Sclerodermaにおける心肺機能

神戸大学医学部友松内科

友松 達弥 世良 和明 松本 睿成
沢木 政光 弓場 勝友 安倉 良和

CARDIOPULMONARY FUNCTION IN SCLERODERMA

Tatsuya TOMOMATSU, Kazuaki SERA, Masanari MATSUMOTO,

Masamitsu SAWAKI, Katsutomo YUBA

and Yoshikazu AKURA

Department of Internal Medicine, Division I,

Kobe University School of Medicine,

Kobe, Japan

概要 Sclerodermaの心肺機能にかんする報告は、欧米諸国に比して、本邦においてはきわめて少ない。最近、われわれは、皮膚病変とともに著明な肺病変を有する症例7例を経験した。これらの症例に諸種心肺機能検査を行ない、肺機能にかんして、拘束性換気機能障害があり、肺コンプライアンスの高度低下、呼吸の仕事量の増加ならびに著明な肺拡散障害をみとめた。とくに皮膚病変のいちじるしい症例において、これらの障害が高度であり、このことから皮膚病変の進行に伴なつて肺硬化が進み、肺胞内ガス拡散面積の減少、肺胞壁の肥厚、肺血管床の減少をきたすものと考えられる。また、心機能については、心電図において、7例中2例に不完全右脚ブロックがみられ、右心カテーテル検査を行なつた症例に肺高血圧の存在をみとめているが、肺毛細管圧は正常値を示した。

緒 言

Sclerodermaは、近年、皮膚病変のみならず、消化器系統、心、肺、腎などに、特異的な変化を来す系統的な結合組織の疾患、すなわちRodnan¹⁾やMiddleton²⁾らのいうごとく、progressive systemic sclerosisとして注目されるようになってきているが、われわれは、皮膚病変とともに、肺に著明な病変を有する症例7例について、諸種心肺機能検査を行なつた結果を検討したので報告する。

症例： 症例7例中6例は23才より54才までの女、1例は39才の男で、いずれも本疾患を指摘されてから2年ないし3年を経過しており、四肢のチアノーゼおよび疼痛、とくに塞冷時にこれらの

症状の悪化をみるいわゆるRaynaud現象を訴え、全身性に皮膚の硬化が認められる。肺には、乾性ラ音を聴取しており、運動時に中等度の呼吸困難を訴えているが、咳嗽、喀痰は、症例A、Bの2例は中等度に、他の5例では軽度に訴えている。

一般臨床検査成績は表1、2に示したように白血球増多が3例に見られるが、赤沈値は7例いずれも亢進しており、RAは4例が陽性を示しており、血清蛋白分画像では、3例に、 γ -globulinの著明な増加が認められている。また、喀痰検査では、症例AにEscherichia coliをやや多数認めた他に異常なく、眼底検査で全症例異常を認めず、食道および胃のX線透視において、症例A、Bに慢性

表 1. 臨床検査成績 I

症 例	A	B	C	D	E	F	G	症 例	A	B	C	D	E	F	G
年 令 ・ 性	23♀	28♀	24♀	43♀	42♀	39♂	54♀	Wa-R	—	—	—	—	—	—	—
血 圧	108/62	124/70	116/68	108/74	124/80	128/86	120/70	A.S.L.O.	50	125	125	50	12	50	100
赤血球数 10 ⁴	459	406	331	313	473	365	393	CRP	—	—	—	—	—	+	—
血色素量 g/dl	14.3	11.1	12.5	11.5	14.9	12.9	11.3	RA	+	+	+	+	—	—	—
色素指数	0.98	0.85	1.18	1.15	0.99	1.09	0.90	Coombs test	—	—	—	—	—	—	—
ヘマトクリット %	38.0	39.0	25.0	24.0	34.0	39.0	—	Rose-R	—	—	—	—	—	—	—
白血球数	12600	19800	6600	4800	12400	9900	5400	LE細胞	—	—	—	—	—	—	—
粒球数 10 ⁴	18.4	34.6	22.4	9.2	20.4	—	27.8	血清Na mEq/l	137	140	145	140	—	135	135
網赤血球数 %	38	—	22	14	16	—	—	K mEq/l	4.6	4.5	4.7	4.0	—	5.5	3.9
好中球	21	45	23	35	30	26	34	Cl mEq/l	104	99	99	103	—	108	102
桿状核球	45	36	43	30	38	50	21	Fe %	68.7	—	—	69.4	—	—	62.5
好酸球	3	5	7	2	2	3	0	Cu %	155.1	—	—	97.3	—	—	78.8
好塩基球	0	0	0	0	0	1	0	Ca mg/dl	—	7.0	—	8.0	—	—	8.5
単球	4	1	6	6	4	10	6	P mg/dl	—	4.3	—	4.4	—	—	—
リンパ球	27	13	21	27	26	10	39	血清総コレステロール mg/dl	182.4	138.9	—	160.6	—	201.7	157.0
出血時間 min	2	2.5	1.5	4	—	5.5	—								
凝血時間 min	4.5	11	7	8	—	10	—								
赤沈値 mm	29/56	97/120	122/131	42/90	68/103	72/105	22/54								

表 2. 臨床検査成績 II

症 例	A	B	C	D	E	F	G
BSP 45 %	0	5	12.5	—	—	2.5	2.5
血清総ビリルビン mg/dl	0.57	0.39	0.62	0.53	—	0.34	0.52
グロブリン	±	±	±	+	—	—	—
コバルト反応	R ₁₀₀	R ₁₀₀	R ₁₀₀	R ₁₀₀	R ₁₀₀	R ₁₀₀	R ₁₀₀
GOT K.U.	19	108	42	—	—	58	—
GPT K.U.	19	33	22	—	—	24	—
(血清蛋白分画)							
T.P. g/dl	8.4	8.7	10.2	6.8	6.0	8.6	8.4
Albumin %	41.1	20.9	28.4	34.9	44.3	33.1	—
α ₁ -Glob.	6.8	6.9	4.1	6.2	7.4	7.5	—
α ₂ -Glob.	12.8	8.6	7.6	16.4	12.1	8.7	—
β-Glob.	17.7	15.8	9.2	17.1	12.7	10.6	—
γ-Glob.	21.6	47.8	50.7	25.4	23.5	40.0	—
A/G	0.70	0.26	0.39	0.54	0.80	0.48	—
血中尿酸値 mg/dl	7.0	8.2	8.3	14.8	Rest-02.6	8.3	—
P.S.P. (15' %)	46.0	22.1	43.2	31.5	37.0	34.3	—
P.S.P. (120' %)	93.2	78.1	81.0	73.5	98.0	86.2	—
空腹時血糖 mg/dl	86	80	82	82	71	88	—
Thorn test %	67	63	60	—	22	—	—
尿17-OHCS mg/day	4.9	21.4	—	—	2.4	0.2	—
17-KS mg/day	4.4	2.0	—	—	5.3	0.6	—
血清クレアチニン mg/dl	3.15	1.74	—	1.84	2.40	1.31	—
尿クレアチニン mg/dl	39.2	0.23	—	0.17	5.30	0.90	—
尿クレアチニン mg/dl	36.8	—	—	60.8	23.0	46.7	—
BMR %	+9	+12	+15	+4	—	+9	—
CO ₂ uptake	—	—	—	4.2	—	—	—
PBI %/dl	5.3	—	—	6.3	—	—	—

図 1. 胸部X線写真 (症例A)

胃炎、症例Dに胃下垂の所見を認めたが、7例とも食道には異常所見なく、消化器系統、肝、腎などにも機能的な障害をみとめていない、さらに皮膚のbiopsyにおける所見は、症例A、Bの2例では、角膜層の不全角化、乳頭体の扁平化を認め、真皮層で膠原線維は増殖かつ等質化して屈曲し、細胞浸潤が血管周辺にあり、血管および弾性線維の変性いちじるしく、毛嚢は狭小となり、汗腺の萎縮が認められるが、他の症例では、その変化は症例A、Bに比べて軽く、表皮層はやや萎縮し、真皮層の結合組織の肥厚と変性が認められ、毛嚢減少、汗腺の軽度萎縮、血管周囲の細胞浸潤も軽度に認められるが、弾性線維の変化はほとんど

認められない。つぎに、胸部X線像では、全症例において、著明な肺線維症様の変化がみられ、とくに肺機能の障害のいちじるしい症例A、Bでは、図1、2、でみられるように、その変化は顕著である。なお、症例Aは、気管支造影により右下葉に気管支拡張様の変化が認められている。心電図所見は、図3、4に示したが、症例A、Cの2例に不完全右脚ブロックを認めているが、他の5例は正常である。

心肺機能検査

1) 方法： 心肺機能検査を施行するに際して

図 2. 胸部 X 線写真 (症例 B)

図 4. 心電図 (症例 C)

図 3. 心電図 (症例 A)

は、被検者はいずれも仰臥位にて測定したが、肺活量、分時最大換気量 (MVV)、機能的残気量 (FRC) などの測定には Godart 社製 Pulmonet その他を用いて行ない、肺コンプライアンスは直記式圧気量計を用い、気道抵抗は bodyplethysmograph により測定し、肺拡散能力の測定には Roughton & Forster³⁾ の single breath technique を用い、CO および He ガスは、日立製作所製 KGL-

表 3. 呼吸機能検査成績及び末梢動脈血ガス分析値

症 例	A	B	C	D	E	F	G
年 令	23 歳	28 歳	24 歳	43 歳	42 歳	39 歳	54 歳
身 長	156.0	153.7	160.0	150.0	159.5	162.0	154.0
体 重	47.5	49.0	45.0	41.0	56.0	53.5	52.5
体 表 面 積	1.45	1.45	1.44	1.32	1.58	1.56	1.50
肺 活 量	1610	1290	2490	2080	2280	2710	2200
% 肺 活 量	52.4	43.9	79.2	78.1	79.7	72.5	86.4
F. R. C.	1320	870	1110	1530	1840	1870	2140
機 能 残 気 量	52.5	45.3	34.4	47.7	57.6	50.2	54.9
残 気 量	900	630	750	1140	920	930	1700
残 気 率	35.8	32.9	23.2	35.6	28.6	25.5	43.6
全 肺 容 量	2510	1920	3240	3220	3200	3640	3900
M. V. V.	45.7	44.6	57.0	49.2	60.7	78.0	59.2
% M V V	52.6	53.1	65.5	72.9	74.1	75.5	85.8
気 道 抵 抗	1.0	1.2	0.87	0.93	0.93	1.1	0.99
1 秒 率	1370	1020	2050	1280	1750	2130	1640
1 秒 率	85.1	79.0	89.2	75.8	75.6	78.8	82.8
C. V. I.	0.66	0.95	1.1	0.64	1.5	0.98	0.97
有効肺コンプライアンス	0.058	0.092	0.20	0.16	0.076	0.14	—
呼吸気道抵抗	1.44	1.82	1.06	2.21	—	—	—
呼吸気道抵抗	1.44	1.92	0.71	1.92	—	—	—
呼吸の仕事量	243	172	215	252	224	—	—
D ₅₀	6.1	6.3	9.3	11.5	7.8	—	10.4
D ₁₀₀	7.9	7.5	13.7	16.2	9.6	—	16.5
V _c	32.5	45.7	36.1	43.9	53.0	—	35.0
動 脈 血	49.5	75.5	—	85.1	55.5	—	74.0
分 分	35.5	47.5	—	51.0	29.3	—	35.0
血 析	83.5	95.0	94.8	95.0	88.8	—	89.8
方 値	7.40	7.46	—	7.40	7.46	—	7.54

2A型 gas chromatograph により分析した。また、動脈血ガス分析は I.L. 社製 I.L. meter により測定を行なった。

2) 成績：肺機能検査成績は、第3表に示したが、症例 A, B はいずれも皮膚病変も高度である。%肺活量は症例 A では 52.4%，症例 B では 43.9% で他の 5 例にくらべて低値を示しているが、1 秒率は、いずれも正常範囲にあり、全症例に拘束性障害を認めている (図 5)。また分時最大換気量においても、症例 A, B はいちじるしい低値

図5. 機能的診断図

図6. Effective compliance

図7. Airway resistance

を示している。check valve indexおよびair velocity indexには一定の傾向は認めていない。一方、残気率は、症例A, B, D, Gの4例に上昇を認め、機残率では、全症例で増加がみられる。つぎに、図6、図7においてsclerodermaの肺コンプライアンスおよび気道抵抗を正常者と比較した。各図中の横線でそれぞれの平均値を示したが、症例Aの肺コンプライアンスは、0.058 L/cmH₂Oととく

図8: Diffusing capacity

表4. 右心カテーテル検査成績

症例	A			F		
	平均血圧	最高血圧	最低血圧	平均血圧	最高血圧	最低血圧
R. A.	3.0				5.0	3.0
R. V.		31.0	6.0		65.0	3.0
P. A.	19.0	31.0	13.0	39.0	65.0	25.0
P. C.	6.0	8.0	5.0		7.5	2.5
	CaO ₂	CaCO ₂	SAO ₂	CaO ₂	CaCO ₂	SAO ₂
末梢動脈血	17.6	50.0	94.7	16.7	44.0	89.8
肺動脈血	14.2	55.0	78.3	14.5	44.9	77.3

に低く、症例BおよびEも低値を示しているが、他の症例は、ほぼ正常である。気道抵抗は、測定した4例の平均値は、呼吸吸気いずれもほぼ正常者の2倍の値を示しており、症例A, BおよびDの3例が高い値を示しているが、症例Cでは正常値をとっている。呼吸の仕事量については、測定した5例いずれも高値を示している。つぎに、症例Fを除く6例について肺拡散能力を測定した結果と正常者30例との比較を図8に示した。図中の横線でそれぞれの平均値を示しているが、全肺拡散能力D_{Lco}は、scleroderma 6例平均 8.6 ml/min/mmHg/BSA, 正常者30例平均18.1±3.0 ml/min/mmHg/BSA, 肺胞膜拡散能力D_{Mco}は、scleroderma 6例平均11.9 ml/min/mmHg/BSA, 正常者30例平均30.4±7.3 ml/min/mmHg/BSAであり、有効肺毛細管血液量V_cは、scleroderma平均41.0 ml/BSA, 正常者平均58.3±16.3 ml/BSAを示したが、とくに症例A, Bでは、D_{Mco}のいちじるしい低下が認められている。また、末梢動脈血ガス分析を行なった結果は第3表に示しているが、測定しえた6例において、症例A, Eの2例に高度の動脈血酸素分圧(Pa_{O₂})の低下を認めており、B, Gの2例にも軽度の低下がみられ、B, Dの2例に動脈血炭酸ガス

分圧 (Pa_{CO_2}) の上昇がみとめられる。また、動脈血酸素飽和度 (Sa_{O_2}) の低下は、症例A, E, Fの3例にみられるが、症例Aにおいては、 Pa_{O_2} , Pa_{CO_2} ともに低下している。

右心カテーテル検査を実施した症例A, Fの2例の成績は表4に示したが、Fでは、肺動脈圧は最高65mmHg, 最低25mmHg, 平均値39mmHgを示し、肺高血圧を認めているが、症例Aは、最高圧31mmHg, 最低圧13mmHg, 平均値19mmHgとやや高い程度である。なお、肺毛細管圧は、2例いずれも正常値を示している。

考 案

Sclerodermaの呼吸器症状は、Ritchie⁴⁾は、肺機能の所見に平行すると記載しているが、われわれの症例においても同様の結果をみており、とくに肺機能の低下の著明な症例A, Bはいちじるしい運動時呼吸困難がみとめられている。

胸部X線所見では、われわれの症例では全例に肺線維症様の変化がみとめられているが、Murphy⁵⁾が、初めてsclerodermaの胸部X線像に肺線維症の所見を認めることを発表して以来、Linenthal⁶⁾, Jackman⁷⁾, Pugh⁸⁾, Hayman⁹⁾らによっても同様の報告がされている。

高血圧は、Ritchie⁴⁾の報告によれば、22例中4例、Oram & Stakes¹⁰⁾では21例中4例にみられ、またOramらは、心筋障害がしばしばみとめられることを指摘しており、X線写真上肥大は、21例中12例にみられ、心電図では21例中3例に右脚ブロック、1例に左脚ブロックをみとめたと記載している。Sackner¹¹⁾は、65例の報告で3例に右脚ブロック、1例に左脚ブロックを認めたことを述べているが、われわれの症例では、7例中2例が右脚ブロックを示しており、その頻度は他の報告に比して大である。

肺機能については、肺活量、残気量、全肺容量の減少を、Baldwin¹²⁾, Spain¹³⁾, Austrian¹⁴⁾, Marks¹⁵⁾らが報告しており、われわれの症例においても、肺活量は、2例に高度の低下をみとめているが、他の5例は、ほぼ正常の値をとり、残気率はほと

んど上昇していない。また、1秒率は、Marksらの報告によれば正常値を示しているが、われわれの症例においても、いずれも75%以上を示しており、気道抵抗の増加した症例もみられるが、7例とも拘束性障害の傾向を示しており、sclerodermaの換気機能は拘束性換気機能障害を示すもので、呼出障害ではないと考えられる。なお、Adhikari¹⁶⁾の報告例では、気道抵抗の増大は著明ではない。肺コンプライアンスの低下は、図6で示したように、3例に著明にみとめられ、呼吸の仕事量の増加を示すものも多くみられるが、Ritchie⁴⁾も、その報告で18例中8例に、さらにAdhikari¹⁶⁾は、報告例13例の全例に肺コンプライアンスの低下をみとめている。

Sclerodermaにおける肺拡散能力の測定は、 O_2 法によりAustrian¹⁴⁾が行ない、CO法ではsteady state methodによりMarks¹⁵⁾が、single breath methodによりOgilvie¹⁷⁾, Sackner¹⁸⁾, Ritchie⁴⁾らが、さらに、rebreathing methodを用いてAdhikari¹⁶⁾らが報告しているが、いずれも肺拡散能力の低下をみとめている。われわれの症例においてもDLco, DMco, Vcいずれの減少をも認めているが、とくにDMcoのいちじるしい低下がみられ、さらに、これは皮膚病変が著明でかつ、肺コンプライアンスの低下、肺活量、分時最大換気量などの減少のいちじるしい症例A, Bで顕著であり、このことは、皮膚病変の進行に伴なつて肺硬化が進み、肺胞内ガス拡散面積の減少、肺胞壁の肥厚、肺血管床の減少を来すものと考えられる。

つぎに、sclerodermaにおける肺高血圧については、Opie¹⁹⁾によつて述べられており、Austrian¹⁴⁾も肺高血圧を示す症例を報告しているが、Weiss²⁰⁾は、病理学的に肺細小動脈の内膜のいちじるしい肥厚をみとめ、小血管の閉塞による肺毛細血管床の減少が肺高血圧症をひき起こしていることを指摘しているが、われわれの症例中、右心カテーテル検査を施行した症例Fに肺高血圧がみられ、肺拡散能力の低下および肺毛細管血流量の減少の著明な症例Aでは、肺動脈圧の軽度上昇

をみとめている。

総 括

われわれは、sclerodermaの症例7例について、諸種心肺機能検査を施行し、その結果について検討を加え、下記の成績をえた。

- 1) 心電図において、7例中2例に不完全右脚ブロックを認めた。
- 2) 全症例において、1秒率は正常であつたが、気道抵抗の軽度増大がみられ、かつ、肺活量の減少がみとめられた。
- 3) 皮膚病変の程度と肺活量の減少、肺コンプライアンスの低下および肺拡散能力の障害は平行するものと考えられる。
- 4) 肺拡散障害は、全症例にみられ、皮膚病変のそれほど顕著でない症例においても明らかな障害を認め、とくに肺胞膜拡散能力 DM_{CO} の高度の低下がみられた。
- 5) 右心カテーテル検査施行例2例において1例に軽度、1例に中等度の肺高血圧を認めているが、肺毛細管圧は、2例いずれも正常値を示した。

文 献

- 1) Rodnan, G.P.: A review of recent observations and current theories on the etiology and pathogenesis of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *J. chron. Dis.*, 16 : 929, 1963. — 2) Middleton, W.S.: Diffuse systemic sclerosis. *Ann. intern. Med.*, 57 : 183, 1962. — 3) Roughton, F.J.W. and Forster, R.E.: Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gasses in the human lung with special reference to ture diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. appl. Physiol.*, 11 : 290, 1957. — 4) Ritchie, B.: Pulmonrry function in scleroderma. *Thorax*, 19 : 28, 1964. — 5) Murphy, J.R., Kraining, P., and Gerson, M. J.: Scleroderma with pulmonary fibrosis. *J.A.M.A.*, 116 : 499, 1941. — 6) Linenthal, H. and Talkov, R.: Pulmonary fibrosis in Raynaud's disease. *New Engl. J. Med.*, 224 : 682, 1941. — 7) Jackman, J.: Roentgen features of scleroderma and acrosclerosis. *Radiology*, 40 : 163, 1943. — 8) Pugh, D.G.: Roentffenologic manifestations of scleroderma. *Amer. J. med. Sci.*, 216 : 571, 1948. — 9) Hayman, L.D. and Hunt, R.E.: Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. *Dis. Chest*, 21 : 691, 1952. — 10) Oam, S. and Stokes, W.: The heart in scleroderma. *Brit. Heart. J.*, 23 : 243, 1961. — 11) Sackner, M.A., Heinz, E.R., and Steinberg, A.J.: The heart in scleroderma. *Amer. J. Carpiol.*, 17 : 542, 1966. — 12) Baldwin, E. de F., Cournand, A., and Richard, D.W. Jr.: Pulmonary insufficiency: A study of 39 cases of pulmonary fibrosis. *Medicine*, 28 : 1, 1949. — 13) Spain, D.M. and Tyomas, A.G.: The pulmonery manifestations of scleroderma: Anatomic-physiological correlation. *Ann. intern. Med.*, 32 : 152, 1950. — 14) Austrian, R., McClement, J.H., Renzetti, A.D. Jr., Donald, K.W., Riley, R.L., and Cournand, A.: Clinical and physiologic features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion: Syndrome of alveolarcapillary block. *Amer. J. Med.*, 11 : 667, 1951. — 15) Marks, A., Cugell, D.W., Cardigan, J.B., and Gaenslar, E.A.: Clinical determination of diffusion capacity of the lungs. *Amer. J. Med.*, 22 : 51, 1957. — 16) Adhikari, P. K., Bianchi, F.A., Boushy, S.F., Sakamoto, A., and Lewis, B.M.: Pulmonary function in scleroderma. *Rev. resp. Dis.*, 86 : 823, 1962. — 17) Ogilvie, C.M., Forster, R. E., Blakemore, W. S., and Morton, J.W.: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 36 : 1, 1957. — 18) Sackner, M.A., Akgun, N., Kimbel, K., and Lewis, D.H.: The pathophysiology of scleroderma involving the heart and respiratory system. *Ann. intern. Med.*, 60 : 611, 1964. — 19) Opie, L. H.: The pulmonary manifestations of generalized scleroderma. *Dis. Chest*, 28 : 665, 1955. — 20) Weiss, S., Stead, E.A. Jr., Warren, J.V., and Bailey, O.T.: Scleroderma heart diseases, with a consideration of certain other visseral manifestations of scleroderma. *Arch. intern. Med.*, 71 : 749, 1943.