

## 溶血性貧血を合併し直接クームス試験陽性を示した大動脈弁狭窄および僧帽弁閉鎖不全症の1例

## Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation Complicated by Hemolytic Anemia and Positive Direct Coombs Test: A Case Report

田村親史郎  
北岡 裕章  
山崎 直仁  
大川 真理  
久保 亨  
松村 敬久  
古野 貴志  
高田 淳  
西永 正典  
笹栗 志朗\*  
土居 義典

Shinjiro TAMURA, MD  
Hiroaki KITAOKA, MD, FJCC  
Naohito YAMASAKI, MD  
Makoto OKAWA, MD  
Toru KUBO, MD  
Yoshihisa MATSUMURA, MD, FJCC  
Takashi FURUNO, MD  
Jun TAKATA, MD, FJCC  
Masanori NISHINAGA, MD  
Shiro SASAGURI, MD\*  
Yoshinori DOI, MD, FJCC

### Abstract

A 83-year-old man was admitted because of heart failure due to severe aortic stenosis and mitral regurgitation secondary to chordal rupture of the anterior leaflet. Mild anemia and elevated serum lactate dehydrogenase were present with reticulocytosis and haptoglobinemia. Direct Coombs test was positive. Coexistence of autoimmune hemolytic anemia was identified, but the main cause of his hemolysis was thought to be mechanical hemolysis due to stenotic valve and/or ruptured chordae because of the presence of red cell fragmentation. The patient successfully underwent double valve replacement. Improvement of anemia was coupled with reduction of the serum lactate dehydrogenase level. Valvular shear stress on the red cells and reduction of red cell deformability secondary to autoimmune hemolytic anemia were thought to be responsible for his hemolysis.

J Cardiol 2005 Sep; 4(3): 119-124

### Key Words

■Valvular disease      ■Mitral regurgitation      ■Complications (hemolytic anemia)

### はじめに

人工弁置換あるいは弁形成術後の溶血性貧血の合併はよく知られているが、自己免疫性溶血性貧血の報告は少ない。今回、我々は大動脈弁狭窄および僧帽弁閉鎖不全症に溶血性貧血を合併し、その機序が自己免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic ane-

mia: AIHA)と、弁狭窄あるいは弁逸脱による機械的溶血の複合機序が考えられた1例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例 83歳, 男性  
主 訴: 呼吸困難。

高知大学医学部 老年病科・循環器科, \*外科: 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

Departments of Medicine and Geriatrics, and \* Cardiovascular Surgery, Kochi Medical School, Kochi

Address for correspondence: DOI Y, MD, FJCC, Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Kohasu, Oko-cho, Nankoku, Kochi 783-8505; E-mail: ydoi@med.kochi-u.ac.jp

Manuscript received December 20, 2004; revised February 23, 2005; accepted March 1, 2005



**Fig. 1** Chest radiograph on admission showing bilateral pleural effusion and pulmonary congestion

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 20歳時に虫垂炎手術, 80歳時に心不全.

現病歴: 80歳時に弁膜症による心不全により近医に入院歴がある. 今回, 約1週間前より労作時の息切れが出現し, 徐々に増悪し, さらに夜間起坐呼吸が認められるようになったため, 当科に紹介入院となった.

身体所見: 身長156cm, 体重58kg. 血圧110/46mmHg, 脈拍100/min, 整. 体温36.6℃. 頸静脈の怒張が認められる. 心音は 音を聴取, 心尖部に Levine / 度の全収縮期雑音を聴取, 胸骨右縁第2肋間に Levine / 度の収縮期駆出性雑音を聴取. 肺野は両側湿性ラ音を聴取. 腹部は特記すべき所見なし. 脾腫なし. 下肢浮腫は認められず. 頸部・腋下・鼠径リンパ節の腫脹なし.

胸部X線写真所見: 心胸郭比は68%で, 両側胸水と肺うっ血が認められた(Fig. 1).

入院時心電図所見: 心拍数100/minの洞性頻脈, 左室肥大を呈していた.

臨床検査所見: 正球性正色素性貧血と著明な乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase: LDH 上昇が認められ, LDH アイソザイムは各分画で上昇していた. また, 直接クームス試験は陽性を示し, ハプトグロビンの著明な低値も認められた(Table 1).

経胸壁心エコー図所見: 左室径は正常範囲(左室拡張末期径53mm, 左室収縮末期径32mm)で過収縮を

**Table 1** Laboratory data on admission

Blood cell count		Blood chemistry	
RBC	319 × 10 <sup>4</sup> /μl	T-BIL	2.0 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	I-BIL	1.5 mg/dl
Ht	30.6%	AST	59 IU/l
MCV	96 fl	ALT	17 IU/l
MCH	32.3 pg	LDH	1,173 IU/l
MCHC	33.7%	LDH1	483 IU/l (80-180)
WBC	4,900/μl	LDH2	507 IU/l (34-86)
Plt	15.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	LDH3	191 IU/l (25-66)
Reticulocyte	4.1%	LDH4	51 IU/l (7-32)
Immunological findings		LDH5	38 IU/l (5-34)
Direct Coombs test	(+)	Fe	59 μg/dl (80-180)
Indirect Coombs test	(-)	TIBC	255 μg/dl (270-436)
Sugar water test	(-)	Ferritin	257 ng/ml (40-480)
HAM test	(-)	Haptoglobin	4 mg/dl (19-170)

( ) normal range.

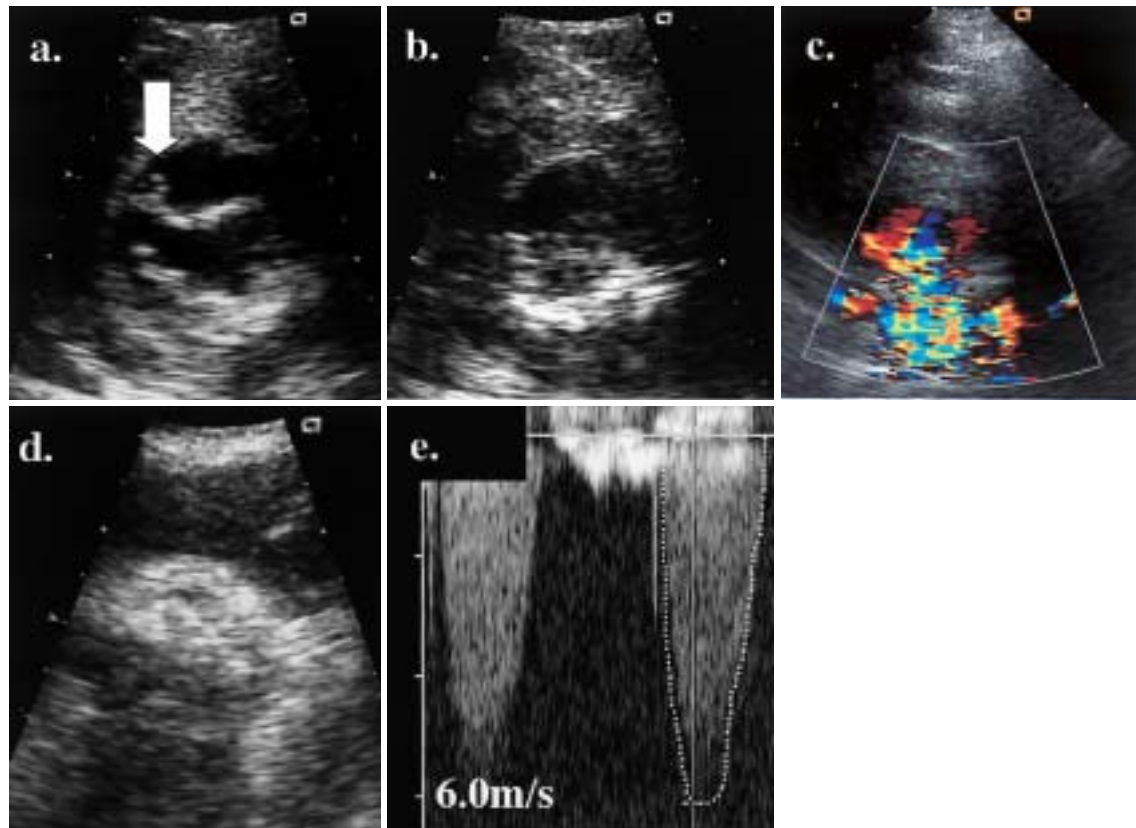
示し, 左房径は軽度拡大(53mm)していた. 僧帽弁は腱索断裂による広範な前尖の逸脱を示し, 僧帽弁逆流は高度であった. 著しい僧帽弁輪石灰化も認められた. 大動脈弁は三尖で高度石灰化を伴い, 最大血流速度6.08 m/sec, 最大圧較差148 mmHg, 平均圧較差92 mmHgと高度の大動脈弁狭窄症が疑われた(Fig. 2). 大動脈弁逆流は中等度であった.

心臓カテーテル検査(第14病日)所見: 肺動脈楔入圧の上昇(平均20 mmHg)とv波の増高(28 mmHg)が認められ, 心係数は軽度低下(2.19 l/min/m<sup>2</sup>)していた. なお, 肺動脈圧は31/17 mmHg(平均25 mmHg)であった.

冠動脈には有意狭窄は認められなかった. なお, 全身状態不良のため, 左室造影および左室-大動脈弁の圧較差計測は行わなかった.

経過: 本例の当院入院以前の心疾患および貧血の経過は明らかでないが, 比較的落ち着いていた病状が急速に悪化したことから, 以前より存在した高度の大動脈弁狭窄症に, 腱索断裂による急性僧帽弁逆流が新たに加わったため, 心不全をきたしたものと推定された. 貧血が少なからず心不全に関与した可能性も疑われた. 酸素と利尿薬投与により心不全は比較的速やかに改善した.

大動脈弁, 僧帽弁はともに弁置換術あるいは弁形成術の絶対的適応と考えられたため手術施行にあたり, LDH持続高値および貧血の精査を行った. LDHは術



**Fig. 2** Transthoracic echocardiograms

- a*: Parasternal short-axis view showing ruptured chordae tendineae( *arrow* )  
*b*: Parasternal short-axis view showing prolapse of the anterior mitral leaflet.  
*c*: Parasternal short-axis view with color imaging showing massive mitral regurgitation.  
*d*: Parasternal short-axis view showing severely calcified tricuspid aortic valve.  
*e*: Doppler echocardiogram showing increased peak systolic pressure gradient across the aortic valve.

前経過を通じて1,000 - 1,100 IU/l と持続高値を示し、貧血は入院中にヘモグロビン8.5 - 9.0 g/dlまで進行が認められた。貧血は正球形正色素性であり、網状赤血球の増加、ハプトグロビン低下、LDH高値より溶血性貧血が疑われた。なお、便潜血は陰性であった。LDH高値についての検索では悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍などの関与は否定的であった。溶血性貧血の原因としては直接クームス試験陽性・間接クームス試験陰性であり、AIHAが疑われた。なお、溶血性貧血の原因となりうる薬剤の内服歴は認められず、膠原病の存在も否定的であった。また、寒冷凝集素症を思わせる病歴はなく、HAM試験、sugar water試験ともに陰性であった。

AIHAの診断のもと、プレドニゾロン20 mg/dayの内服を開始した。約2週間の投与にもかかわらず、有意な貧血の改善はみられず、網状赤血球の低下も認めら

れなかった。AIHAとしては非典型的な経過であるため、末梢血血液像の再検を行ったところ、破碎赤血球が認められた(Fig. 3)。狭窄弁あるいは逸脱弁による機械的溶血の存在が強く疑われたため、プレドニゾロンを10 mg/dayまで減量し、入院44日目に大動脈弁(St. Jude Medical #23)および僧帽弁(Carbo Medics #25)の人工弁置換術を施行した。

術中所見では、僧帽弁前尖は腱索断裂により広範に逸脱し、著しい僧帽弁輪の石灰化を伴っていた。大動脈弁は三尖で、ともに高度の石灰化が認められ、とくに右冠尖と左冠尖の硬化が著明であった。術中、濃厚赤血球22Uの輸血を行った。自己血輸血は施行しなかった。

術後経過はFig. 4に示す通り、貧血は改善し、新たな溶血発作は認められなかった。網状赤血球やLDHの推移から、溶血の主原因としては弁狭窄あるいは弁

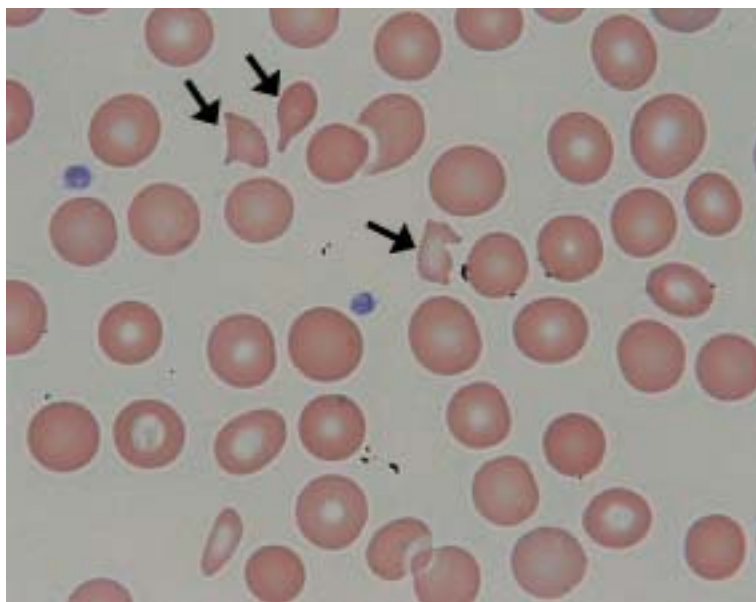


Fig. 3 Peripheral blood smear( Wright stain, × 400 )demonstrating red cell fragmentation( arrows )

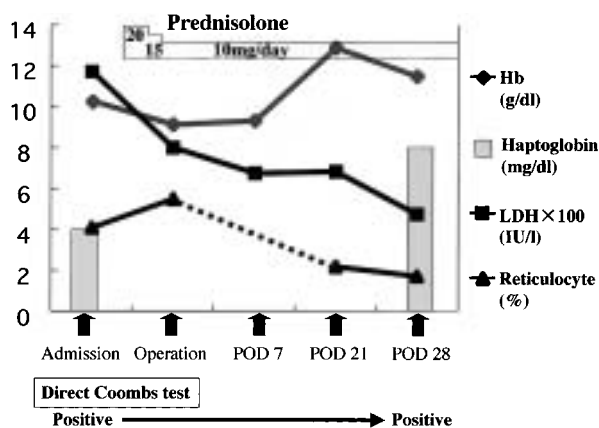


Fig. 4 Clinical course

After double valve replacement, anemia improved together with reduction of serum LDH level.  
POD = post-operative day ; Hb = hemoglobin ;  
LDH = lactate dehydrogenase.

逆流による機械的な機序と推定される．直接クームス試験は術後も陰転化しなかった．

本例は83歳と高齢であり，術後のリハビリテーションに時間を要したが，心不全は完全にコントロールされ，術後52日目に退院となった．

### 考 察

心疾患に合併した溶血性貧血としては人工弁置換術後の発症が最もよく知られている．僧帽弁形成術後<sup>1-4)</sup>，感染性心内膜炎に伴う症例<sup>5-9)</sup>，あるいは閉塞

性肥大型心筋症<sup>8,9)</sup>の症例も報告されている．一方，自己弁では教科書的には大動脈弁狭窄症あるいは僧帽弁腱索断裂において破碎赤血球の出現がみられ，軽度の溶血性貧血は起こりうるとされているが<sup>10)</sup>，臨床的意義を有する溶血性貧血の報告<sup>11)</sup>は少ない．Jacobsonら<sup>12)</sup>は大動脈弁の圧較差が50mmHg以上で血管内溶血が起こりやすくなると報告している．しかし，当科における中等症以上の大動脈弁狭窄症47例(最大弁血流速度 $5.19 \pm 0.71$  m/sec，最大圧較差 $109 \pm 28$  mmHg，平均圧較差 $61 \pm 15$  mmHg)の検討では溶血性貧血の合併は皆無である．この47例の中には本例を上回る圧較差を有する例が6例含まれており，単に大動脈弁の狭窄度のみが機械的溶血の要因とは考えにくい．本例では僧帽弁の腱索断裂による逆流も加わったことが溶血に関与している可能性もある．Garciaら<sup>13)</sup>は僧帽弁の人工弁置換術後に逆流が残存し，再手術を要した症例を溶血合併例および非合併例に分けて検討し，ずり応力との関係を論じている．

溶血合併例の特徴として，1) 逆流ジェットが余剰腱索あるいは人工弁と弁輪組織の間隙により分断される場合，2) 急速に流速を減じるような構造物，主として左心耳に衝突する場合，3) 逆流口が非常に狭く，逆流口で加速する場合，を挙げている．一方，非合併例においては，逆流口が広く，逆流ジェットが流速を減じながら左房壁を上行するという特徴がみられた．本例は自己弁であるが，同様の機序により溶血をきた

した可能性も考えられる。すなわち、高度の逆流ジェットが左房壁に衝突することにより溶血を生じた可能性が推定される。

一方、直接クームス試験陽性から、AIHAの存在が疑われる。ただ、一般的にはAIHAのステロイドに対する反応性は良好で、投与後数日、遅くとも1週間以内に貧血は改善傾向を示すとされる<sup>10)</sup>。本例ではステロイド投与に対する反応性が乏しく、AIHAを溶血性貧血の主原因と考えることは困難と思われた。ただし、溶血に至る機序についてはAIHAにおける抗赤血球自己抗体結合赤血球が脾臓を中心とするマクロファージに貪食され、赤血球が球状変化および変形性(deformability)の低下を示し、これが狭窄弁あるいは逸脱弁による溶血を助長した可能性が高い。

心疾患に伴う溶血性貧血では通常、直接クームス試験は陰性であるが<sup>10)</sup>、Huangら<sup>5)</sup>は直接クームス試験が陽性を示した右心系の感染性心内膜炎の1例を報告している。また、Hsuら<sup>7)</sup>も同様の幼児例を報告している。いずれの症例においても末梢血に破碎赤血球が認められており、心腔内あるいは弁に付着した疣贅による血液の乱流が溶血の原因と考えられた。また、Huangらの症例は感染性心内膜炎の術後に直接クーム

ス試験が陰転化していることから、感染性心内膜炎に伴う抗赤血球自己抗体の産生が疑われ、これも溶血性貧血の一因になっているものと思われた。我々の症例は以前よりAIHAを有していたかどうかは定かでないが、感染性心内膜炎の合併はなく、また、AIHAの原因となる薬剤の投与歴や膠原病・悪性腫瘍も否定され、二次的な抗赤血球自己抗体の産生は否定的と思われた。退院時には直接クームス試験は陰転化していないが、今後、少量のステロイド内服を続けながら、経過観察していく予定である。

なお、AIHA合併心疾患における開心術に際しては、1) 十分量のステロイドを投与し、貧血を改善したのちに手術を行う、2) 輸血に際して自己血輸血を可能な限り行う、3) 術後も十分なステロイドを投与する、4) nafamostatやaprotininなどの抗炎症薬の投与を検討する、などの対策が推奨されている<sup>14,15)</sup>。

## 結 語

大動脈弁狭窄および僧帽弁閉鎖不全症に溶血性貧血を合併した1例を報告した。溶血の原因としてAIHAによる赤血球膜の変形性の低下と、狭窄弁あるいは逸脱弁による機械的溶血の複合機序が考えられた。

## 要 約

症例は83歳、男性。呼吸困難を主訴に心不全により入院。高度の大動脈弁狭窄症に腱索断裂による高度の僧帽弁閉鎖不全症を伴っており、ともに手術適応と考えられた。入院時より貧血、高乳酸脱水素酵素血症が認められ、網状赤血球増加およびハプトグロビン低下より溶血性貧血と診断した。直接クームス試験は陽性であり、自己免疫性溶血性貧血が疑われた。しかし、ステロイド治療に対する反応がみられず、末梢血中の破碎赤血球の所見と合わせ、弁膜症による機械的溶血の関与が強く疑われた。入院44日目に大動脈弁および僧帽弁の人工弁置換術(機械弁)を施行した。術後、貧血の改善および網状赤血球の低下とともに乳酸脱水素酵素も正常範囲に回復した。溶血の原因として自己免疫性溶血性貧血による赤血球膜の変形性の低下と、狭窄弁あるいは逸脱弁による機械的溶血の複合機序が考えられた。

*J Cardiol 2005 Sep; 46(3): 119-124*

## 文 献

- 1) Lam BK, Cosgrove DM, Bhudia SK, Gillinov AM: Hemolysis after mitral valve repair: Mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 191-195
- 2) Doi YL, Matsumura Y, Yabe T: Haemolytic anaemia after mitral valve repair. *Lancet* 1996; **347**: 1330-1331
- 3) Yeo TC, Freeman WK, Schaff HV, Orszulak TA: Mechanisms of hemolysis after mitral valve repair: Assessment by serial echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 717-723
- 4) Upalakalin JN, Uhl L, Burger AJ: Mitral valve-induced microangiographic hemolytic anemia. *Transfusion* 2002; **42**: 1105
- 5) Huang HL, Lin FC, Hung KC, Wang PN, Wu D: Hemolytic anemia in native valve infective endocarditis: A case report and literature review. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 400-403

- 6) Nishiura T, Miyazaki Y, Oritani K, Tominaga N, Tomiyama Y, Katagiri S, Kanayama Y, Yonezawa T, Tarui S, Yamada T, et al: Aspergillus vegetative endocarditis complicated with schizocytic hemolytic anemia in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1986; **76**: 60 - 62
- 7) Hsu CM, Lee PI, Chen JM, Huang LM, Wu MH, Chiu IS, Lee CY: Fatal Fusarium endocarditis complicated by hemolytic anemia and thrombocytopenia in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 1146 - 1148
- 8) Solanki DL, Sheikh MU: Fragmentation hemolysis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *South Med J* 1978; **71**: 599 - 601
- 9) Maeda T, Ashie T, Kikui K, Fukuyama S, Yamaguchi Y, Yoshida, Shimamoto K, Iimura O: Fragmentation hemolysis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and mitral valve prolapse. *Jpn Circ J* 1992; **56**: 970 - 974
- 10) Harrison's Principles of Internal Medicine (ed by Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al), 12th Ed. McGraw-Hill, New York, 1991; pp 1531 - 1543
- 11) Tsuji A, Tanabe M, Onishi K, Kitamura T, Okinaka T, Ito M, Isaka N, Nakano T: Intravascular hemolysis in aortic stenosis. *Intern Med* 2004; **43**: 935 - 938
- 12) Jacobson RJ, Rath CE, Perloff JK: Intravascular haemolysis and thrombocytopenia in left ventricular outflow obstruction. *Br Heart J* 1973; **35**: 849 - 854
- 13) Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Thomas JD, Griffin BP: Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation: Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 399 - 406
- 14) Onoe M, Magara T, Yamamoto Y: Cardiac operation for a patient with autoimmune hemolytic anemia with warm-reactive antibodies. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 351 - 352
- 15) Hayashi Y, Ohtani M, Soma T, Sasako Y: Aortic valve replacement for a patient with warm-reactive autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **22**: 1026 - 1028