

□ 症例報告 □

気管支喘息発作中に肺塞栓を合併した抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome) の1症例

刑部 義美* 成原 健太郎* 高橋 愛樹*

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome manifested by pulmonary embolism
in a patient with status asthmatics

Yoshimi OSAKABE, Kentaro NARIHARA and Yoshiki TAKAHASHI

*Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Fujigaoka Hospital, Showa University*

Antiphospholipid syndrome (APS) is a condition in which lupus anticoagulant (LAC), i.e., antiphospholipid antibody (APA), is positive as well as anti-cardiolipin antibody (ACA). In addition serological tests for syphilis (STS) show a false positive reaction. Patients with this syndrome exhibit a variety of symptoms such as thrombosis, thrombocytopenia, habitual abortion, and neurological symptoms. This syndrome is common in patients with collagen diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). We encountered a patient who suddenly developed hypoxia during the treatment of an attack of bronchial asthma. The patient was diagnosed as having pulmonary embolism (PE) due to APS, since APA was positive. The patient was a 23-year-old woman with disturbance of consciousness. She had a past history of allergic rhinitis and bronchial asthma. She was admitted to the Emergency Center with acute asthma. While recovering under ventilatory management, she developed hypoxia and thrombocytopenia. In addition, an elevation of PA pressure was found by cardiac catheterization and PA pressure was positive. Consequently, PE due to APS was strongly suspected. Pulmonary arteriography detected an embolism in the right superior pulmonary artery. Conclusion: When it is difficult to diagnose the etiology of PE, measurement of APA may be useful to detect patients with APS.

要 旨

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) は抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody, APA) であるループスアン

チコアグラント (lupus anticoagulant, LAC) および抗カルジオリピン抗体 (anticardiolipin antibody, ACA), 梅毒血清反応生物学的疑陽性が陽性で血栓症や血小板減少症, 習慣流産, 神経症状など多彩な臨床症状を呈する疾患である。本症候群は特に全身性エリテマトーデス (SLE) に代表される膠原病に多くみられるが, 今回, わ

* 昭和大学藤が丘病院救急医学科

れわれは気管支喘息重積発作症例を治療中、再発作とは考えられない突然の低酸素血症が生じ血清学的検査からAPAが陽性であったことからAPSによる肺塞栓(PE)と診断した症例を経験したので報告する。症例は23歳の女で主訴は意識障害。既往歴はアレルギー性鼻炎と気管支喘息。経過は喘息重積発作にて救命センター入院。人工呼吸管理下、順調に軽快中、喘息発作とは考えられない突然の低酸素血症と血小板減少、右心カテーテルでPA圧の上昇を認め更に血清学的検査からAPAが陽性であったことからAPSが原因であるPEと診断し肺動脈造影(PAG)を施行した。結果は右上肺動脈の閉塞を確認しAPSによるPEと確診した。

結語：PEの原因に苦慮した時、APSを疑いAPAを測定することは有用な検査法である。

はじめに

気管支喘息の急性発作時に、気胸、縦隔気腫、皮下気腫等を合併することは一般的によく知られた¹⁾²⁾ことであるが、今回われわれは気管支喘息重積発作の治療中にPEが発症し、原因が抗リン脂質抗体症候群(以下APSと略す)³⁾であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：23歳の女性(OL)

主訴：意識障害

既往歴：21歳のとき人工流産1回、13歳より気管支喘息、6歳よりアレルギー性鼻炎

家族歴：父、兄が気管支喘息

治療歴：発作が出現したときだけ近医を受診する不定期通院患者。

現病歴：平成6年4月初旬ごろ、軽い喘息の小発作が2～3日前より頻発していた。このときはいつもの発作と考え吸入用の β_2 刺激薬(以下MDIとする)の使用で改善を図っていた。しかし入院する当日は夜間よりMDIを頻回に使用したが発作は改善せず、時間の経過とともに悪化していくため、早朝(午前5時ごろ)であったが家人を起こし病院への受診を訴えた。この直後よ

り、患者の意識は低下し、救急車で本院救命センターに搬送中、意識は完全に消失した。(救急隊が患者の部屋に入ったとき、MDIの吸入液の臭いが部屋中に充満していた。)

入室時現症：意識は3-3-9度でIII-100。体温は35度。血圧は触診で50 mmHg。脈拍は微弱で140/min。呼吸数は29回/min。肺音は両側全肺野に断続性の乾性ラ音を聴取。皮膚は全身にチアノーゼを認めた。神経学的な異常はみられなかった

入室時検査：血液検査では白血球が 15.1×10^3 、血液像は好中球の核の左方偏位があった。血清検査では梅毒反応陰性、クームス試験が陽性。IgERISTが1,200/IU、RASTスコアはHD、ダニ、スギが陽性。尿は比重が1.033、ケトン体が3+。動脈血ガスでは100%酸素でのバッグ付きマスク下でpH 6.996、 P_{aO_2} 107.7 torr、 P_{aCO_2} 87.7 torr、 HCO_3^- 20.2、RI 4.8 ($A-aDO_2/P_{aO_2}$)であった。

胸部X線写真を図1aに示すが、心臓は狭小化し、両側肺野の透過性の亢進が著明で肺紋理は減少し肺野は過膨脹を示し気腫状所見を認めた。

PE発症前の入室時経過(表1)：患者の既往歴や現病歴および胸部X線写真と臨床所見より感染を契機として気管支喘息発作が発症し、経過を追って重積状態に移行したものと判断した。直ちに筋弛緩薬(ベクロニウム)と鎮静薬(ミダゾラム)を使用し、持続的陽圧呼吸(以下CMV)による人工呼吸管理を開始した。さらに気管支拡張を目的としてネオフィリンの静注およびボスミンの皮下注を施行し、気道炎症の改善のためにステロイド療法を開始した。更に粘稠性の喀痰を吸引するために気管支鏡による頻回の肺泡洗浄も行った。これらの治療によって、入室時には人工呼吸器の気道内圧(以下PPG)が50 cmH₂O前後と高く、動脈血ガスも呼吸性アシドーシスを示し肺の酸素化能も $A-aDO_2$ 518、RI 4.8と極端に悪化していたが、2日目以降にはPPGの低下、呼吸性アシドーシス、 $A-aDO_2$ 、RIの改善がみられた。人工呼吸管理法もCMVよりSIMV(間歇的陽圧呼吸)更にPS(補助陽圧呼吸)と変更ができた人工呼吸器からの離脱を考慮した入室5日目

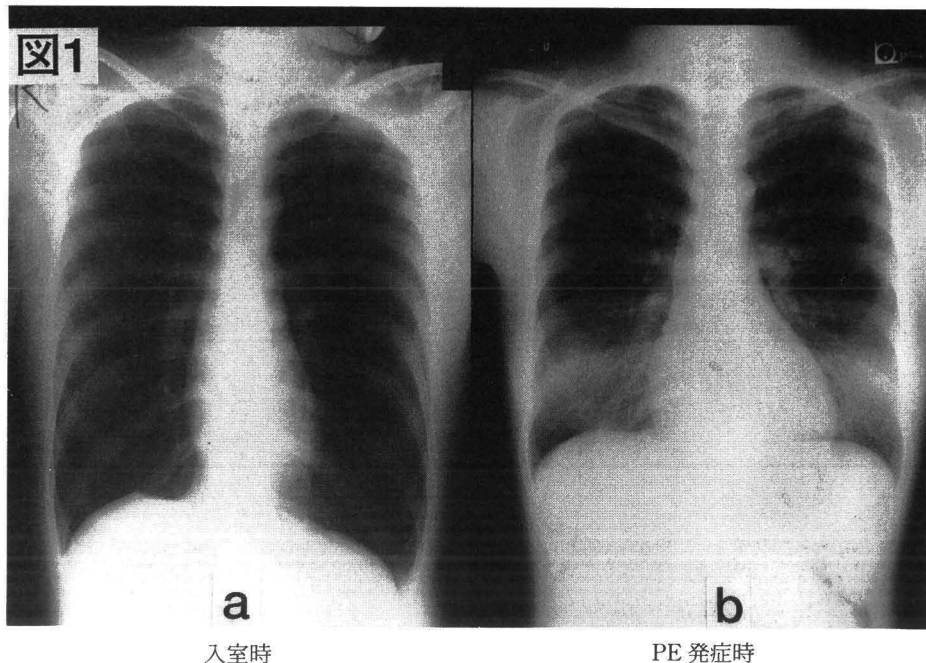
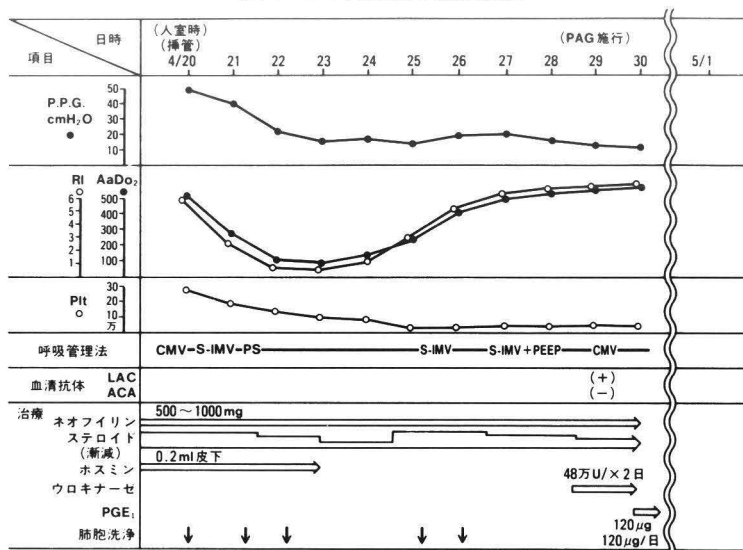


図 1 胸部X線写真

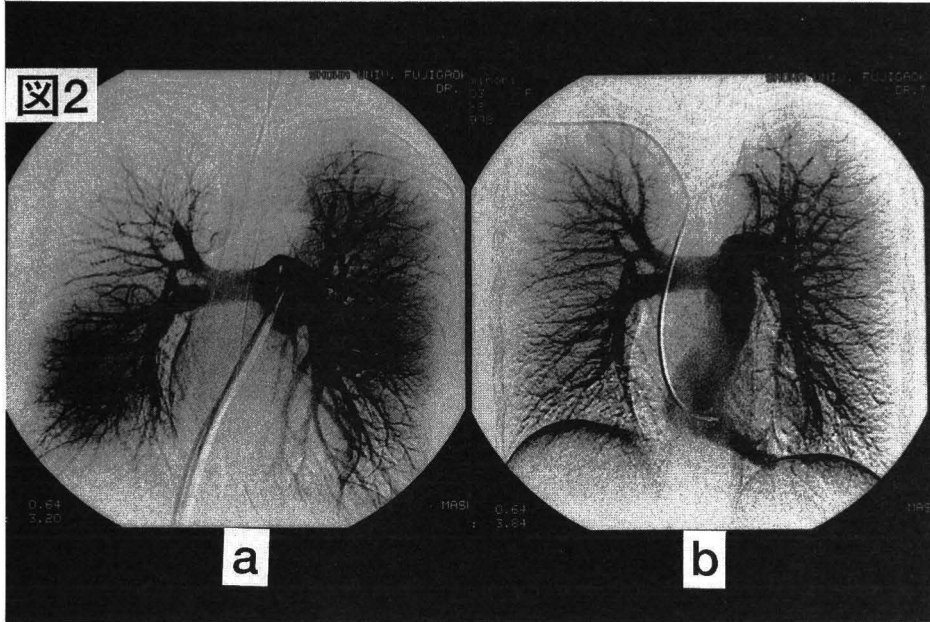
a は hyperlucent lung を呈し強い気道狭窄所見の有在を示唆している。
 b は気道収縮所見は改善し気腫状所見が消失していることが判る。

表 1 PE 発症後の臨床経過



ごろ、突然、胸部X線 (図 2b) や PPG に異常を認めないにも関わらず再び血液ガス所見が pH 7.525, PaO₂ 48.0torr, PaCO₂ 37.8torr, A-aDo₂

342, RI 7.1 (FI₂ 0.6) と悪化した。当初この病態を喘息の再発作と考えたが臨床症状や理学所見、右心カテで平均肺動脈圧の高値 (30mmHg)



PE 発症時

PE 治療後

図 2 肺動脈造影所見

a の PAG 所見では右上肺動脈の血流が著しく減少し，肺動脈に血栓の存在を示している。
 b は治療後の PAG であるが右上肺動脈の血流は完全に正常化していることが分る。

更に抗リン脂質抗体（以下 APA とする）であるループスアンチコアグラント（以下 LAC とする）が陽性であったことと血小板の減少 (8×10^4) から APS による肺塞栓（以下 PE）の発症を疑い確定診断のために肺動脈造影（PAG）を行った。

PAG 所見は図 2 a に示すように右上肺動脈は血流の減少による造影不良があり，右上肺動脈の閉塞が確認され PE を確認できた。治療は表 1 に示すように直ちにウロキナーゼ 48 万単位の静脈内投与を開始したが投与 2 回目以降，カテーテル穿刺部位より出血傾向が認められたためウロキナーゼを中止し，アルプロスタジル（PGE 1）に変更して治療を続行した。

表 2 は PE 発症後の経過表であるがウロキナーゼ，アルプロスタジル投与後，血小板も 10×10^4 以上に増加し，血液ガス所見や肺泡の酸素化能も改善し呼吸管理法も CMV から IMV, PS,

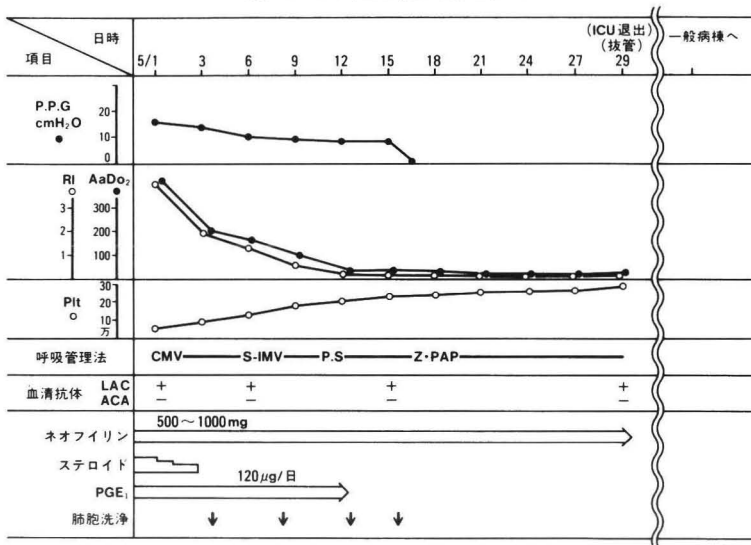
ZPAP（自発呼吸）となり入室 40 日目に抜管でき一般病棟に退出した。

センター退出時に撮影した PAG を図 2 b に示すが PE 発症時に認めた右上肺動脈閉塞による血流減少は消失し，血栓による閉塞所見が改善していることが判った。

考 案

APS⁵⁾⁶⁾ は検査所見で，APA である LAC や ACA，生物学的梅毒反応疑陽性（以下 BFP），クームス試験陽性，血小板減少等を示し臨床症状は血栓症，習慣流産，神経徴候，肺高血圧症，皮膚症状等が認められる疾患の総称であり，Hugehes³⁾ や Harris⁴⁾ らのグループにより提唱された症候群である。本症候群は，通常，若年発症の心筋梗塞や脳梗塞，原因不明の肺血栓や習慣流産などを呈する症例に発症し，全身性エリテマトーデス（以下 SLE）患者に代表される膠原病

表 2 PE 発症前の臨床経過



などに合併することが多い⁷⁾と報告されている。

今回、われわれが経験した症例は既往歴および臨床症状や自己免疫系検査を含めた検査所見から自己免疫疾患や悪性腫瘍、血栓性血小板減少性紫斑病、下肢の深部静脈血栓症などの基礎疾患がない気管支喘息症例で喘息症状が改善中に再び重篤な低酸素血症を生じた。当初、低酸素血症の原因を喘息の再発作と考えたが聴診での肺音に異常なく、人工呼吸器のPPGも5 mmHg以下であり喘息発作による呼吸障害は考え難く、また胸部X線写真所見からも肺泡や間質に重篤な障害を生ずる炎症、腫瘍などの疾患や気胸、胸水等の胸腔や縦隔疾患も考え難く原因の究明に困窮した。しかし低酸素血症が突然で肺および心疾患が否定的であったことから血管病変であるPEを強く疑い右心カテーテル検査を行ったところ平均肺動脈圧が高値であった。この結果からPEの存在がある程度確認された。次いでPEの原因究明の検討では臨床経過や検査所見から炎症、悪性新生物、膠原病、妊娠、臥床による下肢の深部血栓などの疾患は否定的であった。この様なPEの原因が不明な場合、最も考えなければならない疾患としてAPSがあり、直ちに免疫学的な検討を行ったところAPAであるLACが陽性であることが分った。以上の検査所見がHarris⁴⁾のAPSの診断基

準を満たしたためにPEの原因がAPSであることを確認した。また治療を施行するためPEの確定および質的診断の必要性からPAGを行ったところ右上肺動脈の閉塞所見を認めた。(LACは2年後の現在も陽性を持続している。)

現在までのところAPSは自己免疫疾患の中でもSLEに合併する頻度⁸⁾が高いと言われているが基礎疾患⁹⁾¹⁰⁾が全くないにも関わらずAPAが検出され、APSを発症する原発性のprimary APSも存在すると言われている。本例はそのprimary APSを強く示唆したがアレルギー的要素を持つ気管支喘息との関連性も全く否定できない。しかし現在までのところわれわれの症例を除いて喘息とAPSに対する報告がないために、そのメカニズムを解明することはできなかったが両者に関連があるアレルギー的機序(トロンボキサンなどのプロスタサイクリン系¹¹⁾)が関与しているのではないと思われるが、今後、更に検討して行きたいと考えている。APSの血栓形成機序については未だ結論を得るには到っていないが最近、プロテインCの活性化の抑制、PGI₂産生障害、トロンボキサンA₂放出、プラスミノゲンアクチベーター放出抑制、β₂-glycoprotein Iの抗凝固機能抑制などの説¹²⁾が考えられている。本症例においてはプロテイン系の測定しかできな

かったがプロテインCは183%（正常範囲，55～140%），Sが12.3 μg/ml（EIA法で正常範囲，6.6～11.5 μg/ml）と活性化は正常で有り残念ながら原因を特定することはできなかった。

現在までのところAPSの確立した治療法はなく血栓症の治療が最優先され特に再発性の動静脈血栓症に対する治療が重要で，抗凝血薬であるヘパリンやワルファリンあるいは抗血小板療法であるアスピリンが効果的であると言われている¹³⁾¹⁴⁾。本例ではPEに対して血栓溶解剤であるウロキナーゼ48万U/日を使用したが出血傾向を認めため，肺血管拡張と血小板の粘着・凝集抑制¹⁵⁾などを期待してアルプロスタジル（PGE₁）120 μg/日を投与したところ症状の改善を見た。しかし退院後外来において再発性の血栓症に対する予防薬であるアスピリンは薬剤誘発性喘息を考慮し，またワルファリンは患者の外来通院状況に問題があるために投与が難しく，ジピリダモールかチクロピジンの投与を検討している。

結 語

APSは膠原病の中でもSLEに多く発症するが，本例のように必ずしも膠原病と全く関連の無い疾患（今回は気管支喘息）にも発症するprimary APSも存在する。今後，原因が判らないPEが発症したときなどAPSを疑いAPA，BFP，プロテインC等を測定することは意義がある検査だと思われた。

文 献

- 1) Bierman CW : Pneumomediastinum and pneumothorax complicating asthma in children. *Amer J Dis Child* 114 42-50, 1967
- 2) Takeishi T, Nishima S, Kano S, et al : Air leak syndrome (ALS) as complication of asthma. *Acta Paediatr Jpn* 31 : 330-334, 1989
- 3) Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE : The anticardiolipin syndrome (Editorial). *J Rheumatol* 13 : 486-489, 1986
- 4) Harris EN, Gharavi EA, Boey ML, et al : Anticardiolipin antibodies : Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2 : 1211-1214, 1983
- 5) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV : Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11 : 591-609, 1985
- 6) Harris EN, Hughes GRV, Gharavi AE : Antiphospholipid antibodies : An elderly statesman dons new garments. *J Rheumatol*, 14(suppl) : 208, 1987
- 7) 松浦栄次, 小池隆夫 : 抗リン脂質抗体症候群. *感染・炎症・免疫* 23 : 101-109, 1993
- 8) Love P, Santoro SA : Ann Antiphospholipid Antibodies : Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med* 112 : 682-698, 1990
- 9) Rapaport SI, Feinstein DI : Lupus anticoagulant and other hemostatic problems. *Dubois Lupus Erythematosus (Third Ed)*. edited by Wallace DJ, Dubois EL, Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p 271-280
- 10) Asherson RA : A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 15 : 1742-1746, 1988
- 11) Barnes PJ : Inflammation. Pathogenesis of asthma. *Bronchial Asthma : Mechanisms and Therapeutics*. edited by Weiss EB, Stein M. Boston, Toronto, London, Little, Brown Co, 1993, p 80-94
- 12) 滝 正志 : 抗リン脂質抗体症候群と血栓症. *現代医療* 22 : 208-212, 1990
- 13) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV : Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11 : 591-609, 1985
- 14) Levine SR, Welch KMA : The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 44 : 876-883, 1987
- 15) Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al : Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E₁ in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 96 : 114-119, 1989