

## 症 例

## 両側胸水で発症し PSL の投与を必要としたプロカインアミド 誘発ループスの 1 例

大谷 義夫<sup>1,2)</sup> 角 勇樹<sup>1)</sup> 久内 薫<sup>2)</sup> 澤田めぐみ<sup>2)</sup>  
三宅 修司<sup>2)</sup> 山下 陽子<sup>1)</sup> 光永 慶吉<sup>1)</sup> 吉澤 靖之<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は 70 歳，男性．左側胸部痛とともに両側胸水を認め入院した．APTT が高度に延長し，lupus anticoagulant 陽性，抗核抗体高値であった．高齢男性で，真性ループスを疑う臨床所見を認めなかったこと，procainamide の長期内服歴があったことから procainamide 誘発ループスを疑った．ELISA による抗ヒストン H 2 A-H 2 B 複合体抗体上昇，免疫プロットを用いた検討で，真性ループスに認められる抗ヒストン抗体のパターンとは違い，H 1, H 2 B, H 2 A-H 2 B complex に強く反応する IgM クラスの抗ヒストン抗体が証明され，procainamide 誘発ループスと診断した．また，procainamide 内服中止後も炎症所見が遷延し，PSL の投与を必要とした．薬剤誘発ループスでは，抗リン脂質抗体陽性や PSL の投与を必要とした報告は少なく，真性ループスとの鑑別に抗ヒストン抗体の ELISA 法による測定と免疫プロットを用いた解析が有用であり，貴重な症例と思われた．

**キーワード：**プロカインアミド誘発ループス，抗ヒストン抗体，ループスアンチコアグラント，胸水

Procainamide induced lupus, Anti-histone antibody, Lupus anticoagulant, Pleural effusion

## 緒 言

1962 年に抗不整脈剤の procainamide が SLE 様症状を誘発すると報告されて以来，procainamide などの抗不整脈剤，降圧剤，抗痙攣剤などの薬剤を長期間連用すると，臨床的にも血清学的にも全身性エリテマトーシス (SLE) の症状を呈することがあり，薬剤誘発ループスとして知られている<sup>1)-3)</sup>．今回，我々は procainamide を長期間内服したことによると思われる procainamide 誘発ループスとして，両側胸水で発症し，lupus anticoagulant 陽性の 1 例を経験した．薬剤誘発ループスでは本例のように胸水で発症することが多いが，抗リン脂質抗体陽性例の報告は少ない<sup>4)</sup>．また，本例では薬剤中止後も炎症所見の改善が認められず，PSL の投与を必要とした．真性ループスとの鑑別のためにも，抗ヒストン抗体の ELISA 法による測定とイムノプロットを用いた解析が有用であり，貴重な症例と思われ報告する．

## 症 例

症例：70 歳，男性，医師．

〒102 0074 東京都千代田区九段南 2 1 39

<sup>1)</sup>国家公務員等共済組合連合会九段坂病院内科

〒113 0034 東京都文京区湯島 1 5 45

<sup>2)</sup>東京医科歯科大学第 1 内科

(受付日平成 9 年 7 月 30 日)

主訴：左側胸部痛．

既往歴：40 歳，高血圧．62 歳，心室性期外収縮にて procainamide 1,500 mg/日，内服開始．64 歳，結核性胸膜炎にて INH 300 mg/日，RFP 450 mg/日を 6 カ月間内服．

生活歴：飲酒歴・喫煙歴なし．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：1995 年 3 月 14 日深吸気時に左側胸部痛を感じた．16 日深吸気時の左側胸部痛が増強したため，17 日当科受診．胸部レントゲン写真にて両側胸水を認め，精査のため入院となる．

入院時現症：身長 162 cm，体重 64 kg，血圧 120/90 mmHg，心拍数 66/分，整．体温 37.8．胸腹部；異常所見なし．四肢；浮腫なく，レイノー現象を認めない．皮膚；異常なし．

入院時検査成績 (Table 1)：末梢血液検査では白血球数は 5,000/ $\mu$ l と正常範囲だったが，血沈亢進，CRP 高値と炎症所見を認めた．抗核抗体は homogeneous type で 1,280 倍と高値であり，凝固系では APTT が 105.7 秒と延長し，D-dimer も軽度上昇していた．動脈血ガス分析では PaO<sub>2</sub> 68.1 Torr と低酸素血症を認めた．

入院時胸部レントゲン写真では両側胸水を認め，右主肺動脈幹の拡張所見を認めた (Fig. 1 A)．胸部 CT では両側胸水を認めたが，胸水の原因となりうるような肺内の腫瘍性病変や肺野濃度の上昇は認めなかった (Fig.

Table 1 Laboratory findings on admission ①

ESR	86 mm/h	Na	141 mEq/l	Tumor markers	
Urinalysis : n.p.		K	3.9 mEq/l	CEA	0.7 ng/ml
Hematology		Cl	106 mEq/l	SCC	< 1.0 ng/ml
WBC	5,000 / $\mu$ l	AMY	100 U/l	NSE	3.3 ng/ml
Stab	9 %	CK	117 U/l	Coagulation tests	
Seg	60 %	BUN	11.4 mg/dl	PT	12.3 ( 11.0 ) sec.
Mono	10 %	Cr	0.8 mg/dl	APTT	105.7 ( 34.4 ) sec.
Lym	20 %	Glu	81 mg/dl	Fibrinogen	684 mg/dl
Eos	1 %	Serological tests		FDP	3.9 $\mu$ g/ml
RBC	444 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CRP	12.1 mg/dl	D-dimer	3.66 $\mu$ g/ml
Hb	14.1 g/dl	RA	( - )	Arterial blood gas analysis( room air )	
Ht	40.0 %	IgG	995 mg/dl	pH	7.430
plt	12.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgM	300 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	68.1 Torr
Blood biochemistry		IgA	314 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	43.3 Torr
TP	6.9 g/dl	ANA	$\times$ 1,280-homogeneous	PPD :	0 $\times$ 0/11 $\times$ 10
alb	58.1 %	CH50	47.9 U/ml	ECG :	CRBBB, abnormal Q in III, aV <sub>F</sub>
1-glb	4.5 %	C3	104 mg/dl	UCG :	W.N.L.
2-glb	11.7 %	C4	43 mg/dl	Abd echo :	W.N.L.
-glb	10.7 %	anti-DNA Ab	2 U/ml		
-glb	15.0 %	anti-RNP Ab	-		
GOT	17 U/l	anti-Sm Ab	-		
GPT	14 U/l	anti-SS-A Ab	-		
LDH	316 U/l	anti-SS-B Ab	-		
T.B	0.5 mg/dl	STS	-		
		TPHA	-		



Fig. 1 A Chest X-ray film obtained on admission, showing bilateral pleural effusion and dilated right pulmonary artery trunk.



Fig. 1 B Chest X-ray film obtained 12 months after the start of prednisolone administration, showing improvement.

2). わずかに採取できた左胸水はリンパ球優位であり、細胞診は class I であった。

臨床経過 ( Fig. 3 ): 入院時検査所見で APTT の延長を認めたが、各種凝固因子は正常だった ( Table 2 )。患者血漿に正常血漿を混ぜ合わせる APTT mixing test を施行した。凝固因子欠乏症なら 75% の患者血漿に 25

% の正常血漿を混ぜ合わせた時点で APTT は正常範囲に戻るのであるが、25% の患者血漿に 75% の正常血漿を混ぜ合わせたところで APTT は正常範囲に入り、凝固因子 inhibitor の存在が疑われた。BFP ( Biological false positive ) は認められず、抗カルジオリピン抗体は正常範囲だったが、lupus anticoagulant は陽性だった。抗



Fig. 2 Chest computed tomograms obtained on admission, showing bilateral pleural effusion.

DNA 抗体も ss-DNA 抗体が IgG, IgA クラスで軽度高値を示したのみで, ds-DNA 抗体は正常範囲だった。

胸痛で発症し,入院時胸部レントゲン写真で胸水の他,右主肺動脈幹の拡張を認めたため,肺血栓塞栓症を疑い,肺血流シンチを施行したが,欠損像は認めなかった。また,下肢の超音波検査などでも深在静脈血栓症は認めなかった。

lupus anticoagulant が陽性で,抗核抗体が 1,280 倍と高値だったが,70 歳の高齢の男性であり,SLE を疑うような皮疹や日光過敏症などの理学的所見はなく,ds-DNA 抗体は正常範囲であり,真性の SLE は考えにくいと思われた。患者は長期間にわたって procainamide の内服歴があったことから,薬剤誘発ループスを疑った。薬剤誘発性ループスでは高率に胸膜炎を認め,真性ループスのような中枢神経症状や腎障害を認めないといわれていること,ELISA による抗ヒストン H2A-H2B 複合体抗体上昇から procainamide による薬剤誘発ループスと診断した。

procainamide 内服中止後,APTT は 105 秒前後から 90 秒まで改善したが,それ以上の改善はなく,CRP も完全には陰性化しなかった。胸部レントゲン写真上,胸水は減少傾向にあったが,5 月 1 日,軽度の左胸痛を訴えたとともに,画像上わずかな左胸水の増加を認めた

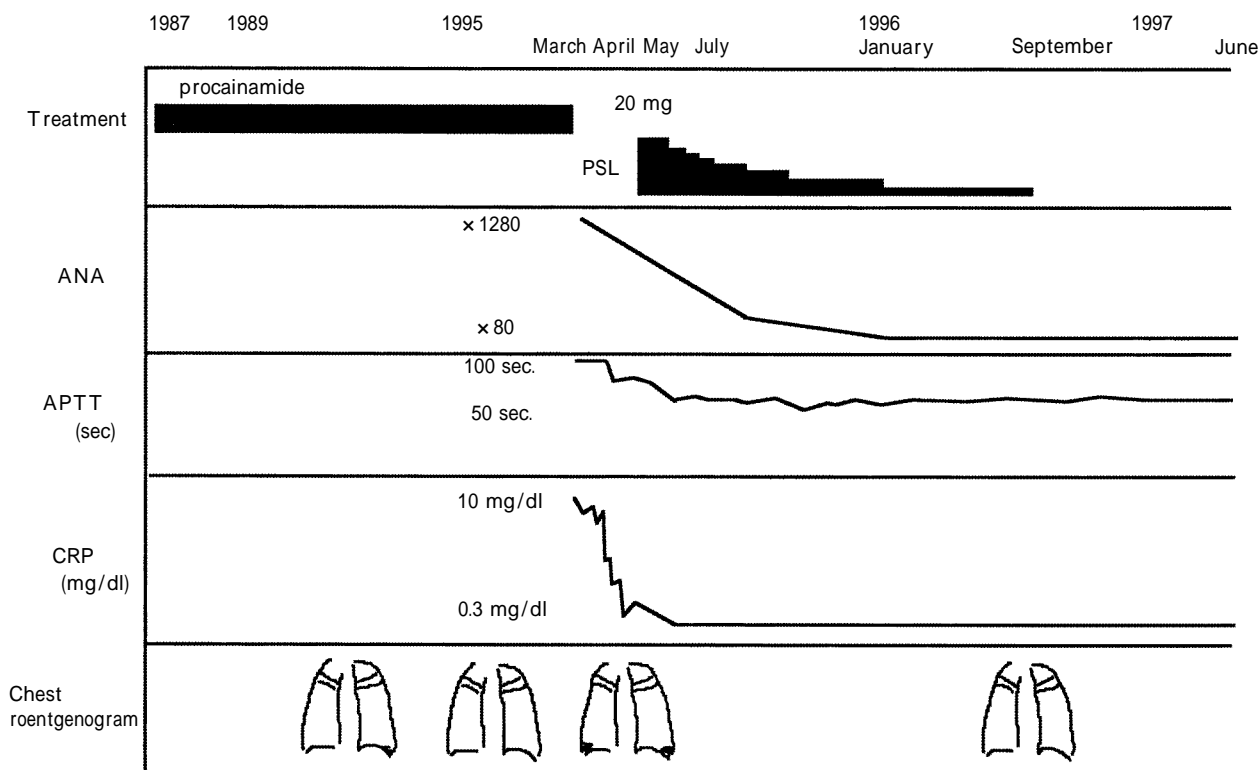


Fig. 3 Clinical Course

Table 2 Laboratory findings on admission ②

Serological tests		Coagulation tests	
anti-ssDNA Ab( IgG )	22.7 U/ml	vWF	119 %
anti-ssDNA Ab( IgA )	16.3 U/ml	factor VIII activity	69 %
anti-ssDNA Ab( IgM )	24.0 U/ml	factor IX activity	105 %
anti-dsDNA Ab( IgG )	5.6 IU/ml	factor XI activity	94 %
anti-dsDNA Ab( IgA )	5.5 U/ml	factor XII activity	46 %
anti-dsDNA Ab( IgM )	12.6 U/ml	Lupus anticoagulant	( + )
IC-C1q	< 1.0 mcg/ml	Protein C antigen	157 %
D-Coombs' test	-	Protein C activity	123 %
I-Coombs' test	-	Protein S antigen	121 %
P-ANCA	-	Protein S activity	85 %
anti-cardiolipin Ab( IgG )	< 15 GPL	Plasminogen activity	172 %
anti-cardiolipin Ab( IgM )	< 10 MPL		
anti-cardiolipin Ab( IgA )	< 10 APL		
anti-cardiolipin 2GPI complex Ab	< 0.7 U/ml		
anti-histone H2A-H2B complex Ab	6 Units		

め, PSL 20 mg の内服を開始した。すぐに炎症反応は正常化し, 画像上, 胸水も消失した。以後 PSL を減量し, 1996 年 9 月にて中止した。現在のところ胸水の再発はなく, 抗核抗体も 80 倍まで軽快してきている ( Fig. 1 B ) .

## 考 案

procainamide をはじめとした薬剤誘発ループスは, 1) 胸膜炎で発症することが多く, 関節痛や筋肉痛などはよく認められるものの, 中枢神経症状や腎障害は認められない<sup>5)-7)</sup>, 2) 抗核抗体の染色パターンは homogeneous type で抗ヒストン抗体が主体である<sup>8)</sup>, 3) 抗 DNA 抗体は ds-DNA 抗体は認められず, ss-DNA 抗体が陽性である<sup>5)</sup>, 4) 低補体血症は示さない<sup>9)</sup>, 5) 薬剤中止後, 比較的すみやかに症状は軽快するなどの特徴をもつが, 薬剤誘発ループスの中にも薬剤中止後も症状が軽快せず, 副腎皮質ステロイドホルモンの投与を必要とした症例も報告されており<sup>10)11)</sup>, 真性ループスが薬剤誘発性ループスかその鑑別が困難なこともある。本例は lupus anticoagulant 陽性, 抗核抗体が homogeneous type で高値であるが, 70 歳の高齢の男性で, SLE を疑うような皮疹などの理学的所見, 中枢神経症状や腎障害を認めず, ds-DNA 抗体は正常範囲で真性の SLE は考えにくいこと, 長期間にわたって procainamide の内服歴があり, 胸膜炎で発症し, ELISA による抗ヒストン H2 A-H2 B 複合体抗体上昇から procainamide による薬剤誘発ループスと診断した。更に, 真性 SLE との鑑別のために免疫ブロットを用いて, 患者血清のヒストン亜分画に対する抗ヒストン抗体の反応性を検討した。procainamide 誘発ループスでは, H1, H2 B, H2 A-H2 B complex と反応し, 真性ループスに認められる抗ヒストン抗体のパ

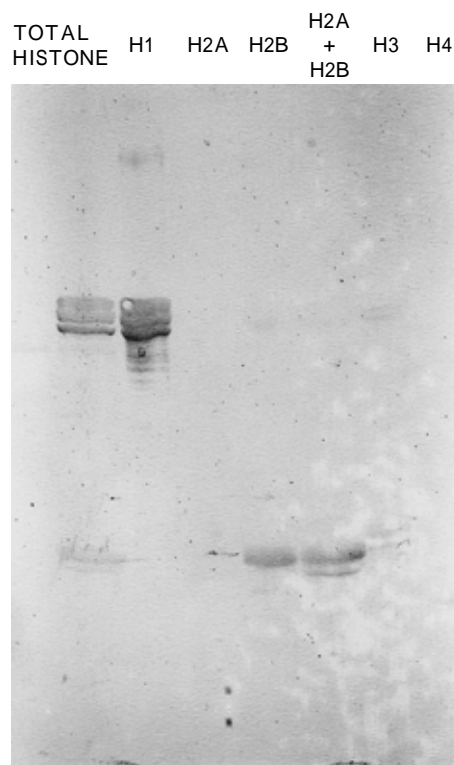


Fig. 4 Anti-histone reactivity. IgM-class anti-histone antibodies were found in response to H 1, H 2 B and H 2 A-H 2 B complex (immunoblotting).

ターンとは違うといわれている<sup>12)13)</sup>。本例でも H1, H2 B, H2 A-H2 B complex に強く反応する IgM クラスの抗ヒストン抗体が証明され, procainamide 誘発ループスと確診した ( Fig. 4 ) .

本例は, 胸痛で発症し, 入院時胸部レントゲン写真で胸水の他, 右主肺動脈幹の拡張を認め, lupus anticoagu-

lant が陽性であり、FDP は正常値ながら、D-dimer は軽度上昇していたため、肺血栓塞栓症を疑い、肺血流シンチを施行したが、欠損像は認めず、下肢の超音波検査などでも深在静脈血栓症は認めなかった。入院後は右主肺動脈幹の拡張所見は軽快し、microembolism が生じたものの、肺血流シンチでは検出されなかった可能性は否定できない。一般に薬剤誘発ループスではその50%が胸膜炎で発症し、初発症状の第1位を占めるが、胸膜炎の病態は不明のことが多いようである<sup>5)6)</sup>。

過去のレントゲン写真をとりよせて検討したところ、1992年6月には左CP angleは鈍だが、1994年4月にはCP angleは鋭となっている。1995年3月両側胸水で入院し、薬剤中止後も炎症所見や胸水は遷延したが、20mgと中等量のPSLの投与により、すぐに胸水は消失し、現在に至っている。無症状ながら、1992年にすでに発症していた可能性もある。本例では1988年に左胸水を認めたと、胸水中ADAは50IU/l以上と高値であり、結核性胸膜炎であった。当時測定したAPTTは延長しておらず、薬剤誘発ループスは発症していないと思われる。また、結核性胸膜炎に対し、INH 300mg/日、RFP 450mg/日を6カ月間投与された。INHも薬剤誘発ループスを生じる代表的薬剤のひとつであるが、INHは6カ月間しか投与されていないのに対し、procainamideは1987年から内服し続けていること、ELISA法、イムノプロットングで認めた抗ヒストン抗体のパターンがprocainamideに特徴的であったことから、procainamide誘発ループスと考えられる。

一般にprocainamideの長期投与例では50~80%に抗核抗体が陽性となり、そのうち5~10%にSLE様症状が発症するといわれている<sup>1)</sup>。発症までの平均投与期間は12~24カ月で、特に1日量1,250mgをこえると発症頻度が増すといわれている<sup>10)</sup>。また、欧米に比べ本邦での報告が少ないのは、本邦では欧米に比べその投与量が少ないこと、肝性acetyl-transferase活性が、日本人はfast acetylatorが多いのに対し、欧米人はslow acetylatorが多く、薬剤が代謝されにくく、長期間体内に滞留するために抗核抗体が陽性になりやすく、薬剤誘発ループスも発症しやすいことなどが考えられる<sup>14)</sup>。本例でも1日量1,500mgで1982年から長期間にわたって内服している。

抗リン脂質抗体症候群は、動静脈血栓症や習慣性流産などを引き起こす症候群として重要である。必ずしもSLEでない病態においても抗リン脂質抗体は認められ、SLE以外の膠原病、基礎疾患を有しない原発性の他、薬剤に起因して出現することもある<sup>15)16)</sup>。この際、患者の年齢、臨床症状、検査所見などからこれらを鑑別し、鑑別が困難なら、ELISA法にせよ、イムノプロット

ングを用いた検討にせよ、抗ヒストン抗体の亜分画のパターンを調べることが肝要であると思われる。

## 結 語

両側胸水で発症した抗リン脂質抗体陽性の1例を経験した。procainamideを長期間内服したことによると思われる薬剤誘発ループスと思われる。真性ループスとの鑑別のためにも抗ヒストン抗体のELISA法による測定とイムノプロットングを用いた解析が有用であり、貴重な症例と思われる報告した。

謝辞：抗ヒストン抗体の測定に御協力いただいた、東京医科歯科大学中央検査部、浅川 英男先生、虎の門病院沖中研究所、三輪 史朗先生、臼井美津子先生に深謝いたします。

本稿の要旨は第121回胸部疾患学会関東地方会で発表した。

## 文 献

- 1) Weinstein P: Drug induced systemic lupus erythematosus. *Progress in Clin. Immunol* 1980; 4: 1-21.
- 2) Dubois EL: *Lupus Erythematosus* 2nd Ed. University of Southern California Press, Los Angeles 1974; 385-397.
- 3) Ladd AT: Procainamide induced lupus erythematosus. *New Eng J Med* 1962; 267: 1357-1358.
- 4) Bell WR, Boss GR, Wolfson JS: Circulating anticoagulant in the procainamide-induced lupus syndrome. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1471-1473.
- 5) Bromgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH: Procainamide-induced lupus erythematosus-Clinical clinical and laboratory obserbations. *Am J Med* 1972; 52: 338-348.
- 6) 工藤 律, 藤川晃成, 金野公郎, 他: 胸膜・肺疾患 Procainamide 誘発ループス症候群の病態として. *臨床成人病* 1981; 1: 111-116.
- 7) 白鳥敬子, 早崎和也, 広沢弘七郎, 他: Procainamide の長期投与により LE 様症状を呈した1例. *内科* 1977; 40: 1055-1059.
- 8) Fitzler MJ, Tan EM: *J Clin Invest* 1978; 76: 365.
- 9) 松本美富士: 薬剤誘発ループス. *現代医療* 1982; 14: 1281-1287.
- 10) 中村 稔, 土屋喜裕, 大島道雄, 他: Procainamide および quinidine の長期投与後に発症した SLE 様候群の1例. *Jpn J Clin Immunol* 1991; 14: 186-194.
- 11) 鏡味 勝, 富岡玖夫, 横田 仁, 他: Procainamide 投与による薬剤誘発ループスの一例. *千葉医学* 1983; 59: 133-137.
- 12) Portanova JP, Arndt RE, Tan EM et al: Anti-Histone histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone re-

- gions. *The Journal of Immunol* 1987 ; 15 : 446 - 451.
- 13 ) 三森経世, 松村真美 : 抗ヒストン抗体 . *日本臨床* 1995 ; 53 : 400 - 403.
- 14 ) Perry HM Jr, Tan EM, Carmody S : Relationship of acetyltransferase activity to Antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 1970 ; 76 : 114 - 125.
- 15 ) Shapiro SS, Thiagarajan P : Lupus anticoagulants. *Prog Hemost Thromb* 1982 ; 6 : 263 - 285.
- 16 ) Triplett DA, Brandt JT, Musgarave KA et al : The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *J Am Med Assoc* 1988 ; 259 : 550 - 554.

### Abstract

## Procainamide-induced Lupus in a Patient with Bilateral Pleural Effusion

Yoshio Ohtani<sup>1,2)</sup>, Yuki Sumi<sup>1)</sup>, Kaoru Hisauchi<sup>2)</sup>, Megumi Sawada<sup>2)</sup>,  
Shuji Miyake<sup>2)</sup>, Yoko Yamashita<sup>1)</sup>, Keikichi Mitunaga<sup>1)</sup>  
and Yasuyuki Yoshizawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital, 2-1-39 Kudanminami, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0074, Japan

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University,  
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0034, Japan

A 70-year-old physician was admitted to our hospital because of bilateral pleural effusion and left-sided chest pain on deep inspiration. On admission, the APTT was prolonged and was not corrected with a 1 : 1 mixture of normal plasma. Results of serological examinations included a positive lupus-anticoagulant test and a positive ANA test at a titer of 1 : 1,280 in a homogeneous pattern. The patient's age, sex, symptoms, signs, and laboratory results all argued against the diagnosis of SLE except for ANA and lupus anticoagulant test. Because procainamide had been prescribed (250 mg every 6 h) for premature ventricular contractions for eight years before admission, procainamide-induced lupus was suspected. Procainamide was discontinued. Chest pain persisted and tests for c-reactive protein were positive. Prednisolone was administered. Procainamide induced lupus was diagnosed, because anti-histone H 2 A-H 2 B complex antibodies were high by enzyme-linked immunosorbent assay, and IgM-class anti-histone antibodies were found in response to H 1, H 2 B and H 2 A-H 2 B complex (immunoblotting), which suggested the drug induced lupus. There are only a few reports of drug induced lupus in which the lupus-anticoagulant test was positive and prednisolone was indicated. The measurements of anti-histone antibodies and of expression of anti-histone antibodies were useful in distinguishing drug-induced lupus from SLE.