の肥厚を認めなかった。腹部超音波検査では、混濁のない腹水を約2.5l認め、皮下には広範にリンパ浮腫の所見を認めた。<sup>99m</sup>Tc標識ヒト血清アルブミン(<sup>99m</sup>Tc-Human serum albumin, 以下<sup>99m</sup>Tc-HSA)による消化管シンチグラフィでは、静注直後から6時間後にかけて経時的に増強しており、胃～小腸にかけて蛋白漏出が疑われた(図1)。上部消化管内視鏡検査では、明らかな襲の腫大や潰瘍病変などは認められなかった。胃粘膜生検結果は明らかな異常所見なし。下部消化管内視鏡検査の施行なし。頭部単純MRI検査では明らかな異常所見はなかった。以上の症状・検査結果から、蛋白漏出性胃腸症と診断し、抗核抗体陽性、低補体血症より、SLEを基礎疾患として発症したと考えられた。メチルプレドニゾロン1,000 mgによるステロイドパルス療法を3日間施行した後、水溶性プレドニゾロン(Prednisolone, 以下PSL) 80 mg/日による後療法を行った。しかしステロイド治療開始後も全身性の浮腫と低アルブミン血症の進行を認めたため、ステロイド治療開始から10日後にシク

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		免疫学検査	
WBC	13,780/ $\mu$ L	TP	5.2 g/dL	C3	18.9
-Neut	10,886/ $\mu$ L	Alb	1.8 g/dL	C4	2.3
-Ly	2,067/ $\mu$ L	Glb	3.4 g/dL	抗核抗体(ELISA)	96.3
RBC	$567 \times 10^4$ / $\mu$ L	T-Cho	306 mg/dL	抗dsDNA抗体	<10 IU/mL
Hb	17.3g/dL	AST	22 U/L	抗Sm抗体	<=7 U/mL
Ht	48.7%	ALT	18 U/L	抗RNP抗体	<=7 U/mL
Plt	$22.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	143 U/L	抗SS-A抗体	$\geq 500$ U/mL
		CRN	0.59 mg/dL	抗SS-B抗体	$\leq 7.0$ U/mL
		BUN	14 mg/dL	抗CL IgG抗体	$\leq 8$ U/mL
		T-Bil	0.3 mg/dL	抗CL $\beta$ MG抗体	$\leq 1.2$ U/mL
		CRP	0.33 mg/dL	ループスアンチコアグラント	1.06
		Na	127 mEq/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
		K	4.1 mEq/L	PR3-ANCA	5.9 U/mL
		Cl	94 mEq/L		
尿検査					
pH	6.0				
蛋白	(-)				
潜血	(-)				
尿沈渣異常所見なし					
その他					
TSH	1.05 g/dL				
FT4	1.09 mg/dL				

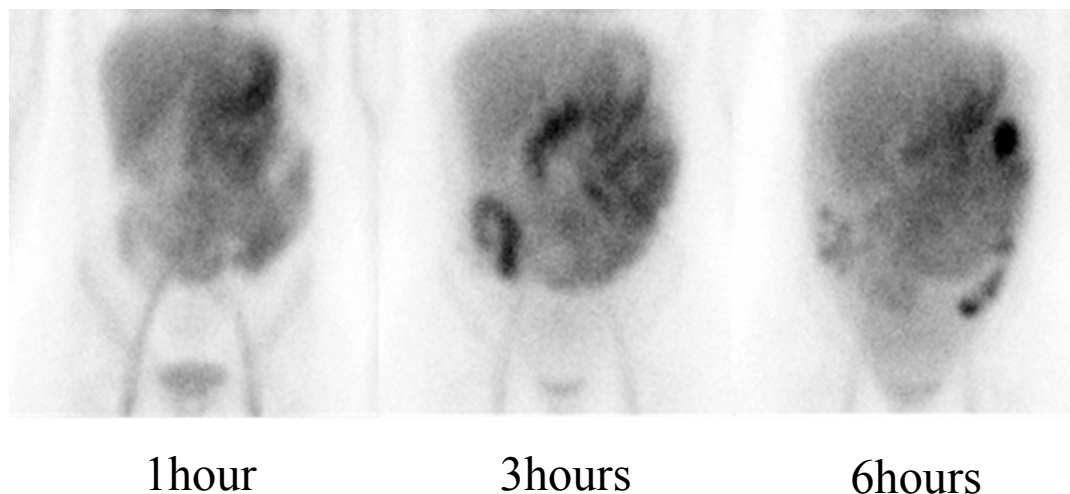


図1  $^{99m}\text{Tc}$ 標識ヒト血清アルブミンによる消化管シンチグラフィ  
 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA-D 静注から6時間後にかけて腸管内のRIが経時的に増強しており, 胃~小腸での蛋白の腸管内漏出が疑われる。

ロホスファミド点滴静注700 mgを施行した。その翌日から連日約5,000 ml/日の尿流出があり, 全身の浮腫, 胸腹水の速やかな改善を認め, 最終的に1週間で17 kgの体重減少を認めた。シクロホスファミドパルス療法が奏効したと判断し, 水溶性PSL 80 mg/日からPSL 40 mg/日の内服治療に切り替え, 以後速やかに漸減していった。シクロホスファミド700 mgの点滴静注は外来治療も含め4週間毎に計6回施行し, その後はアザチオプリン内服投与に切り替え, 現在PSL 10 mg/日+アザチオプリン 75 mg/日で治療を継続している。治療経過を図2に示す。

## 考 察

SLEは, 皮膚・筋・関節・腎臓・心血管・肺・中枢神経系・消化器・血液・漿膜などの多臓器に炎症を起し, 寛解と増悪を繰り返す慢性炎症性疾患である。その中で, およそ20-70%のSLE患者が何らかの消化器症状を有していると言われている<sup>3)</sup>。SLEの消化器病変としては, 消化性潰瘍, 偽性腸閉塞, 蛋白漏出性胃腸症, 自己免疫性肝炎, 急性膵炎, 腸管膜血管炎, 腹膜炎・腹水貯留などがある。これらはSLEの疾患活動性や罹患期間, 治療等に関係なく出現

しうるとされている<sup>4)</sup>。

蛋白漏出性胃腸症は, SLEのわずか2-3%程度に発症すると言われており, 発症年齢は問わないものの圧倒的に女性に多い<sup>5, 6)</sup>。臨床症状としては, 消化管からの蛋白漏出により著明な全身性浮腫, 体液貯留, 嘔気嘔吐, 下痢及び高度の低アルブミン血症で発症する。症状や検査異常からはネフローゼ症候群が鑑別にあがるが, 蛋白漏出性胃腸症では蛋白尿は認められない<sup>7)</sup>。蛋白漏出性胃腸症の原因となる疾患には, SLEの他, 強皮症, シェーグレン症候群, サルコイドーシス, 好酸球性腸炎, クロウン病, 尋常性天疱瘡, 腸管リンパ腫, 重症肝疾患, 悪性腫瘍, 結核, 寄生虫, るい瘦などがある<sup>8)</sup>。ループス関連蛋白漏出性胃腸症では, 初発症状が蛋白漏出性胃腸症のみで, 他のSLEに関連する臨床症状を認めないことがあり, 注意を要する。実際, 本症例もSLEの国際分類基準である1997年ACR基準<sup>9)</sup>, あるいは2012年SLICC基準<sup>10)</sup>も満たしていなかった。Zhengらは, ループス関連蛋白漏出性胃腸症患者15名中8人(約53.3%)の初発症状が蛋白漏出性胃腸症のみであったと報告している<sup>6, 11)</sup>。国内の報告例でも, ループス関連蛋白漏出性胃腸症の診断時にSLE

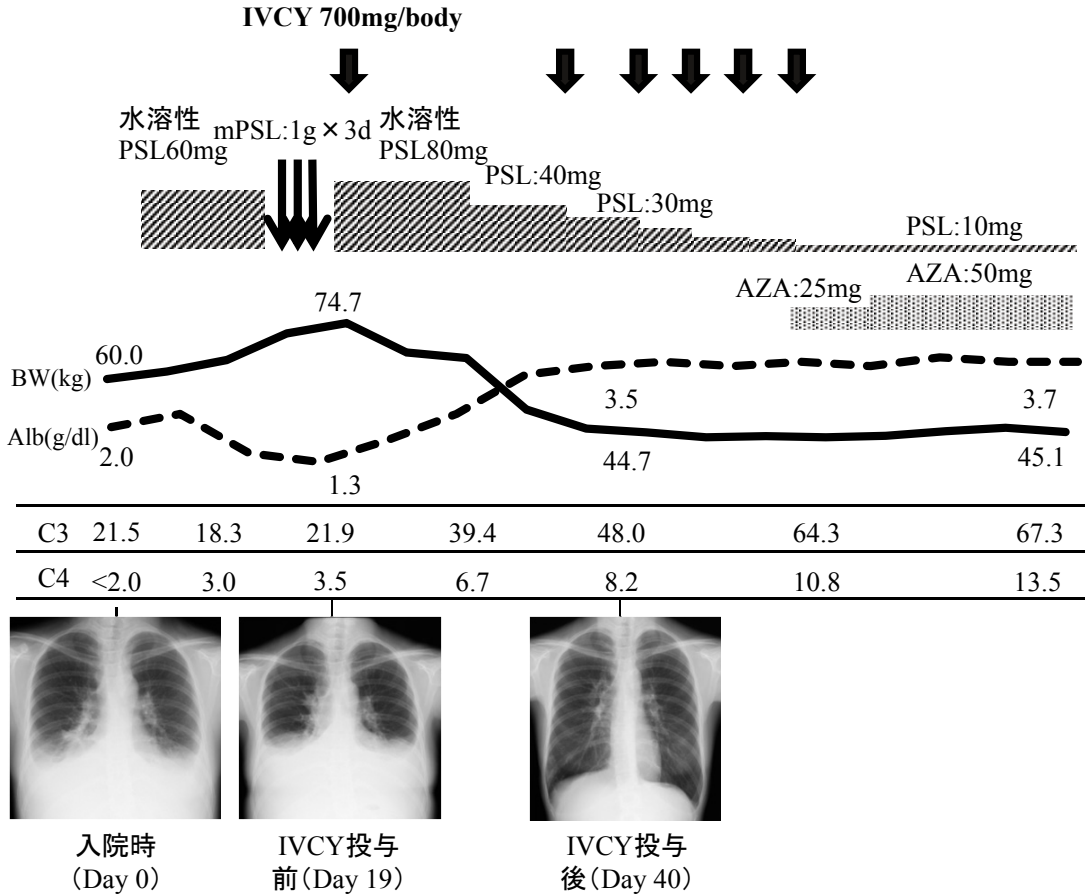


図2 治療経過

PSL: プレドニゾロン, IVCY: シクロホスファミドパルス, mPSL: メチルプレドニゾロン, AZA: アザチオプリン, BW: 体重, Alb: アルブミン

の分類基準を満たさなかった例は多い<sup>22-24, 26)</sup>。

ループス関連蛋白漏出性胃腸症の血液検査所見では、低アルブミン血症96%以上、低補体血症80%、高リポ蛋白血症66.7%、低Ca血症40%の順に多く見られる<sup>6, 8)</sup>。膠原病関連蛋白漏出性胃腸症46例（うちSLEは39例）をまとめた報告において、発症時の血清アルブミンは平均1.5 g/dl（最高2.6 g/dl, 最低0.5 g/dl）であった。また免疫検査ではほぼ全例で抗核抗体陽性（97.8%）で、抗DNA抗体は19/33例（57.5%）、抗U1-RNP抗体は8/20例（40%）、抗Sm抗体は2/18例（11%）であった<sup>12)</sup>。本症例においても抗核抗体（ELISA法）と抗SS-A抗体は陽性であったが、その他のSLEに特異的な自己抗体

は陰性であった。

蛋白漏出を調べる上で診断的意義が高い検査は、<sup>99m</sup>Tc-HSAによる消化管シンチグラフィである。静脈投与した放射能標的アルブミンが速やかにかつ安全に腸管表面を拡散し、消化管から喪失されるのを評価している。1, 3, 6, 24時間後にそれぞれ撮影を行い、24時間以内に結果を算出できることも利点である。また治療開始後も治療評価のモニタリングとして使用することができる（感度96%、特異度100%）<sup>5, 11, 13-15)</sup>。α-1ATクリアランスは、<sup>99m</sup>Tc-HSAと同等に診断的意義が高いとされ、糞便中に排泄されたアルブミン量の増加から疾患活動性を評価した報告もある<sup>16, 17)</sup>。しかし手

技の簡便性に欠けることや、 $\alpha$ -1ATはpH3以下の酸性条件下では変性しその抗原性を失うため胃からの蛋白漏出の診断には不適などの理由から、最近ではもっぱら $^{99m}\text{Tc}$ -HSAが主流となっている<sup>12)</sup>。

内視鏡検査では浮腫性絨毛と非特異的炎症によるリンパ管拡張症の所見が認められ、病理組織所見では消化管粘膜下の間質や毛細血管壁に免疫グロブリンや補体蛋白などの沈着を蛍光抗体法で証明するとされている<sup>7, 18, 19)</sup>。この理由としては、自己免疫性疾患関連蛋白漏出性胃腸症の蛋白漏出の機序として、①腸リンパ管の異常、②消化管組織の血管炎、③補体などの活性化による毛細血管の透過性亢進の3つが考えられており、特にEdmundsらはC3の活性化により血管基底膜の透過性が蛋白漏出を惹起することを提唱している<sup>20)</sup>。

初期治療はPSLが一般的であり、60-70%以上の患者が初期反応性は良好とされている<sup>11)</sup>。しかしPSLに対し不応性であったり、PSLが低用量となった際に再燃するケースもあることから免疫抑制薬の併用がしばしば行われている<sup>5, 8)</sup>。併用薬としては、シクロホスファミドパルス療法とアザチオプリンによる報告が多い。PSL不応例に対しシクロホスファミドパルス療法とアザチオプリンそれぞれで併用治療を行った報告では、シクロホスファミドパルス療法の方が寛解導入も、その後の維持療法としても共に優れていたとしている<sup>21)</sup>。また国内の報告で、ステロイドパルス及び高用量PSL内服に治療抵抗性を示した蛋白漏出性胃腸症合併の混合性結合組織病に対しシクロホスファミドパルス療法を週1回投与で計4回施行したところ、低アルブミン血症や胸腹水貯留の速やかな改善を認めたとした報告や<sup>25)</sup>、シクロホスファミドパルス療法とシクロホスファミド内服投与を組み合わせる寛解導入を行った報告なども見られた<sup>26)</sup>。

## 結 語

ステロイド抵抗性のループス関連蛋白漏出性

胃腸症にシクロホスファミドが有効であった1例を経験した。ループス関連蛋白漏出性胃腸症は発症時に他のSLEに伴う臨床症状を呈さないこともあるため必ず鑑別疾患に挙げ、自己抗体と補体価の測定、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA消化管シンチグラフィ及び病理組織での証明をすることが大切である。ステロイド治療抵抗例には、シクロホスファミドパルス療法は検討すべき治療法である。

## 引用文献

- 1) Pachas WN, Linscheer WG, Pinals RS: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 55: 162-167, 1971
- 2) Perednia DA, Curosh NA: Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch Intern Med* 150: 1806-1810, 1990
- 3) Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC: Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci* 27: 592-597, 1982
- 4) Ramirez-Mata M, Reyes PA, Alarcon-Segovia D, Garza R: Esophageal motility in systemic lupus erythematosus. *Am J Dig Dis* 19: 132-136, 1974
- 5) Mok CC, Ying KY, Mak A, To CH, Szeto ML: Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 45: 425-429, 2006
- 6) Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, Li F, Zeng XF, Tang FL: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol* 13: 313-316, 2007
- 7) Gornisiewicz M, Rodriguez M, Smith JK, Saag K, Alarcon GS: Protein-losing enteropathy in a young African-American woman with abdominal pain, diarrhea and hydronephrosis. *Lupus* 10: 835-840, 2001
- 8) Al-Mogairen SM: Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systematic review. *Rheumatol Int* 31: 955-1001, 2011
- 9) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997
- 10) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, *et al.*: Derivation and validation of the Systemic Lupus International

- Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64: 2677-2686, 2012
- 11) Tian XP, Xuan Zhang: Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 16: 2971-2977, 2010
  - 12) 高橋裕樹：膠原病の消化管病変. 日本臨床免疫学会会誌 24 : 112-124, 2001
  - 13) Wang YF, Tseng KC, Chiu JS, Chuang MH, Chung MI, Lai NS: Outcome of surgical resection for protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 27: 1325-1328, 2008
  - 14) Chiu NT, Lee BF, Hwang SJ, Chang JM, Liu GC, Yu HS: Protein-losing enteropathy: diagnosis with (99m) Tc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology* 219: 86-90, 2001
  - 15) Wang SJ, Tsai SC, Lan JL: Tc-99m albumin scintigraphy to monitor the effect of treatment in protein-losing gastroenteropathy. *Clin Nucl Med* 25: 197-199, 2000
  - 16) Benner KG, Montanaro A: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and monitoring immunosuppressive therapy by alpha-1-antitrypsin clearance in stool. *Dig Dis Sci* 34: 132-135, 1989
  - 17) Oh DC, Ng TM, Ho J, Leong KP: Systemic lupus erythematosus with concurrent protein-losing enteropathy and primary sclerosing cholangitis: a unique association. *Lupus* 15: 102-104, 2006
  - 18) Hizawa K, Iida M, Aoyagi K, *et al.*: Double-contrast radiographic assessment of lupus-associated enteropathy. *Clin Radiol* 53: 825-829, 1998
  - 19) Yazici Y, Erkan D, Levine DM, *et al.*: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus* 11: 119-123, 2002
  - 20) Edmunds SE, Ganju V, Beveridge BR, *et al.*: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 18: 868-871, 1988
  - 21) Lim DH, Kim YG, Bae SH, Ahn S, Hong S, Lee CK, Yoo B: Factors related to outcomes in lupus-related protein-losing enteropathy. *Korean J Intern Med* 30: 906-912, 2015
  - 22) 高橋裕樹, 森田俊樹, 塚田彰子, 他: 消化管組織に immune deposits を認めた抗核抗体陽性の蛋白漏出性胃腸症の1例. 日本臨床免疫学会会誌 17 : 205-212, 1994
  - 23) 山下太郎, 月岡幹雄, 荻野英朗, 里村吉威, 中川彦人, 鶴浦雅志, 三輪淳夫: 自己免疫機序が関与したと考えられる蛋白漏出性胃腸症の1例. 日本消化器病学会雑誌 95 : 1121-1125, 1998
  - 24) 村上宏, 酒井謙, 田澤康明, 中村光男, 須田俊宏: ステロイドが著効した蛋白漏出性胃腸症の1例. 日本内科学会雑誌 89 : 2525-2527, 2000
  - 25) Noshio K, Takahashi H, Ikeda Y, *et al.*: A case of protein-losing gastroenteropathy in association with mixed connective tissue disease which was successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy. *Ryumachi* 38: 818-824, 1998
  - 26) 堀田潔, 藤原靖弘, 山森一樹, 他: 自己免疫機序が関与しシクロホスファミドパルス療法が有効であった蛋白漏出性胃腸症の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 47 : 200-205, 2005

〈Case Report〉

## **A case of protein-losing gastroenteropathy in association with steroid-resistant systemic lupus erythematosus which was successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy**

Nami KUROSAKI<sup>1)</sup>, Takafumi MITO<sup>1)</sup>, Kyoko INNAMI<sup>1)</sup>, Shunichi FUJITA<sup>1)</sup>,  
Tomoyuki MUKAI<sup>1)</sup>, Yoshiko YAMAMOTO<sup>2)</sup>, Hiroaki HAYASHI<sup>2)</sup>,  
Wataru FUJIMOTO<sup>2)</sup>, Yoshitaka MORITA<sup>1)</sup>

*1) Department of Rheumatology, 2) Department of Dermatology, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan*

**ABSTRACT** Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that can cause wide-spread inflammation affecting multiple organs. Most gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus is lupus enteritis and lupus mesenteric vasculitis; protein-losing gastroenteropathy is rare. We report a patient with protein-losing gastroenteropathy in association with steroid-resistant systemic lupus erythematosus who was successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy. A woman in her 20s was referred to our hospital because of systemic edema and dyspnea from laryngeal edema. Laboratory tests showed hypoalbuminemia, positive ANA and anti-SSA tests, and low serum levels of complement. <sup>99m</sup>Tc-human serum albumin scintigraphy showed a localized area of protein loss in the gastrointestinal tract. A diagnosis of protein-losing gastroenteropathy in association with systemic lupus erythematosus was made. She was started on high-dose corticosteroid therapy including methylprednisolone pulse therapy for over 2 weeks, but therapy was not effective. We then started intravenous administration of cyclophosphamide (700 mg) with prednisolone and the patient's general status improved as evidenced by increased urine output. In patients with protein-losing gastroenteropathy associated with systemic lupus erythematosus who are not responsive to high-dose corticosteroid therapy, it is important to use an immunosuppressive agent in combination with prednisolone at an early stage. *(Accepted on December 16, 2016)*

Key words : **Systemic lupus erythematosus, Protein-losing gastroenteropathy,**

**<sup>99m</sup>Tc-human serum albumin scintigraphy, Cyclophosphamide, Autoimmune disease**

---

Corresponding author

Nami Kurosaki

Department of Rheumatology, Kawasaki Medical  
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : nami.k@med.kawasaki-m.ac.jp

