□ 症 例 報 告

肺高血圧症と腎血管性高血圧症を合併した 抗カルジオリピン抗体陽性の全身性エリテマトーデスの1症例

吉野 保江・広畑 俊成・竹内 明輝・橋本 喬史

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (5) : 585~591, 1994.

Systemic lupus erythematosus presenting with pulmonary hypertention and renovascular hypertention—association with anti-cardiolipin antibodies

Yasue Yoshino, Shunsei Hirohata, Akiteru Takeuchi and Takashi Hashimoto

2nd Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

【Summary】

We describe here a 25-year-old male patient with systemic lupus erythematosus (SLE), who presented with pulmonary hypertention and renovascular hypertention, which were diagnosed by electrocardiography (ECG) and cardiac catheterization and by elevated plasma renin activity and decreased renal blood flows on renogram, respectively. Serum anti-cardiolipin (CL) antibody and anti-CL/ β_2 -glycoprotein I (β_2 GPI) antibody were also positive on admission. After treatment with prednisolone (30 mg/day), aspirin, ticlopidine, a calcium blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor, he recovered from the manifestations with improvement of ECG findings. Of note, serum anti-CL antibody and anti-CL/ β_2 GPI antibody also disappeared along with his recovery from the manifestations. The course of our patient therefore suggest that serum anti-CL (anti-CL/ β_2 GPI) antibody might be involved in the development of pulmonary hypertension and renovascular hypertension.

Key words : systemic lupus erythematosus,
pulmonary hypertension,
renovascular hypertension,
anti-cardiolipin antibodies

【概 要】

症例は25歳男性。1991年3月にSLEと診断され、プレドニソロン30 mg/日投与開始した。その後15 mg/日まで漸減し経過観察していた。1993年4月プレドニソロン自己中止したところ、6月初旬より頭痛が出現、6月11日外来受診時血圧170/110 mmHgで、顔面蝶形紅斑も認めたため当科に入院した。心電図上肺性P波・右軸偏位、胸部X線上左第2弓の突出がみられ、心臓カテーテル検査にて肺動脈圧の上昇を認め(33 mmHg)、肺高血圧と診断した。また、血漿レニン活性の上昇(9.5 ng/ml/hr)とレノグラムでのピーク時間の遅延より、腎血管性高血圧と診断した。本症例では、入院時抗CL抗体および抗CL/ β_2 Glycoprotein I抗体が陽性であったが、プレドニソロンの増量により消失した。したがって、本症例における肺高血圧・腎血管性高血圧の発症に抗リン脂質抗体の関与した可能性が示唆された。

I. 緒 言

抗カルジオリピン抗体(抗CL抗体)が動・静脈血栓症、習慣性流産、血小板減少などの症状を引き起こすことはよく知られている¹⁾。一方、各種膠原病で肺高血圧症を合併した患者は合併しない患者に比べて抗CL抗体陽性率が高いという報告がある²⁾。また、抗CL抗体が陽性で、病理組織学的に腎内血管の血栓や部分的な血管内膜の線維化を示した悪性高血圧の報告もあり³⁾、こうした病態にも抗CL抗体が関与することが示唆されている。

今回われわれは、プレドニソロン自己中止後急激に腎血管性高血圧および肺高血圧症を発症した抗CL抗体陽性のSLEの1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者: 25歳, 男性

主 訴: 頭痛, 顔面の浮腫

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1984年頃よりRaynaud現象, 1988年頃より両膝関節の屈曲時の痛みを認めていた。1991年3月、会社の検診で顔面蝶形紅斑・持続性蛋白尿を指摘された。当科にて精査の結果、抗dsDNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性、抗核抗体陽性などの所見からSLEと診断され、プレドニソロン30 mg/日投与開始され症状は経快した。その後プレドニソロンを漸減し15 mg/日にて経過観察していた。1993年4月プレドニソロン自己中止したところ、同年6月4日頃より頭痛が出現し、軽快しないため来院、顔面の浮腫も認められたため、精査治療目的にて当科に入院した。

入院時現症: 身長177 cm, 体重59 kg, 体温

35.4°C, 血圧170/110 mmHg, 脈拍72/分, 整。顔面に蝶形紅斑, 背部に軽度の色素沈着を認めた。眼瞼結膜は軽度充血し, 左頸静脈の軽度の怒張を認めた。胸部では肺動脈II音の著明な亢進と, 呼吸性変動を伴うII音の分裂を認めたが, 心雑音は聴取せず, 呼吸音も正常で, ラ音も聴取しなかった。腹部では心窩部に軽度の圧痛を認めたが肝脾は触知せず, 血管雑音も聴取しなかった。顔面の浮腫を認めたが四肢の浮腫は認めなかった。意識は清明で, 項部硬直もなく, その他神経学的には異常所見を認めなかった。

入院時検査成績を表1に示す。血小板の減少, 血沈の軽度亢進を認めた。凝固系の異常はなく, SFMCも陰性であった。また, BUN・クレアチニンの上昇も認めなかった。血清補体価は低下し, 抗核抗体5,120倍(speckled pattern), 抗dsDNA抗体80 IU/ml, 抗Sm抗体48.1 (Index), 抗RNA抗体200以上(Index), IgG抗CL抗体1.3 U/ml, 抗CL/ β_2 GPI抗体7.3 U/mlといずれも上昇を認めたが, Lupus anticoagulantは陰性であった。血中免疫複合体は陽性であった。検尿では中等度の蛋白尿を認めた(2.3 g/日)。

入院時胸部X線では左第2弓が軽度突出しており(図1), また心電図では肺性P波・右軸偏位を認めた(図2)。肺シンチでは, 右下肺野を除く全肺野でperfusionの減少を認めたが, 肺塞栓を示す所見はみられなかった。心エコーでは軽度の肺動脈径の拡張を認め, さらに心臓カテーテル検査では肺動脈圧が平均33 mmHgと上昇しており, 肺高血圧症と診断した。

血漿レニン活性9.5 ng/ml/hr, アルドステロン330 pg/mlといずれも高値であった。さらにレノグラムを施行したところ, 血管相にてピーク値の遅延, 右腎血流の低下がみられた(図3)。以上より腎血管性

表 1 入院時検査成績

検尿		レニン活性	9.5 ng/ml/hr (0.2~3.9)
尿蛋白 (3+) [2.3 g/日]		アルドステロン	330 pg/ml (35.7~240)
潜血 (-)			
円柱 (-)		血沈	37 mm/hr
血算		凝固	
RBC 546×10 ⁴ /mm ³		PT	11.3 秒
Hb 16.1 g/dl		aPTT	30.7 秒
Ht 48.1 %		fib	354 mg/dl
Plt 9.2×10 ⁴ /mm ³		SFMC	(-)
WBC 4,800/mm ³			
St 12 %		免疫学的検査所見	
Seg 41 %		抗核抗体	5,120 倍 (SP 型)
Lym 39 %		抗 ds DNA 抗体	80 IU/ml (40 IU/ml 以下)
Mono 8 %		抗 RNP 抗体	200.0 以上 (Index) (15.0 以下)
Eo 0 %		抗 Sm 抗体	48.1 (Index) (15.0 以下)
Baso 0 %		IgG	3,700 mg/dl
		IgA	476 mg/dl
		IgM	224 mg/dl
生化学		CH 50	16 U/ml
TP 7.9 g/dl		C 3	32 mg/dl
Alb 3.3 g/dl		C 4	13 mg/dl
TTT 26.4 U/ml		免疫複合体	5.5 µg/ml (0.0~2.9)
ZTT 36.2 U/ml		IgG 抗 CL 抗体	1.3 U/ml (0.0~1.0)
GOT 33 IU/ml		IgM 抗 CL 抗体	0.5 U/ml (0.0~1.0)
GPT 18 IU/ml		抗 CL/β ₂ GPI 抗体	7.3 U/ml (1.3 以下)
LDH 507 IU/ml		Lupus Anticoagulant	(-)
ALP 182 IU/ml			
TG 182 mg/dl			
T-Chol 194 mg/dl			
BUN 14.8 mg/dl			
Cr 0.9 mg/dl			
UA 7.9 mg/dl			
CRP 0.2 mg/dl

図 1 入院時胸部X線写真
左第2弓の軽度の突出を認める。

図 2 入院時心電図

著明な肺性P波・右室負荷を認める。

** 99M TC-DTPA RAPID STUDY **

図 3 入院時レノグラム

血管相のピーク値の遅延, 右腎血流の低下を認める。

高血圧と診断した。

入院後より, プレドニソロン 30 mg/日, ニフェジピン 40 mg/日, マレイン酸エナラプリル 2.5 mg/日, アスピリン 81 mg/日, チクロピジン 200 mg/日の投与を開始した。以上の治療により顔面浮腫の軽減とともに, 血小板値の上昇, 尿蛋白・抗 DNA 抗体価の減少がみられ, 抗 CL 抗体・抗 CL/ β_2 GPI 抗体も 8 月上旬には正常域へと低下した (図 4)。8 月下旬には, 入院時みられた心電図上の肺性 P 波は消失し (図 5), 血圧も正常化した。

III. 考 察

抗リン脂質抗体は, 動・静脈血栓症・習慣性流産・血小板減少などの症候を引き起こすことが知られている (抗リン脂質抗体症候群)¹⁾。一方, 膠原病においては, しばしば肺高血圧症が合併し, 患者の予後に重大な影響を及ぼす²⁾。病理学的には, 筋性肺細小動脈の血管炎のみならず, 血栓を伴った多彩な病変が認められることから^{4,5)}, 血栓形成が肺高血圧の病態形成

図 4 入院後経過

図5 入院後2ヵ月半後の心電図
肺性P波は消失している。

上重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。もともと、Hughesらは肺高血圧症を抗リン脂質抗体症候群の1症状とみなしている⁶⁾。また、SLE・MCTDにおいては、肺高血圧症を有する患者で抗CL抗体陽性の患者が多いことが報告されている^{2,7,8)}。本症例においても、肺高血圧症の存在とともに抗CL抗体および抗CL/ β_2 GPI抗体が陽性であった。さらにプレドニソロンによる治療により抗CL抗体・抗CL/ β_2 GPI抗体のいずれもが消失し、心電図所見も平行して改善している。併用したカルシウム拮抗薬・ACE阻害薬が心電図所見の改善に寄与していると考えられるが、同時にプレドニソロン投与による抗リン脂質抗体の消失によって肺高血圧症の病態の進行が阻止された可能性も十分に考えられる。

一方、抗リン脂質抗体陽性の患者に腎血管性高血圧を伴うことも報告されている^{3,9)}。こうした患者では、病理組織学的には、腎に血栓性の微小血管障害や血管内膜の線維化が認められている⁹⁾。本症例において

は、プレドニソロン自己中止後比較的急速に高血圧を発症しており、また入院後血漿レニン活性の上昇を認め、レノグラムによるピーク値の遅延を示し、腎血流の低下が確認された。さらに、中等度の尿蛋白を認めたもののBUN・クレアチニンは正常であったことから腎不全に伴う高血圧症とは考えにくく、腎血管性高血圧と診断された。Digital subtraction angiographyでは腎動脈の主幹分枝には明らかな狭窄がみられなかったが、レノグラムの所見などより総合して、本症例では抗CL抗体により微小血管レベルの血栓が生じて腎血管性高血圧を発症したものと考えられた。

以上、抗CL抗体陽性の患者においては、肺高血圧症や腎血管性高血圧症のような病態が生じうることを十分念頭におく必要がある。また、本症例の経過は、発症早期よりintensiveな治療を行うことによりこうした病態を完全にコントロールしうることを示している。特に、プレドニソロン投与により血清抗CL抗体・抗CL/ β_2 GPI抗体が心電図所見の改善とともに消

失していることは、こうした病態のコントロールにおける免疫抑制剤の有効性を示唆するものと考えられる。

文 献

- 1) 小池隆夫：抗カルジオリピン抗体はカルジオリピンを認識しない。リウマチ, 33 : 267~273, 1993.
- 2) 益山純一・吉尾 卓・武田 昭・他：肺高血圧症合併膠原病患者の長期予後の臨床的検討。リウマチ, 33 : 29~36, 1993.
- 3) Cacoub, P., Piette, J.C., Beaufils, H. et al. : Malignant hypertension in the anti-phospholipid syndrome (APS) without lupus nephritis (abstr). Arthritis Rheum., 35 (Suppl. 9) : S 360, 1992.
- 4) 細田泰弘：MCTDにおける肺の血管病変。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 61 年度研究業績, pp. 214~217, 1987.
- 5) 沢井高志・加藤光保・京極方久：MCTD 以外の膠原病にみられる肺高血圧症。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 61 年度研究業績, pp. 207~226, 1987.
- 6) Huhges, G.R.V., Harris, E.N., Gharavi, A.E. : The anticardiolipin syndrome. J. Rheumatol., 13 : 486~489, 1986.
- 7) 隅谷護人・狩野庄吾：MCTD における抗カルジオリピン抗体の意義。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 62 年度研究業績, pp. 113~115, 1988.
- 8) Asherson, R.A., Higenbottan, T.W., Dinh Xuan, A.T. et al. : Pulmonary hypertension in a lupus clinic : experience with twenty-four patients. J. Rheumatol., 17 : 1292~1298, 1990.
- 9) Asherson, R.A., Kant, K.S. : Antiphospholipid antibodies and the kidney. J. Rheumatol., 20 : 1268~1272, 1993.