

全身性エリテマトーデスの心筋障害と疾患活動性との関連 ： 負荷 ^{201}Tl 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

葛本 雅之

RELATION BETWEEN MYOCARDIAL DAMAGE AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BY EXERCISE ^{201}Tl SCINTIGRAPHY

MASAYUKI KUZUMOTO

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 20, 1997

Abstract : Myocardial damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) was evaluated using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy, and the relationship between myocardial damage and disease activity of SLE was examined. Twenty-seven patients (26 women and 1 man, mean age 43 years), in whom extramural coronary artery lesions were excluded by coronary angiogram or presumed to be excluded by exercise electrocardiogram, were enrolled in this study.

The mean duration of disease and the mean duration of corticosteroid therapy in these patients were 94 and 77 months, respectively. Exercise thallium-201 scintigraphy was performed twice (mean interval, 30 months) to evaluate the progression of myocardial damage. Myocardial ischemia as an index of myocardial damage was evaluated by visual analysis and ischemic score (IS). The changes in myocardial ischemia were categorized into 3 groups: improved, unchanged or worsened. The disease activity of SLE was determined by the SLE Disease Activity Index (SLEDAI), and the changes in this index were classified into the same three categories, as evaluated every six months between the two scintigraphic examinations.

Disease activity was significantly correlated with myocardial ischemia ($p < 0.05$), and with myocardial ischemia as diagnosed by ΔIS (difference in ischemic score between the first and second thallium-201 scintigrams: $p < 0.005$). But neither the duration of disease nor the duration of corticosteroid therapy was correlated with IS at the first scintigraphy.

These results indicate that control of SLE disease activity may be critical in the treatment of myocardial damage resulting from vascular lesions, especially intramyocardial small-artery disease, in patients with SLE.

Index Terms

disease activity index, exercise thallium-201 scintigraphy, myocardial damage, systemic lupus erythematosus

緒 言

全身性エリテマトーデス(SLE)は、Klemperer P¹⁾が提唱した古典的膠原病6疾患の1つである。SLEの病理学的特徴は、障害が腎、中枢神経、肺、心などの多臓器に及ぶこと²⁾と、血管炎、フィブリノイド変性、および内膜肥厚などの血管病変が中心になっていることにある³⁾。

SLEの予後は、1971年では10年生存率が59%であった⁴⁾が、1991年には93%にまで改善している⁵⁾。逆に、心病変による死亡率は1973年から1995年の22年間で4%から21%に増加している^{6,7)}ので、SLE患者の管理には心病変に留意することが重要になる。SLEにおける心病変には、心外膜炎、心筋炎、心内膜炎、房室伝導障害などが知られている⁸⁾。加えて若年発症の急性心筋梗塞も報告されており⁹⁻¹¹⁾、急性心筋梗塞発症と長期間の副腎皮質ステロイド療法との関連が推測されている¹²⁾。一方、Badui E, et al.¹³⁾は、病理学的検討からSLEでの虚血性心病変を、長期の副腎皮質ステロイド療法で動脈硬化病変が進行したものと、副腎皮質ステロイド療法が短い臨床病像に悪化のみられる血管炎の2種類に分けている。そして、SLE患者での虚血性心病変を早期に発見するためには、心電図・胸部X線写真・心エコー図による非観血的な定期的検査が必要であると述べている。しかし現在まで、SLEの心筋障害について経年変化を検討した報告はなく、疾患活動性と心筋障害との関連、さらに心筋障害に及ぼす副腎皮質ステロイド療法の影響についても明らかでない。

そこで著者は、副腎皮質ステロイド療法中のSLE患者に負荷心筋シンチグラフィを実施し、その所見と罹病期間、副腎皮質ステロイド治療期間、および合併症との関連、ならびに心筋障害の経年変化とSLEの疾患活動性の推移との関連について検討した。

方 法

1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科に通院あるいは入院中で、アメリカ・リウマチ協会のSLE分類基準¹⁴⁾を満足するSLE患者27例である。その性別は男性1例、女性26例、年齢は23-66(平均43)歳、罹病期間は12-211(平均94)カ月、副腎皮質ステロイド治療期間は12-169(平均77)カ月であった(Table 1)。

2. 方法

(1)臨床検査

対象の全例に標準12誘導心電図、胸部X線写真、心エコー図、およびトレッドミル(またはマスター2段階)運

動負荷心電図検査を実施した。検査所見の判定は、以下の基準に拠った。

胸部X線写真：心胸郭比が50%以上を心拡大とした。

標準12誘導心電図：左室側高電位は、 R_{V_5} あるいは R_{V_6} のいずれかが2.6 mV、 R_I 、 R_{II} 、 R_{III} 、あるいは R_{aVF} のいずれかが2.0 mV、 R_{aVL} が1.2 mV、 R_{V_5} (または R_{V_6}) + S_{V_1} が3.5 mVを超えるもの、あるいは R_I が1.5 mVを超えて3.5 mV以下の1項目を満たすものとした¹⁵⁾。

心筋障害は、III、 aV_R 、および V_1 を除く誘導で陰性、平低、あるいは2相性のT波が存在すること、またはIIIと aV_R を除く誘導で0.05 mV以上の水平または下降型のST低下が認められるものとした¹⁵⁾。

なお、正常電気軸の範囲は、-30度から+110度とした。

心エコー図：心室中隔壁厚あるいは左室後壁壁厚のいずれかが12 mm以上の症例を左室肥大とした¹⁶⁾。左室駆出率は、Teichholz法¹⁷⁾を用いて算出した。

運動負荷心電図：トレッドミルでは1 mm以上の水平あるいは下降型ST低下、マスター2段階では0.5 mm以上の水平あるいは下降型ST低下を認めるものを運動負荷陽性とした¹⁸⁾。

(2)負荷心筋シンチグラフィ

1)運動負荷法

運動負荷は、自転車座位エルゴメータで25 Wから2分毎に25 Wずつ増加させる漸増法を用いた。負荷終了は、胸痛、ST降下、下肢疲労、心拍数が年齢別予想心拍数の80%以上、あるいはdouble productが25,000以上のいずれか1つを満足した時点にした。負荷終了の条件を満たす最大負荷を2分間実施後に塩化タリウム $^{201}\text{TlCl}$ 111 MBqを肘静脈から急速注入し、さらに最大運動負荷を1分間継続した後に運動負荷を終了した。

2)撮影方法

心筋シンチグラムは、汎用型コリメータを装着した東芝製ガンマカメラ(GCA 401)を用い、収集カウントを55万-60万カウント、エネルギーピークを80 KeV、ウィンド幅を25%とした条件下で撮影した。撮影方向は、前面、左前斜位30°、左前斜位60°、および左側面の4方向である。

3)判定方法

視覚判定：心筋シンチグラムの各画像のデータ処理には、東芝製データ処理装置(GMS 55 U)を用いた。心筋シンチグラムplanar像の前面、左前斜位30°、左前斜位60°、および左側面の各画像での、 ^{201}Tl 再分布および固定性欠損の有無から心筋障害を判定した。つまり、前面像では前側壁・心尖・下壁・後壁中隔の4分画、左前斜位

30° 像では側壁・心尖・中隔の3分画，左前斜位 60° 像では後側壁・心尖・前壁中隔の3分画，左側面像では後壁・下壁・心尖・前壁の4分画の計14分画に区分し，各分画での²⁰¹Tl再分布を心筋虚血，固定性欠損を線維化巣と判定した。なお，判定は，3名の心臓核医学検査担当医に拠った。

虚血スコアの算出：虚血スコア (ischemic score; IS) は，心筋 planar 像の前面，左前斜位 30°，左前斜位 60°，および左側面の各画像での10度毎の円周断面曲線 (circumferential profile curve) を求め，それぞれの画像における後期像の²⁰¹Tl 摂取率が初期像の²⁰¹Tl 摂取率を超える部分の面積と定義した (Fig. 1)。

4) 負荷心筋シンチグラム所見の経年変化

負荷心筋シンチグラフィは，SLE 患者での心筋障害の経年変化を観察するために2回実施した。初回と第2回のシンチグラフィ実施の間隔は，8-56 (平均30) カ月であった。初回と第2回のシンチグラム画像について視覚判定を実施するとともに IS を算出した。初回シンチグラムと第2回シンチグラムの IS の差を ΔIS とした。視

覚判定での心筋シンチグラム異常所見 (²⁰¹Tl 再分布あるいは固定性欠損) が経過中に消失したものを改善，異常所見がないか変化のないものを不変，異常所見が経過中に

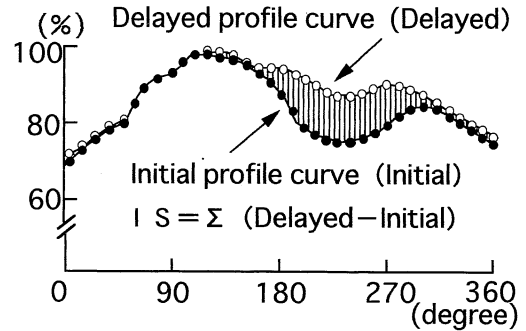


Fig. 1. Calculation of the ischemic score.

Closed circle shows initial %TI uptake and open circle shows delayed %TI uptake in exercise thallium-201 scintigram. Ischemic score (IS) corresponds to area with vertical lines.

Table 1. Subjects

Case No.	Age	Gender	Duration of disease (mos)	Duration of corticosteroid therapy (mos)	Period of observation (mos)
1	32	F	12	12	9
2	60	F	16	14	10
3	63	F	19	12	10
4	33	F	28	25	24
5	28	F	31	26	25
6	32	F	34	31	27
7	37	F	55	44	43
8	35	F	73	41	32
9	37	F	87	85	25
10	47	F	135	111	17
11	59	F	187	111	43
12	46	F	211	119	47
13	46	F	32	31	27
14	36	F	49	48	47
15	23	F	73	71	44
16	52	F	130	48	45
17	57	M	75	26	25
18	58	F	114	110	23
19	66	F	124	102	41
20	59	F	155	151	8
21	26	F	158	158	41
22	31	F	170	169	23
23	43	F	113	112	22
24	33	F	125	115	21
25	53	F	135	128	46
26	51	F	24	19	22
27	25	F	176	164	56

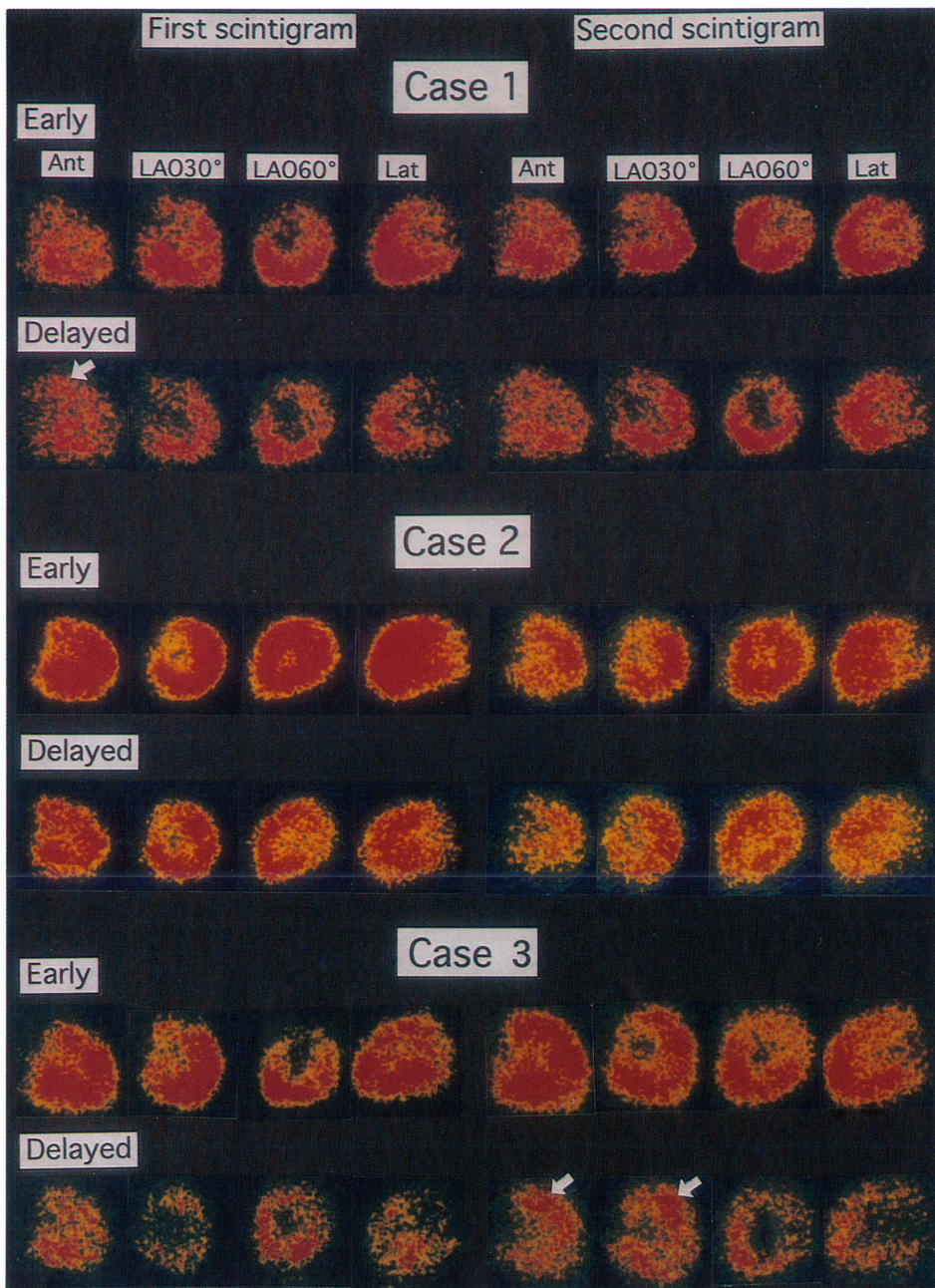


Fig. 2. Exercise thallium-201 myocardial scintigram.

Case 1: Improvement of myocardial ischemia.

TI redistribution observed in lateral wall at the first scintigram (white arrow) was not visible in the second scintigram.

Case 2: No change in myocardial ischemia.

TI redistribution was not observed in either the first or the second scintigram.

Case 3: Worsening of myocardial ischemia.

TI redistribution appeared in lateral and anterolateral walls (white arrow) at the second scintigram.

Ant: anterior; LAO 30°: left anterior oblique 30°; LAO 60°: left anterior oblique 60°; Lat: lateral

新たに出現したものを悪化とし、心筋障害の経年変化を改善、不変、悪化の3群に分類した。改善例、不変例、および悪化例の実例を提示する(Fig. 2)。

改善例(症例 No. 2) : ²⁰¹Tl 再分布は、初回シンチグラムで前面像側壁に認められるが、第2回シンチグラム

には認められない。固定性欠損は、初回および第2回のいずれのシンチグラムにおいても認められない。心筋虚血が改善したものと判断される。

不変例(症例 No. 17) : 初回および第2回のいずれのシンチグラムにも²⁰¹Tl 再分布および固定性欠損が認められず、心筋虚血は不変と考えられる。

悪化例(症例 No. 25) : ²⁰¹Tl 再分布は、初回シンチグラムには認められないが、第2回シンチグラムでは前面像の側壁と左前斜位 30° 像の前側壁に認められた。固定性欠損は、初回および第2回のいずれのシンチグラムにも認められない。心筋虚血が増悪したものと判断される。(3)疾患活動性の評価

SLEの疾患活動性は、Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)¹⁹⁾で評価した(Table 2)。つまり、SLEDAIを初回シンチグラフィ実施時から第2回シンチグラフィ実施時まで6カ月毎に評価した。SLEDAIの推移は、(I)スコアが単調に減少するもの、(II)スコアに増減があるが、経過中のスコアの最大値が初回シンチグラフィ実施時に比して小さい

Table 2. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Weight	Descriptor
8	Seizure, Psychosis, Organic brain syndrome, Visual disturbance, Cranial nerve disorder, Lupus headache, Cerebral vascular accident, Vasculitis
4	Arthritis, Myositis, Urinary cast, Hematuria, Proteinuria, Pyuria
2	New rash, Alopecia, Mucosal ulcers, Pleurisy, Pericarditis, Low complement, Increased DNA binding
1	Fever, Thrombocytopenia, Leukopenia

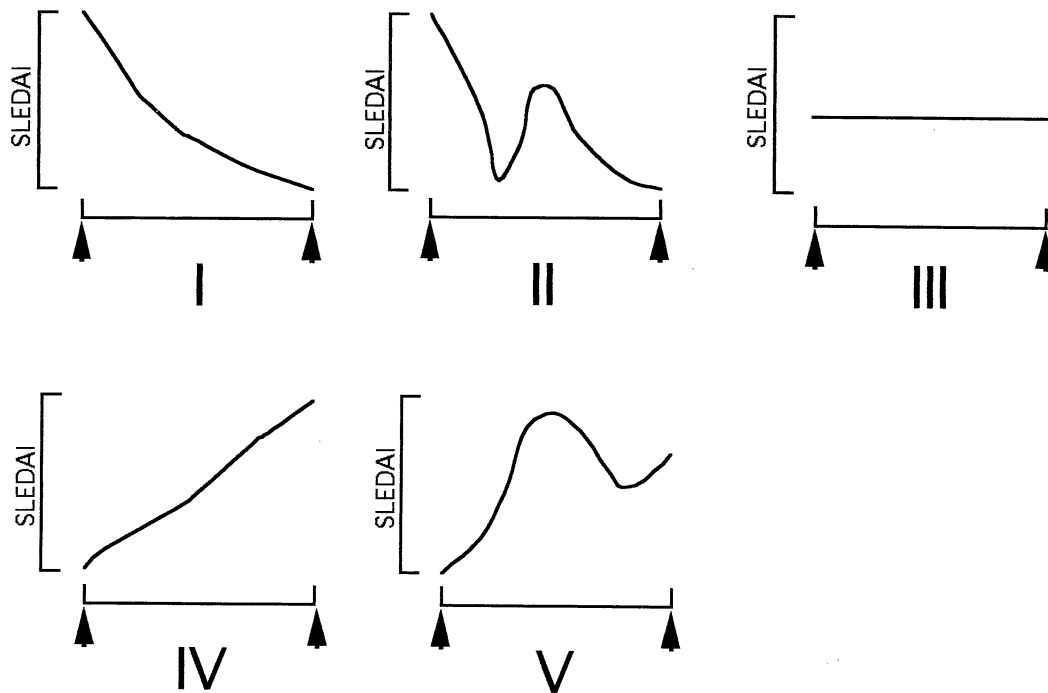


Fig. 3. Patterns of change in SLEDAI.

The patterns of change in SLEDAI were divided into five types. In type I, the score decreased continuously. In type II, the score fluctuated below the initial score. In type III, the score was constant. In type IV, the score increased continuously. In type V, the score fluctuated above the initial score.

もの、(III)スコアに経年的変化のないもの、(IV)スコアが単調に増加するもの、(V)スコアに増減があるが、経過中のスコアの最小値が初回シンチグラフィ実施時に比して大きいものの5パターンに分類した(Fig. 3)。(I)と(II)を疾患活動性の改善例、(III)を疾患活動性の不変例、(IV)と(V)を疾患活動性の悪化例とした。また、初回シンチグラフィ実施時と第2回シンチグラフィ実施時のSLEDAIの差を Δ SLEDAIとした。

(4)冠動脈造影

対象症例の冠動脈病変の有無を明らかにするため、27例中10例の症例にJudkins法による冠動脈造影を実施した。

(5)冠危険因子の評価

冠危険因子のうち、本態性高血圧症、高コレステロール血症、および糖尿病の合併について検討した。

1)本態性高血圧症

高血圧症の判定は、WHOの高血圧判定基準²⁰⁾にしたがい、収縮期血圧が160 mmHg以上、拡張期血圧が95 mmHg以上のいずれかを満たす症例とした。高血圧症例について、薬物治療によって正常血圧に改善した症例を“治療効果あり”、薬物治療によっても正常血圧まで低下しない症例を“治療効果なし”とした。

2)高コレステロール血症

高コレステロール血症は、日本動脈硬化学会の高脂血症診療ガイドライン²¹⁾にしたがって判定し、血清コレステロール値が220 mg/dl以上の症例とした。コレステロール値が治療によって220 mg/dl未満に下降した症例を“治療効果あり”、220 mg/dl以上を示す症例を“治療効果なし”とした。

3)糖尿病

糖尿病の判定は、WHO study groupの診断基準²²⁾にしたがって、空腹時血糖が140 mg/dl以上の症例とし

Table 3. Clinical characteristics and cardiac manifestations in 27 patients with SLE

Case No.	CTR (%)	ECG findings	UCG findings	LVEF (%)	Exercise test (Mets/Judgement)	CAG findings	Complications		
							HT	HC	DM
1	43.6	WNL	LVH	56	6/N	normal	+C	+C	-
2	55.6	MD	LVH	74	7/N	ND	+C	+N	-
3	48.5	WNL	WNL	81	7/N	ND	-	-	-
4	46.0	HV	WNL	66	7/N	normal	-	-	-
5	55.0	WNL	WNL	78	8/N	ND	-	-	-
6	45.3	WNL	LAE, LVE	75	7/N	normal	-	+N	-
7	40.0	WNL	WNL	77	6/N	ND	+C	+N	-
8	41.1	WNL	WNL	75	7/N	ND	-	-	-
9	44.7	WNL	WNL	69	7/N	ND	-	-	-
10	51.0	WNL	LVH, PE	74	6/P	normal	+C	-	-
11	50.0	HV	WNL	55	7/N	ND	-	-	-
12	60.0	WNL	LAE, LVH, PE	73	6/N	ND	-	-	-
13	46.1	HV	WNL	69	6/N	normal	+N	+C	-
14	49.2	WNL	WNL	73	7/N	ND	+C	+N	-
15	48.0	WNL	WNL	66	7/N	normal	-	-	-
16	44.1	WNL	WNL	71	7/P	normal	-	+N	-
17	52.0	RAD	WNL	79	6/N	ND	+N	+N	-
18	44.2	WNL	LAE	80	7/N	ND	-	-	-
19	44.6	WNL	WNL	60	8/N	normal	-	+N	-
20	54.0	HV	WNL	63	7/N	ND	-	-	-
21	40.4	HV	WNL	66	10/N	normal	-	-	-
22	41.1	WNL	WNL	69	7/N	ND	-	+N	-
23	50.7	WNL	LVH, LAE	61	6/N	ND	-	-	-
24	44.0	WNL	WNL	66	7/N	normal	-	-	-
25	55.5	HV	WNL	73	6/N	ND	+C	+N	-
26	50.2	HV, MD	WNL	80	7/N	ND	-	-	-
27	51.4	HV, LAD	LAE	75	10/N	ND	+C	-	-

CAG: coronary angiogram, CTR: cardiothoracic ratio, DM: diabetes mellitus, ECG: electrocardiogram, HC: hypercholesterolemia, HT: hypertension, HV: high voltage, LAD: left axis deviation, LAE: left atrial enlargement, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVH: left ventricular hypertrophy, MD: myocardial damage, N: negative, ND: not done, P: positive, PE: pericardial effusion, RAD: right axis deviation, UCG: ultrasonic echocardiogram, WNL: within normal limits, +C: existed but controlled by medication, +N: existed and not controlled by medication, -: not existed.

Table 4. Changes of SLEDAI and myocardial scintigraphic findings in 27 patients with SLE

Case No.	Period of observation (mos)	SLEDAI				Scintigraphy			Quantitative analysis		
		ASLEDAI		SLEDAI		Visual analysis			Judgement		
		1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	Judgement	1st IS	2nd IS	ΔIS
1	9	20	6	14	(I)	RD(A)	WNL	improved	206	157	49
2	10	18	4	14	(I)	RD(L)	WNL	improved	166	53	113
3	10	4	2	2	(I)	WNL	WNL	unchanged	99	171	-72
4	24	18	8	10	(I)	WNL	WNL	unchanged	221	152	6
5	25	23	0	23	(I)	hypo(A), RD(L)	hypo(A), RD(-)	improved	305	149	156
6	27	12	10	2	(I)	hypo(A~AS)	hypo(A~AS)	unchanged	89	168	-79
7	43	5	4	1	(I)	WNL	RD(A)	worsened	101	294	-193
8	32	12	4	8	(I)	WNL	WNL	unchanged	538	183	355
9	25	6	4	2	(I)	WNL	WNL	unchanged	188	91	97
10	17	14	2	12	(I)	WNL	WNL	unchanged	199	261	-62
11	43	6	2	4	(I)	WNL	RD(L)	worsened	99	167	-68
12	47	23	4	19	(I)	RD(L)	WNL	improved	183	132	51
13	27	18	6	12	(II)	WNL	WNL	unchanged	530	260	270
14	47	25	6	19	(II)	RD(L)	WNL	improved	330	103	227
15	44	18	16	2	(II)	hypo(AS)	hypo(AS)	unchanged	340	343	-3
16	45	8	2	6	(II)	RD(A~AS)	RD(AS)	improved	438	126	312
17	25	0	0	0	(III)	WNL	WNL	unchanged	193	182	11
18	23	0	0	0	(III)	WNL	RD(L)	worsened	128	32	96
19	41	2	2	0	(III)	WNL	WNL	unchanged	144	105	39
20	8	1	1	0	(III)	WNL	WNL	unchanged	37	167	-130
21	41	0	0	0	(III)	hypo(A~AS)	hypo(A~AS)	unchanged	222	421	-199
22	23	2	2	0	(III)	WNL	WNL	unchanged	162	191	-29
23	22	6	8	-2	(IV)	WNL	RD(L)	worsened	128	420	-292
24	21	4	12	-8	(IV)	WNL	WNL	unchanged	71	213	-142
25	46	4	28	-24	(IV)	WNL	RD(L~AL)	worsened	150	217	-67
26	22	8	12	-4	(V)	RD(A)	RD(A)	unchanged	133	267	-134
27	56	4	12	-8	(V)	WNL	RD(L)	worsened	183	259	-76

The disease activity of SLE was evaluated by SLEDAI¹⁹⁾, and divided into five types (I, II, III, IV, V). (I) : the score decreased continuously. (II) : the score fluctuated below the initial score. (III) : the score was constant. (IV) : the score increased continuously. (V) : the score fluctuated above the initial score.

A : anterior wall, AS : anteroseptal wall, AL : anterolateral wall, L : lateral wall, hypo : hypoperfusion, IS : ischemic score, RD : redistribution, WNL : within normal limits.

た。

(6) インフォームド・コンセント

心筋障害の評価にラジオアイソトープ(RI)検査を実施することと、その放射線被曝量を対象患者に説明し、検査の同意を得た。また、冠動脈造影を実施した10例では冠動脈造影に伴う危険について説明し、検査の同意を得た。

(7) 推計学的処理

推計学的処理は、以下の方法に拠った。

- 1) 罹病期間および副腎皮質ステロイド治療期間とIS、ISとSLEDAI、さらに△ISと△SLEDAIとの相関は、Pearson's correlation coefficientで検定した。
- 2) ISと合併症(本態性高血圧症、高コレステロール血症)の相関は、一元配置分散分析で検定した。
- 3) 心筋障害の視覚判定と疾患活動性の関連は、 χ^2 検定で検定した。

なお、有意水準は危険率が5%未満とし、文中の測定

値は平均値±標準偏差で表した。

成 績

1. 臨床検査所見

胸部X線所見：心拡大が11例に認められたが、胸膜炎を呈した症例は存在しなかった(Table 3)。

心電図所見：左室側高電位が8例、心筋障害が2例、左軸偏位と右軸偏位がそれぞれ1例に認められた(Table 3)。

心エコー図所見：左室肥大が5例、400~500 ml程度の心嚢液貯留が2例に認められた。一方、左室駆出率は全例で55~81%の範囲にあり、左室駆出率の低下を呈した症例は存在しなかった(Table 3)。

運動負荷心電図所見：運動負荷心電図では、2例がそれぞれ6 Metsおよび7 Metsの運動負荷で陽性を示したが、他の25例は6~10 Metsの運動負荷にも陽性を示さなかった(Table 3)。

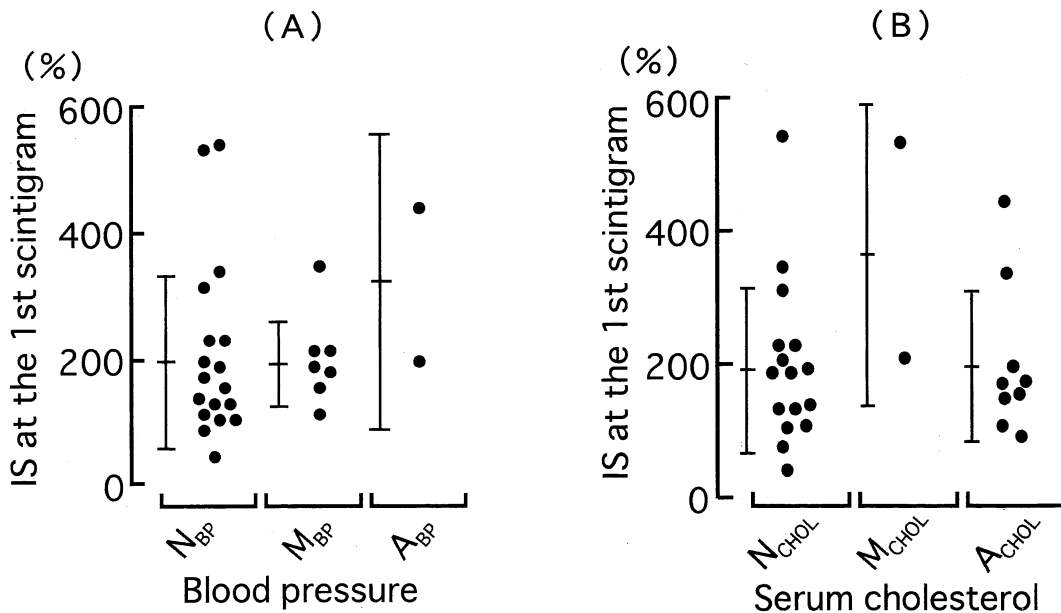


Fig. 4. The relationships between IS and blood pressure or serum cholesterol at the first scintigram.

A: No significant difference in IS was observed among the following three groups classified according to blood pressure level; N_{BP}: blood pressure <160/95 mmHg without medication; M_{BP}: blood pressure <160/95 mmHg with medication; A_{BP}: blood pressure ≥160/95 mmHg with medication.

B: No significant difference in IS was observed among the following three groups classified according to serum cholesterol level; N_{CHOL}: cholesterol <220 mg/dl without medication; M_{CHOL}: cholesterol <220 mg/dl with medication; A_{CHOL}: cholesterol ≥220 mg/dl with medication.

IS: ischemic score.

冠動脈造影検査所見：冠動脈造影検査を実施した10例は、運動負荷心電図で陽性反応を示した2例を含め、冠動脈造影所見に異常を示さなかった(Table 3)。

2. 合併症

本態性高血圧症：対象27症例中9例が本態性高血圧症を合併していた。そのうち7例は薬物治療によって正常血圧に下降していたが、2例が治療にもかかわらず境界域高血圧を示した(Table 3)。

高コレステロール血症：対象27症例中11例が高コレステロール血症を合併していた。2例は薬物(HMG-CoA還元酵素阻害薬)治療でコレステロール値が220mg/dl未満に下降したが、9例は治療域まで下降してい

ない(Table 3)。

糖尿病：糖尿病合併例は存在しなかった(Table 3)。
3. ISと冠危険因子、罹病期間あるいは副腎皮質ステロイド治療期間との関連

IS：初回シンチグラフィ実施時でのISが207±130%、第2回シンチグラフィ実施時でのISが196±97%であり、△ISは9±159%であった(Table 4)。

ISと冠危険因子：初回シンチグラフィ実施時でのISは、正常血圧群が196±132%、高血圧“治療効果あり”群が190±71%、高血圧“治療効果なし”群が362±238%であり、高血圧症合併の有無、および治療効果の有無による差がなかった。

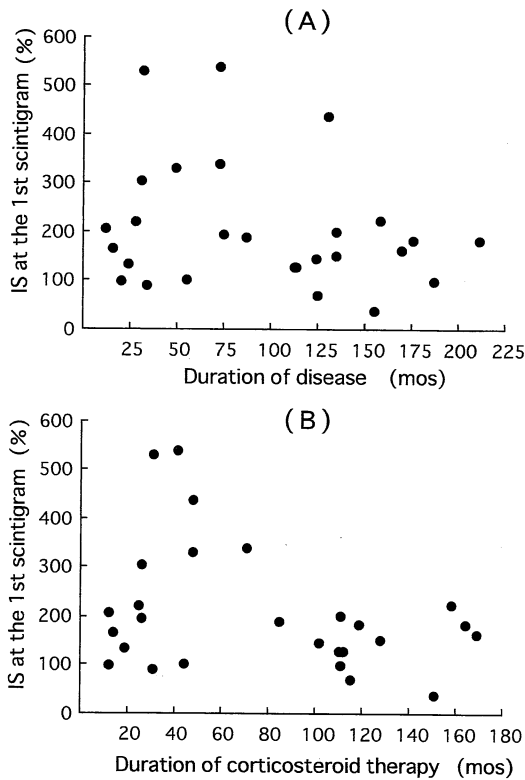


Fig. 5. The relationships between ischemic score (IS) and the duration of disease or the duration of corticosteroid therapy. A: Myocardial ischemia diagnosed by IS at the first scintigram showed no significant correlation with the duration of disease. B: Myocardial ischemia diagnosed by IS at the first scintigram showed no significant correlation with the duration of corticosteroid therapy.

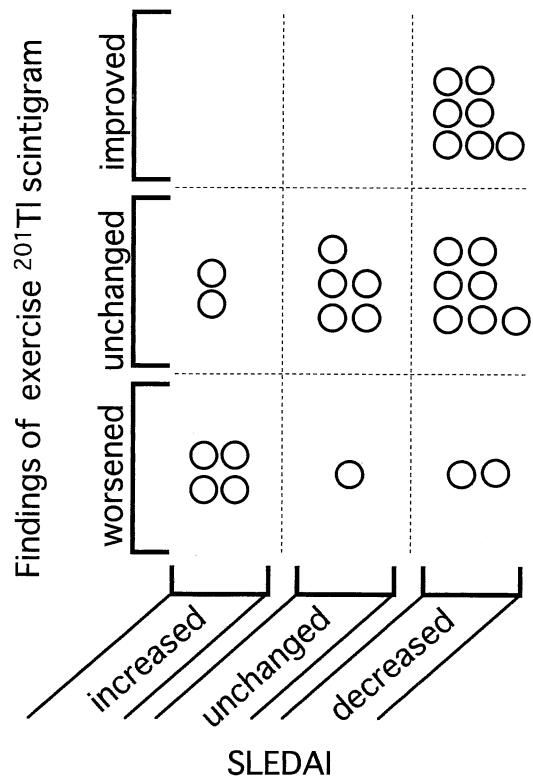


Fig. 6. Relationship between myocardial ischemia and SLEDAI. Myocardial ischemia as diagnosed by visual analysis showed a significant correlation with the change in SLEDAI (p < 0.05).

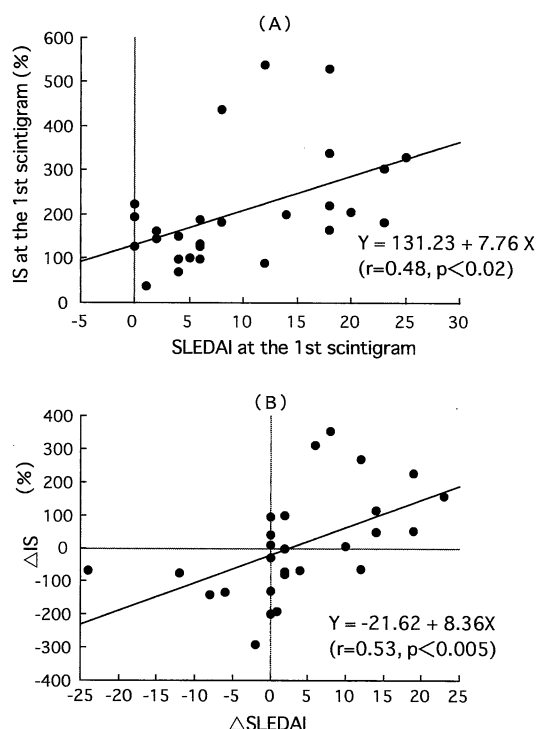


Fig. 7. The relationships between IS and SLEDAI at the first scintigram, and between Δ IS and Δ SLEDAI.

A: Myocardial ischemia diagnosed by ischemic score (IS) at the first scintigram showed a significant correlation with SLEDAI at the first scintigram ($r=0.48$, $p<0.02$).

B: The changes in myocardial ischemia diagnosed by Δ IS showed a significant correlation with the changes in disease activity diagnosed by Δ SLEDAI ($r=0.53$, $p<0.005$).

同様に、初回シンチグラフィ実施時のISは、正常コレステロール群が $192 \pm 122\%$ 、高コレステロール血症“治療効果あり”群が $368 \pm 229\%$ 、高コレステロール血症“治療効果なし”群が $197 \pm 114\%$ であり、高コレステロール血症の合併の有無および治療効果の有無による差もなかった(Fig. 4)。

ISと罹病期間あるいは副腎皮質ステロイド治療期間：初回シンチグラフィ実施時でのISは、罹病期間および副腎皮質ステロイド治療期間と関連を示さなかった(Fig. 5)。

4. 負荷心筋シンチグラム所見と疾患活動性との関連

視覚判定による検討：初回心筋シンチグラム所見で

は、 ^{201}Tl 再分布が6例、灌流低下が3例、 ^{201}Tl 再分布と灌流低下の両者を示すものが1例に認められたが、他の17例には異常が認められなかった。 ^{201}Tl 再分布から視覚判定した心筋虚血の経年変化は、改善が7例、不変が14例、悪化が6例であった。一方、SLEDAIの推移は(I)が12例、(II)が4例、(III)が6例、(IV)が3例、(V)が2例であり、疾患活動性の改善が16例、不変が6例、悪化が5例にみられたことになる(Table 4)。そこで、視覚判定に基づく心筋虚血の経年変化とSLEDAIの推移との関連を検討したが、両者の間には有意の正相関($p<0.05$)が認められた(Fig. 6)。

定量判定(IS)による検討：定量評価による心筋虚血と疾患活動性との関連については、初回シンチグラフィ実施時のISと初回シンチグラフィ実施時のSLEDAIとの間に有意の正相関($r=0.48$, $p<0.02$)が認められた。さらに、ISの経年変化(Δ IS)と疾患活動性の経年変化(Δ SLEDAI)の間にも有意の正相関($r=0.53$, $p<0.005$)が認められた(Fig. 7)。

考 察

1. 負荷心筋シンチグラムによる心筋障害の評価

負荷心筋シンチグラムは、冠動脈疾患の非侵襲的検査法の1つであり、心筋虚血の検出に有用な検査とされる²³⁾。負荷心筋シンチグラムは、視覚判定とともに、円周断面曲線を用いた定量判定で評価されている。この定量判定は、特に虚血領域が複数に及んでいるために視覚判定が困難な症例についても、客観的に虚血領域を評価しえる²⁴⁾。したがって、著者は、視覚判定と円周断面曲線による定量判定の両判定法で心筋虚血を評価した。

また負荷心筋シンチグラムは、冠動脈疾患のみならず、糖尿病²⁵⁾、肥大型心筋症²⁶⁾、心アミロイドーシス²⁷⁾など心筋内細小血管障害に起因すると考えられる疾患での心筋虚血の検出にも有用性が認められている。SLE患者26例に負荷心筋シンチグラムを実施したHosenpud JD, et al.²⁸⁾は、症例の19%に可逆性欠損、15%に不可逆性欠損が認められたことと、可逆性欠損を呈した1例が正常冠動脈であったことから、SLEには心に細小血管障害の存在することを明らかにした。SLEを含む膠原病患者76例の負荷および安静心筋シンチグラムと心筋生検・冠動脈造影所見とを対比した山野²⁹⁾は、負荷心筋シンチグラムでの可逆性欠損が心筋内細小血管障害の存在、固定性欠損が心筋線維症の存在を示唆するものであり、心筋シンチグラム所見が膠原病の早期心筋病変診断に有効であると結論している。そこで、本研究は、負荷心筋シンチグラムでの可逆性欠損を心筋内細小血管障害を含む

SLEの心筋障害の指標に、心筋シンチグラム所見の経年変化について検討した。

2. SLEの疾患活動性の評価

Decker JL³⁰⁾は、SLE患者が明白な根拠に基づいて管理されておらず、管理法が科学というよりも芸術に近いと述べ、SLEの活動性に関する定量的指標の必要性を説いた。そこで、数種のSLE疾患活動性判定指標が諸家によって考案されたのである^{19,31,32)}。LACC(lupus activity criteria count)³¹⁾は、臨床症状6項目と1検査項目(5検査所見)から成り、陽性項目数が2項目以上の場合を活動性ありと判定するので疾患活動性の有無の判定には有用であるが、疾患活動性の程度の判定には適さなかった。厚生省の全身性エリテマトーデス活動性判定基準³²⁾は、臨床所見4項目と検査所見5項目の計9項目から判定するもので、感度が95.7%、特異度が94%という信頼性の高いものである。ただし、本基準は、出現頻度の低い項目を過小評価するきらいがあった。一方、SLEDAI¹⁹⁾は、24の症状あるいは検査項目を定量化したものであり、疾患活動性の評価が経験ある臨床医による疾患活動性の評価と極めて良好の相関を示した¹⁹⁾。このようにSLEDAIは、SLEの疾患活動性の判定に適切な指標と考えられるので、今回の検討に採用した。

3. SLEの心筋内細小血管障害

今回の心筋シンチグラムによる検討では、冠動脈病変の存在を示唆する²⁰¹Tl再分布はSLE 27例中7例に認められた。この7例中2例は、冠動脈造影で正常冠動脈であることが証明されている。残る5例も、6~8 Metsでの運動負荷試験が陰性であったことから、心筋外冠動脈病変の存在が否定されよう。したがって、心筋シンチグラムでの心筋虚血は、心筋内細小血管障害が原因である可能性が高いと考えられる²⁵⁻²⁷⁾。一方、剖検心での検討から、SLEの心筋内細小血管病変として、心筋層内冠動脈でのフィブリノイド変性、硝子化、血管内血栓、内膜平滑筋細胞増殖、および内膜線維性肥厚が認められている³³⁾。つまり、SLEの心筋内細小血管障害には、血管炎と微小血栓の両者が関与しているものと推測される。

(1)血管炎

血管炎は、血管内皮局所への免疫複合体の沈着を介して発症するものと考えられている³⁴⁾。SLE患者での心の細小動脈への免疫複合体沈着は、Ordóñez NG, et al.³⁵⁾によって初めて確認された。さらに、Bidani AK, et al.³⁶⁾は、活動期に死亡したSLE患者10例中9例で心筋内細小血管壁と心外膜に免疫複合体の沈着が認められ、しかも沈着の程度がSLEの疾患活動性と正相関を示したことを報告している。つまり、血管炎は、心筋内細小血管

に好発し³⁷⁾、SLEの疾患活動性を反映しているといえよう。今回の成績でも、負荷心筋シンチグラムでの心筋虚血所見がSLEの疾患活動性と正相関を示したことから、負荷心筋シンチグラムでの心筋虚血は心筋内細小血管の血管炎の存在を示唆している。

(2)血栓

SLEでの心筋内細小血管の血栓は、症例の26~37.5%に認められており、心筋外冠動脈での出現に比して高頻度とされる^{38,39)}。Cochrane CG & Koffler D³⁴⁾は、血管内皮が免疫複合体の沈着によって傷害されることを報告している。血管内皮は抗血栓活性を有している⁴⁰⁾ので、血管内皮が傷害された場合は、血小板粘着、Hageman因子活性化、組織トロンボプラスチンの遊離などで血栓が形成されることになる⁴¹⁾。Angles-Cano E, et al.⁴²⁾は、第VIII因子活性化の促進とプラスミノゲン活性化因子の活性低下あるいは消失がSLE患者で認められたことから、免疫複合体による血管内皮傷害が血栓形成の原因の1つとなり得ると推定している⁴²⁾。つまり、心筋内細小血管内の微小血栓形成の機序には、免疫複合体が関与していることが示唆される。実際に、心筋内細小血管の血管炎に血栓を伴った症例の剖検報告が散見される^{37,39)}。さらに、木内ら⁴³⁾は、SLE患者でのトロンビン・アンチトロンビンIII複合体値とSLEDAIとの間に良好な正相関が認められたことから、疾患活動性が凝固亢進状態と関連することを報告している。凝固亢進状態は血栓形成を惹起する⁴⁴⁾ことから、心筋内細小血管内の微小血栓形成は疾患活動性と関連していることが推測される。以上から、本研究での負荷心筋シンチグラムで認められた心筋虚血には、心筋内細小血管内の血栓の関与も否定できない。

(3)心筋内細小血管障害検出の臨床的意義

del Río A, et al.⁴⁵⁾の報告では、SLE患者の左室機能は心不全を示唆する臨床的徴候を欠く場合でも非SLE患者群に比して低下しているという。また、Ansari A, et al.⁴⁶⁾は、SLE患者での心不全の原因の1つに心筋内細小血管障害が挙げられるとし、この心筋内細小血管障害がSLEの予後に影響を及ぼしていると注意を喚起している。

今回の対象症例は、心エコー図所見で左室収縮機能低下を示さないが、心筋シンチグラム所見に心筋虚血性変化を呈しているため、心筋内細小血管障害を合併している可能性がある。したがって、負荷心筋シンチグラム所見を指標としてSLEの心筋障害を経年的に観察することは、心筋内細小血管障害を主とするSLEの心病変の把握とSLEの予後改善の面から重要と考えられる。

4. SLEの冠動脈病変

今回検討した27例の運動負荷心電図所見は、陰性例が大半の25例を占めており、陽性例が2例にすぎなかった。この運動負荷が陽性を示した2例は、冠動脈造影所見から正常冠動脈であることが証明されている。したがって、今回検討した症例での心筋外冠動脈病変は、初回シンチグラフィ実施時には存在しないと考えられた。しかし、SLEの心筋外冠動脈病変として、冠動脈粥状硬化^{9-13,47-49,51,53}と冠動脈炎^{13,50-53}の症例が報告されており、今回検討した症例での冠動脈病変についても考察を加える。

(1)冠動脈粥状硬化

1)副腎皮質ステロイドの影響

SLE患者での冠動脈粥状硬化は非SLE群に比して高度であることは、剖検例での検討から明らかにされている⁴⁷。Bulkley BH & Roberts WC¹²)は、SLE剖検例36例での検討から、副腎皮質ステロイドが粥状硬化を促進したと記載している。一方、Haider YS & Roberts WC⁴⁷)は、SLE剖検例22例の検討から、副腎皮質ステロイドの投与量と粥状硬化との間には関連がなく、むしろ予後の改善に副腎皮質ステロイド治療が有用であったと報告している。Fukumoto S, et al.⁴⁸)も、副腎皮質ステロイド治療群では非治療群に比して冠動脈の内膜肥厚が軽度にとどまっていたことから、副腎皮質ステロイドがSLEでの動脈硬化の促進因子とは考えられないとしている。今回の検討でも、心筋シンチグラム所見と副腎皮質ステロイド治療期間とは関連がなかった。したがって、心筋障害に及ぼす副腎皮質ステロイド治療の影響は軽微であると考えられる。

2)免疫複合体の影響

Minick CR, et al.⁵⁴)は、異種血清蛋白の静脈内反復投与で血管内皮を肥厚させてから高コレステロール食を与えた兔の動脈には、ヒトの粥状硬化病変に酷似した血管病変が認められることを報告した。また、Accinni L & Dixon FJ⁵⁵)は、SLEマウスの冠動脈でのIgG, C₃などの免疫複合体沈着の程度が閉塞性血管病変の重症度と正相関を示したことから、免疫複合体の沈着によって惹起された血管病変が閉塞性動脈硬化病変に進展するものと推察している。つまり、粥状硬化病変の成因には、免疫複合体による血管内皮傷害が関与しているといえる。

本研究の成績では、心筋障害が疾患活動性と有意の正相関を示したことから、疾患活動性の高い症例では粥状硬化病変が進展するものと推測される。つまり、疾患活動性と心筋虚血がともに悪化している例では、粥状硬化病変が出現している可能性がある。一方、動脈の狭窄性病変は粥状硬化からも血管炎からも発生しえるが、免疫

抑制療法によっても動脈の粥状硬化性狭窄が改善することは難しい⁵⁶)とされている。したがって、負荷心筋シンチグラムでの虚血所見が経年的に改善している例では粥状硬化病変の存在が否定されるのであり、心筋虚血の改善例は心筋内細小血管障害の改善例と考えられよう。

3)冠危険因子の影響

Haider YS & Roberts WC⁴⁷)は、高血圧症あるいは高コレステロール血症を呈するSLE患者では冠動脈病変が高度であることを報告している。また、京極ら⁴⁹)も、SLE患者の冠動脈内腔狭窄度が血清コレステロール値および血圧値と正相関を示したという。しかし、今回の検討では、高血圧症あるいは高コレステロール血症の有無と心筋シンチグラムでの心筋虚血との間には関連がなかった。この成績は、初回シンチグラフィ実施時での虚血所見が心筋内細小血管障害を反映しており、冠動脈粥状硬化病変に由来するものではないことを示唆している。

(2)冠動脈炎

冠動脈炎は、心筋内細小血管だけでなく、心筋外冠動脈にも認められる⁵⁰⁻⁵³)。冠動脈炎の剖検所見では、好中球などの炎症細胞浸潤、フィブリノイド壊死、内膜肥厚、および血栓が認められている^{50,51})。臨床的には胸痛などの症状がほぼ全例にみられ⁵⁰⁻⁵²)、冠動脈造影での冠動脈の動脈瘤状拡張や、反復造影で短期間のうちに正常冠動脈から狭窄あるいは閉塞性病変へと変化することが冠動脈炎を示唆するとされる^{51,52})。冠動脈瘤の形成は炎症による冠動脈の中膜壊死に起因し、冠動脈狭窄の急激な進行は血管炎に伴った血栓あるいは冠動脈内膜下の結合組織増生が原因であると推定されている⁵²)。

今回の検討では、いずれの症例も経過中に胸痛などの臨床症状を欠き、冠動脈の狭窄あるいは閉塞を疑わせる心電図変化を示さなかった。したがって、今回検討した症例には、心筋外冠動脈の冠動脈炎によるものがないと思われる。ただし、Korbet SM, et al.⁵³)は、冠動脈の粥状硬化病変と冠動脈炎を呈した剖検例を報告しており、冠動脈炎から粥状硬化病変への進展を推測している。一方、Berden JHM, et al.⁵⁷)は、SLEマウスでの検討から、免疫複合体が循環血中に高濃度に存在した場合には冠動脈炎、長時間に亘って低濃度で存在した場合には冠動脈粥状硬化が進展することを報告している。つまり、疾患活動性を有するSLE患者では、冠動脈炎のみならず粥状硬化病変の存在も念頭におく必要がある。

以上から、SLE患者の心筋障害の管理は、副腎皮質ステロイド治療で疾患活動性を低下させることが要求される。とくに疾患活動性の高い症例では、心筋障害の合併を考慮して心筋シンチグラフィを経年的に実施し、冠動

脈病変を含めた心病変について嚴重に管理していくことが肝要になる。

結 論

全身性エリテマトーデス患者の心筋障害に対する疾患活動性と副腎皮質ステロイドの影響を明らかにする目的で、全身性エリテマトーデス患者 27 例に負荷心筋シンチグラフィを実施し、心筋障害と、罹病期間、副腎皮質ステロイド治療期間、冠危険因子、および疾患活動性との関連について検討した。さらに、心筋障害の経年変化を負荷心筋シンチグラムで視覚的および定量的に判定し、心筋虚血の経年変化と疾患活動性の推移との関連についても検討した。

1. 対象患者の罹病期間と副腎皮質ステロイド治療期間は、初回心筋シンチグラフィ実施時の心筋虚血の定量評価(虚血スコア)と関連を示さなかった。
2. 初回心筋シンチグラフィ実施時の虚血スコアは、冠危険因子の高血圧症あるいは高コレステロール血症の有無と関連を示さなかった。
3. 初回シンチグラフィ実施時の虚血スコアは、疾患活動性指標と有意の正相関を示した。また、心筋シンチグラムでの心筋障害の経年変化は、視覚判定のみならず定量判定でも疾患活動性の推移と有意の正相関を示した。

以上から、負荷心筋シンチグラムから判定した心筋虚血が疾患活動性と関連しているため、SLEの心病変の管理は疾患活動性を指標として嚴重に経過を観察することが肝要になる。

謝 辞

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました奈良県立医科大学第1内科学教室 土肥和紘教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、ご校閲、ご助言を賜りました奈良県立医科大学病態検査学教室 中野 博教授ならびに奈良県立医科大学腫瘍放射線医学教室 大石 元教授に深謝いたします。さらに直接、ご指導、ご教示いただきました第1内科学教室 山野 繁博士に感謝します。また終始、ご協力いただきました第1内科学教室心臓グループならびに腎臓グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第42回日本心臓病学会学術集会(平成6年9月、横浜)、および日本循環器学会第79回近畿地方会(平成7年9月、姫路)で発表した。

文 献

- 1) Klemperer, P.: The concept of collagen diseases. *Am. J. Pathol.* **26**: 505-519, 1950.
- 2) 橋本博史, 阿部重人, 坂井慶子, 熊谷安夫, 古賀孝三郎, 塩川優一: 系統的血管病変をきたす膠原病の病像と予後の変遷. 厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班 1981年度研究報告書. p356-359, 1981.
- 3) 柴田整一: 膠原病の臨床 I. 膠原病諸疾患の臨床病理. 一殊に血管炎の立場から一日内会誌. **50**: 50-69, 1961.
- 4) Estes, D. and Christian, C. L.: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* **50**: 85-95, 1971.
- 5) Pistiner, M., Wallace, D. J., Nessim, S., Metzger, A. L. and Klinenberg, J. R.: Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **21**: 55-64, 1991.
- 6) 市川陽一, 恒松徳五郎, 横張龍一, 谷本潔昭, 阪根剛, 吉田 浩, 狩野庄吾, 沢田滋正, 橋本博史, 長沢俊彦, 藤森一平, 水島 裕, 柏崎禎夫, 菅井 進, 熊谷俊一, 岸本 進, 堀内 篤, 宮脇昌二, 桜美武彦, 柳瀬敏幸, 山口雅也, 中山昇二, 杉野信博, 鳥飼勝隆, 永山洋一, 山本昇壯, 螺良英郎: 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. 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報告-リウマチ **25**: 258-264, 1985.
- 7) Abu-Shakra, M., Urowitz, M. B., Gladman, D. D. and Gough, J.: Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J. Rheumatol.* **22**: 1259-1264, 1995.
- 8) 河合祥雄, 岡田了三: 膠原病の心病変. リウマチ **24**: 272-287, 1984.
- 9) Tsakraklides, V. G., Blieden, L. C. and Edwards, J. E.: Coronary atherosclerosis and myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **87**: 637-641, 1974.
- 10) Meller, J., Conde, C. A., Deppisch, L. M., Donoso, E. and Dack, S.: Myocardial infarction due to coronary atherosclerosis in three young adults with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Cardiol.* **35**: 309-314, 1975.
- 11) 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の一部検例。リウマチ 21：30-37, 1981.
- 12) **Bulkley, B. H. and Roberts, W. C.** : The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med.* 58 : 243-264, 1975.
- 13) **Badui, E., Garcia-Rubi, D., Robles, E., Jimenez, J., Juan, L., Deleze, M., Diaz, A. and Mintz, G.** : Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 36 : 431-441, 1985.
- 14) **Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., McShane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., Talal, N. and Winchester, R. J.** : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25 : 1271-1277, 1982.
- 15) **Rose, G. A. and Blackburn, H.** : Cardiovascular survey methods. 2nd ed., World Health Organization, Geneva, p137-154, 1968.
- 16) **Feigenbaum, H.** : Echocardiography, 5th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p658, 1993.
- 17) **Teichholz, L. E., Kreulen, T., Herman, M. V. and Gorlin, R.** : Problems in echocardiographic volume determinations : Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 37 : 7-11, 1976.
- 18) 村山正博, 外畑 巖, 紅露恒夫, 谷口興一, 斉藤宗靖, 藤田良範, 岸田 浩, 太田寿城, 川久保 清, 橋本 通, 豊増功次 : 1988年度報告 運動負荷試験に関する診断基準. *Jpn. Circ. J.* 55(Suppl. III) : 379-385, 1991.
- 19) **Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., Chang, C. H. and the committee on prognosis studies in SLE** : Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 35 : 630-640, 1992.
- 20) **World Health Organization** : Arterial hypertension, Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series 628, World Health Organization, Geneva, p8-9, 1978.
- 21) **江草玄士** : シンポジウム1「高脂血症診療ガイドライン」1. 総コレステロールの基準値と設定根拠. 平成8年度 日本動脈硬化学会冬季大会(1996. 11. 28., 金沢市)
- 22) **WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus** : Diabetes Mellitus, Report of a WHO study group. World Health Organization Technical Report Series 727, World Health Organization, Geneva, p10-12, 1985.
- 23) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 大嶺広海, 小塚隆弘, 斉藤宗晴, 菅野和治, 住吉徹哉, 黄田純子, 平盛勝彦 : 運動負荷シンチグラフィ. -その実際と臨床的意義-呼と循. 31 : 359-371, 1983.
- 24) **Maddahi, J., Garcia, E. V., Berman, D. S., Waxman, A., Swan, H. J. C. and Forrester, J.** : Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and wash-out of thallium-201. *Circulation* 64 : 924-935, 1981.
- 25) 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. Cardiol.* 15 : 427-437, 1985.
- 26) **Mori, T., Yamabe, H., Yokota, Y. and Fukuzaki, H.** : Clinical significance of dipyrindamole Tl-201 emission computed tomography perfusion abnormality for evaluating pathophysiological and pathological aspects in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn. Circ. J.* 52 : 111-118, 1988.
- 27) 新井久代, 山崎純一, 中野 元, 大沢秀文, 内 孝, 河村康明, 蜂矢由美子, 松崎一江, 森下 健, 野中博子 : 負荷 Tl-201 心筋 SPECT にて虚血性変化を呈した心アミロイドーシスの一例. *核医学* 27 : 1157-1162, 1990.
- 28) **Hosenpud, J. D., Montanaro, A., Hart, M. V., Haines, J. E., Specht, H. D., Bennett, R. M. and Kloster, F. E.** : Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 77 : 286-292, 1984.
- 29) 山野 繁 : 膠原病の心筋障害に関する研究. -²⁰¹Tl心筋シンチグラムによる検討-奈医誌. 43 : 354-366, 1992.
- 30) **Decker, J. L.** : The management of systemic

- lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **25**: 891-894, 1982.
- 31) **Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Tozman, E. C. S. and Goldsmith, C. H.**: The lupus activity criteria count(LACC). *J. Rheumatol.* **11**: 783-787, 1984.
 - 32) **横張龍一**: SLE 活動性判定基準. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 昭和60年度研究業績集. p50-57, 1986.
 - 33) **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の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. p198-201, 1980.
 - 34) **Cochrane, C. G. and Koffler, D.**: Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.* **16**: 185-264, 1973.
 - 35) **Ordóñez, N. G., Panem, S., Aronson, A., Dalton, H., Katz, A. I., Spargo, B. H. and Kirsten, W. H.**: Viral immune complexes in systemic lupus erythematosus. C-type viral complex deposition at extrarenal sites. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* **25**: 355-366, 1977.
 - 36) **Bidani, A. K., Roberts, J. L., Schwartz, M. M. and Lewis, E. J.**: Immunopathology of cardiac lesions in fetal systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* **69**: 849-858, 1980.
 - 37) **Hajtmancik, M. R., Wright, J. C., Quint, R. and Jennings, F. L.**: The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart. J.* **68**: 119-130, 1964.
 - 38) **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班 1980年度報告書. p202-207, 1981.
 - 39) **田中健蔵, 石田照佳, 金城 満, 津曲俊郎, 福本純雄**: 動脈炎と動脈硬化. -フィブリンと myointimal cell culture-医学のあゆみ **123**: 111-119, 1982.
 - 40) **Maruyama, I.**: The regulation of blood coagulation by the endothelium. *Acta Haematol. Jpn.* **49**: 1610-1617, 1986.
 - 41) **Rickles, F. R. and O'Leary, D. S.**: Role of coagulation system in pathophysiology of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.* **133**: 635-641, 1974.
 - 42) **Angles-Cano, E., Sultan, Y. and Clauvel, J. P.**: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J. Labo. Clin. Med.* **94**: 312-323, 1979.
 - 43) **木内洋之, 猪尾昌之, 徳田道昭, 荒井 健, 山岡源治, 窪田良治, 梶川達志, 河西浩一**: 全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患活動性と凝固線容異常. *臨床病理* **43**: 266, 1995.
 - 44) **Sise, H. S., Moschos, C. B. and Becker, R.**: On the nature of hypercoagulability. *Am. J. Med.* **33**: 667-678, 1962.
 - 45) **del Rfo, A., Vázquez, J. J., Sobrino, J. A., Gil, A., Barbado, J., Maté, I. and Ortiz-Vázquez, J.**: Myocardial involvement in systemic lupus erythematosus. *Chest* **74**: 414-417, 1978.
 - 46) **Ansari, A., Larson, P. H. and Bates, H. D.**: Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Progr. Cardiovascular Dis.* **27**: 421-434, 1985.
 - 47) **Haider, Y. S. and Roberts, W. C.**: Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus. Quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am. J. Med.* **70**: 775-781, 1981.
 - 48) **Fukamoto, S., Tsumagari, T., Kinjo, M. and Tanaka, K.**: Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus at autopsy. *Acta Pathol. Jpn.* **37**: 1-9, 1987.
 - 49) **京極方久, 手塚文明**: 膠原病の冠動脈病変. -とくに SLE を中心とした疾患別の比較とステロイドの影響について-厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班 1979年度研究報告書. p190-194, 1980.
 - 50) **Bonfiglio, T. A., Botti, R. E. and Hagstrom, J. W. C.**: Coronary arteritis, occlusion, and myocardial infarction due to lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **83**: 153-158, 1972.
 - 51) **Homey, C. J., Liberthson, R. R., Fallon, J. T., Gross, S. and Miller, L. M.**: Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus in the young patient: report of six cases. *Am. J. Cardiol.* **49**: 478-484, 1982.
 - 52) **Heibel, R. H., O'Toole, J. D., Curtiss, E. I., Medsger, Jr., T. A., Reddy, S. P. and Shaver, J. A.**: Coronary arteritis in systemic lupus erythematosus. *Chest* **69**: 700-703, 1976.

- 53) **Korbet, S. M., Schwartz, M. M. and Lewis, E. J.** : Immune complex deposition and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* **77** : 141-146, 1984.
- 54) **Minick, C. R., Alonso, D. R. and Rankin, L.** : Role of immunologic arterial injury in atherogenesis. *Thrombos. Haemostas.(Stuttg.)* **39** : 304-311, 1978.
- 55) **Accinni, L. and Dixon, F. J.** : Degenerative vascular disease and myocardial infarction in mice with lupus-like syndrome. *Am. J. Pathol.* **96** : 477-492, 1979.
- 56) **Parrillo, J. E. and Fauci, A. S.** : Necrotizing vasculitis, coronary angiitis, and the cardiologist. *Am. Heart J.* **99** : 547-554, 1980.
- 57) **Berden, J. H. M., Hang, L., McConahey, P. J. and Dixon, F. J.** : Analysis of vascular lesions in murine SLE. 1. Association with serologic abnormalities. *J. Immunol.* **130** : 1699-1705, 1983.