《症例報告》

脳梗塞を来した抗リン脂質抗体症候群のリハビリテーションの経験

曾川裕一郎* 佐藤 豊* 工藤 由理*
竹前 貴志* 宮入 暁子* 和泉 由貴*

Rehabilitation of a Cerebral Infarction Patient with Antiphospholipid Syndrome

Yuuichirou SOGAWA,* Yutaka SATO,* Yuri KUDO,*
Takashi TAKEMAE,* Akiko MIYAIRI,* Yuki IZUMI*

Abstract : We experienced a difficult case which had multiple impairments caused by antiphospholipid syndrome. This disease is a thrombophilic disorder in which venous or arterial thrombosis, or both, may occur in patients with antiphospholipid antibodies (e.g. anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant). This disease is well demonstrated as a cause of ischemic stroke in young adults. But the optimal treatment of these patients is unclear, and their prognosis is not good. Antiphospholipid syndrome causes recurrent multiple ischemic strokes, induces severe impairments and the disturbance of various higher brain functions, and shows resistance against rehabilitation. To address these difficulties we should, as rehabilitation experts, conduct chronic disease-management with the cooperation of the neurologists, and devise a rehabilitation approach that takes into consideration the nature and severity of this disease. In other words, a diversified approach, which is characteristic to rehabilitation, is no less important than medical remedies in treating antiphospholipid syndrome patients. (Jpn J Rehabil Med 2007 ; 44 : 107-111)

Key words : 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome), 抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody), 脳血管疾患 (cerebrovascular disease), 脳梗塞 (cerebral infarction), リハビリテーション (rehabilitation)

はじめに

抗リン脂質抗体症候群は、リン脂質あるいはリン脂質結合蛋白に対する自己抗体により、血栓形成傾向を来す血液凝固異常症である¹⁾。若年性、再発性、閉塞性脳血管障害の原因疾患として注目されているが、難治性で予後が不良であり、その治療法が議論されている。今回我々は、脳梗塞を来した抗リン脂質抗体症候群のリハビリテーション（以下、リハ）を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例 : 48 歳, 男性, 右利き。

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族・社会歴 : 独身。以前は新聞社の印刷局に勤務していた。今回の入院前までは、両親と同居していた。母は脳梗塞後遺症による重度の右片麻痺のため病床にあり、介護度は要介護3と認定されており、多大な介助が必要な状態である。これまでは主介護者である父が、患者と母の全ての介護を担っていた。

現病歴 : 1994 年 (37 歳時), 左上肢の異常感覚が出現し、治療を受けたがその後も残存していた。1996 年, 左上肢の筋力低下も出現し N 病院神経内科入院。この時、抗リン脂質抗体症候群と診断された。以後、抗凝固療法、抗血小板療法、ステロイド療法 (注: ステロイドは単に抗リン脂質抗体症候群の治療として

2006 年 9 月 7 日受付, 2006 年 12 月 25 日受理

* 総合リハビリテーションセンター・みどり病院リハビリテーション科/〒950-0983 新潟県新潟市神道寺2丁目5番1号
Department of Rehabilitation Medicine, Midori Hospital
E-mail: gawaso@hotmail.com

投与されていた)などの治療を受けていたが、9度に渡る脳梗塞発作を繰り返し、徐々に身体機能が悪化した。しかし日常生活動作(ADL)は自立していた。仕事は、2000年からは会社の制度を利用し、1年勤務し2年休職するという状態であったが、職場ではほとんど仕事にならず、なんとか籍だけを置いている状況であった。2005年1月(48歳時)、自宅で意識消失し倒れているところを発見され、同院に救急搬送、原因精査の結果、脳梗塞の診断で入院となった。保存療法にて全身状態は安定した。その後、同院でリハを受けたが訓練に難渋し、後遺症として、重度の右片麻痺、全失語、摂食・嚥下障害が残存した。若年者、重症例であることから、嚥下機能を含め、一度専門的なリハ評価、訓練が必要と考えられ、更に今後の療養方針決定に暫く時間が必要であるとの主治医の判断により、2005年4月8日当院紹介入院となった。

入院時所見：意識覚醒。発声発話がなく聴理解もできず、自発話、復唱、聴理解、書字理解、音読、自発書字、書取、写字の全てが不可能で、全失語状態である。意思疎通は不能で、発動性の低下も認めた。指示が入らないため、高次脳機能面の精査や詳細な評価は不可能であった。障害としては、絶えず左側方向を向き、右方向からの視覚的刺激に反応を示さないことなどから、重度の右半側空間無視の存在が考えられ、その他、ADLなど合理的な運動が拙劣であることから

肢節運動失行や、歯ブラシなどの日常生活用具の使用が合目的でないなどから観念運動失行なども存在すると考えられ、重度の高次脳機能障害が存在していると判断された。さらに訓練中に他の刺激が入ると注意がそちらに向いてしまい、訓練に集中できなくなるなどの重度の注意障害が認められ、訓練に難渋した。右片麻痺はBrunnstrom stageで上肢、手指、下肢ともIレベル。左片麻痺は軽度で上肢、手指、下肢ともstage VIレベルであった。徒手筋力検査(MMT)は体幹2、右上下肢0~1、左上下肢3レベル。関節可動域では、右肩関節で屈曲90°、外転90°、外旋-20°と可動域制限を認め、その他右手指に軽度屈曲拘縮を認めた。身体機能は端座位保持困難、寝返りはベッド柵につかまり自力で可能であった。栄養摂取法は経鼻経管栄養であった。ADLは機能的自立度評価法(FIM)で、運動項目14点、認知項目6点、合計20点であった。

検査所見：全血算、血液生化学検査、尿検査、心電図検査、胸部X線検査では特記すべき所見なし。頭部MRI T2強調画像では、両側前頭葉皮質、並びに右側頭葉から頭頂葉にかけて広範な高信号域を認める。さらに両側前頭葉深部白質、左大脳基底核、放線冠にかけて、びまん性に高信号域が認められた。今回の脳梗塞発作前後の比較では、左前頭葉深部白質から左大脳基底核、左放線冠にかけてびまん性高信号域が新たに出現しており、今回の責任病巣と考えられた(図1)。

図1 MRI T2 強調画像

今回の脳梗塞発作前(左)と発作後(右)の比較。左前頭葉深部白質から左大脳基底核、左放線冠にかけて、新たにびまん性高信号域を認め、今回の責任病巣と考えられる。

図2 MR angiography

両側中大脳動脈の描出が不良で、全体的に硬化性変化も認められる。

MR angiography では、両側中大脳動脈の描出が不良で、全体的に硬化性変化が認められた (図2)。

入院後経過：薬物療法は前医からの継続で、プレドニゾロン 15 mg/日、アスピリン 100 mg/日を投与し、ワルファリンは 2.5 mg/日にてプロトロンビン時間国際標準比 (international normalized ratio : INR) 1.8 ~ 2.2 で経過した。入院中に脳梗塞再発は認めなかった。リハは介助量軽減を目標に起居動作訓練、ADL 訓練、高次脳機能訓練、言語訓練等を予定した。しかし、車椅子座位はシートベルト着用で安定したが、聴理解が非常に困難なため、訓練の施行自体が困難であった。右半側空間無視、注意障害のため視覚的理解も困難であったが、ジェスチャーなどで、ごく簡単な動作指示に従うことができることもあった。摂食・嚥下機能については、3 ml 水飲みテストでは嚥下反応が認められ、むせは生じなかった。嚥下造影検査では、嚥下反射の遅延があるものの、明らかな誤嚥は無く、経口摂取訓練の適応ありと評価し嚥下訓練を施行した。最終的に、全介助で 30 分程の時間をかけて、ミキサー食 3 食経口摂取可能となり、経管栄養から離脱することができた。最終的な ADL は FIM 運動項目 14 点、認知項目 6 点、合計 20 点で、入院当初と全く変わらなかった。今後の療養方針について、主介護者である父を交え綿密に話し合った。病状説明として、現状全介助状態が続いており、疾患の性格上、今後も症状の改善

は困難であることを説明した。父は要介護 3 である患者の母の介護も担っており、これ以上父に介護負担を掛けることは不可能と考えられ、自宅療養は困難と判断し、療養病床、または介護施設入所の方針で申請を行うこととした。また今回の病状悪化に伴い、介護認定、身体障害者認定の更新が必要と判断し、それぞれ再認定の手続きを行った。最終的に、2005 年 7 月 11 日介護療養病床へ転棟となった。

考 察

今回、我々は脳梗塞を来した抗リン脂質抗体症候群のリハを経験した。抗リン脂質抗体症候群は、抗リン脂質抗体により引き起こされる後天性血栓性素因の一つであり、1983 年、Hughes により初めて提唱された疾患である²⁾。抗リン脂質抗体とは、リン脂質またはリン脂質結合蛋白を対応抗原とする自己抗体の総称であり、本疾患の原因と考えられる抗リン脂質抗体は、「抗カルジオリピン抗体」「ループスアンチコアグラント」などが指摘されている¹⁾。本疾患の発症機序は依然不明な点もあるが、抗リン脂質抗体がリン脂質結合蛋白である β_2 グリコプロテイン I に結合し、その血小板凝集抑制作用、凝固因子抑制作用を阻害すること、または、血管内皮細胞が有する抗凝固活性を阻害することなどにより易血栓傾向を来すと考えられている³⁾。

本邦における対象例 612 名による疫学調査報告では、平均年齢 41.3 歳で、男女比は 1 : 6 で女性に多く、1997 年の受療推計数は全国で 3,700 人と報告されている⁴⁾。

診断基準としては、1999 年に抗リン脂質抗体症候群診断基準案、いわゆる Sapporo Criteria が提唱されている⁵⁾。この基準によれば、診断のためには動静脈血栓症、または妊娠合併症などの臨床症状に加え、 β_2 -glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体、またはループスアンチコアグラントの検出が必須となっている。

抗リン脂質抗体症候群の臨床症状は多彩であるが、静脈のみならず、動脈血栓を起こす唯一の血栓傾向疾患として知られている⁶⁾。動脈血栓症の部位としては脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、動脈血栓症の 90% 以上を占めている⁷⁾。本疾患は動脈硬化のリスクファクターのない若年性の閉塞性脳血管障害の原因として最も重要な疾患として認識されており、若年者の多発性、再発性脳梗塞を見た場

合、本疾患を念頭において検索を行うことが必要である⁸⁾。また、本疾患による脳血管障害の臨床症状の特徴として、横井らは、発症時の神経所見として、物忘れやせん妄などの精神症状が多く、再発性、多発性脳梗塞を基盤とする脳血管性認知症の頻度が高く、発症から寝たきりに至る期間が短期間で、身体機能障害も重度であると報告している⁹⁾。今回の症例でも、長期に渡る頻回の再発性脳梗塞発作、広範で多発性の脳梗塞病変に伴い、重度な身体機能障害、多彩な高次脳機能障害を認め、リハ治療に対しても抵抗性で、十分な改善効果を得ることはできなかった。摂食・嚥下機能についても、一般的な多発性脳梗塞同様、障害を受ける可能性があるが、今回の症例では、摂食・嚥下訓練により最終的に経口摂取が可能となった。重度の嚥下障害をきたす延髄嚥下中枢病変などは認めず、訓練開始当初より嚥下反射自体は保たれていたことが、嚥下・摂食訓練に反応した要因と考えられるが、再梗塞によりさらに症状が悪化する危険性があり、今後も注意して食事摂取状況を見守る必要があると考えられる。

本疾患は、適切な抗凝固療法が行われないと再発が非常に多く、しかし十分な抗凝固療法が行われていてもしばしばそれに対して抵抗性であり、治療困難な疾患である¹⁰⁾。本疾患の治療として、抗凝固療法、抗血小板療法などの抗血栓療法と、ステロイド、血漿交換療法、 γ グロブリン療法などの免疫療法が報告されているが、現在のところ、本疾患に確実に効果が認められる治療法はない。また、再発予防が本疾患の治療では最も重要であり、抗凝固療法、抗血小板療法が行われているが定説はない¹¹⁾。近藤らは、出血合併症の危険性、動脈血栓の病態を考慮した治療指針案を提唱している¹²⁾。この中で、低量アスピリン（81 mg/日）は副作用もなく第一選択であるとし、しかしこれだけでは効果は不十分なので、強力な血小板凝集抑制剤であるチクロピジン 100～200 mg/日、シロスタゾール 200 mg/日、または、他の血小板凝集抑制剤のいずれかを併用する必要があるとしている。ワルファリンの使用については、出血合併症の危険性やプロスベクティブスタディで INR 3.0 以上の高強度ワルファリン療法と、2.0～3.0 の中等度ワルファリン療法とで血栓症の再発に差がないとの結果から、動脈・静脈両者に血栓がある場合や、弁膜症を合併している場合などに使用をとどめるべきであるとしている¹³⁾。今回の症例

では、神経専門医の診察下、抗凝固療法、抗血小板療法、ステロイド療法など、考えられる予防的治療はほとんど行ってきたにもかかわらず、再発を防ぐことができなかった。本疾患の治療がいかに困難であるかを認識させられる症例であった。

本疾患に対し我々リハ医は、今後の治療法開発に注目しつつ、神経専門医と連携した慢性期疾患治療を行いながら、機能訓練による残存身体機能、ADL の改善に努め、疾患の特性、重症度、予後を考慮したアプローチを行うことが必要であると考えられる。つまり、治療困難な疾患であるが故に、リハの特徴でもある「多面的アプローチ」、例えば、患者や患者家族への心理的アプローチ・カウンセリング、生活環境調整、並びに患者家族に対する疾患・対応への教育などが、根本的な治療に劣らず重要であると考えられる。本症例に対しては、病状進行のため患者本人へのアプローチは困難であった。主介護者に対して疾患の説明を行うと共に、疾患の性格上、今後も症状の改善は困難であることを説明し理解を得ると共に、介護認定、身体障害者認定の更新を行い今後の療養に向けた支援を行った。さらに、主介護負担への負担を考慮し、介護施設入所の申請を行うなど、結果的に患者本人にとっても最適と考えられる方針を立てることができ、可能な限りのアプローチは行えたものと考えられた。

文 献

- 1) 松田重三：抗リン脂質抗体症候群。新興医学出版社，東京，2001
- 2) Hughes GR: Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; **187**: 1088-1089
- 3) 御館靖男，朝倉英策：抗リン脂質抗体症候群：抗カルジオリピン抗体，ループス抗凝固因子。総合臨床 2003; **52**: 163-170
- 4) 秋元智博，小林茂人，橋本博史：抗リン脂質抗体症候群の疫学。リウマチ科 2000; **23**: 441-448
- 5) 渥美達也：抗リン脂質抗体症候群—新しい診断基準と治療—。リウマチ 2003; **43**: 528-53
- 6) 渥美達也：抗リン脂質抗体症候群と血栓症。総合リハビリテーション 2005; **33**: 145-151
- 7) 湧川佳幸，清原 裕：最近注目される脳卒中初発・再発のリスク。臨床と研究 2003; **80**: 10-14
- 8) 横井健治，大倉敏治，田村隆一：高齢者の虚血性脳血管障害患者における抗リン脂質抗体に関する検討。臨床神経 1998; **38**: 203-207
- 9) Khamashata MA, Cuadrado MA, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR: The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; **332**: 993-997

- 10) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashata MA : International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 2000 ; **43** : 1309–1311
- 11) 北川泰久 : 抗リン脂質抗体症候群と脳血管障害. *Annual Review 神経* 2004 (柳沢信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明 編). 中外医学社, 東京, 2004 ; pp 139–151
- 12) 近藤 誠, 渥美達也, 小池隆夫 : 抗リン脂質抗体症候群. 診断と治療 2004 ; **92** : 261–264
- 13) Crowther MA, Gingsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ : A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; **349** : 1133–1138