□ 症 例 報 告

抗カルジオリピン抗体陽性で心筋梗塞を合併した 全身性エリテマトーデスの5例

鈴木 隆弘・小池 隆夫・市川 健司・杉山 隆夫
高林 克己・富岡 玖夫*・吉田 尚

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (3) : 310~316, 1992.

Five cases of systemic lupus erythematosus with anticardiolipin antibody and acute myocardial infarction

Takahiro Suzuki, Takao Koike, Kenji Ichikawa, Takao Sugiyama,
Katsuhiko Takabayashi, Hisao Tomioka* and Sho Yoshida

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University

**The Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University*

【Summary】

We investigated the relation between the presence of anti-cardiolipin antibodies (aCL) and the incidence of acute myocardial infarction (AMI) in 176 patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Five out of 59 aCL positive cases have history of AMI, while only 1 case had AMI in 116 aCL negative cases ($p < 0.05$). In AMI cases the levels of serum aCL were moderately elevated, but lupus anticoagulant were negative in the 3 cases examined. There was no relation among the history of AMI, disease activity of SLE and the presence of other autoantibodies such as anti-RNP, anti-Sm, and anti-SS-A, antibodies. In most cases, the risk factors of coronary heart disease and the influence of corticosteroids on AMI were negligible.

Key words : systemic lupus erythematosus,
anti-cardiolipin antibody,
acute myocardial infarction

【概 要】

血清抗カルジオリピン抗体と急性心筋梗塞発症の関係を全身性エリテマトーデス患者 176 例を対象に検討した。抗カルジオリピン抗体陽性者では 59 例中 5 例に急性心筋梗塞が発症したのに対し陰性者では 117 例中 1 例のみしか発症せず、両者の間に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。心筋梗塞症例では抗カルジオリピン抗体は軽～中等度陽性を示しており、抗体価の高低と心筋梗塞の間に相関は認められなかった。ループスアンチコアグラントは測定した 3 例では陰性であった。1 例を除き心筋梗塞の発症は SLE の活動性が低いと考えられる時期にみられた。心筋梗塞と抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体との関連も認められなかった。いずれの症例も冠動脈疾患の危険因子は軽度で、ステロイド投与量との関連も認められなかった。

I. 目 的

抗カルジオリピン抗体陽性者には動脈血栓症が多いことが知られている¹⁻⁶⁾。心筋梗塞患者においても抗カルジオリピン抗体が高値であったとする報告がある⁷⁻⁹⁾。我々は抗カルジオリピン抗体が陽性で、急性心筋梗塞 (以下 AMI と略す) を発症した全身性エリテマトーデス (以下 SLE と略す) 5 例を経験し、SLE 患者における AMI 発症と抗カルジオリピン抗体の関係を自験例にて検討したので報告する。

II. 対象および方法

千葉大学第 2 内科を受診したアメリカリウマチ協会の改訂診断規準¹⁰⁾を満たす SLE の患者のうち、抗カルジオリピン抗体を測定した 176 例を対象として、抗カルジオリピン抗体と心筋梗塞との関係を retrospective に検討した。なお、原則として SLE の全症例で IgG 抗カルジオリピン抗体の測定を初診時もしくは入院時に施行している。

抗カルジオリピン抗体は固相酵素抗体法によって測定した¹¹⁾。96 穴のマイクロタイタープレートにカルジオリピン (Sigma) エタノール溶液 (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を 50 μl ずつ加えた後乾燥し、プレートの抗原非付着部分を 10% fetal calf serum (FCS) -phosphate buffered saline (PBS) を加え室温で 1 時間ブロックした。PBS-0.05% Tween 20 (PBS-Tween) にて 3 回洗浄した後、10% FCS-PBS で希釈した被検血清を加え室温で 1 時間反応させた。PBS-Tween で 5 回洗浄した後、アルカリフォスファターゼで標識した抗ヒト IgG もしくは IgM を加え、さらに室温で 1 時間反応させた。PBS-Tween で 5 回洗浄し、アルカリフォスファターゼ基質溶液を加えて発色させ、波長 405 nm の吸光度を測定した。

IgG-aCL の正常値は 3 U/ml 以下、IgM-aCL の正常値は 7 U/ml 以下である。

III. 結 果

測定した 176 例のうち抗カルジオリピン抗体陽性者は 59 例であった。このうち AMI は 5 例にみられた。これに対し抗カルジオリピン抗体陰性 117 例のうちで AMI を発症したのは 1 例のみで、SLE の AMI の発症には抗カルジオリピン抗体陽性者と陰性者間で χ^2 検定で有意 ($p < 0.05$) な差が認められた (図 1)。

抗カルジオリピン抗体陽性者の中で心筋梗塞を発症したのは抗体価が比較的軽度陽性の患者に多く (表 1)、抗体価の高低と心筋梗塞の間の相関は認められ

図 1 SLE 患者における急性心筋梗塞発症者数 (■) と抗カルジオリピン抗体

表 1 抗カルジオリピン抗体及び全身性エリテマトーデス活動性の指標との関係

症例	氏名	性別	梗塞時 年齢	aCL* U/ml	LAC	BFP	C3* mg/dl	C4# mg/dl	抗 DNA IU/ml
1	K.S.	F	38, 30	35.4	—	—	46	13	234
2	T.H.	F	35	17.2	n.d.	+			7.8
3	R.F.	M	42	7.4	n.d.	—	53	21	16.1
4	T.T.	M	60	6.4	—	—	37	13	3.8
5	R.A.	F	27	4.0	—	—	92	56	1.0
6	T.S.	M	16	1.3	n.d.	—	76	31	5.3

* (normal < 3.0)

* (50~120)

(20~50)

なかった。

以下に代表的な症例を呈示する。

IV. 症例呈示

症例 1: K.S. 38 歳, 女性。

主 訴: 胸痛。

現病歴: 昭和 54 年 7 月に下肢の脂肪織炎にて発症, 昭和 56 年 7 月に抗核抗体陽性, 抗 DNA 抗体陽性, 血清低補体価, 光線過敏症, 蛋白尿から SLE の診断を受けた。同年 10 月に急性心筋梗塞を発症し, 冠動脈造影 (CAG) にて左前下行枝 (LAD) 側枝に狭窄を認めた。平成元年 10 月 4 日頃から左前胸部及び背部痛が再び出現するようになり, 8 日午後にも強い胸痛が起き, 心電図にて急性心筋梗塞と診断され, 千葉県救急医療センターに入院となった。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

嗜 好: 煙草 1 日 5 本程度。

入院時現症: 意識清明, 血圧 150/90 mmHg, 脈拍 106/分, 整, 体温 36.9°C。理学所見では胸腹部に特に異常を認めなかった。

入院時検査所見 (表 2): 血算では白血球数が $9,300/\text{mm}^3$ と増多し, 生化学検査では CPK が 2,240 IU/l と著増していた。血清検査では CRP 陰性, LEtest 陽性, 抗核抗体 160 倍, 抗 DNA 抗体 941 U/ml, C3 74 mg/dl, C4 21 mg/dl, 脂質は概ね正常範囲内であった。抗カルジオリピン抗体は 28.8 U/ml と中等度陽性であった。凝固系は PT 12.8 秒, aPTT 36.8 秒と正常で, 尿検査, 胸部 X 線写真には特に異常を認めなかった。心電図では V_1, V_2 で QS パターン, $V_1 \sim V_3$ で ST 上昇を認め, 心エコーで心尖部の akinesis を認めた。

入院後経過: CAG にて LAD に完全閉塞を認めた

図 2 症例 1 の clinical course

抗 DNA 抗体 (α DNA); (■)

C3 (○), C4 (●)

IgM 抗カルジオリピン抗体 (Δ) 及び IgG 抗カルジオリピン抗体 ($\blacktriangle$) の変化

が, 他の部位には動脈硬化性の所見は認められなかった。直ちに経皮経動脈的冠動脈再疎通術 (PTCR) を施行し 90% の閉塞に改善が得られた。PTCR 後の経過は順調で, 前下降枝の狭窄は退院前の CAG では 25% にまで改善した。退院後はプレドニゾロンを漸減し, 冠拡張剤及び抗血小板剤の投与を続けているが, AMI の再発はなく, SLE の再燃も認められていない。

入院前後の抗カルジオリピン抗体, 血清補体価, 抗

表 2 症例1の入院時検査成績

血算		血清検査	
WBC	9,300 /mm ³	CRP	—
RBC	418×10 ⁴ /mm ³	LE test	+
PLT	27.8×10 ⁴ /mm ³	抗核抗体	160 倍
血液生化学		抗 DNA 抗体	94 IU/ml
TP	7.4 g/dl	C3	74 mg/dl
Alb	3.9 g/dl	C4	21 mg/dl
GOT	38 IU/l	aCL	35.4 U/ml
GPT	14 IU/l	凝固系	
LDH	208 IU/l	PT	12.8 sec.
CPK	2,240 IU/l	APTT	36.8 sec.
UA	2.1 mg/dl	尿検査	異常を認めず
BUN	12 mg/dl	胸部 X P	異常を認めず
Cre	0.7 mg/dl	ECG	V ₁ , V ₂ で QS pattern, V ₁ ~ V ₃ で ST 上昇を認めた
FBS	102 mg/dl	UCG	心尖部の akinesis を認めた
T-BIL	0.3 mg/dl	CAG	LAD #6 の完全閉塞を認めた が、他の部位には動脈硬化 性の病変を認めなかった 左室造影では #2, 3 6 B の akinesis を認めた
T-CHO	170 mg/dl		
HDL-CHO	33 mg/dl		
TG	207 mg/dl		

表 3 自己抗体・臓器病変・冠疾患リスクファクターとの関係

症例	氏名	aCL	抗 RNP	抗 SS-A	抗 Sm	他の臓器病変	RISK FACTOR
1	K.S.	+	+	+	—	腎 (WHO II)	煙草 5 本
2	T.H.	+	—	—	—	なし	糖尿病
3	R.F.	+	n.d.	n.d.	n.d.	なし	煙草 20 本
4	T.T.	+	—	—	—	腎 (WHO IV)	なし
5	R.A.	+	+	—	—	なし	なし
6	T.S.	—	—	—	—	腎 (WHO IV)	軽症高血圧

DNA 抗体の経過を示す (図 2)。抗カルジオリピン抗体は持続的に高値を示しており、心筋梗塞の前後で大きな変動はなかった。抗 DNA 抗体は心筋梗塞発症前に増加傾向を示しているが、補体価は正常範囲内で大きな変動はなかった。その他に SLE の増悪を示す所見はなかった。

症例 2～6：他の 4 例及び抗カルジオリピン抗体陰性で AMI を発症した 1 例を併せて表 1 に示した。各検査値は AMI の発症直前の値を示したが、抗カルジオリピン抗体に関しては、症例 2 及び 3 では AMI 発症以前の検体が得られず、発症後で最も近い日付の値を用いた。

抗カルジオリピン抗体 (IgG) は軽度ないし中等度陽性を示しており、ループスアンチコアグラント (LAC) は測定した 3 例では陰性、生物学的偽陽性

(BFP) は症例 2 のみ陽性であった。SLE の活動性の指標として血清補体価と抗 DNA 抗体価について検討すると、補体価は症例 4 では比較的低値であったが、症例 5 と 6 ではほぼ正常値であり、抗 DNA 抗体は症例 1 では高値を示していたが、症例 4, 5, 6 では正常範囲内であり、またいずれの症例でも心病変以外の SLE の増悪徴候はみられず、SLE の活動性及び抗カルジオリピン抗体の変動と AMI 発症との明らかな相関は認められなかった。

他の自己抗体及び冠疾患危険因子との関係を表 3 に示した。抗 RNP 抗体は症例 1 と 5 で、抗 SS-A 抗体は症例 1 で陽性であり、抗 Sm 抗体は全例で陰性であった。他の臓器病変としては腎障害が症例 1, 4, 6 で認められた。冠動脈疾患の危険因子としては、症例 2 で糖尿病が合併していたがコントロールは食事療法の

表 4 血圧・腎機能・血小板数・血清脂質との関係

症例	氏名	aCL	BP (mmHg)	Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	T-cho	TG	BUN	Cre
1	K.S.	+	140/ 90	278	140	100	12	0.7
2	T.H.	+	90/ 60	281	141	100	6	1.2
3	R.F.	+	138/ 88	370	208	104	12	0.9
4	T.T.	+	126/ 90	197	196	92	20	0.9
5	R.A.	+	108/ 62	196	132		9	0.6
6	T.S.	-	146/100	239	258	165	24	0.7

表 5 ステロイド投与量との関係

氏名	aCL	プレドニゾン		
		発症前投与量	投与期間	総量
K.S.	+	5 mg	8 年	18.5 g
T.H.	+	未投与	—	—
R.F.	+	20 mg	1 年	5.4 g
T.T.	+	40 mg	3 ヶ月	4 g
R.A.	+	5 mg	1 年	6.3 g
T.S.	-	60 mg	2 ヶ月	3.4 g

みで良好であった。他の症例では、冠動脈の危険因子はないか、少量の喫煙歴のみであった。他の臓器における血栓症の合併はなく、流・死産も認められなかった。血清脂質も急性心筋梗塞発症時には高くなかった。また症例 1, 3, 5 では CAG を施行しているが動脈硬化性の所見は認めなかった。

血圧、腎機能、血清脂質及び血小板数との関係を表 4 にまとめた。血圧、腎機能、血小板数では特に異常は認められなかった。症例 6 で脂質の上昇を認めるが、この症例においてもステロイド投与以前では血清脂質は正常範囲内にあった。

ステロイド剤投与との関係を表 5 にまとめた。未投与の患者が 1 例、2 例は維持量のプレドニゾン 5 mg/日であった。プレドニゾン 20 mg/日と 40 mg/日の 2 例は減量中であった。投与期間は 0~8 年で、投与総量はプレドニゾン 0~18.5 g であった。症例 6 (抗カルジオリピン抗体陰性例) はプレドニゾン 60 mg/日を 8 週間投与した直後で、投与総量は 3.4 g であった。

V. 考 察

SLE において合併する心疾患としては心膜炎の頻度が高いことが知られており¹²⁾、一般に心筋梗塞は SLE において多い合併症ではないが、心筋梗塞の頻

度に関しては剖検時で約 10%¹³⁾、死因としては約 4% という報告がある¹²⁾。

一方、近年 SLE 患者の心筋梗塞をはじめとした血栓症の原因として抗カルジオリピン抗体が注目されている。血清抗カルジオリピン抗体陽性の患者では深部静脈血栓症、習慣流産、血小板減少、神経症状などが多いことが知られており¹⁴⁾、流産も胎盤の血栓症と考えられている。特に IgG クラスの抗カルジオリピン抗体の存在と、臓器梗塞、血栓性静脈炎、中枢神経症状ならびに脳血栓症、流産、死産などの症状が有意に相関することが明らかとなっている¹⁴⁾。これらの病態の説明として、抗カルジオリピン抗体が血管内皮細胞に反応することによりグリコサミノグリカンの陰性荷電による血小板粘着の抑制を阻害するとする説や、トロンボモジュリンによるプロテイン C 活性化の阻害、プラスミノゲンアクチベーター遊離抑制、プロスタサイクリン産生抑制、によるとする説などがあるが^{15~19)}、何れの説もまだ確立されてはいない。心筋梗塞との関連においても、心筋梗塞の既往を持つ者で抗カルジオリピン抗体が有意に上昇しており、抗カルジオリピン抗体高値の群では危険因子には差がないにもかかわらず再梗塞の確率が高かったとする報告や⁹⁾、AC バイパス術を行った 83 人中、術前に抗カルジオリピン抗体が陽性の者に再閉塞が有意に多かったとする報告がある⁹⁾。しかし SLE 患者において抗カルジオリピン抗体と心筋梗塞の関係を明らかにしたものは本邦ではみられない。今回の結果から、SLE 患者の中で、SLE の活動性に関係なく、抗カルジオリピン抗体陽性の症例に心筋梗塞の多いことが示された。抗体陽性者の中では抗体価の高低及びその変動と、心筋梗塞の発症には関係がなかった。自験例での SLE 患者における流死産と抗カルジオリピン抗体の関係においても同様の事実があり²⁰⁾、抗体陽性者には流死産が多いが、陽性者の中で抗体の高低とに関連は

なく、また妊娠中の抗体価の変動と流死産の間にも明らかな関係は認められていない。また虚血性心疾患患者では抗カルジオリピン抗体が有意に高かったが、抗カルジオリピン抗体のレベルと虚血の重症度には相関を認めなかったとする報告がある⁹⁾。他の血栓症における報告でもSLEの活動性とは関係がないとするものが多い。

他の自己抗体として抗RNP抗体は心疾患との関連が報告されており²¹⁾、Borensteinらは5例の心筋炎を伴ったSLEの全例に抗RNP抗体高値を示したことから、心筋炎と抗RNP抗体の間の関連を指摘している。しかし、今回の症例では2例で陽性であったが、有意に多いとはいえず、他の自己抗体でも心筋梗塞との明らかな関連は認められなかった。

ステロイド投与との関係では発症時投与量、投与期間、総量ともに、一定の傾向は認めなかった。ステロイドを長期投与していた患者では動脈硬化の進行により心筋梗塞の危険が高くなるとする報告があるが²²⁻²⁴⁾、今回の症例では、症例1, 5は若年女性で冠動脈疾患の危険因子はなく、また発症前の血清脂質は正常範囲内で、施行されたCAGでも動脈硬化の所

見は認めず、いずれも動脈硬化による心筋梗塞とは考えにくかった。

またプレドニゾロン投与中のSLE患者65例のうち4例が虚血性心疾患を来とし、2名は心筋梗塞で死亡し、残り2名はステロイドパルス療法後であったとする報告があるが²⁴⁾、今回の症例ではパルス療法を行った患者はおらず、ステロイド投与によって惹起された心筋梗塞とは考えにくかった。

症例2では糖尿病を合併していたものの、食事療法のみでコントロールは良好であり、ステロイド剤は未投与だった。他の症例でも冠動脈疾患の危険因子は乏しく、心筋梗塞発症前の血清脂質は概ね正常で、動脈硬化の進行による心筋梗塞の発症とは考えにくかった。

VI. ま と め

SLEに合併する心筋梗塞の発症は抗カルジオリピン抗体陽性群で有意に高く、抗カルジオリピン抗体の存在が心筋梗塞発症の危険因子と考えられた。しかしSLEの活動性、他の自己抗体、ステロイド投与量との間に関連は認められなかった。

文 献

- 1) Bowie, W.E. J., Thompson, J., Pascuzzi, C.A. et al.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J.Clin. Invest.*, 62: 416~430, 1963.
- 2) Hughes, G.R. V., Harris, E.N., Gharavi, A.E. et al.: The anti-cardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.*, 13: 486~489, 1986.
- 3) Boey, M.L., Colaco, C.B., Gharavi, A.E. et al.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. "striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant". *Br. Med. J.*, 287: 1021~1023, 1983.
- 4) Muhe, J.R., Kenneth, D., Herbst, M.D. et al.: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Intern. Med.*, 92: 156~159, 1980.
- 5) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Asherson, R.A. et al.: Cerebral infarction in systemic lupus erythematosus association with anticardiolipin antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2: 47~51, 1984.
- 6) Harris, E.N., Hughes, G.R.V., Gharavi, A.E. et al.: Anti-phospholipid antibodies; an elderly statesman dons new garments. *J. Rheumatol.*, 14: 208~213, 1987.
- 7) Morton, K.E., Gavanagh, T.P., Krilis, S.A. et al.: Coronary artery bypass graft failure. An autoimmune phenomenon? *Lancet*, 8520: 1353~1357, 1986.
- 8) Hamsten, A., Norberg, R., Bjorkholm, M. et al.: Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction. *Lancet*, 8473: 113~116, 1986.
- 9) Klemp, P., Rosemary, C., Cooper, F. et al.: Anti-cardiolipin antibodies in ischemic heart disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 74: 254~257, 1988.
- 10) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis*

- Rheum., 25 : 1271~1277, 1982.
- 11) 松浦栄次・小池隆夫：抗カルジオリピン抗体測定法の標準化。臨床免疫, 23 : 748~754, 1991.
 - 12) Wallace, D.J., Dubois, E.D. : Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. In Dubois' Lupus Erythematosus (edited by Wallace, D.J., Dubois, E. D.). Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, pp. 317.
 - 13) 田中健蔵・金城 満・福田純雄・他：膠原病にみられる心病変に関する臨床病理学的検討。厚生省特定疾患，系統的血管病変調査研究班，1984 年度研究報告書，268~273, 1985.
 - 14) 橋本博史・李野千穂・小池隆夫・他：多施設共同研究によるリン脂質抗体の臨床的検討—第 1 報—。厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班・自己免疫疾患調査研究班合同シンポジウム“抗磷脂質抗体の基礎と臨床”記録，1990, pp. 26~30.
 - 15) Cosgriff, T.M., Martin, B.A. : Low functional and high antigenic anti-thrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. Arthritis Rheum., 24 : 94~96, 1981.
 - 16) Freyssinet, J.M., Wiesel, M.L., Cazenave, J.P. et al. : An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid or purified endothelial thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. Thromb. Haemost., 55 : 309~313, 1986.
 - 17) Cariou, R., Toblem, G., Caen, J. et al. : Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. N. Engl. J. Med., 14 : 1193~1194, 1986.
 - 18) Angeles, C.E., Yvette, S., Lauvel, J.P. et al. : Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus : possible relation to endothelial cell damage. J. Lab. Clin. Med., 94 : 313~323, 1979.
 - 19) Carreras, L.O., Machin, S.J., Deman, R. et al. : Lupus anticoagulant and thrombosis. Possible role of prostacyclin formation. Thromb. Haemostas., 48 : 38~40, 1982.
 - 20) Shimada, K., Koike, T., Yoshida, S. et al. : IgG class anti-cardiolipin antibody as a possible marker for evaluating fetal risk in patients with systemic lupus erythematosus. J. Autoimmunity, 2 : 843~899, 1989.
 - 21) Borenstein, D.G., Fye, W.B., Stevens, M.B. : The myocarditis of systemic lupus erythematosus : association with myositis. Ann. Intern. Med., 89 : 619~624, 1978.
 - 22) Bulkley, B.H., Roberts, W.C. : The heart in systemic lupus erythematosus and changes induced in it by corticosteroid therapy. Am. J. Med., 58 : 243~264, 1975.
 - 23) Meller, J., Conde, C.A., Dack, S. et al. : Myocardial infarction due to coronary atherosclerosis in three young adults with systemic lupus erythematosus. Am. J. Cardiol., 35 : 309~314, 1975.
 - 24) Shome, G.P., Sakauchi, M., Kashiwagi, H. : Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisolone. Jpn. J. Med., 28 : 599~603, 1989.
-