

平成 27 年度 第 4 回剖検検討会 (CPC)

症 例：劇症型抗リン脂質抗体症候群が疑われた一例

報告者：川尻 真菜 主治医：中村 晃久 指導医：柴田 敏朗

【症例】83歳 女性

【入院年月日】2014年9月某日

【死亡年月日】入院第31日目

【病理解剖日】入院第31日目

【主訴】

下腿浮腫

【既往歴】

1933年(3歳)・1942年(12歳) 肺炎

1999年(69歳) 膠原病でステロイド内服(近医整形外科)

木工業をされており下腿浮腫で受診、リウマチ膠原病と言われステロイド内服で改善。

2004年(73歳) 交通事故にて肩甲骨骨折、両側多発肋骨骨折、右肺挫傷、両側血胸、右足捻挫

【家族歴】

母親:脳梗塞 父親:老衰

【現病歴】

2003年(72歳)頃より高血圧症、脂質異常症にて近医に通院中であった。

2014年7月中旬頃より倦怠感、易疲労感を認め、8月上旬頃に臍部より遠位を中心に浮腫を認めた。精査目的に8月中旬当院内科に入院となった。入院時の心エコーにて、TR-PG:44.0mmHgと上昇を認め、肺高血圧を疑う所見であった。造影CTでは主幹部の肺動脈に塞栓を疑うような所見は認められなかった。また下大静脈にも血栓塞栓症を疑うような欠損所見は認められなかった。肺血流シンチを施行したところ肺野抹消に楔状の血流欠損を多数認め、肺動脈末梢の微小血栓を疑う所見であった。血液検査ではPT-INR:1.15、APTT:38.2 sec (APTT ct:28.8)、FDP:5.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、D-ダイマー:2.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)と凝固能異常を認めた。抗カルジオリピン抗体とループスアンチコアグulant陽性であり血栓素を認めたため、抗リン脂質抗体症候群が疑われた。入院後、下腿浮腫は自然軽快を認め、入院時49.9kgであった体重は43.8kgまで減少した。高齢であること、浮腫が軽快したことからこの時点ではワーファリンの導入を見送り、退院、外来フォローとなった。

2014年9月某日、再度下腿浮腫増悪し易疲労感が出現した。体重も47.8 kgと増加を認めた。また前回入院時には認められなかった血小板減少(6.2万/ μl)を認め、全身性エリテマトーデスの合併が疑われ、精査加療目的に内科入院となった。

【輸血歴】

なし。

【内服薬】

ラベプラゾールNa 10mg 1T/分1 コニール 4mg 1T/分1

【生活歴】

アレルギー:なし 喫煙:なし 飲酒:なし 入院時ADLは自立

【家族構成】

夫、長男、次男と4人暮らし。

【前回入院時画像検査】

・腹部・骨盤部単純CT

両側胸水、腹水、撮影範囲内の皮下浮腫あり。軽度脾腫あり。これらの所見は前回と変化なし。

・腹部・骨盤部造影CT

胸部:両側胸水と肺実質の浮腫性変化を認め、肺水腫の所見。心嚢水は認めない。肺実質に明らかな占拠性病変や強い活動性炎症は認めない。縦隔、肺門部リンパ節に有意な腫大は認めない。下部食道壁の不整な壁肥厚を認め、腫瘍性病変が疑われる。

腹部:脾は全体に委縮あり。明らかな占拠性病変、主脾管拡張は認めない。その他の腹部実質臓器、腸管に明らかな異常所見は認めない。肝周囲、骨盤内に腹水を認める。有意なリンパ節腫大は認めない。骨盤内臓器に明らかな異常所見は認めない。

・上部消化管内視鏡検査

食道 食道裂孔ヘルニア、腐食性食道炎LA-A

胃 萎縮性胃炎

十二指腸 異常なし

内視鏡的診断:逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア

胃全体は粘膜萎縮が目立つ。食道裂孔ヘルニアを認め、逆流性食道炎(LA-A)を伴う。造影CTによる下部食道の不整な肥厚は逆流性食道炎による食道壁の変化をとらえているものと考えられる。

・肺血流シンチ

両肺には末梢に多発する楔状の血流欠損が多発しており、微小梗塞の多発と考えられる。主幹部の血栓を思わせる粗大な血流欠損、血流低下は認めない。

診断:肺動脈末梢の微小血栓多発の疑い

【入院時身体所見】

身長:145.0 cm 体重:48.0 kg

P:89 /min BP:110/58 mmHg BT:37.6 °C SpO2:96 % (room air)

眼瞼結膜蒼白なし

呼吸音:coarse crackleを聴取。 心音:リズム整

腹部:膨隆あり、軟 腸蠕動音亢進・減弱なし 圧痛なし 臍部より遠位に圧痕性浮腫認める

下腿:圧痕性浮腫認める 紫斑認めず

【入院時検査所見】

・血液検査

T-Bil 1.1 mg/dl TP 5.9 g/dl Alb 2.6 g/dl ALP 301 IU/L AST 15 IU/L ALT 10 IU/L LDH 422 IU/L
 γ-GTP 14 IU/L CK 13 IU/L Na 136 mEq/L K 4.6 mEq/L Cl 104 mEq/L Ca 8.1 mEq/dl BUN 18.9 mg/dl
 Cre 0.55 mg/dl e-GFR 77.6 ml/min/1.73m² AMY 15 U/L CRP 4.81 mg/dl 血糖 130 mg/dl 乳酸 24.2 mg/dl
 白血球数 5400 /μl 赤血球数 346 万/μl HGB 11.0 g/dl HCT 31.8 % MCV 91.9 fl MCH 31.8 pg MCHC 34.6 %

血小板数 7.2 万/μl RDW 17.0 % PCT 0.070 % MPV 9.8 fl PDW 11.4 fl Baso 0.2 % Eosino 0.2 %

Neut 66.7 % Mono 13.6 % Lymph 19.3 % PT% 72.5 % PT-INR 1.18 APTT-ct 28.8秒 APTT秒 41.8 秒
 Fbg 270.1 mg/dl AT-Ⅲ 64.0 % FDP 7.6 μ g/ml D-ダイマー 3.9 μ g/ml 抗核抗体 40倍未満 抗ds-DNA抗体
 10 IU/ml未満 抗カルジオリピン抗体 16 U/ml 抗RNP抗体 陰性 抗Sm抗体 陰性 ループスアンチコアグラ
 ント 10.1 SEC PA-IGG 69

・尿検査

尿定性 PH 6.0 蛋白定性(1+) 糖定性(-) ウロビリノーゲン(1+) 潜血(-) ケトン体(-) ビリルビン(-)
 比重 1.021 色調 yellow 混濁(-)

尿沈渣 赤血球 1未満/HPF 白血球 1未満/HPF 扁平上皮 1~4/HPF 硝子円柱 1+;1~9/WF 細菌
 (-)

・蓄尿検査

24h Ccr 89.2 ml/min 尿蛋白 0.11 g/day

・血液ガス検査

pH 7.464 pCO₂ 28.3mmHg pO₂ 68.9mmHg HCO₃-19.9mmol/L BE-2.9 AnGap 14.0

・心電図

NSR HR:94/min 軸偏位(-) ST-T変化(-)

・胸部Xp

肺門部陰影の増強を認める。左CPA dull CTR 56.6 %

・心エコー

LV Wall Motion 収縮 normal

UCG:LAD(42.6)、IVS/PW(7.3/6.7)、LVDd/Ds(40.1/21.5)、EF(78.3 %)、TMF:E<A、E/A(0/9)、DcT=289 ms、
 右心負荷 TRPG=46.0 mmHg、IVC(18.5)、推定RSVT=49.0 mmHg、RV拡大、右室駆出血流波形はACT/
 ET=0.3 であり、PHの所見。収縮期右室圧は、前回とほぼ同程度。

診断 MR(mild) TR(mild 強) PR(trivial)、PH(mild 強)、RV dilatation

【入院後経過】

入院第3日目より、抗リン脂質抗体症候群に対して抗凝固療法をワーファリンにて開始した。導入に伴い十分なPT-INR
 の延長を得られるまではヘパリンを併用した。下腿浮腫は増悪を認め、下腹部にも圧痕性浮腫認めるようになった。入
 院第4日目より酸素化不良となり、カヌラ2L/minより酸素投与開始した。前回の入院時より血小板減少の進行を認め、
 全身性エリテマトーデスの合併を疑ったが、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体はいずれも陰性、蓄尿蛋白 0.11
 g/day(<0.5g/day)であり、全身性エリテマトーデスの合併は否定的であった。血小板の減少は血栓傾向に伴う消費
 性の減少と推測された。前回入院時に陽性であった抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントは陽性のままで
 あった。

入院第7日目、胸部Xpにて両側CPA dullの所見を認め、胸水の出現を確認した。酸素化の改善を期待し抗凝固療法
 を継続したが、浮腫はさらに増悪を認めた。入院第9日目の体重は50.2kg(入院時より+2.4kg、前回退院時より+6.4kg)
 まで増加したため、フロゼド20mgを開始した。

入院第10日目、便に血液の付着あり下部消化管出血が疑われたが、バイタルサインは安定しており経過観察となった。

入院第13日目、低酸素血症に伴ったと考えられるPSVTを認めた。酸素流量増量しリザーバースマスク10L/minでSpO₂:

90%前半(PaO_2 :63.0 mmHg)であり酸素化は急激に増悪した。肺塞栓が強く疑われ、抗凝固療法を継続し、血管内脱水を考慮してフロセミドは中止した。

入院第14日目、呼吸状態は酸素3L/minで SpO_2 :97%まで一時的に改善を認めたが、再度増悪しリザーバーマスク10L/minで SpO_2 :90%前半となった。抗リン脂質抗体症候群に伴う急激な酸素化の増悪であり、劇症型抗リン脂質抗体症候群が疑われた。この時点では3臓器以上の血栓症を指摘できず、AshersonらによるPreliminary criteriaを満たさなかったが、劇症型抗リン脂質抗体症候群に準じてステロイドパルス療法(ソルメドロール1000mg×3日間)を同日より開始した。

入院第16日目の血液検査では血小板数は6.6万/ μl から9.4万/ μl まで改善し、入院第17日目には酸素化もカスラ3L/minにて SpO_2 :97%まで改善した。ステロイドパルス療法に反応性があったと考え、同日よりプレドニン50mg(25-15-10)開始した。酸素化改善に伴い食事摂取量も徐々に改善を認めた。

入院第18日目、呼吸状態は安定していたが血液検査にて血小板数の急激な減少を認めた。(4.0万/ μl)

入院第20日目、ステロイドによると考えられる耐糖能異常の出現を認めたため、インスリン・スライディングスケールにて血糖コントロールを開始した。

入院第22日目、下肢エコーを施行したが、DVTの所見は認めなかった。

入院第23日目、造影CTを施行した。主幹動脈に血栓は指摘できず、末梢の微小血栓症を疑う所見であった。また入院第2日目のCTと比較して胸腹水の増悪を認めた。入院時より認めていた低Alb血症の改善なく、浮腫、胸腹水の増悪の一因となっていると考えられた。低Alb血症の原因としては蛋白漏出性胃腸症が疑われた。(Alb 2.1g/dl、 α 1アンチトリプシン・クリアランス 19.8ml/day>13ml/day)

入院第25日目より、酸素6L/minにて SpO_2 :90%前後まで呼吸状態は増悪した。胸水による無気肺の影響も考えられたため、ラシックス20mgで再開した。

入院第29日目より、ラシックスへの反応が低下し、尿量は320ml/dayまで減少した。

入院第30日目、前胸部点状出血斑、下血を認めた。血液検査にてBUN/Cr:79.3/1.62、血小板数:1.7万/ μl と増悪を認めた。胸部Xp上も肺野の透過性低下、横隔膜シルエットサイン陽性所見を認めた。

入院第31日目、午前5時30分頃より徐脈となり、5時45分よりVF、5時50分頃より心停止となった。6時35分死亡確認となった。

【臨床診断】

抗リン脂質抗体症候群

蛋白漏出性胃腸症 低Alb血症

【臨床上の問題点】

- ・酸素化不良は抗リン脂質抗体症候群による末梢性の微小血栓塞栓症で正しかったのか。
- ・経過中に酸素化の急激な悪化を認めたが、劇症型抗リン脂質抗体症候群(3臓器の血栓症)だったのか。
- ・ α アンチトリプシン・クリアランスより蛋白漏出性胃腸症との診断であったが、病理学的に腸管の浮腫は確認できるか。

【Ai】

頭部:明らかな出血なし。Mid-line-shiftなし。

胸部:両側胸水貯留、無気肺

腹部:腹水貯留。肝・脾・腎に異常を認めず。胆嚢はやや腫大(食事摂取歴なし。)皮下浮腫著明。

【病理解剖結果】

主剖検診断:両側肺出血、無気肺、胸膜癒着(L 200 g,R 260 g)

副病変:

1. DIC (多発微小血栓、肺・心・腎臓)
2. 腔水症、胸水 (L 1000 ml R 1100 ml)、腹水 (800 ml)、心嚢水 (50 ml)
3. 心臓乳頭筋石灰化 (230 g)
4. 空腸～直腸漏出性出血、下行結腸憩室
5. 腓脂肪浸潤、主腓管上皮過形成 (100 g)
6. 大動脈粥状硬化症
7. 腺腫様甲状腺腫 (17 g)
8. 全身皮下点状出血、浮腫、貧血、血球貪食
9. 足白癬

備考:

直接の死因は、肺出血・無気肺・両側大量胸水に伴う呼吸不全を考える。その背景として、肺・心・腎臓に多発する微小血栓が観察され、皮膚の点状出血も目立つ。DICの状況にあったと考える。この全身主要臓器の微小血栓の存在は、指摘されていた「劇症型抗リン脂質抗体症候群」として矛盾がないものである。

【考察】

本症例は下腿浮腫にて発症し、一度は自然経過で改善したが再燃後より急激に進行を認めた劇症型抗リン脂質抗体症候群の一例であった。臨床経過の中ではAshersonらによるPreliminary criteriaを満たさず診断には至らなかったが、病理解剖により肺、心臓、腎臓において血栓を認め3臓器以上の血栓症が証明されたことで劇症型抗リン脂質抗体症候群の診断が病理学的に裏付けられた。臨床上の問題点として挙げられた酸素化不良についても、肺に多発する微小血栓を認めており直接的な原因として矛盾しないと考えられる。また蛋白漏出性胃腸症についても病理学的に診断が裏付けられた。その他、検討会の中で挙げられた問題点に関して若干の文献的考察を交えて以下に述べたいと思う。

・経過中に認めた血小板減少について。

経過の中で臨床的に呼吸状態は安定していたのに反し、入院第18日目に急激な血小板減少を認めている。ステロイドパルス療法を終了した時点で血小板数は9.4万/ μ lまで改善を認めたが、以降プレドニンの内服に切り替えてから2日で血小板数は4.0万/ μ lまで減少した。原因として劇症型抗リン脂質抗体症候群が増悪した可能性の他にHITが関与した可能性が疑われた。ヘパリンを使用していた期間は10000単位4日間であった。HITの診断基準Warkentinの4T's scoringにて評価をすると、点数は4点となり可能性は中等度となる。ヘパリン投与中止後、HIT抗体は平均100日程度で陰性化することが明らかになっており、抗体が存在している最終投与後30日間は血栓塞栓症発症のハイリスク期間となる。今回の症例ではHIT抗体の評価がないため確定診断は得られないが、ヘパリン投与中止後8日目に急激な血小板減少を認めており、HITを合併した可能性は否定できない。原発性抗リン脂質抗体症候群を基礎疾患とした急性肺血栓塞栓症にHITが合併した症例の報告はあり、関連性は不明であるがSLE患者において抗リン脂質抗体陽性例にHIT抗体を有する率が高い傾向があるという報告も認められた。劇症型抗リン脂質抗体症候群とHITはいずれも自己抗体を介して凝固亢進状態となる点で類似している。現時点でその関連性は明らかとなっていないが、今回の症例でもHITを合併した可能性は否定できないと考えられる。

・一度目の退院時に高齢であることを考慮してワーファリン導入を見送ったが、肺に微小血栓を認めていたため、この時点で導入すべきであったか。

抗リン脂質抗体症候群の治療は今回のように静脈血栓症の既往がある場合、一般的にワーファリン内服が推奨されている。しかし高齢者においてワーファリン内服は出血リスクが高く、また出血を来した際に致命的となりやすい。今回のように一度は症状が自然軽快した経過を考えると内服を開始すべきかの判断は非常に難しいと考えられる。しかし抗リ

ン脂質抗体症候群は無治療では半年以内に50%、2年以内に80%の症例で血栓を再発するという報告もある。また劇症型抗リン脂質抗体症候群へ進展する誘因としては感染症が最も多く、高齢者であればそのリスクは高くなると考えられる。個々の症例において十分な検討は必要であるが、抗リン脂質抗体症候群においてはたとえ症状が軽快したとしても積極的に治療を考慮すべき疾患と考えられるだろう。

【参考文献】

- 1) Alpert D.,Mandl LA. et al : Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 67 : 395-401, 2008
- 2) Warkentin TE.,Kelton JG : Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 344 : 1286-92, 2001
- 3) 西村芳興、新保昌久、他 : 原発性抗リン脂質抗体症候群を基礎疾患とした急性肺血栓塞栓症に、ヘパリン起因性血小板減少症が合併した1例 心臓 41 : 1131-1135、2009
- 4) 山崎雅英 : 劇症型抗リン脂質抗体症候群 日本臨床免疫学会会誌 28 : 357-364、2005