

膠原病の心筋障害に関する研究

—²⁰¹TlCl心筋シンチグラムによる検討—

奈良県立医科大学第1内科学教室

山 野 繁

EVALUATION OF MYOCARDIAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH COLLAGEN DISEASES BY THALLIUM-201 MYOCARDIAL SCINTIGRAM

SHIGERU YAMANO

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 28, 1992

Summary: This study was performed to evaluate myocardial lesions in patients with collagen diseases by rest and exercise thallium-201 myocardial scintigraphies. A total of 76 patients without ischemic ECG changes, consisting of 27 cases of systemic lupus erythematosus(SLE), 17 cases of polymyositis or dermatomyositis(PM・DM), 11 cases of progressive systemic sclerosis(PSS), and 21 cases of Sjögren's syndrome(SjS), were enrolled in this study.

Reversible exercise-induced defects suggesting myocardial ischemia were noted in 12 cases of SLE, 5 cases of PM・DM, 3 cases of PSS, and 3 cases of SjS. Of the 23 patients who had exercise-induced defects, 9 patients showed normal coronary angiograms by cardiac catheterization. Fixed hypoperfusion areas were observed in 5 cases of SLE, 6 cases of PM・DM, 4 cases of PSS and 3 cases of SjS. Rest thallium-201 myocardial scintigraphy disclosed hypoperfusion areas, which were not induced by exercise, in 1 case of SLE, 4 cases of PM・DM, 1 case of PSS and 5 cases of SjS. Endomyocardial biopsy was performed on 20 patients. Myocardial lesions in PM・DM and PSS were more severe and wide spread than in SLE. Ejection fraction and fractional shortening evaluated by echocardiography had no significant differences between each disease group and the healthy control group.

These findings suggest that patients with collagen diseases show the presence of abnormalities of coronary circulation at the level of the intramyocardial vasculature in the stage before impairment of cardiac function, myocardial fibrosis and functional abnormalities of the cell membrane level that were not dependent on myocardial ischemia.

Index Terms

collagen disease, myocardial fibrosis, small artery disease, thallium-201 scintigraphy

はじめに

膠原病は全身性の炎症性疾患であり、肺・腎臓とともに

に心臓をも標的臓器とし、しばしば多臓器障害を呈する¹⁾。その予後は副腎皮質ステロイド療法の導入によって改善されてきた。しかし最近、全身性エリテマトーデ

ス(SLE)では心臓死が増加する傾向があり²⁾, 若年 SLE 患者に急性心筋梗塞を合併した症例も報告されている³⁾⁴⁾. また強皮症(PSS)および多発性筋炎(PM)・皮膚筋炎(DM)に心病変を合併した症例の中に予後不良のものが報告されている⁵⁾. したがって、膠原病に伴う心病変を心症状発現前に診断・治療することが予後の改善にきわめて重要である。

膠原病に合併する心病変の病理学的所見としては心筋内細小血管の狭窄、血管攣縮および微小血栓が知られている⁶⁾⁷⁾. とくに心筋内細小血管病変は、膠原病に合併する虚血性心病変、伝導障害あるいは心不全の発生との関連を示唆する⁸⁾. 心筋内細小血管病変や心筋障害の非観血的評価法としては、肥大型心筋症⁹⁾および糖尿病性心筋障害¹⁰⁾について²⁰¹TlCl 心筋シンチグラム(以下心筋シンチと略す)を使用した報告があり、PSS については負荷²⁰¹TlCl 心筋シンチグラム(以下負荷心筋シンチと略す)による検索が行われている¹¹⁾.

PSS 以外の膠原病については心筋シンチによる系統的な検討は SLE に関する論文¹²⁾の他、報告をみない。また心筋シンチに関するこれまでの報告はいずれも組織学的所見と対比した検討が行われていない。そこで著者は SLE, PM・DM, PSS およびシェーグレン症候群(SjS)の4疾患群について、膠原病に心症状が出現する以前の患者を選んで、安静²⁰¹TlCl 心筋シンチグラム(以下安静心筋シンチと略す)および負荷心筋シンチを中心とする非侵襲的検査法を実施し、臨床検査指標と心筋内細小血管障害および心筋線維症などの病理学的所見との関係について検討した。

対象と方法

1. 対象

膠原病群：奈良県立医科大学第1内科および関連病院に通院あるいは入院中で、高血圧・糖尿病・心疾患の既往のない膠原病患者 76 例を膠原病群とした。その内訳はアメリカリウマチ協会の全身性エリテマトーデス診断基準を満たす SLE 27 例(男性 2 例, 女性 25 例, 平均年齢 42

歳), 原省特定疾患調査研究班による PM・DM, PSS および SjS の診断基準を満たす PM・DM 17 例(男性 5 例, 女性 12 例, 平均年齢 44 歳), PSS 11 例(男性 2 例, 女性 9 例, 平均年齢 52 歳)および SjS 21 例(女性 21 例, 平均年齢 54 歳), 計 76 例である(Table 1)。

対照群：何らかの心愁訴で受診し、血圧・胸部 X 線像・心電図に異常がなく、安静心筋シンチおよび負荷心筋シンチに異常を認めない 20 例(男性 8 例, 女性 12 例, 平均年齢 48 歳)を対照群(C 群)とした。

2. 方法

(1) トレッドミル運動負荷心電図検査

膠原病患者では下肢筋力の低下を伴っていることが多いため、トレッドミル運動負荷心電図検査は修正 Bruce のプロトコールに従って連続多段階運動負荷法を用いた。運動負荷終了時点は、胸痛・呼吸困難・下肢倦怠感などの自覚徴候出現時、血圧異常反応(収縮期血圧 260 mmHg 以上, 15 mmHg 以上の拡張期血圧上昇, または運動強度の増大にもかかわらず血圧が低下した時)あるいは心電図異常出現時、および年齢別最大予測心拍数 90% 到達時とした¹³⁾. 心電図の判定は ST 接合部から 0.08 秒後で 2 mm 以上の低下を虚血性変化とした。

(2) 心エコー図検査

心エコー図検査は東芝製セクタ式電子走査型超音波診断装置 SSH-11 A を用い、超音波心断層図で探触子の入射方向の適否を確認した上で、M モード心エコー図を記録した。左室収縮終期径(Ds)と左室拡張終期径(Dd)を測定し、Teichholz 法に従って左室収縮終期容積(ESV), 左室拡張終期容積(EDV)を求め左室駆出率(ejection fraction; EF) および左室内径短縮率 (fractional shortening; FS)を算出した。

(3) 心筋シンチ

1) 撮影方法

心筋シンチ像は東芝ガンマカメラ(GCA 401)に低エネルギー汎用型コロリメータを装着し、X 線ピークエネルギー 80 KeV, ウインド幅 25% で撮影した。データ処理には核医学用データ処理装置(GMS 55 U)を用いた。安静

Table 1. Subjects

Subjects	No. of cases	Male	Female	Mean age
Collagen disease				
Systemic lupus erythematosus (SLE)	27	2	25	42
Polymyositis・Dermatomyositis (PM・DM)	17	5	12	44
Progressive systemic sclerosis (PSS)	11	2	9	52
Sjögren's syndrome (SjS)	21	0	21	54
Healthy control	20	8	12	48

心筋シンチは²⁰¹TlCl 2 mCi を静注後 5 分に正面・左前斜位 30 度・左前斜位 60 度・左側面の 4 方向で心筋シンチ像を撮影した。

2) 運動負荷法

運動負荷は坐位自転車エルゴメータによる多段階運動負荷法を施行した。負荷量は 2 分ごとに 30 Watts, 50 Watts, 80 Watts, 100 Watts の順に漸増させた。負荷終了時点は胸痛・息切れなどの胸部症状や下肢倦怠感の出現時、あるいは年齢別最大予測心拍数の 80% 到達時(亜最大負荷)とした¹⁴⁾。

負荷心筋シンチは負荷終了時に²⁰¹TlCl 3 mCi を静注し、さらに同強度の亜最大負荷を 1 分間行い、静注後 5 分に初期像(early image), 4 時間後に後期像(delayed image)を撮影した。撮影方向は安静心筋シンチと同様に 4 方向とした(Fig. 1)。

3) 判定

心筋シンチ像の区域(分画): 心筋シンチ正面像では前側壁・心尖部・下壁および後中隔の 4 分画に区分した。左前斜位 30 度像では側壁・心尖部・中隔の 3 分画に区分し、左前斜位 60 度像では後側壁・心尖部・前壁中隔の 3 分画に区分した。左側面像では後壁・下壁・心尖部および前壁の 4 分画に区分した(Fig. 2)。これらの各分画における平均 washout rate を求め、局所心筋 washout rate とした。

視覚的判定: 安静シンチ像においては²⁰¹TlCl の不均一分布、灌流低下あるいは欠損像の有無について視覚的に検討し、負荷心筋グラム像においては初期像と後期像を比較して²⁰¹TlCl の可逆性欠損あるいは固定性欠損の有無を視覚的に検討した。

安静時と負荷時の心筋シンチ所見を総合して、対象を以下の 4 群に分けた(Fig. 3, 4)

I 群: 安静心筋シンチおよび負荷心筋シンチで異常の

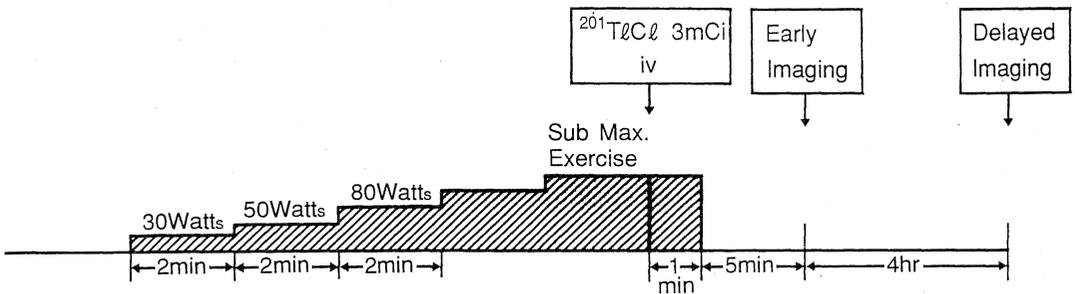


Fig. 1. Protocol for exercise thallium-201 myocardial scintigram by bicycle ergometer.

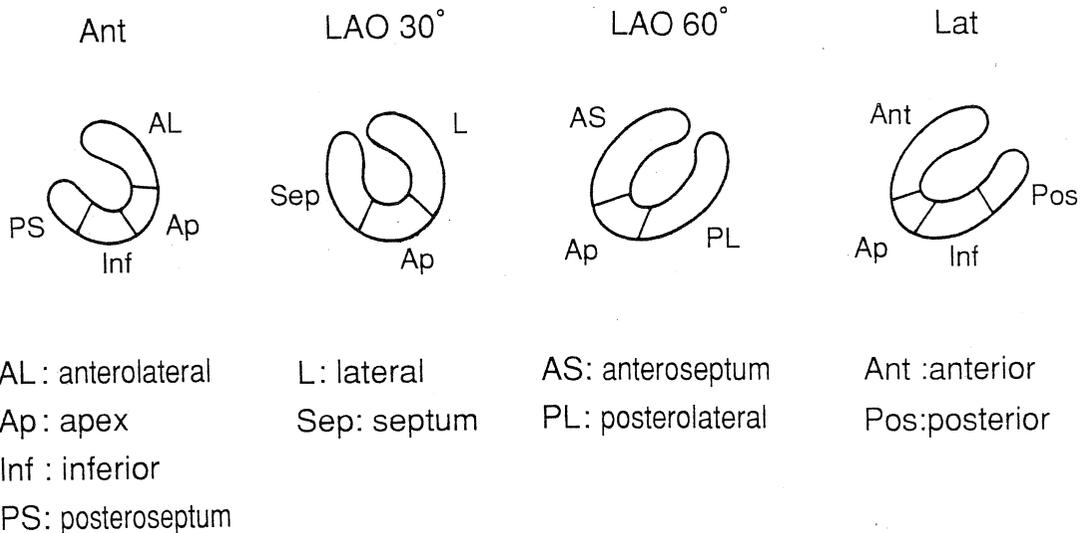


Fig. 2. Schematic representation of segmental analysis of thallium-201 myocardial scintigram.

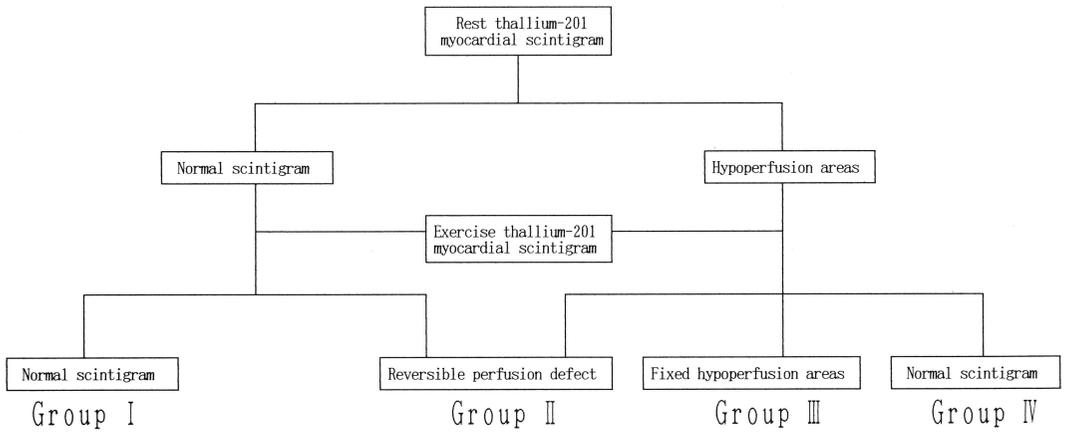


Fig. 3. Classification of visual analysis for myocardial scintigrams.

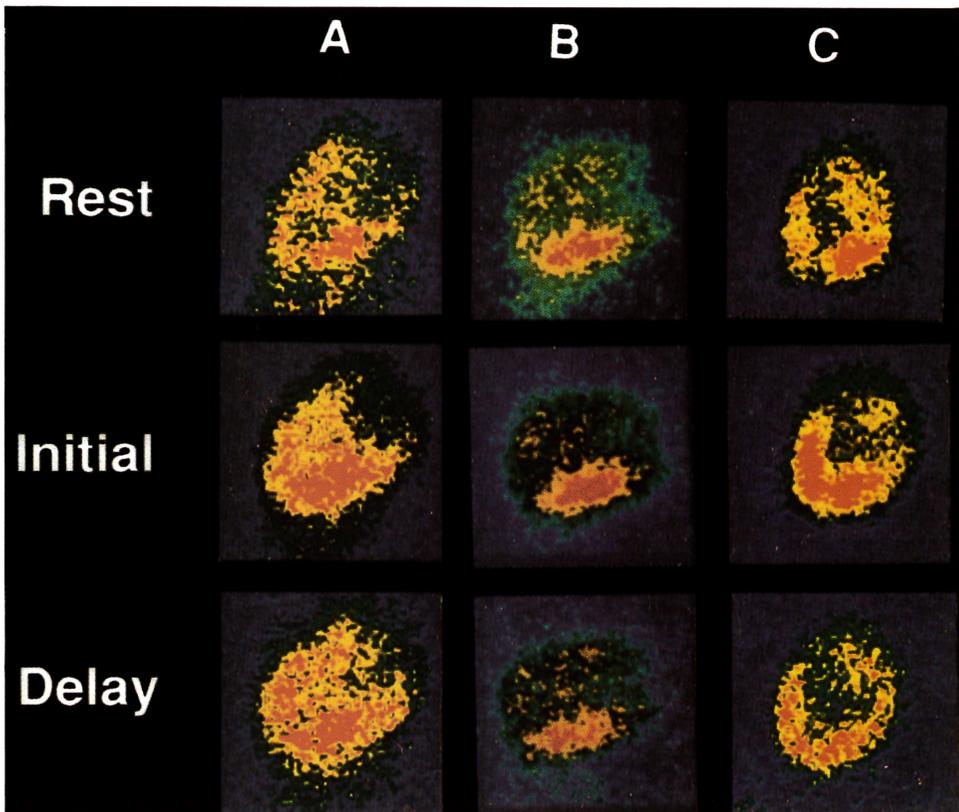


Fig. 4. A : At rest, thallium-201 myocardial scintigram showed hypoperfusion area at the anterior wall on the left lateral view, and exhibited transient anterior defect during exercise on the left lateral view (Group II).
 B : Thallium-201 myocardial scintigram showed hypoperfusion area at the anterior wall on the left lateral view at rest, and irreversible anterior defect on the left lateral view by exercise loading (Group III).
 C : At rest, thallium-201 myocardial scintigram showed hypoperfusion area at the anterior wall on the left lateral view which disappeared during exercise (Group IV).

認められない症例。

II群：安静心筋シンチで異常は認められないが、負荷心筋シンチで再分布像の認められる症例，あるいは安静心筋シンチで低灌流域を認め、負荷心筋シンチで同一部位に再分布像の認められる症例。

III群：安静心筋シンチで²⁰¹TlClの不均一分布、灌流低下または欠損像が認められ、同一部位に負荷心筋シンチで固定性欠損の認められる症例。

IV群：安静心筋シンチで²⁰¹TlClの不均一分布あるいは灌流低下が認められるが、負荷心筋シンチで異常の認められない症例。

なお、安静心筋シンチにおける最も集積度の高い部位に対する最も集積度の低い部位のカウント差の比率が20%以上のものを²⁰¹TlClの不均一分布または低灌流域とした。

定量的判定：得られた負荷心筋シンチ像の定量的判定には circumferential profile 解析を用いた。すなわち Goris の方法¹⁵⁾に従って background 処理を行った心筋像の中心と心尖部を結ぶ直線を180度とし、時計回りに放射状に36等分した。放射線上のカウント値の合計を1点の値として運動負荷直後の初期カウント値(early count)および運動負荷後4時間の後期カウント値(delayed count)を求めた。初期カウント値と後期カウント値の差を前者で除し100倍にして washout rate とした。各撮影方向において心基部を除いた全心筋の平均 washout rate を算出した。また、各分画についても平均 washout rate を求めて局所心筋 washout rate とした。

(4) 冠動脈造影

安静心筋シンチまたは負荷心筋シンチで異常が認められた症例に対して冠動脈造影を施行した。

(5) 心内膜心筋生検

冠動脈造影を実施した20例のうち19例に心内膜心筋生検を行った。心内膜心筋生検は右室中隔側で行い、採取した2~3個の生検材料にH-E染色およびAzan-Mallory染色を行った。

心内膜心筋生検組織像の病理学的評価は、①心筋細胞の肥大、萎縮および配列の乱れ、②間質の細胞浸潤、線維化および脂肪浸潤ならびに③心内膜の線維性肥厚の3

項目について、それぞれ所見なし(-; 0点)、軽度変化(+; 1点)、中等度変化(++; 2点)および高度変化(+++; 3点)の4段階とし、3項目の得点を合計して、心筋生検スコアとした¹⁶⁾。なお心筋シンチ所見との関係については、心筋シンチ所見をII群とIII+IV群に分けて検討した。

3. 推計学的処理

推計学的処理は各疾患群間の比較には一元配置分散分析を行った。

成 績

1. トレッドミル運動負荷心電図所見

膠原病群のトレッドミル運動負荷試験ではPMの1例が下肢倦怠感のため負荷途中で中止したが、その症例も含め全例が虚血性変化を示さなかった。すなわち運動負荷試験からは心筋外冠動脈狭窄の存在が否定された。

2. 心エコー図所見

EFはSLEで68.8±8.3%，PM・DMで72.6±6.0%，PSSで69.7±7.3%，SjSで67.6±9.0%であり、いずれもC群の72.3±8.1%と有意の差がなかった。また、FSはSLEで37.2±6.8%，PM・DMで37.3±5.1%，PSSで38.6±3.9%，SjSで37.6±8.8%であり、いずれもC群の39.7±2.8%と有意の差がなかった(Table 2)。すなわち膠原病群における心機能の低下は認められなかった。

3. 心筋シンチ所見

(1) 視覚的判定

安静および負荷心筋シンチで異常の認められなかった症例(I群)はSLE 27例中9例(33%)、PM・DM 17例中3例(18%)、PSS 11例中3例(27%)、SjS 21例中10例(48%)であり、膠原病群の半数以上の症例が心筋シンチ上、何らかの異常所見を示した。負荷心筋シンチで²⁰¹TlClの可逆性欠損の認められた症例(II群)はSLE 12例(44%)、PM・DM 5例(29%)、PSS 3例(27%)、SjS 3例(14%)であった。負荷心筋シンチで固定性欠損または灌流低下の認められた症例(III群)はSLE 5例(19%)、PM・DM 5例(29%)、PSS 4例(37%)、SjS 3例(14%)であった。安静心筋シンチでのみ異常の認められた症例

Table 2. Hemodynamic measurements of the patients with collagen disease and healthy control group (C)

Item	C	SLE	PM・DM	PSS	SjS
EF (%)	72.3±8.1	69.3±8.3	72.6±6.0	69.7±7.3	67.6±9.0
FS (%)	39.7±2.8	37.2±6.8	37.3±5.1	38.6±3.9	37.6±8.8

EF: ejection fraction, FS: fractional shortening

(IV群)はSLE 1例(4%), PM・DM 4例(24%), PSS 1例(9%), Sjs 5例(24%)であった。

すなわちSLEではII群が最も高率であり、PM・DMではII群、III群およびIV群がほぼ同頻度に観察され、心筋シンチ上の異常出現頻度は最も高率であった。PSSではIII群が、SjsではIV群が最も高率であった(Table 3)。

なお、²⁰¹TlClの逆再分布現象は認められなかった。

(2) 定量的判定

1) 全心筋の平均 washout rate

全心筋の平均 washout rateは正面像ではC群の55.5±8.7%に比してPM・DMでは46.4±14.8%であり有意の低下(P<0.05)を示したが、SLE、PSSおよびSjsはC群と明らかな差を示さなかった。左前斜位30度像、左前斜位60度像および左側面像においても同様の傾向がみられた(Table 4)。

Table 3. Visual analysis for myocardial scintigrams

Diagnosis	I	II	III	IV
SLE (n=27)	9(33%)	12(44%)	5 (19%)	1 (4%)
PM・DM (n=17)	3(18%)	5(29%)	5 (29%)	4 (24%)
PSS (n=11)	3(27%)	3(27%)	4 (37%)	1 (9%)
Sjs (n=21)	10(48%)	3(14%)	3 (14%)	5 (24%)

左室全域におよぶ washout rateの低下(diffuse slow washout pattern)がPM・DMの3例に認められた。

2) 局所心筋 without rate

SLE、PSSおよびSjsでは局所心筋 washout rateは各分画ともC群と明らかな差を示さなかった。一方、PM・DMの局所 washout rateは、正面像の前側壁および左前斜位60度像の前壁中隔ではC群と明らかな差がなかったが、他の分画ではC群に比して有意の低下を示した(Table 4)。

4. 冠動脈造影所見

冠動脈造影は20例(SLE 10例、PM 6例、PSS 3例、Sjs 1例)で実施した。その全例で冠動脈の狭窄所見は認められなかった。

5. 心内膜心筋生検と心筋シンチ所見

心内膜心筋生検はSLE 10例、PM 6例およびPSS 3例に実施した(Table 5,6)。

(1) SLE

心内膜心筋生検：10例中、心筋細胞の肥大が6例、萎縮が3例に認められたが、いずれも軽度であった。心筋細胞の配列の乱れは8例(中等度4例、軽度4例)に認められた。間質には細胞浸潤が3例(中等度1例、軽度2例)、線維化が6例(中等度1例、軽度5例)、脂肪浸潤が

Table 4. Comparison of regional and mean washout rate among patients with collagen disease and healthy control group (C)

Pro-jection	Segment	C (n=15)	SLE (n=27)	PM・DM (n=17)	PSS (n=11)	Sjs (n=21)
Anterior	AL	54.5± 8.9	55.8±11.3	47.5±14.6	57.9± 4.6	56.5± 5.1
	Ap	56.9± 9.1	57.8±12.0	47.7±15.3*	60.2± 6.5	59.0± 7.4
	Inf	54.9± 8.7	58.6±11.4	45.1±15.3*	56.3± 4.3	57.8± 7.5
	PS	55.8± 9.3	58.3±12.3	45.1±15.4*	57.3± 4.8	55.5± 9.2
	Mean WR	55.5± 8.7	57.4±12.0	46.4±14.8*	58.4± 4.9	57.2± 6.9
LAO 30°	Lat	55.9±10.6	55.1±14.5	45.4±16.6*	56.6± 6.2	57.1± 8.6
	Ap	58.4± 9.7	54.8±15.2	44.8±17.2*	56.9± 8.8	59.3± 8.5
	Sep	54.8±10.5	55.4±14.6	44.9±14.0*	57.8±11.0	54.8± 8.7
	Mean WR	56.4± 9.9	55.1±15.0	45.2±15.2*	56.9± 8.2	57.1± 8.4
LAO 60°	PL	57.3± 7.4	58.3±11.4	49.8± 9.8*	57.6± 4.8	57.5± 8.5
	Ap	57.0± 7.4	57.9±12.6	47.4±11.8*	55.6± 4.3	57.9± 8.5
	AS	55.6± 7.5	57.6±13.5	49.3±10.4	58.2± 3.5	56.4± 9.4
	Mean WR	56.7± 7.1	58.0±12.0	48.8±10.4*	56.8± 4.3	57.3± 8.4
Lateral	Pos	54.2± 6.2	54.8±12.8	44.6±11.1**	52.3± 6.5	54.7± 9.7
	Inf	54.0± 6.3	54.6±11.2	43.5±12.0**	54.5± 3.5	52.8± 7.7
	Ap	55.5± 6.8	55.8±11.3	45.6±10.5**	55.5± 6.6	52.5± 6.9
	Ant	55.1± 6.9	55.0±10.1	45.3± 9.8**	56.3± 6.9	53.0± 7.0
	Mean WR	54.8± 6.2	55.3±11.4	44.8±10.4**	54.0± 4.3	53.7± 7.4

AL: anterolateral, Ap: apex, Inf: inferior, PS: posteroseptum, Lat: lateral, Sep: septum, PL: posterolateral, AS: anteroseptum, Pos: posterior, Ant: anterior, WR: washout rate * : P<0.05, ** : P<0.01

Table 5. Results of visual analysis for myocardial scintigrams, coronary angiograms and pathologic findings of endomyocardial biopsy specimen

Diagnosis	Myocardial scintigram	Coronary artery	Pathologic findings of endomyocardial biopsy specimen						
			Myocardial cell			Interstitium			Endocardium
			Hyper-trophy	Atrophy	Derange-ment	Cell infil-tration	Fibrosis	Fatty infil-tration	Fibrous hypertrophy
SLE	II	Normal	-	-	-	-	+	-	-
SLE	II	Normal	+	-	++	-	+	+	+
SLE	II	Normal	-	+	+	-	-	-	-
SLE	II	Normal	-	-	-	-	-	++	-
SLE	II	Normal	+	-	+	-	-	-	-
SLE	II	Normal	-	-	+	++	+	-	+
SLE	II	Normal	+	-	+	+	+	-	+
SLE	IV	Normal	+	+	++	-	+	-	+
SLE	III	Normal	+	+	++	+	++	-	-
SLE	III	Normal	+	-	++	+	+	+	+
PM	III	Normal	-	+	++	-	++	-	-
PM	III	Normal	-	-	++	-	+	-	+
PM	III	Normal	++	-	++	+	+	-	-
PM	III	Normal	++	+	+++	-	++	++	-
PM	III	Normal	+	-	++	-	+	++	-
PM	III	Normal	+	-	+	++	+	++	-
PSS	II	Normal	+	-	+	-	-	-	-
PSS	III	Normal	-	-	-	+	+	+++	-
PSS	III	Normal	+++	-	++	-	+++	+	+
SjS	II	Normal							

- : negative, + : mild, ++ : moderate, +++ : severe

Table 6. Scores of pathologic findings for endomyocardial biopsy specimen

Group		II	III, IV
SLE	(n=10)	3.3±1.8	6.3±0.5*
PM	(n=6)		6.2±2.0
PSS	(n=3)	2.0	7.5±3.3
total	(n=19)	3.1±1.8	6.5±1.9**

Data are expressed mean±SD.

* : P<0.05, ** : P<0.01. Group II VS Group III or IV.

3例(中等度1例, 軽度2例)に認められた。心内膜には軽度の線維性肥厚が5例に認められた。

心筋生検スコア：心筋シンチ所見II群の症例では3.3±1.8であり, III+IV群の6.3±0.5に比して有意の低値を示した。

(2) PM

心内膜心筋生検像：6例中, 心筋細胞の肥大が4例(中等度2例, 軽度2例), 軽度の萎縮が2例, 配列の乱れは全例(高度1例, 中等度4例, 軽度1例)に認められた。間質には細胞浸潤が2例(中等度1例, 軽度1例), 線維化が全例(中等度2例, 軽度4例), 脂肪浸潤が3例(中等

度3例)に認められた。心内膜には軽度の線維性肥厚が1例に認められた。

心筋生検スコア：6例の心筋シンチ所見は全例がIII群であり, 心筋生検のスコアは6.2±2.0であった。

(3) PSS

心内膜心筋生検像：3例中, 心筋細胞の肥大が2例(高度1例, 軽度2例), 配列の乱れが2例(中等度1例, 軽度1例)であり, 萎縮は認められなかった。間質には軽度の細胞浸潤が1例, 線維化が2例(高度1例, 軽度1例), 脂肪浸潤が2例(高度1例, 軽度1例)に認められた。心内膜では軽度の線維性肥厚が1例であった。

心筋生検スコア：心筋シンチ所見II群の1例は2.0, 2例のIII群は5.7±3.3であった。

3疾患群全体でみると, 心筋シンチ所見がII群の8例(SLE 7例, PSS 1例)では心筋生検スコアが3.1±1.8であり, これと比較して, III+IV群11例(SLE 3例, PM 6例, PSS 2例)の心筋生検スコア6.5±1.9は有意に高値を示した。

考 察

1. 膠原病における心病変

Klemperer¹⁷⁾が定義した古典的膠原病6疾患(慢性関節リウマチ, SLE, PSS, PM・DM, 結節性多発動脈炎, リウマチ熱)のうち, 弁膜症を主病変とするリウマチ熱以外の膠原病においても種々の心病変を合併することが知られている¹⁸⁾. 慢性関節リウマチでは心膜炎・心筋炎・伝導障害が, SLEでは心膜炎・心筋炎・冠動脈炎・弁膜症が, PSSでは心筋線維症・伝導障害・肺高血圧症が, PM・DMでは心筋の炎症や変性が, 結節性多発動脈炎では冠動脈炎などが病理学的・臨床的に認められている¹⁹⁾. これらの心合併症については膠原病の初発症状として発見される場合もあり, また他臓器疾患の二次的合併症として発見されることもあり様々である. いずれにしても膠原病患者の経過予後を大きく左右するものであるから, 膠原病患者の管理にあたっては, 心病変に関する詳細な検索が重要と思われる. 最近では副腎皮質ステロイド療法の導入により長期生存例が増加しており, 膠原病の予後改善に心血管系病変に対する適切な管理が不可欠といえる.

本邦においては, 厚生省の特定疾患として系統的血管病変が取り上げられ, 膠原病の病理学的検討が行われている. その中で膠原病に伴う心筋病変に共通の組織学的特徴として多彩な心筋内細小血管病変の存在が指摘されている⁹⁾. 心筋内細小血管には微小血栓, 内膜肥厚などの硬化性病変や壊死性動脈炎が認められており, これらの病変が心筋虚血, 伝導障害, あるいは心筋における大小の線維化巣や心筋巣状壊死の原因として重要であると指摘されている²⁰⁾. しかし, いずれの報告も病理学的に検討されたものであり, その重要性にもかかわらず臨床の立場から膠原病における心病変の経過を組織病変を含め系統的に検討した報告がない.

そこで著者は, 膠原病において病理学的に注目されている心筋内細小血管障害や心筋線維化などの心病変について, その早期診断のための臨床的指標の確立を目的として, 臨床的に心症状が顕性化する以前の各種膠原病患者の心筋障害について心エコー図検査・トレッドミル運動負荷心電図検査・心筋シンチグラフィなどの非侵襲的検査法を用いて観察することとした.

2. 心筋病変における心筋シンチ所見の意義

(1) ²⁰¹TlCl 再分布像

心筋の虚血や viability に関する評価には²⁰¹TlCl を用いた負荷心筋シンチの有用性が認められている²¹⁾²²⁾. 冠動脈造影で心筋外冠動脈に狭窄を認めない場合でも, 負荷心筋シンチで虚血性変化が認められるときは心筋内細小血管障害の存在が疑われるという¹¹⁾. 負荷心筋シンチは心筋内細小血管障害の評価にも臨床応用されるように

なり, 肥大型心筋症⁹⁾, 糖尿病¹⁰⁾および PSS¹¹⁾を対象に心筋内細小血管障害の検討が行われている. 著者の成績では負荷心筋シンチを実施したものは76例で, そのうち23例(30%)が²⁰¹TlClの可逆性欠損を示した. その全例がトレッドミル運動負荷心電図検査による虚血性心電図変化は陰性であった. このうち9例は冠動脈造影を実施し, 心筋外冠動脈に異常所見のないことが確認された. また冠動脈造影を実施できなかった症例も, すべてトレッドミル運動負荷心電図検査陰性であり, 狭心痛などの心愁訴がなく, 心エコー図検査で壁運動の異常が認められなかったことから, 心筋外冠動脈狭窄は否定的である. したがって, 負荷心筋シンチ所見における可逆性欠損(II群)は心筋内細小血管障害の存在を示すものと考えられる.

(2) ²⁰¹TlCl の washout rate

心筋に一過性虚血が存在する部位で, 負荷心筋シンチにおける²⁰¹TlClの washout rate が低下する. したがって著者は負荷心筋シンチの定量的診断に washout rate を用いた. その結果, 視覚判定により心筋シンチ所見に可逆性欠損を認めたII群の症例では washout rate の低下が認められた. 一方, 負荷心筋シンチの初期分布には欠損像を認めないが washout rate の低下を認める場合があった. この washout rate のみの低下は, Grunwaldら²³⁾によると内因性クリアランスの低下がその成因であり, 心筋細胞膜または心筋自体の代謝障害が関与すると考えられる.

(3) ²⁰¹TlCl 固定性欠損

負荷心筋シンチにおいて初期像と後期像がともに低灌流域を伴う固定性低灌流域, あるいは初期像と後期像がともに欠損域を示す固定性欠損域を示す場合には, その部位に心筋線維化のあることが示唆されている²⁴⁾. 本研究で, 心筋シンチ所見がIII群で, 心筋線維化を有すると考えられた症例はSLE 5例(19%), PM・DM 5例(29%), PSS 4例(37%)およびSjS 3例(14%)であった. このうち心内膜心筋生検を実施し得た症例(SLE 2例, PM・DM 5例)ではいずれも心筋線維症が認められた. この成績は心筋シンチ所見から心筋線維症の存在を推測することの妥当性を示したといえる.

(4) ²⁰¹TlCl 不均一分布

安静時の心筋シンチにおいて²⁰¹TlClの不均一分布が認められる場合, その成因として部位による心室壁厚の差違や立体的な重なりとの相違があげられるが, 病的な不均一分布としては散在性の線維化の存在も成因にあげられている²⁵⁾. 前者では最も濃い画像部位に対する最も薄い画像部位のカウンタ差の比率が15%前後にとどまる

のに対し、後者では20%以上のカウント差がみられるという。また、90%以上の冠動脈狭窄がある場合には、安静心筋シンチでも²⁰¹TlClの低灌流域が観察されるといふ²⁵⁾。

本研究では位置的要因も病的变化もないのに、²⁰¹TlCl不均一分布が観察された。一般に生体内に投与された²⁰¹TlClは冠血流によって心筋に達し、細胞膜のNa-K ATPaseポンプにより心筋細胞内に取り込まれることが報告されている²⁶⁾。つまり²⁰¹TlClの心筋内への取り込みは、局所冠血流と心筋細胞膜のNa-K ATPaseの活性化によるextraction fraction(抽出比)の両者によって規定される²⁷⁾。本研究における心筋シンチ所見がIV群の膠原病群では、負荷心筋シンチで異常がなく、心筋虚血の存在は否定的であるので、安静心筋シンチにおける²⁰¹TlClの不均一分布は心筋細胞膜の機能異常(抽出比の低下)によるものと考えられる。

3. 膠原病における心筋病変

(1) SLE

心筋内細小血管障害：Ansariら²⁸⁾はSLE患者における心筋内細小血管障害について、心筋炎の徴候がなくても心不全の原因になることを指摘し、SLE患者における心筋内細小血管障害の早期診断がSLE患者の予後改善に重要であると述べている。しかし従来、心筋内細小血管障害の存在を推測する方法がなかったため、心筋病変に関する研究は病理学的検討にとどまっていたのである。臨床的にはHosenpudら¹²⁾が負荷心筋シンチを用いて、26例のSLE患者の心筋病変について検討し、6例に可逆性欠損像を認め、心筋虚血を捕捉したと述べているが、冠動脈造影を実施していないのでこの可逆性欠損が心筋外冠動脈と心筋内細小血管のいずれの障害によるものだったのか不明である。

著者は、SLE 27例中、負荷心筋シンチで可逆性欠損の認められたII群の12例(44%)のうち7例に冠動脈造影を実施したが、その全例が冠動脈狭窄を示唆する所見を示さなかった。したがって、SLE患者における負荷心筋シンチでの虚血性変化は心筋内細小血管障害に起因するものと推測している。また、負荷心筋シンチで可逆性心筋虚血を呈したII群の症例で再分布の指標であるwashout rateの低下は膠原病群の中でSLE群で最も高率であった。しかし全心筋のwashout rateおよび局所washout rateは対照群と差がないことからその程度は軽いと考えられる。

一般にSLEの特徴的心病変としては心内膜炎が多く剖検例の約50%に認められている¹⁹⁾。しかし本研究においてはSLE患者に軽度の心筋内細小血管障害の合併が

高率にみられ、心筋病変に対する検討も重要であることが明らかになった。心内膜心筋生検がSLEにおける心筋内細小血管障害の確定診断に有用であるとされているが²⁹⁾、本研究において心内膜心筋生検標本では血管組織が数少なく心筋内細小血管障害の存在を明確にすることはできなかった。しかしSLEでは病理学的に血管炎や微小血栓は心筋内細小血管に存在することが報告されている³⁰⁾ことから、負荷心筋シンチでの異常は心筋内細小血管障害を示唆するものと考えられる。

心筋線維化：膠原病における心筋線維化の成因としては、心筋炎の後遺病変、膠原病自体の内皮障害や異常コラーゲン代謝、さらには血栓や血管攣縮による虚血病変など種々の因子があげられている¹⁹⁾。SLEでは心筋線維症の発現に心筋炎の後遺病変および心筋内細小血管の血栓や血管炎の関与が大きいと考えられている³⁰⁾。著者の研究ではSLE 27例中、心筋シンチで心筋線維化の存在が示唆される症例(III群)が5例(19%)であった。5例のうち心内膜心筋生検を実施したのは2例ではあるが、2例とも明らかな線維化を示し、心筋シンチ所見と心筋組織像との対応が認められた。

心筋細胞膜機能障害：本研究におけるIV群の所見、つまり安静心筋シンチにおける²⁰¹TlCl不均一分布はSLE患者では少なく27例中1例にすぎなかった。

SLEでは心筋内細小血管病変を示唆するII群が12例に認められたのに対し、心筋病変を示唆するIII+IV群は半数の6例であった。すなわち、SLEでは心筋内細小血管病変が主であると考えられる。

(2) PM・DM

心筋内細小血管障害：PM・DMでは従来、心血管系合併症が少ないとされてきたが³¹⁾、病理学的に心筋内細小血管の中膜硬化、内膜増殖を伴った血管炎、小動脈血栓などが認められている³²⁾。

本研究ではPM・DM 17例中5例(29%)で負荷心筋シンチで可逆性欠損が認められ、SLEについて高率であった。これらの症例についてはいずれも冠動脈造影が行われていないため、心筋外冠動脈疾患の合併を完全には否定できないが、トレッドミル運動負荷心電図で虚血性変化が認められず、また狭心痛などの心症状もないので、心筋内細小血管障害を反映するとしてよいと考えられる。

可逆性心筋虚血所見を呈するII群症例の全心筋平均washout rateおよび局所心筋washout rate(正面像の前側壁および左前斜位60度像の前壁中隔を除く区域)について、PM・DM群と他疾患群および対照群と比較してみると、PM・DM群における低下度が大きかった。すなわちPM・DMにおける心筋内細小血管障害は膠原病の

中で最も高度であることが示唆された。通常、PM・DMでは心障害が臨床的に問題になることは少ないとされているが、著者の成績は、Winklemannら³³⁾が死因の判明しているPM・DM患者34例のうち心血管系病変によるものが10例を占めていたことから、PM・DMに合併する心血管系病変は発症頻度が少なくても重症のことがあると述べたことを裏づける重要な知見であり、PM・DM患者については今後心血管系合併症の早期発見と慎重な管理が必要であることを指摘するものである。

さらに左室心筋全域におよぶwashout rateの低下(diffuse slow washout pattern)がPM・DM群に最も多く、3例で認められた。このこともPM・DMにおけるwashout rateの低下が高度である一因と考えられる。左室心筋全域におけるwashout rateの低下は冠動脈疾患のうち多枝病変、とくに三枝病変や左主幹部病変に特徴的な所見とされており³⁴⁾、また運動負荷量が少ない時には正常例でも同様の所見が観察されることが報告されている³⁵⁾。diffuse slow washout patternを示した3例のPM・DMは、冠動脈造影で異常所見がなく、負荷心筋シンチ記録時の運動負荷も十分な負荷量であったこと、さらには初期分布に異常がなかったことから、心筋細胞膜または心筋自体の代謝障害の関与も否定できないと考えられる。

心筋線維化：本研究では心筋線維化の存在を示唆するIII群の症例は5例(29%)であり、心内膜心筋生検では5例全例に心筋線維化が認められた。PM・DMにおける心筋線維化については、心筋炎後遺病変、とくに副腎皮質ステロイド治療による修飾像としての心筋線維化であるとの報告がみられるが³⁶⁾、著者も同様に考えたい。

心筋細胞膜機能障害：IV群の安静心筋シンチにおける²⁰¹TlCl不均一分布はPM・DM 17例中の4例(24%)に認められた。安静心筋シンチでの²⁰¹TlCl不均一分布は慢性期心筋炎でも認められる所見であり³⁷⁾、心筋炎後遺病変によって生じた可能性が考えられる。

(3) PSS

心筋内細小血管障害：PSSにおいても冠動脈造影で狭窄病変がみられないにもかかわらず、負荷心筋シンチで可逆性欠損像の出現する症例があり¹⁾、さらに上肢への冷暴露負荷によって心筋シンチに可逆性欠損像が生じ³⁸⁾、ニフェジピン投与によって欠損像が消失することから、PSSの心病変の発現には微小冠動脈の血管攣縮が関与すると考えられている³⁹⁾。本研究ではPSS 11例中3例(27%)が負荷心筋シンチに可逆性欠損を生じ、このうち1例に実施した冠動脈造影では異常所見が認められなかったことから、著者は心筋外冠動脈病変よりは心筋

内細小血管障害の存在を疑った。washout rateによる検討では全心筋のwashout rateおよび局所心筋washout rateがSLEの場合と同様に対照群と差を示さなかった。PSSにおける心筋内細小血管障害の程度は軽度であると考えている。

心筋線維化：PSSの心病変としては心筋病変が12~81%に認められ、両心室筋全層にわたって斑状の線維化が認められるという⁴⁰⁾⁴¹⁾。著者の成績では心筋シンチ所見のIII群が4例(37%)であった。PSSの心筋線維症は心筋炎の後遺病変や膠原病自体による障害のほか、心筋内細小血管の血管攣縮にその原因を求める報告⁴²⁾もある。PSSにおける心筋線維症の成因としては心筋内細小血管障害の関与も考えるべきであろう。

心筋細胞膜機能障害：PSSにおけるIV群の所見は1例に観察されたにすぎず、その意義は明らかにできなかった。

(4) SjS

心筋内細小血管障害：SjSは自己免疫異常による外分泌腺の慢性炎症性疾患であるが、肝・腎・肺などの臓器障害の合併も知られている⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。従来、心病変については明らかでなかったが、教室の吉田⁴⁶⁾⁴⁷⁾は慢性心筋間質病変を伴った1剖検例を報告し、また50例のSjSについて検討を加え、左室拡張機能の低下を認めたと報告している⁴⁷⁾。著者は3例(14%)で負荷心筋シンチにおける可逆性欠損を認め、このうち冠動脈造影を実施し得た1例では冠動脈所見が正常であったことから心筋内細小血管障害の存在を疑った。しかし、現在までにSjSの心筋内細小血管障害の存在を支持する報告はない。今後さらに冠動脈造影や心筋生検によって検討を重ねる必要がある。

心筋線維化：心筋線維化を示唆する心筋シンチ所見は3例(14%)に認められた。いずれの症例も副腎皮質ステロイドが投与されており、PM・DMと同様の機序を考えるべきであろう。

心筋細胞膜機能障害：SjSにおける心筋シンチIV群の所見は5例(24%)に認められた。本研究の全症例中、IV群で心内膜心筋生検を実施できたのはSLEの1例のみであったので病理学的な特徴は明らかにできない。

心筋シンチは心筋内への²⁰¹TlClの取り込みとwashoutをみているので、心筋シンチによる心筋虚血の評価には、心筋細胞膜の機能が保たれていることが必要である⁴⁸⁾。膠原病で心筋細胞膜機能障害を示唆する²⁰¹TlCl不均一分布がみられたことは、心筋シンチによる膠原病の心筋障害の評価は安静心筋シンチを含めた慎重な観察が必要であることを示している。

4. 心筋シンチ所見と心内膜心筋生検組織病変の重症度との関連

II群の心筋シンチ所見は心筋内細小血管障害を示しており、III群およびIV群の心筋シンチ所見は心筋障害を示している。したがって、心筋シンチ所見と心内膜心筋生検組織病変の関連についてはII群とIII+IV群に分けて評価した。

SLEにおける心内膜心筋生検組織病変の障害の程度は心筋シンチグラム所見のII群の症例に比して、III群あるいはIV群の症例で高度であった。PMでは心内膜心筋生検を実施した6例の心筋シンチ所見は全例がIII群であったが、心筋障害の程度はSLEのII群に比して高度であった。PSSでも心筋シンチ所見がIII群の症例の心筋生検組織像はII群の症例より高度に障害されていた。これらの点を考慮すると、心筋シンチでIII群あるいはIV群を示した症例の心筋生検組織像はII群を示した症例に比して組織病変の程度が高度であるといえる。心筋シンチ所見から心筋病変の程度を推測できることの臨床的意義は大きい。

5. 心機能と心筋シンチ所見の関連

EFおよびFSは対照群、各疾患群で明らかな差がなく、心機能低下はみられなかった。つまり、心機能低下が明らかでない時期において膠原病では高率に心筋シンチ上異常所見が認められることが判明した。本研究では心筋シンチ所見と予後との関連は明らかにしていないが、心機能低下以前に心筋シンチで異常がみられることは膠原病患者の管理上重要な知見といえる。

結 語

心筋外冠動脈病変が否定的な膠原病患者76例(SLE 27例, PM・DM 17例, PSS 11例, SjS 21例)について、²⁰¹Tl心筋シンチグラムおよび心内膜心筋生検を実施し以下の知見を得た。

1. 膠原病では心機能低下の出現に先行して心筋内細小血管障害、心筋線維化および心筋細胞膜機能障害の存在することが示唆された。

2. 心筋内細小血管障害はSLEで最も高率に認められたが、心筋内細小血管障害の程度はPM・DMで高度であった。

3. 心筋線維化はPSSで最も高率に観察され、心筋細胞膜機能障害はPM・DMおよびSjSに高率に存在することが示唆された。

4. ²⁰¹Tl心筋シンチグラムで心筋線維化あるいは心筋細胞膜機能障害が示唆される症例では心内膜心筋生検組織像における心筋病変の障害の程度が高度であった。

以上、²⁰¹Tl心筋シンチ所見は膠原病心筋病変の早期発見、程度の推測に有用な指標といえる。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言を賜りました病態検査学講座中野博教授ならびに腫瘍放射線医学講座大石元教授に深謝いたします。さらに直接、御指導、御教示いただきました籠島忠講師ならびに土肥和弘講師に感謝いたします。また終始、御協力いただきました第1内科学教室心臓グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の内容の要旨は第86回日本内科学会講演会(平成元年4月5日, 京都), 第37回日本心臓病学会(平成元年10月30日, 京都), 第54回日本循環器学総会(平成2年3月26日, 福岡), 第38回日本心臓病学会(平成2年10月6日, 広島)および第2回国際非侵襲的心臓病学会アジア大会(平成2年12月6日, 東京)において発表した。

文 献

- 1) 柴田整一, 長沢俊彦, 詫摩武英, 成清卓一, 宮川侑三: 膠原病諸疾患の血管病変。その検索と臨床的意義。日内会誌。58: 271, 1969.
- 2) 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班治療開発分科会: 全身性エリテマトーデスの死因に関する多施設協同研究。リウマチ 25: 258, 1985.
- 3) 杉本正邦, 橋本博史, 塩川優一, 河合祥雄, 福田芳郎: 高度の冠動脈硬化症を伴う心筋梗塞を合併した, 30歳男子SLEの1剖検例。リウマチ 21: 30, 1981.
- 4) Takatsu, Y., Hattori, R., Sakaguchi, K., Yui, Y. and Kawai, C.: Acute myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus documented by coronary arteriograms. Chest 88: 147, 1985.
- 5) 竹中茂樹, 完山茂樹, 細川 正, 早瀬正二, 安江隆夫, 尾島昭次: 梗塞様心電図を呈し心筋炎によるうっ血性心不全にて死亡した皮膚筋炎の1剖検例。心臓 4: 749, 1972.
- 6) 田中健蔵, 金城 満, 福本純雄, 三村和郎: 膠原病にみられる心病変に関する臨床病理学的研究。厚生省特定疾患・系統的血管病変に関する調査研究班1984年度報告書。p 268, 1985.
- 7) 福田芳郎, 河合祥雄: 膠原病および類縁疾患の冠動脈の病理学的研究(第一報)。厚生省特定疾患・系

- 統的血管病変に関する調査研究班 1979 年度報告書. p 180, 1980.
- 8) 大根田玄寿, 吉田洋二, 吉田カツエ, 坂田則行: 膠原病とその周辺疾患における冠状動脈と大動脈病変に関する病理学的検討. 厚生省特定疾患・系統的血管病変に関する調査研究班 1980 年度報告書. p 198, 1981.
 - 9) 五十嵐豊, 元田 憲, 水野清雄, 清水賢巳, 新田裕, 竹田亮祐, 分校久志, 久田欣一: 肥大型心筋症の Tl-201 心筋局所 washout rate の検討. 心臓 19 : 251, 1987.
 - 10) 水野清雄, 元田 憲, 中山 章, 五十嵐豊, 竹田亮祐: 糖尿病性心筋障害の負荷タリウムシンチグラフィおよび心臓カテーテル検査による検討. J. Cardiogr. 15 : 427, 1985.
 - 11) Follansbee, W. P., Curtiss, E. I., Medesger, T. A., Steen, V. D., Uretsky, B. F., Owens, G. R. and Rodnan, G. P.: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. N. Engl. J. Med. 310 : 142, 1984.
 - 12) Hosenpud, J. D., Montanaro, A., Hart, M. V., Haines, J. E., Specht, H. D., Bennet, R. M. and Kloster, F. E.: Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. 77 : 286, 1984.
 - 13) 水野 康, 福田市蔵: 循環器負荷試験法. 診断と治療社, 東京, p 179, 1978.
 - 14) 西村恒彦: 心臓核医学の臨床. 永井書店, 東京, p 114, 1983.
 - 15) Goris, M. L., Daspit, S. G., McLaughlin, P. and Kriss, J. P.: Interpolative background subtraction. J. Nucl. Med. 17 : 744, 1976.
 - 16) 廣江道昭, 森本伸一郎, 小笠原定雅, 岳マチ子, 関口守衛, 広沢弘七郎: 心内膜心筋生検法. 基礎的問題点と生検による心機能・予後との関連的評価. 日本臨牀 38 : 2144, 1980.
 - 17) Klemperer, P.: The concept of collagen diseases. Am. J. Pathol. 26 : 505, 1950.
 - 18) 安倍 達: 膠原病による心病変の成因. 最新醫學 40 : 701, 1985.
 - 19) 河合祥雄, 岡田了三: 膠原病の心病変. リウマチ 24 : 272, 1984.
 - 20) 福田芳郎, 河合祥雄: 膠原病心の冠状動脈病変(第二報). 小血管血栓について. 厚生省特定疾患・系統的血管病変に関する調査研究所班 1980 年度報告書. p 202, 1981.
 - 21) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 大嶺広海, 小塚隆弘, 斉藤宗靖, 菅野和治, 住吉徹哉, 黄田純子, 平盛勝彦: 運動負荷心筋シンチグラフィ. その実際と臨床的意義. 呼吸と循環 31 : 359, 1983.
 - 22) 近藤真言, 霜野幸雄, 宮崎俊一: 急性心筋梗塞患者における Thallium-201 心筋シンチグラムの再分布の検討. 核医学 19 : 39, 1982.
 - 23) Grunwald, A. M., Watson, D. D., Hertzgreffe, H., Irving, J. F. and Beller, G. A.: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. Circulation 64 : 610, 1981.
 - 24) 成田充啓, 宇佐美暢久, 栗原 正: 心筋スキャンと心筋血流量. 臨床成人病 8 : 627, 1978.
 - 25) 飯尾正宏, 小林 毅, 村田 啓: 心臓核医学の実際. 医学書院, 東京, p 123, 1980.
 - 26) Britten, J. S. and Blank, M.: Thallium activation of the (Na⁺-K⁺)-activated ATPase of rabbit kidney. Biochem. Biophys. Acta 159 : 160, 1968.
 - 27) Weich, H. F., Strauss, H. W. and Pitt. B.: The extraction thallium-201 by the myocardium. Circulation 56 : 188, 1977.
 - 28) Ansari, A., Larson, P. H. and Bates, H. D.: Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus; current perspective. Progr. Cardio. Dis. 27 : 421, 1985.
 - 29) Salomone, E., Tamburino, C., Bruno, G., Paola, R. D. and Silvestri, F.: The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Heart Vessels 5 : 52, 1989.
 - 30) 田中健蔵, 金城 満, 津田俊郎: [膠原病] 系統的血管炎における心病変. 厚生省特定疾患・系統的血管病変に関する調査研究所班 1980 年度報告書. p 192, 1981.
 - 31) DeVerre, R. and Brandley, W. G.: Polymyositis: Its presentation, morbidity and mortality. Brain 98 : 637, 1975.
 - 32) 田中良三: 皮膚筋炎の病理組織学的研究. 新潟医誌. 80 : 546, 1966.
 - 33) Winkelmann, R. K. and Mulder, D. W.: Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone treated patients. Mayo

- Clin. Proc. 43 : 545, 1968.
- 34) **Bateman, T. M., Maddahi, J., Gray, R. J., Murphy, F. L., Garcia, E. V., Conklin, C. M., Raymond, M. J., Stewart, M. E., Swan, H. J. C. and Berman, D. S.** : Diffuse slow washout rate of thallium-201. A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J. A. C. C.* 4 : 55, 1984.
- 35) **Nishimura, T., Uehara, T., Hayashida, K., Kozuka, T., Saitou, M. and Sumiyoshi, T.** : Quantitative assessment of thallium myocardial washout rate : Importance of peak heart rate and lung thallium uptake in defining normal values. *Eur. J. Nuc. Med.* 13 : 67, 1987.
- 36) 寺崎太郎, 山口 巖, 東郷利人 : 心筋および刺激伝導系に著明な病変を認めた多発性筋炎の1剖検例. 日内会誌. 73 : 54, 1984.
- 37) 近藤正信, 西村敏弘, 霜野幸夫, 藤岡伸司, 小林一也 : 心筋炎患者における^{99m}Tc-pyrophosphateおよび²⁰¹Tl心筋シンチグラム. 心臓 13 : 1111, 1981.
- 38) **Alexander, E. L., Firestein, G. S., Leitzl, G., Wanger, H.N., Heuser, R. R., Stevens, M. B., Weiss, J. and Becker, L.** : Scleroderma heart disease : Evidence for cold-induced abnormalities of myocardial function and perfusion. *Arthritis Reh.* 24 : suppl. S 58(abstract), 1981.
- 39) **Kahan, A., Devaux, J. Y., Amor, B., Menkes, C. J., Weber, S., Nitenberg, A., Venot, A., Guerin, F., Degeorges, M. and Roucayrol, J. C.** : Nifedipine and Tl-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 314 : 1397, 1986.
- 40) **Sackner, M. A., Heinz, E. R. and Steinberg, A. J.** : The heart in scleroderma, *Am. J. Cardiol.* 17 : 542, 1966.
- 41) **D'Angelo, W. A., Fries, J. F. and Masi, A. T.** : Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am. J. Med.* 46 : 428, 1969.
- 42) **Bulkley, B. H., Ridolfi, R. L., Salyer, W. R. and Hutchins, G. M.** : Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. *Circulation* 53 : 483, 1976.
- 43) **Tsianos, E. V., Hoofnagle, J. H., Fox, P. C., Margaret, A., Jones, E. A., Schater, D. F. and Moutsopoulos, H. M.** : Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 11 : 730, 1990.
- 44) **Tatal, N. T., Zisman, E. and Schur, P. H.** : Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 11 : 774, 1968.
- 45) 宮坂信之, 吉沢靖之, 原 義人, 西戸孝昭, 奥田正治 : Sjögren 症候群の肺病変にかんする臨床的研究. 日内会誌. 67 : 20, 1978.
- 46) 吉田和正, 籠島 忠, 坂口泰弘, 土肥和紘, 石川兵衛 : 間質性心臓病変を認めたシェーグレン症候群の1剖検例. 内科 66 : 561, 1990.
- 47) 吉田和正 : シェーグレン症候群の心臓障害に関する研究. 非観血的方法による検討. 奈医誌. 42 : 479, 1991.
- 48) 杉本恒明, 永野 允, 垂井清一郎 : 糖尿病と心臓障害. 医歯薬出版, 東京, p1, 1987.