

抗リン脂質抗体陽性を呈した産褥性心筋症の1例

Peripartum Cardiomyopathy With Antiphospholipid Antibody: A Case Report

妹尾 篤史
阪本 宏志
田中 康之
森 力
八木 秀憲
望月 正武
三川 秀文*

Atsushi SEO, MD
Hiroshi SAKAMOTO, MD
Yasuyuki TANAKA, MD
Chikara MORI, MD
Hidenori YAGI, MD
Seibu MOCHIZUKI, MD, FJCC
Hidefumi MIKAWA, MD*

Abstract

A 32-year-old woman tested positive for lupus anticoagulant when she had fever of unknown origin at 18 weeks of pregnancy. Sixteen days after a normal delivery at 35 weeks, she developed dyspnea and was hospitalized with heart failure. Chest radiography showed severe pulmonary edema. Echocardiography showed dilation and diffuse hypokinesis of the left ventricle. The diagnosis was peripartum cardiomyopathy. The patient responded to diuretic and vasodilator therapy. Endomyocardial biopsy revealed mild myocardial degeneration and interstitial fibrosis. Heart failure due to coronary microthrombosis has been indicated in patients with antiphospholipid antibodies, suggesting such a relationship in this case.

J Cardiol 2006 May; 47(5): 261-266

Key Words

■Cardiomyopathies, other (peripartum) ■Antibodies (antiphospholipid)
■Heart failure ■Echocardiography, transthoracic ■Anticoagulants (lupus)

はじめに

産褥性心筋症は、明らかな心疾患の既往のない女性が妊娠、分娩を契機に、原因不明の心不全を呈する疾患である。病態としては拡張型心筋症に類似するが、その病因についてはウイルス感染、自己免疫反応などの説があるが、統一的な見解はない。一方、ループスアンチコアグラントは抗リン脂質抗体の一つであり、反復する動静脈血栓症、習慣性流産などの臨床症状を呈する場合は抗リン脂質抗体症候群と呼ばれる。まれに抗リン脂質抗体症候群で拡張型心筋症様の心不全をきたすことが知られているが、その報告例は少ない。

今回我々は、ループスアンチコアグラント陽性を呈した産褥性心筋症の症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 32歳、女性
主 訴: 呼吸困難。
既往歴: 28歳時に第1子正常分娩。血栓症の既往はない。
家族歴: 特記事項なし。
現病歴: 第2子妊娠16週のときに37-38℃の発熱が2週間続いたため、当院内科に入院した。発熱以外の

東京慈恵会医科大学附属第三病院 循環器内科: 〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1; *富士市立中央病院 循環器科, 静岡

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Daisan Hospital, Tokyo; *Department of Cardiology, Fuji City General Hospital, Shizuoka

Address for correspondence: SEO A, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Daisan Hospital, Izumihon-machi 4-11-1, Komae, Tokyo 201-8601; E-mail: a4013@jikei.ac.jp

Manuscript received August 23, 2005; revised November 7, 2005; accepted November 8, 2005

所見に乏しく、血液検査ではC反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)が5.0mg/dlと上昇が認められ、感染症、膠原病を中心に検索を行ったが、明らかな原因は特定できなかった。ただし、抗生物質(イミペネム/シラスタチン合剤1g/day)が効果を示し、7日間の投与により熱は36℃台となり、CRPも陰性化したことから、何らかの感染症が疑われた。この際の膠原病の検索において、ループスアンチコアグラントが陽性であった。また、感染性心内膜炎の除外診断目的に施行された心エコー図では弁、心筋壁運動を含め異常はなく、左室駆出率も65%と正常であった。抗リン脂質抗体が陽性であるため、流産の危険性を考慮し、内科退院後は当院産科に通院していた。妊娠35週に正常分娩したが、その後から悪心、嘔吐、腹痛が出現し、イレウスの診断により内科で加療を受けていた。イレウスは改善傾向にあったが、分娩後16日目から呼吸困難が出現するようになり、18日目には起座呼吸を呈するようになった。胸部X線写真(Fig. 1)で肺胞性肺水腫と心拡大が認められたため、心不全の診断により分娩後19日目に当科に転科となった。

入院時現症: 身長153cm, 体重37kg(妊娠前38kg, 妊娠末期46kg), 体温37.3℃, 血圧132/80mmHg, 脈拍120/min・整。呼吸数30/min, 起座呼吸あり。結膜に貧血あり, 黄疸なし。両肺野に湿性ラ音を聴取し, 心雑音はないが, 音, 音を聴取した。頸静脈怒張があり, 右季肋部に肝を2横指触知, 下腿浮腫なし。

入院時検査成績: 血算ではWBC 10,300/ μ l, RBC 299×10^4 / μ l, Hb 8.6g/dl, Ht 27.1%, Plt 46.3×10^4 / μ lと、白血球増多と貧血が認められた。貧血は小球性低色素性であり、元来の鉄欠乏性貧血に加えて、妊娠、出産の影響が考えられた。生化学検査ではGOT 1,686IU/l, GPT 710IU/l, LDH 2,545IU/l, BUN 37mg/dl, Cr 1.5mg/dl, CRP 4.3mg/dlとうっ血肝と思われるトランスアミナーゼの上昇、軽度の腎機能低下および炎症反応の上昇が認められた。動脈血ガス分析ではpH 7.500, P_{O_2} 60.0mmHg, P_{CO_2} 25.2mmHgと呼吸性アルカローシスと低酸素血症を示した。免疫学的検査では、抗核抗体は陽性(homogeneous pattern, speckled patternともに80倍; 正常40倍以下), 抗RNP抗体および抗Sm抗体は陰性, 抗リン脂質抗体であるループスアンチコアグラントは陽性, 抗カルジオリピン抗体は陰性であった。ウイルス抗体価は有意な上昇



Fig. 1 Chest radiograph on admission
Pulmonary edema and cardiomegaly were seen.

がなかった。心電図は心拍数120/minの洞頻脈で右軸変位と V_1 - V_3 の陰性T波が認められた(Fig. 2)。心エコー図では左室拡張末期径55mmと拡大し、左室壁は菲薄化していなかったが、Pombo法による左室駆出率は31%で、び漫性に壁運動が低下しており、拡張型心筋症様の所見であった。各弁に異常は認められなかった(Fig. 3)。

入院後経過: 本症例は明らかな心疾患の既往がなく、分娩後に発症した原因不明の左室収縮不全であることより、産褥性心筋症と診断した。利尿薬(フロセミド)、硝酸薬(硝酸イソソルピド)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(エナラプリル)および少量のカテコラミン(塩酸ドパミンを3 μ g/kg/min)など、一般的な急性左心不全の治療を行い比較的速やかに症状、胸部X線写真所見の改善が認められた。また、ループスアンチコアグラントが陽性であり、左室収縮が低下していることから、抗血栓療法としてヘパリン、アスピリンを投与し、当科転科後第10病日からヘパリンをワルファリンに切り換えていった。第19病日に心臓カテーテル検査を行った。左室造影では左室駆出率は36%でび漫性の壁運動低下は持続していた(Fig. 4)。冠動脈造影は正常であった。左室心筋生検では軽度の心筋の変性と間質の線維化が認められたが、リンパ球

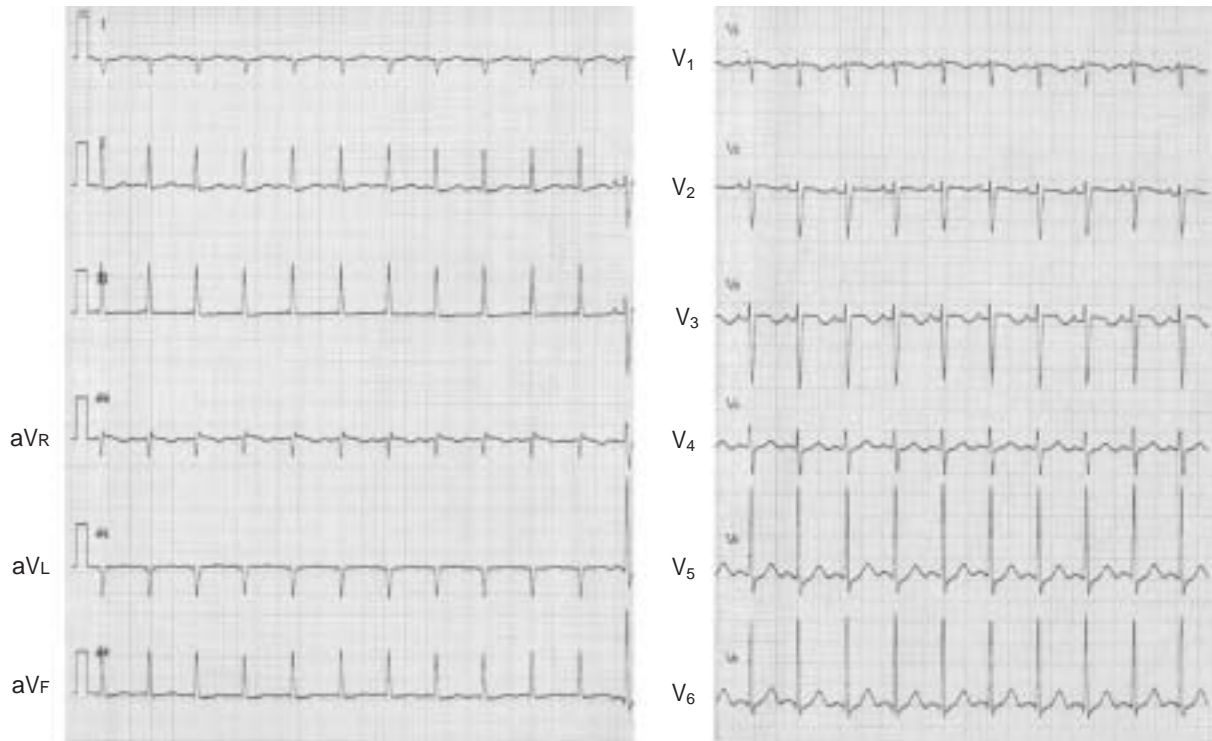


Fig. 2 Electrocardiogram on admission

Sinus tachycardia (heart rate 120beats/min), right axis deviation and negative T wave in $V_1 - V_3$ leads were seen.

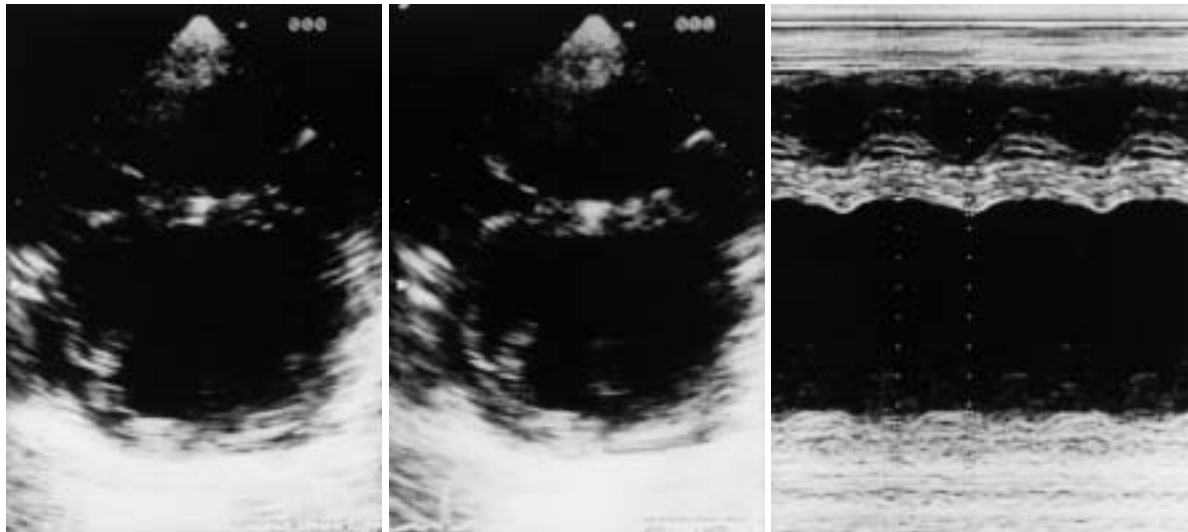


Fig. 3 Echocardiograms on admission

Parasternal short-axis views in diastole (left), systole (middle) and M-mode (right) showing dilation and diffuse hypokinesis of the left ventricle. End-diastolic diameter was 55 mm and ejection fraction was 31%.

の浸潤は軽微であった。また、微小血管内には明らかな血栓は認められなかった (Fig. 5)。その後、アスピリンとエナラプリルの投与により経過観察したところ、心不全症状の出現はなく、心エコー図では左室駆

出率は1ヵ月後44%と改善傾向が認められ、第35病日に軽快退院した。以後の外来でも経過は順調であり、5ヵ月後の心エコー図では左室駆出率は65%と正常範囲にまで改善を示した (Fig. 6)。

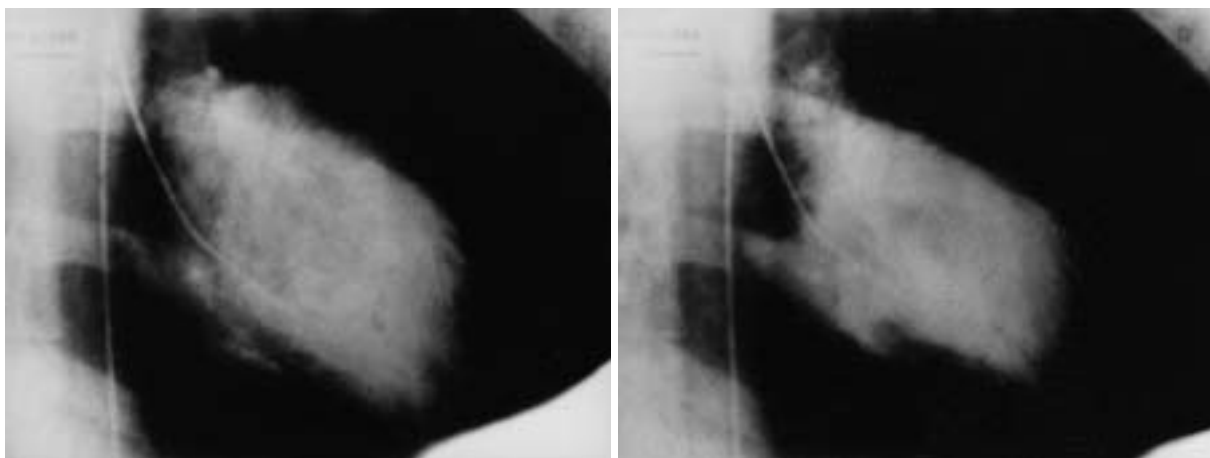


Fig. 4 Left ventriculograms

Diffuse hypokinesis of the left ventricle was seen with 36% ejection fraction.
Left: Diastole. Right: Systole.

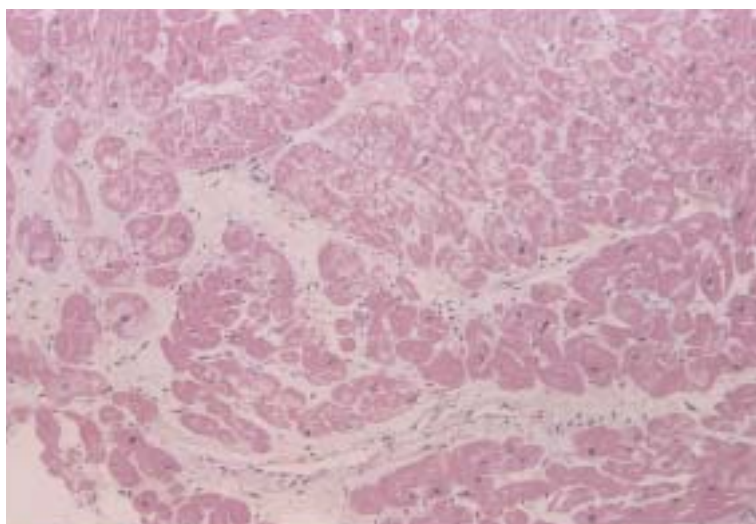


Fig. 5 Photomicrograph of the myocardial specimen

Mild degeneration and interstitial fibrosis were observed. Hematoxylin-eosin stain.

考 察

産褥性心筋症は心疾患の既往のない健康な女性が妊娠末期から産褥期にかけて拡張型心筋症様の心不全を生じる原因不明の疾患で、米国では3,000 - 4,000の出産に1例の頻度と報告されている¹⁾。Pearsonら²⁾によればその診断基準は、1) 分娩前1ヵ月から分娩後5ヵ月までに心不全を発症する、2) ほかに心不全を生ずる原因がない、3) 分娩前1ヵ月までに明らかな心疾患が認められないの3つであり、本症例はこれを満たしていることから産褥性心筋症と診断した。その病因については種々の説があり、ウイルス感染、胎児、胎盤、子宮などの抗原に対する自己免疫反応、妊娠と

分娩に伴う容量負荷、栄養の欠乏などの説があるが、複数の因子による可能性も考えられている。心筋組織所見においても、特異的な所見はなく、心筋細胞の断裂と肥大、間質の浮腫と線維化、細胞浸潤などが認められるが、心筋生検での拡張型心筋症との鑑別は困難とされている³⁾。

一方、ループスアンチコアグラントは抗カルジオリピン抗体とともに抗リン脂質抗体の一つであり、血管炎のない動静脈血栓症または早産、流産などの妊娠合併症のうち一つ以上の臨床症状を有する症例の血液中にいずれかの抗体が証明されれば、抗リン脂質抗体症候群と診断される⁴⁾。本症候群は全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)などの膠原病

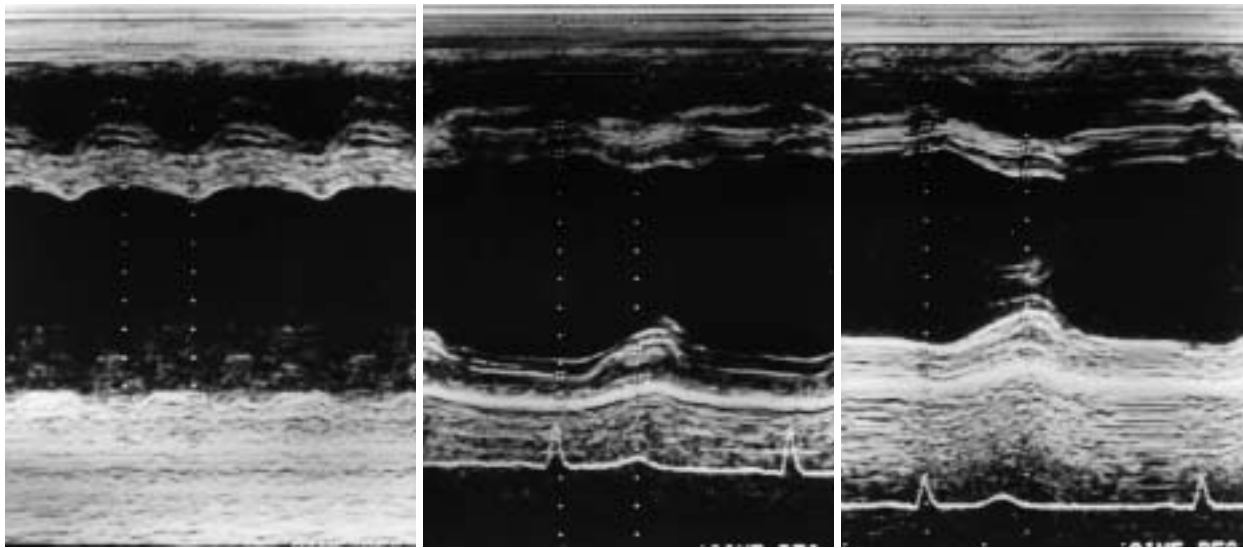


Fig. 6 Serial M-mode echocardiograms at the mid ventricular level showing improvement of ejection fraction

Left: On admission. End-diastolic diameter was 55 mm and ejection fraction was 31%.

Middle: After 1 month. End-diastolic diameter was 55 mm and ejection fraction was 44%.

Right: After 5 months. End-diastolic diameter was 50 mm and ejection fraction was 65%.

に合併することが多く、一種の自己免疫疾患と考えられているが、悪性腫瘍やウイルス感染症に合併したり、何ら基礎疾患を有さない場合もある。とくに若年者に発症する血栓症は本症候群を念頭に置くべきと考えられている。血栓症としては脳梗塞や深部静脈血栓症の頻度が高く、心疾患としては心筋梗塞や狭心症を起こすが、ときに左心系の弁膜異常や心筋壁運動障害も起こすことが知られている⁵⁻⁷⁾。

本症例の場合は原因不明熱で入院した際に発熱以外の臨床症状は認められてはいなかったが、膠原病の検索を行い、偶然にループスアンチコアグラントが検出された。ループスアンチコアグラントを含め、抗リン脂質抗体はSLEにおいて陽性率が高いが、本症例では抗核抗体と抗リン脂質抗体が陽性であること以外にSLEの診断基準に該当する症候はなく、SLEは否定的である。また、血栓症、流産の既往はなく血小板減少も認められないので、抗リン脂質抗体症候群とも診断されないが、まれにリン脂質抗体陽性例の中に、本症例のように拡張型心筋症様の所見を呈する症例が報告されている。Kaplanら⁶⁾はび漫性の壁運動障害を呈した抗リン脂質抗体陽性SLE患者の剖検により、血管炎を伴わない広範な心筋内の微小血栓が認められたことから、これらが心筋壁運動障害を起こす機序である可能性を指摘している。

産褥期に起きる抗リン脂質抗体症候群では産褥期の免疫の低下などにより、肺動脈、大静脈、腎血管などの血栓症などからより重篤な経過をたどる症例が報告されている⁸⁻¹⁰⁾が、拡張型心筋症様の壁運動障害を合併する例も数例の報告がある^{8,11)}。そのうち、Kochenourら⁸⁾の症例では心筋生検により免疫グロブリンG, A, M, C3などの沈着が認められており、微小血栓と抗リン脂質抗体の関与を示唆する所見としている。また、Airoldiら¹¹⁾は2度の流産の既往はあるが、血栓症の既往はない抗リン脂質抗体陽性の産褥性心筋症の症例を報告している。同症例では心筋生検は施行されていないが、硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬などの心不全治療に加え、抗リン脂質抗体症候群に使用されるヘパリン、ステロイドが、さらなる血栓性合併症の予防も含め有効であったとしている。

本症例においては、慢性期に心筋生検を施行したが、可視範囲内では微小血管内の血栓を証明するには至らなかったため、ループスアンチコアグラントを原因とする心不全であるとは確定できなかった。しかし早期に開始したヘパリン投与により存在していたかもしれない微小血栓が消失した可能性も考えられた。また、心不全症状に先行した腹部症状やその後の臨床経過からはウイルス性の急性心筋炎も考えられたが、有意な

ウイルス抗体価の上昇はなく、心筋生検では炎症性細胞の浸潤も軽微であった。しかし、心不全発症後から23日後の生検所見であり、時間の経過とともに心筋生検での陽性率は低下すると考えられ、心筋炎を起こ

していた可能性は否定できない。

以上より、本症例の産褥性心筋症、心不全の発症原因として抗リン脂質抗体の関与も示唆された。

要 約

症例は32歳、女性。妊娠18週時に原因不明熱の精査の際、抗リン脂質抗体であるループスアンチコアグラント陽性を指摘された。妊娠35週に正常分娩したが、分娩後16日目から呼吸困難が出現し、胸部X線写真で肺胞性肺水腫が認められ、心不全の診断で入院した。心エコー図で左室内腔の拡大とび慢性壁運動低下が認められた。産褥性心筋症の診断により利尿薬、血管拡張薬などの投与で症状が改善した。左室心筋生検では軽度の心筋の変性と線維化が認められた。産褥性心筋症の病因については統一された見解はないが、抗リン脂質抗体陽性例ではまれに心筋内微小血栓によるび慢性壁運動障害から心不全症状を呈することが報告されており、本症例も産褥性心筋症、心不全の発症原因として抗リン脂質抗体の関与も示唆された。

J Cardiol 2006 May; 47(5): 261 - 266

文 献

- 1) Reimold SC, Rutherford JD: Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1629 - 1630
- 2) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL: Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases(National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; **283**: 1183 - 1188
- 3) 落合久夫: 産褥性心筋症の診断と治療。呼吸と循環 1995; **43**: 325 - 331
- 4) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309 - 1311
- 5) Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW: Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; **89**: 411 - 419
- 6) Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, Furie RA: Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1992; **124**: 1331 - 1338
- 7) 竹田 剛, 中川雄太, 酒井 勤, 種市幸二, 芝木秀俊: 抗リン脂質抗体陽性SLEの経過中拡張型心筋症による急性心不全を呈した1例。リウマチ 1996; **36**: 856 - 861
- 8) Kochenour NK, Branch DW, Rote NS, Scott JR: A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987; **69**: 460 - 468
- 9) Hochfeld M, Druzin ML, Maia D, Wright J, Lambert RE, McGuire J: Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 804 - 805
- 10) Kupfermanc MJ, Lee MJ, Green D, Peaceman AM: Severe postpartum pulmonary, cardiac, and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 806 - 807
- 11) Airolidi ML, Eid O, Tosoletto C, Meroni PL: Post-partum dilated cardiomyopathy in anti-phospholipid positive woman. *Lupus* 1996; **5**: 247 - 250