

# ステロイド投与により肺高血圧が著明に改善した 進行性全身性硬化症の1例

— 原発性胆汁性肝硬変症の合併例 —

川崎医科大学 循環器内科

忠岡信一郎, 寒川 昌信, 長谷川浩一  
中尾 正俊, 覚 前 哲, 中村 節  
井上 省三, 河原 洋介, 鼠尾 祥三  
沢山 俊民

同 消化器内科

和田あゆみ

(昭和62年6月24日受理)

## A Case of Progressive Systemic Sclerosis Resulted in Marked Improvement of Pulmonary Hypertension with Steroid Therapy

— Complication of Primary Biliary Cirrhosis —

Shin-ichiro Tadaoka, Masanobu Samukawa  
Kouichi Hasegawa, Masatoshi Nakao  
Satoshi Kakumae, Takashi Nakamura  
Shozo Inoue, Yohsuke Kawahara  
Shouso Nezu and Toshitami Sawayama  
Division of Cardiology, Department of Medicine  
Kawasaki Medical School

Ayumi Wada

Division of Gastroenterology, Department of Medicine  
Kawasaki Medical School

(Accepted on June 24, 1987)

著明な肺高血圧による右心不全症状を呈した進行性全身性硬化症の1例を報告する。本例は、ステロイドが皮膚病変に対して有効でなかった時期にもかかわらず、肺高血圧には著効を示し、原発性胆汁性肝硬変症の合併を認めるまれな症例と考えられた。

A patient with progressive systemic sclerosis and right ventricular failure secondary to pulmonary hypertension was reported. Although steroid therapy was ineffective for her skin lesion, it was remarkably effective for her pulmonary hypertension.

She also had a rare complication of primary biliary cirrhosis.

Key Words ① Pulmonary hypertension ② Progressive systemic sclerosis  
③ Primary biliary cirrhosis

はじめに

進行性全身性硬化症（PSS）は高率に肺線維症を合併し、これによりしばしば肺性心をきたす。一方、肺間質性病変のない症例にも肺高血圧の合併が報告されているが、進行した肺高血圧には有効な治療法がないのが現状である。

今回われわれは、ステロイドが皮膚病変には有効でなかった時期にもかかわらず、肺高血圧には著効を示したPSSの1例を経験した。また本例は原発性胆汁性肝硬変症（PBC）を合併していたので報告する。

症 例

患者：42歳，女性。

主 訴：労作時の心悸亢進と呼吸困難。

現病歴：昭和45年頃よりレイノー現象が出現。昭和49年に顔面・上肢の浮腫をみとめ本院腎臓内科にてPSSの疑いでプレドニソロンを投与開始。昭和55年本院皮膚科にて皮膚生検が施行されPSSの診断が確定した。同時期より顔面・両上下肢に色素沈着と萎縮像がみられ、

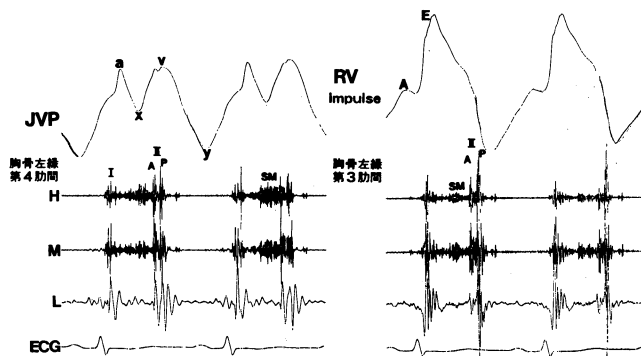


Fig. 1. Phono-mechanocardiogram revealed findings compatible with pulmonary hypertension and tricuspid regurgitation.

Table 1. Laboratory data on admission.

RBC	399 × 10 <sup>4</sup> /μl	Hb	12.6 g/dl	<S-G カテーテル検査>	
Bil (T)	4.9 mg/dl	ALP	618 IU/dl		
cho	185 mg/dl	γGTP	413 IU/dl	Pcw	7.2 mmHg
alb	3.6 g/dl	glb	5.2 g/dl	RA	17.8 mmHg
GPT	18 IU/dl	GOT	24 IU/dl	<肺機能検査>	
Crn	0.6 mg/dl	BUN	10 mg/dl		
UrA	4.5 mg/dl	FBS	176 mg/dl	FEV 10 %	81 %
CRP	0.3 mg/dl	ESR	75 mr/dl	RV	1.07 L
<蛋白質分画>				TLC	2.51 L
				RV/TLC	42.6 %
α <sub>1</sub> -globulin	3.2 %	α <sub>2</sub> -globulin	8.6 %	DLco	27.8 ml/min · mmHg
β-globulin	14.5 %	γ-globulin	33.4 %		
抗 Scl-70 抗体 (-)		IgG	2332 wHOmg/dl		
抗セントロメア抗体 40 以下		IgA	620 wHOmg/dl		
抗 RNP 抗体 (-)		IgM	698 wHOmg/dl		
抗ミトコンドリア抗体 40		B <sub>1</sub> A	97		
抗核抗体 1:8 以下		CH <sub>50</sub>	56.2		
抗 DNA 抗体 1:80 以下					
抗 SS-A 抗体 (-)					
抗 SS-B 抗体 (-)					
抗サイログロブリン抗体 1:100 以下					
抗マイクロゾーム抗体 1:100 以下					
RA (+)					

上肢末端の壊疽が出現。昭和58年に糖尿病を指摘され、インシュリン投与を開始。昭和61年1月より労作時に心悸亢進と呼吸困難が出現し下腿の浮腫も著明となった。利尿剤、ジギタリスの投与をうけるも改善せずしだいに増強。9月にはプレドニソロンが皮膚所見に対して無効のため中止。12月には日常労作でも心悸亢進、呼吸困難を生じるため循環器内科を受診。肺高血圧、肺動脈弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全の診断にて昭和62年2月6日入院。

家族歴：父が胃癌。膠原病患者はなし。

既往歴：昭和41年虫垂炎。昭和43年人工妊娠中絶。

身体所見：身長147cm、体重44kg、血圧94/50mmHg、脈拍整90/分。四肢と顔面は色素沈着と色素脱失が混在し、両側の指には左右第1指を除いて切断痕をみとめる。眼球結膜は黄染。頸静脈は坐位にても著明に怒張し、v波が吸気時に増大、胸骨左縁第2肋間にて肺動脈拍

動を触知し、胸骨左縁第4肋間で右室拍動を触知、II音(肺動脈成分)は亢進し、吸気時に増強する収縮後期にピークを有する全収縮期雑音と拡張早期ランブルを聴取(Fig. 1)。両肩甲骨下部にてvelcro音を聴取。腹部では肝臓を鎖骨中線で5cm、胸骨中線で8cm触知(表面は平滑、辺縁は鈍、弾性硬)。脾臓は触知せず。下腿に著明な浮腫をみとめる。神経学的検査は異常なし。

入院時検査成績(Table 1): RA抗体は陽性であるが、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNP抗体、抗核抗体、抗DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体は陰性であった。Bil, AIP,  $\gamma$ GTPはすべて高値、IgMは増加、抗ミトコンドリア抗体(AMA)は陽性でPBCの合併がみられた。

心電図(Fig. 2左, 中): 昭和50年(左)に比し、電気軸は右軸に偏位し、右房負荷は増大

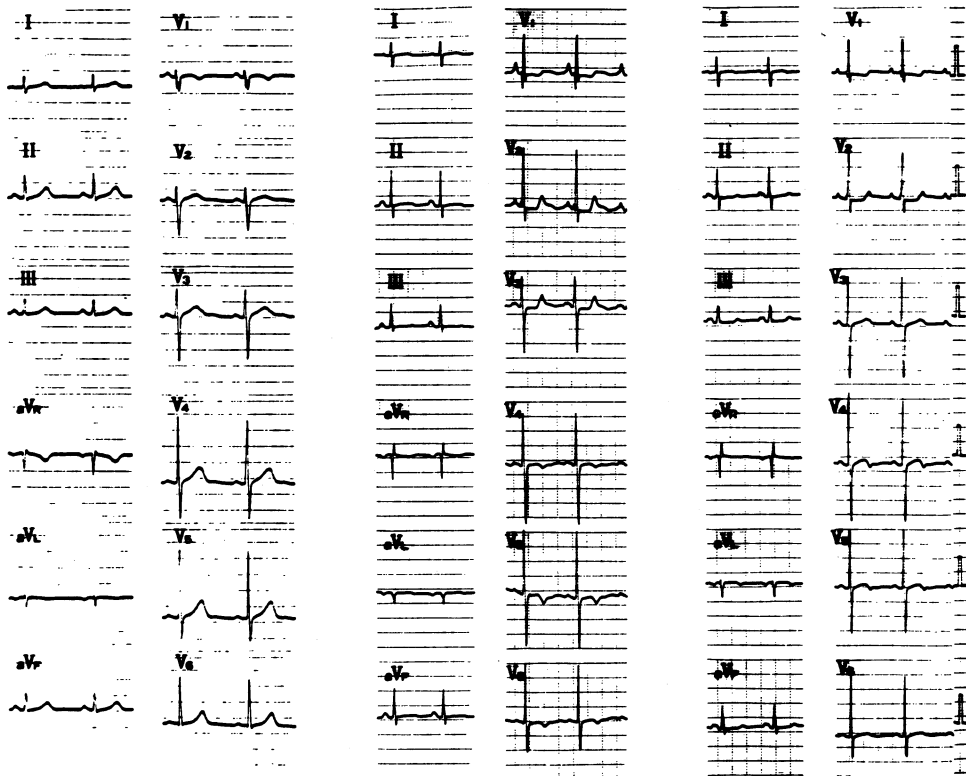


Fig. 2. Electrocardiogram taken in 1975 (left), on admission (middle) and after treatment (right).

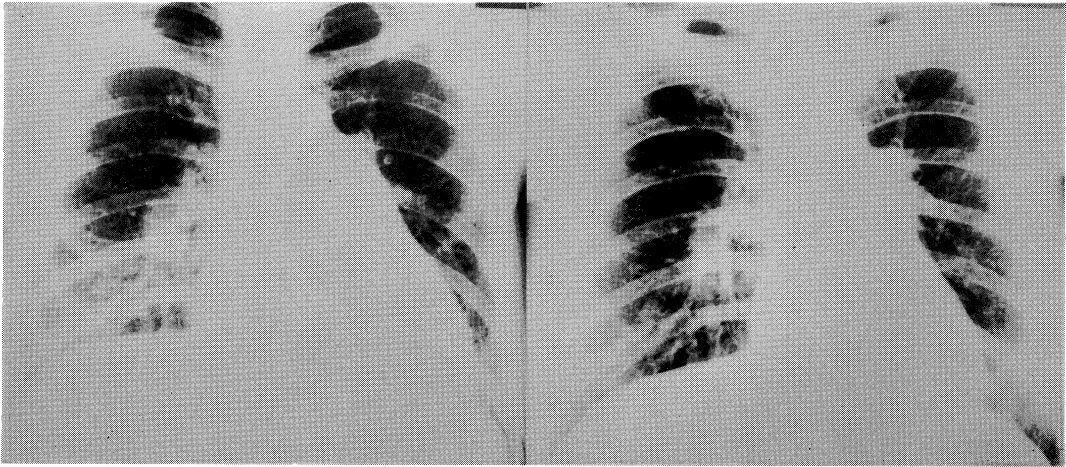


Fig. 3. Chest X-ray before (left) and after (right) prednisolone treatment (right).

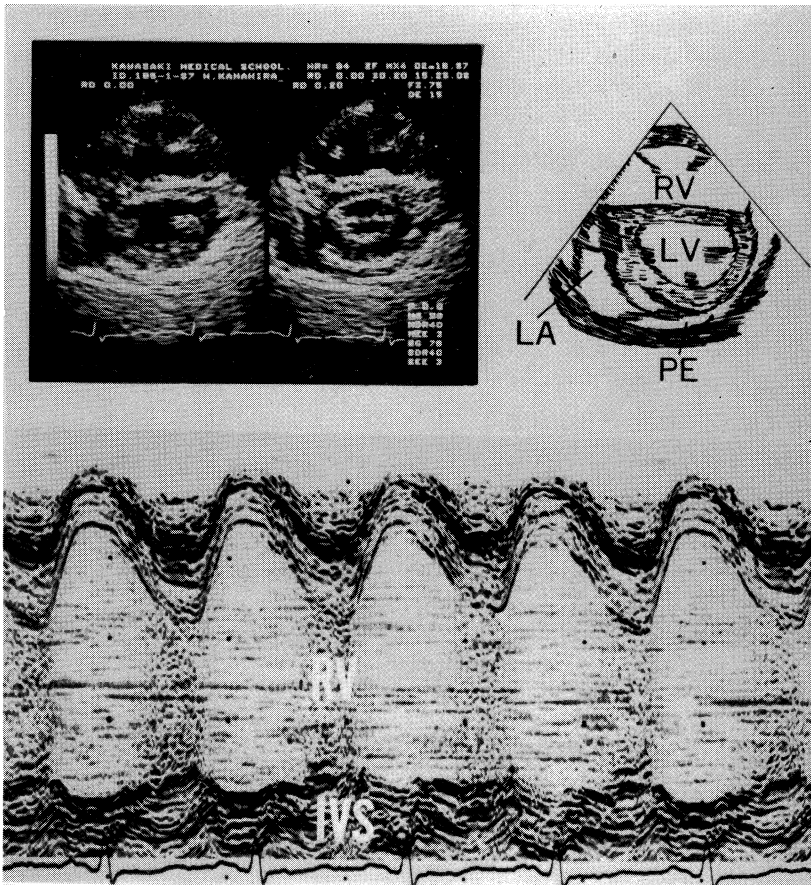


Fig. 4. Echocardiogram demonstrates right ventricular dilatation, right ventricular hypertrophy (lower), and mild pericardial effusion (upper).

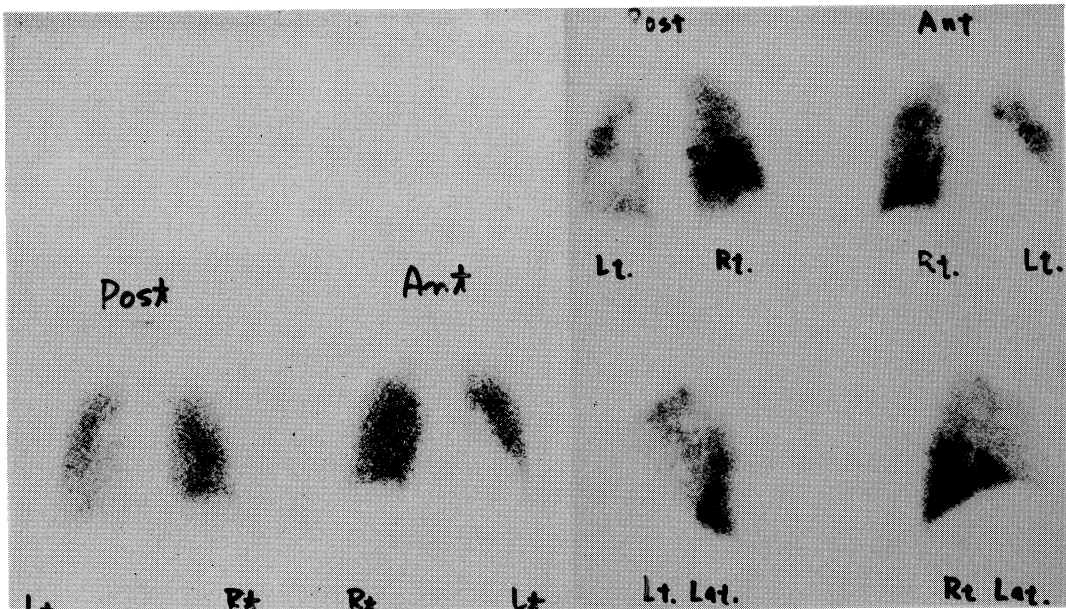


Fig. 5. Pulmonary ventilation and perfusion scintigrams. Decrease in pulmonary perfusion except for right lower lung field.

し、 $V_{1-2}$ でのR/S比は増大し、同部位に陰性U派を、 $V_{4-6}$ にT波の逆転と深いS波(右室負荷所見)をみとめた。

単純胸部X線(Fig. 3左): CTRは57%で、肺動脈幹の著明な拡大と末梢肺動脈の狭小化(肺高圧の所見)に加えて、右室拡大と両下肺野に細粒状および小輪状の陰影がみられた。

心エコー図(Fig. 4): 心室中隔は右室圧上昇のため平坦で奇異性運動を示し、右室の肥大拡張と、軽度の心嚢液貯留をみた。ドップラ法で、肺動脈弁と三尖弁の逆流所見がみとめられた。

肺機能検査: %VCは56%と低下し、DLcoは27.8で拡散障害の所見を呈した。

血液ガス検査: pH 7.47,  $P_{O_2}$  43.7 mmHg,  $P_{CO_2}$  35.9, BE +3.2 mEq/l,  $HCO_3^-$  25.8 mEq/lを示したが、酸素3 l/分の投与でpH 7.45,  $P_{O_2}$  93.5 mmHg,  $P_{CO_2}$  38.4 mmHg, BE +3.4 mEq/l,  $HCO_3^-$  26.6 mEq/lに改善した。

肺換気・血流シンチグラム(Fig. 5): 肺換気には異常なく、肺血流シンチでは右下部以外の肺野に著明な血流低下をみとめた。

スワングアンツカテーテル検査: 肺動脈圧は70/34 mmHgと上昇し、右房圧は17.8 mmHg

と高値を示した。肺動脈楔入圧は正常範囲内であった。

入院後経過: 入院当初利尿剤を増量したが右心不全症状が増悪し、Bilも10.4 mg/dlと上昇した。このことはPBCにうっ血肝が加わったためと考えられたので、利尿剤の経静脈投与に加えてハイドロコルチゾン点滴静注がなされた。その結果Bil値が下降したのでプレドニソロン30 mgの投与を開始した。開始2週間後に頸静脈v波が減高し、胸骨左縁第4肋間での全収縮期雑音、拡張期ランブルが消失し三尖弁閉鎖不全の所見が消失した。また、II音の肺動脈成分が減少し、頸静脈波のII p-v時間が短縮した。単純胸部X線(Fig. 3右)上、CTRは49%と右室拡大が改善し、心電図(Fig. 2右)上、右房負荷が軽減し、 $V_{1-2}$ の陰性U派が消失した。スワングアンツカテーテル検査にて肺動脈圧は32/14 mmHgに低下した。

## 考 察

PSSにおける肺血管病変の発生頻度はNaeye<sup>1)</sup>は18例中9例に、Huangら<sup>2)</sup>は30例中

14例と報告している。従来より肺の血管障害の発生機序として様々な説があるが、Wagenvoortらは、1) non-specific response, 2) organization of thrombi, 3) response to increased blood flow or pressure, 4) anoxiaをあげている。<sup>3)</sup> また膠原病では本症とレイノー現象との関連が指摘されており、<sup>4)</sup> レイノー現象を誘発した際に肺動脈圧が上昇すること<sup>5)</sup> やクリプトンを用いた拡散障害の報告<sup>6)</sup> より、レイノー現象が動脈病変発生の有力な原因になっていると考えられる。本例もレイノー現象が初発症状であった。しかし肺高血圧を有する全例にレイノー現象がみられるわけではなく、まだ問題の残るところである。

PSSにおけるステロイドの適応は、1) 浮腫期で進行性の症例、2) 急性肺線維症、3) 血沈亢進、 $\gamma$ グロブリンの上昇、A/Gの逆転などの例、4) 循環障害の増悪をきたした場合、5) 筋炎を伴う症例、6) MCTDを合併する例とされている。<sup>7)</sup> 本例は昭和51年よりプレドニソロン投与開始するもその効果をみないため昭和61年に中止されている。このように本例が皮膚所見に対し無効である時期にもかかわらず、肺高血圧に対し有効であったことは興味深い。

それでは本例においてステロイドが有効であった理由は何であろうか。膠原病の肺血管病変と肺高血圧との関連で検討した文献は少ないが、沢井ら<sup>8)</sup> はPSSの比較的早期の例も含めて検討し、以下の結果を得ている。つまりPSSでは直径15~80  $\mu$ mの動脈を中心に内膜の浮

腫から硝子化、線維化が目立つという。この直径15~80  $\mu$ mの抵抗血管が一部まだ内膜の浮腫状態であるならばステロイド投与により改善し肺動脈圧を低下させた可能性がある。

従来PBCがPSSに合併した症例はまれで、わずかにMurray-Lyonら<sup>9)</sup>の2例とUhlら<sup>10)</sup>の1例のみと思われる。PBCの診断の基準として、1) 小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎の所見。2) AMA陽性。3) 血沈の促進、胆管系酵素(AIP,  $\gamma$ GTP, LAP), 総コレステロールの増加, IgMの上昇。4) 皮膚掻痒感, 黄疸, 肝腫大, 黄色腫をみとめ中年の女性に好発。5) Sjogren症候群, 慢性甲状腺炎, リウマチ様関節炎などの自己免疫疾患の合併がある等により特徴づけられている。さらに皮膚掻痒感, 黄疸などの有無により症候性と無症候性に区別されている。本例は、肝の病理所見はないものの症候性PBCとしてよいと思われ、PSSにPBCが合併したまれな1例と思われる。しかしPBCに対しては決定的な治療法はないのが現状である。

## 結 語

著明な肺高血圧を呈した42歳女性のPSS例において、ステロイドが皮膚所見に対しては改善をみなかった時期にも、肺高血圧に対しては著効を示した1例を経験した。また本例はPBCの合併もみとめられた。

## 文 献

- 1) Naeye, R. L.: Pulmonary vascular lesions in systemic scleroderma. *Dis. Chest.* 44: 374-380, 1963
- 2) Huang, C. T. and Lyons, H. A.: Comparison of pulmonary function in patients with systemic lupus erythematosus, scleroderma, and rheumatoid arthritis. *Am. Rev. respir. Dis.* 93: 865-875, 1966
- 3) Wagenvoort, C. A., Heath, D. and Edwards, J. E.: *The pathology of pulmonary vasculature.* 3rd ed. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1964
- 4) Trell, E. and Lindstrom, C.: Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann. rheum. Dis.* 30: 390-400, 1971
- 5) Naslund, M. J., Pearson, T. A. and Ritter, J. M.: A documented episode of pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis. *Johns Hopkins med. J.* 148: 78-80, 1981

- 6) Furst, D. E., Davis, J. A., Clements, P. J., Chopra, S. K., Theofilopoulos, A. N. and Chia, D.: Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 24:1403-1408, 1981
- 7) 中川秀巳, 五十楼健, 五十楼敦之, 相馬良直, 竹原和彦, 石橋康正: ステロイドが著効を示した PSS の 1 例. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班 昭和60年度研究報告書. pp. 64-71, 1986
- 8) 沢井高志, 京極方久: 膠原病における肺の血管病変—肺高血圧との関係において—. *呼と循* 34: 59-67, 1986
- 9) Murray-Lyon, I. M., Thompson, R. P. H., Ansell, I. D. and Williams, R.: Scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Br. J. Med.* 3: 258-259, 1970
- 10) Uhl, G. S., Badwin, J. L. and Arnett, F. C.: Primary biliary cirrhosis in systemic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. *Johns Hopkins med. J.* 135: 191-198, 1974