

●症 例

胸腔鏡下肺生検で診断した、抗リン脂質抗体症候群に伴う肺梗塞の1例

石黒 卓^a 高柳 昇^a 池谷 朋彦^b 鍵山 奈保^a
 清水 禎彦^c 杉田 裕^a 朝倉 英策^d

要旨：症例は29歳，男性，健康診断で右上肺野の結節影を指摘されて受診した。経気管支肺生検を行ったが診断が得られず，胸腔鏡下肺生検にて肺梗塞と診断した。組織診断後に施行した造影CTでは造影欠損像を認めなかった。肺梗塞を起こしうる基礎疾患を検索したところループスアンチコアグラントが2回陽性であり，抗リン脂質抗体症候群と診断した。孤立性結節の鑑別に肺梗塞を加え，その原因として抗リン脂質抗体を調べる必要がある。

キーワード：肺梗塞，急性肺血栓塞栓症，ループスアンチコアグラント，抗リン脂質抗体症候群，
 胸腔鏡下肺生検
 Pulmonary infarct, Acute pulmonary thromboembolism, Lupus anticoagulant,
 Antiphospholipid syndrome, Thoracoscopic lung biopsy

緒 言

肺梗塞は肺動脈の血流が障害され，その分布領域に出血壊死を起こした状態である。その多くは急性肺血栓塞栓症（acute pulmonary thromboembolism：APTE）に伴って発症するが，まれに孤立性結節影の病理学的な検査で肺梗塞（pulmonary infarct：PI）と診断されることがある。それらの多くは肺梗塞に至る基礎疾患が明らかでないが，今回我々は，肺梗塞と診断した後の検査で抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome：APS）と判明した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：29歳，男性。

主訴：自覚症状なし。

現病歴：2013年7月の健康診断で異常陰影を指摘され近医を受診，精査のため10月中旬に当院を紹介受診した。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴，飲酒歴なし。ペット，鳥の飼育歴なし。

職業歴：設計士。粉塵曝露歴：なし。

家族歴：糖尿病なし。祖父に肺癌，上顎癌の既往あり。

身体所見：呼吸回数18回/min，血圧100/60 mmHg，結膜に貧血や黄疸なし。表在リンパ節の腫脹なく，心音純，整，肺音清であった。腹部に異常所見なく四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

検査結果：経胸壁心臓超音波検査は左室の壁運動に異常はなし。推定右室収縮期圧19 mmHgであった。

動脈血ガス分析（室内気）はpH 7.45，PaCO₂ 37.7 Torr，PaO₂ 105.8 Torr，HCO₃⁻ 25.7 mmol/L，血液検査は赤血球5,400/μl，Hb 17.2 g/dl，血小板24.2×10⁴/μl，凝血学的スクリーニング検査は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）39.1 s，プロトロンビン時間（PT）13.5 s，PT国際標準化比（PT-INR）1.02，プロトロンビン時間（%）96%，Dダイマー<0.20 μg/ml，FDP<2.5 μg/ml，アンチトロンビン113%と基準範囲内であった。総蛋白7.4 g/dl，アルブミン4.7 g/dl，Cr 1.0 mg/dl，AST 16 IU/L，LDH 140 IU/L，C反応性蛋白（CRP）0.03 mg/dlであった。また，KL-6 223 U/ml，CEA 1.3 ng/ml，CYFRA 1.2 ng/mlと上昇を認めず，クリプトコッカス抗原とアスベルギルス抗体は陰性，β-D-グルカン5.9 pg/ml，抗核抗体は40倍未満，抗二重鎖DNA抗体，抗セントロメア抗体，抗U1RNP抗体，抗Scl-70抗体，抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体，抗アミノアシル tRNA合成酵素抗体，抗好中球細胞質抗体は陰性であった。喀痰培養に有意菌

連絡先：石黒 卓

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 外科

^c同 病理診断科

^d金沢大学付属病院高密度無菌治療部

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 16 Jul 2015/Accepted 19 Sep 2015)

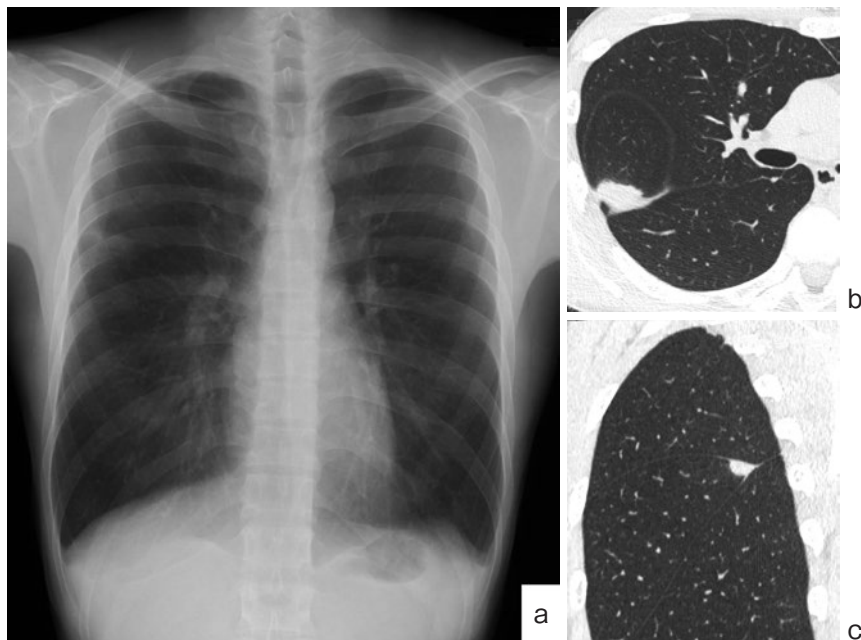


図1 胸部画像検査. (a) 胸部 X 線写真. 右上肺野に結節影を認めた. (b, c) 胸部単純 CT. 右中葉の末梢に結節影を認めた. (b) 軸位, (c) 矢状断像.

を認めず, クオンティフェロン TB ゴールド® は陰性であった.

胸部 X 線写真は右上肺野に斑状影を認め (図 1a), 胸部単純 CT では右中葉の後端に 24×1 mm の結節影を認めた (図 1b, c). リンパ節腫大や胸水なし.

入院後の経過: 気管支鏡検査を行ったが診断がつかず, 2014 年 12 月に胸腔鏡下肺生検 (thoracoscopic lung biopsy: TLB) を施行した. 肺組織には PI に矛盾しない壊死像および肺動脈内の器質化した血栓を認め (図 2), Grocott 染色や Ziel-Neelsen 染色, 組織培養は陰性であった. 病理組織検査の結果から本例を PI と診断, 改めて詳細に問診を取ったが, 胸痛や呼吸困難の既往はなかった. また, 造影 CT (造影剤注入速度 3 ml/s, 撮影遅延時間約 25 s, スライス厚 0.625 mm) を施行したが肺動脈内に造影欠損像を認めず, 下肢静脈超音波検査で血栓はなかった. ^{99m}Tc 肺血流シンチグラフィ検査では APTE に典型的な区域性の血流欠損像はなかった. 再び凝血学的検査を施行し, 今度は APTT 46.6 s (基準範囲 32.8~39.3 s) と延長していた. TAT, PIC, プロテイン C, プロテイン S, 抗カルジオリピン抗体 IgG, 抗カルジオリピン β_2 グリコプロテイン I 抗体, 凝固第 XII 因子活性, vWF 抗原定量, XIII 因子活性, vWF 活性に異常は認めなかったが, ループスアンチコアグラント (LA) [希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) 法, LA テスト「グラディポア」, DSRV, オーストラリア] が 1.22 (基準範囲 0.96~1.14) と陽性であった. APS を疑ったが, 明らかな深

部静脈血栓症の所見がなかったことから経過を観察した. 2014 年 12 月, 右肺尖に結節影が出現し, PI の再発が示唆された. 再度 LA を測定したところ 1.20 と陽性であり本例を APS と診断¹⁾, ワルファリン (warfarin) の投与を開始した. 2015 年 5 月の時点で PI の再発はなく, 右肺尖に認めた結節は残存していた. 現在もワルファリン投与中である.

考 察

本例は胸部異常陰影で発見された PI 例である. TLB にて PI と組織診断した後に行った造影 CT にて肺動脈内に造影欠損像はなく, 基礎疾患の検索にて APS の診断に至った.

PI は血栓や脂肪, 腫瘍細胞などにより肺動脈の血流が障害され, その分布領域に出血壊死を起こした状態である. 肺実質は肺動脈, 気管支動脈, 気道からの酸素供給を受けており, 梗塞に至るのはまれである. PI は区域支以下の肺動脈が閉塞した場合にみられ, その多くは APTE に伴って発症する. 胸部 CT により APTE と診断された症例で末梢に PI を疑わせる肺野の陰影を認めた場合, 画像所見から PI と診断されることが多く²⁾, 生検は一般に行われにくい. 一方, 本例は肺の孤立性結節影にて発症し, TLB にて PI と診断した. 組織診断後に造影 CT を行ったが肺動脈内に血栓像を認めなかった. 我々が医学中央雑誌および PubMed を用いて PI, APTE, 肺塞栓症 (pulmonary embolism) をキーワードに検索した

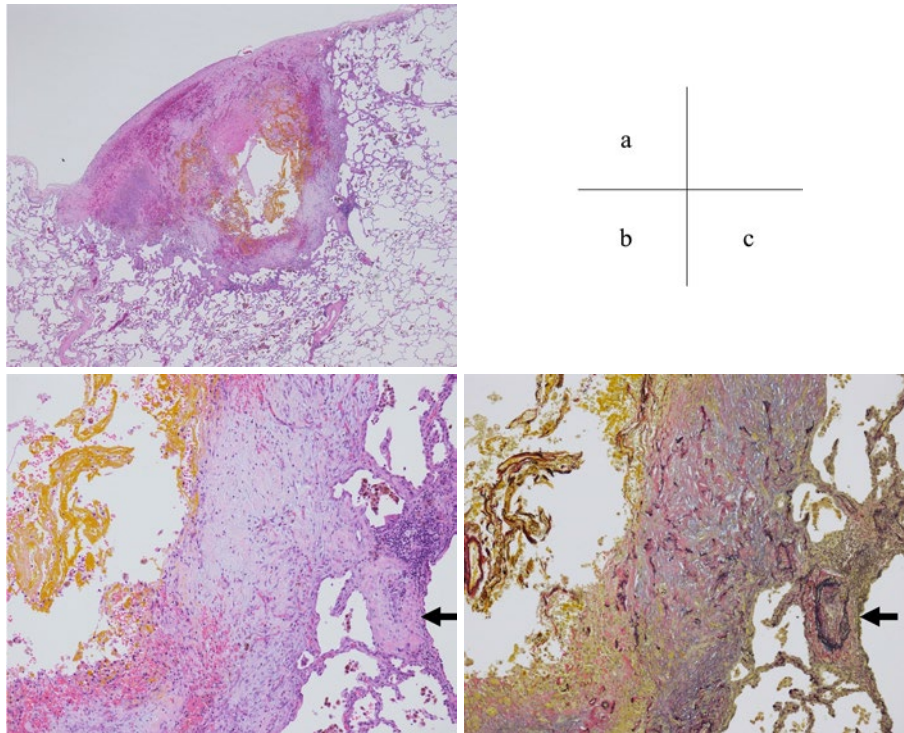


図2 胸腔鏡下肺生検で採取した肺組織像. (a) 胸膜下に楔形の梗塞巣を認める (10 倍). Hema-toxylin-eosin (HE) 染色. (b, c) 梗塞巣には壊死を認め、梗塞周囲の小血管に閉塞がみられる (矢印, 50 倍). (b) HE 染色, (c) Elastica van Gieson 染色.

ところ、肺動脈造影または造影 CT で血栓像を指摘できなかった本邦の PI 例はわずか 20 例であった (表 1)。これらの報告例は中央値 57 歳 (22~85 歳)、男性 14 例 (66.7%)、多くは開胸手術、TLB³⁴⁾にて PI と診断されているが、経気管支的肺生検で診断された症例⁵⁾もある。基礎疾患として大腿骨頭置換術後、糖尿病のほか腫瘍の切除後 3 例 (1 例は化学療法中)、多血症 1 例、慢性腎不全 1 例などを認め、APS は本例だけであった。7 例には明らかな基礎疾患を認めなかった。APS、結節 (nodule) をキーワードに文献検索しても類似した報告はなかった。

APS は抗リン脂質抗体が産生され、血栓症や不育症などをきたす自己免疫疾患である。APS 単独で存在すれば原発性と分類されるが、約半数は全身性エリテマトーデスなどの膠原病に合併する (二次性 APS)。本例には膠原病を示唆する所見がなく原発性 APS と診断した。

APS が疑われる場合には LA に高感度の APTT 検査で凝固時間をスクリーニングし、確認試薬キットを用いて凝固時間の延長が抗リン脂質抗体によるものであると示す方法が推奨されている。APTT 検査で凝固時間の延長がなければ LA は否定的との意見があるが、APTE を呈した APS で必ずしも APTT の異常を認めなかったとの報告もある⁶⁾。本例も初診時に行った APTT 検査は基準範囲内であったが、PI と判明した後に再検した APTT

は延長していた。単回の検査で APTT が延長していないことを理由に APS を否定すべきではないと考えられた。

抗リン脂質抗体には、抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 グリコプロテイン I 抗体、LA が含まれる。LA は抗カルジオリピン抗体と比較して血栓症と強い相関がある。また、複数の抗リン脂質抗体陽性例、とりわけ上記の抗体がすべて陽性となる場合は高率に血栓症を発症するとの報告もある⁷⁾。これらの抗リン脂質抗体の多様性を考慮し、複数の抗リン脂質抗体を検索することが必要と考えられているが本例では LA のみが陽性であった。

APS の肺病変の中では APTE、PI が 24% と最も多く⁸⁾⁹⁾、肺高血圧症がそれに続く。APTE、PI は APS の初発症状のこともあり¹⁰⁾、APS の半数で認める深部静脈血栓症が関与している。本例は PI の組織診断後に深部静脈血栓症および APTE の有無を調べたが、いずれも認めなかった。APS における血栓形成機序はいまだ推定の域を出ず本例がなぜ孤立性の PI を発症したか不明であるが、急性期には下肢深部静脈、中枢の肺動脈内に血栓が存在し PI 診断時にはすでに溶解していた可能性、肺動脈末梢における微小な APTE を発症した可能性があげられる。APS による微小な塞栓子により孤立性結節 (PI) を発症した症例は報告されておらず、今後の症例集積が必要である。

表1 肺野結節影で発見され、造影CTで造影欠損像を認めない肺梗塞の本邦報告例

著者	発表年	年齢	性別	診断法	基礎疾患	Dダイマー	DVT
田尾	1988	23	男性	開胸	なし	記載なし	記載なし
Shibutani	1996	61	女性	開胸	なし	上昇なし	なし
隈元	1998	67	男性	開胸	陰茎癌(術後)	記載なし	記載なし
福原	1998	22	女性	TLB	なし	記載なし	なし
谷村	1998	39	男性	開胸	記載なし	記載なし	記載なし
谷村	1998	63	男性	開胸	記載なし	記載なし	記載なし
谷村	1998	72	男性	開胸	なし	記載なし	記載なし
島田	1999	57	男性	TLB	褐色細胞腫(術後)	異常なし	なし
Tsunezuka	1999	50	男性	TLB	人工骨頭置換術後	記載なし	記載なし
土居	1999	43	男性	経気管支肺生検	気管支喘息	記載なし	なし
藤生	2002	73	女性	TLB	糖尿病, 高血圧, 大動脈弁狭窄症(弁置換術後)	0.2 µg/ml	なし
岡本	2004	66	女性	TLB	気管支喘息	記載なし	記載なし
野口	2005	38	男性	TLB	多血症, 高血圧	記載なし	検索せず
森内	2007	62	男性	TLB	慢性腎不全	記載なし	記載なし
森内	2007	50	女性	TLB	乳癌(術後, 化学療法中)	記載なし	記載なし
片岡	2011	39	男性	TLB	なし	記載なし	記載なし
片岡	2011	85	女性	TLB	陳旧性心筋梗塞, 高血圧	記載なし	記載なし
片岡	2011	73	男性	TLB	なし	記載なし	記載なし
片岡	2011	64	女性	TLB	なし	記載なし	記載なし
本例	2015	29	男性	TLB	抗リン脂質抗体症候群	<0.20 µg/ml	なし

DVT: deep venous thrombosis (深部静脈血栓症), TLB: thoracoscopic lung biopsy (胸腔鏡下肺生検).

APSに伴う静脈血栓症の再発予防としてはPT-INR 2.0~3.0, Dダイマー値を基準範囲にすることを目標にしたワルファリンの投与が推奨されている¹¹⁾. 本例は二次予防¹²⁾を目的にワルファリンを投与しており, PIの再発を認めていない.

肺野の単一結節影で発見されTLBにて診断されたPIの1例を経験した. 造影CT検査で肺動脈内に血栓を認めない症例でもPIを鑑別に加える必要がある. PIを呈する基礎疾患を検索し, APSと判明した.

謝辞: 本例の診断, 治療方針に関してご協力いただいた, 北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座 渥美達也先生, 自治医科大学病院血液内科 大森 司先生に紙面をお借りして深謝します.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Miyake S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- 2) 大坪まゆみ, 他. 肺梗塞のCT. *臨床放射線* 1995; 40: 101-8.
- 3) 片岡和彦, 他. 胸腔鏡下手術により診断した肺梗塞の4割. *気管支学* 2011; 33: 337-41.

- 4) Tsunezuka Y, et al. Pseudotumor due to pulmonary infarction diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 402-4.
- 5) 土居裕幸, 他. 経気管支肺生検により診断した肺梗塞症の1例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 974-8.
- 6) 市瀬裕一, 他. 肺血栓・塞栓症における抗磷脂質抗体の臨床的意義について. *呼吸と循環* 1991; 39: 343-7.
- 7) Pengo V, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118: 4714-8.
- 8) Vainna JL, et al. Comparison of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
- 9) Espinosa G, et al. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195-8.
- 10) Espinosa G, et al. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, et al, ed. *The Antiphospholipid Syndrome II: Autoimmune Thrombosis*. Amsterdam: Elsevier. 2002; 196.
- 11) 小池隆夫. 抗リン脂質抗体症候群の治療指針案について. 厚生省特定疾患対策研究事業一自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究計画書. 2002; 135-7.
- 12) Ruiz-Irastorza G, et al. A systematic review of sec-

ondary thromboprophylaxis in patients with anti-
tiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;
57: 1487-95.

Abstract

Antiphospholipid syndrome accompanied by pulmonary infarcts diagnosed via thoracic lung biopsy

Takashi Ishiguro^a, Noboru Takayanagi^a, Tomohiko Ikeya^b, Naho Kagiya^a,
Yoshihiko Shimizu^c, Yutaka Sugita^a and Hidesaku Asakura^d

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Thoracic Surgery, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^cDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^dDepartment of Internal Medicine (III) , Kanazawa University School of Medicine

A 29-year-old man was referred to our hospital for further evaluation of nodules in his right upper lung field. Although transbronchial lung biopsy was not diagnostic, we subsequently diagnosed pulmonary infarcts on the basis of thoracoscopic lung biopsy results. Enhanced computed tomography performed after histologic diagnosis showed no pulmonary artery-filling defects. During evaluation of underlying diseases that can cause pulmonary infarcts, positive test results for lupus anticoagulant were obtained twice, and we diagnosed antiphospholipid syndrome. Pulmonary infarcts should be considered as a differential diagnosis of solitary pulmonary nodule, and antiphospholipid antibody should be investigated in such cases.