高度の心筋炎で死亡した進行性全身性硬化症と 多発性筋炎の overlap 症候群の 1 剖検例

九州大学医学部第一内科教室（主任 柳瀬敏幸教授）

上田 章◇ 草場 公宏 緒方 道治

松尾 征治 伊東 盛夫

九州大学医学部第二病理学教室（主任 遠城寺宗知教授）

阿部 雅光

A CASE OF OVERLAP SYNDROME OF PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS AND POLYMYOSITIS—CLINICAL AND AUTOPSY FINDINGS

Akira UEDA, MD, Tomohiro KUSABA, MD, Michiharu OGATA, MD,

Seiji MATSUO, MD and Morio ITO, MD

The First Department of Medicine, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka

(Director : Prof. Toshiyuki Yanase, MD)

Masamitsu ABE, MD

The Second Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka

(Director : Prof. Munetomo Enjoji, MD)

概要 症例は30才の女性で、Raynaud現象、発熱、顔面浮腫状紅斑、皮膚硬化および筋痛、脱力のため、昭和51年10月入院。GOT、CPK、LDHの上昇、抗核抗体陽性、筋電図上myogenic pattern、食道造影で拡張像、心エコー図で心外膜液貯留を認め、進行性全身性硬化症と多発性筋炎のoverlap症候群と診断した。副腎皮質ステロイド薬投与により、上記諸症状は軽快したが、昭和53年4月、嚥下障害、脱力、全身衰弱が急速に進行し、GOT、CPK、LDHの著明な上昇をみた。心電図上、右脚および左脚前枝の2枝ブロック、心室性期外収縮、接合部性頻拍がみられ、広範な心筋炎による心不全のため死亡した。剖検では、皮膚、肺、消化管に著明な線維化、諸々の骨格筋に萎縮、変性、壊死および炎症性細胞浸潤などを認め、病理組織学的にも進行性全身性硬化症と多発性筋炎の重複例であることが確認された。心臓には組織学的に特に心内膜側心筋層に広範な線維化と血管新生、正常心筋との移行部に炎症性細胞浸潤を認め、進行性全身性硬化症と多発性筋炎の両者の病理学的所見が混在した病像を呈した。膠原病の重複例は単独症例に比して重症化するものが多いが、重複例の剖検報告は少ない。心病変についても、重複例では単独症例に比して高率に発現し、かつ、重症化の傾向がみられる。

I. はじめに

近年、二つあるいはそれ以上の膠原病が重複して発病するoverlap症候群が注目されている¹⁾。病因になお未解決な点が多く残されている今日、こ

〔昭和55年7月3日受稿〕

本論文の要旨は第47回日本循環器学会九州地方会（昭和54年12月8日）において発表した。

のような重複症例を詳細に検討しデータを集積することは膠原病の病因の解明に重要な情報を与えるものと考えられる。しかし、overlap症候群に関する研究は少なく、とくに剖検所見の報告はまれである。

膠原病は多臓器障害性の疾患であり、心血管系の病変も高率にみられ、これに関する研究は数多くなされているが、overlap症候群の心病変に関する研究はほとんどみられない。この点に関して、著者らは単独の膠原病症例に比べてoverlap症例では心異常の発現頻度が高く、しかも、重症化の傾向が強いことを報告した²⁾。

著者らは、臨床的ならびに病理組織学的に進行性全身性硬化症(PSS)と多発性筋炎(PM)の典型的病像を示し、高度の心筋炎による心不全で死亡したoverlap症候群の1剖検例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者： 30才，主婦．第1回入院（昭和51年10月13日～同52年4月28日）。

主訴： 筋肉痛，筋脱力，皮膚硬化。

家族歴（図1）： 両親並びに父方祖父母がいとこ結婚。父にRaynaud現象，同胞に膠原病疑と心臓弁膜症がある。

既往歴・生活歴： 特記すべき事なし。

現病歴： 昭和41年冬，Raynaud現象出現。昭和50年12月同現象が悪化した。昭和51年5月足背部腫脹，6月顔面浮腫状紅斑，手指の皮膚硬化・屈曲障害，開口障害，四肢近位筋（特に左肩，大腿，殿部）の疼痛・脱力が出現し，9月には前腕・下腿部の皮膚が著明に肥厚・硬化し光沢を増した。9月中旬，咽頭痛，咳嗽と共に悪寒を伴う39℃前後の発熱が出現。某医にて抗生物質の投与を受け，一旦は下熱するも再び発熱し，抗生物質に反応しないため，10月4日某病院に入院。prednisolone 25mg投与を受け下熱，諸症状軽快したが精査のため10月13日当科に入院した。

入院時現症： 身長147cm，体重50kg。手指，前腕，下腿部皮膚に紅斑と硬化を認め，手指は半

図1. 家系図

屈曲位を呈した。顔面紅斑なし，体温37℃，呼吸数28/分，脈拍80/分整。血圧130/60mmHg，顔結膜軽度貧血状，開口障害（最大3.0cm），舌小帯短縮を認めた。心濁音界は左方に拡大し，心尖部と胸骨左縁でLevine 3°/6の駆出性収縮期雑音，心尖部で3音，4音を聴取。また，左前胸部下方に湿性ラ音を聴取。肝臓2横指触知。両下肢近位部に圧痛と筋力低下を認めた。腱反射軽度亢進，病的反射なし。

入院時検査成績（表1）： 末梢血でHb 10.0 g/dl，RBC 355×10^4 ，Ht 33%と軽度の正球形性色素性貧血を認め，血沈は1時間90mm，血液生化学でSGOT 81単位，SGPT 66単位，LDH 413単位，CPK 84.8単位，LDHアイソザイムはⅡ，Ⅲ分画の増加がみられ筋肉由来と考えられた。血清アルブミン44.3%， α_2 グロブリン12.2%， γ グロブリン30.1%。血清鉄56 μ g/dl，総鉄結合能195 μ g/dl。CRP 2（+），RA（+），ANF 2（+），32倍，CH₅₀ 27単位，C₃ 70mg/dl，C₄ 14mg/dlであった。

胸部X線写真（図2-a）で心胸郭比0.66，氷のう状心拡大と肺うつ血像を認めたが，肺線維症の像はなかつた。心電図（図3-a）では四肢誘導で低電位傾向を認める以外に異常所見なし。心エコー図（図4）で左室後壁および右室前壁に心外膜

表1. 入院時およびその後の検査成績

			Oct 1976	Apr 1978
ESR	1 h	mm	90	29
RBC	10 ⁴		355	645
Hb		g/dl	10.0	16.8
Ht		%	33	51
WBC			7200	8100
Platelet	10 ⁴		37.0	29.6
Urine	protein		(-)	3(+)
	occult blood		(-)	3(+)
GOT	U		81	890
GPT	U		66	585
Alk-P-ase	U		55	67
CPK	U		84.8	858
LDH	U		413	2175
Isozyme	1	%	18	36
	2	%	39	33
	3	%	36	30
	4	%	4	0.7
	5	%	1	0.3
TP	g/dl		6.3	7.3
Alb	%		44.3	50.2
α_1	%		5.1	5.7
α_2	%		12.2	14.4
β	%		8.0	6.9
γ	%		30.1	22.5
BUN	mg/dl		10	21
Uric acid	mg/dl		3.1	4.5
Creatinine	mg/dl		0.6	0.5
Serum iron	μ g/dl		56	40
TIBC	μ g/dl		195	
Na	mEq/l		143	146
K	mEq/l		3.2	4.2
Cl	mEq/l		102	104
Ca	mEq/l		8.5	10.0
CRP			2(+)	5(+)
RA			(+)	(+)
Coombs test			(-)	(-)
LE test			(-)	
LE cell			(-)	
ANF			2(+), $\times 32$	(+), $\times 32$
Thyroid test			(-)	
Microsome test			(-)	
CH50	U		27	32
C3	mg/dl		70	
C4	mg/dl		14	
IgG	mg/dl		2280	2220
IgA	mg/dl		283	325
IgM	mg/dl		228	274
WaR glass				(+)
gyoshu				(-)
ogata				(-)
TPHA				(-)

液貯留を認め、左房径と左室径の拡大傾向と心室中隔・左室後壁の過剰運動がみられた。

肺機能は正常範囲、クレアチニンクリアランス 60ml/分、PSP 15分値19%と腎機能低下、食道の拡張あり。神経伝導速度は右脛骨神経、右腓骨神経で正常範囲。筋電図はmyogenic patternを示した。

入院後経過： PSSとPMのoverlap症候群と診断しprednisolone 20mgとfurosemide 40mgを投与し、自覚症状は軽快、血沈、筋原性酵素値の改善をみた。それと平行して心胸郭比も0.53と縮小(図2-b)、心エコー図も殆ど正常化し、昭和52年4月28日軽快退院した。

退院後経過： prednisolone維持量15mgで経過良好であつたが、昭和53年3月頃より全身皮膚硬化の進行、嚥下困難などPSSによる症状が進行してきた。胸写上再び心拡大がみられ(図2-c)、肺線維症が進行し、4月になるとさらに全身の倦怠感、誤嚥が出現したので、同年4月30日当科へ入院した。

第2回入院(昭和53年4月30日～同年5月7日死亡)

入院時現症： 栄養状態不良。意識清明。受動背臥位。脈拍132/分、不整。血圧116/70mmHg。皮膚発汗著明、皮膚硬化は全身に及び、四肢関節運動障害著明。舌小帯短縮、開口障害(約2横指)、口腔内唾液分泌著明。心濁音界は左右に拡大し、心音は3音性奔馬調を呈した。両肺下部に湿性ラ音聴取。腱反射は低下、病的反射なし。浮腫なし。

検査成績(表1)： 尿蛋白および潜血陽性。脱水のため末梢血液像は血液濃縮の所見を呈した。血沈は軽度亢進。SGOT 890単位、SGPT 585単位、CPK 858単位、LDH 2175単位と著明に上昇し、LDHアイソザイムI、II、III分画の上昇は筋肉由来と考えられた。他に α_2 と γ グロブリンの増加、CRP、RA、ANF陽性。血清梅毒反応は生物学的偽陽性を示した。

心胸郭比は0.68と増大(図2-d)し、強い肺う

図2. 胸部X線像. a) 1976年10月, CTR 66%, 氷のう状心拡大と肺うつ血像を認める. b) 1977年3月, CTR 53%と改善. c) 1978年3月, CTR 56%と再び心拡大がみられ, 肺線維症が出現. d) 1978年5月, CTR 68%, 著明なうつ血像を認める.

図3. a) 1976年11月, 洞調律, 正常軸, 肢誘導は低電位傾向. b) 1978年4月, 完全右脚ブロック, 異常左軸偏位となり, 右脚と左脚前枝の2枝ブロックと考えられる. c) 1978年5月1日, 心室性期外収縮. d) 1978年5月7日, junctional tachycardiaを示す.

図4. 1976年10月. a. 右室, 大動脈, 左房, b. 僧帽弁前尖, cとd. 左室 (dはcの2倍拡大). 較正は2秒と2cm (a, b, c) または1秒と1cm (d). 左房径3.0cm, 左室拡張末期径5.5cmと拡大, 左室後壁と右室前壁に心外膜液 および心室中隔と左室後壁の過剰運動を認める.

つ血像を認めた. 心電図上, 完全右脚ブロック, 異常左軸偏位を認め, 右脚と左脚前枝の2枝ブロックと考えられた (図3-b). さらに心室性期外収縮やjunctional tachycardiaなどの不整脈がみられた (図3-c, d). 心エコー図では心室中隔と左室後壁は著明なhypokinetic patternを示し, 駆出率37%と低下を認めた. 左房径, 左室径の拡大はないが右室径の増大傾向が見られた. しかし心外膜液貯留はみられなかった.

入院後経過: 心筋壊死による心不全, 肺線維

症および肺うつ血による呼吸不全, 全身骨格筋, 平滑筋壊死による脱力・嚥下困難・経口摂取不能の状態と考え, prednisolone 60mgに増量, 強心薬および利尿薬の投与, 酸素吸入, 経静脈的高カロリー輸液などの処置を行なうも心不全および全身状態は改善せず, 同年5月7日死亡した.

剖検所見: 心臓は重量320gと軽度増加. 右心室中等度拡張, 左心室軽度拡張, 右心室筋0.4cm, 左心室筋1.2cmとそれぞれ軽度肥厚していたが, 弁膜および冠状動脈には異常を認めなかつ

図5. 心筋の病変. 線維化, 血管の新生と円形細胞の浸潤を認める (HE染色, $\times 124$).

図6. 横紋筋(横隔膜)の病変. 筋線維は細くなり, 線維化と円形細胞浸潤を認める (HE染色, $\times 102$).

た. 組織学的には, 特に左心室前壁の乳頭筋および心内膜側心筋層に広範な線維化と血管新生, 正常心筋との移行部にリンパ球, 形質細胞を主とした炎症性細胞浸潤を認めた (図5). 心室中隔では, 心内膜側心筋層に強い巣状の線維化, 炎症性細胞浸潤を認め, また, His束近くの中型動脈に比較的強い内膜の肥厚を認めた. 刺激伝導系には軽い線維化以外には重篤な変化はなかつた.

心臓以外の臓器では, 全身皮膚, 殊に両上肢末端部皮膚に強い硬化を認め, 組織学的には真皮の著明な線維化および表皮の萎縮を認めた. 両肺は間質性肺線維症の像を呈し, 消化管, 殊に食道粘

膜下層に強い膠原線維の増加を認めた. 諸々の骨格筋に萎縮, 変性, 壊死と炎症性細胞浸潤等の筋炎の所見を認めた (図6). 腎臓には特記すべき所見を認めなかつた.

III. 考 案

Overlap症候群は膠原病6疾患, すなわち, 全身性エリテマトーデス (SLE), 進行性全身性硬化症, 皮膚筋炎・多発性筋炎 (DM・PM), 結節性動脈周囲炎, 慢性関節リウマチおよびリウマチ熱のうち, 二つ以上の膠原病が重複して発病したと考えられる症例や, 膠原病のうちのある疾患から他の疾患へ移行したと言わざるをえない症例に対して, 最近用いられるようになってきた臨床診断名である. 東条ら³⁾によると, その頻度は膠原病全体の5%前後である. 膠原病間で重複がおりやすい組合わせがあり, SLEとPSS, SLEとDM・PM, PSSとDM・PMなどSLE, PSS, DM・PMが関与した重複例の報告が比較的多くみられる. 東条ら³⁾は, 臨床的にoverlap症候群と診断された5例の剖検所見で, 病理組織学的にoverlap症候群と診断された例はなく, また, 心筋炎を呈した例はないと報告している. 渡辺ら⁴⁾, 小泉ら⁵⁾の報告でも病理組織学的にoverlap症候群と診断されたものはないという. 著者らが知りえた範囲では, 最近5年間に本邦でPSSとPMの重複例の剖検報告は3例のみであり, そのうちの1例で, 心筋層に多数の小線維化巣などの所見がみられ, このような心病変はPSSによるものと考えられている⁶⁾.

西山⁷⁾はPSSとPMのoverlap症例の診断上問題となる点として, 1)PMに皮膚の硬化を伴う場合, 2)PSSに著しい筋症状を伴う場合を挙げている. 本症例では, 皮膚をはじめ, 肺, 消化管などに著しい線維化を認めており, PSSの診断については疑問の余地がない. 一方, 筋症状について, Tuffanelliら⁸⁾は, 鑑別困難な例を“sclerodermatomyositis”, “myopathyを伴った肢端硬化症”などの名称で報告している. 西山⁷⁾によれば, PSS 45例中筋症状を認めたもの8例, その8例のうち

筋電図でmyogenic patternを75%に、筋原性酵素の上昇を約20%に認めたといい、これらの所見のみでは両者の鑑別は困難であると考えられる。筋の病理組織学的検索から、PMではmyositisとmyodegenerationの両者が同時に存在するのが特徴であり、一方、PSSでは間質の硬化(sclerosis)が主体で、希に間質の慢性炎症像を認めるという⁷⁾。本症例の筋病変は組織学的にmyositisの所見が主体であり、これはPMの所見と考えられる。以上、本症例は病理組織学的にもPSSとPMのoverlapが確認された症例といえる。

心病変については、従来から膠原病に高率に発現することはよく知られている。しかし、overlap症候群の心病変については著者ら²⁾の報告以外には殆どない。PSSの心病変は、“scleroderma heart disease”と呼ばれ⁹⁾、その頻度が高率であることが報告されてきた。心症状を示すものは13%¹⁰⁾とそれほど高率ではないが、心電図異常は76%¹¹⁾あるいは85%¹²⁾、胸写で心拡大を認めたものは75%¹²⁾、心エコー図では69%¹³⁾に異常がみられたと報告されており、これら非観血的機能検査の有用性が強調されている¹³⁾。

一方、PMに伴う心病変は従来比較的希なものと考えられてきたが、古くは1899年Oppenheim¹⁴⁾の報告があり、最近はこれに関する報告もみられるようになった。特にGottdiener¹⁵⁾は21例のPMについて非観血的機能検査を行ない、16例(76%)に異常を認めたという。

心臓の病理組織学的所見に関しては、PMではManion¹⁶⁾が心筋線維の変性、間質の線維化および細胞浸潤を認め、Hill¹⁷⁾は心筋に骨格筋と同様の変化があることを報告している。他方、PSSに関してはWeiss⁹⁾以来多数の報告がなされており、contraction band necrosisから心筋線維化までを含む巣状の心筋病変がみられるが、冠状動脈には異常がないといわれる¹⁸⁾。本症例では心筋に広範な線維化と強い炎症性細胞浸潤がみられ、従来の記載に照し合わせるとPSSとPMの両者の病変が混在して同時に認められる所見と考えられるが、本

症例の心病変がPSSとPMのいずれに、より大きく依存しているかは明らかではない。

本症例では経過中種々の伝導障害をきたしたが、PMの症例にみられる伝導障害の成立機序として、Pearson¹⁹⁾は刺激伝導系の線維化あるいは心筋浮腫の結果であると述べている。他方、Ridolfi²⁰⁾らはPSS 35例の刺激伝導系を詳細に検索した結果、伝導障害は多くの場合刺激伝導系の直接破壊によるものではなく、作業心筋の障害に基づくものと述べている。本症例では刺激伝導系に相当する部分の心筋の線維化は軽く、この点からはRidolfiらの症例に近いものかも知れない。

Overlap症候群の予後に関して、著者らは種々の膠原病の心病変を比較し、overlap症候群では重複した膠原病が相乗的に作用するためか、膠原病単独症例に比較して心病変の発現率が高く、かつ重症化の傾向がみられ、心不全死が多いことを報告した²⁾。また、東条ら³⁾の報告でも、SLEあるいはPSSの単独症例に比較してSLEとPSSの重複例には予後不良なものが多い。本症例は発病初期は副腎皮質ホルモン薬に比較的よく反応し、一旦は軽快したが、その後PSSおよびPMの症状が進行し、治療を強化したにもかかわらず、諸症状は増悪し、ついには広範な心筋炎を起こして心不全で死亡するに至った重症型の1例である。

IV. 結 語

高度の心筋炎による心不全で死亡した進行性全身性硬化症と多発性筋炎のoverlap症候群の1剖検例を報告し、若干の文献的考察を行なった。

文 献

- 1) 山口雅也，草場公宏：膠原病の重複（overlap）—その意義と臨床例について。臨床と研究 54: 1529, 1977.
- 2) Ito M, et al: Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Jap Circ J 43: 985, 1979.
- 3) 東条 毅：Overlap 症候群—SLE, PSS を中心とする重複例。リウマチ 14: 359, 1974.
- 4) 渡辺洋望，三友紀男：病理学よりみた Overlapping Syndrome—剖検輯報による統計的観察と、記載上重合とみなされる例の病理組織学的検討。リウマチ 14: 347, 1974.

- 5) 小泉富美郎, 寺田治男: Overlapping Syndrome の病理学的検討. リウマチ 14: 351, 1974.
- 6) 奥田正治, 他: 全身性進行性硬化症—多発性筋炎の overlap syndrome (Scleropolymyositis)—1 自験剖検症例の報告と, その臨床病理学的考察. 内科 38: 499, 1976.
- 7) 西山茂夫: 進行性強皮症と皮膚筋炎の Overlapping. 日本臨床 34: 1136, 1976.
- 8) Tuffanelli DL and Winkelmann RK: Scleroderma and its relationship to the "collagenosis"; dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's disease. Amer J Med Sci 243: 133, 1962.
- 9) Weiss S, et al: Scleroderma heart disease with a consideration of certain other visceral manifestation of scleroderma. Arch Intern Med 71: 749, 1943.
- 10) 安部 達, 他: 慶応病院内科を受診した強皮症, 皮膚筋炎及び多発性筋炎の実態調査. 厚生省特定疾患強皮症, 皮膚筋炎及び多発性筋炎調査研究班 班長 篠野 倫, 東京, 昭和48年度研究業績1974, p 7.
- 11) Escudero J and McDevit E: The electrocardiogram in scleroderma. Analysis of 60 cases and review of the literature. Amer Heart J 56: 846, 1958.
- 12) Sackner MA, et al: The heart in scleroderma. Am J Cardiol 17: 542, 1966.
- 13) Smith JW, et al: Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis. Amer J Med 66: 28, 1979.
- 14) Oppenheim H: Zur Dermatomyositis. Berl Klin Wochenschr 36: 805, 1899.
- 15) Gottdiener JS, et al: Cardiac manifestation in polymyositis. Amer J Cardiol 41: 1141, 1978.
- 16) Manion WC: Scientific exhibits: Myocarditis—frequent complication of systemic disease. Arch Pathol 61: 329, 1956.
- 17) Hill DL and Barrows HS: Identical skeletal and cardiac muscle involvement in a case of fatal polymyositis. Arch Neurol 19: 545, 1968.
- 18) Bulkley BH, et al: Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. Circulation 53: 483, 1976.
- 19) Pearson CM and Currle S: Polymyositis and related disorders. Walton JN, ed. Disorders of voluntary muscle, Boston, Little, Brown, 1969, p 624.
- 20) Ridolfi RL, et al: The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. Amer J Med 61: 361, 1976.