

急性心筋梗塞で発症し多彩な臨床症状を呈した劇症型原発性抗リン脂質抗体症候群と考えられる1例

Acute Myocardial Infarction With Variable Clinical Manifestations: Probable Catastrophic Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Case Report

悦田 浩邦^{*1}
宮本 明^{*1}
中島 豊^{*2}
袴田 尚弘^{*1}
山内 靖隆^{*1}
秋田 孝子^{*1}
福田 正浩^{*3}

Hirokuni ETSUDA, MD^{*1}
Akira MIYAMOTO, MD^{*1}
Yutaka NAKAJIMA, MD^{*2}
Naohiro HAKAMATA, MD¹
Yasutaka YAMAUCHI, MD^{*1}
Takako AKITA, MD^{*1}
Masahiro FUKUDA, MD^{*3}

Abstract

A 62-year-old diabetic man was admitted to our hospital because of acute myocardial infarction. Emergent coronary angiography showed multiple thromboembolic occlusions in the distal circumflex and anterior descending arteries. For the first 2 weeks of hospitalization, he suffered multiple organ manifestations including the gastrointestinal, central nervous, renal and respiratory systems. The anticardiolipin ₂GPII complex antibody titer on the 15th day was as high as 27.2 U/ℓ (normal value < 3.5). These clinical manifestations and laboratory findings suggested catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. He was discharged on the 83rd day with anticoagulant therapy and regular hemodialysis. Acute myocardial infarction is rare as the initial manifestation of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome.

J Cardiol 2005 Oct; 4(4): 155 - 160

Key Words

- Myocardial infarction, treatment
- Thromboembolism
- Antibodies (catastrophic antiphospholipid syndrome)

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS)のうち、短期間に多臓器障害を発症する予後不良の病態は、劇症型APS (catastrophic APS: CAPS)と呼ばれる¹⁻³⁾。今回我々は、急性心筋梗塞で発症し、入院後に多彩な臨床症状を呈した、CAPSと考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 62歳, 男性
主 訴: 胸痛。
既往歴: 糖尿病, 高血圧 (ニフェジピン, エナラプリル, フロセミド服用中), 腎機能障害, 糖尿病性網膜症。
家族歴: 特記すべきものなし。

石心会川崎幸病院 循環器科, ^{*2}内科: 〒212-0021 川崎市幸区都町39-1; ^{*}(現) 菊名記念病院 循環器科: 〒222-0011 横浜市港北区菊名4-4-27; ^{*1}(現) 苑田第一病院 循環器科, 東京 Cardiac Division and ^{*2}Internal Medicine, Kawasaki Saiwai Hospital, Kawasaki; ^{*}(present) Cardiac Division, Kikuna Kinen Hospital, Yokohama; ^{*1}(present) Cardiac Division, Sonoda First Hospital, Tokyo
Address for correspondence: ETSUDA H, MD, Cardiac Division, Kikuna Kinen Hospital, Kikuna 4-4-27, Kohoku-ku, Yokohama 222-0011; E-mail: junkanki@kmh.or.jp

Manuscript received November 29, 2004; revised February 10 and March 22, 2005; accepted March 23, 2005

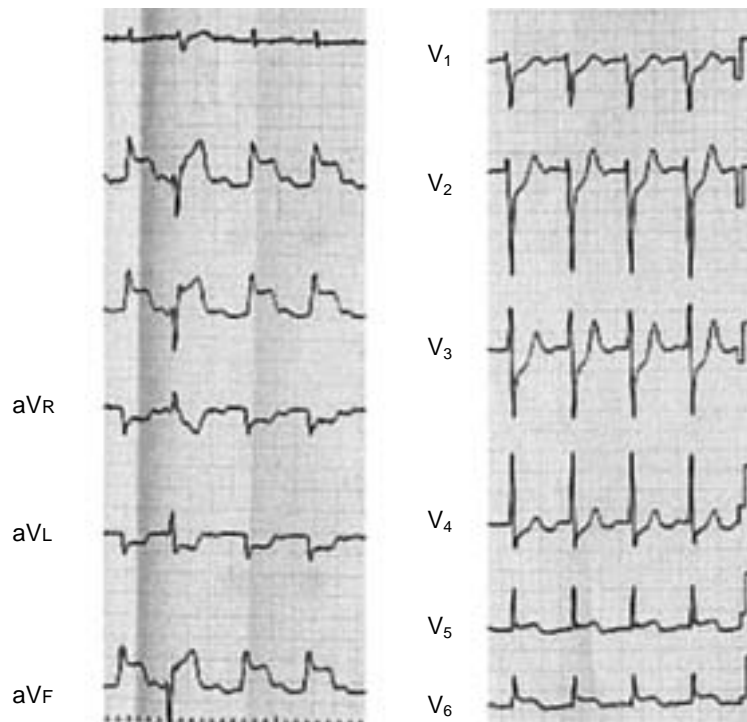


Fig. 1 Electrocardiogram on admission showing ST elevation in aVF , V_5 , V_6 and ST depression in aVL , V_1 - V_4

現病歴: 糖尿病, 高血圧により近医へ通院中であったが, 最近とくに変わったことはなかった。2003年8月13日, 家人を迎えに徒歩で駅へ向かっている途中に胸痛が出現した。自宅に引き返したが, 症状が改善しないため近医を受診し, 急性心筋梗塞と診断され当院へ紹介となった。

来院時現症: 意識清明, 血圧 122/81 mmHg, 脈拍 107/min, 不整・肺雑音と心雑音は聴取されなかった。理学的所見に特記すべき異常は認められなかった。

入院時心電図 (Fig. 1): 洞調律, aVF , V_5 , V_6 でST上昇が, aVL , V_1 - V_4 でST低下が認められた。

血液検査所見: 総蛋白 5.6 g/dl, アルブミン 2.7 g/dl, 尿素窒素 37.5 mg/dl, クレアチニン 3.7 mg/dl, 尿酸 8.1 mg/dl, GOT 24 IU/l, GPT 8 IU/l, 総コレステロール 203 mg/dl, HDL コレステロール 49 mg/dl, 中性脂肪 196 mg/dl, CK 275 IU/l, CK-MB 18 IU/l, 血糖 337 mg/dl, HbA_{1c} 7.1%, 白血球数 12,000/mm³, 赤血球数 338×10^4 /mm³, 血色素 10.8 g/dl, 血小板 22.9×10^4 /mm³, 活性化部分トロンボプラスチン時間 163 秒 (コントロール 27 秒, 前医でヘパリン投与後), プロトロンビン時間活性値 51.7% [国際標準比率 (international normalized ratio (INR) 1.68], フィブリノーゲン 473 mg/dl, 尿蛋白 4+, 尿糖 3+, 尿潜血 2+。腎障害と糖尿病が認められた。

緊急冠動脈造影所見 (Fig. 2): 右冠動脈には有意狭窄は認められなかった。回旋枝と前下行枝の末梢に完全閉塞病変が認められた。造影所見より血栓塞栓症による急性心筋梗塞と考えられた。バルーン血管形成術では再灌流は得られなかったが, 来院時クレアチニンが 3.7 mg/dl と高値であったため, カテーテルインターベンションには固執せず, 保存的治療を選択した。また, 糖尿病性網膜症の程度が不明であったので, 血栓溶解薬は投与しなかった。造影剤使用量は 150 ml であった。

急性期経過: 本例の急性期経過を Fig. 3 に示す。造影剤による腎障害を軽減する目的で術前より補液を行うとともに, カテーテル検査直後に集中治療室ベッドサイドにて血液透析を行った。ピーク CK (CK-MB) は 6,240 (310) IU/l であり, 心不全や心室性不整脈などの合併症は認められなかったため, 8月14日午前中に一般病棟に転棟した。同日午後強度の一過性腹痛が出現した。上腸間膜動脈閉塞を疑ったが, 腹部コン

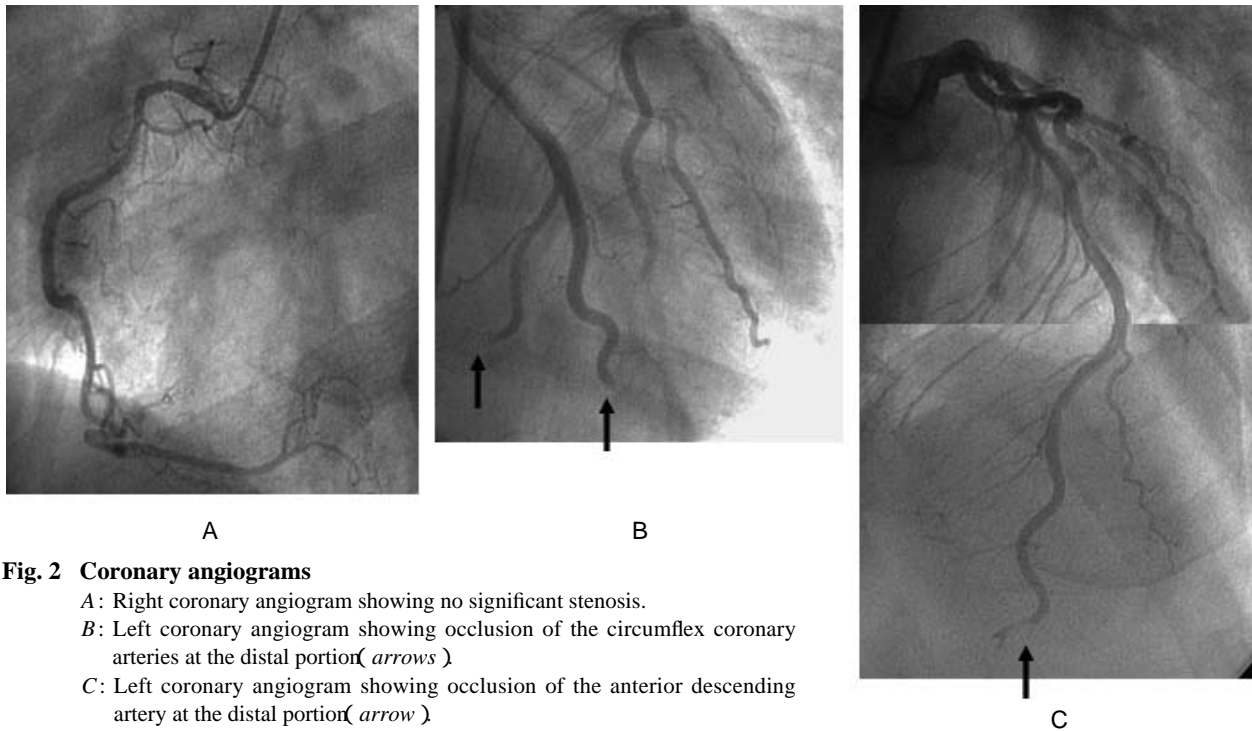


Fig. 2 Coronary angiograms

- A: Right coronary angiogram showing no significant stenosis.
- B: Left coronary angiogram showing occlusion of the circumflex coronary arteries at the distal portion(arrows).
- C: Left coronary angiogram showing occlusion of the anterior descending artery at the distal portion(arrow).

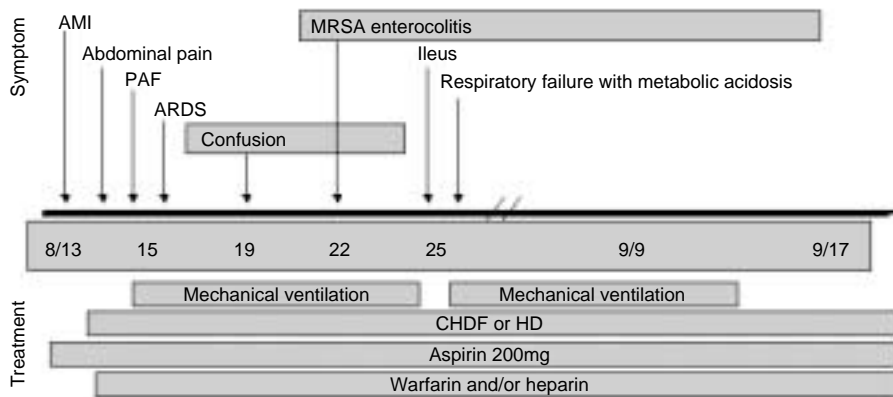


Fig. 3 Clinical manifestations and treatment

AMI = acute myocardial infarction; PAF = paroxysmal atrial fibrillation; ARDS = adult respiratory distress syndrome; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CHDF = continuous hemodiafiltration; HD = hemodialysis.

ピューター断層撮影検査と腹部血管超音波検査では特記すべき所見は認められなかった。8月15日、発作性心房細動が認められた。同日、一般透析室で血液透析(輸血も実施)中に見当識障害と呼吸困難が出現し、低酸素血症が急激に進行したため、再度集中治療室に入室し人工呼吸器を装着した。吸入気O₂濃度80%調節呼吸下の酸素分圧は150 Torrであった。胸部X線写真

で両側間質性陰影および肺泡性陰影の増強が認められた(Fig. 4)。鑑別診断のため、Swan-Ganzカテーテルを挿入したところ、血圧103/64 mmHg、肺動脈楔入圧13 mmHg、肺動脈圧24/14 mmHg、心拍出量2.7 l/min、心係数1.6 l/mim/m²であった。以上より、成人呼吸促進症候群と診断し、対症療法とシベレスタットナトリウムの投与を行った。8月18日までに低酸素血症は改



Fig. 4 Chest radiograph showing bilateral diffuse alveolar and interstitial infiltrates

A tracheal tube, hemodialysis catheter and Swan-Ganz catheter were inserted.

善したが、せん妄状態のため呼吸器の離脱が困難で8月21日に気管切開を行った。心電図では、 aVF でQSパターンとなり、心エコー図検査では後壁および心尖部の一部で壁運動の低下が認められた。腎機能は急速に悪化し維持血液透析を導入した。この間に経食道心エコー図検査、頭部コンピューター断層撮影検査、頭部磁気共鳴画像検査などを行ったが、特記すべき所見は認められなかった。経過中に発作性心房細動を認めたことから心原性血栓塞栓症と考慮して、アスピリン、ヘパリン、ワルファリンによる抗血栓治療を開始するとともに、呼吸管理、持続的血液濾過透析および血液透析による水電解質栄養管理、抗生物質による感染症予防などの対症治療を行った。

亜急性期および慢性期経過 (Fig. 3): 8月24日、人工呼吸器を離脱した。8月25日、イレウスが認められた。8月26日、喘息様呼吸困難と代謝性アシドーシスが出現し、再度人工呼吸器管理下に持続的血液濾過透析を行った。胸部X線写真では特記すべき所見はなく、微小血管での循環不全が繰り返して生じているものと推測した。この時点で凝固異常を疑い、抗リン脂質抗体を含む自己免疫疾患関連血液検査を8月27日に提出し、APSの診断にいたった。代謝性アシドーシスを伴

う呼吸困難は9月9日にも認められたが、以降の再発はなかった。経過中、血漿交換やステロイド治療は実施しなかった。なお経過中、血小板減少症や紫斑は認められず、上部および下部消化管内視鏡検査でも悪性新生物は認められなかった。併発したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌腸炎の改善後は、症状は沈静化し、内シャント造設後、11月4日に軽快退院した。

血液検査所見: 8月27日(急性心筋梗塞発症14病日)に提出した血液検査では、RAHA 40倍(基準値<40)、抗核抗体<40倍(<80)、IgG 1,469mg/dl、IgA 496mg/dl、IgM 117mg/dl、血清補体価 35 U/m(35-45)、C3 121mg/dl、C4 24.8mg/dl、抗SS-A/Ro抗体(-)、抗SLC-70抗体(-)、抗セントロメア抗体(-)、抗JO-1抗体(-)、MPO-ANCA <1.3 U/ml(<9)、PR3-ANCA <1.3 U/ml(<3.5)、LAC/DRVVT 1.3 U/ml(<1.3)、抗カルジオリピン₂GP1複合体抗体 27.2 U/ml(<3.5)であった。抗カルジオリピン₂GP1複合体抗体のみが高値で、その他の膠原病関連検査は陰性であった。本例の抗カルジオリピン₂GP1複合体抗体値(基準値3.5 U/ml以下)の推移をFig. 5に示す。発症14日目に測定した1回目の抗体価が27.2 U/mlとピークであり、7週目には3.4 U/mlまで低下した。約半年後の抗体価は1.4 U/mlと、さらに低下していた。

以上より、本例はその急性期の特異な臨床症状と抗カルジオリピン₂GP1複合体抗体が高値であったことより、CAPSであると考えられた¹⁾。また、6週間以上の間隔を開けて測定した抗リン脂質抗体は基準値内であったため、Aschersonの予備診断基準に照らし疑診例と診断した(Table 1)²⁾。

考 案

本例の初診時所見は典型的な急性心筋梗塞であったが、緊急冠動脈造影検査で多発性血栓性冠閉塞が認められ、血管形成術は不成功であった。入院後に発作性心房細動が出現していたため、当初は心原性血栓塞栓症を疑った。しかし、急性心筋梗塞に引き続き腹痛、成人呼吸促進症候群、腎不全、精神症状と多彩な症状が出現したため診断に苦慮した。臨床症状から微小循環障害を疑ったものの、CAPSが念頭になかったために診断に時間を要した。治療は入院時から抗血栓治療と対症療法を行い、コルチコステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などのCAPSに有効とされる急性期治

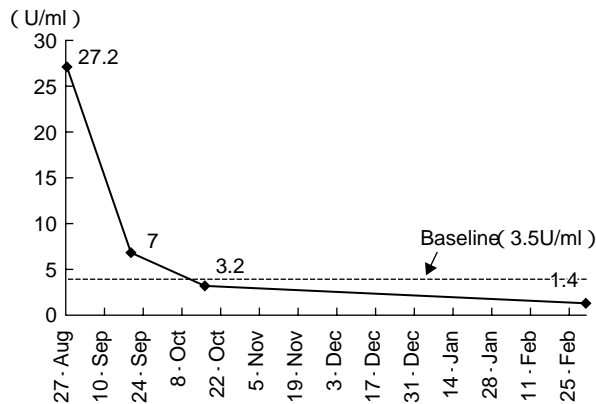


Fig. 5 Serial changes in anticardiolipin α_2 GPI antibody titers

療は時期を逸し、結果的に使用しなかった。維持透析を導入することにはなったが、軽快退院した。

致死性急性心筋梗塞の5%は非動脈硬化性病変を有するといわれ、主な原因として血管炎、外傷、代謝異常症、冠攣縮、冠動脈解離、塞栓症、先天性冠動脈異常、心筋酸素需要供給不均衡、冠動脈血栓症(thrombosis *in situ*)などがある⁴⁾。APSやCAPSではアンジオテンジン 欠損症、プロテインC、S欠損症などとともに凝固亢進状態が惹起されるため、血小板減少性紫斑病や真性多血症などの血液疾患とともに冠動脈血栓症を生じるとされており、本例の急性心筋梗塞および多彩な臨床症状の原因と考えられた。

CAPSは1992年に初めて提唱された疾患で、古典的APSと異なり、多臓器障害を特徴とする予後不良の疾患である¹⁾。2002年に発表されたCAPS予備診断基準をTable 1に示す²⁾。本例をこの基準に照らすと、冠動脈疾患(急性心筋梗塞)に引き続き、消化器症状(急性腹症様症状)、呼吸器症状(成人呼吸促迫症候群)、中枢神経症状(見当識障害、せん妄状態)および腎症状(急性腎不全)などの多臓器障害が認められたこと、これらの障害が1週間以内に急激に生じていること、血管造影で冠閉塞を確認していること、抗カルジオリピン抗体陽性であることから、本例は本疾患の診断基準に合致する。しかし、現行の診断基準では抗リン脂質抗体は6週間以上の間隔で2回以上陽性であることとされており、本例の抗リン脂質抗体価は7週目に基準値内まで低下していることから、診断基準上、確定診断には至らなかった。

Table 1 Preliminary criteria for the classification of catastrophic APS

1. Evidence of involvement of three or more organs, systems, and/or tissues
2. Development of manifestations simultaneously or in less than a week
3. Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue
4. Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies(lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)

Definite catastrophic APS

- All four criteria

Probable catastrophic APS

- All four criteria, except for involvement of only two organs, systems and/or tissues
- All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation at 6 weeks interval due to the early death of a patient never tested for antiphospholipid antibodies before the catastrophic APS
- 1, 2 and 4
- 1, 3 and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation

APS = antiphospholipid antibody syndrome.

本症候群の発症機序は不明である。APSやCAPSの既往のある者が、抗血栓治療の中断、感染症、手術などの侵襲によりCAPSを発症することが知られているが⁵⁾、本例では血栓性疾患の既往はなく、引き金になるような病歴も聴取されなかった。罹患血管がAPSでは主として大きな血管なのに対して、CAPSでは微小血管という違いも含め、病因については不明な点が多いが、CAPSは抗リン脂質抗体価高値の自己免疫性疾患で予後不良のAPS特殊型と現時点ではとらえられている⁶⁾。

臨床症状は多彩で、心、肺、腎、脳の微小血栓症状以外では、副腎不全や骨髄壊死なども合併しやすい。急性心筋梗塞の合併率は16-32%である^{7,8)}。急性心筋梗塞が初発症状であった例は、1.3%(80例中1例)と報告されているが⁸⁾、我々が検索した限りでは我が国での報告は過去にない。

治療は早期診断が重要である。対症療法を行いながら、疑診段階での抗血栓治療、コルチコステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などの積極的治療が推奨されている³⁾。治療に関する前向き比較研究などはなさ

れていないので、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。また、再発予防のための抗凝固治療は初回例ではINR 3-4、再発例ではINR 4以上が推奨されている³⁾。本例では、退院後は抗カルジオリピン抗体値が正常化しているため、INR 2前後の抗凝固治療を行いながら経過観察中である。

急性期死亡率は50%と高率である。長期予後では67カ月の観察で66%の症例にイベントは認められず、26%でAPS症状が出現したが、CAPSの再燃はなかったと報告されている^{6,9)}。

ま と め

急性心筋梗塞で発症し多彩な臨床症状を呈した抗リン脂質抗体陽性の1症例を経験した。短期間に消化器、呼吸器、中枢神経症状および腎障害を併発し、臨床経過よりCAPSが強く疑われた。急性心筋梗塞を初発症状として発症したCAPSの報告はまれである。CAPSは急速進行性の予後不良の血栓性疾患であり、循環器疾患の鑑別診断として常に念頭に置く必要があると考えられたので報告した。

要 約

症例は62歳、男性。主訴は胸痛。既往に糖尿病を有する。急性心筋梗塞の診断で入院、冠動脈造影では回旋枝および前下行枝に多発性閉塞が認められた。入院後2週間以内に、腹痛、見当識障害、成人呼吸促迫症候群を発症し、腎機能も急速に悪化した。第15病日に測定した抗カルジオリピン₂GP1複合体抗体が27.2U/ℓ (< 3.5)と高値であり、臨床症状と検査所見から劇症型原発性抗リン脂質抗体症候群(CAPS)と診断した。抗血栓治療と維持血液透析を導入し、第83病日に軽快退院した。心筋梗塞を初発症状として発症したCAPSはまれである。CAPSは急速進行性の予後不良疾患であり、血栓性疾患の鑑別診断として念頭に置く必要がある。

J Cardiol 2005 Oct; 46(4): 155 - 160

文 献

- 1) Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; **19**: 508 - 512
- 2) Asherson RA: Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; **12**: 530 - 534
- 3) Erkan D, Cervera R, Asherson RA: Catastrophic antiphospholipid syndrome: Where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 3320 - 3327
- 4) 横矢隆宏, 後藤葉一: 冠動脈病変, 非動脈硬化性冠動脈病変. *日臨* 2003; **61**: 107 - 112
- 5) Asherson RA, Cervera R: Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; **5**: 395 - 400
- 6) Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004: A review. *Autoimmun Rev* 2005; **4**: 48 - 54
- 7) Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M: Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; **77**: 195 - 207
- 8) Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M: Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; **80**: 355 - 377
- 9) Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group: Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 530 - 533