多臓器に血栓症を呈したsystemic lupus erythematosusの1例

九州大学医学部第一内科

安西慶三◇ 長沢浩平 八尾隆史 横田英介
大塚輝久 真弓武仁 仁保喜之

概要 Systemic lupus erythematosus (SLE) に血栓症や自然流産を伴いやすいことは従来から知られていたが、近年lupus anticoagulant (LAC)がその主要原因の一つと考えられている。症例は37才、女性。1回の自然流産歴あり。昭和62年5月蝶形紅斑、白血球減少、血小板減少、抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性、梅毒反応生物学的偽陽性よりSLEと診断した。また脳梗塞、腎梗塞、網膜中心動脈閉塞症など多臓器に血栓症を認めた。本例はLAC陽性であり、かつ抗カルジオリピン抗体も保有していた。さらに患者血清がin vitroにおいて血管内皮細胞によるプロスタサイクリン (PGI₂) 産生を抑制する成績を得た。このことが多臓器の血栓症発症に関与していると考えられた。

〔日内会誌 78:650~654, 1989〕

はじめに

1952年Conley and Hartmann¹⁾は全身性エリテマトーデス (SLE) の患者で、一般にlupus anticoagulant (LAC)²⁾と呼ばれる循環抗凝血素を持つ症例を報告した。LACを伴うSLEでは血栓症や自然流産を起こしやすい特徴があり注目されている^{3)~5)}。

最近我々は、脳梗塞、腎梗塞、網膜中心動脈閉塞症など多臓器に血栓症を併発したLAC陽性のSLEの1例を経験し、さらに患者血清がin vitroにおいて血管内皮細胞からのプロスタサイクリン (PGI₂)産生を抑制する成績を得たので、若干の検討を加え報告する。

症 例

患者： 37才、女性、飲食店勤務。

主訴： 顔面紅斑、全身倦怠感、発熱、右視力低下。

家族歴： 特記事項なし。

生活歴： 酒3合/日、煙草20本/日。

既往歴： 24才自然流産、35才高血圧。

現病歴： 昭和57年頃よりレイノー現象出現。

昭和61年末より右視力低下を自覚し、昭和62年2月全身倦怠感、発熱、顔面紅斑出現したため近医受診。血沈亢進、尿蛋白、貧血を認め膠原病疑いにて同年5月6日当科入院となった。

入院時現症： 161.5cm, 44.5kg, 体温37.2℃, 意識清明, 血圧154/104mmHg, 脈拍108/分, 整。眼結膜軽度貧血があり、球結膜黄疸なし。視力は右眼指数弁 (矯正0.01), 左眼0.03 (矯正1.0)と著明な低下あり。顔面に蝶形紅斑があり、両下腿に色素沈着もあり、表在リンパ節腫大なし。心音は心尖部にLevine II度の全収縮期雑音を聴取。呼吸音正常。肝を右季肋骨下に3横指触知、肝腎触知せず、下腿浮腫なし。神経学的には記憶力低下、両側上下肢の深部反射亢進、両側のWartenberg徴候、Hoffmann徴候を認めた。

入院時検査成績 (表1)： 検尿では蛋白3 (+)を認め、末梢血ではHb 7.1g/dl, WBC 3400/mm³, Plt 10.0×10⁴/mm³と貧血、白血球減少、血小板減少を認めた。血液生化学検査では、アルブミンの

〔昭和63年10月11日受稿〕

A case of systemic lupus erythematosus with multiple organ thromboses

Keizo ANZAI, Kohei NAGASAWA, Takashi YAO, Eisuke YOKOTA, Teruhisa OTSUKA, Takehito MAYUMI and Yoshiyuki NIHO, The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka

表 1. 入院時検査成績

血 沈		T-Bil	0.3 mg/dl
1 時間	108 mm	CHOL	157 mg/dl
尿		TG	129 mg/dl
蛋白	3 (+)	Glucose	98 mg/dl
糖	(-)	血清学	
ビリルビン	(-)	CRP	1 (+)
潜血	(-)	LE-T	1 (+)
血 液		RA-T (1+)	RAHA 80倍
RBC	$265 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ANF	2+ / 160倍
Hb	7.1 g/dl	抗 DNA 抗体	15 U/ml
Ht	21.3 %	抗 Sm 抗体	(-)
Plt	$10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	抗 RNP 抗体	(-)
WBC	$3400 / \text{mm}^3$	抗ヒストン抗体	(+)
St 4, Seg 70, Ba 0		抗カルジオリピン抗体	
Eo 0, Mo 3, Ly 23			58U (26U 以下)
生化学		PAIgG	$53.9 \text{ ng} / 10^7 \text{ cells}$
TB	7.4 g/dl	免疫複合体	1.5 mg/ml 以下
ALB	41.9 %	IgG	3341 mg/dl
$\alpha_1\text{gl}$	4.0 %	IgA	521 mg/dl
$\alpha_2\text{gl}$	9.1 %	IgM	86 mg/dl
βgl	8.5 %	C ₃	107 mg/dl
γgl	26.4 %	C ₄	41 mg/dl
BUN	28 mg/dl	CH ₅₀	44 U/ml
Creat	1.7 mg/dl	STS	
UA	6.0 mg/dl	OGATA-QL	(-)
Na	138 mEq/l	GARASU-QL	(+)
K	4.0 mEq/l	GYOUSHU	(-)
Cl	109 mEq/l	TPHA	(-)
GOT	13 U/l	腎機能検査	
GPT	6 U/l	Ccr	21.0 ml/min
LDH	203 U/l		
ALP	103 U/l		
$\gamma\text{-GTP}$	41 U/l		

低下、ガンマグロブリンの増加を認め、うちIgGが3341mg/dlと増加していた。BUN 28mg/dl, Creat 1.7mg/dlと上昇し、Ccrは21.0ml/minと著明な低下を認めた。血沈は高度に促進し、血清学的検査では、CRP 1 (+)のほか、LEテスト、RAテスト、抗核抗体、抗DNA抗体、抗ヒストン抗体など各種自己抗体および梅毒反応の生物学的偽陽性を認めた。また血小板表面IgG (PAIgG)は増加しており、免疫酵素抗体法 (ELISA)⁶⁾によって測定した抗カルジオリピン抗体も陽性であった。

肝機能は正常であり、脂質代謝、糖代謝も異常を認めなかった。

血液凝固線溶検査 (表 2) ; 出血凝固時間は正常で、PT 16.4秒 (C : 12.5秒), APTT 48.9秒 (C : 31.5秒)と著明な延長を認めた。APTTの

図 1. ^{99m}Tc-DMSAによる腎シンチ。右腎外側に欠損を認め (→), 左腎は萎縮し辺縁も不整形である。

mixing testをColacoらの方法に準じておこなった⁷⁾。すなわち患者と正常人の血漿を1 : 1に混合しAPTT試薬を5倍に希釈し、APTTを測定したところ正常人血漿よりも38秒もの著明な延長を認めた。また凝固因子活性 (第II, V, VII~XIII因子)は正常で、第VIII, IX因子に対するinhibitorも認めず、これらのことよりLAC陽性と診断した。D-ダイマー、FPA、FPB β_{15-42} の増加、 β -TG/PF-4比およびTXB₂/6-keto-PGF₁ α の増加を認め、いずれも凝固能亢進状態を示した。また井口らの方法に準じて⁸⁾、in vitroでウシの血管内皮細胞を培養し、これに患者血清を加え上清中に放出されるPGI₂の代謝産物である6-keto-PGF₁ α を測定したところ、正常人に比べ67%と低下しており患者血清によるPGI₂の放出、産生抑制を認めた。

腎所見 ; ^{99m}Tc-DMSAによる腎シンチ (図 1) では右腎外側に欠損を認め、左腎は萎縮し辺縁も不整形となり腎梗塞と診断した。また腎生検 (図 2) では糸球体に強い硬化性変化と虚血性変化を認め、一部の糸球体係蹄には血栓形成が認められ係蹄腔を完全に閉塞していた。一方、半月体形成、wire loop lesionは認めなかった。蛍光抗体法でも免疫グロブリンや補体の沈着は認められず、腎障害の原因はループス腎炎ではなく腎梗塞によるものと考えられた。

表2. 血液凝固線溶検査

()内: 正常値

一般凝固系検査:		特殊凝固検査:	
出血時間	6分30秒	FDP	4 μ g/ml (7 μ g/ml 以下)
凝固時間	9分	D-ダイマー	248 ng/ml (150 ng/ml 以下)
PT	16.4秒 (C: 12.5秒)	FPA	6.9 ng/ml (0.5~2.0 ng/ml)
APTT	48.9秒 (C: 31.0秒)	FPB β 15-42	43.0 ng/ml (0.7~4.8 ng/ml)
APTTによるMixing test ($\times 5$):		プロテインC活性	67% (55~140%)
患者	83.6秒	T-Pアクチベーター	4.8 ng/ml (7.6 ng/ml 以下)
1:1	72.4秒	線溶系検査:	
正常者	34.4秒	フィブリノーゲン	301 mg/dl (200~400 mg/dl)
凝固因子活性検査:		AT-III	83% (79~121%)
第II因子	77%	プラスミノーゲン	90% (75~125%)
第V因子	82%	血小板機能検査:	
第VII因子	112%	β -TG	200 ng/ml 以上 (50 ng/ml 以下)
第VIII因子	159%	PF-4	6 ng/ml (20 ng/ml 以下)
第IX因子	115%	プロスタグランジン:	
第X因子	74%	6-Keto-PGF $_{1\alpha}$	21 pg/ml (12~33 pg/ml)
第XI因子	71%	TXB $_2$	170 pg/ml (14~50 pg/ml)
第XII因子	61%	血管内皮細胞による	67% (100%)
第XIII因子	126%	6-keto-PGF $_{1\alpha}$ の産生	
凝固抑制因子検査:			
第VIII因子	(-)		
第IX因子	(-)

図2. 腎生検組織像($\times 400$, HE染色). 糸球体係締に血栓を認め係締腔を閉塞している。

脳所見: 頭部X線CTでは明らかな局在病変は認めなかったが, MRI (図3) ではT $_2$ 強調画像にて両側大脳基底核, 大脳白質および右小脳半球に散在性に高信号領域を認め, 多発性脳梗塞と診断した。

眼底所見(右)(図4): 下耳側動脈を中心に閉塞を認め, 同じ領域の静脈でも渾流の遅延を認めたため右網膜中心動脈閉塞症と診断した。

心エコーにて僧帽弁閉鎖不全症を認めたが, 疣

図3. 頭部MRI(T $_2$ 強調画像). 両側大脳基底核, 大脳白質に散在性に高信号領域を認める。

贅は認めなかった。心電図では左室肥大, 胸写ではCTR 55%と心拡大を認めた。

以上より本例は, 蝶形紅斑, 白血球減少, 血小板減少, 抗DNA抗体陽性, 抗核抗体陽性, 梅毒反応生物学的偽陽性を示したためSLEと診断し, また多臓器の梗塞はLACによって誘発された血栓症によるものと考えた。

図4. 蛍光眼底造影所見(右眼). 下耳側動脈を中心に閉塞を認め(←), 同じ領域の静脈でも灌流の遅延を認める.

入院後経過： 本例は抗核抗体, 抗DNA抗体は比較的低値で補体も正常域にあり臨床症状も軽く, SLEの活動性は高くないと考えたが, LAC陽性による比較的新鮮な血栓症が認められたため血栓症を治療, 予防するためプレドニソロン60mg/日, およびワーファリンを併用した. 経過中血栓症の進行は認めなかったがLACは陰性化しないため, プレドニソロンを減量し抗凝固薬による対症療法で経過観察中である.

考 案

若い女性に好発するSLEに血栓症や自然流産がしばしば認められることは従来から知られていたが, その原因は明らかではなく, 血管炎やステロイド薬治療に帰せられがちであったと思われる. ところが近年に至り, 1952年Conley and Hartmann¹⁾によりSLE患者血清中に見出だされたいわゆるlupus anticoagulant (LAC) が, その主要原因の一つとして注目を集めるようになった. 本例はこのLAC陽性のSLEであり, 多発性脳梗塞, 腎梗塞, 網脈中心動脈閉塞症など多臓器に血栓症によると思われる虚血性病変を認めた. 本例には僧帽弁閉鎖不全症を認めるものの, 心房細動や心腔内疣贅は存在せず, この様な多発性の梗塞を起こす原因となることは考え難い. またアルコール, 喫煙歴など動脈硬化の危険因子は有しているが, 高血圧歴が短いこと, 37才と比較的若いこと, 脂質および糖代謝異常や肥満を認めないこ

とより, これらの多発血栓症の原因を動脈硬化のみに求めるには無理があると思われる. さらに本例は補体価および免疫複合体値が正常域にあり, 抗DNA抗体が比較的低値であったことなどSLEとしての疾患活動性は低く, 生検で血管炎の所見なく, 全身に血栓を形成するような血管炎が存在したということは考えにくい. これらのことより, 本例における多臓器の虚血性病変の原因は, LACの存在によって引き起こされた多発性血栓によるものと考えるのが最も妥当と思われる.

1963年Bowieらの報告に始まり³⁾, 特に近年になってLAC陽性SLE患者に血栓症が多発することが明らかとなり, 欧米の報告では20~50%に起こると言われている⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾. これはLACを有しないSLE患者における血栓症発生頻度(10%前後)よりはるかに高率である⁹⁾¹⁰⁾. LAC陽性者の血栓症の特徴は静脈系に起こる頻度が高いものの, 動静脈いずれにも, またあらゆる部位に起こりうることである⁵⁾¹¹⁾. なかでも静脈系では深部静脈血栓症, 肺梗塞, 下大静脈血栓症¹²⁾, 動脈系では脳血栓が多い¹³⁾. 本例は僧帽弁閉鎖不全症を合併していたが, Ashersonら¹³⁾は最近LACと弁膜症との関連について示唆しており興味深い. しかしこの件に関してはまだ症例が少なく今後の問題である. LACを有するSLE患者には自然流産や胎児死亡が多いことも近年知られており^{15)~17)}, 当科の集計でもLAC陰性SLE患者の自然流産率は10%であったのに対し, LAC陽性SLE患者のそれは39%と有意な差を認めている¹⁷⁾. 本例も自然流産を1度経験しており生産児はなく, これにもLACが関係していると思われる.

LACはリン脂質に対する自己抗体であると言われており²⁾, APTTの延長はプロトロンビンをトロンビンに活性化する際に必要な, リン脂質に結合してその作用を阻害するためと考えられている. その中でも特にカルジオリビン(CL)やフォスファチジルセリン(PS)とよく反応し, 抗CL抗体や抗PS抗体と非常に近い関係にあることが, 明らかにされている¹⁸⁾. 本例でも抗CL抗体が陽性であった.

LAC陽性者における血栓症の発症機序はまだ必ずしも明確ではないが、LACが血管内皮細胞によるPGI₂産生を抑制するためであるとする説が有力である¹⁹⁾²⁰⁾。本例においてもPGI₂の代謝産物である、6-keto-PGF₁α値は末梢静脈の血清中では正常であったが、患者血清はin vitroでの血管内皮細胞からの産生を著明に抑制しており、この説を裏付けるものと思われる。凝固線溶検査から、入院時、凝固系が活性化されていると判断し、ステロイド薬と抗凝固薬による治療を始めたが、プレドニソン60mgを使用したにもかかわらずLACは陰性化しなかった。文献的にもステロイドによってLACが陰性化する場合としない場合がある¹⁶⁾²¹⁾。しかし新たな血栓症はその後起こらず、現在のところ順調な経過を呈している。

以上、多発性血栓症を合併したLAC陽性のSLEの1例について述べたが、若いSLE患者に血栓症が起こった場合、LACの検索および再発防止の適切な治療が必要であり、今後さらなる症例の集積と研究が望まれる。

謝 辞 6-keto-PGF₁αを測定していただいた九州大学第三内科 井口登与志先生に深謝致します。

文 献

- 1) Conley CL, Hartmann RC: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 31: 621, 1952.
- 2) Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1: 75, 1972.
- 3) Bowie EJW, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 62: 416, 1963.
- 4) Mueh JR, et al: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 92: 156, 1980.
- 5) Lechner K, Pabinger-Fasching I: Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 15: 254, 1985.
- 6) Koike T, et al: Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus eryth-

- ematosus. *Clin Exp Immunol* 56: 193, 1984.
- 7) Colaco CB, Elkou KB: The lupus anticoagulant. A disease marker in antinuclear antibody negative lupus that is cross-reactive with autoantibodies to double-stranded DNA. *Arthritis Rheum* 28: 67, 1985.
- 8) Inoguchi T, et al: Reduced serum-stimulatory activity on prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells in diabetes mellitus. *Haemostasis* 16: 447, 1986.
- 9) Boey ML, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 287: 1021, 1983.
- 10) Glueck HI, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 145: 1389, 1985.
- 11) Rapaport SI, Feinstein DI: Lupus anticoagulant and other hemostatic problems. *Dubois' Lupus Erythematosus (Third Ed)*, edited by Wallace DJ, Dubois EL, Lea and Febinger, Philadelphia, 1987, p271.
- 12) 谷口修一, 他: 下大静脈閉塞を伴うBudd-Chiari症候群を併発し、肝性脳症にて死亡したsystemic lupus erythematosusの1剖検例. *日内会誌* 75: 1418, 1986.
- 13) Asherson RA, et al: Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 46: 605, 1987.
- 14) Firkin BG, et al: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* ii: 366, 1980.
- 15) Branch DW, et al: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *New Engl J Med* 313: 1322, 1985.
- 16) 泉龍太郎, 他: 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. *日内会誌* 76: 740, 1987.
- 17) 真弓武仁, 他: Systemic lupus erythematosusにおけるlupus anticoagulant: その臨床的意義. *日臨免会誌* 10: 78, 1987.
- 18) Harris EN, et al: Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11: 591, 1985.
- 19) Carreras LO, et al: Arterial thrombosis, intra-uterine death and "lupus" anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* i: 244, 1981.
- 20) Elias M, Eldor A: Thromboembolism in patients with the 'lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 144: 510, 1984.