

維持血液透析中の全身性エリテマトーデス患者に 発症した被嚢性腹膜硬化症の 1 例

一瀬 邦弘^{*1} 大坪 俊夫^{*2} 川上 純^{*1}

A rare case of systemic lupus erythematosus with encapsulating peritoneal sclerosis during hemodialysis

Kunihiro ICHINOSE^{*1}, Toshio OHTSUBO^{*2}, and Atsushi KAWAKAMI^{*1}

^{*1}Department of Rheumatology, Unit of Translational Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ^{*2}Kouseikai Hospital, Nagasaki, Japan

要 旨

症例は 57 歳，男性。1997 年混合性結合組織病を発症し，2003 年腎生検にてループス腎炎 ISNIII (A/C)+V の診断を受け，ステロイドパルス治療，シクロホスファミドパルスとシクロスポリンによる維持療法を行っていた。内服アドヒアランスが不良で蛋白尿は持続しており，シクロスポリンからタクロリムスに変更。2008 年 1 月ループス腎炎増悪による急性腎不全，腹水の出現あり，血液透析導入。以降，週 3 回の維持血液透析を行っていた。その間も低補体血症および免疫複合体陽性でプレドニゾロン 10~15 mg/日とタクロリムス 3 mg/日で維持していたが，自己調節し，ドライウエイトの調整を拒否して腹水貯留が持続していた。2011 年 12 月頃から頻回にイレウスを繰り返し，腹部 CT にて著明な腹水と左側腹部に腸管が一塊となっている像が見られ，被嚢性腹膜硬化症が疑われた。開腹手術を勧めたが，疼痛がない時期もあったことから，本人の希望により保存的治療にて経過観察となった。2013 年 2 月激しい嘔吐と腹痛あり，上記診断で開腹手術にて癒着剥離術を施行した。著明な腹水の貯留と腸管の癒着を解除した後はイレウス症状の再発を認めていない。維持血液透析中の全身性エリテマトーデス患者に発症した被嚢性腹膜硬化症は稀であり文献的考察を含めて報告する。

A 57-year old male patient was admitted to our hospital because of severe vomiting and abdominal pain with massive ascites. He had been diagnosed as mixed connective tissue disease in 1997 and lupus nephritis ISN III (A/C) + V in 2003. Treatment was started with intravenous steroid pulse therapy combined with an immunosuppressant resulting in improvement of his proteinuria and serological activity. In 2008, the disease activity flared and he was admitted to our hospital with nephrotic syndrome. Hemodialysis was unavoidable, despite treatment with intravenous steroid pulse therapy and plasma exchange. We continued to treat him with oral prednisolone and tacrolimus. However, for personal reasons, he terminated tacrolimus treatment and massive ascites remained because of insufficient hemodialysis. Since the end of 2011, he suffered repeated abdominal pain with ileus and encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) was detected. In February 2013, he underwent synechotomy for EPS. Here, we present a rare case of EPS in a hemodialysis patient.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 138-144.

Key words : systemic lupus erythematosus, encapsulating peritoneal sclerosis, lupus peritonitis

緒 言

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は自己抗体と免疫複合体の血管壁, 組織への沈着により種々の臓器障害を引き起こす自己免疫疾患である。合併症として, 皮疹などの軽度のものから腎炎や中枢神経障害など生命予後を左右する重篤なものまで幅広く存在する。SLE に合併する腹水は比較的良好にみられ, 頻度は SLE 全体の 4~11% の患者にみられると報告されている¹⁾。被嚢性腹膜硬化症(encapsulating peritoneal sclerosis : EPS)は 1977 年に Eltringham らにより β 受容体拮抗薬の副作用として報告された²⁾。その後 1980 年に Gandhi らにより報告されて以来, 持続的携行式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD)の合併症としてしばしば報告されている³⁾。特に CAPD 患者では EPS 発症率は 1.5%⁴⁾, 総死亡率は 53%⁵⁾と報告され, 腸閉塞に起因する bacterial translocation や中心静脈カテーテルにより敗血症となり, EPS は死に至る予後不良な疾患である。CAPD の既往のない患者においても, 肝硬変による特発性細菌性腹膜炎⁶⁾, peritoneo-

venous shunt カテーテル⁷⁾, 胃癌, 膵癌, 卵巣腫瘍などによる paraneoplastic phenomenon⁸⁾, サルコイドーシス⁹⁾などで EPS 発症の報告がみられる。SLE 患者に CAPD が導入された症例では, EPS を発症した報告はみられるが¹⁰⁾, 血液透析が導入された症例ではこれまで報告がない。

今回, 維持血液透析を行っていた SLE 患者に EPS を発症し, 癒着剥離術を施行した症例を経験したので, 文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者 : 57 歳, 男性

主 訴 : 嘔吐, 腹痛

既往歴 : 46 歳 ; 無菌性大腿骨頭壊死

家族歴 : 母 ; 高血圧, 父 ; 肝細胞癌

現病歴 (Fig. 1) : 1997 年混合性結合組織病で発症し, 2003 年関節炎, 持続性蛋白尿(3.5 g/日), 抗 ds-DNA 抗体上昇と抗核抗体陽性にて SLE と診断される。腎生検にてループ腎炎 ISNIII (A/C) + V の診断。ステロイドパルス治療,

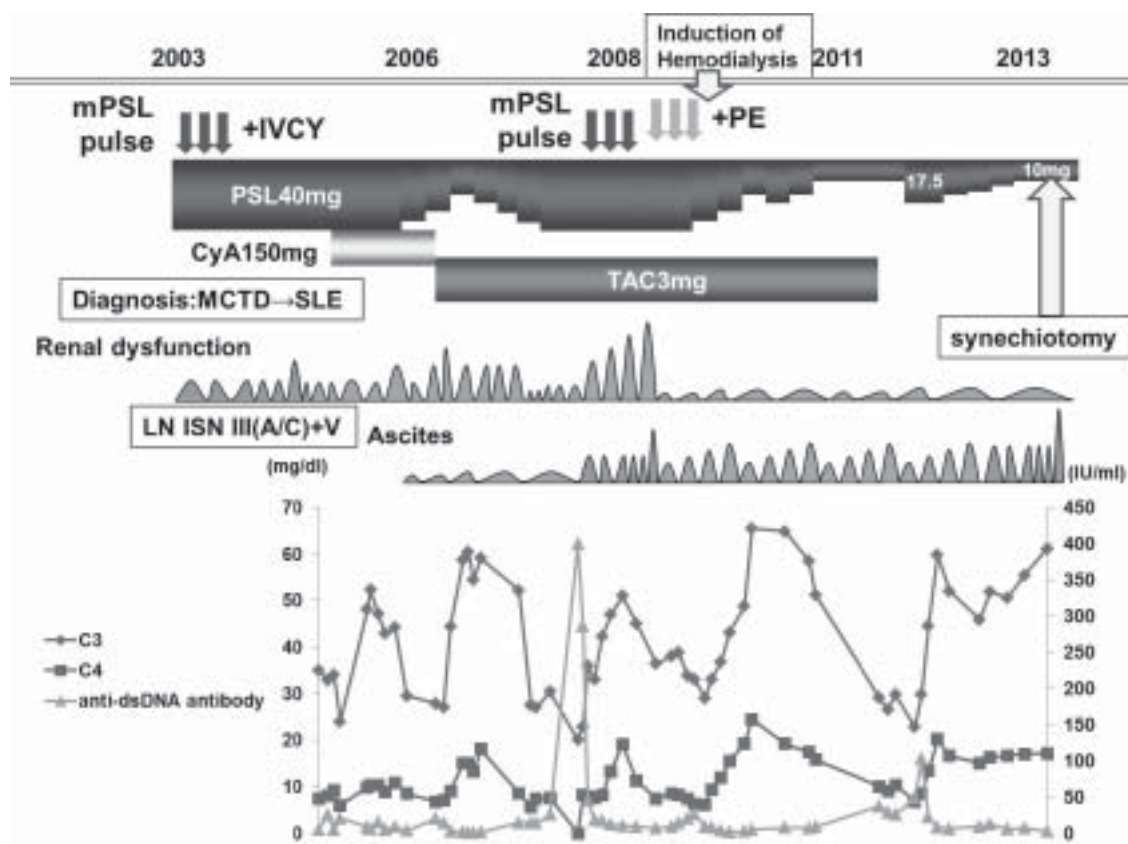


Fig. 1. Clinical course of our patient

mPSL : methylprednisolone, CyA : cyclosporine, TAC : tacrolimus, IVCY : intravenous cyclophosphamide

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological study	
Protein	(2+)	TP	6.5 g/dL	CRP	1.68 mg/dL
Blood	(+/-)	Alb	3.0 g/dL	IgG	1,070 mg/dL
Glucose	(-)	Na	140 mEq/L	IgA	542 mg/dL
Keton	(-)	K	4.6 mEq/L	IgM	20.7 mg/dL
Blood cell count		Cl	104 mEq/L	C3	61.1 mg/dL
WBC	7,200/ μ L	BUN	27 mg/dL	C4	17.2 mg/dL
(Seg 84 %, Ly 10 %, Mo 4 %, Eo 2 %)		Cr	5.17 mg/dL	CH50	29.4 U/mL
RBC	3.56×10^6 / μ L	AST	19 IU/L	ANA	$\times 160$ (speckled)
Hb	9.8 g/dL	ALT	6 IU/L	Anti-RNP-Ab	49.7 index
MCV	91.3 fL	LDH	184 IU/L	Anti-ds-DNA-Ab	2.7 IU/mL
MCH	27.5 pg	ALP	135 IU/L	Anti-Sm-Ab	3.3 index
MCHC	30.2 g/dL	γ GTP	9 IU/L	Anti-Scl-70-Ab	1.3 index
PLT	275×10^3 / μ L	T. Cho	200 mg/dL	Anti-cardiolipin-Ab	
		GLU	71 mg/dL		0.7 U/mL
		Others		Anti-CL β 2GPIcomplex-Ab	
		HBs-Ag	(-)		<3.5 U/mL
		HCV-Ab	(-)	Anti-SS-A-Ab	0.0 index
		TPHA	(-)	Anti-SS-B-Ab	0.0 index
		STS	(-)	PR3-ANCA	<10 EU
		CMV C7-HRP	(-)	MPO-ANCA	<10 EU
		(1 \rightarrow 3)- β -D-glucan		Anti-C1q immune complex	
			31.4 pg/mL		3.9 μ g/mL

シクロホスファミドパルスとシクロスポリンによる維持療法を行っていた。内服アドヒアランスが不良で蛋白尿は持続しており、シクロスポリンからタクロリムスに変更した。また、この頃より腹水の貯留がみられており、ネフローゼ症候群によるものと考えられ利尿薬にてコントロールしていた。2007年12月頃より発熱、全身倦怠感を認め、低補体血症、抗 ds-DNA 抗体高値も持続していた。2008年1月ループス腎炎増悪による急性腎不全、胸腹水の増悪、浮腫を認めたため、当院内科入院。入院時、尿蛋白(3+)、潜血(2+)、尿赤血球 30~49/HPF、尿白血球数 20~29/HPF、顆粒円柱 1~4/LPF、血清 Cr 3.50 mg/dL、eGFR 15.9 mL/min、BUN 83 mg/dL、Alb 2.4 mg/dL と高度の腎機能低下および低アルブミン血症、さらに C3 20.0 mg/dL、C4 <6.3 mg/dL、抗 ds-DNA 抗体 >400 IU/mL と SLE の血清学的な活動性を認めた。ステロイドパルス 1g \times 3 日間 3 クールおよび血漿交換 5 クールを行ったが、腎機能障害、低アルブミン血症は持続し血液透析を導入した。血液透析導入後、胸腹水、浮腫は減少した。透析導入は免れなかったが、前述のステロイド治療と血漿交換により血清学的活動性は徐々に改善した。その後プレドニゾロン 10~15 mg/日とタクロリムス 3 mg/日で維持していたが、自己調節したため詳細は不明。外来維持血液透析中、再度心拡大や腹水貯留

がみられるようになってきたが、ドライウエイトの減量を拒否し、下腿浮腫も持続していた。2011年12月頃から頻回にイレウスを繰り返す、腹部 CT で著明な腹水と左側腹部に腸管が一塊となっている像が認められ、EPS が疑われた。イレウス発症時は絶食、輸液、抗生物質などの投与で一時的に軽快していた。本人の手術希望なく経過観察されたが、2013年2月激しい嘔吐と腹痛があり、手術目的で当院外科に入院となった。

入院時現症：身長 173.0 cm、体重 53.5 kg、血圧 162/88 mmHg、脈拍 86/分、体温：37.0°C、意識清明、眼瞼結膜軽度貧血あり、頸部リンパ節腫脹なし、心雑音なし、左肺野にラ音あり、腹部は膨隆、著明な腹水あり、下腿浮腫軽度、手指の冷感あり

入院時検査所見 (Table)：1日 100 mL 程度の自尿あり。検尿では蛋白尿(2+)、軽度の尿潜血あり、末梢血液像では貧血を認めた。血液生化学検査では、血清アルブミン 3.0 g/dL と軽度の低アルブミン血症、BUN 27 mg/dL、Cr 5.17 mg/dL と末期腎不全に伴う変化を認めた。CRP は 1.68 mg/dL と上昇していた。C3 61.1 mg/dL、CH50 29.4 U/mL と補体系は軽度低下していた。抗核抗体 160 倍 (speckled pattern) で、抗 RNP 抗体 49.7 index と上昇。免疫複合体抗 C1q 抗体は 3.9 μ g/mL と上昇していた。抗 ds-DNA 抗体 2.7 IU/

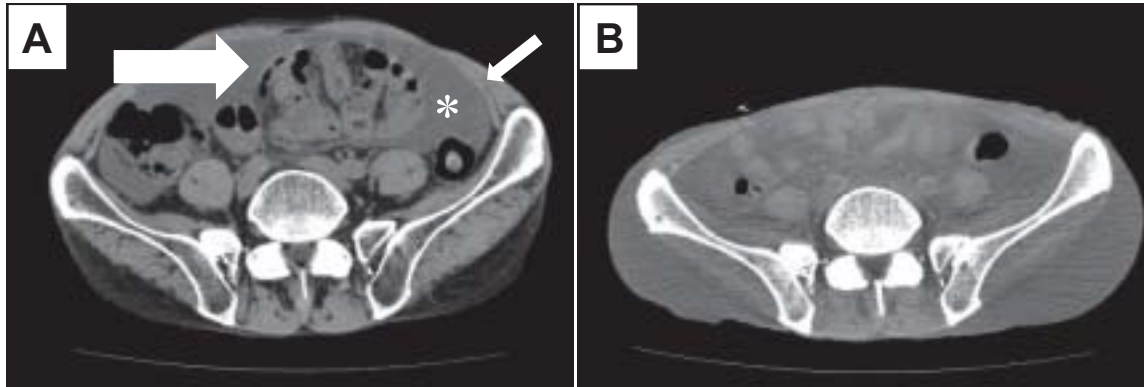


Fig. 2.

Computed tomography showed encapsulation of the small intestine (large arrow) with peritoneal thickening (small arrow) and massive ascites (asterisk) before the operation (A). Affected areas of the small intestine and the massive ascites were removed after the operation (B).

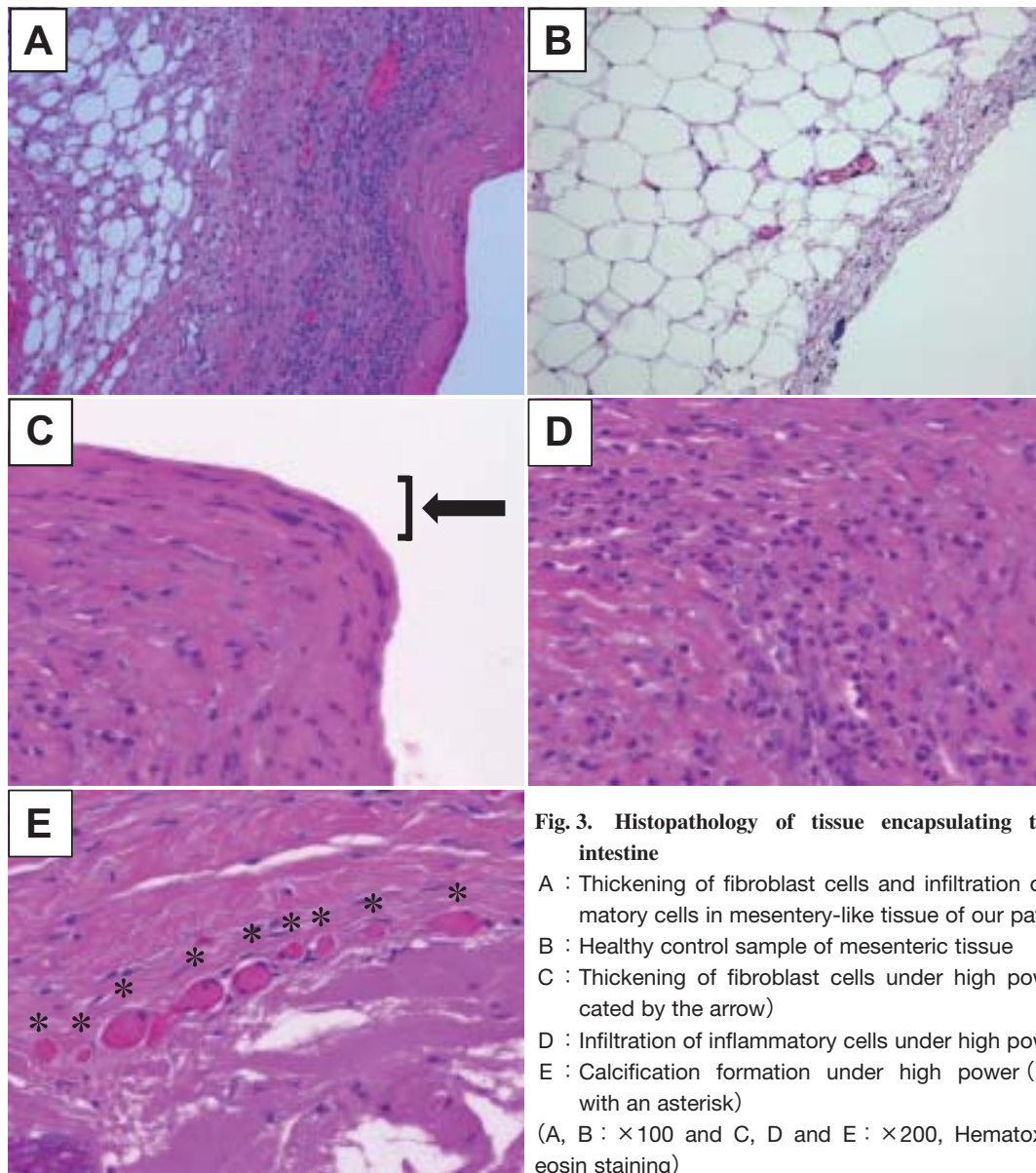


Fig. 3. Histopathology of tissue encapsulating the small intestine

A : Thickening of fibroblast cells and infiltration of inflammatory cells in mesentery-like tissue of our patient
 B : Healthy control sample of mesenteric tissue
 C : Thickening of fibroblast cells under high power (indicated by the arrow)
 D : Infiltration of inflammatory cells under high power
 E : Calcification formation under high power (indicated with an asterisk)
 (A, B : $\times 100$ and C, D and E : $\times 200$, Hematoxylin and eosin staining)

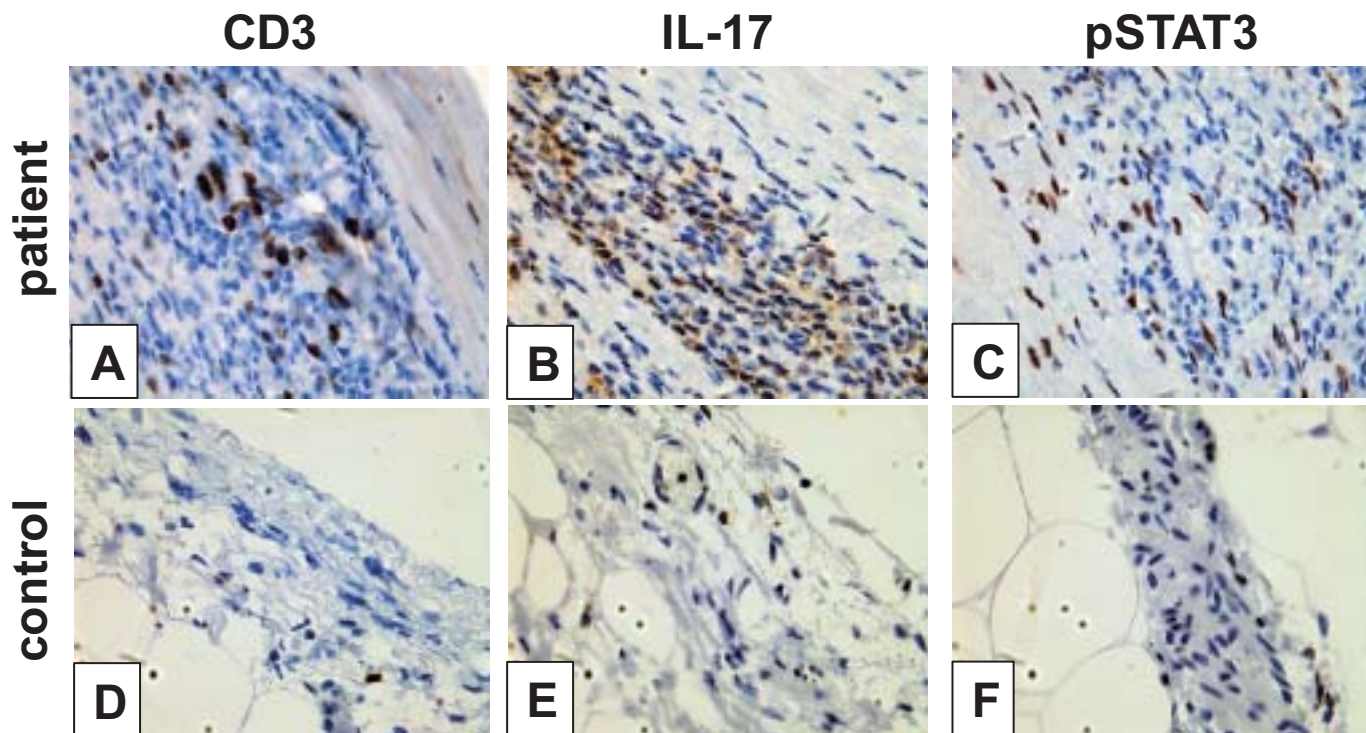


Fig. 4. Immunostaining of mesentery-like tissue of our patient (A, B and C) and healthy control samples of mesenteric tissue (D, E and F)

A and D : CD3, B and E : IL-17, C and F : pSTAT3. (×400, Diaminobenzidine histochemi staining)

mL, 抗 Sm 抗体 3.3 index と異常を認めなかった。CT 所見では、多量の腹水があり、骨盤腔内の小腸の偏在が見られ、肥厚したポケット状の腹膜内に小腸の嵌頓あり、腹膜肥厚を認めた。イレウスを疑う局所の腸管拡張は認めなかった。なお、入院前、前医にて施行された腹水採取の所見では、外観；淡黄色透明，比重 1.033，リバルタ反応；陰性，細胞数 30/mm³，TP 1.554 g/dL，細菌培養；陰性，細胞診；class II であった。

臨床経過：2013 年 2 月，外科にて EPS に対し開腹癒着剥離術が施行された。術後の CT 検査では，術前に認められた骨盤腔内の被包化された小腸の偏在は消失し，十二指腸下行～水平脚，空腸近位部は正常に位置していた (Fig. 2)。腹膜肥厚や腸間膜脂肪濃度の上昇は術前と大差なかった。腸管を被嚢していた膜様組織の病理所見 (Fig. 3) では緻密な線維性結合組織から成っており，線維芽細胞増生や炎症細胞浸潤，石灰化を伴っていた。また，一部には中皮を思わせる細胞や脂肪組織が見られ，腸間膜に由来するものと示唆された。術後 15 日目より発熱あり，コリネバクテリウム，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による腹腔内感染を発症したが，メロペネム，バンコマイシンなどの抗生物質加療にて軽快した。術後 21 日目より食事

を再開し，イレウス症状や発熱なく退院した。その後もイレウス症状の再燃なく経過している。

考 察

SLE の維持血液透析に発症した EPS の 1 例を経験した。EPS の原因として，CAPD，肝硬変による特発性細菌性腹膜炎⁶⁾，peritoneo-venous shunt カテーテル⁷⁾，胃癌，膵癌，卵巣腫瘍などによる paraneoplastic phenomenon⁸⁾，サルコイドーシス⁹⁾などでの報告がみられるが，本症例の経過はいずれにも合致しない。腹水の原因として，2006 年にネフローゼ症候群の増悪を認めた頃から出現したこと，全身性浮腫がみられること，腹水の性状も漏出性であったことより，血液透析による除水不足や低アルブミン血症の持続によるものと考えられた。また，腹水の出現時期が血清学的な活動性とも一致し，心嚢水，胸水貯留などの漿膜炎を疑わせる所見もあったことから，慢性ループス腹膜炎が併存していた可能性も否定できない。これまで CAPD 歴のない SLE 患者における EPS 発症は Pepels らが 1 例のみ報告している¹¹⁾。同症例では 3 回の腹水貯留が認められ，うち 2 回は腹水以外に SLE の疾患活動性を示さなかった。ステ

ロイドおよびアザチオプリン内服治療により腹水は改善し、本症例のように免疫学的活動性を伴った治療抵抗性の持続的な腹水は認められなかった。さらに同症例では小腸閉塞もみられず、本症例と比較すると、免疫学的機序を介した炎症が治療によりコントロールされたために軽症で済んだ可能性が考えられ、発症のメカニズムが若干異なっていると思われる。血液透析を開始したばかりの尿毒症患者でも、すでに腹膜肥厚が組織学的に出現していることが報告されていることから、腎不全そのものが EPS の発症の要因になることもありうる¹²⁾。

EPS の病態として、サイトカインを介した免疫応答の関与が報告されている。EPS 患者では、腹水中の IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインや HGF, TGF- β 1 などの増殖性サイトカインが高値であり、その結果、腹膜表面の線維化、そして上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) が引き起こされるとされている¹³⁾。本症例の腸管を被囊していた線維性構造物の病理組織では、線維芽細胞増生や炎症細胞浸潤がみられた。SLE 患者では、CD4 ナイーブ T 細胞が TGF- β と IL-6 などの炎症性サイトカインの刺激により Th17 細胞に分化することが知られている¹⁴⁾。また、T 細胞の核内では STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) および活性化フォームの pSTAT3 の発現が亢進しており、ケモカインを介した細胞の遊走に関与していることが報告されている¹⁵⁾。そこでわれわれは、腸管を被囊していた病理組織における CD3, IL-17, pSTAT3 染色を行った。その結果、正常腸間膜組織に比べて増生した線維性組織部分で有意に CD3 陽性 T 細胞, IL-17 および pSTAT3 の染色効果がみられた (Fig. 4)。これらのことから、腹水内に貯留する炎症性・増殖性サイトカインが慢性的に腹膜や腸間膜由来組織を刺激し、T 細胞の浸潤, IL-17 などの pro-inflammatory cytokine を誘導している可能性が示唆された。さらに、pSTAT3 は、IL-6 ファミリーのサイトカインが受容体に結合することにより細胞内で転写を促進することから、pSTAT3 は、本症例でも EPS の病態におけるリンパ球の浸潤・増殖や、サイトカイン産生を介した線維芽細胞増殖に関与している可能性が考えられた。

本症例では持続する腹水貯留が腹腔内の慢性炎症を引き起こし、EPS に至らしめたと考えられる。その原因として、血液透析による除水不足、低アルブミン血症および慢性ループス腹膜炎が介在していたと思われる。癒着剥離術にてイレウスは改善したが、今後の EPS 再燃予防のため、血液透析における除水の強化と免疫抑制薬の追加・変更を試みる必要がある。

結 語

維持血液透析中の SLE 患者に発症した EPS の 1 例を経験した。非 CAPD 患者における EPS 発症は稀であり、SLE における免疫学的機序と腎不全による血液透析に起因する慢性的な腹水貯留が原因であったと思われる。pro-inflammatory cytokine を中心とした EPS 発症の機序が想定され、その背景に SLE や腎不全があることを念頭に入れる必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Eltringham WK, Espiner HJ, Windsor CW, Griffiths DA, Davies JD, Baddeley H, Read AE, Blunt RJ. Sclerosing peritonitis due to praxolol: a report on 9 cases and their surgical management. Br J Surg 1977; 64: 229-235.
- Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablockow VR, Iwatsuki S, Geis WP, Hano JE. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. Arch Intern Med 1980; 140: 1201-1203.
- Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1222-1229.
- Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, Cairns H, Cooper B, Fan SL, Farrington K, Gallagher H, Harnett P, Krausze S, Steddon S. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3209-3215.
- 村田祐二郎, 板東道哉, 服部正一, 森 正樹, 町並陸生, 洲之内広紀. 肝硬変に合併した硬化性被囊性腹膜炎の 1 例. 日消外会誌 2005; 38: 1726-1731.
- 多田正晴, 中山 昇, 坂田晋吾, 武田亮二, 山本道宏, 西崎大輔, 山口哲哉, 近藤守寛, 高橋 裕: Peritoneo-venous shunt カテーテル挿入が原因と思われる被囊性腹膜硬化症で絞扼性イレウスを来した 1 例. 日消外会誌 2007; 40: 325-330.
- Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis: one or two nosological entities? Semin Dial 2000; 13: 297-308.
- Ngo Y, Messing B, Marteau P, Nouel O, Pasquiou A, Lavergne A, Rambaud JC. Peritoneal sarcoidosis. An unrecognized cause of sclerosing peritonitis. Dig Dis Sci 1992; 37: 1776-1780.
- Odama UO, Shih DJ, Korbet SM. Sclerosing peritonitis and systemic lupus erythematosus: a report of two cases. Perit Dial Int 1999; 19: 160-164.
- Pepels MJ, Peters FP, Mebis JJ, Ceelen TL, Hoofwijk AG, Erd-

- kamp FL. Sclerosing peritonitis : an unusual cause of ascites in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2006 ; 64 : 346-349.
12. Augustine T, Brown PW, Davies SD, Summers AM, Wilkie ME. Encapsulating peritoneal sclerosis : clinical significance and implications. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 111 : c149-154 ; discussion c154.
13. Braun N, Alscher MD, Kimmel M, Amann K, Buttner M. Encapsulating peritoneal sclerosis—an overview. *Nephrol Ther* 2011 ; 7 : 162-171.
14. Crispin JC, Tsokos GC. IL-17 in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010 ; 2010 : 943254.
15. Harada T, Kyttaris V, Li Y, Juang YT, Wang Y, Tsokos GC. Increased expression of STAT3 in SLE T cells contributes to enhanced chemokine-mediated cell migration. *Autoimmunity* 2007 ; 40 : 1-8.