

症 例

著明な腹痛、腹水貯留にて発症し血小板増多を示した C1 インヒビター活性低下による血管性浮腫

太田 忠信¹、市原 弘善¹、古川 佳央¹、
青山 泰孝¹、久村 岳央¹、麥谷 安津子¹、
中前 博久²、高 起良²、山根 孝久²、
日野 雅之²

¹医療法人生長会府中病院内科

²大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

症例は 26 歳、女性。家族歴特記なし。以前より手の腫脹や膨隆疹の出現ときにレイノー現象認め、また腹痛を繰り返していたが一時的ですぐに軽快していた。しかしその際にダグラス窩に腹水を認め、婦人科的に精査されるも明らかな原因は不明のまま改善していた。平成 X 年 10 月著明な腹痛にて入院。腹水貯留認め、血液検査にて抗核抗体陰性、CH50 12 CH50 U/ml 以下、C2 1.5 mg/dl 以下と低下、C3 106.0 mg/dl は正常、C4 2.1 mg/dl、C1 inhibitor 活性 27%と低下しており C1 インヒビター活性低下による angioedema と診断した。対症療法のみにて約 10 日の経過で改善した。本疾患は大変まれでその診断が遅れることがありしばしば重篤になる例がある。またその病態もなお不明な点が多い。腹痛、腹水貯留を初発症状であっても既往歴に発作性の限局性浮腫下ある場合は、angioedema も鑑別疾患として念頭におくことが重要であり、発作時には重症化することも稀でなく即座に C1 インヒビター製剤を投与することが望まれる。

Key Words : 血管浮腫 (angioedema)、C1 インヒビター (C1 inhibitor)、腹水 (ascites)

はじめに

angioedema は、血管神経性浮腫、Quincke 浮腫などともよばれる発作性の限局性浮腫で通常は口唇、眼瞼周囲、外陰部におこる。2~3 日持続したのち痕跡を残さずに消退する。浮腫が喉頭部や消化管に生ずると呼吸困難や腹痛、下痢などの消化器症状をみることが多い。補体第一成分阻害因子 (C1 inhibitor, C1INH) の欠損の有無により分類され、C1 インヒビターの欠損による場合は凝固因子、繊維素溶解系、補体系の活性化により浮腫が起こると考えられている。その中で遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema, HAE) は外傷、ストレスなどが誘因となり、後天性血管性浮腫では C1INH に対する自己抗体が証明されることが多く、しばしば悪性リンパ腫などの造血管系腫瘍に合併するといわれている¹⁾。今回、我々は著明な腹痛、腹水貯留を初発として発症し血小板増多を示したため血液内科紹介となりその後の血液凝固系検査にて補体成分および C1INH 活性の低下を認めため angioedema と診断しえた症例を経験し文献的考察を加え報告する。

症例

症例 : 26 歳、女性

主訴 : 著明な腹痛

家族歴 : 特記なし

現病歴 : 以前より手の腫脹や膨隆疹の出現、ときにレイノー現象認め病院受診されたおりに、蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、回帰性リウマチ、全身性硬化症など種々の診断が下されていたが一時的に改善していたため気にされず通院フォローもなく経過していた。また腹痛症状にて受診した際にダグラス窩に腹水を認め、婦人科的に精査されるも明らかな原因は不明のまま症状は一時的ですぐに改善していた。その後平成 X 年 10 月下痢症状から著明な腹痛出現し持続し、以前と同様に腹水を認めており精査加療のため入院となった。

入院時現症 : 身長 154 cm、体重 44 kg、体温 37.0°C、脈拍 88/分整、血圧 138/70、眼瞼結膜貧血黄疸なし、腹部肝脾腫認めず、表在リンパ節触知せず、神経学的異常認めない。

入院時検査所見及び臨床経過 : 腹部超音波及び骨盤腔 MRI にて腹水貯留認め (図 1)、血液検査にて WBC 7500 / μ l (Eo 1.0%)、Hb 12.3 g/dl、Plt 63.2 x 10⁴/ μ l、CRP 0.4 mg/dl、抗核抗体陰性、CH50 12 CH50 U/ml 以下、C2 1.5 mg/dl 以下と低下、C3 106.0 mg/dl は正常、C4 2.1 mg/dl、C1 inhibitor 活性 27%と低下していた (表 1)。以上



図1 骨盤腔 MRI

骨盤腔 MRI：子宮、卵巣に著変認めないも、ダグラス窩に腹水貯留を認めた。

表1 入院時検査所見

<Peripheral blood>		CHE	559 U/l	IgG	1330 mg/dl
WBC	7500 / μ l	γ -GTP	16 U/l	IgA	396 mg/dl
Bas	0 %	LAP	46 U/l	IgM	116 mg/dl
Eos	1 %	AMY	160 U/l	IgD	11 mg/dl
My	0 %	CK	79 U/l	抗核抗体	(-)
Met	0 %	LDH	323 U/l	抗 DNA 抗体	(-)
St	7 %	Na	141 mEq/l	抗 RPN 抗体	<7.0 U/ml
Seg	60 %	K	4.1 mEq/l	抗 Sm 抗体	<7.0 U/ml
Ly	24 %	Cl	106 mEq/l	TSH	<7.0 U/ml
Mon	8 %	Ca	2.8 mEq/l	C-ANCA	(-)
Other	0 %	T-Bil	0.6 mg/dl	P-ANCA	(-)
RBC	444 x 10 ⁴ / μ l	BUN	6 mg/dl		
Hb	12.3 g/dl	Cre	0.53 mg/dl	sIL-2R	346 U/ml
Ht	37.9 %			AFP	2 ng/ml
Plt	63.2 x 10 ⁴ / μ l	<Serology>		CEA	0.9 ng/ml
		CRP	0.4 mg/dl	CA19-9	<2 ng/ml
ESR-1T	25 mm	RPR	(-)	CA125	4 IU/l
ESR-2T	58 mm	TPHA	(-)		
		HBsAg	(-)	CH50	<12 CH50U/ml
<Blood chemistry>		HCV Ab	(-)	C2	<1.5 mg/dl
TP	7.4 g/dl	HTLV-1	<16	C3	106.0 mg/dl
Alb	4.1 g/dl	RF	<10 U/ml	C4	2.1 mg/dl
AST	24 IU/l	RAHA	<100	C1q	1.5 μ /ml
ALT	19 IU/l	fT4	1.2 ng/ml	C1 インヒビター活性	27 %
ALP	102 IU/l	TSH	1.67 μ IU/ml		

より C1 インヒビター活性低下による **angioedema** と診断した。診断確定まで対症療法のみ施行、入院後は症状徐々に軽快傾向で約 10 日間の経過で改善した。

考察

血管性浮腫は突然、皮下組織や粘膜下組織の限局性浮腫性変化を特徴として発症する。文献上の最初の報告は、急性再発性で一過性限局性の浮腫性病変を **giant urticaria** と記した 1876 年の Milton によるものであり²⁾、その後 Quincke がこれらの限局性浮腫を神経系からの刺激により皮膚血管の透過性が亢進して生じたものと考え³⁾、クインケ浮腫 (**Quincke's edema**) とも呼ばれ、Strubing がこの考えを発展させ神経血管性浮腫という名称を提唱し⁴⁾、1888 年に Osler は常染色体性優性遺伝の形式を示す症例があることを報告し遺伝性血管神経性浮腫として独立した疾患単位と考えた⁵⁾。その後この遺伝性血管神経性浮腫が C1 エステラーゼインヒビター (C1 INH) 欠乏によるものであることが 1963 年 Donaldson らにより明らかにされた⁶⁾。今日では神経系の直接の関与は否定的であり、また遺伝性を示す例も米国で 200 家系以上、日本で 20 家系以上と多く報告⁷⁾されているものの、全体の占める割合としては少なく、むしろ多種多様な機序で発症する異なった病態を含み単に血管性浮腫とよぶことが一般的である。血管性浮腫 **angioedema** は、C1 インヒビター (補体第一成分阻害因子、C1 INH) の欠損の有無により以下のごとく分類される。

1. C1 インヒビターの欠損によるもの
 - (1) 遺伝性血管性浮腫
 - (2) 後天性血管性浮腫
2. C1 インヒビター欠損によらないもの
 - (1) 特発性血管性浮腫
 - (2) アレルギー性血管性浮腫
 - (3) 運動誘発性血管性浮腫
 - (4) 好酸球増加を伴う血管性浮腫 (episodic **angioedema with eosinophilia** など)
 - (5) ACE 阻害剤による血管性浮腫

血管性浮腫の分類は文献により異なっており、決まったものはまだない。Greaves らの遺伝性を示すものとそれ以外のものにとり大別した分類もある⁸⁾。本疾患は皮膚に起こり限局性で一過性に改善するものから、喉頭浮腫から気道閉塞し死に至る例、消化管に浮腫が起こって腹痛、下痢をきたし急性腹症の症状を呈することもある。まれな疾患であることからその診断が遅れることがありしばしば重篤になり死亡にいたる例がある。発作の誘引ははっきりしないが、小さな外傷、極端な温度変化、激しい運動、感染との関連が考えられている。女性患者では月経期間中や経口避妊薬内服中に発生頻度の増加がみら

れる。本症例でも経口避妊薬内服中に下痢症状から著明な腹痛を呈し腹部骨盤部 CT にて腹水を認めたことより感染症を契機に腸管の血管性浮腫を呈したものと考えられる。血管性浮腫患者においてもレイノー現象、日光過敏症や皮疹など SLE とよく似た症状を呈するものもあり^{9,10)}、本例も CH50 の低下、C4 低下など補体系異常から当初膠原病が疑われ検査が進められていたが、まず **angioedema** も鑑別疾患として念頭におくことが重要である。また本例では家族歴なく遺伝的要因は不明であるが、C3 正常、C4 低下、C1q 低下、C1-inhibitor 活性低下しており Gigli¹¹⁾らの血管性浮腫分類では C1q 正常の先天性は否定的で後天性 C1INH 欠損症と考えられる。後天性 C1 INH 欠損症とすれば背後にある原因が特定できない特発性のものであるものの骨髄腫やマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病など血液免疫系の異常を基礎に発症することが報告^{1,12)}されており、また悪性リンパ腫の前兆として発症したケースもあり¹³⁾注意を要するがなお不明な点が多い。本例では診断確定まで日数を要し本疾患の発作時の治療である C1-INH 製剤 (ヒト C1 インアクチベーター製剤) の使用に至らなかったが、今後は発作時には重症化することも稀でなく、即座に C1-INH 製剤を投与することが望まれる。

文献

- 1) Agostoni A, et al.: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* **71**: 206-215, 1992
- 2) Milton JL: On giant urticaria. *Edinb Med J* **22**: 513-516, 1876
- 3) Quincke HI: Über akutes umschriebenes. Hautödem. *Monatsh Prakt Derm* **1**: 129-131, 1882
- 4) Strubing P: Über akutes (angio neurotisches) oedema. *Z klin Med* **9**: 381-396, 1885
- 5) Osler W: Hereditary angio neurotic edema. *Am J Med Sci* **95**: 362-367, 1888
- 6) Donaldson VH, Evans RR: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C1 esterase. *Am J Med* **35**: 37-44, 1963
- 7) 白石 聡: 血管性浮腫の原因と治療. *総合臨床* **44**: 2923-2924, 1995
- 8) Greaves M, Lawlor F: Angioedema: Manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* **25**: 155-161, 1991
- 9) 堀内早苗, ほか: SLE 様症状を呈した HANE の一例. *日皮会誌* **99**: 921-925, 1989
- 10) Donaldson VH, et al.: Lupus-erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema. *Ann Intern Med* **86**: 312-

313, 1977

- 11) Gigli I, et al.: Angioedema associated with complement abnormalities. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed, pp1419-1425, McGraw-Hill, New York, 1999
- 12) Castelli R, et al.: Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. Haematologica **92**: 716-718, 2007
- 13) Healy C, et al.: Acquired angioedema in non-Hodgkin's lymphoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **103**: e29-32, 2007

受付 : 2008 年 2 月 13 日

受理 : 2008 年 2 月 21 日