

第3子出産後に心筋炎で発症したSLEの1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

山本雄太, 山野 繁, 中村 義行
藤本 隆, 椎木 英夫, 土肥 和 紘A CASE OF SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS COMPLICATED BY
MYOCARDITIS AFTER THE THIRD DELIVERYYUTA YAMAMOTO, SHIGERU YAMANO,
YOSHIYUKI NAKAMURA, TAKASHI FUJIMOTO,
HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received August 5, 1996

Abstract: A 36-year-old female developed systemic lupus erythematosus (SLE) complicated by myocarditis after delivery of her third child. Exertional dyspnea appeared within 2 months after her third delivery. On admission, a chest x-ray showed pulmonary congestion, bilateral pleural effusion, and enlargement of the cardiac silhouette. Urinalysis revealed proteinuria (1.2 g/day) and gross hematuria. Laboratory examinations disclosed leukocytopenia ($2,500/\mu\text{l}$), hypoalbuminemia (2.3 g/dl), renal dysfunction (serum creatinine, 1.7 mg/dl), hypocomplementemia (CH 50, 3 U/ml), and the presence of anti-double-strand DNA antibodies. Endomyocardial biopsy revealed swelling of myocardial cells, infiltration of small mononuclear cells to the interstitium, and severe interstitial edema. SLE with myocarditis was diagnosed and the patient was treated with oral prednisolone at a starting dose of 60 mg/day. The treatment was markedly effective for this case.

It is reported that myocarditis is present in about 50 % of autopsy cases of SLE, with a frequency of 1 % or below. This is a rare case of SLE presenting myocarditis at the onset after the third delivery.

Index Terms

delivery, myocarditis, systemic lupus erythematosus

はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)は20~30歳代の女性に好発する自己免疫性疾患であり, 心臓も関節, 皮膚, 腎臓, および中枢神経とともに標的臓器の1つとされている¹⁾. しかし, SLEの初発症状は不明熱, 皮膚病変, 関節炎が主体であり, 心筋炎で発症する頻度が1%以下と

されている²⁾. また, SLEが妊娠後に増悪あるいは顕性化した症例は, 妊娠した未治療SLE患者の44~74%に認められると報告されている^{3,4,5)}. しかし, 出産後にSLEを発症したという報告は, きわめてまれである^{6,7)}. 今回著者らは, 出産後に心筋炎で発症したSLEの症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する.

症 例

患 者：36歳，女性。

主 訴：労作時の呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：生来，健康であった。第3子妊娠27週の1993年11月にはじめて高血圧，下腿浮腫，および蛋白尿を指摘されたが，自覚症状を欠いていた。以後，下腿浮腫と蛋白尿の改善と増悪を繰り返していた。妊娠40週の1994年1月30日に，2,700gの女児を正常分娩した。蛋白尿は，出産後に消失した。2月中旬から労作時に呼吸困難が出現し，徐々に顕著になった。3月20日に近医で肺うっ血と腎機能障害を指摘され，当院に紹介された。

入院時身体所見：身長155cm。体重51kg。血圧118/78mmHg。脈拍70/分，整。結膜に貧血と黄疸を認めない。心音は純で，心雑音を聴取しない。全肺野に水泡音を聴取する。腹部は平坦，軟で，肝・腎・脾を触知しない。両下腿に高度の浮腫を認める。神経学的に異常所見

はない。

入院時検査成績：検尿では，1日尿蛋白量が1.2g，潜血反応が強陽性，沈渣に多数の赤血球と少数の顆粒円柱が認められた。血液学検査では，軽度の正球性正色素性貧血，白血球減少(リンパ球950/mm³)，およびLE細胞陽性が認められた。生化学検査では，LDHの軽度上昇，血清総蛋白とアルブミン濃度の高度低下，およびBUNと血清クレアチニン値の軽度上昇が認められた。免疫血清学検査では，軽度の血清IgG値上昇と高度の血清補体価低下が認められた。抗核抗体，抗2本鎖DNA抗体，および抗SS-A抗体は陽性であったが，抗カルジオリピン抗体は陰性であった(Table 1)。

胸部X線所見：肺うっ血，両側の胸水，および心陰影の拡大(心胸郭比；63%)が認められた(Fig. 1)。

心電図所見：洞性頻脈と右軸偏位に加え，I，II，

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis	TP	4.9	g/dl
Protein 1.2 g/day	Alb	2.3	g/dl
Occult blood (3+)	Alb	52.8	%
Sediment	α 1-glb	3.9	%
RBC 50~99 /HPF	α 2-glb	10.2	%
Granular cast	β -glb	6.8	%
1/1~5 HPF	γ -glb	26.3	%
Peripheral blood	Serological test		
RBC 340×10 ⁴ / μ l	IgA	145	mg/dl
Ht 29.6 %	IgG	1,507	mg/dl
Hb 9.7 g/dl	IgM	110	mg/dl
WBC 2,500 / μ l	C3	22	mg/dl
Plt 12.9×10 ⁴ / μ l	C4	5	mg/dl
LE cell (+)	CH50	3	U/ml
ESR 41 mm/h	ANA	640×	
Blood chemistry	(Speckled)		
GOT 14 IU/l	Anti-ds-DNA	376	IU/ml
GPT 5 IU/l	Anti-SS-A	81	IU/ml
LDH 487 IU/l	Anti-SS-B	(-)	
CK 26 IU/l	Anti-cardiolipin	(-)	
BUN 54 mg/dl	Anti-Sm	(-)	
Scr 1.7 mg/dl	TPHA	(-)	
Na 135 mEq/l	WaR	(-)	
K 4.9 mEq/l	CRP	0.1	mg/dl
Cl 110 mEq/l			

HPF: high power field



Fig. 1. Chest roentgenogram.

Chest roentgenogram on admission reveals pulmonary congestion, pleural effusion and enlargement of cardiac silhouette.

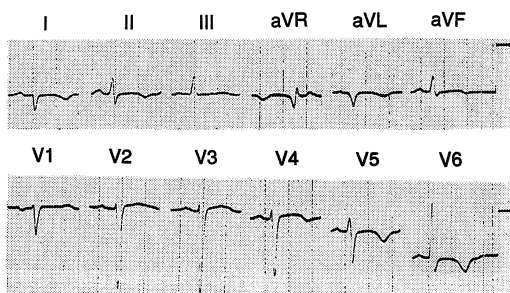


Fig. 2. Electrocardiogram.

Electrocardiogram on admission reveals right axis deviation, and negative T in I, II, aVL, V5, and V6.

aVL, V5, および V6 に陰性 T 波が認められた(Fig. 2).

心エコー図所見：左室壁にびまん性の壁運動低下, 中等度の心嚢液貯留, および中等度の僧帽弁逆流が認められた(Fig. 3).

心筋生検所見：第33病日に施行した心筋生検の光顕像では, 中等度の心筋細胞肥大と細胞質の空胞化が認められた。また, 間質には高度の浮腫と小円形細胞浸潤が認められた(Fig. 4).

腎生検所見：第38病日に施行した腎生検の光顕所見では, メサンギウム域の拡大と, メサンギウム細胞およ

び内皮細胞の増殖が認められた(Fig. 5)。また, wire loop 病変も認められた。免疫蛍光抗体法では, メサンギウム領域と毛細血管壁に IgG, Clq, および C3 の沈着が認められた(データは示さず)。

入院後経過：入院当初は高度の心不全状態にあったために利尿薬(フロセミド 40 mg/日)と亜硝酸薬を投与したが, 利尿効果は不十分であった。しかし, 肺うっ血は, フロセミドの漸増によって消失した。一方, 左室壁運動と心胸郭比(cardiothoracic ratio: CTR)は改善しなかった。第10病日に心膜炎, 1日 0.5 g 以上の持続性蛋白尿, 白血球減少, 抗 DNA 抗体高値, および抗核抗体陽性

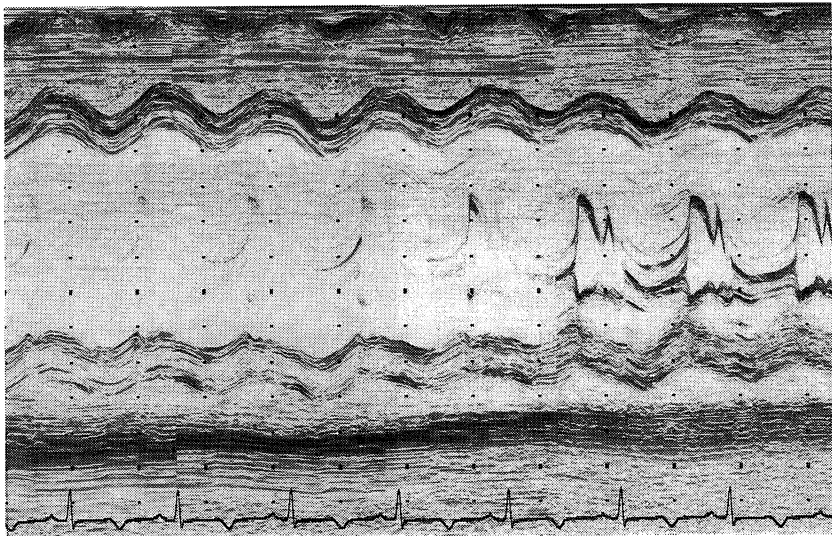


Fig. 3. M mode echocardiogram.
Echocardiogram on admission reveals "a swinging heart" with a moderate amount of pericardial effusion.

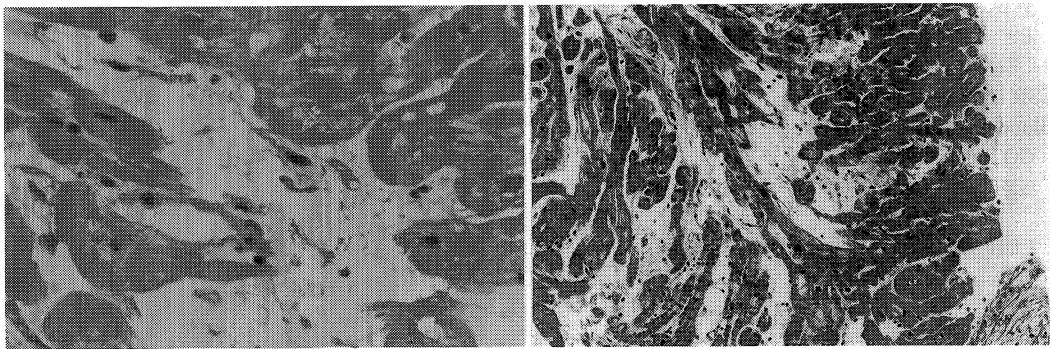


Fig. 4. Light microscopic findings of endomyocardial biopsy.
The left panel: Myocardial cells are moderately swollen and reveal ballooning degeneration (HE stain, $\times 400$).
The right panel: There are severe interstitial edema and infiltration of small mononuclear cells (Masson stain, $\times 100$).

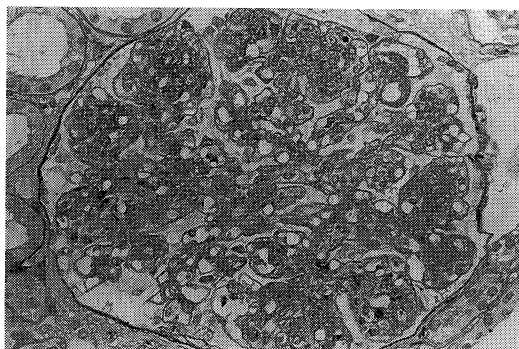


Fig. 5. Light microscopic findings of renal biopsy. A glomerulus reveals severe mesangial proliferation. Subendothelial deposits are occasionally seen (Periodic acid-Schiff stain, ×400).

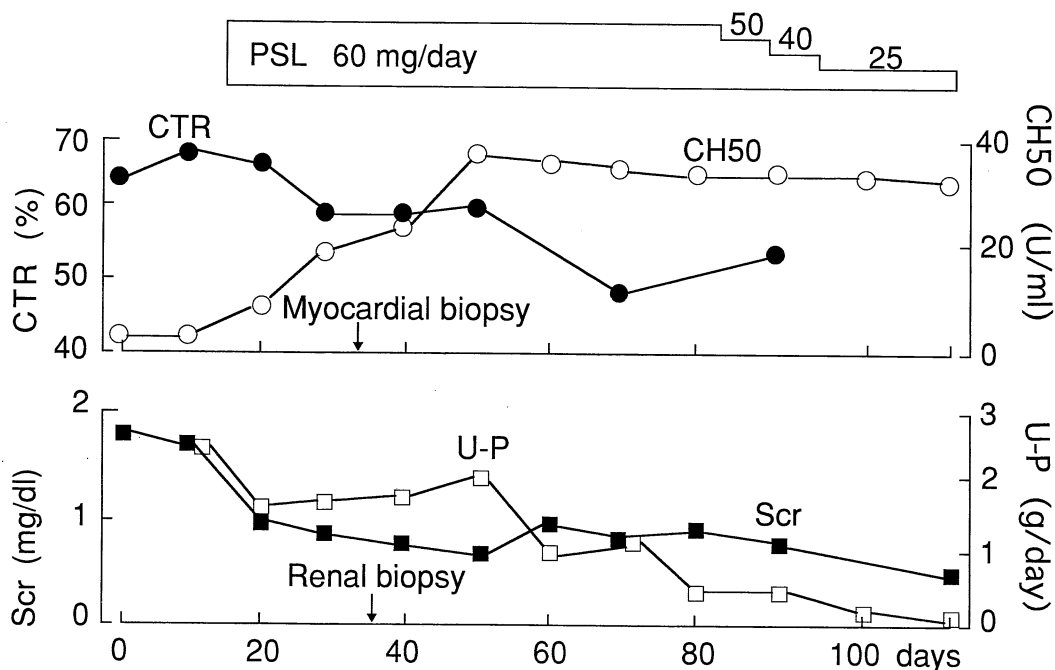


Fig. 6. Clinical course.

PSL; prednisolone, U-P; Proteinuria, Scr; Serum creatinine.

からSLEと診断し、第15病日から60 mg/日のプレドニゾロンの投与を開始した。プレドニゾロン投与開始後から左室壁運動が徐々に改善し、CTRも第35病日には58%、第79病日には48%まで改善した。血液検査所見と尿検査所見も徐々に改善し、第79病日にはCH50は33 U/mlまで増加、血清クレアチニン値は0.6 mg/dlに減少、尿蛋白量は0.4 g/日に減少した。以後、プレドニゾロンを1日25 mgまで漸減したが、再燃しなかったために第110病日に退院した(Fig. 6)。

考 察

1. SLEの心病変

SLEの心病変は、古典的には心外膜炎および心内膜炎(Libman-Sacks心内膜炎)⁸⁾がよく知られていた。以後には、心外膜、心筋、心内膜、および冠動脈のいずれの部位にも病変の出現することが報告されている^{1,9,10,11)}。SLEでの心病変の出現頻度は、剖検例による検討では心外膜炎が40~100%、心筋炎が10~80%、心内膜炎が13~100%とされている^{1,9,10,11)}。一方、冠動脈疾患は、剖検例と臨床例を含めてSLE患者の16~23%という比較的

高頻度に合併すると報告されているが^{1,9)}, 副腎皮質ステロイド治療例の著増, および長期生存例の増加に伴う患者の高齢化との関連が指摘されている^{1,9,10,11)}. 本例は, 心エコー図所見に, 心嚢液の貯留および心内膜の肥厚が認められたことから, 心外膜炎および心内膜炎の存在が示唆された.

2. SLE に続発した心筋炎

SLE に続発した心筋炎は, 剖検所見では10~80%の高頻度に認められるが, 臨床症状を呈するものは症例の7.8~14%にすぎない^{9,10,11)}. 一方, 心筋炎の発生頻度は, 副腎皮質ステロイド治療例の著増とともに, 激減しているという報告もみられる¹¹⁾. SLE に続発した心筋炎の心筋生検組織光顕像は, 間質への炎症細胞浸潤を伴う非特異的間質性心筋炎の像に加え, 比較的高度の間質の浮腫性変化が特徴とされる¹¹⁰⁾. 本例も, 心内膜心筋生検組織像に高度の間質浮腫が認められ, SLE に続発した心筋炎の所見と一致した. また, SLE の心筋組織は血管周囲, 心筋細胞膜, および心内膜へのIgG沈着が免疫蛍光抗体法での特徴とされている^{1,12)}. しかし, 本例では, 検討に足る充分量の組織が得られず, 免疫蛍光抗体法による検討はできなかった.

3. 妊娠・出産とSLE

SLE は, 妊娠可能な年齢の女性に好発する疾患であり, 一般には妊娠で増悪するといわれている. しかし, 本例のように出産後に発症あるいは増悪したという症例はまれである^{6,7)}.

SLE の発症および増悪に性ホルモンの関与が推測されているが, その性ホルモンの1つにエストロゲンの代謝産物である16 α -hydroxyestrone(16 α OHE 1)が考えられている¹³⁾. 16 α OHE 1は, リンパ球のエストロゲンレセプターあるいはT-cellレセプターに化学結合することでリンパ球を活性化させるものと推測されている. また, 16 α OHE 1は, アミノ酸の1つであるリジンと共有結合する性質があるため, リンパ球の表面膜蛋白のリジンと共有結合し, 膜蛋白を変化させる. この変化した膜蛋白が抗原として認識され, 免疫系が賦活化するのではないかとも考えられている¹⁴⁾. 本来, 女性の血中エストロゲンは, 非妊娠時にはエストラジオールが優位である¹⁵⁾. しかし, 妊娠中には, 血中エストラジオールおよびエストロンは胎児の副腎および肝臓でエストリオールに変化するため, エストリオールが優位になる. 16 α OHE 1は, エストロンからエストリオールへの変換時に生成される中間代謝産物であり, 妊娠中に多量のものが生成される¹⁶⁾. したがって, SLE患者で高値を示すとされている16 α OHE 1は, SLEの増悪しやすい妊娠中

に多量に生成されているという点からも, SLEの活動性に影響を及ぼす可能性が高いと思われる. 一方, 16 α OHE 1は, 活動期のSLE患者で必ずしも高値を示すわけではないという報告もあり¹⁷⁾, このホルモンがSLEの増悪にどのように関与しているのかは明らかでない.

本例では, 16 α OHE 1を測定していないために, 16 α OHE 1とSLE発症との関連が明らかではない. SLEの増悪あるいは発症と性ホルモンとの関係は不明な点が多く, 今後の解明に期待したい.

ま と め

出産後に心筋炎で発症したSLEの稀な症例を経験したので報告した.

本論文の要旨は, 第79回日本循環器学会近畿地方会(1995年6月, 姫路市)において発表した.

文 献

- 1) 石川兵衛: 膠原病と心臓障害. 日内会誌 81: 225-232, 1992.
- 2) Gladman, D. D. and Urowitz, M. B.: Connective tissue disorders in Rheumatology (Kippel, J. H., Dieppe, P. A.) 1st ed., Mosby-Year Book Europe Limited, London, pl-20, 1994.
- 3) Petri, M., Howard, D. and Repke, J.: Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center Experience. Arthritis Rheum. 34: 1538-1545, 1991.
- 4) Nossent, H. C. and Swaak, T. J. G.: Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. J. Rheumatol. 17: 771-776, 1990.
- 5) Varner, M. W., Meehan, R. T., Syrop, C. H., Strottmann, M. P. and Goplerud, C. P.: Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Obstet. Gynecol. 145: 1025-1040, 1983.
- 6) 小財和子, 荒尾龍起, 宮本豊, 木藤正人, 中村真理: 出産後発症し, 予後不良の転帰をとったSLEの1例. 熊本医学会誌 59: 151, 1985.
- 7) Averbuch, M., Bojko, A. and Levo, Y.: Cardiac tamponade in the early postpartum period as the presenting and predominant manifestation of systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 13: 444-445, 1986.

- 8) **Libman, E.** and **Sacks, B.** : A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. Intern. Med.* **33** : 701-737, 1924.
- 9) **Baudi, E., Garcia, R. 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.
- 10) **Doherty, N. E.** and **Siegel, R. J.** : Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **110** : 1257-1265, 1985.
- 11) **Ansari, A., Larson, P. H.** and **Bates, H. D.** : Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus : Current perspective. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **27** : 421-434, 1985.
- 12) **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** : 52-53, 1989.
- 13) **Lahita, R. G., Bradlow, H. L., Kunkel, H. G.** and **Fishman, J.** : Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **22** : 1195-1198, 1979.
- 14) **Bucala, R., Fishman, J.** and **Cerami, A.** : The reaction of 16 α -hydroxyestrone with erythrocytes in vitro and in vivo. *Eur. J. Biochem.* **140** : 593-598, 1984.
- 15) **Jensen, E. V.** and **Jacobson, H. I.** : Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog. Horm. Res.* **18** : 387-414, 1962.
- 16) **Bucala, R., Lahita, R. G., Fishman, J.** and **Cerami, A.** : Increased levels of 16 α -hydroxyestrone-modified proteins in pregnancy and in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **60** : 841-847, 1985.
- 17) **Lahita, R. G., Bucala, R., Bradlow, H. L.** and **Fishman, J.** : Determination of 16 α -hydroxyestrone by radioimmunoassay in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **28** : 1122-1127, 1985.