◆ 症例報告 ◆

経時的に主幹動脈病変が進行し、
治療に難渋した抗リン脂質抗体症候群の1例木附 信二¹⁾ 上床 武史¹⁾ 鴨川 徳彦¹⁾ 杉森 宏¹⁾

要旨：症例は40歳，男性．複視を主訴に受診し，橋右側の脳梗塞の診断で入院した．若年であり，血小板減少と activated partial thromboplastin time (APTT) 延長を認めたため抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) が疑われた．精査の結果，各種抗リン脂質抗体がいずれも高値であり，ワルファリン内服下で経過観察とした．初診4カ月後に運動性失語と右片麻痺を発症し，MRI で左中大脳動脈閉塞による左基底核の脳梗塞再発を認めた．APS に伴う主幹動脈病変の経過と判断し，ヒドロキシクロロキンを追加し第14病日に退院としたが，1カ月後のMRI で，左視床に新規梗塞巣と後大脳動脈 P1 に新たな狭窄を認めた．短期間のみ抗血小板薬を追加し，その後経時的に狭窄は改善し再発なく経過している．本例は APS に急速に進展した多発性の主幹動脈病変を伴う脳梗塞を繰り返した稀な症例であり，文献的考察を加えて報告する．

Key words: antiphospholipid syndrome, intracranial artery occlusion, hydroxychloroquine, recurrent cerebral infarction

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は，多彩な動・静脈血栓症，習慣流産および血小板減少を主要徴候として，ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LA) などのリン脂質結合性タンパクに対する自己抗体の出現を特徴とする．APS 患者の約80～90%が女性で，日本人における集計では，APS に伴う動脈血栓症のうち脳血管障害が占める割合が多く，単発性から多発性まで様々な病巣が観察される¹⁾．

今回，若年男性に発症した APS に，経時的に多血管の主幹動脈の狭窄病変を伴った脳梗塞を繰り返した稀な症例を経験したため，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：40歳，男性．

主訴：複視

既往歴：特記事項なし，生来健康で近年の医療機関の受診歴なし．

生活歴：喫煙歴あり (20歳から1日20本)，飲酒歴なし，喘息・アレルギーなし．

家族歴：二親等以内の家系に脳卒中の家族歴なし．

現病歴：201X年3月某日に，3日前より持続する複視を主訴に当院救急外来を受診された．

来院時現症：身長183 cm，体重66.0 kg，血圧140/97 mmHg，脈拍88回/分・整，体温37.5度．頸部に血管雑音は認めず，その他理学的所見にも異常は認めなかった．神経学的には意識清明で高次脳機能障害は認めなかった．脳神経系では左方注視時に右眼の内転障害を認め，瞳孔不同や眼瞼下垂・眼振は伴わず輻輳は可能であった．運動系・感覚系には異常はみられなかった．

検査所見：血算では血小板4.9万/μlと著明な減少を認め，凝固系ではAPTT 64.3秒と延長していた．頭部MRI 拡散強調像 (Fig. 1a) では橋背側に点状の急性期脳梗塞を認めたが，頭部MRA (Fig. 1b) では明らかな主幹動脈病変はなかった．12誘導心電図は洞調律で，明らかな不整は認めなかった．

臨床経過：神経症状からMLF症候群の重症と判断し，アスピリン100 mg/日での内服加療を開始した．血液検査で血小板の減少およびAPTTの延長を認めたことからAPSの合併を疑い，入院中に各種抗リン脂質抗体検査を施行したところ，抗β2glycoproteinI抗体7.8 U/ml，

¹⁾ 佐賀県医療センター好生館
(2019年2月1日受付 2019年6月6日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10711

Fig. 1 初回入院時頭部 MRI

- a : MRI-DWI. 橋背側に点状の急性期脳梗塞を認める。
b : 頭部 MRA. 頭蓋内主幹動脈に有意狭窄や閉塞の所見なし。

Fig. 2 再入院時頭部 MRI

- a : MRI-DWI. 左被殻に急性期脳梗塞を認める。
b : 頭部 MRA. 左中大脳動脈の起始部から描出が途絶し、右中大脳動脈水平部には狭窄病変を認める。

IgG 型抗カルジオリピン抗体 10 U/ml, LA (SCT 比 2.34, 蛇毒法 2.31) といずれも陽性で, APS の合併が強く疑われた。また, 抗核抗体は 40 倍と軽度高値であったが, 抗 ds-DNA 抗体 IgG や抗 Sm 抗体は陰性であり, 補体の低下もなく, 関節炎や皮膚症状もなかったため, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の合併はないものと考えた。入院中は神経症状の増悪なく経過したため, 第 11 病日に mRS grade 0 で自宅退院とし, 退院後に抗血栓療法をワルファリンに切り替えた。

退院後, 外来での頭部 MRI 検査では新規病変は認めず, 3 カ月後の血液検査で抗リン脂質抗体がいずれも陽性であったため, APS の診断確定に至った。

〈当科 2 回目の入院時〉

主訴：右上肢の脱力, 言葉の出にくさ。

現病歴：前回退院日から 4 カ月後, パチンコをしている最中に突然右手の力の入りにくさを自覚した。一晩様

子を見ていたが症状の改善なく, 言葉の出にくさも出現したため当科外来を受診した。

来院時現症：血圧 119/85 mmHg, 脈拍 73 回/分・整。JCS I-1 レベルの意識障害を認め, 高次脳機能では発語に時間を要し, 運動性失語が疑われた。脳神経系では軽度の右口角下垂と構音障害を認め, 運動系では右上下肢に MMT4/5 程度の麻痺がみられた。

右上肢の感覚鈍麻も認め, NIHSS 6 点と評価した。

検査所見：頭部 MRI 拡散強調像 (Fig. 2a) では左被殻～放線冠に急性期脳梗塞を認めた。頭部 MRA (Fig. 2b) では左中大脳動脈の起始部から途絶しており, 右中大脳動脈水平部には狭窄性病変がみられた。

臨床経過：ワルファリン内服中の再発であり, 来院時の PT-INR は 1.9 と延長していたが, 急速な主幹動脈病変の進行を認めた。原疾患である APS の活動性の上昇に伴った血栓性閉塞を疑い, 急性期加療としてアルガト

Fig. 3 脳血管造影検査(a:斜位, b:正面像)

a: 左中大脳動脈水平部で閉塞している.

b: 同側の前・後大脳動脈からの側副血行路を認める.

Fig. 4 再々入院時頭部 MRI

a: 左視床内側に急性期梗塞を認める.

b: 左後大脳動脈に狭窄病変を認める.

ロバンおよびエダラボンの点滴およびクロピドグレル 75 mg/日の内服を追加した。また、塞栓性機序も考慮し、入院中に心臓超音波検査および下肢静脈超音波検査を施行したが、心腔内血栓や弁膜症・左房径の拡大および下肢静脈血栓は認めず、D-dimer と BNP も基準値内であったことから積極的には疑われなかった。

入院 10 日目に施行した脳血管造影検査(Fig. 3)では、左中大脳動脈水平部で閉塞していたが同側の前・後大脳動脈からの側副血行路が発達しており、perfusion CT では左基底核に軽度の平均通過時間の延長を認めたが脳血流量・脳血液量の変化は認めなかったことから、引き続き内科的加療を継続する方針とした。今後も狭窄の進行が懸念されたため、膠原病内科にコンサルトし、血栓症予防目的にヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine:

HCQ)内服を導入する方針とした(SLE の合併はないため、本人に同意を得た上で内服加療を開始した)。その後、画像上の梗巣・主幹動脈病変の進行はなく、神経症状に関しては徐々に改善がみられ、軽度の運動性失語は残存したが右上下肢麻痺および感覚障害は消失したため、入院 14 日目に自宅退院とした。

〈当科 3 回目の入院時〉

現病歴：前回退院日から 1 カ月後の再来時の MRI で左視床内側に無症候性脳梗塞を認めたため、精査加療目的に入院とした。

検査所見：頭部 MRI 拡散強調像(Fig. 4a)では左視床内側に急性期脳梗塞を認め、頭部 MRA(Fig. 4b)では左後大脳動脈 P1 に新たに狭窄病変を認めた。左中大脳動脈は前回入院時同様 M1 起始部で閉塞していた。

Fig. 5 後大脳動脈狭窄の経時的な改善

a : 再々入院時
b : 4 日後
c : 35 日後

臨床経過：ワルファリン 5.5 mg と HCQ の内服下で来院時の PT-INR 2.49 と治療域であったにもかかわらず脳梗塞再発を認め、原疾患の APS の活動性が高いことが疑われた。当院膠原病内科に免疫抑制剤の適応に関して再度コンサルトを行ったところ、HCQ の効果が定常化するまで一定期間を要するため、クロピトグレル 75 mg/日の内服を追加する方針とした。入院から 4 日後に施行した MRI では梗塞巣の拡大はなく、MRA では左後大脳動脈の狭窄は改善傾向を示した (Fig. 5)。新規神経症状はみられなかったため、入院 9 日目に自宅退院とした。退院後の MRI では新規病変は認めなかった。約 2 カ月後にクロピトグレルの内服を中止し、ワルファリンと HCQ の 2 剤としたが、以降は退院から 1 年後の現在も血栓症の再発なく経過しており、右中大脳動脈狭窄の進行や左中大脳動脈の再開通および新たな主幹動脈病変の出現はみられていない。

考 察

APS は 1983 年に Hughes によって提唱された疾患概念で、抗リン脂質抗体に関連した自己免疫性血栓症および妊娠合併症と定義される²⁾。APS 患者の約 80~90% が女性で、平均発症年齢は 40 歳前後、重要な後天性血栓性疾患の一つであり、静脈のみならず動脈にも血栓症を起こすのが特徴である。日本人においては脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血管障害を起こす割合が高く、APS における動脈血栓症の 90% 以上を占める¹⁾。

本症例は、若年男性に発症し、急速かつ経時的に主幹動脈病変を来した点が特徴的であった。APS に主幹動脈病変を合併する頻度は不明だが、APS 患者を対象に脳血管造影検査を行った Provenzale らの報告³⁾では 23 例

中 9 例、APS in Stroke Study Group⁴⁾では 49 例中 24 例と、一定の割合で頭蓋内動脈病変がみられたとしており、APS に伴った主幹動脈閉塞に対して血栓溶解療法や血栓回収を施行した症例も散見される⁵⁻⁷⁾。しかし、本症例のように比較的短期間で頭蓋内動脈病変の進行を認めた報告は、我々が渉猟した限りでは見当たらなかった。APS 患者における主幹動脈病変を伴う脳血管障害の原因としては、心房内血栓や弁に付着した血栓を認める例が散見されることから、心原性塞栓による閉塞⁸⁾、もしくはフィブリン血栓および血管内膜組織の肥厚に伴う血栓性機序による閉塞⁹⁾が考えられている。本症例では入院中に経食道心臓超音波検査までは施行できていないが、その他の超音波検査では明らかな塞栓源は認めず、経時的に症状が増悪した発症経過からも、血栓性に閉塞した可能性が高いと考えた。しかし、本例では血栓付着と血管壁肥厚のいずれの病態の関与が強かったかについては判断困難であるため、言及していない。また、主幹動脈病変が複数あったことから血管炎や動脈解離も鑑別に挙げたが、経過中に測定した抗核抗体や ANCA 関連抗体はいずれも有意な上昇は認めず、頭痛のエピソードや左中大脳動脈の血管形態の変化などがなかったことから、積極的には疑われなかった。また、血栓性素因として AT-III やプロテイン C および S も測定したが、いずれも基準値内であった。

APS 患者における血栓形成の機序は不明な点が多いが、抗リン脂質抗体が β 2glycoprotein I などの血漿蛋白を介して内皮細胞や単球に結合することで p38MAP キナーゼ系を活性化させ、組織因子や接着分子の発現を促すことで血栓形成に寄与している。その他にも、血小板の活性化による glycoprotein IIb-IIIa の発現やトロンボキ

サン A2 合成の亢進, プロテイン C やプロテイン S 活性の抑制により, 血栓傾向が生み出される¹⁰⁾. この向血栓状態に, 喫煙や高血圧・脂質異常症などの通常の動脈硬化リスクや感染症などの生体ストレスをきっかけに血栓症に至るという「セカンドヒット」理論が想定されている¹¹⁾. 特に喫煙は動脈血栓症の発症に有意に関連しており, 抗リン脂質抗体の反応を惹起するという説もある^{12, 13)}. また, LA/抗 CL 抗体/抗 β 2GPI 抗体が複数陽性である場合は血栓リスクが増加するとの報告もあり, 本症例において短期間で再発を繰り返した要因として, 初回入院後も再入院時まで喫煙を継続していたこと(再入院以降は禁煙されている)や上記抗体がいずれも陽性で血栓リスクが高かったこと等が考えられた.

また, 本症例では左後大脳動脈に可逆的な血管狭窄を呈した点も特徴的であった. APS 患者に可逆性の頭蓋内血管狭窄を認めた症例は 1 例ではあるが報告されており, 同文献では血管攣縮の関与が疑われていた¹⁴⁾. APS に血管攣縮が合併する頻度や正確な機序などは不明であるが, 動脈血栓の既往のある APS 患者では血管収縮作用を有するエンドセリン 1 の血漿濃度が有意に高く, エンドセリン 1 によって動脈圧の上昇が促され血管攣縮をもたらし, 最終的に動脈閉塞につながる可能性も考えられている¹⁵⁾. 本症例では雷鳴様頭痛などの血管攣縮に伴う典型的な症状はみられなかったが, 数日の経過で改善したことから血管攣縮の関与が疑われた. また, HCQ 開始後の経過であるため, 念のため薬剤性も考慮したが, 明らかな薬剤性を示す薬効の報告はなかった.

APS 患者の脳梗塞再発予防ではワルファリンによる抗凝固療法が選択されることが多く, 動脈血栓の予防には INR 3 以上に維持する高用量ワルファリンが低用量ワルファリン (INR 3.0 未満) およびアスピリンに比べて有効であるが, 重篤な出血性合併症も懸念される¹⁶⁾. 十分な抗凝固療法にもかかわらず血栓症の再発がみられる場合は, エビデンスは十分ではないが HCQ や低用量アスピリン・スタチンの追加が選択肢としてあげられる¹⁰⁾. 抗マラリア薬である HCQ は, 全身性エリテマトーデスや関節リウマチの治療薬として承認されている薬剤で, 組織因子や補体・Toll 様受容体の発現を阻害することで抗炎症・抗血栓作用を有しており, 近年, APS に対する抗血栓薬として有用性が強調されている¹⁷⁾. 本症例では, 同薬剤を追加したところ, 定常状態に達するまでに血栓症再発がみられたが, 以降は現在まで血栓症の再発なく経過しており, 抗凝固薬以外の薬剤が APS の血栓症再発予防には有用であることが示された貴重な症例と考えられた.

結 語

今回我々は, 経時的に多血管の主幹動脈狭窄の消長を伴った脳梗塞を繰り返し, 治療に難渋した APS の 1 例を経験した. APS に伴う脳梗塞の再発予防には明確なエビデンスがなく, 本症例のように十分な抗凝固療法を行っても短期間で血栓症の再発や主幹動脈病変の進行を認める例もあり, このような場合は抗凝固薬以外の薬剤の導入も血栓症予防に重要と考えられた.

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており, 本論文の発表に関して, 開示すべき COI はない.

参考文献

- 1) Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, et al: Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 21: 1506–1514, 2012
- 2) Hughes GR: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287: 1088–1089, 1983
- 3) Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, et al: Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 611–616, 1998
- 4) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group: Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 21: 1268–1273, 1990
- 5) Coster S, van Dijk LC, Treurniet FE, et al: Successful intra-arterial thrombolysis beyond the accepted 6-hour time window in two young patients. *J Neurol Sci* 288: 182–185, 2010
- 6) Stadler K, Mutzenbach JS, Kalss G, et al: Therapeutic challenges after successful thrombectomy in a patient with an antiphospholipid syndrome associated M1-occlusion: A case report. *Interv Neuroradiol* 21: 598–602, 2015
- 7) Swarnkar AS, Jungreis CA, Wechsler LR, et al: Combined intravenous and intraarterial thrombolytic therapy for treatment of an acute ischemic stroke: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 8: 264–267, 1999
- 8) O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, et al: Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Intern Med* 155: 325–327, 1995
- 9) Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, et al: Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Mod Pathol* 6: 644–653, 1993
- 10) Garcia D, Erkan D: Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 378: 2010–2021, 2018
- 11) Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al: Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 7: 330–339, 2011
- 12) Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al: A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 41: 924–929, 2002
- 13) Binder SR, Litwin CM: Anti-phospholipid antibodies and smoking: An overview. *Clin Rev Allergy Immunol* 53: 1–13, 2017
- 14) Uenaka T, Hamaguchi H, Sekiguchi K, et al: [Reversible cere-

- bral vasoconstriction syndrome in a stroke patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody]. *Clin Neurol* 53: 283–286, 2013 (in Japanese)
- 15) Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, et al: Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum* 41: 800–807, 1998
- 16) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349: 1133–1138, 2003
- 17) Dobrowolski C, Erkan D: Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol*, 2018 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.03.001>

Abstract

A case of antiphospholipid syndrome with progression of intracranial artery lesion difficult to treatment

Shinji Kitsuki, M.D.,¹⁾ Takeshi Uwatoko, M.D.,¹⁾
Naruhiko Kamogawa, M.D.,¹⁾ and Hiroshi Sugimori, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, Saga Medical Centre Koseikan

A 40-year-old male presented with diplopia and hospitalized with pontine infarction. Because he had thrombocytopenia and prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), we suspected the complication of antiphospholipid syndrome (APS). As a result of investigation, several antiphospholipid antibodies were all positive and thus the diagnosis of APS was confirmed. We initiated warfarin administration to prevent recurrence of infarction. Nevertheless, he had motor aphasia and right hemiplegia 4 months after the first visit. Diffusion-weighted (DW) image of MRI showed a new infarction in the left basal ganglia, and MRA showed an occlusion of the left middle cerebral artery. We deduced that intracranial artery lesion worsened due to the progression of APS, and added hydroxychloroquine to warfarin. One month later from discharge, DW-MRI showed a new asymptomatic infarction in the left thalamus, and MRA showed a stenosis at P₁ segment of the left posterior cerebral artery. We added clopidogrel for 2 months, and the stenosis improved over time and he did well without recurrence. Drug treatments other than anticoagulation may be useful for prevention of recurrent brain infarction in APS patients.

Key words: antiphospholipid syndrome, intracranial artery occlusion, hydroxychloroquine, recurrent cerebral infarction

(Jpn J Stroke 42: 400–405, 2020)