

〔症例〕 Addison 病を合併した抗リン脂質抗体症候群の 1 例

豊田 充孝* 斉藤 俊弘* 石出 猛史*
福田 利男* 高橋 正志* 稲垣 義明*

(平成 3 年 8 月 18 日受付, 平成 3 年 9 月 20 日受理)

要 旨

症例は 64 歳女性。昭和 61 年右下肢血栓症, 血小板減少を指摘されている。平成 2 年 10 月全身倦怠感・血圧低下のため旅行先の病院に入院。ショックおよび感染症に対する治療により改善した。検査結果から, Addison 病によるクリーゼ, 腎静脈直下からの下大静脈血栓症, 慢性腎不全と診断された。平成 3 年 2 月血栓症の精査および今後の治療方針を決める目的で当科に入院した。抗カルジオリピン抗体陽性・血栓症・血小板減少から, 抗リン脂質抗体症候群と診断され, Addison 病・慢性腎不全もその合併症であることが推定された。呼吸機能・動脈血ガスで異常が認められなかったにもかかわらず, 肺血流シンチグラムで血流の低下が認められた。治療は, Addison 病に対して hydrocortison, 血栓症に対して ticlopidine の内服を行った。Hydrocortison を減量しているが, 抗カルジオリピン抗体は陰性化の傾向にある。

Key words : 抗リン脂質抗体症候群, 血栓症, 血小板減少症, Addison 病, 肺血流シンチグラム

I. はじめに

カルジオリピン抗体をはじめとする抗リン脂質抗体陽性例で, 血栓症をおこしやすいことが指摘されている。本症候群により Addison 病・慢性腎不全・肺血栓症などの, 多彩な病像を示した例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例: 64 歳, 女性

主訴: 血栓症の精査および治療。

家族歴: 父親が肝臓癌で死亡 (77 歳)。母親が糖尿病および心不全で死亡 (68 歳)。娘が甲状腺の手術を受ける (疾患名不明)。

理学所見: 当科入院時特記すべきことなし。

既往歴・現病歴: 喫煙歴・排卵誘発剤の使用歴および習慣性流産の既往はない。

昭和 61 年以来毎年健康診断で血小板減少を, また時として, 梅毒血清反応陽性を指摘されている (図 1)。

昭和 61 年 11 月, 下肢疲労感および右膝周囲の浮腫を主訴として近医を受診。静脈造影の結果, 右大腿静脈血栓症と診断されたが, urokinase, warfarin の使用と弾性ストッキングの着用により, 症状の改善をみた (図 2)。

平成 2 年 10 月末旅行先の彦根市で, 背部痛, 下肢のだるさ, 喘鳴・呼吸困難・冷汗・血圧低下がみられ, 地元の病院に入院した。入院後, 熱発・下痢・全身の発赤・白血球増加・腎機能の低下がみられた。入院時の腹部 X 線 CT 検査で下大静脈血栓症が疑われた。精査と治療を目的として, 滋賀医科大学第 1 内科に転院した。ショックおよび感染症に対する対症療法により, 改善がみられたが, その後も電解質の異常が認められたため, 精査を行った結果 Addison 病による crisis と診断された (図 3)。¹²⁵I-adosterol による副腎シンチグラムでも, 両

* 千葉大学医学部内科学第三講座

Mitutaka TOYODA, Toshihiro SAITO, Takeshi ISHIDE, Toshio FUKUDA, Masashi TAKAHASHI and Yoshiaki INAGAKI: A Case of Antiphospholipid Antibody Syndrome with Addison Disease. The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280
Received August 18, 1991. Accepted September 20, 1991.

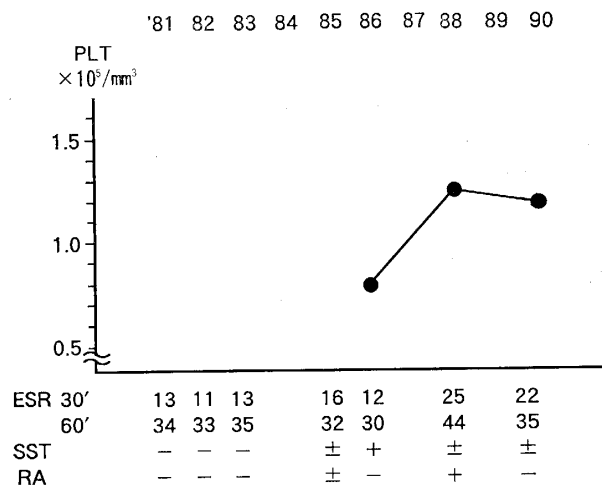


図 1. 人間ドック受診経過

血小板 (PLT) は1986年から低値を示している。また梅毒血清反応 (SST) も1985年から陽性化の傾向にある。

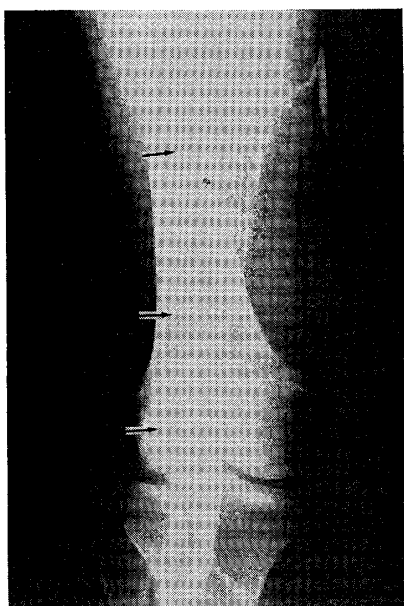


図 2. 右下肢静脈造影 (1986年国立千葉病院)

右大腿静脈は膝窩部付近から造影されない (矢印)。

側副腎での取り込みがみられないため、hydrocortison 100mg で治療を開始した。

Digital subtraction angiography (DSA) による検査では、腎静脈直下から下大静脈の閉塞が認められた。抗カルジオリピン抗体が陽性であることから膠原病も疑われた (表1)。

居住地の病院で治療を継続するために当科に転院した。

抗カルジオリピン抗体陽性 (IgM, IgG), lupus anti-

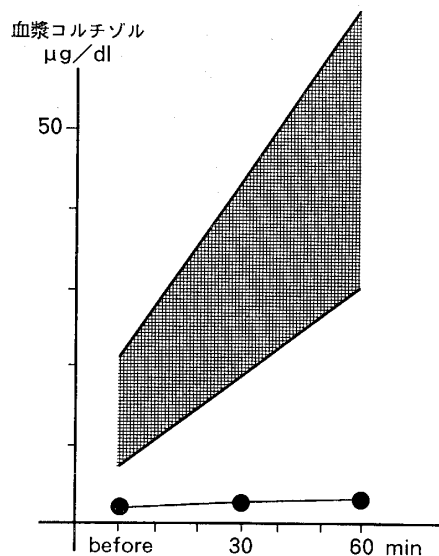


図 3. Rapid ACTH 試験 (滋賀医科大学第1内科)

血中コルチゾールの上昇はみられない。
(■ 正常反応域)

表 1. 滋賀医科大学第1内科転院時血液所見 (1990年11月15, 16日)

RBC $361 \times 10^4/\text{ml}$, WBC $2700/\text{ml}$, plt $3.7 \times 10^4/\text{ml}$, CRP 17.2 mg/dl, ESR 135 mm (60 min), TP 6.4 g/dl, Alb 2.5 g/dl, GOT 21 IU/dl, GPT 20 IU/dl, LDH 472 IU/dl, LAP 182 IU/dl, γ -GTP 47 IU/dl, creat 6.2 mg/dl, BUN 30 mg/dl, Na 120 mEq/l, K 5.4 mEq/l, Cl 89 mEq/l, C_3 81 mg/dl, C_4 12 mg/dl, LE 細胞現象(-), 抗 DNA 抗体(-), 抗副腎質抗体(-), 抗カルジオリピン抗体: IgG 0.6, IgM 2.5

汎血球減少症・腎機能障害・低 Na 血症・カルジオリピン抗体陽性 (IgM分画) が認められる。この時点では抗 DNA 抗体は陰性である。

coagulant 陽性, 血小板減少症, 血栓症がみられることから, 抗リン脂質抗体症候群と診断された (表2)。

X線 CT, MRI, DSA, 直接動脈穿刺による造影, 腎シンチグラムによる検査の結果から, 動脈系には閉塞は認められなかった。大静脈およびその主分岐には以下のような所見が認められた (図4)。(1) 上大静脈には異常は認められなかった。(2) 下大静脈は右腎静脈直下から狭窄が認められ, 左腎静脈の下方から右大腿静脈にかけての完全閉塞と, その周囲に細い側副路が多数認められた。左大腿静脈には閉塞はみられなかった。(3) 右腎静脈の下大静脈合流部における強度の狭窄と, 左腎静脈の狭窄がみられ, 側副路が多数認められた。(4) 腎動脈

表 2. 当科入院時検査所見

RBC 333×10^4 /ml, Hb 10.4 g/dl, Hct 31.0%, WBC 7300/ml, plt 7.5×10^4 /ml, Creat 1.3 mg/dl, BUN 24 mg/dl, UA 3.4 mg/dl, Na 140 mEq/dl, K 4.6 mEq/dl, Cl 105 mEq/dl, ESR 18 mm (60 min), CRP <0.2 mg/dl, RA (－), 寒冷凝集 512, 直接クーモス (－), 間接クーモス (－),
 C₃ 48 mg/dl, C₄ 6 mg/dl, CH 50 1.4 U/ml, 抗 DNA 抗体 28.18 U/ml, TPHA (－),
 RRR 2, lupus anticoagulant (+), 抗カルジオリピン抗体: IgG 1.4, IgM 2.0, PT 13.2 sec, APTT 50.9 sec, フィブリノーゲン 204 mg/dl, FDP 3.68 μ g/dl, D-D-ダイマー <0.01 μ g/ml, アンチトロピンⅢ 140% α_2 プラスミンインヒビター 124%,
 プラスミノーゲン 103%, PIC/E 0.7 μ g/ml, TAT/E 1.2 ng/ml, プロテイン S 7.3 μ g/ml, プロテイン S 抗原量 59%, プロテイン C 活性 192%, プロテイン C 抗原量 236%,
 コルチゾン 0.05 μ g/dl, アルドステロン 48 pg/ml, ACTH 65 pg/ml,
 尿中エピネフリン 0.96 μ g/dl, ノルエピネフリン 57.3 μ g/dl, (デカドロン内服中)
 尿: 糖 (－), 蛋白 (－), 潜血 (－), クレアチニンクリアランス 36.9 ml/min.
 呼吸機能: FVC 2210 ml (91.7%), 1630 ml (84.9%)
 動脈血液ガス: pH 7.45, pCO₂ 35.2 mmHg, pO₂ 96.0 mmHg, BE -0.4 mmol/l, O₂SAT 97.6%,
 マントー反応 (－)

血小板減少, 寒冷凝集反応・抗 DNA 抗体・lupus anticoagulant・カルジオリピン抗体の陽性, C₃・C₄・CH 50 の低値, APTT の延長・プロテイン C 活性の増大が認められた。
 デキサメサゾン内服中の血中コルチゾル・尿中エピネフリンは低値を示した。

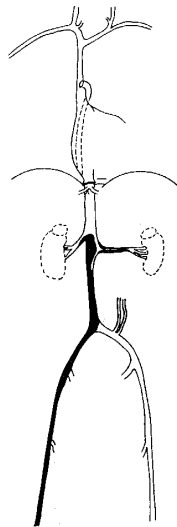


図 4. 血栓推定部位

腎静脈より上方の主要静脈には血栓を疑わせる所見はみられなかった。

造影時に副腎静脈は見い出されなかった。

肺血流シンチグラムでは、右肺 S2 および左肺 S9 領域における血流低下が認められた (図5)。肺動脈造影では明らかな狭窄は認められず、肺動脈圧も正常であった。

治療経過 (図6): 下大静脈および右大腿静脈については、血栓が器質化していることが推定されるため、外科

的治療は適応がないと考えられた。血液凝集能抑制を目的として、ticlopidin の内服を行った。Warfarin については、過去にアレルギー歴があるために用いられなかった。本症候群および Addison 病に対する治療を目的として、hydrocortison の内服治療を行った。経過中に出現した高血圧には calcium antagonist を用いた。

経過良好のため現在外来で経過観察中である。

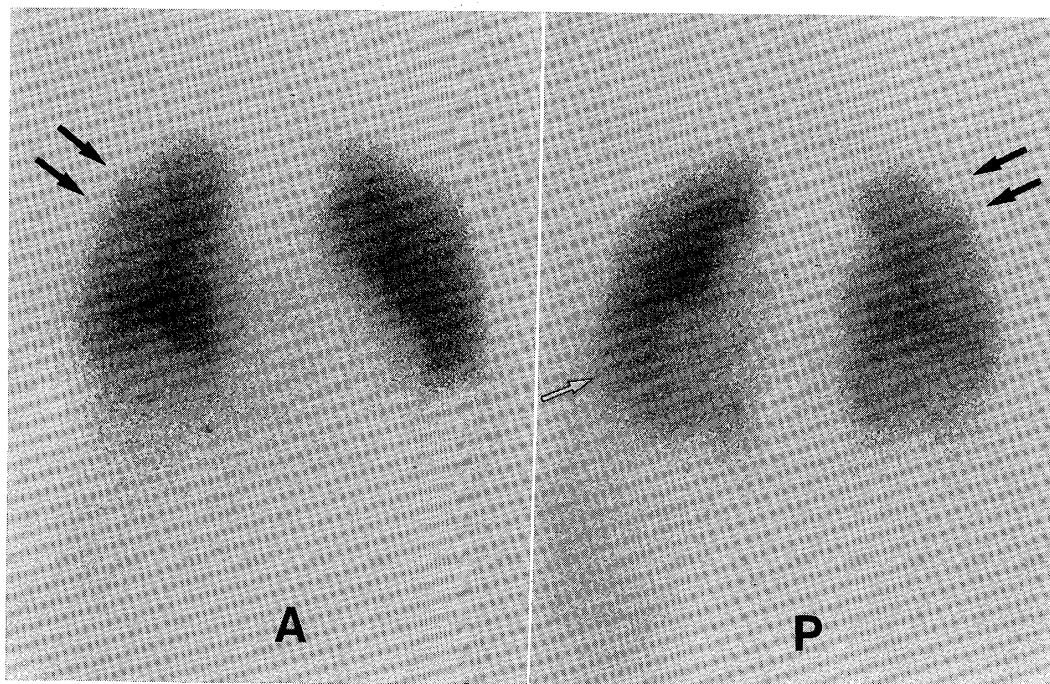
III. 考 察

抗リン脂質抗体症候群は、Harris ら¹⁾ により、抗カルジオリピン抗体などの抗リン脂質抗体陽性例で、静脈血栓症・血小板減少症・lupus anti-coagulant を高率に認めることから提唱された症候群であり、近年本邦でも報告がみられる。

本例では 1) 診断の指標および血栓の検索, 2) Addison 病の合併, 3) 治療の指標について考察を行う。

1) 血栓および塞栓によると考えられる臨床症状が出現した場合には、本症候群も一応疑ってみるべきであろう。動脈の狭窄および閉塞では、症状が容易に出現することが予測されるが、静脈系では側副路が豊富であることから、症状が容易には発現しにくいかもしれない。

血栓の検索に関して、本例では、呼吸機能・動脈血ガス分析でも異常が認められなかったにもかかわらず、肺血流シンチグラムで初めて見出せた。従って、本症候群



A : 正面像

P : 後面像

図 5. 肺血流シンチグラム

右肺 S2 の領域 (→), 左肺 S9 の領域 (⇨) で血流低下が認められた。

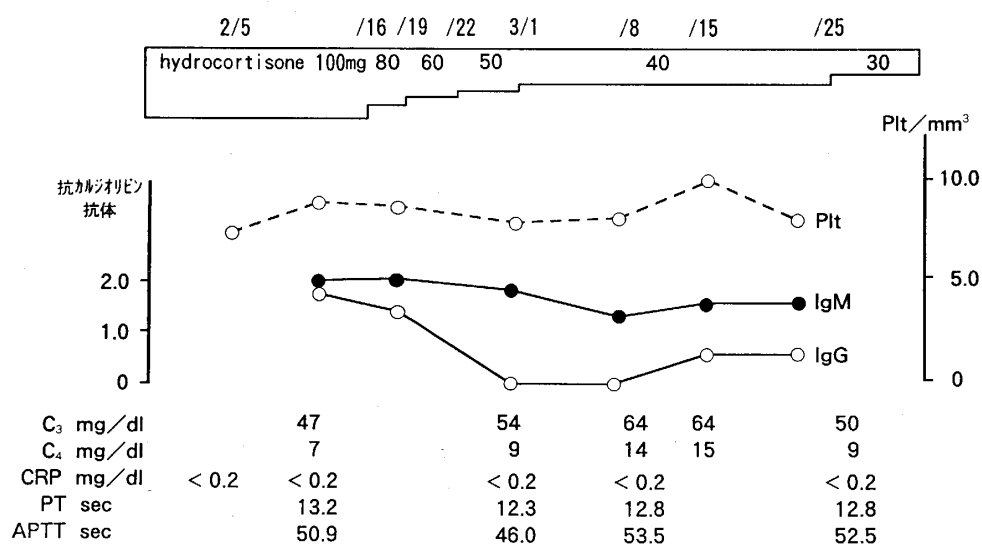


図 6. 当科入院時治療経過

Hydrocortison を減量したが, 抗カルジオリピン抗体 (○—○ IgG, ●—● IgM) は低下傾向がみられた。この間 APTT は延長し, 血小板 (plt) も低値のままである。

では, 可能な限り全身の血栓の検索を行うべきであろう。

健康診断の screening 検査で, 血小板減少あるいは梅毒血清反応陽性がみられた場合にも本症候群を疑ってみるべきであろう。

2) Addison 病は, 本例で発見の契機となった疾患で

あるが, 副腎皮質・髄質の機能低下がみられたこと, 副腎静脈が描出されないことから, 抗リン脂質抗体症候群の一部として, 副腎静脈血栓症によって発症したものと考えられた。本症候群で腎静脈は血栓好発部位²⁾であるにもかかわらず, Addison 病の合併例の報告はあまりみられない。

Kaufman³⁾ は、副腎静脈血栓症による副腎の広汎な壊死により、sudden death をおこした例を報告している。腎静脈血栓症を伴った例では、副腎機能も考慮におべくきであろう。

3) 治療は、血栓に対しては抗凝固療法が行われ、原疾患の治療には、steroid 剤を用いている例が多いが、その評価はまだ定まっていない。本例では、steroid 投与量を減量しているにもかかわらず、カルジオリピン抗体は低下しており、自然経過と考えられる。この他にも danazol⁴⁾ の使用例、あるいは血漿交換療法⁵⁾ を行った例の報告もみられる。

治療効果を判断する指標として何が適切かという問題がある。本例の経過では、原疾患の本態に関与すると考えられている抗カルジオリピン抗体⁶⁾ は正常化しても、血小板は正常以下のままである。また、止血・凝固系の paramater である APTT・D-D ダイマーなどにも解離がみられる。従って、現時点では、これらの指標の正常化に努めながら、血管造影などで新たな血栓形成の有無を確認しつつ、治療をすすめていくべきであろう。

本症候群は SLE との合併が知られている。本例でも補体価の低値、抗 DNA 抗体が陽性であることから、今後 SLE の発症にも注意をするべきと考えられる。

資料を提供していただいた、国立千葉病院循環器科西沢直氏、滋賀医科大学第1内科稗田弘一氏に深謝する。

SUMMARY

The case is a 64 year-old female who was diagnosed as having thrombosis of right lower extremity and thrombocytopenia in 1986. In October 1990, while traveling, she suffered general malaise and drop of systolic blood pressure. At

that time, she underwent diagnosis for crisis of Addison's disease, thrombosis of the inferior vena cava and chronic renal failure. In February 1991, for the purpose of treatment and diagnosis, she was admitted to the The Third Department of Internal Medicine of Chiba University Hospital. She was diagnosed as having anti-phospholipid antibody syndrome, comprising venous thrombosis and thrombocytopenia. Addison's disease and renal failure were considered to have been caused by the thrombotic syndrome. Respiratory functions and arterial blood gas analysis were normal, but some abnormality in pulmonary scintigram method. The patient was treated with hydrocortison, ticropidin and calcium blocker. Despite reduction in hydrocortison, anticardiolipin antibody tended to diminish.

文 献

- 1) Hughes GRV, Harris NN and Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* **13**: 486-488, 1986.
- 2) Lechner K: Lupus anticoagulants and thrombosis. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen HR, Arrout J. eds. pp.527-547. Leuven University Press, Belgium, 1987.
- 3) Kaufman G: Adrenal cortical necrosis. *Arch Pathol* **97**: 395-398, 1974.
- 4) 棟方正樹, 村田有志, 工藤育男他: SLE を基礎とした抗リン脂質抗体症候群の3例. *日内誌* **80**: 114-115, 1991.
- 5) 藤田 新, 津田裕二, 橋本博史, 広瀬俊一: 抗リン脂質抗体症候群に対する血漿交換療法. 厚生省特定疾患自己免疫疾患平成元年度報告書. 382-385, 1991.
- 6) Harris NE: What is true antigen for anti-phospholipid antibodies? *Lancet* **336**: 1505-1506, 1990.