

HBウイルス初感染時に発症し、パルス療法が
奏効した多発性動脈炎の1例

北見赤十字病院内科

藤咲 淳◇ 今野 孝彦 芝木 秀俊

北見赤十字病院外科

新里 順勝 小澤 達吉

A CASE OF PERIARTERITIS NODOSA ASSOCIATED WITH PRIMARY
HEPATITIS-B VIRUS INFECTION WHICH
RESPONDED TO PULSE THERAPY.

Atsushi FUJISAKU, MD, Takahiko KONNO, MD and Hidetoshi SHIBAKI, MD

Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital, Kitami

Yoshikatsu SHINZATO, MD and Tatsukichi OZAWA, MD

Department of Surgery, Kitami Red Cross Hospital

概要 症例は30才、男子で、発熱、皮疹、関節痛、腹痛、粘血便を主訴として入院した。その後、回腸壊死によるイレウス症状を呈し、開腹手術を施行。切除した回腸組織は典型的な多発性動脈炎の組織像であつた。手術後、パルス療法に引き続いてステロイド大量投与を行ない、腹部症状、皮疹、その他の臨床症状も急速に改善した。また、本症例は入院時HBs抗原が陽性であり、その後、GPT上昇、HBs抗原陰性化、HBc抗体、HBs抗体陽性となり、HBウイルス初感染後のB型肝炎の像を示した。多発性動脈炎の死亡率は高く、特に消化管症状を呈するものの予後は不良であるとされている。本症例は早期手術と、ステロイドホルモンの大量投与により救命し得た例であり、特にパルス療法の効果が著しく、多発性動脈炎に対するパルス療法の有効性を示した1例である。さらに、最近多発性動脈炎の病因として、HBs抗原抗体複合物の関与が注目されており、HBs抗原陽性例の報告が欧米では多い。本邦ではこの様な例はきわめて少ないが、本症例は、HBウイルス初感染時に多発性動脈炎を発症した例で、HBウイルスの多発性動脈炎発症への関与を示唆する貴重な1例と考えられた。

緒 言

多発性動脈炎(以下PN)は、原因不明のきわめて予後不良の疾患であり、その治療方針も一定ではない。著者らは、腹部症状を主訴とし、開腹手術によりPNと診断し、術後、大量のステロイド療法(パルス療法)により救命し得た例を経験した。また、本症例はB型肝炎ウイルス(以下HBV)の初感染像を呈し、HBVがPNの発症に関与したと

[昭和57年8月9日受稿]

本論文の要旨は第143回日本内科学会北海道地方会(昭和57年6月5日、札幌市)において発表した。

考えられる興味ある症例と思われるので、若干の文献的考察を加え、報告する。

症 例

患者： 30才、男性。

主訴： 粘血便、両下肢出血斑。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 18才時虫垂切除、輸血歴はない。

現病歴： 元来健康であつたが、昭和57年3月10日頃から両側上肢の腫脹と四肢の多発性関節痛が出現した。同時に下半身、特に両側下肢前面を主体に、小出血斑と膨疹がみられた。3月12日か

らは発熱とともに激しい腹痛と粘血便をくり返し、某外科に入院した。入院後、抗生剤と補液をうけたが、腹部症状は改善せず、発熱は持続。皮疹も増悪傾向を示したため3月15日精査目的のため当科に入院した。

入院時現症：身長165cm, 体重65kg, 栄養良, 体温37.4℃, 血圧140/90, 脈拍70/分・整。顔面は浮腫状で、黄疸、貧血は認めない。口腔内に異常なく、心音、呼吸音とも正常。腹部では、臍周囲に強度の圧痛を認めるが、筋性防御は認めない。四肢では、両側手指、手、肘、足、膝関節に腫脹、圧痛を認め、下腿に浮腫がみられた。皮膚では、下半身、特に両側下肢伸側を主体に点状出血、紅斑、膨疹、丘疹を認めた。

入院時検査(表1)：尿は異常なく、便は潜血反応強陽性で、肉眼的にも粘血便の性状であった。末梢血では、白血球数15500と増加しているが、貧

血はなく、血小板数も正常であった。生化学検査では、総蛋白、蛋白分画は正常で、総ビリルビンが1.6mg/dlと軽度上昇していたが、トランスアミナーゼをはじめとする肝機能、さらにBUN、クレアチニン、電解質は正常であった。血清反応ではCRP 5+以上、RA test、梅毒血清反応は陰性であった。

免疫学的検査では、免疫グロブリン、補体系は正常で、抗核抗体(ANA)、免疫複合体(CIC)、クリオグロブリンも陰性であった。HBV抗原・抗体系では、HBs抗原が陽性を示した。EKG、胸部・腹部X線像には異常を認めなかった。

入院後経過(図1)：入院後、発熱、関節症状、皮疹、腹部症状から全身性血管炎を疑い、プレドニゾロン30mg/日を投与した。その後、発熱は漸減傾向を示したが、関節、皮膚症状は変化なく、腹痛は増強し、下血も頻回となったため、第9病日

表1. 入院時検査

検尿		血清反応	
pH 6.0	Prot. (±)	Sugar (-)	Urobili. (±)
Bil. (-)	Occult blood (-)	ESR	7/20/49
Sed. Epithel	1~2/F	CRP	5+以上
		RA	(-) ASLO 320X STS (-)
検便		免疫学的検査	
Occult blood (##)		IgG	1,600mg/dl ANA (-)
		IgA	387mg/dl a-DNA-Ab (-)
		IgM	82 mg/dl a-ENA-Ab
		C ₃	73 mg/dl (a-RNP-Ab 40X>
		C ₄	39.5mg/dl (a-SM-Ab 40X>
		CH ₅₀	39.5U/ml CIC 0.79 μg/ml
			Cryoglobulin (-)
末梢血		HB抗原抗体	
WBC	15,500/mm ³ (St. 8 Seg. 72 Lym. 20)	HBsAg	(+) (16X)
RBC	538×10 ⁴ /mm ³	HBsAb	(-)
Hb	16.7g/dl	HBeAg	(-)
Ht	51.1%	HBeAb	(-)
Plat	26.2×10 ⁴ /mm ³	HBcAb	(-)
血液生化学		EKG	WNL
T.P.	7.4g/dl	Chest X-P	WNL
Alb	50.0%	Abdominal X-P	WNL
α ₁	8.7%		
α ₂	13.7%		
β	9.9%		
γ	17.4%		
T.Bil.	1.6mg/dl		
GOT	24IU		
GPT	24IU		
ALP	5.1U		
LDH	342U		
ChoE	0.69 ΔpH		
γ-GTP	35U		
T.Chol.	184mg/dl		
CPK	30IU		
Ald	7.3U		
BUN	19.5mg/dl		
Creat.	0.9mg/dl		
U.A.	5.9mg/dl		
Na	138mEq/L		
K	3.5mEq/L		
Cl	97 mEq/L		
Ca	8.6mg/dl		
P	3.3mg/dl		

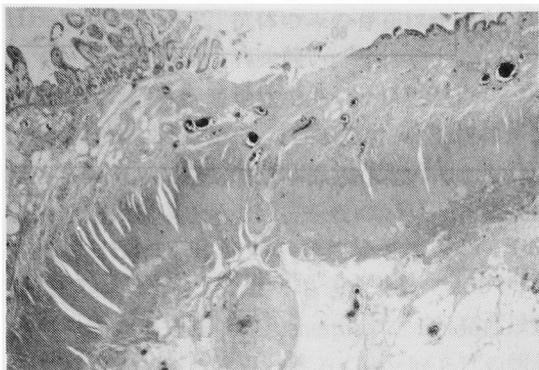


図4. 回腸組織像, 粘膜の壊死と血栓の形成を認める (HE染色, 10倍)

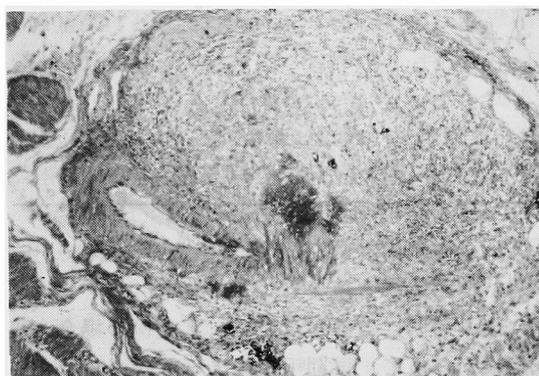


図5. 粘膜下動脈組織像, 血管周囲に多数の細胞浸潤を認める (HE染色, 40倍)

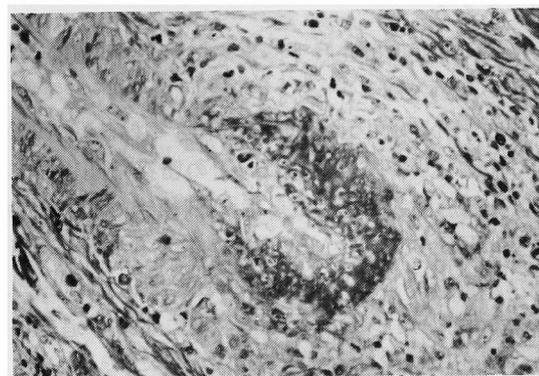


図6. 中動脈のフィブリノイド壊死 (Masson染色, 200倍)

小出血斑を認めた。また、回腸末端から口側30cmにわたり壊死に陥っていたため、この部分を中心に切除した(図3)。

切除した回腸の組織像では(図4～図6)、大部分の腸管壁が壊死状態であり、血管周囲には多数の組織球と好中球の浸潤がみられた。粘膜下の中小動脈は、フィブリノイド壊死に陥っており、血栓の形成もみられ、典型的なPNの組織像であった。

以上の組織所見、臨床症状、皮膚症状、関節痛、白血球増多などから、本症例をPNとPNによる動脈閉塞のための回腸壊死と診断した。

術後経過：手術後、ヒドロコルチゾン3.0g/日を投与したところ、皮膚、腹部症状は徐々に改善した。しかし、便潜血反応は強陽性でCRPも4+と持続したため、第33病日からメチルプレドニゾン1.0g/日、3日間投与によるパルス療法を行なった。パルス療法後はプレドニゾン60mg/日を投与し、便潜血反応、炎症反応、さらに臨床症状も急速に改善した。その後、プレドニゾンを漸減し、現在30mg/日で経過良好である。

HBV関連抗原・抗体の変動：本症例は、HBV関連抗原・抗体が興味ある変化を示したので、トランスアミナーゼと併せて、その経時的変動を呈示する(図7)。

入院時陽性であったHBs抗原は約2週間で消失。その後、HBs抗体が陽性となり、さらに1カ月後、HBc抗体が出現した。また、トランスアミナーゼはGPT優位に徐々に上昇しており、これらの結果から、本症例はHBV初感染に引き続いたB型肝炎の像を呈したものと考えられた。

考 案

PNは血管炎として分類されているが、血管炎には多くの疾患が含まれており、病理学的には個々の疾患に好発する形態はあるが、ひとつの疾患に特異的で、疾患確定的な病変がないため、現在では臨床像、病理所見、好発する血管領域などの組み合わせで診断されている¹⁾。

本症例は、発熱、関節痛、皮疹、腹痛、粘血便を主訴として受診。その後、腸管壊死によるイレ

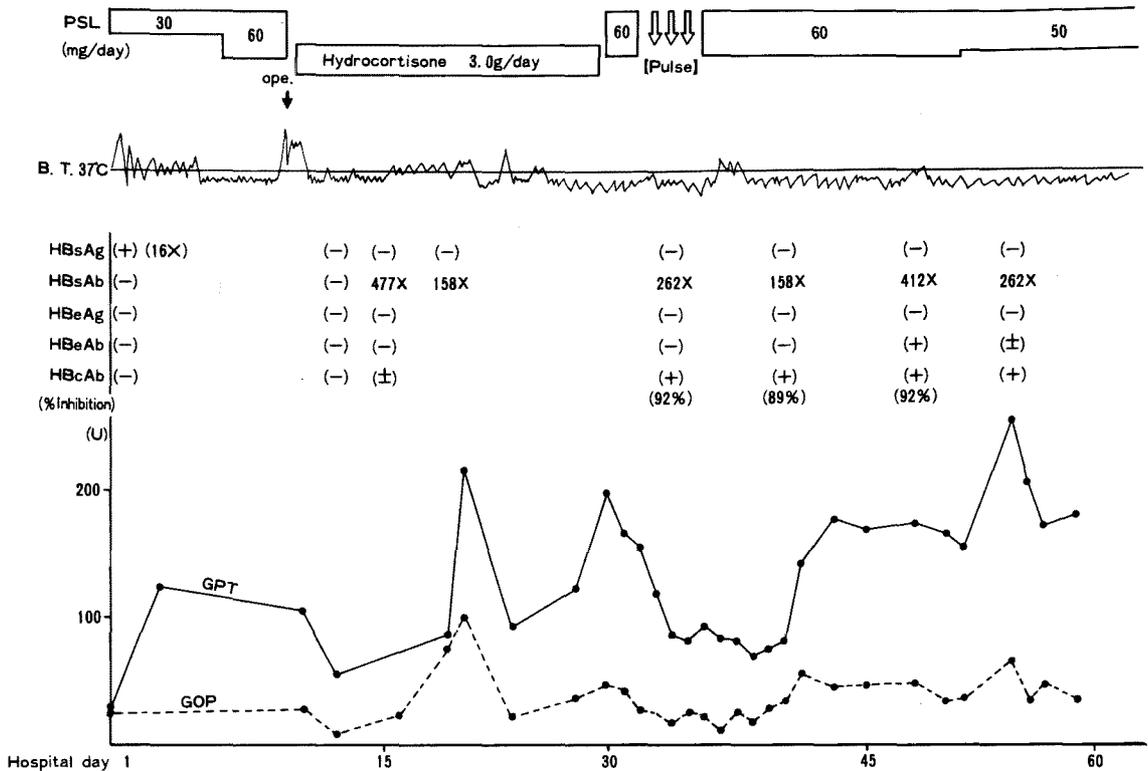


図7. HBV関連抗原・抗体の変動

ウス症状を呈したため開腹手術を施行。切除した回腸組織像には、中小動脈のフィブリノイド壊死を認め、これらの臨床像、組織像からPNと確診し得た例である。

PNは腎・心・肝・消化管・筋・神経系などの全身の血管を侵し、一般に予後はきわめて不良とされている²⁾³⁾。Cohenら⁴⁾はPNの5年生存率を約55%と報告し、その予後を決定するものとして腸管系と腎障害の度をあげている。彼らの53例のPN患者のうち、消化管出血、あるいは腸管壊死を発症した例は8例で、消化管症状はPNの合併症としてはまれなものではないと思われる⁵⁾。しかし、その死亡率は高く、8例中6例が死亡しており、他の報告でも、消化管症状を呈した例の多くが死亡している⁶⁾⁷⁾。これらのことから、Lopezら⁷⁾は、PNで消化管症状を呈した例は、開腹手術を優先すべきであると強調している。

さらに、PNの予後は、ステロイドホルモンの使

用により著明に改善したが⁸⁾⁹⁾、本症例の場合、臨床経過からみて、早期手術による診断の確認と、引き続いてのパルス療法を含むステロイド大量療法が、救命に大きな役割を果たしたと考えられる。現在まで、PNに対して、本症例のようなパルス療法を試みた報告は少ないが、今後、考慮すべき治療法であろう。

次に、本症例で注目すべき点は、HBV関連抗原抗体の変動である。

現在、PNの病因については不明であるが、1970年Gockeら¹⁰⁾が、PNとHBVとの密接な関係を見出した。すなわち、彼らは、PN患者の筋肉内動脈壁にHBs抗原、IgM、Clqの存在することを報告した。その後、この事実は、Baker¹¹⁾、Michalack¹²⁾、Sergent¹³⁾、その他の研究者¹⁴⁾¹⁵⁾によって追試され、現在では少なくとも一部のPNにおいては、HBV抗原・抗体コンプレックスが発症に関与しているのではないかと考えられている。しかも、

HBs抗原の陰性化、抗体のみの存在は予後に関連していると言われ、興味深い。

本症例は、入院時陽性であったHBs抗原が、その後陰性化し、やがて、HBs抗体、HBc抗体が出現しており、初感染のHBV感染とそれによるB型肝炎の臨床経過を示した。一般に、HBV初感染におけるHBs抗原は発病7週間後で消失し、その後、HBs抗体が出現してくると言われており¹⁶⁾、本症例の場合もHBs antigenemiaは、PN発症以前から持続していたと思われる。Gockeら¹⁰⁾の報告を踏まえると、本症例も、HBV感染がPN発症に関与していた可能性が考えられるが、その証明には、より詳細な免疫組織学的検索が必要であろう。

また、欧米でのHBV持続感染者(キャリアー)は約0.1%と言われるが、PN患者のHBs抗原陽性率は30~40%といわれ、きわめて高率である。しかしながら、日本人のHBVキャリアーが、全人口の2~3%と欧米と比べ高いにもかかわらず、本邦のPN患者でのHBV抗原陽性の報告は少ない¹⁷⁾。

本症例は、HBV初感染時にPNを発症した本邦では数少ない症例であり、PN発症におけるHBV関与の可能性を示唆する貴重な症例と考えられた。

おわりに

現在、全身性血管炎の概念は統一されておらず、PNに関しても、病因、症状、治療など充分には解明されていない。今後、症例の蓄積により、病理学的、あるいは臨床的に、PNの病態が明らかにされることを期待したい。

謝辞 本症例を病理組織学的に御検索いただいた市立札幌病院病理部 伊藤哲夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 細田泰弘：血管炎の病理。リウマチ 20：42, 1980.
- 2) Frohnert PD and Sheps SG: Long-term fol-

- ow-up study of periarteritis nodosa. Amer J Med 43: 8, 1967.
- 3) Sack M, et al: Prognostic factors in polyarteritis. J Rheumatol 21: 362, 1978.
- 4) Cohen RD, et al: Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc 55: 146, 1978.
- 5) Robert W and Lightfoot JR: The vasculitis syndrome. McCarty DJ, et al, ed. Arthritis, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979, p725.
- 6) 花岡和明：結節性動脈周囲炎。臨床医 4: 1096, 1978.
- 7) Lopez LR, et al: Gastrointestinal involvement in leukocytoclastic vasculitis and polyarteritis nodosa. J Rheumatol 7: 677, 1980.
- 8) Baggenstoss AH, et al: The effect of cortisone on the lesions of periarteritis nodosa. Amer J Pathol 27: 537, 1951.
- 9) Ehrenreich T and Olmstead EV: Malignant hypertension following administration of cortisone in periarteritis nodosa. Arch Pathol 52: 145, 1951.
- 10) Gocke DJ, et al: Association between polyarteritis and Australian antigen. Lancet 2: 1149, 1970.
- 11) Baker AL, et al: Polyarteritis associated with Australia antigen-positive hepatitis. Gastroenterology 62: 105, 1972.
- 12) Michalack KT: Immune complex of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. Amer J Pathol 90: 619, 1978.
- 13) Sergent JS, et al: Vasculitis with hepatitis B antigenemia. Medicine 55: 1, 1976.
- 14) Duffy J, et al: Polyarthritits, polyarteritis and hepatitis B. Medicine 55: 19, 1976.
- 15) Trepo CG, et al: Australia antigen and polyarteritis nodosa. Amer J Dis Child 123: 390, 1972.
- 16) 市田文弘, 石原 清: 肝炎ウィルス抗原とその臨床的意義。臨床免疫 13: 427, 1981.
- 17) 巖 治言, 村上嘉明: 血管炎を伴う病態の臨床と病理。日本臨床 36: 768, 1978.