大動脈炎症候群および混合性結合組織病に 合併する肺高血圧症の比較

斎藤 美和子・宮田 昌之・松崎 博記・武田 功
渡辺 浩・木田 さとみ・海瀬 俊治
大原 守弘・西間木 友衛・粕川 禮司

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (3) : 147~151, 1994.

Comparison between aortitis syndrome and mixed connective tissue disease associated with pulmonary hypertension

Miwako Saito, Masayuki Miyata, Hiroki Matsuzaki, Isao Takeda,
Hiroshi Watanabe, Satomi Kida, Shunji Kaise,
Morihiro Ohhara, Tomoe Nishimaki and Reiji Kasukawa

Department of 2nd Internal Medicine, Fukushima Medical College

【Summary】

Aortitis syndrome (AoS) associated with pulmonary hypertension (PH) is rare. Patients of AoS associated with PH are milder than those of mixed connective tissue disease (MCTD) with PH.

We measured the anticardiolipin antibody (aCL) in the plasma of 10 patients with AoS and 17 patients with mixed connective tissue disease (MCTD), and tried to find out whether it correlates with PH. All two patients with AoS and PH were negative for aCL, on one hand all three patients with MCTD and PH were positive for it. Two cases of AoS complicated with PH were reported. In case 1, PH appeared 14 years after the diagnosis of AoS and the patient has been followed up as an outpatient for 6 years. In case 2, PH appeared 6 years after the diagnosis of AoS and the patient died of cardiac failure by the complication of PH after 6 years. The survival periods in patients with AoS and PH, and MCTD and PH were over five and 0.8 years, respectively.

We consider that the mechanism of PH between AoS and MCTD are different and the difference of it has influence on their prognosis.

Key words : aortitis syndrome,
pulmonary hypertension,
anticardiolipin antibody,
mixed connective tissue disease

【概 要】

大動脈炎症候群 (AoS) に肺高血圧 (PH) を合併するのはまれであり、また混合性結合組織病 (MCTD) に合併する PH に比べて軽症のことが多い。今回 PH と抗カルジオライピン抗体 (aCL) との関係を AoS と MCTD について比較検討した。さらにわれわれが経験した PH を合併した AoS 2 例を提示した。

aCL は、PH 合併 AoS 2 例でいずれも陰性であり、PH 合併 MCTD 3 例ではすべて陽性であった。症例 1 は AoS と診断 14 年後に PH を合併し、その後 6 年経過し生存中である。症例 2 は AoS と診断 6 年後に PH を発症しその 6 年後に死亡した。PH 発症後の生存期間は、AoS では 5 年以上、MCTD では平均 0.8 年であった。

AoS と MCTD では、PH は異なる機序で発症し、その予後の違いに関係すると考えられた。

I. はじめに

大動脈炎症候群 (AoS) は、約 70% に肺動脈病変を合併するが、肺高血圧症 (PH) を呈するのはまれであり、軽症のことが多い¹⁾。一方、混合性結合組織病 (MCTD) では、PH は、4% とまれではあるが、合併すれば、予後不良因子となる²⁾。MCTD における PH については、抗カルジオライピン抗体 (aCL) との関連が指摘されている³⁾。今回 AoS と MCTD における肺動脈病変と aCL 抗体価について比較検討したので報告する。また、PH を合併した AoS の 2 症例も合わせて提示する。

II. 対象と方法

福島県立医科大学付属病院第 2 内科にて経過観察中のそれぞれ厚生省の診断基準^{4,5)}を満たす AoS 10 例と、MCTD 17 例を対象に、平均肺動脈圧、肺血流シンチおよび aCL について retrospective に比較検討した。

平均肺動脈圧は、AoS 2 例と MCTD 1 例は心臓カテーテルで、他は心エコーにて測定した。いずれか一方にて平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上の症例を PH 合併例とした。

aCL の測定は Loizou の酵素抗体法 (ELISA) に準じて測定した⁶⁾。すなわち、cardiolipin 抗原 (Sigma 社) を 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で固相化し、10% fetal calf serum 加 PBS で 200 倍希釈した活動期の血清を加え測定した。20 U/ml 以上を陽性とした。

III. 結 果

1. AoS と MCTD における平均肺動脈圧と肺血流シンチについて

表 1 に示すように、AoS 10 例中 2 例 (20%) に PH の合併を認めた。肺血流シンチは、AoS 10 例中 6 例に施行した。PH を合併している症例 1 と症例 2 では、多発性血流欠損を認めた。PH を合併していないと考えられた症例にて検査施行 4 例のうち、2 例に血流欠損を認めた。

MCTD では、PH と診断されたのは 17 例中 3 例 (18%) であった。肺血流シンチは、5 例に施行した。症例 9 は、平均肺動脈圧は 86 mmHg であり、多発性血流欠損を呈していた。症例 5、症例 10 は、肺動脈圧は正常だが、血流シンチにては、軽度の異常があった。

2. PH の有無と抗カルジオライピン抗体との関係

平均肺動脈圧と aCL の両方が測定された AoS 14 例と MCTD 11 例につき PH の有無と aCL との関係を調べた。表 2 に示したごとく AoS では、PH の有無にかかわらず 4 例すべてで aCL は陰性であった。一方、MCTD では PH を合併した 3 例はいずれも aCL が陽性であり、PH を合併しない 8 例中 1 例のみが aCL 陽性であった。

3. 症 例

症例 1 : 42 歳、女性、主婦。

主 訴 : 呼吸困難、前胸部痛。

表 1 AoS と MCTD における肺動脈圧と肺血流シンチ

	症例	平均肺動脈圧 (心エコー) mmHg	肺血流シンチ
大動脈炎 症候群	1	33	多発性血流欠損
	2	60	多発性血流欠損
	3	nd	右中肺野血流欠損
	4	nd	nd
	5	nd	両下肺野血流欠損
	6	18	正常範囲
	7	nd	正常範囲
	8	nd	nd
	9	nd	nd
	10	16	nd
混合性結合 組織病	1	nd	nd
	2	12	正常範囲
	3	19	nd
	4	22.5	正常範囲
	5	15	下肺野血流欠損
	6	16	nd
	7	34	nd
	8	nd	nd
	9	86	多発性血流欠損
	10	21.4	左肺血流低下
	11	20	nd
	12	nd	nd
	13	nd	nd
	14	nd	nd
	15	49	nd
	16	16	nd
	17	nd	nd

■ 心カテにて測定, nd : not done

既往歴：壊死性膿皮症（37 歳時）。

現病歴：28 歳時（1974 年）に原因不明の発熱あり。29 歳時に、耳鳴り、左手のだるさ、上肢の血圧の左右差を指摘され当科入院。炎症反応高値と血管造影の所見から AoS と診断され、副腎皮質ステロイド剤とアザチオプリンによる治療を受け症状は軽快した。外

表 2 AoS と MCTD における平均肺動脈圧と aCL の関係

	aCL	20 U/ml 未満	20 U/ml 以上
平均肺動脈圧			
25 mmHg 未満		○ ○ ● ● ● ● ● ● ● #	●
25 mmHg 以上		○ # ○ #	● ● ●

○ : AoS

● : MCTD

: 心臓カテーテルにて測定

図 1 症例 1 の胸部 X 線単純写真（上段）と肺血流シンチ（下段）

左 2 弓の突出、両上肺野血管陰影の消失と右肺門部血管陰影の増強が認められ、肺血流シンチにて右上肺野の完全欠損と左上肺野の多発性血流低下が認められた。

来にて経過観察されていたが、1988 年 5 月から労作時呼吸困難と前胸部痛が出現し、6 月当科に再入院となった。胸部 X 線単純写真（図 1 上段）では、心胸郭比は 46%，左 II 弓の突出があり、両上肺野血管陰影の減少と右肺門血管陰影の増強が認められ、肺高血圧

図 2 症例 1 の大動脈造影

両総頸動脈および両鎖骨下動脈の狭小化と内径の不整が認められた。側副血行路の発達が目立った。

症の合併が疑われた。酢酸パラメタゾンを 4 mg/日に増量し、ワーファリン 1 mg/日を投与したところ、症状は徐々に軽快した。肺血流シンチ (図 1 下段) では右肺上葉の血流欠損と左肺の多発性血流低下を認めた。心臓カテーテル検査にて、肺動脈楔入圧は 14 mmHg、肺動脈圧は 60/15 mmHg、平均 33 mmHg と上昇しており、PH が合併していた。大動脈造影 (図 2) には、大動脈弓から分岐する大血管が全体的に細く、内径が不規則であり、側副血行路の発達が著明であった。肺動脈造影では、右上幹動脈の狭小化、左肺動脈幹の突出、内腔の拡大および左上肺動脈の狭小化が認められた。呼吸困難と前胸部痛は、PH によるものと診断された。症状が安定したので 7 月に退院。以後他院にて経過観察中である。

症例 2 : 47 歳、女性、主婦。

主 訴 : 呼吸困難。

既往歴 : 肺結核 (43 歳時)、慢性関節リウマチ (45 歳より罹患)。

現病歴 : 1980 年 (39 歳時) に動悸と眩暈が出現。右上肢の脈が触れず、AoS と診断され、副腎皮質ステロイド剤とアザチオプリンで加療され、入退院を繰り返していた。1986 年頃より労作時の呼吸困難と動悸が出現し徐々に増悪した。第 2 心音の亢進があり、胸部 X 線単純写真にて左第 II 弓の突出を認め PH の合併が疑われて 1987 年 8 月入院となった。

心電図で、右軸偏位、右室肥大および肺性 P 波を認めた。胸部 X 線単純写真にて CTR 57%、右 II 弓、左

II 弓、IV 弓の突出が認められた。心エコーにて右心室壁の肥厚、内腔の著明な拡大および右室流路の拡大がみられたが、弁膜に異常は認められなかった。肺血流シンチでは、左肺に多発性の血流欠損があり、右肺も全体的に血流が低下していた。強心利尿剤にて症状は軽快した。心臓カテーテル検査にて肺動脈圧は 116/20 mmHg、平均 60 mmHg と重度の PH が認められた。肺動脈楔入圧は、46 mmHg と高値であったが、大動脈弁閉鎖不全症はなかった。造影剤に対する過敏性があり、血管造影は施行できなかった。症状は一時的に軽快し退院したが、その後心不全症状は徐々に進行し低酸素血症が強くなり、在宅酸素療法を併用した。1993 年 1 月自宅にて死亡しているのを発見された。死因は肺高血圧症による心不全と考えられたが、剖検は施行されなかった。

IV. 考 察

AoS は、主として大動脈弓部や腹部大動脈に炎症が起こり、狭窄や動脈瘤を形成する原因不明の炎症性疾患である。炎症の部位は、弾性動脈である大血管の中膜・外膜が中心である⁷⁾。肺動脈病変は AoS のほぼ 70~80% に合併するといわれている⁸⁾。その中で PH を呈するのは、Lupi ら⁹⁾によれば、22 例中 6 例 (27%) で、その程度は軽く、PH による症状を呈するものは少ないと報告されている。症例 1 は AoS 発症後 14 年で軽度の肺高血圧が認められ、その 6 年後も PH は進行せず外来にて経過観察されている。症

例 2 は, AoS 発症 6 年後に心不全症状を訴え, その 2 年後に心臓カテーテル検査にて重度の PH を指摘され, その 6 年後に自宅にて死亡した。AoS と診断されてから PH を発症するまで症例 1 で 14 年, 症例 2 で 6 年と長く, いずれも PH 発症後 5 年以上生存していた。一方, MCTD では発症から PH 合併までの平均年数は 5.6 年で, PH 合併から死亡までは 0.8 年¹⁰⁾と短く, AoS と比較して発症後の経過は急激で予後は不良であった。AoS の肺動脈病変は, 直径 1 cm 以上の弾性動脈に分節性, 散在性に形成され, 中枢側の比較的太い血管に徐々に進行するため, 側副血行路が発達し, PH は軽度にとどまるといわれている¹⁾。

MCTD では, PH は, 合併率 4% と低頻度ではあるが, 重篤な場合が多く, 予後決定因子として重視されている^{2,10)}。MCTD の肺動脈病変は, 他の膠原病と同様, 末梢の筋性動脈の内膜と中膜に広範に形成されている¹¹⁾。AoS と比較すると MCTD では末梢小血管

の広範な血管病変が主体であり, 側副血行路が発達できず, 重篤な症状を呈すると考えられる。

肺動脈障害の原因として, 血管攣縮, 免疫複合体の沈着や血栓形成などがあげられている。膠原病の血管内膜の障害と血栓症との関係で抗リン脂質抗体症候群が近年注目されているが, 抗リン脂質抗体は血管内皮細胞の抗血栓作用を障害し血栓を形成すると考えられている¹²⁾。今回, aCL を当科の MCTD と AoS で測定し, PH との関係について検討したが, MCTD において aCL 陽性例は PH を合併する確率が高かった。AoS でも, 慢性的な凝固能の亢進があり, 反復性肺血栓塞栓症が PH の発症に関与するとされるが, 今回の検討では, PH 合併 AoS に aCL 陽性例はなかったことから, AoS における PH の発症には, MCTD とは異なる機序で血栓塞栓が生じると考えられた。このことが PH 発症後の予後の違いに関係すると考えられた。

文 献

- 1) 石川嘉市郎・中尾訓久・浅井信明・他 2 名: 閉塞性凝血栓性大動脈症 (いわゆる高安病) における肺循環。血液と脈管, 7: 603~618, 1976.
- 2) 宮脇昌二・粕川禮司・西間木友衛・他 1 名: 混合性結合組織病の治療・予後アンケートー最終集計。厚生省特定疾患・混合性結合組織病調査研究班・昭和 62 年度研究報告書。31~41, 1987.
- 3) Miyata, M., Kida, S., Suzuki, K. et al.: Pulmonary hypertension in MCTD: Report of two cases with anticardiolipin antibody. Clin. Rheumatology, 11: 195~201, 1992.
- 4) 大動脈炎症候群診断の手引き。厚生省特定疾患大動脈炎症候群調査研究班, 38, 1974.
- 5) 粕川禮司・東條 毅・宮脇昌二・他: 混合性結合組織病診断の手引き。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 58 年度研究報告書, 79~82, 1984.
- 6) Loizou, S., McCrea, J.D., Rudge, A.C. et al.: Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantification of results. Clin. Exp. Immunol., 62: 738~745, 1985.
- 7) 斎藤 建: 高安動脈炎の病理解剖所見, 大動脈炎症候群調査研究班・昭和 48 年研究報告書, p. 9, 1974.
- 8) 沼野藤夫: 高安病の肺動脈病変。循環器科, 6: 97~108, 1979.
- 9) Lupi, H.E., Sanchez, T.G., Horwitz, S. et al.: Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. Chest., 67: 69~74, 1972.
- 10) 粕川禮司: 混合性結合組織病診断基準の妥当性とその限界。Med. Immunol., 16: 479~484, 1988.
- 11) 沢井高志・京極方久: 膠原病における肺の血管病変ー肺高血圧症との関係においてー。呼と循, 34: 59~67, 1986.
- 12) 海瀬俊治・西間木友衛: 臨床症状としての血栓症の特徴は何か。リウマチ科, 5: 397~402, 1991.