□ 症 例 報 告

著明な左心機能低下を伴った 原発性シェーグレン症候群の一例

高 岡 佐千子

樋 口 雅 則・小田代 敬 太

吉 澤 滋・堀 内 孝 彦・仁 保 喜 之

Jpn. J. Clin. Immun., 20 (3) : 199~205, 1997.

Severe left ventricular dysfunction in a patient with primary Sjögren's syndrome

Sachiko Takaoka, Masanori Higuchi, Keita Odashiro,
Shigeru Yoshizawa, Takahiko Horiuchi and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

【Summary】

A 43-year-old woman was admitted to our hospital for evaluation of shortness of breath and palpitation on exertion. She had a 20-year history of dry mouth and a 10-year history of recurrent pneumonia. She had been diagnosed as having primary Sjögren's syndrome with interstitial pneumonia at 42 years of age. On admission, cardiac ultrasonography revealed reduced left ventricular systolic function. Complications that would elicit cardiac manifestations such as viral myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis, and ischemic heart disease, were excluded. Oral corticosteroid therapy was effective for alleviating symptoms. In this patient, it appears that primary Sjögren's syndrome is involved in the reduced left ventricular systolic function.

Key words : primary Sjögren's syndrome,
left ventricular dysfunction,
corticosteroid

【概 要】

症例は43歳、女性。20歳時より口腔内乾燥症状出現、42歳時原発性シェーグレン症候群と診断された。原発性労作時呼吸困難が次第に増強したため当科入院。胸部X線、胸部CT、TBLBにて間質性肺炎の像を認めると

同時に心臓超音波検査にて左心機能低下 (EF 33%) を認めた。左心機能低下の原因としてウィルス性心筋炎、虚血性心疾患、サルコイドーシス、アミロイドーシス、等はいずれも否定的であり、原発性シェーグレン症候群に伴う心機能障害が疑われた。副腎皮質ステロイド剤による治療を開始したところ、自覚症状は軽減し、胸部X線、胸部CTにて間質性肺炎の像の改善を認めると同時に、EF 56%と左心機能は著明に改善した。左心機能障害を伴った原発性シェーグレン症候群は非常に稀で貴重な症例と考えられたので報告する。

I. 緒 言

原発性シェーグレン症候群 (以下原発性SSと略す) は他の膠原病と同様に心膜炎、肺高血圧症などの心病変を認めることがあるが、左室収縮力の低下を来すことは非常に稀である^{1,2)}。今回我々は著明な左心機能低下を伴った原発性SSの症例を経験し、副腎皮質ステロイド剤が有効であったので報告する。

II. 症 例

症 例：43歳，女性。

主 訴：発熱，乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

家 族 歴：父 胃癌，母 膵臓癌。

生 活 歴：特記事項なし。

既 往 歴：35歳，原田氏病。42歳，左下肢静脈瘤

抜去術。

現 病 歴：20歳頃より口渇感が出現し，33歳頃より肺炎を繰り返すようになり，近医に入退院を繰り返していた。平成7年8月当科外来受診し，口腔乾燥感，高度の唾液分泌量減少，口唇腺組織像，耳下腺造影所見，血清所見より，原発性SSと診断され，外来治療を受けていた。平成8年4月より発熱，咳嗽を生じるようになり，呼吸器病変精査加療のため5月22日当科入院となった。

入院時現症：身長154.0 cm，体重46.1 kg，血圧140/74 mmHg，脈拍90/分，整。眼瞼結膜，貧血あり，眼球結膜，黄疸なし。口腔内乾燥あり，中等度の舌乳頭萎縮あり，頸部リンパ管触知せず。甲状腺に径1 cm，弾性硬の腫瘤触知す。胸部は心音正常，呼吸音で両側下肺野に軽度の fine crackle を聴取した。腹

表 1 入院時検査所見

[Urinalysis]		[Coagulation]		fT 3 2.4 pg/ml (2.1—4.3)
pH	8.0	PT	12.8 (11.7) sec	fT 4 0.9 pg/ml (0.9—2.0)
SG	1.005	APTT	36.3 (29.5) sec	TSH 2.05 μ U/ml (0.2—4.7)
Prot	+	Fbg	475 mg/dl	[Immunology]
Glu	—	HPT	94%	
Ubg	n.	[Blood chemistry]		CRP 2.2 mg/dl
Bil	—	TP	10.8 g/dl	IgG 3590 mg/dl
OB	—	Alb	38.0%	IgA 2540 mg/dl
[ESR] 142/150 mm		α_1 -gl	2.0%	IgM 233 mg/dl
[Peripheral blood]		α_2 -gl	7.2%	IgE <34 IU/ml
RBC	$339 \times 10^4 / \mu l$	β -gl	8.9%	C 3 175 mg/dl
Hb	9.1 g/dl	γ -gl	43.9%	C 4 56 mg/dl
Ht	30.1%	Alb	3.7 g/dl	CH 50 49 U/ml
WBC	5600/ μl	BUN	14 mg/dl	RF 1540 IU/ml
St	6%	Cr	0.8 mg/dl	RAHA >2560 titer
Seg	44%	AST	19 U/l	ANA 640 titer
Ly	43%	ALT	12 U/l	ds-DNA-Ab <5 IU/ml
Mo	5%	LDH	277 U/l	RNP-Ab $\pm$
Eo	2%	ALP	275 U/l	Sm-Ab —
Plt	$19.0 \times 10^4 / \mu l$	γ -GTP	20 U/l	SS-AAAb 64 titer
		ChE	105 U/l	SS-BAb 1 titer
		T.chol	120 mg/dl	Hbs-Ag —
		Glu	113 mg/dl	HCV-Ab —
		CK	62 U/l	HTLV-1-Ab —

図1 治療前の胸部X線像 (A:上段) 及び胸部CT像 (B:下段)

部は平坦，軟で圧痛なし，肝・脾・腎触知せず，両下腿伸側に紫斑あり．神経学的所見に特記事項なし．

入院時検査所見 (表1)：赤沈値は142 mm/hrと著明に亢進，抹消血では軽度の貧血 (赤血球数339万，ヘモグロビン9.1 g/dl，ヘマトクリット30.1%) を認めた．血液凝固系は異常なし．血清生化学では総蛋白10.8 g/dlと上昇，血清アルブミン3.7 g/dlと低下， γ -グロブリン4.7 g/dlと上昇，甲状腺機能は正常で抗ミクロソーム抗体・抗サイログロブリン抗体共に陰性であった．免疫検査ではCRP 2.2 mg/dlと軽度上昇していた．IgG 3590 mg/dl，IgA 2540 mg/dlと高値であった．血清補体はC3 175 mg/dl，C4 56 mg/dlと上昇していた．RF 1540 IU/ml，抗核抗体640倍，抗SS-A抗体64倍，抗SS-B抗体1倍であった．EBウィルスに関する抗体価はVCA IgG 2560倍，VCA IgA 160倍，VCA IgMはリウマトイド因

子のため測定不可，EA-DR IgG 160倍，EA-DR IgA 160倍，EBNA 80倍とEBウィルスの再活性化が示唆された．心電図では左室肥大の所見を認めた．血液ガス分析はroom air下でpH 7.372，pCO₂ 33.7 mmHg，pO₂ 75.7 mmHgと軽度の低酸素血症を認め，肺機能検査では%VC 91.2%，FEV₁ 1.0% 86.9%，RV/TLC 33.2%，DLCO 11.83 ml/min/mmHg (64.7%)と軽度の拡散能低下を認めた．胸部単純写 (図1 A) では両側下肺野に網状影を認め，胸部CT (図2 A) では両側肺に散在性に結節状の間質性変化を認めた．心臓超音波検査では左室駆出率33%と著明な左心機能低下を認めたが，心筋に異常輝度を認めず，心嚢液貯留や肺高血圧症の所見は認められなかった (図3)．甲状腺エコーにて両葉にSOLを認め，針生検を施行し，乳頭腺癌と診断した．

入院後経過 (図4)：入院時の赤沈値及びIgG，

図 4 臨床経過

IgA 値より原疾患の活動性は高いものと思われた。BAL にて *H. influenzae* が検出され、発熱、CRP の陽性化を認めたためミノマイシン 200 mg/day を投与したところ、解熱及び CRP の陰性化をみた。胸部 CT 所見及び TBLB による組織所見より間質性肺炎と診断した。ガリウムシンチにて異常集積は認めなかったが、労作時呼吸困難も強いことより、副腎皮質ステロイドによる治療の適応があると判断した。本症例では左心機能低下を認めたためウィルス性心筋炎及び他疾患の合併を疑い検索を行った。まず先行感染がないこと、心電図上非特異的 ST-T 変化を認めないこと、CK・GOT・LDH などの心筋逸脱酵素の上昇を認めないことから心筋炎は除外した。SS にアミロイドーシスが合併し、左心機能低下をきたした例¹⁾があるため胃粘膜生検を行ったが、アミロイドの沈着を認めなかった。また胸写、胸部 CT にて肺門部リンパ節腫脹を認めず ACE も正常値でブドウ膜炎等他の臨床症

状を認めないことからサルコイドーシスも否定的であった。トレッドミルテストにて ST 変化を認めなかったことから虚血性心疾患も否定的であった。心臓超音波検査所見から肥大型心筋症も否定的であった。以上よりシェーグレン症候群に伴う左心機能低下と考え、間質性肺炎と合わせ、methylprednisolone 24 mg/day による治療を開始した。開始後労作時呼吸困難、動悸等の症状は軽減し、2 週間後の心臓超音波検査にても左室駆出率 60% と著明な改善を認めた (図 3)。γ-グロブリンの低下も認め、1 カ月後には IgG 1680 mg/dl, IgA 1060 mg/dl となった。胸部単純写 (図 1 B)、胸部 CT (図 2 B) 上も結節状の陰影は著明に改善していた。methylprednisolone 24 mg/day を 1 カ月間投与し、20 mg/day に漸減して退院となった。

また甲状腺両葉の乳頭腺癌は当院耳鼻咽喉科に再入院し、甲状腺全摘、両傍気管リンパ節郭清術を施行され、経過観察中である。

III. 考 察

SSの心血管合併症については、これまでに肺高血圧症、心膜炎、血管炎を伴った症例の報告が散見されるのみで系統的な検討は少ない²⁾。吉田らはSS患者50例における心臓の形態的・機能的検討を行い、SSにおける心障害として左室心筋壁肥厚と左室心筋重量の増大、左室拡張障害が認められるが、左室収縮能については対照群と有意差を認めなかったと報告している³⁾。本症例では左室収縮能の低下を認めたため、原因検索を行った。しかし、ウィルス性心筋炎、アミロイドーシス、サルコイドーシス、虚血性心疾患、肥大型心筋症などの合併は否定的で、甲状腺機能異常や尿管管性アシドーシスの合併も認められなかった。患者の協力が得られず、心臓カテーテル検査が施行できなかったため心筋の組織学的検討等は行っていないが、心臓にもSSに伴う自己免疫機序による病変が存在し、左心機能低下を生じた可能性があると考えた。

間質性肺炎の合併もあったためmethylprednisolone 24 mg/dayによる治療を行った。労作時呼吸困難、動悸といった症状は速やかに軽減し、左心機能も著明に改善した。

以上のような経過により本症例の左心機能低下は、心筋生検による病理学的・免疫学的検索は行い得なかったものの、自己免疫機序によるものが示唆された。

山際らは敗血症・心不全で死亡した32歳のSS剖検例について、心筋に好中級、形質細胞、リンパ球の浸潤、細網細胞様細胞・線維芽細胞の増生、心筋細胞の変性が存在したと報告している⁴⁾。また心不全症状・心電図異常のない、抗SS-A抗体陽性の乾燥症単独型SSの剖検例で、心筋組織に線維化と炎症細胞の浸潤を認めたとの報告もある⁵⁾。本症例においても何らか

の心筋障害が起こっていた可能性が考えられた。また副腎皮質ステロイド剤による治療に伴いγグロブリンの低下を認めたことから、高γグロブリン血症に伴う血液粘着度の亢進が心機能低下の病態形成に関与していた可能性も否定できないものと思われた。

近年SSの発症に対する外因性要因としてEBVやHTLV-Iなどのレトロウィルスといった環境因子が注目されている⁶⁾。SS患者血清中にEBVに関連した抗体価の上昇を認めたとする報告⁷⁾、EBVに起因する伝染性単核球症からSSに移行した例⁸⁾、SS患者の唾液腺、唾液またはリンパ増殖性病変部からのEBVの検出⁹⁾など数多くの報告がある。しかし一方でEBVとSSの関連については否定的な意見¹⁰⁾もあり意見の一致をみないところである。

本症例においては血清中のEBVに対する抗体価の有意な高値を認めており、EBVの再活性化が生じているものと思われた。本症例は抗HTLV-I抗体陰性であり、SS発症あるいは病態形成へのEBVの関与が考えられる症例であった。

また本症例では甲状腺乳頭腺癌を合併していた。SSと悪性リンパ腫の合併についてはKassanらにより、有意に高値であることが示されているものの¹¹⁾、非リンパ性悪性腫瘍の合併については、特にSSにおいて高率に発癌が見られたという報告はまだない。しかし甲状腺癌、胃癌等を合併したという報告が散見されており¹²⁾、今後の検討が期待される。

以上、SSに伴う間質性肺炎及び左室機能低下に副腎皮質ステロイド剤が奏功したと思われる症例を経験した。左室機能低下は自己免疫機序によるものが疑われたため、副腎皮質ステロイド剤減量後再燃を来す可能性もあり、長期の経過観察が必要であると思われた。

文 献

- 1) Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 40-1988). N. Engl. J. Med., 319: 932~943, 1988.
- 2) 石川兵衛・吉田和正・他: Sjögren 症候群と循環器系. 循環器科, 19: 203~211, 1986.
- 3) 吉田和正: シェーグレン症候群の心臓障害に関する研究. 奈良医誌, 42: 470~491, 1991.
- 4) 山際裕史・明田昌三・他: Sjögren 症候群の一部検例. 内科, 27: 189~194, 1971.
- 5) 吉田和正・籠島 忠・他: びまん性の心筋間質病変を認めた Sjögren 症候群の1剖検例. 内科, 66: 561~564, 1990.
- 6) 春田淳平・斉藤一郎: シェーグレン症候群の病態形成におけるEBウィルスの関与. 日本臨床, 53: 2479~2483, 1995.
- 7) Yamaoka, K., Miyasaka, N., et al.: Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjögren's syn-

- drome. *Arth Rheu.*, 31 : 1014~1021, 1988.
- 8) Whittingham. S., McNeilage. J ., et al. : Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *Ann. Intern. Med.*, 102 : 490~493, 1985.
- 9) 野村英樹・紺井一郎・他：シェーグレン症候群における EBER-1 の発現. *日本臨床*, 53 : 2490~2493, 1995.
- 10) 長沢浩平：膠原病の病因・病態とその臨床への応用. *Medical practice.*, 12 : 1238~1245, 1995.
- 11) Kassan, S. S., Thomas, T. L., et al. : Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 89 : 888, 1978.
- 12) 河野 厚・郡山 健・他：乳癌と B cell type 悪性リンパ腫瘍を合併した Sjögren 症候群－わが国における非リンパ性悪性腫瘍を合併した Sjögren 症候群の集計からの一考察. *リウマチ*, 30 : 388, 1990.
-