

プロカインアミドにより誘発された全身性エリテマトーデスに伴う心外膜炎の1例

森岡 慎一郎 久保田 英司 曾我 隆義
山崎 哲 瀧島 勳 長濱 貴彦

静岡赤十字病院 内科

要旨：症例は47歳女性。発熱，左季肋部痛，食欲不振を主訴に当院を受診した。多量の心膜水，胸膜炎を認めたためウイルス感染，悪性腫瘍，膠原病，薬剤誘発性ループス，抗好中球細胞質抗体関連血管炎などを念頭に置き鑑別したが，精査の結果全身性エリテマトーデスと診断し，治療した。患者は約5ヶ月間のプロカインアミド内服歴を有するが，抗 double strand deoxyribonucleic acid 抗体が陽性であったこと，抗 SS-A/Ro 抗体が高値陽性であったこと，補体の減少傾向が認められたことよりプロカインアミドによる薬剤誘発性ループスのみが今回の症状を引き起こしたとは考えにくく，プロカインアミドにより潜在化していた全身性エリテマトーデスが顕在化したことが強く疑われた。今回のような合併症例も少なからず存在するため薬剤誘発性ループスと全身性エリテマトーデスの鑑別は困難であるが，治療法の差異などを考慮するとの確な鑑別は必要不可欠であると考えられる。

Key words：全身性エリテマトーデス，薬剤誘発性ループス，プロカインアミド

I. はじめに

抗不整脈薬であるプロカインアミドを1年以上内服している患者の3分の1において薬剤誘発性ループスの発症が認められるが，同剤により誘発される他疾患との合併も多く報告されているためその診断は困難である¹⁾。今回我々は胸膜炎，心膜炎を主症状として発症したプロカインアミドによる薬剤誘発性ループスが疑われた全身性エリテマトーデス (systolic lupus erythematosus; SLE) の1例を経験したので，ここに報告する。

II. 症 例

患者：47歳 女性

主訴：発熱，左季肋部痛，食欲不振

現病歴：2004年12月に近医よりプロカインアミド1125 mg/day が処方されていた。2005年4月中旬より全身の関節痛が出現したために消炎鎮痛薬で対処していたが，次いで前胸部の持続性疼痛も出現した。5月中旬より鼻閉，発熱，左季肋部痛，全身倦怠感，食欲不振も出現し次第に症状が増悪するため5月

11日に近医を受診した。38.2℃の発熱，脱水，胸部レントゲン写真で著明な心拡大，右肺背側異常陰影を認めたために同日当院当科紹介受診となった。

既往歴：高血圧症，自律神経失調症

入院時現症：体重・身長未測，意識 Glasgow Coma Scale (GCS) E4 V5 M6，血圧124/79 mmHg，脈拍130/分，呼吸数18/min，体温39.2℃，SpO₂92% (O₂21カヌラ)，貧血(+)，黄疸(-)，頸静脈怒張(-)，肺野ラ音(-)，心音収縮期雑音(+)，腹部腸音(正常)，圧痛(-)，腫瘤(-)，肝脾腫(-)，下腿浮腫(-)，全身リンパ節；触知せず，関節痛(-)，皮疹(-)，眼球乾燥症状(-)，口腔内乾燥症状(-)，日光過敏症(-)，左右季肋部叩打痛と深吸気時の症状増悪(+)

検査所見：白血球8850/ μ l (杆状核球12.0%，分葉核球80.0%，好塩基球0.0%，好塩基球0.0%，リンパ球5.0%，単球3.0%)，赤血球373 $\times 10^4$ /dl，ヘモグロビン11.1 g/dl，ヘマトクリット34.2%，血小板34.9 $\times 10^4$ / μ l，プロトロンビン時間14.6秒，プロトロンビン時間(国際標準率)1.43，活性化部分トロンボプラスチン時間57秒，フィブリノーゲン481

mg/dl, 総蛋白 8.2 g/dl (アルブミン 35.6%, $\alpha 1$ 6.3%, $\alpha 2$ 13.3%, β 10.1%, γ 34.7%), 総ビリルビン 0.3 mg/dl, AST グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 53 IU/l, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ 20 IU/l, 乳酸デヒドロゲナーゼ 435 IU/l, アルカリフォスファターゼ 236 IU/l, 血中尿素窒素 13.7 mg/dl, クレアチニン 0.77 mg/dl, 尿酸 4.3 mg/dl, ナトリウム 139.8 mEq/l, カリウム 4.3 mEq/l, クロール 102.1 mEq/l, カルシウム 8.5 mg/dl, リン 3.2 mg/dl, 血糖 152 mg/dl, C 反応性蛋白 8.49 mg/dl, 免疫グロブリン A 467 mg/dl, 免疫グロブリン M 135 mg/dl, 免疫グロブリン G 2130 mg/dl, 補体 50%溶血単位 46.9 mg/dl, 補体第 3 成分 78 mg/dl, 補体第 4 成分 15 mg/dl, 甲状腺刺激ホルモン 0.45 μ U/ml, 遊離サイロニン 1.73 ng/dl, 遊離トリヨードサイロキシ 2.30 pg/ml, 癌胎児性抗原 1.32 ng/ml, 糖鎖抗原 19-9 12 U/ml, リウマチ因子 26.5 IU/ml, 抗核抗体 (anti-nuclear antibody; ANA) 5120 倍 (Homogeneous type), 抗カルジオリピン $\beta 2$ GP I 抗体 (-), 抗スミス抗体 (-), 抗 double strand-deoxyribonucleic acid (DNA), 免疫グロブリン G 抗体 101 IU/ml, ループスアンチコアグラント 1.93, 抗 SS-A/Ro 抗体 500.0 U/ml 以上, 抗 SS-B/La 抗体 16.4 U/ml

ウイルス抗体価 (5/12 検体 vs. 5/30 検体) エコーウイルス 6 型 16 倍 vs. 16 倍, エコーウイルス 9 型 64 倍 vs. 32 倍, コクサッキーウイルス A 群 16 型 8 倍 vs. 8 倍, コクサッキーウイルス B 群 1 型 4 倍 vs. 8 倍, コクサッキーウイルス B 群 3 型 4 倍 vs. 4 倍, コクサッキーウイルス B 群 5 型 16 倍 vs. 16 倍, アデノウイルス 1 型 64 倍 vs. 64 倍, アデノウイルス 7 型 4 倍未満 vs. 4 倍未満

心膜液: 比重 1.042, 総蛋白 6.2 g/dl, アルブミン 2.4 g/dl, 糖 78 mg/dl, LDH 1550 IU/l, ヒアルロン酸 28300 ng/ml

心膜液培養 (-), 心膜液抗酸菌培養 (-), 血液培養 (-), 心膜液細胞診 (-)

尿定性: 比重 1.038, pH 6.0, 蛋白 100 mg/dl, 糖 (-), ケトン体 (-), 潜血 (1+), 白血球反応 (-), ベンス・ジョーンズ蛋白 (-)

尿沈渣: 赤血球 5-9/HPF, 白血球 5-9/HPF, 扁平上皮細胞 1-4/HPF, 硝子円柱 1 未満/HPF

蓄尿: クレアチニンクリアランス 107 ml/min, 尿蛋白 0.1 g/day

心エコー: 左心室拡張末期径 45 mm, 左心室駆出率

76%, 多量の心膜液貯留, 下大静脈拡張 (+), 呼吸性変動 (+)

胸部コンピュータ断層撮影) 肺野に腫瘍 (-), 両側胸水 (+), 多量の心膜液貯留

上部消化管内視鏡) 瀰漫性胃炎 (+)

ガリウムシンチグラフィ) 心膜に一致してガリウムの集積 (+)

入院後経過: 身体所見, 検査所見より多量の心膜液貯留を認めたため心膜穿刺により 450 ml の排液を行った。心膜水はやや血性であり, 滲出性であった。心膜水培養結果より明らかな結核, 細菌感染は否定されており, 細胞診でも異型細胞は認められなかった。また, 胸部全体に吸気時に増強する疼痛を認め, 胸膜炎の存在も疑われた。ウイルス感染, 悪性腫瘍の心膜転移, 膠原病, 薬剤誘発性ループス, 抗好中球細胞質抗体関連血管炎などを念頭に置き鑑別したが, 抗核抗体が 5120 倍であり, また心膜炎, 白血球数低下, リンパ球数低下, 抗 double strand (ds)-DNA 抗体陽性, 抗核抗体陽性などから SLE と診断した。5 月 20 日よりプレドニゾロン 30 mg/day を開始したところ, 徐々に解熱傾向を認め全身症状も改善した。5 月 23 日に一時的に心拍数 180/min. となったが, 洞調律でありジゴキシン・ベラパミルで対処したところ頻拍は軽快した。全身症状安定しており, 検査所見上も炎症反応低下したために 6 月 7 日退院となった。

III. 考 察

抗不整脈薬であるプロカイアミドを 2 年以上内服している患者のほぼ全例において抗核抗体が陽性になることが知られている。その一部は多関節炎, 胸膜炎, 心膜炎などの全身性エリテマトーデス様症状を示すことがある²⁾。ここで, 鑑別として重要になってくるものとして①以前より認めていた SLE が増悪したもの, ②潜在化していた SLE が顕在化したものの, ③薬剤誘発性ループスによるものが挙げられる。新たに出現した SLE 様症状に関しては②, ③の鑑別が必要となるが, 薬剤誘発性ループスが他者と異なっている点として, 症状としては腎障害や中枢神経障害が起こることは稀であること, 皮疹を認める頻度が低いこと, 症状発現は服薬量の多いほど, また薬物代謝 (肝でのアセチル化) 速度の遅い者ほど高いこと, 発症が男女同比率であること, 比較的急激な発症を見ること, 内服中止により症状が消失することが挙げられる。検査所見としては SLE に特異

性の高い抗 Sm 抗体や抗 ds-DNA 抗体の陽性率が低いこと、低補体血症を伴う例が少ないことが挙げられる。また、厳密な点では両者において認められる抗ヒストン抗体における差異も挙げられる。

特にプロカインアミドによる薬剤誘発性ループスにおいて、抗ヒストン抗体は histone dimer H2A-H2B と DNA の複合体に対して生成され、プロカインアミド内服開始後の抗ヒストン IgG 抗体の急激な増加がその発症に大きく関与している。薬剤誘発性ループスの原因薬剤はそれぞれ異なる性質を持つが、発症に関してこのような共通の機序があるかあると考えられている¹⁾。一方、SLE における抗ヒストン抗体は histone dimer H1-H2B に対するものであるが通常の臨床検査においてこれらの抗体を区別することは困難であり、抗核抗体染色型 (Homogeneous type) より、その存在を予想するに留まる。

抗ヒストン抗体は薬剤誘発性ループス患者の 95%以上と SLE 患者の 80%以上において認められると言われているが、その陽性率に明らかな差異はないと考えられる。発症機序、病態に直接関与する抗ヒストン抗体による両者の鑑別ができない現在、

その鑑別は上記に挙げた様々な相違点を持って行う。本症例では抗 ds-DNA 抗体が陽性であったこと、抗 SS-A/Ro 抗体が高値陽性であったこと、補体の減少傾向が認められたことよりプロカインアミドによる薬剤性ループスのみが今回の症状を引き起こしたとは考えにくく、プロカインアミドにより潜在化していた SLE が顕在化したことが強く疑われた。

IV. 結 語

プロカインアミドにより潜在化していた SLE の発症が誘発された症例を経験した。今回のような合併症例も少なからず存在するため薬剤誘発性ループスと SLE の鑑別は困難であるが、治療法の差異などを考慮するとの確な鑑別は必要不可欠であると考えられる。

文 献

- 1) Peter H Schur, Burton D Rose. Drug-induced lupus. Up To Date 2005 ; 13 (2) : 1-6.
- 2) Elsa-Grace Giardina. Major side effects of procainamide. Up To Date 2005 ; 13 (2) : 1-3.

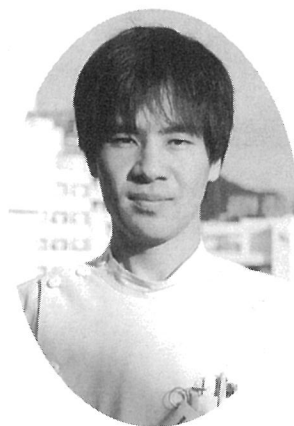
A Case of Systemic Lupus Erythematosus Pericarditis induced by Procainamide

Shinichiro Morioka, Eiji Kubota, Takayoshi Soga,
Satoshi Yamazaki, Isao Takishima, Takahiko Nagahama

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : A 47 year-old female with a past medical history of hypertension and autonomic imbalance was admitted to the hospital complaining of fever, left hypochondrial pain and appetite loss. Clinical evaluation revealed pericarditis and pleuritis that were caused by systemic lupus erythematosus or both Procainamide-induced lupus and SLE. It is difficult to confirm an exact diagnosis as drug-induced lupus clinically overlaps with the more common idiopathic diseases. However our conclusion is not that only Procainamide induced these symptoms mentioned above because of positive anti-double strand-deoxyribonucleic acid antibody, positive anti-SS-A/Ro antibody and hypocomplementemia, but that underlying systemic lupus erythematosus emerged symptomatic by taking Procainamide. Considering of rationale treatment of each diseases, it is important to clarify them strictly.

Key words : systemic lupus erythematosus, drug-induced lupus, Procainamide



連絡先：森岡慎一郎；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054)254-4311 e-mail:shincocco@hotmail.com