

5

症例 全身性強皮症 (PSS)

D-ペニシラミン投与中に溶血性貧血と血小板減少を来した強皮症の一例

〔松山赤十字病院内科〕 浦部 環・成見 弘・岡田 貴典・横田 英介・松本 勲

表1 現病歴

症例：39歳 女性 主婦
 主訴：レイノー現象、手の腫脹、関節痛
 現病歴：1992年9月頃よりレイノー現象、手の腫脹、関節痛が出現し、同年12月当科初診、1993年5月入院、近位皮膚硬化、舌小帯短縮、抗Scl-70抗体陽性より強皮症と診断し、プレドニゾロン(PSL)、D-ペニシラミン(D-PC)を投与した。一時D-PCによると思われる皮疹が出現したが中止にて軽快した。その後D-PC100mg投与中、1994年5月、突然、全身倦怠感、皮膚点状出血が出現、血液検査にて貧血(Hb:9.7g/dl)と、高度の血小板減少(1.1万/ μ l)を認め入院した。

図1 入院時口控内

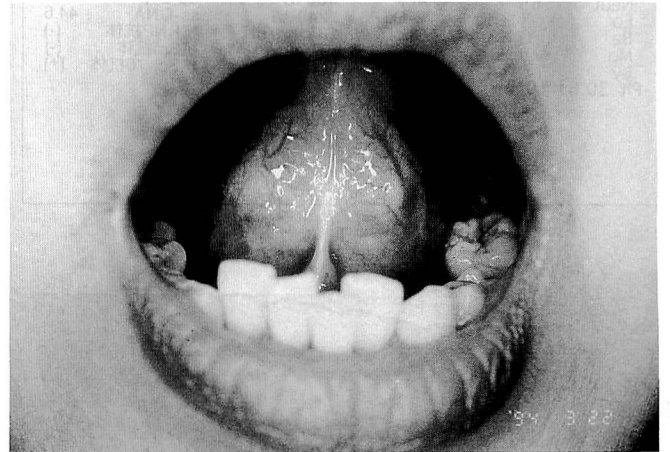
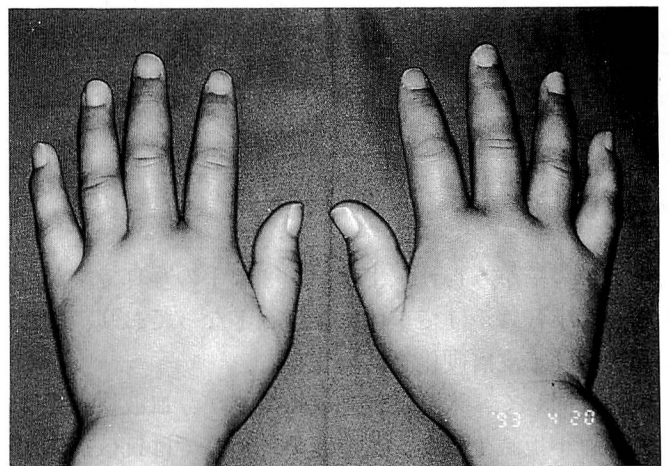


表2 入院時現症

入院時現症(1993,5月)
 身長156cm。体重50kg。脈拍72/分、整。
 体温37.1℃。血圧106/70mmHg。
 眼瞼結膜貧血なし 眼球結膜黄疸なし。
 口腔内、舌小帯の短縮あり
 胸部：心音純、呼吸音ラ音なし。
 腹部：平坦軟、肝脾触知せず。
 表在リンパ節 触知せず。
 手背に浮腫を認め、手指～前腕に皮膚硬化を認める。
 神経学的所見に異常なし。

図2 入院時両手指



現在、D-ペニシラミンは慢性関節リウマチなどの治療薬として臨床に広く使用されていますが、その副作用は必ずしも少ないわけではなく、なかでも造血器障害は、いったん発症すると重篤で致命的となることもあり、特に注意を要する副作用のひとつです。今回私たちは、D-ペニシラミン投与中に溶血性貧血と血小板減少を来した強皮症の一例を経験しましたので報告します。

症例は39歳、女性です。1992年9月ころよりレイノー現象、手の腫脹、関節痛が出現し、同年12月当科を初診しました。外来にて経過をみていましたが、徐々に前腕に及ぶ近位皮膚硬化が出現し、93年5月に入院しました。舌小帯短縮を認め、皮膚生検所見、抗Scl-70抗体陽性な

どより強皮症と診断し、プレドニゾロン(PSL)、D-ペニシラミン(D-PC)の投与を開始しました。外来通院中に一時ペニシラミンによると思われる皮疹が出現しましたが、薬剤の中止にて皮疹は消失しました。12月よりD-ペニシラミン100mgの再投与を開始したところ、94年5月、突然、全身倦怠感、皮膚点状出血が出現し、血液検査にて貧血と高度の血小板減少を認めたため、精査加療目的のために入院となりました(表1)。

表2は初回(1993年5月)の入院時現症です。身長156cm体重50kg、眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄疸はありませんでした。胸部において心音、呼吸音に異常はありませんでした。しかし、図1は口腔内の写真ですが、

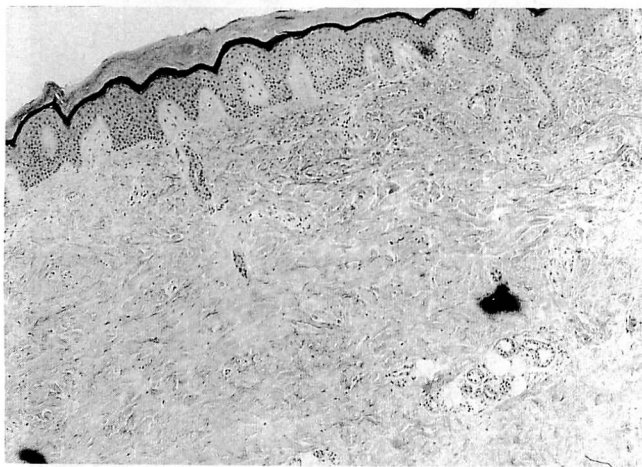
表3 入院時検査成績 (93年5月)

ESR	47 mm/1hr	Blood chemistry	Serological test
Urinalysis	n.p.	T.P	6.5 g/dl
Stool exam.	n.p.	Alb	52.7 %
Hemogram		α_1 -gl	3.7 %
RBC	$435 \times 10^4 / \mu\text{l}$	α_2 -gl	11.6 %
Hb	12.6 g/dl	β -gl	7.4 %
Ht	38.4 %	γ -gl	24.6 %
WBC	$5500 / \mu\text{l}$	GOT	16 IU/l
Neut	65 %	GPT	8 IU/l
Eo	3 %	LDH	345 IU/l
Ba	0 %	ALP	100 IU/l
Mo	15 %	γ -GTP	24 IU/l
Ly	17 %	Chol.	135 mg/dl
Pit	$30.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$	TG	97 mg/dl
		Na	141 mEq/l
		K	4.1 mEq/l
		Cl	108 mEq/l
		BUN	12.9 mg/dl
		Creat.	0.6 mg/dl
		CRP	1.02 mg/dl
		IgG	2253.0 mg/dl
		IgA	222.6 mg/dl
		IgM	108.9 mg/dl
		C3	44.8 mg/dl
		C4	12.6 mg/dl
		CH ₅₀	35.0 mg/dl
		ANA ⁵⁰	$\times 1280$
		homogenous	
		ds-DNA	1.00
		ss-DNA	44.6
		抗RNP抗体	(-)
		抗Sm抗体	(-)
		抗Scl-70抗体	(+)

表4 入院時検査成績 (94年5月)

ESR	17 mm/1hr	Blood chemistry	feritin	386ng/ml	
Urinalysis	n.p.	T.P	Haptoglobin	10.2mg/ml	
Stool exam.	n.p.	Alb	α_1 -glo	3.3 %	
Hemogram		α_2 -glo	β -glo	7.7 %	
RBC	$306 \times 10^4 / \mu\text{l}$	γ -glo	16.6 %	Serological test	
Hb	9.7 g/dl	T.Bil	2.7 mg/dl	CRP	0.47 mg/dl
Ht	27.6 %	D.Bil	0.6 mg/dl	IgG	1639.0 mg/dl
WBC	$12300 / \mu\text{l}$	GOT	51 IU/l	IgA	226.5 mg/dl
Neut	70 %	GPT	33 IU/l	C3	50.4 mg/dl
Eo	0 %	LDH	2176 IU/l	C4	17.4 mg/dl
Ba	0 %	ALP	113 IU/l	CH ₅₀	44.6 mg/dl
Mo	2 %	γ -GTP	72 IU/l	ANA ⁵⁰	$\times 160$
Ly	22 %	Chol.	187 mg/dl	homogeneous	
Meta	2 %	TG	134 mg/dl	+nucleolar	
Myelo	3 %	Na	140 mEq/l	ds-DNA	0.40
Pro	1 %	K	4.1 mEq/l	ss-DNA	15.4
Pit	$1.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cl	103 mEq/l	抗Scl-70抗体	(+)
		Ca	4.3 mEq/l	$\times 16$	
		P	3.3 mg/dl		
		BUN	16.1 mg/dl		
		Creat.	0.6 mg/dl		

図3 入院時皮膚生検



舌小帯の短縮がみられ、また、図2は手の写真ですが、手指から手背にかけて全体に浮腫状となっており、また前腕にかけて皮膚硬化を認めました。

表3は同じく、入院時検査成績ですが、血液検査では貧血、血小板減少はなく、血清学的検査では抗核抗体が1280倍と陽性であり、抗Scl-70抗体が陽性でした。また、皮膚の生検像(図3)では、膠原線維の増生と付属器の萎縮がみられました。

翌94年5月の2回目入院時検査成績が表4、5です。Hb 9.7g/dlと正球性正色素性貧血および血小板 $1.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と著明な血小板減少がみられました。総ビリルビン2.7mg/dl、間接ビリルビン2.1mg/dlと間接優位のビリルビンの上昇、LDHの上昇がみられ、ハプトグロビンの低下、網状赤血球の上昇(132)より溶血が疑われました。血清学的検査では抗核抗体が160倍と陽性であり、抗Scl-70抗体が陽性でした。血清補体価はC3 50.4mg/dl、C4 17.4mg/dl、CH₅₀ 44.6U/mlと著変はみられませんでした。PA-IgGの上昇は認められず、末梢血塗抹標本では赤血球の

表5 入院時検査成績 (94年5月)

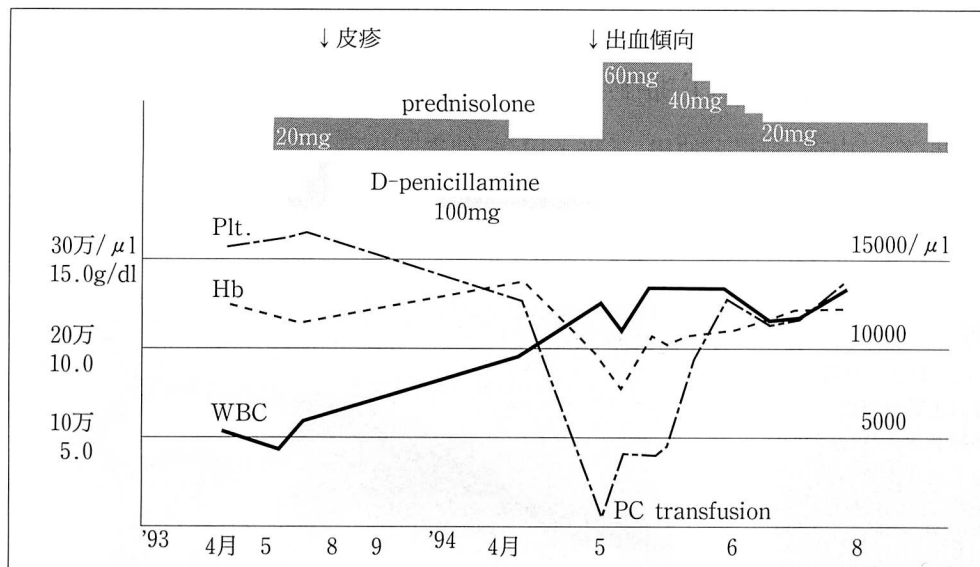
PA-IgG	16.1ng/10 ⁷ cells	Myelogram	
D.Coombs test	(-)	N.C.C	25.8 $\times 10^4 / \mu\text{l}$
I.Coombs test	(-)	M.g.k.	270/ μl
寒冷凝集反応	(-)	Blasts	1.2%
Donath-Landsteiner反応	(-)	Promyelocytes	2.0%
Ham test	(-)	Myelocytes	15.2%
Sugar water test	(-)	Metamyelocyte	14.0%
D-penicillamineを用いたリンパ球幼若化試験	(-)	Band cells	20.8%
		Segmented cel	9.2%
		Eosinophils	0%
		Basophils	0%
		Lymphocytes	2.4%
		Monocytes	3.2%
		Plasma cells	0.8%
		Erythroid cells	31.2%
		M/E ratio	2.00

形態に異常はなく、クームス試験は直接、間接とも陰性、Donath-Landsteiner反応、Ham test、Sugar Water testはともに陰性であり、D-ペニシラミンを用いたリンパ球幼若化試験も陰性でした。骨髓検査では有核細胞数は正常であり、骨髓巨核球の増加のほか異常所見はありませんでした。

治療経過を図4に示します。入院時(2回目)著明な血小板減少を認めたため血小板輸血を行い、またD-ペニシラミン投与の中止、ステロイドの増量を行ったところ、速やかに貧血、血小板減少は改善し、ステロイドの減量を図っても血液検査上、有意な変化はみられませんでした。以上、検査所見、臨床経過よりD-ペニシラミンが原因と思われる溶血性貧血および血小板減少が強く疑われました。

本症例の溶血性貧血、血小板減少の原因として、まずウイルス感染が考えられましたが、それに先行するウイルス感染を示唆する所見もなく、また検索した範囲内では、各種ウイルス抗体価にも有為な上昇は認められず、

図4 経過表



ウイルス感染によるものは否定的でした。D-ペニシラミンの副作用としての血球減少の発症機序は明らかではありませんが、多くは本剤の骨髄抑制作用によるものと考えられています。しかし、本症例の貧血は明らかに溶血によるものであり、骨髄検査でも有核細胞数は正常であり、骨髄巨核球は上昇していました。また溶血の原因としては、検査結果より自己免疫性溶血性貧血のような自己免疫機序の関与は考えられず、D-ペニシラミンの副作用が最も疑われました。またD-ペニシラミンの投与量が100mg/dayと比較的少量で発現したことも稀と思われました。本症例では比較的速やかに血球の回復をみましたが、D-ペニシラミンを服用中に発症した造血器障害は非常に重症になることもあり、早期の適切な対応が必要と思われ報告しました。

DISCUSSION

- 今井 他に併用していた薬はありますか。
 浦部 H2ブロッカーを使用していました。
 今井 白血球減少が先にくることを私たちはよく経験しますが、血小板減少がいきなりくること（私も経験したことがあります）はめずらしく、何か前提にあり、抗生剤を使用したときにおこるように思えたのでお聞きしました。
 山内 溶血性貧血の場合、一般にクームステスト陽性ですが、この症例では陰性でしたので再検討できるようにでしたらしていただきたいと思いました。

両側手指伸筋腱皮下断裂をきたしたCREST症候群の一例

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 今井 浩・山本 純己・仲田 三平・田窪 伸夫・小室 元
〔 同 病 理 部〕 中西 護

図表1 現病歴

症例 **63歳** **女性**

14.5年来、耕耘機や草刈り機を使用。昭和60年秋 数時間にわたり栗拾いをしたところ指先にしびれと蒼白が出現。その後も毎年冬になると同様の症状が繰り返される様になった。平成5年5月頃より特に誘因なく左手関節背側に可動時のブチブチというれき音を聴取。8月には同部位に強い痛みを生じた。平成6年秋より左環指と小指の伸展が完全に不可能となったため当科を初診。原因不明の伸筋腱断裂にて腱移行術を施行した。平成7年8月より今度は右の環指と小指の伸展が不能となり9月にはいうと中指の伸展も不能となったため再度当科入科となった。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。

慢性関節リウマチ(RA)での伸筋腱断裂はしばしば経験する合併症のひとつですが、SLE、PSSとなると、その報告例は少ない。今回我々は、CREST症候群と思われる症例に、外傷、熱傷の既往および関節炎の所見もなく、両手指の伸筋腱皮下断裂を生じた一例を経験しましたのでこれを報告します。

症例は63歳、女性。現症歴は、患者は14~15年来、耕耘機や草刈り機を使用して仕事をしていました。昭和60年の秋、数時間にわたり栗拾いをしていたところ指先にしびれと蒼白が出現。その後も毎年冬になると同様の症状が繰り返されるようになりました。平成2年ころから友人に、指が太くなったのでは、との指摘をうけていましたがとくに痛みもないため放置していました。平成5年5月ころより、とくに誘因なく左手関節に可動時のブチブチといったれき音を聴取するようになり、8月には両手関節背側に強い痛みを生じるようになったため近医を受診、RAを疑われ漢方薬の処方を受けていました。平成6年夏より左環指と小指の伸展ができたりできなかったりしはじめ、秋には伸展が完全に不能となりました。ここで一度当科を受診し、原因不明の伸筋腱皮下断裂にて腱移行術を施行しています。しかし平成7年8月から、今度は右の環指と小指の伸展が不能となり、9月に入ると中指の伸展もまったく不能となったため、再度

図表2 術前手指



図表3 入院時検査所見

入院時検査	
ESR	9 (1hr) 26 (1hr)
検血	Alb 4.08g/dl Alb 62.7% α ₁ globulin 2.9% α ₂ globulin 9.3% β globulin 9.6% γ globulin 15.5%
RBC	361 × 10 ³ /ul
Hb	10.0g/dl
Ht	30.2%
Plt	19.1 × 10 ³ /ul
WBC	5500/ul
Seg	62%
St	15%
Ly	15%
Mon	8%
血液化学	血清 CRP (-) RA test (-)
T.Bili	0.5mg/dl
D.Bili	0.1mg/dl
GOT	17IU/l
GPT	9IU/l
LDH	309IU/l
ALP	104IU/l
CrE	332IU/l
ZTT	8.5U
T.Protein	6.5g/dl
	IgG 1529mg/dl IgA 240.3mg/dl IgM 202.1mg/dl C3C 70.9mg/dl C4 22.0mg/dl 抗核抗体 320 : Speckled 抗dsDNA抗体 102+0 S-AA 3.9umg/dl

当科に精査、加療目的で入院となりました。

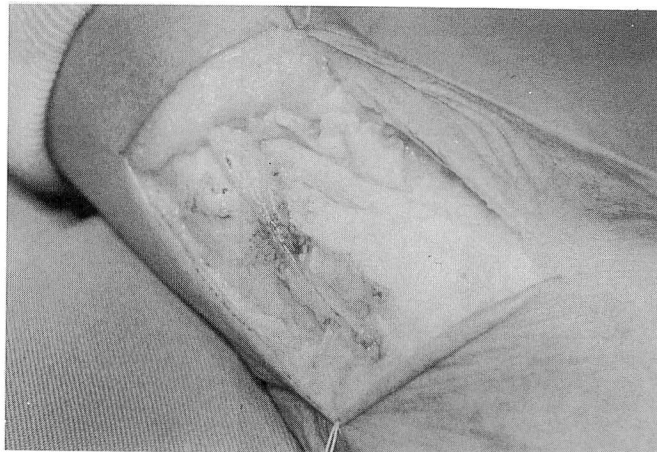
既往歴、家族歴に特記すべきことはありません(図表1)。

図表2は、術前の手指写真です。3・4・5指の伸展がまったく不可能であり、強指症、レイノー現象も認め

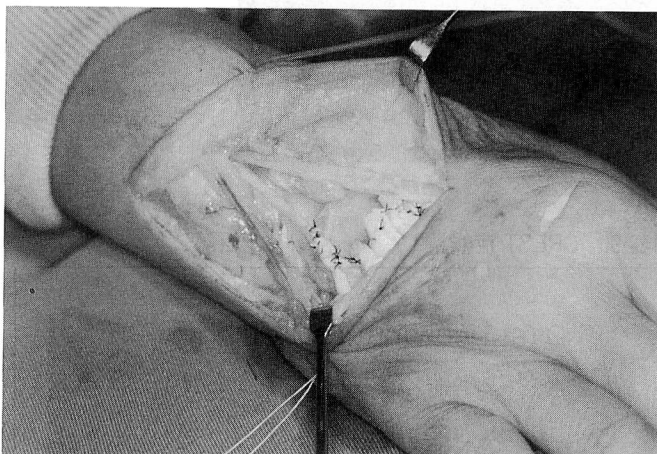
図表4 術前手指レ線像



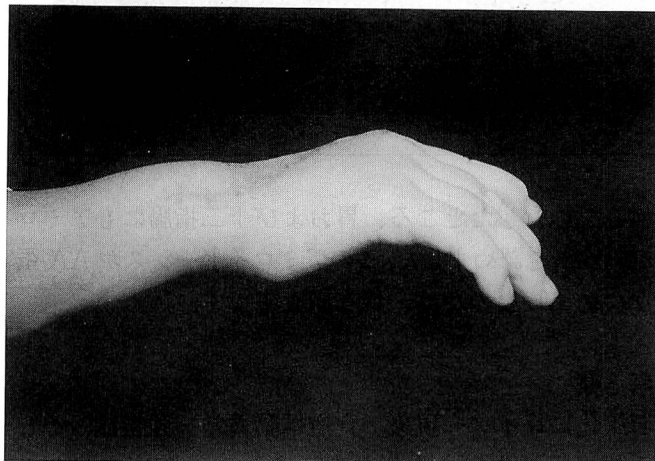
図表5 腱移行術(1)



図表6 腱移行術(2)



図表7 術後伸展位(4週)



ます。

入院時血液検査では、赤血球361万、ヘモグロビン10.0 g/dl、ヘマトクリット30.2%と軽い貧血を認めるものの、血小板19.1万、白血球5500、その分画にも異常はなく、CRP および赤沈も陰性でした。血清中 C3、および C4レベルは70mg/dl、22mg/dl、IgG、IgA、IgM もそれぞれ1529、240、202といずれも正常範囲内の値を示しており、また血清アミロイド A 蛋白も3.9umg/dlと正常範囲でした。しかし血清抗核抗体は320倍の speckled パターンを示しており、10246倍の高力価で抗セントロメア抗体陽性でした(図表3)。

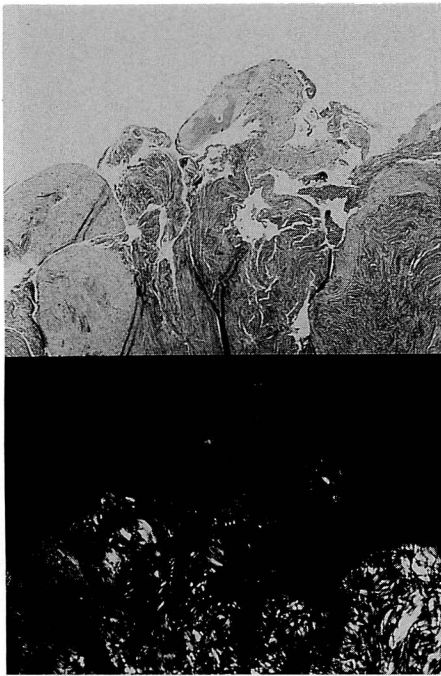
図表4は術前手指レ線写真です。手関節においては骨折線や骨萎縮、関節裂隙の狭小化、骨びらんなどの関節炎所見はまったく認めていません。しかし、DIP 関節に関節裂隙の狭小化および骨硬化像を認めます。

本症例において我々は腱移行術を施行しました。術中マクロでは腱鞘滑膜炎の所見は認めず、3・4・5指の遠位切断端は結節状となり周辺組織と癒着していました(図表5)。このためこれを剥離し、固有示指伸筋腱を用いやや Wrist、MCP を伸展位に保ちながら腱移行術を行いました(図表6)。術後はシーネにて2週間固定、以後屈曲・伸展訓練を開始しました。

図表7は術後4週での伸展位を示しています。EXT LAGはF3で25度、F4で30度、F5で35度と術前より25度、20度、45度の改善が認められています。

図表8は術中採取した腱断裂部の病理組織像です。H. E 染色で滑膜下のリンパ球や形質細胞の集積は認めず、エオジン好性の硝子様物質は偏光顕微鏡下で黄色から緑色へと色調を変えるアミロイド蛋白でした。このため lipbiopsy、胃・十二指腸生検、さらに心エコー検査、甲状腺機

図表 8 腱断裂部病理組織



図表 9 CREST 症候群

C (subcutaneous calcinosis)
R (Raynaud's phenomenon)
E (esophageal dysfunction)
S (sclerodactyly)
T (telangiectasia)

この5症状を主徴とし、全身性硬皮症の比較的軽微な一亜型として考えられている

能検査を施行したところ、胃および十二指腸にもアミロイドの沈着を認めました。このアミロイドーシスがAA蛋白なのかALなのかは、現在調査中です。

考 察

石灰化にレイノー現象、食道蠕動異常、強指症、そして毛細血管拡張症を合併したとき、この臨床症状からCREST症候群と呼ばれ、これはPSSの一亜型であり比較的、予後良好な経過をとるものとして知られています。本症例はレイノー現象、Sclerodactyly、手指の屈曲拘縮および抗セントロメア抗体陽性を示したのみの不完全な症例ではありますが、今回、CREST症候群として報告しました(図表9)。

図表10

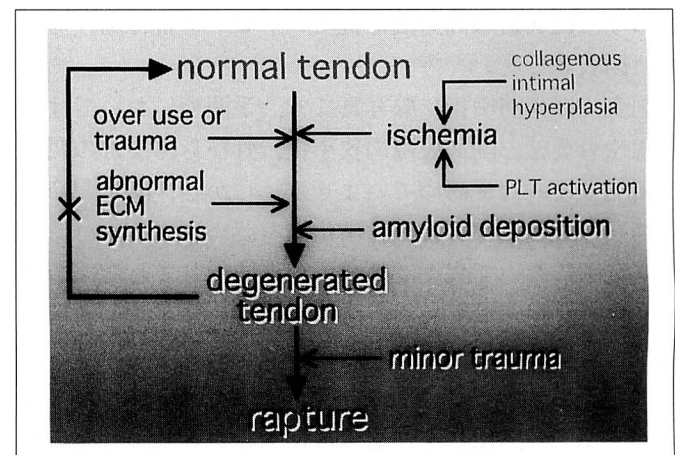
musculoskeletal feature of scleroderma (CREST syndrome)

1. arthralgia and morning stiffness (joint line tenderness and mild synovial proliferation)
2. erosive arthropathy (20%)
3. loss of hand function (skin thickening)
4. tendon friction rubs (wrist ankle knee)
5. muscle weakness (disuse atrophy, disease-related myopathy)
6. inflammatory cell infiltration and muscle fiber degeneration (muscle biopsy)
7. resorption of bone of the digital tufts (acro-osteolysis)

図表11 腱断裂の報告例

報告者	年齢	性	PSS	ischemia	amyloid
Harold M.H	58	F	diffuse	+	+
Lewis H.R	24	F	diffuse	+	-
目録例	63	F	localized	+	+

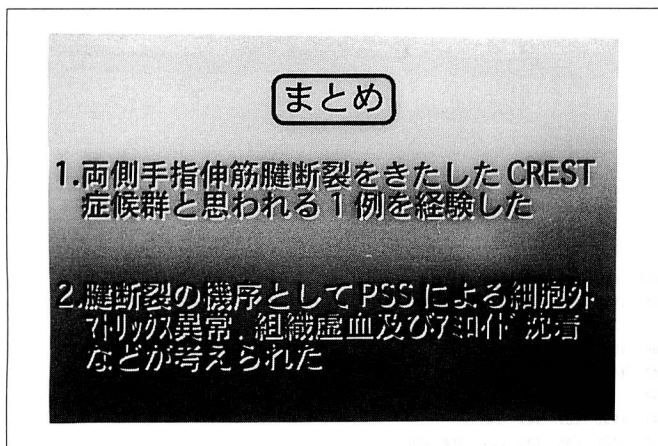
図表12 本症例の伸筋腱断裂の発生機序



CREST症候群を含む強皮症の筋骨格系罹患には次のようなものがあります(図表10)。

1. 関節痛と朝のこわばりを認めることがある。
2. 20%に erosive arthropathy を認める。
3. 関節罹患よりも皮膚の硬化によって屈曲拘縮など手指の機能低下を引き起こす。
4. 腱の摩擦音を聴取することがある。
5. 廃用性筋萎縮もしくは疾患関連性の myopathy により筋力の低下を引き起こす。

図表13



6. 筋生検で軽度であるが炎症性細胞浸潤や筋繊維の変性を認める。

7. 慢性の組織への虚血が末節骨の骨吸収を引き起こす。しかし、腱断裂は一般的ではないようで、その報告は自験例を含み 3 症例のみです。

図表11にその 3 症例の報告例を比較検討してみます。年齢は、それぞれ 58 歳、24 歳、63 歳で 3 症例とも女性の強皮症患者であり、上の 2 症例は diffuse type、自験例は localized type でした。またレイノー現象、distal digital tufts などの血流障害を示す所見は全症例にみられましたが、病理組織学的検査でアミロイドの沈着を認めたもの

は自験例を含む 2 症例でした。他の 1 症例は経過中に大量のステロイド治療歴があり、報告者らはステロイドによる腱の修復障害をその原因と考えていました。

本症例の伸筋腱断裂の発生機序につき考察しました(図表12)。PSS による細胞外マトリックスの代謝異常や血管病変による虚血、さらにはアミロイド沈着、サイトカインの作用により腱変性の進展および修復機転の障害が生じ、そこに overuse microtrauma が加わり、徐々に両側手指伸筋腱の fibrocartilagenous change が進行し断裂に至ったと考えました。

まとめ (図表13)

1. 両側手指伸筋腱断裂をきたした CREST 症候群と思われる一例を経験しました。
2. 腱断裂の機序として、PSS による細胞外マトリックス異常ならびに組織虚血、およびアミロイド沈着などが考えられました。

DISCUSSION

奥 田(道後温泉病院) 腱のアミロイドの沈着の多さが気になりました。血中のグロブリン、クレアチニンに異常はなかったですか。

今 井 異常ありませんでした。

高 杉 アミロイドの特定はしていますか。

今 井 現在はしていません。

PSS 症例における肺病変の検討

〔愛媛県立中央病院内科〕 北出 公洋・上田 暢男

図表1 PSS 症例一覧

NAME	Age	経過	転帰	SEX	%DLCO	%VC	FEV1.0%	V50	V25	V50/V25	PO2	PAM	Ly	NI	SCL70	LDH	IgG	IgA	IgM	ANF	合併症
HH	56				31.4	94.2	53.1	0.45	0.1	4.5	90	36.5	61.8	1.7	-	408	1180	148	311	+++	AS
HY	65				47.1	70	81.5	1.95	0.53	3.68	88	67.5	29	2.5	*8						
RT	60				56.9	72.7	85.4	5.31	1.91	2.78	80	89.4	8.4	2.4	47.8	408	1580	242	122	++	
RY	51			HOT	50.2	42.2	93.6	2.1	0.87	2.41	45	91	4.8	3.4	-	341	1480	286	242	+	
AN	57				24.8	91.5	80.6	2.9	0.63	4.6	56	96	2.2	1.4		238					
HH	66				86.6	81.5	86.3	2.16	0.87	2.48	78	96.5	2.8	0.7	*4	447	1550	287	141	++	
KS	79				51	85.2	70.5	1.48	0.21	7.04	80	98.8	1.2	0	-	480	1270	635	133	+++	喘息・SJS
SI	54				47.9	77.6	93.1	2.56	2.13	1.2	47				-	684	2280	403	986	±	MR
YT	72					69	89				63					638				+++	
TM	47				52.8	75.4	79.5	1.84	0.49	3.96	77				-	470	3350	297	168	+++	SLE
KI	57				100	106	75.8	2.81	0.47	5.98	92				-	380				+	パセドウ
TI	77				103.3	78.2					78				-		1250	213	150	+	SJS
HN	66				90.6	73.7	83.4	2.52	0.57	4.42	58				-	576	1460	258	54	+	
TG	43					73	88.7	3.59	1.12	3.2						410	1630	434	187	++	喘息
MK	48		DEAD		26.7	47.6	86.7				61					368	1470	361	66	+++	SLE
YS	51		DEAD		28.1	54.6	52.5	0.26	0.1	2.6	67										
RN	68		DEAD		38.7	58.4	85.8	3.96	0.75	5.28	44				141.2	311	3200	782	276	++	
TT	72		DEAD	M		72.4	75.2	1.03	0.24	4.29	80					444				++	
KS	38		DEAD		13.3	59.2	85.3	2.51	0.55	4.56	86				*8	421	2630	382	158	+	細気管支炎
YH	68		DEAD		14.5	43.8	100	4.03	2.21	1.82	42										
平均	60.6				47.5	72.57	81.2	2.44	0.81	3.81	69.1	82.2	15.7	1.73		439	1872	364	230		

PSSは全身性の疾患ですがしばしば呼吸器病変を伴います。その頻度はご存じのように幾つかある膠原病のなかでも最も高いと考えられており、成書でも臨床で43~60%、病理所見では50~82%の頻度で肺病変が合併すると記されています。しかし我々の経験ではほとんど全ての症例に肺線維症が合併しているように思われます。我々の施設は総合病院であり、PSSは合併症がなければ基本的には皮膚科で診療をうけています。詳細な数字は調べていませんが、皮膚科では現在約40例のPSSを診ているようです。合併症のあるものは紹介されて内科を受診するわけで、PSSなどで直接内科を受診するものは小数です。

当院呼吸器内科で診療をうけたPSSの症例は図表1のように20例ありますが、男性は1例のみで女性が19例を占めています。20例のPSSのうち呼吸不全、もしくは間質性肺炎と関連した心不全のために死亡したものが6例、在宅酸素療法を行っているものが1例、呼吸機能ではほぼ異常ないものが1例、また間質性肺炎というよりは細気管支炎を思わせる症状を呈するものが2例みられます。また急性の間質性肺炎のエピソードが2回みられ、いずれもステロイドで軽快したものが1例みられました。

抗核抗体は14例中13例で陽性でしたが特定の自己抗体

の検出されたものは8例、抗Sc170抗体以外では抗SS-A抗体、抗SM抗体がみられました。

一般に間質性肺炎では血性LDHの増加がみられるといわれますが、今回の検討では約半数に増加がみられましたが比較的軽度の増加にとどまっているものが多いようです。ちなみに当院での正常範囲は400Wuまでです。抗Sc1-70抗体が陽性的なものでは間質性肺炎の活動性の強いものが多いという成績がありますが、13例のうち5例で陽性でしたがそのうち間質性肺炎の増悪のみられたものは1例のみでした。

胸部のCTは大半の症例で検討することができていますが、所見は様々で肺癒の収縮の強いものが多いのですが、むしろ嚢胞状の強いものもみられました。

呼吸機能では拡散能の低下が最も著しく、肺活量の低下が続いています。拡散能を測定できたものではほとんどで50%未満となっていますが平均値で47%、肺活量は平均が72.6%でした。BALを行うことのできたものは7例、うち2例でリンパ球の増加がみられましたが、いずれもステロイドを必要とするような臨床症状はみられていません(図表2)。

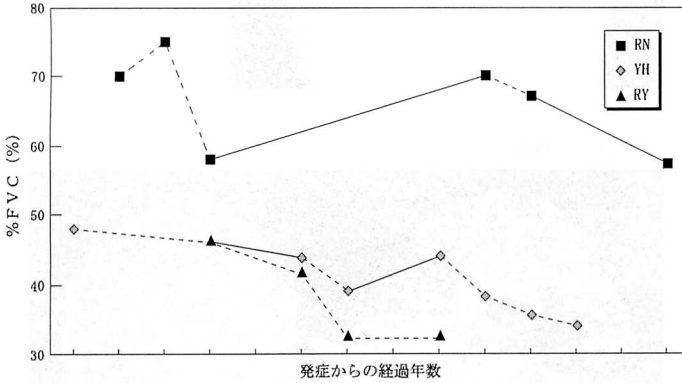
今回調査した範囲では肺病変は徐々に進行していて病歴の長いものではしだいに呼吸不全に陥っていると考え

図表 2 PSS 症例データ

Age	%DLCO	%VC	FEV1.0%	V50	V25	V50/V25	PO2
60.6	47.5	72.6	81.2	2.44	0.81	3.81	69.1

PAM	Ly	Nt	LDH	IgG	IgA	IgM	Scl-70
82.2	15.7	1.7	439	1872	364	230	5/13

図表 3 %FVC の経年変化



られます。しかしなかには比較的病歴の長いものでも軽度の変化のみで維持できているものや、逆に比較的短期間で呼吸不全に陥ってしまったものもみられます。図表 3 は肺活量の変化を追うことのできた症例の結果です。発症としたのは PSS に関連すると考えられる症状の初発時期ですが、潜行性の発症と考えられますので厳密なものではありません。これで見ると呼吸機能は比較的長期間低値のままでも維持されており、治療などでもいくぶん改善がみられるもののようです。

症例を提示します。症例 1 は 68 歳の女性です。昭和 45 年 (1970 年、43 歳) ころから肺線維症として治療をうけていましたが息切れが増強してきたため当院を受診、外来にて経過をみていました。56 年になって息切れは増強しており、レイノー症状もみられるようになっていきます。その後も皮膚症状は特に変化ありませんでしたが呼吸困難は徐々に増強したため、平成 5 年 (93 年) には呼吸困難のために入院しています。入院時の PaO₂ は 48 torr と低下しており、この入院中に PSS の診断が確定しています。6 年には在宅酸素療法を開始しましたがまもなく再入院、呼吸不全のため死亡されました (図表 4)。

図表 5 は平成 5 年 (93 年) の胸部 X 線像です。肺野の収縮が強くみられ、全肺野に輪状影が認められます。

続いて図表 6 は胸部 CT 所見です。上肺野、下肺野と

図表 4 症例 1 の現病歴

症例：RN 68 歳 女性
 主訴：呼吸困難
 家族歴：特記事項なし
 既往歴：卵巣嚢腫 (41 歳)
 現病歴：昭和 45 年から肺線維症として治療をうけていた。昭和 52 年には呼吸困難が H-J II となったため当院を受診、56 年には呼吸困難は H-J III となり、このころよりレイノー症状が出現したため皮膚科を受診したが診断はついていない。その後も皮膚症状はさほど進行しないため内科にて去痰剤などを投与して経過をみていたが徐々に呼吸困難の増悪を認め、平成 5 年には呼吸不全のため入院となったが酸素を離脱して退院、この時に PSS の診断が確定している。6 年には在宅酸素療法をおこなうこととなり、6 年末に呼吸不全のため死亡した。



図表 5 胸部 X 線像 (平成 5 年)

図表 6 胸部 CT 像



もに輪状影がみられ、下肺野ではほとんど全体が蜂窩肺となっています。

症例 2 は 41 歳の女性です。昭和 53 年 (1978 年)、PSS と診断され、ステロイドを投与されて改善しましたが 57 年より呼吸困難が出現したため内科へ紹介となっています。PSS に関連した間質性肺炎として一時ステロイド剤を投与して症状の改善を認めましたが、この時期既に %VC

図表7 症例2の現病歴

症例：YH 41歳 女性
 主訴：呼吸困難
 既往歴：特記事項なし
 現病歴：昭和53年、当院皮膚科にてPSSと診断され、ステロイド治療にて改善したが57年より労作時の息切れが増強した（H-J II）ため内科へ紹介される。入院にて精査し、PSSに関連した間質性肺炎としてステロイド治療を行い、症状の軽快を見たが既にこの時%VCは47.9%と低下していた。その後はステロイドを少量投与して維持できていたが平成6年末になって呼吸困難が増強したため入院となる。入院後、呼吸訓練などを開始した後、発熱、呼吸困難の増悪がみられ、ステロイドなどを投与したが改善せず、死亡退院となる。



図表8 胸部X線像
(昭和61年)



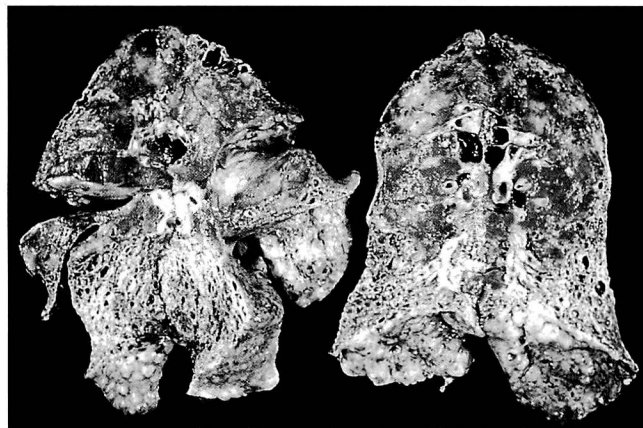
図表9 胸部X線像
(平成6年2月)

は48%まで低下していました。その後少量のステロイド剤にて維持できていましたが平成6年(94年)末に呼吸困難が増強したため入院。入院後呼吸訓練などを開始してから肺炎を合併、発熱などとともに呼吸困難が増強し、ステロイド剤を投与しましたが改善できず、死亡退院となりました(図表7)。

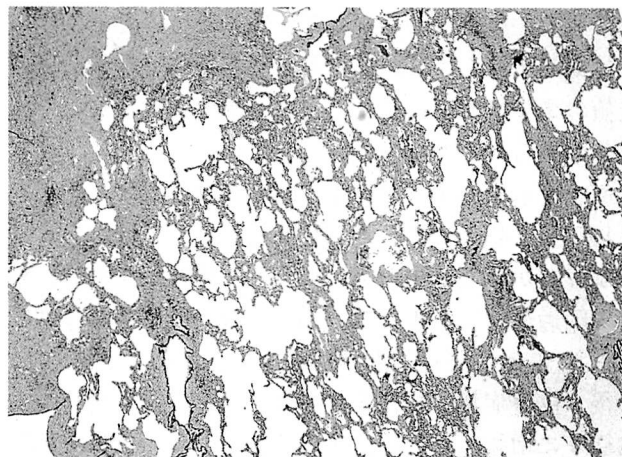


図表10 胸部X線像
(平成6年11月)

図表11 剖検肺



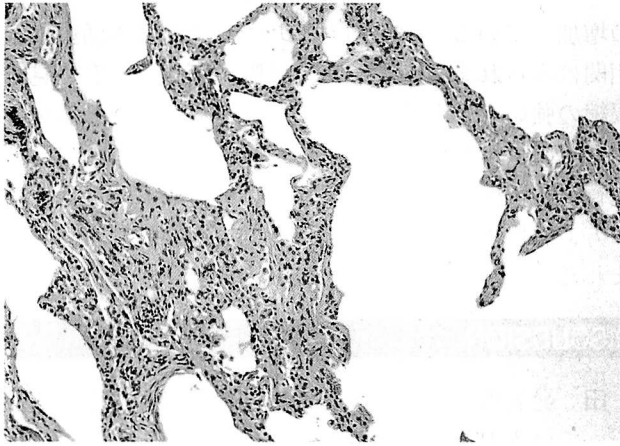
図表12 マクロ組織像



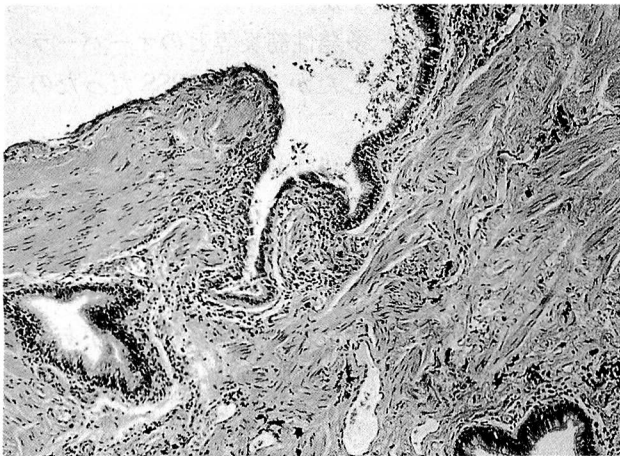
図表8は昭和61年の胸部X線像です。両下肺野に淡い陰影が認められます。次に図表9は平成6年2月の胸部X線像です。既に右下肺野には輪状影を認めます。続いて図表10は同年11月の胸部X線像です。右肺に肺炎像が認められます。

図表11は剖検肺の所見です。右肺の重量が290g、左肺

図表13 ミクロ組織像(1)



図表14 ミクロ組織像(2)



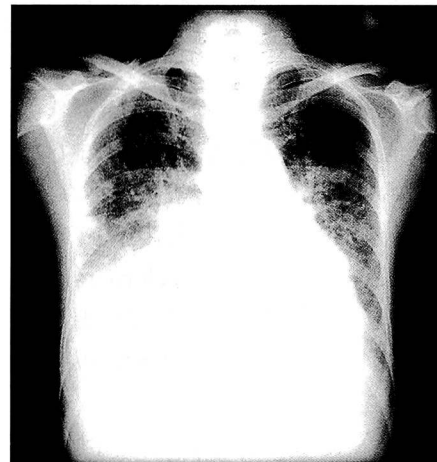
図表15 症例3の現病歴

症例：S I 54歳 女性
 主訴：呼吸困難
 既往歴：僧帽弁閉鎖不全症、心不全
 現病歴：昭和61年頃からレイノー現象、高γグロブリン血症が認められている。平成1年呼吸困難を訴えて入院、胸部Xpでは全肺野に浸潤影がみられ、PaO₂は47と低下、広範囲にわたってvelcro-ralesを聴取し、血清LDHも622Wuと増加していたため間質性肺炎としてM-P S Lによるパルス治療を行い、改善した。その後プレドニン5mg程度で維持していたが平成3年には手指の硬化をはじめ顔面の硬化、食道の通過障害、指尖部の潰瘍等の症状が出そろったためP S Sと診断されている。平成6年10月末から感冒様症状と共に呼吸困難が増大し、胸部Xpにて全肺野に陰影が認められた。抗生剤などで治療を開始したが急激に呼吸困難が増悪するためステロイド剤を投与し、急速に改善している。

が330gでした。図表12はマクロ組織所見ですが両肺とも線維性の癒着がみられ、蜂窩肺が認められます。図表13のミクロ像では下肺野では完全に肺の構造は破壊されており、蜂窩肺となっています。また上葉(図表14)では細胞浸潤が強く、肺胞構造はかなり破壊されていますが

図表16 入院時現症

入院時現症：起座呼吸(+)、脈拍：105/分、呼吸：32/分、胸部：全肺野にvelcro-ralesを聴取、心尖部に汎収縮期雑音を聴取、チアノーゼ：(+)、頸静脈の怒張(+)、腹部：平坦・軟、四肢：下肢に軽度の浮腫(+)、神経学的異常(-)
 入院時検査成績：WBC：8600、RBC：374、Hb：10.6、Ht：31.6、Thr：46.6、ESR：64/124、CRP：22.8mg/dl、GOT：36、GPT：20、Al-p：7.5、T-Bil：0.5、ChE：0.65、LDH：622、T-P：7.7、ZTT：14.9、BUN：11.2、Cr：0.6、FBS：92、PaO₂：47、PCO₂：34.7、pH：7.415、RF：(-)、ANF：(±)、SS-A(-)、SS-B(-)、SM(-)、RNP(-)、IgG：2280、IgA：403、IgM：986、IgE：660、



図表17 入院時胸部X線像



図表18 パルス療法後胸部X線像

線維化は強くありません。

次に症例3です。54歳の女性です。僧帽弁閉鎖不全症のため近医にて治療をうけていましたが昭和61年(1986年)よりレイノー現象がみられ、当院皮膚科にて経過をみていました。平成1年呼吸困難のため入院。入院時全肺野に浸潤影がみられ、PaO₂は47torrと低下、LDHは622と増加していたため間質性肺炎としてステロイドによるパルス治療を行って改善しています。その後は少量にて維持治療していましたが徐々にPSSの症状がはっきりしてきています。平成6年、再度呼吸困難のため入院。

図表19 まとめ

- ①PSS20例について検討した。
- ②ほとんどが女性例であったが全例に間質性肺炎、肺線維症が認められた。
- ③長期間観察できたものでは原疾患よりも呼吸不全の進行がやや早く、呼吸不全のために死亡したものが多かった。
- ④抗Sc1-70抗体は13例中5例に陽性であったが直接間質性肺炎のために死亡したものは1例のみであった。
- ⑤BALを行った症例ではリンパ球の増加しているのがみられたが肺病変の活動性と相関はみられなかった。
- ⑥肺野の変化はCTでみると収縮の強いものと嚢胞形成の強いのがみられた。
- ⑦一例のみ急性の間質性肺炎を認めたがこれはステロイドにて改善している。基本的には慢性・進行性の病態であり、ステロイド剤などの治療ではっきり改善したものはなかった。

胸部X線像ではやはり全肺野に浸潤影が認められました。抗生剤などで治療を開始しましたが改善しないためステロイド剤を投与して改善しています(図表15)。

入院時現症(図表16)ですが、全肺野にvelcro-ralesを聴取、チアノーゼがみられ、頸静脈も怒張していました。入院時検査では赤沈は64mm/h、CRPが22.8mg/dlでした。

図表17は入院時の胸部X線像です。この後、全肺野が真っ白になっていますがステロイドによるパルス治療を行って数日で改善が認められています。図表18は改善してからの胸部X線像です。心拡大がみられますがMRによるものです。

一般にはPSSでは急性の間質性肺炎はあまりみられないということになっていますので特異的な経過と考えられます。いずれの際も急性に呼吸不全に陥っており、肺生検が行えていませんが胸部X線像でみるかぎり線維化は残していないようです。

まとめ(図表19)

当院呼吸器内科で経験したPSS20例について検討した結果、ほとんどが女性でしたが全例に間質性肺炎、肺線維症が認められました。死亡例は全例肺線維症による呼吸不全が原因でした。抗sc170抗体は13例中5例に検出されたが、間質性肺炎の増悪のために死亡したと考えられ

るものは1例のみでした。BALを行った症例ではリンパ球の増加しているものがありました。肺病変の活動性と相関はみられませんでした。肺野の変化はCTで見ると収縮の強いものが多かったのですが嚢胞状の蜂窩肺を呈するものもみられました。また肺病変は基本的には慢性進行性の病態ですが、数年間変化のないものがみられる一方、急性のステロイド剤が有効な間質性肺炎もみられました。

DISCUSSION

横田 発表のように、一般に慢性に経過すると思われるPSSの肺病変ですが、急激に増悪した症例もあるようです。

何か質問ありますか。

奥田 症例3の場合、多発性筋炎等とのオーバーラップはありませんでしたか。単なるPSSだったのでしょうか。

北出 入院時の所見で一時疑わしき数字は出たのですが、確定するほどのものではありませんでした。

奥田 死亡した6例のうち、感染症を疑うものはありませんでしたか。

北出 ターミナルでの感染を一部認めたものがありますが、それらも、すでに呼吸不全に陥っていました。

奥田 皮膚病変の広がりとの関係はどうですか。

北出 関連性があるような印象はありますが、きちんとデータとしていません。

奥田 急性増悪したときはステロイド治療になると思いますが、慢性の場合は?

北出 なるべく薬から離脱するようにしています。使う場合は1錠程度です。

横田 ペニシラミンの投与はありますか。

北出 4例投与しましたが、すでに肺病変が進行していました。

横田 ほかに質問がなければ、これで終わらせていただきます。