

連 載

ケース・スタディ

抗リン脂質抗体症候群， Budd-Chiari 症候群に続発し， 意識障害・腎障害を示した 1 例

山本 卓* 金子 佳賢*
成田 一衛*

●症例提示

症 例：37 歳，女性

主 訴：下腿浮腫，腹部膨満感

既往歴：25 歳，虫垂炎（手術）

現病歴：28 歳，口唇の腫脹と疼痛が出現し，精査の結果，抗リン脂質抗体症候群と診断された。32 歳，肝機能障害を発症し，肝部下大静脈の高度狭窄から，Budd-Chiari 症候群と診断された。33 歳，閉塞部下大静脈拡張術が施行されたが間もなく再狭窄した。以後，腹水，下腿浮腫，肝機能障害の増悪と軽快を繰り返した。37 歳，腎機能障害も進行したため当科に入院した。

入院時身体所見：身長 153.0 cm，体重 59.1 kg（健常時 48.0 kg），腹囲 85 cm，体温 36.6℃，血圧 156/98 mmHg，脈拍 115/min 整。意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄疸なし。心，肺に異常を認めない。腹部に手術痕あり，皮下静脈怒張，腹水を認める。著明な下腿浮腫を認める。神経学的所見に異常を認めない。

検査結果：血液・尿検査（表 1）。心電図；心拍数 113/min，洞性頻脈。胸部 X 線；心胸比 60%，右胸水あり。腹部 CT；肝部下大静脈の閉塞，肝腫大，腹水を認める（図 1）。

内服薬：プレドニゾロン 5 mg/day，アスピリン 100 mg/day，ワルファリンカリウム 1 mg/day，ウルソデオキシコール酸 300 mg/day，アミノレバン® EN 配合散 100 g/day，リーバクト® 配合顆粒 12.45 g/day，タウリン 3 g/day，ラクツロース 24 g/day，フロセミド 40 mg/day，スピロラクトン 50 mg/day，アルファカルシドール 0.25 μg/day

入院後経過：フロセミドを増量し浮腫の軽快をはかった。体重は減少したが，羽ばたき振戦，意識障害が出現し，アミノレバン®を使用した。意識障害は増悪と寛解を繰り返したが，次第に尿量の減少と腎機能障害が増悪した。腎代替療法の適応について検討された。

* 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学

表1 入院時検査所見

＜末梢血検査＞	LDH 426 IU/L	FDP 11.1 μ g/mL
WBC 5,710 /mm ³	ALP 536 IU/L	＜血液ガス分析＞
RBC 363 万/mm ³	γ -GTP 74 IU/L	pH 7.425
Hb 8.5 g/dL	T-Bil 2.2 mg/dL	PaCO ₂ 30.5 mmHg
Ht 29.0 %	D-Bil 1.0 mg/dL	PaO ₂ 88.9 mmHg
Plt 19.1 万/mm ³	NH ₃ 110 μ g/dL	HCO ₃ ⁻ 19.6 mmol/L
＜血液生化学的検査＞	BNP 391.3 pg/mL	＜尿検査＞
TP 7.9 g/dL	＜血清学的検査＞	定性 pH 6.0
Alb 3.2 g/dL	IgG 2,620 mg/dL	蛋白 (3+)
BUN 45 mg/dL	IgA 856 mg/dL	糖 (-)
Cre 2.94 mg/dL	IgM 180 mg/dL	潜血 (1+)
UA 10.5 mg/dL	CH50 30 U/mL	白血球 (1+)
Na 136 mEq/L	C3 66.4 mg/dL	沈渣：赤血球 1~4 /HPF
K 4.0 mEq/L	C4 13.6 mg/dL	白血球 10~19 /HPF
Cl 104 mEq/L	CRP 2.01 mg/dL	扁平上皮 5~9 /HPF
Ca 8.2 mg/dL	＜血液凝固検査＞	定量：蛋白 1.91 g/day
P 3.9 mg/dL	aPTT 45.4 秒(対照 27.9 秒)	糖 0.00 g/day
AST 32 IU/L	PT 24.6 %	Ccr 19.6 mL/min
ALT 17 IU/L	PT-INR 2.34	

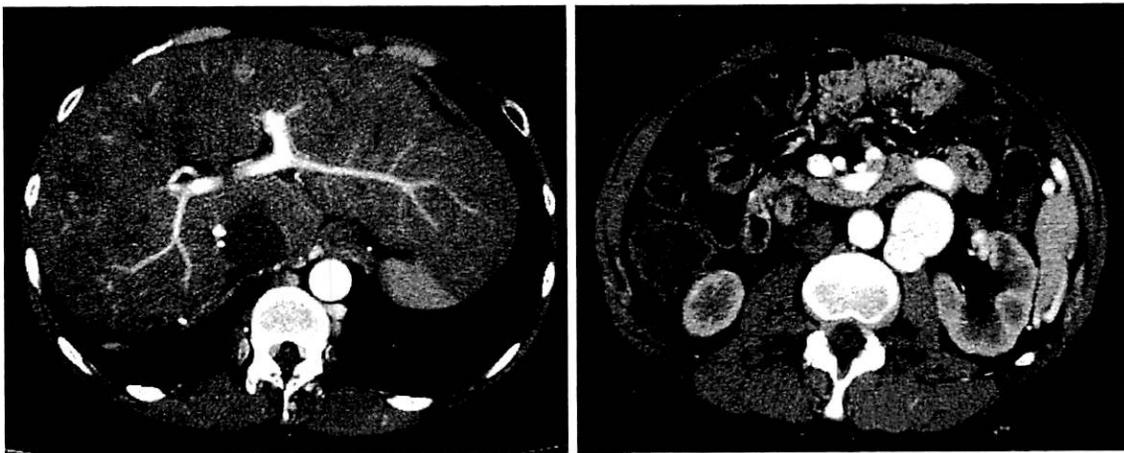


図1 腹部CT

a/b

- a：肝部下大静脈の血栓による閉塞，肝腫大を認める。
b：腎臓の明らかな萎縮は認めない。

＜討 論＞

司 会：Budd-Chiari 症候群についてご説明いただけますか？

担当医：Budd-Chiari 症候群は肝静脈あるいは肝部下大静脈の狭窄または閉塞によって門脈圧が亢進する疾患です。原因は明らかでない一次性と肝癌，うっ血性心疾患，抗リン脂質抗体症候群などを原因とする二次性に分けられます。いずれの原因でも門脈圧

が亢進した結果、多くは慢性の経過を伴って、進行すると下腿浮腫、腹水、皮下静脈怒張、食道静脈瘤、肝腫大、肝機能障害をきたします。

本例では抗リン脂質抗体症候群を原因として、画像（図1）に示すように肝部下大静脈の閉塞が起きました。その結果、皮下静脈怒張、腹水、浮腫を認め、さらに肝性脳症の症状、腎機能障害が出現しました。

司 会：抗リン脂質抗体症候群、Budd-Chiari 症候群による腎機能障害にはどのような機序が想定されましたか？

担当医：腎生検が行える状況ではなかったのであくまで推測ですが、Budd-Chiari 症候群によって生じる腎臓のうっ血、肝腎症候群による腎障害、あるいは抗リン脂質抗体症候群による血栓症などを考えました。肝部下大静脈の閉塞、肝機能障害に対する根本的な外科的治療は困難であるという消化器外科の判断もあり、腎代替療法を行う方針となりました。

司 会：実際に腎代替療法としてどのような治療を行いましたか？

担当医：本来 Budd-Chiari 症候群に対する根本的な治療は閉塞した静脈に対する外科的介入が挙げられます。しかしながら本症例では過去の手術の経過、側副血行路の過剰な発達から困難であると判断されました。そのため、いくつかの原因によると考えられる腎機能障害に対する治療は透析療法であると考えました。しかし、Budd-Chiari 症候群に合併する腎不全とそれに対する腎代替療法についてのこれまでの報告はほとんどありません。そこでまずはじめに腹膜透析（PD）を行いました。PD を行うことで、腹水のコントロールが可能となることと、腹腔から除水することにより肝部下大静脈閉塞部より末梢のうっ血が軽快することが期待されました。PD 導入の問題点として PD カテーテル留置の際の腹部皮下をはじめとする発達した側副血行路のため留置術が難航することが心配されました。本例ではカテーテルは無事に留置でき、体液コントロールを開始しました。しかし、肝性脳症によると思われる意識障害の頻度に改善がなく、また導入1カ月後にトンネル出口部感染が遷延したため断念しました。

次に前腕に内シャントを設置のうえ血液透析（HD）を行いました。しかし透析中、肝性脳症による意識障害が進行し、また透析後下肢のつりも生じるようになりました。下肢のつりは高度でカルシウム（Ca）製剤、芍薬甘草湯の効果が小さく、ペンタゾシンを使用せざるをえませんでした。また皮膚掻痒が持続しました。意識障害に対し、透析中に分岐鎖アミノ酸を補充しましたが、大きな効果は得られませんでした。最終的にオンライン血液透析濾過（OL-HDF、置換液量 48L、前希釈）を選択しました。その結果、透析中の意識障害、下肢のつりの頻度と程度は軽快しました（図2）。皮膚掻痒症も軽快しました。

司 会：本症における OL-HDF の利点はどのように考えますか？

担当医：OL-HDF は肝性脳症を引き起こす原因分子の除去が HD より優れている可能性があります。本例ではアンモニアの除去率に関しては大きな改善効果を認めなかったものの、OL-HDF 中に分岐鎖アミノ酸（アミノレバン®）の使用を継続したうえで、

入院後日数	40日				75日							
	HD (週3回)				OL-HDF							
	アミノ酸製剤											
	ペンタゾシン											
肝性昏睡 (度)	4	3	3	3	2	3	3	1	1	1	1	1
NH ₃ (除去率)	380→231 (39.2%)				350→201 (42.6%)							
Fisher比 (増加率)	1.65→4.05 (245%)				1.12→3.92 (345%)							

図2 血液透析とオンライン血液透析濾過における治療前後の血清アンモニア値、Fisher比の変化

HDと比較して透析前後のFisher比が増加していました(図2)。原因は特定できませんが、OL-HDFが肝性脳症をきたす原因分子の除去とFisher比の保持に有効であったことを示唆する結果です。またOL-HDFを行った際、血漿浸透圧の変化がHDより小さく、有効循環血漿量が保たれやすい利点があります。本例ではOL-HDFに移行後、下肢のつりの頻度が軽快しましたが、血漿浸透圧の保持が効果的であったと考えました。一般的に報告されているように本例でも皮膚掻痒が軽快したことから、あらゆる点で効果的であったと考えます。以上のように本例ではOL-HDFを行うことで肝性脳症による意識障害、下肢のつり、皮膚掻痒症が軽快しました。しかし、OL-HDFを開始して約1カ月経過しましたが、完全にそれらが解消されたわけではなく、今後も内服療法など集学的な治療が必要と考えています。

司会：逆にOL-HDFによる不利益はありましたか？

担当医：HDより低分子物質の除去に劣るためか、高リン血症が増悪しました。肝不全もあることから、便秘に注意しながらリン吸着薬を追加して対応しています。また低アルブミン血症が増悪し、栄養管理の改善を検討しています。

司会：肝性脳症による意識障害に対しOL-HDFが効果的であった症例でした。どうもありがとうございました。

＜診 断＞

- ・ Budd-Chiari 症候群
- ・ 慢性腎臓病 G4A3 (原因の特定は困難)
- ・ 抗リン脂質抗体症候群

＜解 説＞

本症例は、抗リン脂質抗体症候群、Budd-Chiari 症候群の治療経過中、慢性腎臓病が

表 2 Budd-Chiari 症候群の原因

-
- ・血液疾患：真性多血症，本態性血小板増多症
発作性夜間血色素尿症，骨髓線維症
 - ・悪性腫瘍：肝細胞癌，転移性肝腫瘍，副腎腫瘍，腎癌など
 - ・腹腔内感染
 - ・経口避妊薬，妊娠，出産
 - ・凝固能亢進状態：プロトロンビン遺伝子異常，抗リン脂質抗体症候群，
アンチトロンビンIII欠乏，Protein C 欠乏，Protein S 欠乏，
JAK2 変異など
 - ・血管炎：Behçet 病，全身性エリテマトーデス
 - ・肝部下大静脈の膜様閉塞
 - ・特発性
-

進行した 30 歳代女性の症例である。本ケーススタディでは、慢性腎臓病の原因と腎代替療法の治療戦略について討論された。報告例が少なく治療経験の提示であるが、以後 Budd-Chiari 症候群、抗リン脂質抗体症候群について概説し、それらを誘因とする腎不全に対する腎代替療法の選択について解説したい。

1. Budd-Chiari 症候群

Budd-Chiari 症候群は、肝静脈あるいは肝部下大静脈の血栓症により門脈圧亢進症をきたす疾患である。30～40 歳代の女性に多く、本症を発症する多くは凝固能亢進状態をきたす基礎疾患を有する（表 2）。診断の際、血栓症をきたしうる基礎疾患の検索のほか、CT、MRI で肝静脈、下大静脈を機械的に圧排する悪性腫瘍などの検索も必要である。基礎疾患のうち、慢性骨髓増殖性疾患（真性多血症、本態性血小板増多症、骨髓線維症）が多く、発症例の 20～50 % を占める¹⁾。原因が明らかでない特発例はこれらの疾患を潜在的に有していると考えられ、またそれらの判別に JAK2 チロシンキナーゼ (V617F) の遺伝子変異が有用である可能性が報告されている。悪性腫瘍の存在は凝固能亢進状態をきたし、肝細胞癌、副腎腫瘍、腎癌などに合併することがある。ほかに凝固能亢進状態をきたす疾患として抗リン脂質抗体症候群、アンチトロンビン III 欠乏などが挙げられる。Budd-Chiari 症候群の治療は原因疾患の治療のほか、内科的には抗凝固療法、また外科的に閉塞・狭窄した下大静脈の血管形成術、シャント術が選択される。また、進行し肝硬変に進展した際に肝移植が選択される場合もある。

2. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群は Budd-Chiari 症候群をきたす原因の一つとして挙げられ¹⁾、抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子、Wassermann 反応偽陽性などの抗体を有し、動静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡などを臨床的特徴とする疾患である。全身性エリテマトーデスなどの膠原病、自己免疫性疾患、悪性腫

瘍、薬剤などに続発することがある。抗リン脂質抗体症候群の治療はそれら原疾患の治療と抗凝固療法を行う。特発性の場合は抗凝固療法が主体となる。本症に合併する腎障害の原因として、腎動脈狭窄、腎血管性高血圧症、腎梗塞、本症による腎症、腎静脈血栓症が挙げられる²⁾。

本症例の腎不全の進行は、①抗リン脂質抗体症候群による上記を機序とする何らかの腎障害、あるいは②Budd-Chiari症候群による浮腫、腹水の増悪と並行した腎うっ血や肝腎症候群が考えられた。またすでに抗凝固療法が行われていたにもかかわらず腎機能障害が進行したことから、他の臨床経過から判断し、Budd-Chiari症候群の病態を考慮した腎代替療法が必要と考えた。

3. Budd-Chiari症候群に続発した腎不全に対する腎代替療法

本例のようなBudd-Chiari症候群に続発した腎不全では肝機能障害を併発していること、また下大静脈の閉塞を考慮したHD下、PDが有用と考えた。

1) 血液浄化療法

HDFはHDに加えて補充液を用いた血液濾過(HF)を行うものである。HFは中分子量または高分子量物質の除去に優れているものの、HDと同様の小分子量物質の除去を得ることは困難なため、HDFはHFで不十分な小分子量物質の除去を向上させることが期待される治療法である。HDFは置換液供給方式の違いにより種類が異なり、そのなかでOL-HDFは透析液を補液とすることで大量置換が可能となる。HDを行っている患者で、HDFの効果が期待される病態は、HDでは改善困難な造血因子刺激薬(ESA)抵抗性貧血、高 β_2 -ミクログロブリン血症、関節痛、皮膚掻痒症、レストレスレッグ症候群、透析低血圧が挙げられる(表3)。またHDからOL-HDFに移行した症例では、HDを継続した場合と比較して、死亡率が改善されたと報告されている³⁾。肝機能障害を併発した本例では高アンモニア血症と、肝性脳症による意識障害が続いた。HDでもある程度のアンモニアの除去は期待できるが、臨床的に意識障害の改善がなく、OL-HDFを行ったところ、症状の改善を認めた。HDFが肝性脳症の改善に有効であったという報告がいくつかある^{4),5)}。飛驒らは、5例の肝硬変合併HD患者に維持HDFを

表3 血液透析と比較したオンライン血液透析濾過の効果が期待される病態

- ・赤血球造血刺激因子使用に抵抗する腎性貧血
- ・高 β_2 -ミクログロブリン血症
- ・関節痛(透析関連アミロイドーシス)
- ・皮膚掻痒症
- ・レストレスレッグ症候群
- ・透析困難症(透析中の血圧低下)

行い、その結果、慢性および反復性脳症、血中アンモニア濃度、アルブミン濃度、Fisher 比の改善を認めたと報告している。本例ではアミノ酸製剤を補充しながら HD、OL-HDF を行ったが、OL-HDF は HD と比較してアンモニアの除去に大きな改善を認めなかったものの、Fisher 比の増加を認め、意識障害が改善した。

2) 腹膜透析

Budd-Chiari 症候群は肝静脈、あるいは肝部下大静脈の閉塞、狭窄により下腿浮腫、腹水をきたす。本症で腎機能障害が進行する場合は腎臓のうっ血も考慮し、静脈閉塞部より末梢での透析療法、PD が有効である可能性が考えられるが、現在そのような報告はない。一方、腹水を伴う肝硬変合併腎不全に PD を行った症例検討では肝硬変が軽症の場合、PD は循環動態の改善に有効であるが、進行した肝硬変では血行動態が不安定となり、特発性腹膜炎により肝性胸水の合併、栄養状態の悪化が起こりうる⁶⁾。本例では肝部下大静脈閉塞部より末梢の浮腫、腹水を改善することと、透析効果を期待し PD が導入された。しかし意識障害に改善がなく、治療抵抗性の遷延する PD 関連トンネル腹膜炎を発症したために、PD を離脱せざるをえず、長期的な改善効果は確認できなかった。

<まとめ>

抗リン脂質抗体症候群、Budd-Chiari 症候群に続発した腎不全に対し透析療法を行った 1 例を報告した。OL-HDF は肝性脳症による意識障害の改善に有効であった。

文 献

- 1) Menon, K. V., Shah, V. and Kamath, P. S. : The Budd-Chiari syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004 ; 350 : 578
- 2) Alchi, B., Griffiths, M. and Jayne, D. : What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 ; 25 : 3147-3154
- 3) Maduell, F., Moreso, F., Pons, M., et al. : High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 ; 24 : 487-497
- 4) 飛騨美穂, 鈴木 大, 北村 真 : 肝硬変合併透析患者に対する血液透析濾過の有用性. *人工臓器* 1999 ; 28 : 143-137
- 5) 田村功一, 高木信嘉, 山口 聡, 他 : 血液透析濾過により肝性昏睡を改善し得た肝硬変合併血液透析患者の 1 例. *透析会誌* 1994 ; 27 : 997-1001
- 6) 中川 卓, 木村庄吾, 藤本圭司, 他 : 腹水を伴う肝硬変合併腎不全に腹膜透析を導入した 2 例—日本における報告例のまとめ. *透析会誌* 2010 ; 43 : 93-98

Key words オンライン HDF, 抗リン脂質抗体症候群, Budd-Chiari 症候群