脳梗塞、習慣性流産を併発し、lupus anticoagulantが証明された systemic lupus erythematosusの1例

九州大学医学部第一内科 泉龍太郎◇ 真弓武仁 長沢浩平 渋谷恒文
草場公宏 山内保生 仁保喜之
九州厚生年金病院内科 長野政則

概要 症例は31才、女性。3回の自然流産歴あり、1984年9月、多関節炎、日光過敏症、血小板減少症、抗核抗体陽性の4項目よりsystemic lupus erythematosus (SLE)と診断された。1985年9月突然Broca失語が生じ、脳梗塞と診断され、当科入院となった。血中よりlupus anticoagulant (LA)が証明された。LAが証明されるSLEでは血栓症を伴いやすく、本例における脳梗塞と習慣性流産の発症にはLAの存在が密接に関連していると思われた。

(日内会誌76:740~741, 1987)

緒言： lupus anticoagulant (LA)を伴うsystemic lupus erythematosus (SLE)では種々の血栓症、習慣性流産、梅毒反応の生物学的偽陽性、血小板減少症等を高率に合併することが知られている¹⁾²⁾。最近我々は、脳梗塞、習慣性流産を併発し、LAが証明されたSLEの1例を経験したので報告する。

症例： 31才、女性。主訴： 失語、習慣性流産。**現病歴：** 1980年頃よりレイノー現象、日光過敏症が出現。また3回自然流産した。1984年9月、多関節炎、日光過敏症、血小板減少症、抗核抗体陽性の4項目よりSLEと診断された。1985年9月、突然失語が生じ、脳梗塞と診断され、当科入院となった。**現症：** 155.5cm, 43.5kg, 血圧140/90mmHg, 貧血、黄疸なし。蝶形紅斑なし。胸・腹部に異常所見を認めず。四肢に浮腫、紫斑なし。神経学的には意識は清明、Broca失語を認む。左下肢に軽度の筋力低下あり。病的反射なし。

入院時検査成績(表1)： 末梢血液像では血小板4.0万/mm³と著減していた。血液生化学では特に異常を認めなかった。CRP(―)、血清補体価低値、抗核抗体、抗DNA抗体が弱陽性であったがその他の自己抗体は認めなかった。免疫複合体、血小板表面IgGは異常高値を示した。APTTの軽度延長、梅毒反応の生物学的偽陽性が見られた。発作3週後の頭部CT像では両側側頭葉後極にlow density areaを認め、多発性の脳梗塞巣と思われた。また肺血流シンチでは、右肺に3カ所のperfusion defectが認められた。

LAの測定： Colacoらの方法に準じ³⁾、5倍希釈したAPTT試薬(ブラテリン-A-オート, General Diagnostics社)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APTTよりも10秒以上延長した場合を陽性と判定した。本症例の混合血漿は、正常人血漿に比し16.4秒延長しており、明ら

[昭和61年8月20日受稿] 本論文の要旨は第192回日本内科学会九州地方会(1986年2月8日福岡市)において発表した。
A case of systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant, complicating cerebral infarctions and habitual abortions

Ryutaro IZUMI, Takehito MAYUMI, Kohei NAGASAWA, Tsunefumi SHIBUYA, Tomohiro KUSABA, Yasuo YAMAUCHI, Yoshiyuki NIHO and Masanori NAGANO*

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka *The Department of Internal Medicine, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital, Kitakyushu.

表 1. 入院時検査成績

CBC		LE-T	(-)
Hb	12.3 g/dl	STS: OGATA	(-)
RBC	392 × 10 ⁴	GARASU	(+)
Ht	38.0 %	GYOSHU	(+)
WBC	7,600	TPHA	(-)
Plat	4.0 × 10 ⁴	FTA-ABS	(-)
Serum Chemistry		CH-50	23 U/ml
T.Prot.	6.9 g/dl	C3	80 mg/dl
GOT	26 U/l	C4	22 mg/dl
GPT	29 U/l	抗核抗体	× 40
LDH	259 U/l	抗DNA抗体	18 U/ml
ALP	58 U/l	抗RNP抗体	(-)
T.Bil	0.7 mg/dl	抗Sm抗体	(-)
Chol	197 mg/dl	*IC	190 μg/dl
T.G.	98 mg/dl	◇PA-IgG	233 ng/10 ⁷ pl.
Immunology		PT	13.2 sec(cont 12.5)
CRP	(-)	APTT	
RA-T	(-)		40.5 sec(cont 31.0)

*IC=immune complex(<5 μg/dl)

◇PA-IgG=platelet associated IgG(5.3-27.7 ng/10⁷ pl.)

かにその基準を満たした。凝固因子(第II, VIII-XII 因子)の定量も行なったが、著明な低下は認められず、また第VIII, 第IX因子に対するinhibitorも見られなかった。

入院後経過： 脳梗塞発症直後よりステロイド(プレドニゾロン60mg/日)による治療を開始した。抗核抗体は陰性化し、免疫複合体・血清補体価も正常化した。入院後約2週目に右足動脈の塞栓症を併発したため、ワーファリンを併用した。以後、血栓症を疑わせる症状は出現していない。入院7週目でLAは陰性化した。

考案： LAは後天性の抗凝固因子であり、正常人血漿の添加によっても補正されないPT, APTT等の延長により証明される。最近、鋭敏な検査法としてAPTT試薬を5倍希釈する方法が提唱されている¹⁾。欧米では従来LAはSLEの5~16%に証明されると報告されていたが³⁾、この5倍希釈法により、ColacoらはSLE 52例中19例(37%)¹⁾、我々は70例中11例(16%)⁴⁾にLA陽性例を認めた。またLAはSLE以外の自己免疫疾患や悪性腫瘍などでも証明される¹⁾。LAはリン脂質に対する自己抗体と考えられており、APTTの延長

はprothrombinをthrombinに活性化する際に必要なprothrombin complex中のリン脂質を阻害するためと考えられている¹⁾。LA陽性例では、PT, APTTの延長が認められるにも関わらず、臨床的には出血症状はまれで、逆に高率に血栓症(LA陽性例の30~60%, 以下同じ)を伴いやすい²⁾⁵⁾。その機序として、血管内皮細胞におけるprostacyclin産生の低下等が考えられている²⁾。本例では、多発性の脳梗塞、肺梗塞、および右足動脈の塞栓症の所見が認められた。その他、高率に自然流産や胎内死亡等の産婦人科的合併症(20~30%)¹⁾²⁾⁵⁾、梅毒反応の生物学的偽陽性(40~60%)¹⁾²⁾⁵⁾、血小板減少症(血小板10万/mm³以下の場合、30~40%)²⁾⁵⁾を伴うことが知られている。本例でも3回の自然流産、梅毒反応の生物学的偽陽性、および血小板減少症が認められた。治療として、ステロイドやアスピリンでLAが消失したとする報告⁶⁾と、抗凝固剤が必要とする報告²⁾がある。本症例では、ステロイド投与中にさらに動脈塞栓を併発したため、ワーファリンを併用した。以後順調に経過している。SLEにおける血栓症や流産の主要な発症原因の一つとしてLAの存在が考えられ、今後さらに注意深いLAの検索と速やかな治療が必要と思われる。

謝辞： LAの検査に御協力いただいた九州大学医学部附属病院中央検査部の木村潤一郎氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Colaco CB and Elkon KB: The lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 28: 67, 1985.
- 2) Elias M and Eldor A: Thromboembolism in patients with the 'lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 144: 510, 1984.
- 3) Gastineau DA, et al: Lupus anticoagulant. *Amer J Hematol* 19: 265, 1985.
- 4) 真弓武仁, 他: Systemic lupus erythematosusにおけるlupus anticoagulant: その臨床的意義. *日臨免誌* 10: 78, 1987.
- 5) Jungers P, et al: Lupus anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1: 574, 1984.
- 6) Lubbe WF, et al: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1: 1361, 1983.