脳波異常を伴い意識消失発作を繰り返し、経過中脳梗塞を発症した ループスアンチコアグラント陽性 SLE の 1 例

酒 井 基・今 井 浩 三・青 木 繁 雄
田 巻 知 宏・河上祐一郎・杉 山 敏 郎
千 葉 進・日野田裕治・谷 内 昭

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (4) : 469~475, 1991.

**A patient with systemic lupus erythematosus having lupus
anticoagulant, abnormality of EEG and repetitive syncope attack, who was
suffered from brain infarction**

Hajime Sakai, Kohzoh Imai, Shigeo Aoki,
Tomohiro Tamaki, Yuichiro Kawakami, Toshiro Sugiyama,
Susumu Chiba, Yuji Hinoda and Akira Yachi

Department of Internal Medicine (section 1), Sapporo Medical College

【Summary】

We described a case of lupus anticoagulant positive SLE who showed abnormality of EEG, three times syncope attacks and the brain infarction.

A 42-year-old female was diagnosed as SLE in 1981 and has been received administration of prednisolone for 8 years. Because she had syncope attacks three times since November 1988, she was admitted to our hospital on May, 1989. Lupus anticoagulant as well as anti-cardiolipin antibodies was positive. EEG findings suggested a partial seizure attack.

Following pneumonia, she was suffered from brain infarction on October 17, 1989. In this case, it is suggested that lupus anticoagulant may relate to syncope attacks, EEG abnormality and brain infarction.

Key words : SLE,
lupus anticoagulant,
syncope attack,
cerebral infarction

【概 要】

今回著者らは、脳波異常を伴い意識消失発作を繰り返し、経過中脳梗塞を発症したループスアンチコアグラント陽性 SLE の 1 例を経験した。症例は 42 歳女性で 1981 年より SLE の診断を受け通院治療を受けていた。1988 年 11 月ころより意識消失発作を繰り返していたため、1989 年 5 月当科入院、入院時よりループスアンチコアグラントおよび抗カルジオリピン抗体が陽性を示していた。意識消失は、その臨床所見および脳波所見より複雑部分発作と考えられた。さらに本症例は肺炎に罹患後、1989 年 10 月 17 日に脳梗塞を発症した。意識消失発作、脳波異常および脳梗塞発症の原因として、ループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体の存在が推測された。

I. 緒 言

ループスアンチコアグラント (LAC) は、1952 年 Conley と Hartmann によって SLE 患者の血清中に認められる後天性抗凝固因子として報告¹⁾された。SLE の 5~10% に認められる²⁾他、SLE 以外の自己免疫性疾患や悪性腫瘍などにおいても出現³⁾することが知られている。血液凝固検査上リン脂質依存性検査が延長するが、臨床的には出血症状はまれで逆に血栓症を伴いやすい^{4,5)}。最近、われわれは LAC 陽性で SLE の活動性に関連して意識消失発作を繰り返し、脳波所見などより複雑部分発作が疑われた症例を経験した。本症例では経過中脳梗塞を発症し、抗リン脂質抗体症候群と考えられた。

II. 症 例

症 例：42 歳、女性。

主 訴：意識消失発作。

現病歴：1981 年 12 月より朝のこわばり、蝶形紅斑が出現したため、当院皮膚科を受診し SLE の診断を受け、入院および外来通院にてステロイド療法をうけた。その後、1983 年 5 月より当科外来にて、プレドニゾロン 15~20 mg/日で治療していたが、1985 年 12 月大腿骨頭無菌性壊死のため左大腿骨頭置換、1988 年 11 月には右大腿骨頭置換術が施行された。またこのころより、麻痺や痙攣を伴わず、気がついたときには床に倒れていたり、椅子にすわりこんでおり、その数分間の記憶がまったくないといった意識消失発作が出現するようになったため、1989 年 5 月当科入院となった。なお、発作時の異常行動の有無は不明である。

現 症：身長 159.2 cm、体重 60.6 kg、血圧 118/80、脈拍 62/分、整。眼瞼結膜に貧血および眼球結膜に黄疸は認めない。蝶形紅斑を認めず、表在リンパ節は触知しない。胸部および腹部理学的所見上異常は認

めない。四肢に浮腫、紫斑はなく神経学的にも異常を認めない。

検査所見 (表 1, 2, 3)：赤沈は、1 時間値 64 mm と亢進し、末梢血では白血球減少、とくにリンパ球の減少と軽度の貧血を認め、さらに血小板も軽度減少を認めた。生化学的には、軽度の低蛋白血症を認める以外異常は認めなかった。検尿では、蛋白および硝子円柱がみられた。血清免疫学的検査では、CRP (－)、血清補体価低値、抗核抗体 3+ (diffuse type)、抗

表 1 入院時検査成績

赤沈	64 mm/hr	尿一般	
末梢血		蛋白	(+)
赤血球	359×10 ⁴ /mm ³	糖	(－)
ヘモグロビン	11.0 g/dl	潜血	(±)
ヘマトクリット	31.8 %	円柱	(+)
白血球	2,500 /mm ³	髄液	
好中球	89 %	外観	無色透明
リンパ球	3 %	圧力	140 mmH ₂ O
単球	7 %	細胞数	0 /3mm ³
好塩基球	1 %	蛋白	23 mg/dl
血小板	9.6×10 ⁴ /mm ³	糖	38 mg/dl
生化学		グロブリン	12 mg/dl
T. P	6.2 g/dl	クロール	120 mEq/l
Alb	3.2 g/dl		
A/G	1.07		
TTT	5.4 U		
ZTT	9.3 U		
T.B	0.4 mg/dl		
GOT	27 U/l		
GPT	12 U/l		
LDH	391 U/l		
ALP	128 U/l		
T. G	57 mg/dl		
T. Chol	233 mg/dl		
BUN	11 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl		

表 2 免疫学的検査成績

CRP	(-)	血清梅毒反応	
RA	(-)	ガラス板法	(+)
LE 細胞	(+)	凝集法	(+)
CH 50	12.0 U/ml	TPHA	(-)
C 3	26 mg/dl	FTA-ABS	(-)
C 4	10 mg/dl	抗カルジオリピン	
抗核抗体	3 + (diffuse type)	抗体 (IgG)	6.7
抗 DNA 抗体	83.7 U/ml	(ELISA 法-正常値 1.0 未満)	
(RIA 法-正常値 6.0 以下)		ループスアンチ	
抗 RNP 抗体	(-)	コアグラント	3.5
抗 Sm 抗体	(-)	(希釈 PT 時間法-正常値 3.00 未満)	
PA-IgG	56.1 ng/10 ⁷ p/		
免疫複合体	7.3 µg/ml		
(ELISA 法-正常値 3.0 以下)			

表 3 血液凝固学的検査

TT	100 %	凝固因子	
PT	124 %	II	100%, IX 100%
APTT	39.5 sec	V	100%, X 100%
(対照 31.0 sec)		VII	100%, XI 100%
Fib	474.9 mg/dl	VIII	100%, XII 100%
FDP	8 µg/dl		
血小板機能検査			
粘着能	1.9 %		
第 3 因子能	5.0 %		
凝集能 (Max Aggregation)			
ADP (2.0 µM)	26 %, 5.9 min		
ADP (0.5 µM)	20 %, 3.0 min		
Collagen (2.0 µg/dl)	24 %, 5.8 min		
Epinephrin (3.0 µg/dl)	5 %, 0.3 min		
トロンボエラストグラフィー

R	10.3 min		
K	4.2 min		
MA	75 mm		

DNA 抗体 83.7 U/ml (RIA-正常 6.0 以下) と陽性を示していたが、抗 RNP 抗体および抗 Sm 抗体は陰性であった。LE 細胞は陽性であり、免疫複合体や血小板表面 IgG は高値を示していた。梅毒血清反応では生物

学的偽陽性を示し、IgG 型抗カルジオリピン抗体が 6.7 (ELISA 法-正常 1.0 未満) と高値であった。血液凝固学的検査では APTT の軽度延長 (対照 31.0 秒) を認め、希釈プロトロンビン時間法により、希釈 PT と

図1 入院時脳波

矢印：前頭・側頭葉を中心に鋭波が散見される。

通常 PT の比が 3.53 (正常 3.00 未満) となり LAC の存在が証明された。さらに 5 倍希釈した APTT 試薬を用いて APTT を測定し、患者と正常人の血漿を 1:1 に混合した血漿の APTT が、正常人血漿のそれよりも 10 秒以上延長した場合を陽性と判定すると、本症例の混合血漿は、正常人に比し 15.3 秒延長しており、明らかにその基準を満たした。血小板凝集能は血小板数減少のため見かけ上低下し、粘着能および第 3 因子能は著明に低下していた。トロンボエラストグラフィーでは、R および K 時間の短縮がみられ、凝固因子定量では異常は見られなかった。入院後施行された頭部 CT では、とくに異常はみられなかった。髄液検査ではグロブリンの軽度増加を認め、意識消失発作の原因検索のため行った脳波検査では、前頭・側頭葉を中心に鋭波が散見された (図 1)。ECG に異常所見はみられず、心エコー検査では左心房の軽度拡張を認めたが、弁膜障害および血栓などの所見はみられなかった。

入院後経過 (図 2)：入院後活動性 SLE に対して、プレドニゾロン 10 mg/日、アザチオプリン 50 mg/日で治療を開始し、その後両薬剤を漸増していった。ステ

ロイドのパルス療法は、本人の拒絶により施行しえなかった。治療後抗 DNA 抗体の減少を認めた他は、CH 50、免疫複合体などの値に大きな変化はみられなかった。入院前 3 回見られた意識消失発作については、ECG および心エコーの所見により、Adams-Stokes 発作や心弁膜症の関与が否定された。発作の臨床所見および脳波にて前頭・側頭葉を中心に鋭波がみられたことにより、複雑部分発作が疑われた。さらに、発作時に外来にて測定した抗 DNA 抗体が 100 U/ml と高値を示しており、CH 50 も 12.9 U/ml と低値を示していたことより、SLE の活動性との関連性が示唆された。抗痙攣剤を投与したが、めまいの発現、SLE の増悪のため中止を余儀なくされた。その後プレドニゾロン、アザチオプリンを増量してからは、翌年の 5 月まで発作は出現しなかった。しかし 9 月下旬から 10 月下旬にかけて、肺炎に罹患した際測定した LAC は、依然陽性を示していた。10 月 17 日右同名半盲が出現、頭部 CT において左側頭葉から後頭葉にかけて低吸収域が認められ、脳梗塞と診断された (図 3)。脳梗塞発症以後、右同名半盲および、失読などの神経障害を残したが、肺炎治療後は抗 DNA 抗体は陰性化し免疫複合体や CH 50 は正常値を示し尿蛋白も減少し、SLE の活動性は低下した。意識消失発作の出現もみられなかった。しかし、平成 2 年 4 月下旬プレドニゾロンを減量したところ免疫複合体の増加および LAC 活性の増加がみられ、それとともに再び意識消失発作の出現をみるようになった。発作後施行された脳波検査では、入院時と同様に前頭・側頭葉を中心に鋭波が散見された。

III. 考 案

LAC は、「特異的に凝固因子活性を抑制することなしに、リン脂質依存性凝固検査を阻害する免疫グロブリン」と定義されており、SLE の 5~10% に認められる²⁾。他、SLE 以外の自己免疫性疾患や悪性腫瘍、感染症やフェノチアジン系統薬物利用者などでも証明される³⁾。その特徴としては、PT および APTT などのリン脂質依存性凝固検査は延長するが、臨床的には血栓症を発症しやすいことがあげられ、Love ら⁴⁾の検討によると、LAC または抗カルジオリピン抗体陽性の SLE における血栓症の発現率は 40% 強であり、上記抗体陰性群における血栓症発現率 15% に比べて有意に高い。血栓症の中でも、とくに深部静脈血栓症、脳血栓症、習慣性の流産が多いとされる。血栓症を引き起こす明確な機序はいまだ明らかにされていないが、血管内皮細胞障害

図 2 臨床経過

によるプロスタサイクリン産生の阻害⁷⁾、プレカリクレイン活性の抑制⁸⁾、アンチトロンビンⅢ活性の抑制⁹⁾、プロテインC活性化の抑制^{10,11)}、第Ⅴa因子の分解阻害¹²⁾などが報告されている。LACは、フォスファチジルセリンやフォスファチジン酸などの陰性荷電を有するリン脂質を対応抗原とする、抗リン脂質抗体であると考えられているが、最近 ELISA 法にて抗カルジオリピン抗体を測定する際に、血漿蛋白のひとつである β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) の共存が必要であることが見いだされた^{13~15)}。すなわち、抗リン脂質抗体はリ

ン脂質そのものではなく、陰性荷電を有するリン脂質と複合体を形成した、この β_2 -GPI を認識している可能性が示唆されている。

近年、LAC や抗カルジオリピン抗体などの抗リン脂質抗体は、血栓症ばかりでなく偏頭痛やてんかんなど、さまざまな疾患に関与することが知られ、Hughes や Harris らによって抗リン脂質抗体症候群という概念が提唱されている^{16,17)}。本症例では SLE の活動性の増加とともに LAC 活性が増加し、それとともに意識消失発作を繰り返している。しかし、他の神経学的所見を伴

図 3 1989 年 10 月 17 日撮影 頭部 CT

左側頭葉から後頭葉にかけて低吸収域を認め、脳梗塞と診断された。

わず意識消失のみみられるため、一過性脳虚血発作 (TIA) とは考えにくく、しかも脳波にて前頭・側頭葉を中心に異常な鋭波が観察されていることを考えあわせると、異常行動の有無は明らかではないが、複雑部分発作が最も疑われる。複雑部分発作は SLE 患者にみられるてんかん発作としては、比較的特殊なものと考えられる。萩原ら¹⁸⁾は、SLE の経過中にてんかん発作を認めた 6 例について報告している。発作の特徴としては部分発作が 6 例中 5 例 (二次性全般化発作 3 例、単純部分発作 2 例) と多いとしているが、複雑部分発作は認めていない。最近、抗リン脂質抗体陽性 SLE 患者において弁膜障害、特に僧帽弁の異常が多いと報告されており、それに伴う塞栓と脳血管障害の関係が示唆されている^{19,20)}が、本症例の心エコーの所見では弁膜障害は認められておらず、本症例の意識消失発作の原因としては考えがたい。

抗リン脂質抗体症候群に関連して、鍋木²¹⁾は、若年者における閉塞性脳血管障害において、抗リン脂質抗体検出の必要性を強調している。また野川ら²²⁾は、舞踏

病で発症し頭部 CT 上脳梗塞を認めた非定型 SLE の 1 例を報告している。本症例のような症例は必ずしもまれとは思われないが、SLE としては比較的特殊なてんかん発作の出現が、LAC 活性の増減と密接に関連しており、さらに関連する脳波所見、ならびにその後発症した脳梗塞とその CT 像がこのような類似症例に参考になる点が多いと考え報告した。

治療に関しては、プレドニゾロンおよびアスピリンのような血小板凝集抑制剤の使用により LAC が消失し、血栓症の発症を予防しえたとする報告もあり²³⁾、本症例でも当初より、プレドニゾロンおよび血小板凝集抑制剤としてシロスタゾールを使用していたが、感染症を合併したこともあり、脳梗塞の発症を予防することはできなかった。LAC 陽性者においては、本症例で経験したような若年性の脳血管障害が多く、しかも再発がきわめて多い^{4,24,25)}ことを考えると、今後は前述のような薬剤を用いて血栓症の予防につとめることが、大変重要であると考えられた。

文 献

- 1) Conley, C. L., Hartmann, R. C.: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 31: 621 ~ 622, 1952.
- 2) Shapiro, S. S., Thiagarajan, P.: Lupus anticoagulants. *Prog. Hemost. Thromb.*, 6: 263 ~ 285, 1982.

- 3) Colaco, C. B., Elkon, K. B. : The lupus anticoagulant. *Arthritis. Rheum.*, 28 : 67~74, 1985.
- 4) Elias, M., Eldor, A. : Thromboembolism in patients with the lupus-type circulating anticoagulant. *Arch. Intern. Med.*, 144 : 510~515, 1984.
- 5) Jungers, P. et al. : Lupus anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1 : 574~575, 1984.
- 6) Love, P. E. et al. : Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 112 : 682~698, 1990.
- 7) Carreas, L. O., Defreyn, G., Machin, S. J. et al. : Arterial thrombosis, intra uterin death and "lupus" anticoagulant : detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet*, 1 : 244~246, 1981.
- 8) Sanfelippo, M. J., Drayna, C. J. : Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant : a mechanism of thrombosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 77 : 275~279, 1982.
- 9) Cosgrift, T. M. et al. : Low functional and high antigenic antithrombin III level in patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis. Rheum.*, 24 : 94~96, 1981.
- 10) Comp, P. C., DeBault, L. E., Esmon, N. L. et al. : Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulant. *Blood, Supp.*, 1 : 299 a, 1983.
- 11) Cariou, R. et al. : Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 1193~1194, 1986.
- 12) Marciniak, M., Romond, E. H. : Impaired catalytic function of activated protein C : A new *in vitro* manifestation of lupus anticoagulant. *Blood*, 74 : 2426~2432, 1989.
- 13) McNeil, H. P. et al. : Anti-phospholipid antibodies are directed against complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation : β_2 -Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87 : 4120~4124, 1990.
- 14) Galli, M. et al. : Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*, 335 : 1544~1547, 1990.
- 15) Matsuura, E. et al. : Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*, 336 : 177~178, 1990.
- 16) Harris, E. N., Gharavi, A. E., Hughes, G. R. V. : Antiphospholipid antibodies, *Clin. Rheum. Dis.*, 11 : 591~609, 1985.
- 17) Harris, E. N., Hughes, G. R. V., Gharavi, A. E. : Antiphospholipid antibodies : An elderly statesmandons new germents. *J. Rheumatol.*, 14(Suppl. 13) : 208~213, 1987.
- 18) 萩原真理子・他 : 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるてんかん発作の特徴. *てんかん研究*, 6 : 204~212, 1988.
- 19) Khamashta, M. A. et al. : Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 355 : 1541~1544, 1990.
- 20) Leung, W. H. et al. : Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patient with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 4 : 411~419, 1990.
- 21) 鍋木淳一 : 抗リン脂質抗体症候群. *リウマチ*, 28(5) : 379~388, 1988.
- 22) 野川 茂・他 : 舞蹈病で発症し抗リン脂質抗体症候群とされた非定型全身性エリテマトーデスの一例. *リウマチ*, 29(2) : 134~142, 1989.
- 23) Lubbe, W. F. et al. : Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet*, 1 : 1361~1363, 1983.
- 24) Lechner, K. Pabinger-Ffasching, I. : Lupus anticoagulant and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis*, 15 : 254~262, 1985.
- 25) Gastineau, D. A., Kazmier, F. J., Nichols, W. L. et al. : Lupus anticoagulant : An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am. J. Hematol.*, 19 : 265~275, 1985.