◆症 例◆

LUPUS ANTICOAGULANT 陽性を示した僧帽 弁狭窄症に対する VALVULOPLASTY の 1 例

上塚 芳郎*, 上田みどり*, 植田 美加*, 吉村 弥生*
田中 悦子*, 青崎 正彦*, 梅村 純*, 細田 瑳一*
清水 勝*¹, 押味 和夫*², 長村 好章*³, 池田 康夫^x

Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy in a Patient with Severe Mitral Stenosis Associated with Circulating Blood Lupus Anticoagulant

Yoshio UETSUKA, Midori UEDA, Mika UEDA, Yayoi YOSHIMURA,
Etsuko TANAKA, Masahiko AOSAKI, Jun UMEMURA,
Saichi HOSODA, Masaru SHIMIZU, Kazuo OSHIMI,
Yoshiaki OSAMURA, Yasuo IKEDA

Key words: lupus anticoagulant, open-heart surgery, mitral stenosis, percutaneous transvenous mitral commissurotomy

A forty-six year old female with severe mitral valve stenosis complicated by thrombocytopenia and a positive test for lupus anticoagulant was reported. Ten years ago, she was diagnosed to have thrombocytopenia when she received a mastectomy. She had a history of total of 6 spontaneous abortions, but no history of thromboembolic episodes. She received a steroid hormone therapy for thrombocytopenia for 5 years, but thrombocyte count didn't show an increase. A year ago, she suffered from a congestive heart failure. At a local hospital, digitalis and a diuretics were given to her, but her condition remained unimproved.

She was referred to our hospital. On physical examination, a diastolic rumble and an opening snap were audible at the apex of the heart. A hepatosplenomegaly was noted. Laboratory tests revealed a thrombocytopenia with the count of 58,000/mm³, and the prolongation of APTT as well as bleeding time. Radioisotopic examination employing ¹¹¹

* 東京女子医科大学循環器内科〔〒162 東京都新宿区河田町8-1〕; Department of Cardiology, Tokyo Woman's Medical College 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162

*¹ 東京女子医科大学同輸血部; Department of Transfusion Medicine

*² 東京女子医科大学同血液内科; Department of Hematology

*³ 東京都立府中病院内科〔〒183 東京都府中市武蔵台2-9-2〕; Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital 2-9-2, Musashidai, Fuchu City, Tokyo 183

^x 慶応義塾大学医学部血液センター〔〒160 東京都新宿区信濃町35〕; Blood Center, Keio University Hospital

In revealed a platelet life span of 4.6 days. A serum β -TG and a serum PF-4 levels were markedly increased.

The serum anticardiolipin antibody titre level was significantly high. The serum mixing test between the sera from this patient and the sera from healthy persons showed a marked prolongation of APTT.

A cardiac catheterization revealed severe mitral valve stenosis with a transvalvular pressure gradient of 25.2 mmHg, and a pulmonary arterial pressure of 68/32 mmHg. Since the risk for an open-heart surgery was too high in a patient with coagulopathy and thrombocytopenia, the treatment of choice seemed to be a percutaneous transvenous mitral commissurotomy (PTMC). In our case, the transmitral pressure gradient dropped from 25.2 to 12.9 mmHg after PTMC. She was able to go back to her daily life.

はじめに

LUPUS ANTICOAGULANT (LAC) は最近注目されている流血中の抗磷脂質抗体であり、これによってさまざまな臨床症状が発現してくることが知られている。なかでも子宮内胎児死亡がよく知られ、これは胎盤における血栓塞栓症や梗塞によって生じると考えられており、習慣性流産の原因の一つとみなされている^{1)~3)}。一方、LAC の存在により、出血傾向を生じることと広く知られており⁴⁾、特に外科手術を予定している症例では、慎重な対応が必要となる。今回われわれは、たびたび心不全を繰り返す重症僧帽弁狭窄症患者で人工弁置換術を目的として入院したが、LAC 陽性を示したため経皮的僧帽弁交連裂開術 (percutaneous transvenous mitral commissurotomy: PTMC) を施行し、症状の改善を得た症例を経験したので報告する。

症 例

K M: 46 歳, 女性。

家族歴: 母に高血圧症。

既往歴: 1967~1978 年の間に、合計 6 回の流産および死産を生じた。1979 年乳癌手術。

現病歴: 1979 年、乳癌の手術を受けたとき、血小板数は $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。1982 年に、血小板減少症に対して、グロブリンの大量静注療法を受けるも、無効であった。以後、5 年に

わたってプレドニン 10 mg/日の内服を続けていたが、血小板数の増加はみられなかった。1985 年頃から階段を昇ったりすると息切れが生じるようになり、1987 年に歩行時の息切れと夜間の呼吸困難のため、都立府中病院に入院し、僧帽弁狭窄症による心不全と診断された。心臓カテーテル検査の結果、主肺動脈圧 75/40(60) mmHg, 肺動脈楔入平均圧 30 mmHg, 僧帽弁圧較差 20.7 mmHg, 僧帽弁口面積 0.48 cm^2 , 心係数 1.87 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ と重症の僧帽弁狭窄症と判明した。心臓カテーテルデータからも手術適応と考えられたが、血小板減少症が存在していたため、退院後内科的治療を受けていたところ、1988 年 6 月 13 日、呼吸困難と腹水および浮腫の増悪のため、府中病院に再入院となり、同年 9 月 7 日精査目的で当院に転院となった。

入院時現症: 身長 156 cm, 体重 39.5 kg. 僧帽弁様顔貌あり。血圧 88/62 mmHg, 脈拍 72/分, 不整, 呼吸数 15/分。頸動脈の著しい怒脹あり。肺野には、ラ音を聴取せず、心音では、1 音の亢進と、僧帽弁開放音を認め、心尖部で拡張期ランブルが聴取されるとともに、胸骨左縁第 4 肋間に LEVINE 2 度の収縮期雑音が聴取された。腹部は平坦で腹水は認められず、肝を 3 横指、脾を 1/2 横指触知した。

検査所見: Tab. 1 に示すように、血算では、血小板数 $5.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少、生化学検査では、血清蛋白はガンマグロブリンの上昇のた

め, 9.1 g/dl と増加していた. 免疫系の検査では, 抗核抗体が陽性, 抗 DNA 抗体が 2560 倍と陽性, LE 細胞現象陽性, 抗 SS-DNA

Table 1-1 Laboratory data of the patient

Anti-nuclear antibody	positive
Anti-DNA antibody	×2560
LE cell phenomenon	positive
Anti-single-strand DNA IgG antibody	100 U/ml
Anti-single-strand DNA IgM antibody	81 U/ml
Anti-double-strand DNA IgG antibody	6 U/ml
Anti-double-strand DNA IgM antibody	1 U/ml
Anti-RNP antibody	negative
Anti-smooth-muscle antibody	negative
Anti-ENA antibody	negative
Anti-platelet antibody	negative
Tuberculin test	negative
Platelet associated IgG	656.4ng/10 ⁷ cells(9-25)
Rheumatoid arthritis test	negative
Rheumatoid arthritis hemagglutination test	40>
White blood cells 6690/mm ³ , Red blood cells 456×10/mm ³ , Hemoglobin 14.6g/dl, Hematocrit 42.2%, Platelet 58,000/mm ³ , Reticulocyte 18%, Total protein 9.1g/dl, Albumin 4.2g/dl, A/G 1.17, (Albumin 54.0%, γ-globulin 31.4%), GOT 29, GPT 17, LDH 311, Total bilirubin 1.3g/dl, Urea nitrogen 15.9 mg/dl, Creatinine 0.8mg/dl	

IgG 抗体が 100 u/ml と上昇, 抗 SS-DNA IgM 抗体も 81 u/ml と増加していた. PAIgG は, 656.4 ng/10⁷ cells と著明に増加し, 抗マイクログロブリン抗体は 1600 倍, 抗甲状腺抗体は 400 倍を示した. 補体系は CH₅₀ が 16.9 u/ml と減少し, C_{3c}, C₄ も低下を示した. また, 免疫グロブリンの IgG は 2777 mg/dl と著明に増加しており, IgM タイプの抗カルジオライピン抗体は 100 単位以上と, 異常高値を示した. 次に, **Tab. 2** に示した凝固系の検査であるが, 出血時間の延長, 活性化部分トロンボ

Table 1-2

Anti-microsome test	×1600 (×100>)
Anti-thyroid antibody	×400 (×100>)
Complement systems	
CH ₅₀	16.9 u/ml (30-40)
C _{3c}	47.0 u/ml (70-130)
C ₄	9.5 mg/dl (20-50)
Immunoglobulin systems	
IgG	2777 mg/dl (1648-1744)
IgM	213 mg/dl (146-283)
IgA	402 mg/dl (146-340)
IgE	9 Iu/ml (20-940)
IgM type anti-cardiolipin antibody	100<(5u>)

Table 2 Laboratory finding on coagulation systems and platelet.

Bleeding time (Simplate I)	11 min. 30 sec.
Clotting time	11 min. 30 sec.
Thrombotest (Nycomed)	66 %
Prothrombin time (control) (Simplastin A)	11.2 sec.
Prothrombin time (patient)	14.0 sec.
Activated partial thromboplastin time (APTT) (control)	32.0 sec.
(patient)	46.7 sec.
Euglobulin lysis time	3 hr. 50 min.
Fibrinogen (thrombin coagulation time method)	259 mg/dl
Antithrombin III (Latex aggregation method)	25 mg/dl<
FDP (Latex aggregation method)	5 ng/dl>
Coagulation factor activity	VII 66 %
	VIII 30 %
	IX 16 %
	X 60 %
	XI 25 %
Protein C (enzyme immunoassay, antigenicity)	63.6 %
β-thromboglobulin (β-TG) (radio-immunoassay)	110.2 ng/ml(13.0-32.0)
Platelet factor 4 (PF-4) (radio-immunoassay)	50 ng/ml(15>)
Platelet life span (¹¹¹ In-labelled platelet)	4.6 days
Platelet lysis rate	3 days after i.v. 42.2 %
	4 days after i.v. 72.8 %
Mean platelet volume (Coulter Channelyzer C-1000)	9.50 μm ³

* i.v. : intravenous injection.

ラスチン時間 (APTT) の延長があり, 凝固因子活性では, 第 VIII 因子, 第 IX 因子, 第 XI 因子活性が著明に低下を示していた。血小

Fig. 1 Platelet aggregation.

ADP aggregation and collagen aggregation are suppressed, but epinephrine aggregation is normal. COLL.: collagen, EPIN.: epinephrine.

Table 3 Myelogram of the patient.

Nucleated cells; $2.7 \times 10^4/\text{mm}^3$		
Megakaryocytes; $1 \times 15.6/\text{mm}^3$		
Granulocyte/Erythrocyte ratio 3.4		
	Myeloblast	1.2 %
	Promyelocyte	0.3 %
	Myelocyte	14.1 %
N	Metamyelocyte	13.5 %
	Stab	20.2 %
	Seg	11.4 %
E	Stab	3.3 %
	Seg	4.8 %
	Monocyte	1.5 %
	Lymphocyte	9.9 %
	Normoblast	19.9 %

N; nucleated cells, E; erythroid cells.

9/20/1988

板系では, β -thromboglobulin (β -TG), Platelet Factor 4 (PF-4) の上昇が認められ ^{111}In を用いて測定した血小板寿命は, 4.6 日と短縮がみられた。平均血小板容積は正常範囲であった。Fig. 1 に示したように, 血小板凝集能では, ADP 凝集は低下, エピネフリン凝集は正常, コラーゲン凝集はやや低下していた。また, 骨髓穿刺所見 (Tab. 3) は, 巨核球系に異常はなく, 骨髓での血小板の産生低下は考えられなかった。一方, 正常人血漿と患者血漿の混和試験においては, APTT の延長が認められた (Fig. 2)。心電図は, 心房細動を示

Fig. 2 APTT mixing test.

This figure shows the APTT mixing test of the patient's serum and the serum of the normal person. Prolongation of APTT value is seen after the mixture (Mix). Numbers seen under the nomogram mean the ratios of the amount of sera between Pt (patient) vs. normal. APTT: activated partial thromboplastin time.

Table 4 Cardiac catheterization data prior to PTMC.

	mmHg		mmHg	
RA	v 10 mean 8.5	LV	100/- EDP 8	CO 2.61/min
PA	80/40 mean 50	AO	105/65 mean 75	CI 2.0/min/m ²
PCW	V 35 mean 32	MVG	25.2	MVA 0.38 cm ²

RA; right atrium, PA; pulmonary artery, PCW; pulmonary capillary wedge pressure, LV; left ventricle, AO; ascending aorta, EDP; end-diastolic pressure, MVG; transmitral valvular pressure gradient, CO; cardiac output, CI; cardiac index, MVA; mitral valvular area.

Fig. 3 Transmittal valvular pressure gradient before and after PTMC.

Transvalvular pressure gradient was obtained by simultaneous pressure recording of the left atrium and the left ventricle before and after the balloon commissurotomy (PTMC). Before: before PTMC, AFTER: after PTMC.

し、QRS 軸は -30°C で右室肥大所見が認められた。胸部 X 線写真では、心胸廓比が65%で左第2弓、第3弓の突出と右第2弓の突出が明らかであった。心エコー図法では、僧帽弁の弁尖の硬化と肥厚、石灰化が著しく、左房径は60 mm であった。ドップラーエコーにより計測した僧帽弁圧較差は15.7 mmHg であり、著明な三尖弁逆流症を認めた。PTMC 施行前に行った心カテーテル検査データも **Tab. 4** に示したように肺動脈圧の著明な上昇と、25.2 mmHg にのぼる僧帽弁圧較差と、狭小な僧帽弁口面積を示した。

入院後の臨床経過: 重症の僧帽弁狭窄症であり、手術適応は明らかであった。しかし、血小板数が著明に減少していたため、人口心肺を用いた手術には危険が予測され、手術をするか、カテーテルによる PTMC にするかを検討した。まずはじめに手術を前提にして、輸血部の協力により、単一供血者から採取した血小板を12パック輸血して患者の血小板数の増加が生じるかをみてみたところ、理論的期待値では $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 増加となっていたところ、現実には $3.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ しか増加しなかった。また、同時に出血時間と APTT を輸血前後で測定したところ、両者ともに輸血後に却って延長を示した。これらの事実より、事前に血小板輸血を行った上での開心術を施行することは出血あるいは血栓症の合併症を生じる危険が高いと判断されたため、PTMC を用いることとした。1989年2月2日、井上のカテーテル(IMS 26)を用いて PTMC を行った。PTMC

の直前に、僧帽弁圧較差をいまいちど測定したところ 25.2 mmHg あった。引き続き Brockenbrough のカテーテルを用いて心房中隔を穿孔し、そこを通じてバルーンカテーテルを左心房に挿入した。僧帽弁にバルーンを挿入したところ、一過性に血圧が 40 mmHg にまで低下したが、inflation を続け 22 mm まで拡張した。その結果、僧帽弁圧較差は 12.9 mmHg にまで低下した (**Fig. 3**)。心拍出量も、2.61 l/min から 3.38 l/min に改善した。術後の経過は順調であった。

考 察

1971年、Feinstein, Rapaport は、SLE 患者で特別の凝固インヒビターを持ち、凝固時間の延長、APTT、プロトロンビン時間 (PT) の延長を示し、血栓症を併発しやすい一群の症候群に対し、この凝固インヒビターを lupus anticoagulant と命名した⁶⁾。この抗体による症候群の criteria としては、臨床像として、静脈血栓症、動脈血栓症、反復する流産または胎児死亡が挙げられており、検査所見上は、血小板減少症、APTT の延長が認められること、免疫学的検査にて、IgG 型抗カルジオライピン抗体と lupus anticoagulant 陽性あるいは IgM 型抗カルジオライピン抗体と lupus anticoagulant 陽性が挙げられている⁶⁾。本症候群の診断には、臨床像、血液学所見、免疫学的所見のそれぞれ一つがあることを条件としている⁷⁾。

本症例は、1979年に乳癌の手術を受けた際、

血小板減少症を指摘されており、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を疑われ、ガンマグロブリンの大量療法やプレドニンの内服療法を受けたが、いずれも無効であった。また、今回の入院での検査で出血時間、凝固時間の延長、APTT, PT の延長をみるとともに、IgM 型抗カルジオライピン抗体陽性を示した。これらの事実から本症例がいわゆる LAC 症候群であることは間違いのないと考えられた。興味深いこととして、APTT の mixing test の結果は Fig. 2 に示すごとく健常者と本例の血漿の混和の結果、APTT の延長を示すところとなった。これは、本症候群に特徴的なものといわれている。また、凝固時間の延長とは別に、本症候群には血小板数の減少を伴うことが多いが、この原因としては、抗カルジオライピン抗体が血小板膜上の磷脂質と結合するために、網内系で血小板の取り込みと、破壊が亢進するためとされている⁸⁾。本例においても、血小板数の著減と、血小板寿命の短縮や β -TG, PF-4 値の上昇を認めた。

本症例のように、血小板減少症が存在する場合、体外循環を用いる人口弁置換手術は、術中にさらに血小板が減少することと⁹⁾¹⁰⁾、術中に必ず大量の輸血が必要であり、その場合血小板を輸血した際に起こったようにかえって APTT が延長する可能性が高いことより、危険が高すぎると考えた。

PTMC は、本邦では、すでに多数の臨床例に応用されているが、体外循環を用いることもなく、カテーテル操作によって狭窄した僧帽弁を拡張する方法である¹¹⁾。この方法の利点は開心術を行うことなく、僧帽弁狭窄の治療が可能になったことである。入院期間もごく短期間で済むし、手術に比べ大変経済的でもある。一方、合併症としては、この方法の宿命として、経心房中隔的に左心房にカテーテルを到達させるため、心房中隔を穿刺する過程で操作を誤ると、心タンポナーデを生じる危険、心房中隔欠損を生じる可能性、バルーンで拡張しすぎると僧帽弁逆流を生じる問題が挙げられる¹²⁾。

LAC 患者のもう 1 つの興味は、血栓症とのかかわりである。この原因として、McVerry

らは、血管内皮細胞の PGI₂ 産生を LAC が抑制するためと報告している。また、Elias, Sanfilippo らは LAC 症例においては線溶系の活性化が抑制されていると報告した¹³⁾¹⁴⁾。それらに加え、最近、Cariou らは LAC 症例の IgG 分画が臍帯血から培養されたヒト内皮細胞のトロンボモジュリートロンビンによる Protein C の活性化を抑制したと報告している¹⁵⁾。これらの報告から、本症候群においては血栓症を生じやすいことは明らかで、当症例のように MS と心房細動を合併し、血栓塞栓症のハイリスク症例に対し、ワーファリンによる抗凝血薬療法を行うかどうかについては意見がわかれた。しかし、最終的に、本症例では血小板数が低下しており、出血、凝固時間の延長もみられたことより、あえてワーファリンの投与は行わなかった。本症候群に対し、抗凝血薬療法を施行することの適否は、今後の症例の蓄積による経験にを待つことになるだろう。

結 語

46 歳の女性で、うつ血性心不全を繰り返す重症僧帽弁狭窄症のため、人口弁置換術の適応と診断されたが、lupus anticoagulant 陽性で、血小板減少症、出血時間の延長、APTT の延長などの凝固障害が認められたため、経皮的僧帽弁交連裂開術 (PTMC) を施行し症状の改善をみた 1 症例を凝固学的検索を加え報告した。本例では既往歴上 6 回の流産、死産が認められた。

文 献

- 1) Carreras L O, Defreyn G and Machin S J: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet*, **1**: 244~246, 1981.
- 2) Nilsson I M, Astedt, B, Hedner U and Berezin D: Intrauterine death and circulating anticoagulant ("Antithromboplastin"). *Acta. Med. Scand.*, **197**: 153~159, 1975.
- 3) DeWolf F, Carreras L O, Moerman P, Vermeylen J, van Assche A and Renaer M: Decidual vas-

- culopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **142**: 829~834,
- 4) Rapaport SI and Feinstein D I: Lupus anticoagulant and other hemostatic problems, in Wallace DJ, Dubois EL: Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia, Lea and Febiger, 1987, p. 271.
- 5) Feinstein D I and Rapaport S I: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog. Hemost. Thromb.*, **1**: 75, 1972.
- 6) 小池隆夫: 抗カルジオリイピン抗体の測定法とその臨床的意義. *Immunohematology*, **10**: 208~211, 1988.
- 7) 村上 博: Lupus anticoagulant. *Immunohematology*, **8**: 333~338, 1986.
- 8) Harris E N, Gharavi A E, Hughes G R V: Antiphospholipid antibodies, *Clinics. Rheum. Dis.*, **2**: 591~609, 1985.
- 9) 上塚芳郎: 冠動脈バイパス術前後における凝血能の検討—血小板容積を中心として—. *東女医大誌*, **57**: 1501~1510, 1987.
- 10) McKenzie F, Dhall D P, Arfors K E, Nordlund S and Matheson N A: Blood platelet behaviour during and after open-heart surgery. *Br. Med. J.*, **2**: 795~798, 1969.
- 11) Inoue K, Kitamura F, Chikusa H and Miyamoto N: Atrial septostomy by a new balloon catheter. *Jpn. Circ. J.*, **45**: 730~738, 1981.
- 12) Nobuyoshi M, Hamasaki N, Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Yasumoto H, Horiuchi H, Nakashima H, Shindo T, Mori T, Miyamoto A T and Inoue K: Indications, complications, and short-term clinical outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation*, **80**: 782~792, 1989.
- 13) Elias M and Eldor A: Thromboembolism in patients with the 'Lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch. Intern. Med.*, **144**: 510~515, 1984.
- 14) Sanfelippo M and Drayna C: Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am. J. Clin. Pathol.*, **77**: 275~279, 1982.
- 15) Cariou R, Tobelem G, Soria C and Caen J: Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N. Engl. J. Med.*, **314**: 1193~1194, 1986.