

妊娠高血圧腎症に対する帝王切開術後に蛋白漏出性胃腸症を発症した一例

久保 倫子・上野 尚子・徳本 佑奈・保崎 憲人・坂井 裕樹・岩間かれん
田中奈緒子・築澤 良亮・森川 恵司・植田麻衣子・玉田 祥子
関野 和・依光 正枝・石田 理・児玉 順一

広島市立広島市民病院 産科・婦人科

A case of protein-losing enteropathy after cesarean section for preeclampsia

Rinko Kubo・Naoko Ueno・Yuna Tokumoto・Kento Hosaki・Yuki Sakai・Karen Iwama
Naoko Tanaka・Yoshiaki Tsukizawa・Keiji Morikawa・Maiko Ueda・Shoko Tamada
Madoka Sekino・Masae Yorimitsu・Makoto Ishida・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Citizens Hospital

今回我々は妊娠高血圧腎症に対する帝王切開術後に低アルブミン (Alb) 血症を発症し、蛋白漏出性胃腸症と診断された 1 例を経験したので報告する。症例は 24 歳、1 妊 0 産、既往歴なし。前医にて自然妊娠と診断。最終月経から分娩予定日を決定された。前医での経過は特に問題なかった。妊娠 34 週より当院で妊婦健診を行った。妊娠 36 週 4 日に、受診時の血圧は 119/53 mmHg と正常であるが、自宅血圧測定で 155/102 mmHg までの上昇を認めた。尿蛋白 3 +、尿蛋白/クレアチニン比 7.14 g/g・Cre であった。妊娠高血圧腎症として、緊急帝王切開術を行った。術後 8 日目の診察で腹水貯留を認めた。1.8 g/dl までの低 Alb 血症が遷延した。術後 33 日目には Alb は 3.2 g/dl まで改善を認めたが、ダグラス窩の腹水貯留は遷延していた。術後 44 日目に児が SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) の疑いで死亡した。その後 Alb は再度低下を認めた。尿蛋白が尿蛋白/クレアチニン比 1.48 g/g・Cre と持続しており、術後 45 日に尿蛋白の精査目的に腎臓内科に紹介した。その後も低 Alb 血症・全身浮腫が遷延したが、尿蛋白は減少し、ネフローゼ症候群は否定的であった。術後 88 日に精査目的に総合内科に紹介した。栄養失調の疑いと診断され、外来経過観察が行われた。術後 110 日目に呂律困難・右半身麻痺のため救急搬送となった。左前大脳動脈領域と左中心前回に塞栓性の梗塞を認めた。脑梗塞の加療中も低 Alb 血症・全身浮腫、腹水が遷延した。99mTc ヒト血清アルブミンシンチグラフィを施行したところ、上行結腸に蛋白漏出を疑う集積像を認め、蛋白漏出性胃腸症と診断された。また、遺伝子検査で、PROS1 遺伝子のミスセンス変異が検出され、先天性プロテイン S 欠乏症の診断となった。

A 24-year-old woman (gravida 1, para 0) underwent a prenatal checkup at our hospital at 34 weeks of gestation. At 36 weeks and 4 days of pregnancy, although her blood pressure was 119/53 mmHg at the hospital, it was 155/102 mmHg at home. Moreover, her urinalysis showed urine protein 3+. She was hospitalized and underwent an emergency cesarean section for preeclampsia on the same day. A female infant weighing 2,324 g was delivered (Apgar score, 8/9). On postoperative day 8, ascites were observed on transvaginal ultrasonography. The patient had persistent edema and hypokalemia (1.8 g/dL). On postnatal day 44, the infant died of suspected sudden death syndrome at home. The patient was followed up for suspected malnutrition due to mental stress. On postoperative day 110, she presented to the emergency department with dysarthria and right hemiparesis. An embolic infarction was found in the left anterior cerebral artery territory and left precentral gyrus. Protein-losing enteropathy and congenital protein S deficiency were diagnosed based on 99mTc human serum albumin scintigraphy and genetic testing.

キーワード：蛋白漏出性胃腸症、妊娠高血圧腎症、先天性プロテイン S 欠乏症

Key words：protein-losing enteropathy, preeclampsia, congenital protein S deficiency

緒 言

蛋白漏出性胃腸症は、消化管への血漿蛋白の異常漏出により低蛋白血症をきたす症候群の総称である。今回我々は妊娠高血圧腎症と判断し帝王切開術を施行した後、蛋白漏出性胃腸症と診断された 1 例を経験したので報告する。

症 例

24 歳、1 妊 0 産。既往歴は特記なし。アレルギーなし。

前医にて自然妊娠と診断。最終月経から分娩予定日を決定され、近医とセミオープンで管理していた。妊娠 34 週 1 日より当院で管理を開始した。妊娠 36 週 1 日の妊婦健診時に、尿蛋白 3 + を認めた。血圧は 132/72 mmHg

と正常値であった。自宅血圧の測定と3日後の受診を指示した。妊娠36週4日の受診時の血圧は119/53 mmHgと正常であったが、自宅血圧記録では155/102 mmHgまでの上昇を認めた。尿蛋白3+, 尿蛋白/クレアチニン比7.14 g/g・Creであったため、妊娠高血圧腎症として同日入院加療を開始した。迅速な妊娠終結を要すると考えたが、子宮頸管の熟化が不良であったため、同日に緊急帝王切開術を行った。脊髄くも膜下麻酔下に、帝王切開術を行った。出血量は羊水を含めて600 mlであった。骨盤内には少量の腹水を認めた。児は女児、体重2,324 g, Apgar Score 8点(1分)/9点(5分), UmApH 7.347で出生した。児は通常的新生児管理を行った。母体血圧は、術後から正常域で経過したため、降圧薬の投与は行わなかった。術後5日目時の経膈超音波検査で、ダグラス窩に少量の腹水貯留を認めた。術後8日目時の経膈超音波検査では腹水が増加していた。経口摂取不良と浮腫の持続、1.8 g/dlまでの低アルブミン(Alb)血症が遷延したため、退院を延期した。その後、食事形態の変更を行い、経口摂取量は少量ずつ増加した。その他の消化器

症状を認めず、Albの更なる低下は認めなかった。患者の強い希望があり、術後12日目に退院とし、外来で経過観察した。術後33日目にはAlb値は3.2 g/dlと改善を認めたが、ダグラス窩の腹水貯留は遷延していた(図1)。また、尿蛋白/クレアチニン比も1.48 g/g・Creと高値が持続しており、尿蛋白持続の精査目的に腎臓内科に紹介した。その後定期的な経過観察が行われていたが、尿蛋白量は徐々に低下した。術後44日目に児が自宅で呼吸をしていない状態で家族に発見された。児は他院に搬送され、死亡が確認された。児の死因としてSIDS(Sudden Infant Death Syndrome)が疑われたが詳細は不明である。その後、母体のAlb値は再度1.8 g/dlまで低下を認めた。尿蛋白量は低下したが、低Alb血症・腹水貯留は持続しており、腎疾患以外の原因精査目的で術後88日目に総合内科紹介となった。児死亡による精神的なストレス等を背景とした栄養失調・蛋白産生低下が第一に疑われた。同科で経過観察を継続するとともに、精神的な支援介入を目的に精神神経科に紹介された。不眠症と診断されたが、患者の薬物治療希望はなく、経過観察となっ



図1 術後33日目時の経膈超音波検査所見：ダグラス窩に腹水貯留を認めた。

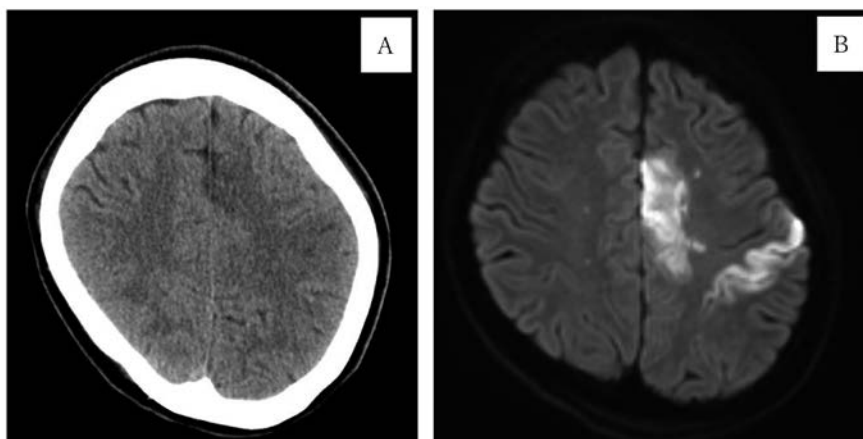


図2 頭部CT・MRI画像所見

- A：頭部CT左頭頂葉～左前頭葉内側にかけて白質-灰白質のコントラストが低下している。
B：頭部MRI 左anterior cerebral artery (ACA) 領域、middle cerebral artery (MCA) 領域にDiffusion-weighted imaging (DWI) high領域を認めた。

た。術後110日目に呂律困難・右半身麻痺のため救急搬送された。頭部MRI (Magnetic Resonance Imaging) で左前大脳動脈領域と左中心前回に塞栓性の梗塞を指摘された (図2)。血栓回収は困難と判断され、ヘパリンによる保存的加療を開始された。その後、失語症状は寛解した。右半身の麻痺症状は残存したが、杖歩行が可能な状態まで改善した。脳梗塞発症時の採血において、ATⅢ活性が78%と軽度低下していた。フィブリノーゲンが912 mg/dlと異常に高値であり凝固異常を認めた。また、プロテインS活性 20%、総プロテインS抗原量 153%、遊離型プロテインS抗原量 84%、と活性のみの低下を認めた。経口摂取量は徐々に改善したが、低Alb血症は0.8~2.2 g/dlの幅で遷延したため、Alb製剤の投与を度々要した。術後178日目に施行した99mTcヒト血清アルブミンシンチグラフィにおいて小腸からの蛋白漏出を疑う所見があり (図3)、蛋白漏出性胃腸症による低Alb血症と診断された。蛋白漏出性胃腸症の原疾患特定のための問診や検査を行った。病歴・身体所見・検査結果からはSLE, Sjogren syndrome, IgG4関連疾患などは分類・診断基準を満たさず、原疾患は特定されなかった。術後187日目に精査加療目的で転院となった。

転院後もカプセル内視鏡検査などが行われたが、やはり原疾患特定には至らなかった。プロテインS欠乏に関して遺伝子検査を行ったところPROS1遺伝子のミスセンス変異が検出され先天性プロテインS欠乏症の診断となった。原疾患は特定されなかったが、妊娠が契機となっていること、抗核抗体陽性、低補体血症を認めることより、背景に全身性エリテマトーデス (SLE) 類似の病態が影響していると推測された。プレドニン30 mgの内服加療を開始したが効果に乏しく、プレドニン40 mg

静注とシクロホスファミドパルス療法を開始された。その後Alb値は緩徐に上昇し、浮腫も改善傾向にある。

考 案

蛋白漏出性胃腸症は消化管への血漿蛋白の異常漏出により低蛋白血症をきたす症候群の総称である。腸管への蛋白漏出の機序として、腸管のリンパ系異常、毛細血管の透過性亢進、粘膜上皮の異常が挙げられている¹⁾。診断基準は、①低蛋白血症、低Alb血症、② α 1アンチトリプシンクリアランス13 mL/日以上、または99mTcヒト血清アルブミンシンチグラフィで明らかな漏出、の2項目の所見を満たすことである¹⁾。原因となる原疾患は多数あり、①消化管粘膜のびらんや潰瘍：炎症性腸疾患 (クローン病・潰瘍性大腸炎など) 胃癌・悪性リンパ腫など ②リンパ系の異常：先天性心疾患・収縮性心筋炎などの右心不全・肝硬変・腸サルコイドーシス・腸リンパ拡張症など ③腸粘膜からの透過性亢進：アミロイドーシス・自己免疫疾患 (SLEや関節リウマチ) など、多岐にわたって挙げられる¹⁾。

今回は低Alb血症を認めたこと、99mTcヒト血清アルブミンシンチグラフィにて小腸からの蛋白漏出を疑う所見を認めたことより、蛋白漏出性胃腸症と診断した。原発性リンパ管拡張症や消化管悪性リンパ腫が原疾患である場合にはカプセル内視鏡やバルーン内視鏡での小腸検索や小腸生検が有用である。本症例も原疾患の特定を目的として胃・十二指腸生検・カプセル内視鏡が行われたが、異常所見を認めなかった。また、本症例は若年女性であること、妊娠を契機に発症していることより、原疾患として膠原病・自己免疫疾患の検索も行われた。SLEの約1.8-3.2%に蛋白漏出性胃腸症が発症すると言

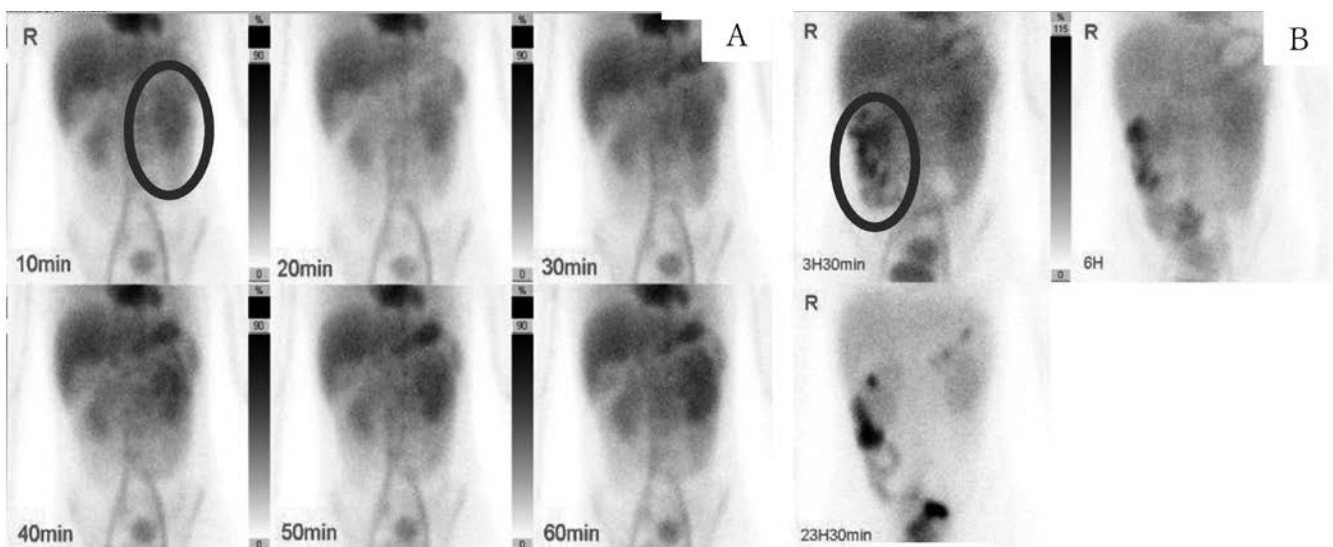


図3 99mTcヒト血清アルブミンシンチグラフィ

A : 10分後像で左上腹部の集積が上昇しており小腸への漏出が疑われた。
B : 3.5時間後に上行結腸にRIの排泄を認めた。

われている²⁾。免疫複合体の沈着や補体の活性化が血管透過性を亢進させるため、腸管での蛋白漏出に参与していると考えられている²⁾。本症例では、 $1,500 / \text{mm}^3$ 以下のリンパ球減少、抗核抗体陽性のみを認め、SLEの診断基準³⁾を満たさなかった。Perednia et al.は、SLEに合併した蛋白漏出性胃腸症をLupus associated protein losing enteropathy (LPLE)として報告しており、診断時にはSLEの診断基準を満たす必要はないと記述している⁴⁻⁵⁾。本症例もSLEの診断基準は満たさなかったが、同様の病態であった可能性が考えられる。

本症例は、妊娠前の既往症がなく、妊娠・分娩を契機に発症した蛋白漏出性胃腸症であると考えられた。我々が検索した限りでは、周産期での発症や蛋白漏出性胃腸症を合併した妊娠の報告はなかった。

本症例は、術後178日目に蛋白漏出性胃腸症の確定診断となっており、診断までに時間を要した。当初は妊娠高血圧腎症に伴う尿蛋白陽性、低Alb血症、腹水貯留であると判断して加療を行っていた。分娩後に改善傾向が見られず、妊娠高血圧腎症の経過としては非典型的であると考えた。尿蛋白/クレアチニン比が高値であり、ネフローゼ症候群などの腎疾患による低Alb血症の可能性を考えたため、腎臓内科への紹介を行った。また、児が生後44日目に死亡しており、精神的なストレスによる経口摂取不良も低Alb血症の要因として鑑別にあがった。総合内科へ紹介時に、蛋白漏出性胃腸症の可能性も鑑別として挙げられたが、明らかな経口摂取量の不足を認め、プレアルブミンが 13 mg/dl と低値であることより、児死亡による精神的なストレス等を背景とした栄養失調・蛋白産生低下が第一に疑われた。そのため、精神神経科の介入をまずは優先した。

複数の要因が重なっていたことで診断までに時間を要したと考えられる。症例を振り返ると、妊娠高血圧腎症では十分な説明のつかない、低Alb血症と腹水貯留の遷延を認めている。今後同様の所見を認めた際には、稀な疾患ではあるが、蛋白漏出性胃腸症の可能性を考慮する必要があると考える。速やかな診断を行うために、早期より総合内科や高次施設への紹介を行うのが望ましいと考える。

脳梗塞発症と蛋白漏出性胃腸症は関連していると考えられる。過去に蛋白漏出性胃腸症で血栓症を発症した症例は稀であるが報告されている⁶⁻⁷⁾。原らの報告では、過去の報告の共通点として比較的若年(平均37.4歳)での発症、主幹脳動脈の閉塞あるいは高度狭窄が認められる、ATⅢの低下、フィブリノーゲンの異常高値があげられており⁶⁾、本症例も主幹脳動脈の閉塞あるいは高度狭窄以外の3項目を満たしていた。

別疾患である低Alb血症をきたすネフローゼ症候群に脳梗塞を発症した症例報告も散見される。ネフローゼ症

候群における脳梗塞発症の原因として、①低Alb血症による血漿膠質浸透圧の低下が引き起こす血管内脱水・循環血漿量の減少、②肝臓におけるAlb合成の亢進に伴いフィブリノーゲンの合成も促進され、血液の粘性増加および血流障害をきたすこと、③リポタンパク合成の亢進に伴う血管内皮の機能不全・動脈硬化、などが挙げられている⁸⁾。本症例でも前述した通り、低Alb血症とフィブリノーゲンの高値が認められた。さらにLDLコレステロールは 328 mg/dl まで上昇しており、上記のネフローゼにおける脳梗塞発症の原因を満たしていた。蛋白漏出性胃腸症でも、脳梗塞発症までに同様の病態が起きているとおきているのではないかと推測される。

また本症例ではプロテインS欠乏について遺伝子検査を行ったところ、PROS1遺伝子のミスセンス変異を検出し、先天性プロテインS欠乏症と診断がついた。プロテインS欠乏症は下肢静脈血栓症や肺梗塞といった静脈血栓症を起こしやすいことが知られているが、脳動脈系血栓症を引き起こした症例も報告されている⁹⁾。基礎疾患として先天性プロテインS欠乏症を有していたところに、蛋白漏出性胃腸症における脳梗塞の発症のリスク因子が加わり、より脳梗塞を発症しやすい状況であったと考える。先天性プロテインS欠乏症と蛋白漏出性胃腸症を合併した症例は我々が検索した限りでは現時点では報告されていない。

蛋白漏出性胃腸症について、続発性のもは原疾患への治療を行うことが基本となる¹⁰⁾。原発性・原疾患が不明な場合には対症療法が中心となる。症例数が少ないため確立した治療法がないのが現状である。穂苅らは、栄養療法として、高カロリー低脂肪食で食事指導することとしている。低脂肪食は脂肪吸収が減少することにより、リンパ管内圧を減少させて漏出を低下させることが想定されるため、中鎖脂肪酸製剤を主体とした高カロリー低脂肪食で食事指導することを推奨している¹⁰⁾。自己免疫疾患の関与が想定される場合にはステロイド加療が効果的であった報告もあり、日和見感染に留意した投与が検討される¹⁰⁾。血栓症を合併した際にはどのような抗凝固薬が適しているか未だ判明していない。

本症例では原疾患は不明であるものの、SLE類似の病態が影響していると判断され、プレドニン 30 mg の内服加療を開始した。LPLEの特徴として、若年女性に発症し、抗核抗体が陽性であることが多いと記載されており⁵⁾、本症例と合致している。またステロイド投与によって低Alb血症の改善を認める、とも記載されている⁵⁾。本症例はステロイド投与によって病状の改善を認めなかったため、SLEの標準治療の一つであるプレドニン 40 mg 静注とシクロホスファミドパルス療法が開始された。その後、低Alb血症は徐々に改善傾向を認めている。今後同様の症例を経験した場合には、LPLEの可能

性を考慮し、SLEに準じた治療の開始を検討する必要があるかと考える。蛋白漏出性胃腸症は症例数が少なく、治療に関しては、今後症例の蓄積が望まれる。

結 語

妊娠高血圧腎症と判断し帝王切開術を施行した後、蛋白漏出性胃腸症と診断された1例を経験した。稀な病態ではあるが、若年女性における遷延する腹水・低Alb血症を認める場合には、蛋白漏出性胃腸症を鑑別にあげる必要があると考える。

文 献

- 1) 穂苅量太, 白壁和彦, 三浦総一郎. 【これ一冊でわかる 消化器 診断基準と分類法】炎症性疾患 蛋白漏出性胃腸症. 診断と治療 2017; 105: 174-176.
- 2) 大井梨紗子, 小寺雅也, 稲坂優, 田中義人, 伊藤有美, 河村実穂. 全身性エリテマトーデスに蛋白漏出性胃腸症を合併した1例. 皮膚科の臨床 2018; 60(7): 1100-1104.
- 3) Japan Intractable Diseases Information Center. 全身性エリテマトーデス (SLE) (指定難病49). 厚生労働省. 2022, <https://www.nanbyou.or.jp> [2023.02.08.]
- 4) Perednia DA, Curosh NA. Lupus-associated protein-losing enteropathy. Arch Intern Med 1990; 150: 1806-1810.
- 5) 山下太郎, 月岡幹雄, 荻野英朗, 里村吉威, 中川彦人, 鶴浦雅志, 三輪淳夫. 自己免疫機序が関与したと考えられる蛋白漏出性胃腸症の1例. 日本消化器病学会雑誌 1998; 95(10): 1121-1125.
- 6) 原靖幸, 日野洋健, 橋本洋一郎, 寺崎修司, 内野誠. 蛋白漏出性胃腸症に合併した脳梗塞の1例. 脳卒中 1998; 20(5): 506-511.
- 7) 坂井理映子, 屋田千佳子, 石塚尚子. 静脈血栓症を併発した蛋白漏出性胃腸症の1例. 呼吸と循環 1995; 43(3): 293-296.
- 8) 中西俊人, 渡邊聖樹, 中島誠, 野尻奈央, 小田晶, 安東由喜雄. ネフローゼ症候群の合併が, 閉塞血管再開通の阻害因子となった可能性が考えられた脳塞栓症の1例. 臨床神経学 2015; 55(1): 18-22.
- 9) Yoshida S, Miyakoshi A, Arai D, Kawanabe Y, Sato T. A case of an early pregnant woman with congenital protein S deficiency who underwent mechanical thrombectomy. Journal of Neuroendovascular Therapy 2022; 16(4): 204-210.
- 10) 穂苅量太. 【ここまで明らかになった小腸疾患】小腸の各疾患 吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症 診断と治療 2020; 108(1): 99-104.

【連絡先】

久保 倫子
広島市立広島市民病院産科・婦人科
〒730-8518 広島県広島市中区基町7番33号
電話: 082-221-2291 FAX: 082-223-5514
E-mail: orangeironofruits@yahoo.co.jp

