

## 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——

奈良県立医科大学第1内科学教室

吉田 和正

### NONINVASIVE STUDIES ON CARDIAC INVOLVEMENTS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

KAZUMASA YOSHIDA

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September 30, 1991

*Summary*: In this study, cardiac involvements in 50 patients with Sjögren's syndrome were observed noninvasively using echocardiography and pulsed Doppler echocardiography and compared with 24 age-matched healthy controls.

The results were as follows:

(1) Nonspecific ECG abnormalities were found in 22 patients (44%). These abnormalities were not dependent on ANF or anti-SS-A antibody.

(2) Systolic ventricular function in patients with Sjögren's syndrome was not significantly different from that in the controls. However, left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with Sjögren's syndrome were increased compared to those in the controls ( $p < 0.01$ ).

(3) Isovolumic relaxation time (IRT; from the aortic second heart sound to the opening of the mitral valve) in patients with Sjögren's syndrome (mean  $79 \pm 16$  msec) was significantly different from that in the controls ( $63 \pm 14$  msec) ( $p < 0.01$ ). These findings were partially dependent on duration of disease but not on whether complication, ANF, or anti-SS-A antibody was present.

(4) Pericardial effusion was detected in 16 patients with Sjögren's syndrome (32%).

(5) Valvular regurgitation was identified in 8 patients (17.0%) with Sjögren's syndrome and in 3 controls (12.5%).

These findings suggest that left ventricular diastolic property in patients with Sjögren's syndrome is impaired in comparison with that in the healthy controls.

#### Index Terms

cardiac involvements, diastolic property, pericardial effusion, Sjögren's syndrome

#### 緒 言

シェーグレン症候群は、乾燥性角結膜炎患者に口腔内乾燥症の合併が高頻度であることからスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren<sup>1)</sup>によって提唱された疾患である。

その後、本疾患は慢性関節リウマチなど種々の膠原病を高率に合併することが認められ、また抗核抗体、抗SS-A・SS-B抗体など多数の自己抗体が発見されている。したがって、本疾患は慢性的自己免疫疾患の1つとして把握され、膠原病の類縁疾患とみなされている<sup>2)</sup>。

SLE などの膠原病は、抗原抗体複合体による血管炎を引き起こし、心・腎など多くの臓器障害を高率に合併する。シェーグレン症候群においても、多彩な自己抗体の存在が認められており、最近、肝・腎・肺などの多臓器障害を伴う症例<sup>3)4)5)</sup>が報告されている。著者<sup>6)</sup>は、生前に心不全症状・心電図異常を呈していないにもかかわらず心筋組織に炎症所見が認められたシェーグレン症候群の剖検例を報告し、本症候群が自己免疫疾患と考えられていることから、心臓にも自己免疫機序による病変が存在し、心機能障害の引き起こされる可能性を推測した。

しかしシェーグレン症候群における心臓障害の合併に関しては、これまでに2, 3の症例報告<sup>7)8)</sup>のみみられるにすぎず、臨床的に本症の心臓障害を系統的に検討した研究は全くない。そこで本研究では、シェーグレン症候群における心臓障害の臨床的特徴を、subclinical な異常所見も含めて明らかにする目的で、本症候群の患者 50 例を対象として非観血的検査法により検討した。

## 方 法

### 1. 対象

#### (1) シェーグレン症候群患者

対象は昭和 60 年 4 月から昭和 62 年 6 月まで奈良県立医科大学付属病院第 1 内科に通院または入院中の厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班による診断基準<sup>9)</sup>を満たすシェーグレン症候群患者で、かつ先天性心疾患・弁膜症・虚血性心疾患などの心臓病、高血圧症・糖尿病などの全身性疾患を合併していない 50 症例(男 4 例, 女 46 例, 平均年齢 51 歳, 平均罹病期間 39.8 カ月)である (Table 1)。シェーグレン症候群の背景因子による心機能の相違点を解析するために合併症の種類, 罹病期間, 自己抗体の有無によって以下のように分類した。

#### 1) 合併症による分類

シェーグレン症候群には乾燥症状のみの症例, 膠原病や他の自己免疫疾患を合併する症例があり、いずれもシェーグレン症候群の病型である<sup>10)</sup>。したがって本研究ではシェーグレン症候群における心臓障害の特徴を正確に把握するために、シェーグレン症候群(S群)を乾燥症単独群(C1群)27例, 膠原病合併群(C2群)10例, 膠原病以外の自己免疫疾患合併群(C3群)13例の3群に区分し、合併症の異なる背景因子との関連についても検討した。

#### 2) 罹病期間による分類

罹病期間については問診によって、乾燥症状の出現した時点から 36 カ月未満の群(D1群)21例, 36 カ月以上 72 カ月未満の群(D2群)22例, 72 カ月以上の群(D3群)7例の3群に区分した。

Table 1. Patients with Sjögren's syndrome, classified to subgroups from complication duration, ANF and anti-SS-A antibody

| Subgroup                       | No. of cases |
|--------------------------------|--------------|
| Complication                   |              |
| Sicca alone (Group C1)         | 27           |
| Collagen disease (Group C2)    | 10           |
| Autoimmune disease (Group C3)  | 13           |
| Duration of Sjögren's syndrome |              |
| <36 month (Group D1)           | 21           |
| 36 ≤ & <72 month (Group D2)    | 22           |
| 72 < month (Group D3)          | 7            |
| ANF                            |              |
| Positive (Group AN+)           | 19           |
| Negative (Group AN-)           | 27           |
| Anti-SS-A antibody             |              |
| Positive (Group SA+)           | 11           |
| Negative (Group SA-)           | 25           |

### 3) 抗核抗体による分類

蛍光抗体法によって抗核抗体(ANF)を測定した 46 例のうち陽性群(AN+群)19例, 陰性群(AN-群)27例の2群に区分した。

### 4) 抗 SS-A 抗体による分類

免疫二重拡散法によって抗 SS-A 抗体を測定した 36 例のうち陽性群(SA+群)11例, 陰性群(SA-群)25例の2群に区分した。

#### (2) 健常対照群

対照として加齢の影響を除外するためにシェーグレン症候群患者と年齢を一致させ、心症状がなく、血圧・胸部 X 線像・心電図に異常のない健常者 24 例を健常対照群(H群)とした。

### 2. 記録および計測方法

#### (1) 心電図・胸部 X 線検査

心電図は標準 12 誘導心電図で記録した。胸部 X 線検査は P-A 方向で撮影し、右横隔膜上縁を通る胸郭径を用いて心胸郭比(CTR)を求め、CTR 55% 以上を心拡大ありとした。

#### (2) 心エコー図検査

左半側臥位, 半呼吸停止状態で、心エコー図・心尖拍動図・頸動脈波・心音図・心電図・超音波ドブラ信号を記録した。M モード心エコー図は東芝製セクタ式電子走査超音波診断装置 SSH-11A を用い、2.4 MHz の探触子を胸骨第 3 または第 4 肋間において、心断層図で超音波ビーム入射方向の適否を確認して記録した。心尖拍動図・頸動脈波はフクダ電子製ビックアップ TY-303 を胸壁上の心尖拍動の最強点および右総頸動脈部にあてて記録した。心音図は東芝製マイクロフォン HSM-4 を胸骨

左縁第2肋間において、心電図はII誘導で記録した。超音波ドブラは東芝製 SDS-10 A を用いて、心尖4腔断面図で超音波ビームの方向が大動脈弁、僧帽弁、三尖弁、肺動脈弁における血流と同一方向になるようにして記録した。Mモード心エコー図・心尖拍動図・頸動脈波・心音図・心電図・超音波ドブラは、東芝製ラインスキャンレコーダ LSR 20-A を用いて、紙送り速度毎秒 100 mm で記録した。各測定項目の計測は連続3心拍の平均値で示した。

1) 形態学的指標

左房径(LAD; cm)は収縮終期での最大左房径で、左室拡張終期径(LVDd; cm)は心電図 R 波頂点の時点における内径とし、左室収縮終期径(LVDs; cm)は第II心音大動脈成分の開始点(II<sub>A</sub>)における内径として計測した。左室壁厚(LVT; cm)は心電図 R 波頂点の時点における心室中隔壁厚(IVST)と左室後壁厚(LVPWT)の和として求めた。心嚢液貯留の判定は収縮期のみならず拡張期にも左室後壁背方に echo free space が認められるものとした。左室心筋重量(LVM; g)は、Devereux et al.<sup>11)</sup>の方法で、次式により算出した。

$$LVM = 1.04 [(IVST + LVDd + LVPWT)^3 - LVDd^3] - 13.6$$

2) 収縮期指標

心エコー図の各指標から、心係数(CI; l/min/m<sup>2</sup>)、1回拍出係数(SI; ml/m<sup>2</sup>)、左室駆出分画(EF; %)を算出し、さらに頸動脈波から左室駆出時間(ET; msec)を計測し、左室円周平均短縮速度(mVcf; circ/sec)を求めた。左室容積は Teichholz 法<sup>12)</sup>で、次式により算出した。

$$V = 7.0 \times D^3 / (2.4 + D)$$

3) 左室拡張期指標

僧帽弁の M モード心エコー図、心尖拍動図、心音図、心電図を同時記録して左室拡張期指標を検討した(Fig. 1)。僧帽弁の M モード心エコー図は、心断面図を参考にして弁開放時に前尖と後尖の分離する時点が明瞭に判定できるビーム方向で記録した。なお僧帽弁の前尖と後尖の開放時点が明瞭に記録できない、あるいは超音波ドブラで弁逆流が認められる症例は S 群および H 群とも除外した。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>時間(等容弛緩期: isovolumic relaxation

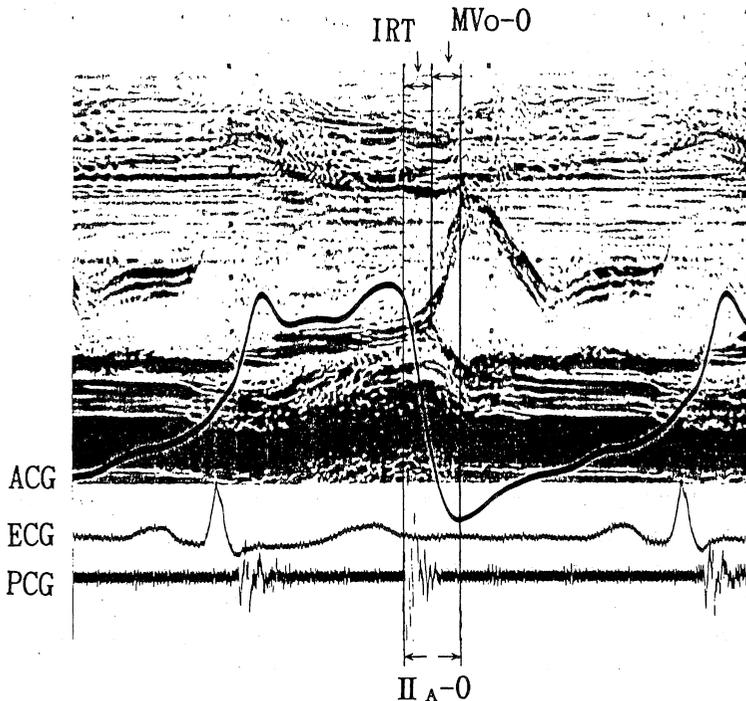


Fig. 1. Simultaneous recording of the phonocardiogram (PCG), apexcardiogram (ACG) and echocardiogram with the electrocardiogram (ECG). IRT: isovolumic relaxation time.

time; IRT)はII音の大動脈成分II<sub>A</sub>から僧帽弁開放開始点MV<sub>0</sub>までの時間, MV<sub>0</sub>-0時間は僧帽弁開放開始点MV<sub>0</sub>から心尖拍動図0点までの時間, II<sub>A</sub>-0時間はII音の大動脈成分II<sub>A</sub>から心尖拍動図0点までの時間とし, MV<sub>0</sub>-0時間とII<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>時間の比MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>を求めた.

3. 超音波ドプラ法

サンプルポイントは房室弁逆流の評価のさいには心房内の房室弁直上におき, 半月弁逆流の程度の評価のさいには心室流出路の弁直下において超音波ドプラ信号を記録した. 弁逆流は収縮期あるいは拡張期時相の1/2を超えて逆流信号が持続するものを有意とした.

4. 推計学的処理

各計測値は平均値±標準偏差で示し, 平均値の群間差については対応のないStudent's t検定を用いた. シェーグレン症候群を背景因子によって分類したものについては, 一元配置分散分析法によって検定した. 有意差のあるものについては, さらに最小有意差法で各群間の検定を行った. また百分率の比較の検定には $\chi^2$ 検定を行った.

成 績

1. 心電図所見

心電図異常はS群50例中, 22例(44%)に認められ, その内訳はST-T異常が12例(ST低下10例, 陰性T2例)で最も多く, ついで心室期外収縮の4例, QT延長の3例, その他であった(Table 2). 抗核抗体・抗SS-A抗体測定例について, 心電図正常群と異常群における自己抗体の陽性率を比較すると, 抗核抗体は正常群27例中陽性例13例(48.1%), 異常群19例中陽性例6例(31.6%)であり両者間に有意の差はなかった. 抗SS-A抗体の陽性率は正常群22例中9例(40.9%), 異常群14例中2例(14.3%)であり有意の差はなかった. ST-T異常についても有意差はみとめられなかった.

2. 胸部X線所見

H群のCTRは平均46.6±2.6%であった. 一方S群のCTRは55%以上が4例(8%)に認められ, 平均48.4±5.1%であり, H群に比して有意に大(p<0.05)であった. 心拡大例のうち抗核抗体は1例で陽性であったが, 抗SS-A抗体は4例とも陰性であった.

3. 心エコー図所見

心エコー図における各計測値をFig. 2に示した.

(1) 形態学的指標

LAD: S群では3.2±0.5 cm, H群では3.1±0.4 cmであり, 両群間に差はなかった.

Table 2. ECG findings in patients with Sjögren's syndrome

| ECG finding       | No. of cases |
|-------------------|--------------|
| Normal            | 28           |
| Abnormal          | 22           |
| ST-T abnormality  | 12           |
| VPC               | 4            |
| QT prolongation   | 3            |
| SVPC              | 2            |
| L VH              | 2            |
| CRBBB             | 1            |
| Sinus bradycardia | 1            |
| PQ prolongation   | 1            |
| Low voltage       | 1            |

VPC; ventricular premature contraction, SVPC; Supra ventricular premature contraction, CRBBB; Complete right bundle branch block, LVH; left ventricular hypertrophy.

LVDd: S群では4.4±0.4 cm, H群では4.4±0.4 cmであり, 両群間に差はなかった.

LVT: S群では2.1±0.3 cm, H群では1.8±0.2 cmであり, S群はH群に比して増大(p<0.01)を示した. 合併症の種類によって区分したC1, C2, C3の3群ではいずれもH群に比して増大(C1・C2・C3; p<0.01)していたが, 3群間に差はなかった(Table 3). 罹病期間によって区分したD1, D2, D3の3群ではいずれもH群に比してLVTは増大(D1・D2・D3; p<0.01)していたが, 3群間に差はなかった(Table 4). 抗核抗体によって区分したAN+群, AN-群ではいずれもH群に比してLVTは増大(p<0.01)していたが, AN+群, AN-群の両群間に差はなかった(Table 5). 抗SS-A抗体によって区分したSA-群ではH群に比して増大(p<0.01)していたが, SA+群では差がなく両群間にも差はなかった(Table 6).

LVM: S群では186±44 g, H群では142±30 gであり, S群はH群に比して増大(p<0.01)していた. またC1, C2, C3の3群ともH群に比して増大(C1・C2・C3; p<0.01)を示し, C3群はC1群に比して増大(p<0.01)していた(Table 3). D1, D2, D3の3群はともにH群に比して増大(D1・D2・D3; p<0.01)を示した(Table 4). AN+群, AN-群はいずれもH群より増大(p<0.01)を示していた(Table 5). SA-群はH群に比して増大(p<0.01)を示していた(Table 6).

心嚢液貯留はS群50例中16例(32%)に認められ, その程度は全例とも少量であった. 抗核抗体・抗SS-A抗体測定例について, 心嚢液貯留群と非貯留群における自己抗体の陽性率を比較すると, 抗核抗体は貯留群16例中

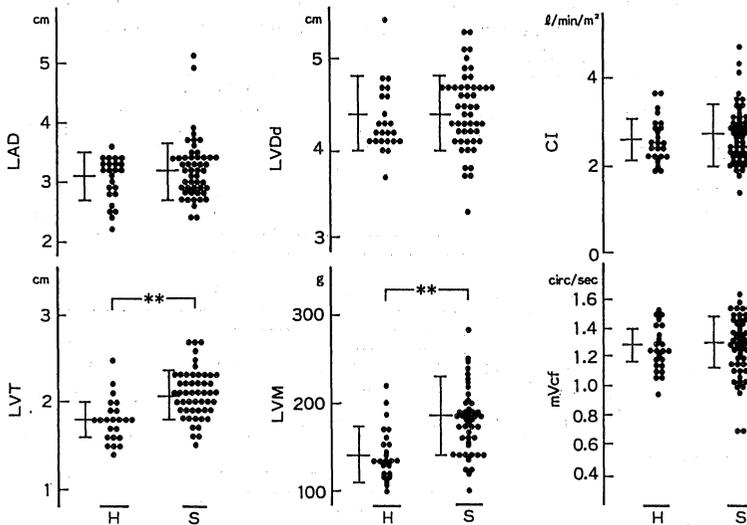


Fig. 2. Comparison of the echocardiographic measurements between healthy group and Sjögren's syndrome.  
(\*\* : p<0.01)

Table 3. Comparison of echocardiographic measurements among healthy group and subgroups of Sjögren's syndrome classified with complication

| Item            | Healthy control (Group H) | Complication |           |           |
|-----------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------|
|                 |                           | Group C1     | Group C2  | Group C3  |
| No. of cases    | 24                        | 27           | 10        | 13        |
| LAD (cm)        | 3.1±0.4                   | 3.1±0.4      | 3.4±0.9   | 3.2±0.2   |
| LVDD (cm)       | 4.4±0.4                   | 4.3±0.5      | 4.5±0.4   | 4.5±0.4   |
| LVT (cm)        | 1.8±0.2                   | 2.0±0.3      | 2.1±0.4   | 2.2±0.2   |
| LVM (g)         | 142±30                    | 171±36       | 196±56    | 208±42    |
| CI (l/min/m²)   | 2.6±0.5                   | 2.5±0.5      | 3.2±0.8   | 2.8±0.8   |
| mVcf (circ/sec) | 1.2±0.2                   | 1.3±0.2      | 1.3±0.2   | 1.2±0.2   |
| No. of cases    | 21                        | 22           | 4         | 10        |
| I/A-MVo (msec)  | 64±14                     | 78±19        | 79±3      | 78±13     |
| MVo-0 (msec)    | 55±13                     | 43±16        | 39±15     | 45±13     |
| I/A-0 (msec)    | 119±15                    | 121±16       | 117±15    | 123±15    |
| MVo-0/I/A-MVo   | 0.91±0.36                 | 0.62±0.30    | 0.50±0.20 | 0.60±0.23 |

All values are means±SD,\*; significant at p<0.05,\*\*; significant at p<0.01. LAD; left atrial dimension, LVDD; left ventricular diastolic dimension, LVT; left ventricular wall thickness, LVM; left ventricular mass, CI; cardiac index, SI; stroke index, EF; ejection fraction, mVcf; mean velocity of circumferential.

Table 4. Comparison of echocardiographic measurements among healthy group and subgroups of Sjögren's syndrome classified with duration

| Item  | Healthy control (Group H) | Duration  |           |           |
|---|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
|   |                           | Group D1  | Group D2  | Group D3  |
| No. of cases  | 24                        | 21        | 22        | 7         |
| LAD (cm)  | 3.1±0.4                   | 3.4±0.7   | 3.1±0.3   | 3.1±0.4   |
| LVDd (cm)   | 4.4±0.4                   | 4.4±0.5   | 4.4±0.4   | 4.7±0.4   |
| LVT (cm)  | 1.8±0.2                   | 2.1±0.3   | 2.1±0.3   | 2.1±0.2   |
| LVM (g)   | 142±30                    | 180±39    | 186±49    | 206±46    |
| CI (l/min/m <sup>2</sup> )                          | 2.6±0.5                   | 2.7±0.8   | 2.7±0.7   | 2.9±0.6   |
| mVcf (circ/sec)                                     | 1.2±0.2                   | 1.2±0.2   | 1.3±0.2   | 1.4±0.2   |
| No. of cases  | 21                        | 15        | 17        | 4         |
| II <sub>A</sub> -MV <sub>0</sub> (msec)             | 64±14                     | 76±17     | 78±17     | 87±12     |
| MV <sub>0</sub> -0 (msec)                           | 55±13                     | 45±15     | 39±15     | 54±6      |
| II <sub>A</sub> -0 (msec)                           | 119±15                    | 120±14    | 117±15    | 140±9     |
| MV <sub>0</sub> -0/II <sub>A</sub> -MV <sub>0</sub> | 0.91±0.36                 | 0.64±0.29 | 0.55±0.28 | 0.64±0.14 |

All values are means±SD. \*; significant at  $p < 0.05$ , \*\*; significant at  $p < 0.01$ . LAD; left atrial dimension, LVDd; left ventricular diastolic dimension, LVT; left ventricular wall thickness, LVM; left ventricular mass, CI; cardiac index, SI; stroke index, EF; ejection fraction, mVcf; mean velocity of circumferential

陽性例 7 例(43.8%), 非貯留群 30 例中陽性例 12 例(40%)であり, 抗 SS-A 抗体陽性率は貯留群 13 例中 4 例(30.8%), 非貯留群 23 例中 7 例(30.4%)であり, 心嚢液貯留群と非貯留群における自己抗体陽性率には有意の差は認められなかった。

### (2) 左室収縮期指標

左室収縮期指標として CI, mVcf を求めた。

CI: S 群では  $2.7 \pm 0.7$  l/min/m<sup>2</sup>, H 群では  $2.6 \pm 0.5$  l/min/m<sup>2</sup> であり, 両群間には差はなかった。合併症の種類によって分類した C2 群は H 群, C1 群に比して増大 ( $H \cdot C1$ ;  $p < 0.05$ ) を示した (Table 3)。

mVcf: S 群では  $1.27 \pm 0.21$  circ/sec, H 群では  $1.24 \pm 0.16$  circ/sec であり, 両群間に差はなかった。mVcf については, いずれも合併症・罹病期間・抗核抗体・抗 SS-A 抗体などの背景因子による差はみられなかった。

### (3) 左室拡張期指標

左室拡張期指標を Fig 3 に示す。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub> 時間: S 群では  $79 \pm 16$  msec であり, H 群  $63 \pm 14$  msec に比して延長 ( $p < 0.01$ ) していた。

MV<sub>0</sub>-0 時間: S 群では  $43 \pm 15$  msec であり, H 群  $55 \pm 13$  msec に比して短縮 ( $p < 0.01$ ) していた。

II<sub>A</sub>-0 時間: S 群と H 群の間に有意の差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>: S 群では  $0.59 \pm 0.26$  msec, H 群では  $0.91 \pm 0.36$  msec であり, S 群は H 群に比して有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。

#### 1) 合併症による分類

合併症と左室拡張早期時相について Table 3 に示した。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub> 時間: C1 群・C3 群のいずれも H 群に比して延長 ( $C1$ ;  $p < 0.01$ ,  $C3$ ;  $p < 0.05$ ) していたが, 3 群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0 時間: C1 群・C2 群のいずれも H 群に比して短縮 ( $C1$ ;  $p < 0.01$ ,  $C2$ ;  $p < 0.05$ ) していたが, 各群間に差はなかった。

II<sub>A</sub>-0 時間: C1 群・C2 群・C3 群の 3 群ではいずれも H 群と差がなく, 各群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>: C1 群・C2 群・C3 群の 3 群ではいずれも H 群に比して小さかった ( $C1 \cdot C3$ ;  $p <$

Table 5. Comparison of echocardiographic measurements among healthy group and subgroups of Sjögren's syndrome classified with ANF

| Item                       | Healthy control (Group H) | ANF       |           |
|----------------------------|---------------------------|-----------|-----------|
|                            |                           | Group AN+ | Group AN- |
| No. of cases               | 24                        | 19        | 27        |
| LAD (cm)                   | 3.1±0.4                   | 3.2±0.5   | 3.2±0.6   |
| LVDd (cm)                  | 4.4±0.4                   | 4.4±0.4   | 4.4±0.4   |
| LVT (cm)                   | 1.8±0.2                   | 2.0±0.3   | 2.1±0.3   |
| LVM (g)                    | 142±30                    | 180±41    | 185±44    |
| CI (l/min/m <sup>2</sup> ) | 2.6±0.5                   | 2.7±0.6   | 2.7±0.8   |
| mVcf (circ/sec)            | 1.2±0.2                   | 1.3±0.2   | 1.3±0.2   |
| No. of cases               | 21                        | 13        | 20        |
| IIA-MVo (msec)             | 64±14                     | 80±19     | 74±15     |
| MVo-0 (msec)               | 55±13                     | 41±18     | 44±13     |
| IIA-0 (msec)               | 119±15                    | 121±18    | 118±13    |
| MVo-0/IIA-MVo              | 0.91±0.36                 | 0.56±0.33 | 0.62±0.24 |

All values are means±SD.\* ; significant at p<0.05,\*\* ; significant at p<0.01. LAD ; left atrial dimension, LVDd ; left ventricular diastolic dimension, LVT ; left ventricular wall thickness, LVM ; left ventricular mass, CI ; cardiac index, SI ; stroke index, EF ; ejection fraction, mVcf ; mean velocity of circumferential.

Table 6. Comparison of echocardiographic measurements among healthy group and subgroups of Sjögren's syndrome classified with anti-SS-A antibodies

| Item                       | Healthy control (Group H) | SS-A      |           |
|----------------------------|---------------------------|-----------|-----------|
|                            |                           | Group SA+ | Group SA- |
| No. of cases               | 24                        | 11        | 25        |
| LAD (cm)                   | 3.1±0.4                   | 3.2±0.5   | 3.1±0.5   |
| LVDd (cm)                  | 4.4±0.4                   | 4.4±0.5   | 4.4±0.4   |
| LVT (cm)                   | 1.8±0.2                   | 1.9±0.2   | 2.1±0.3   |
| LVM (g)                    | 142±30                    | 163±31    | 183±43    |
| CI (l/min/m <sup>2</sup> ) | 2.6±0.5                   | 3.0±0.7   | 2.6±0.7   |
| mVcf (circ/sec)            | 1.2±0.2                   | 1.3±0.2   | 1.2±0.3   |
| No. of cases               | 21                        | 9         | 17        |
| IIA-MVo (msec)             | 64±14                     | 81±22     | 76±16     |
| MVo-0 (msec)               | 55±13                     | 42±18     | 43±15     |
| IIA-0 (msec)               | 119±15                    | 123±17    | 118±15    |
| MVo-0/IIA-MVo              | 0.91±0.36                 | 0.59±0.35 | 0.61±0.28 |

All values are means±SD.\* ; significant at p<0.05,\*\* ; significant at p<0.01. LAD ; left atrial dimension, LVDd ; left ventricular diastolic dimension, LVT ; left ventricular wall thickness, LVM ; left ventricular mass, CI ; cardiac index, SI ; stroke index, EF ; ejection fraction, mVcf ; mean velocity of circumferential.

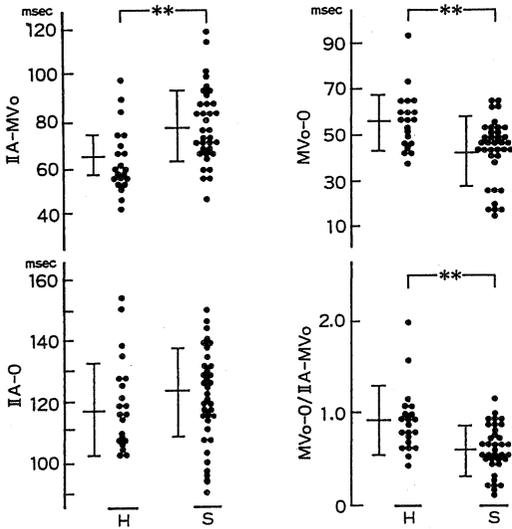


Fig. 3. Comparison of the early diastolic time intervals between healthy group and Sjögren's syndrome.  
 (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ )

0.01, C2;  $p < 0.05$ )が、各群間に差はなかった。

2) 罹病期間による分類

罹病期間と左室拡張早期時相について Table 4 に示した。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>時間: D1群・D2群・D3群の3群はいずれもH群に比して延長(D1・D3;  $p < 0.05$ , D2;  $p < 0.01$ )を示したが、各群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0時間: H群に比してD1群・D2群では短縮(D1;  $p < 0.05$ , D2;  $p < 0.01$ )し、D3群では差がなく、各群間に差はなかった。

II<sub>A</sub>-0時間: D3群ではH群・D1群・D2群に比して延長(H・D2;  $p < 0.05$ , D1;  $p < 0.01$ )していた。

MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>: D1群・D2群ではH群に比して小さく(D1;  $p < 0.05$ , D2;  $p < 0.01$ )、各群間に差はなかった。

3) 抗核抗体による分類

抗核抗体陽性の有無と左室拡張早期時相の関係を Table 5 に示した。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>時間: AN+群, AN-群ではともにH群に比して延長(AN+;  $p < 0.01$ , AN-;  $p < 0.05$ )していたが、両群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0時間: AN+群, AN-群ではともにH群に比して短縮(AN+;  $p < 0.01$ , AN-;  $p < 0.05$ )していたが、AN+群とAN-群の両群間に差はなかった。

II<sub>A</sub>-0時間: AN+群, AN-群ともH群に比して

差がなく、両群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>: AN+群, AN-群ともH群に比して小さかった(AN+・AN-;  $p < 0.01$ )が、両群間に差はなかった。

4) 抗SS-A抗体による分類

抗SS-A抗体の有無と左室拡張早期時相の関係を Table 6 に示した。

II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>時間: SA+群, SA-群ではともにH群に比して延長(SA+・SA-;  $p < 0.05$ )していたが、SA+群, SA-群の両群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0時間: SA+群, SA-群ではともにH群に比して短縮(SA+・SA-;  $p < 0.05$ )していたが、両群間に差はなかった。

II<sub>A</sub>-0時間: SA+群, SA-群ではともにH群との間に差はなく、両群間に差はなかった。

MV<sub>0</sub>-0/II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub>: SA+群, SA-群ではともにH群に比して小さかった(SA+;  $p < 0.05$ , SA-;  $p < 0.01$ )が、両群間に差はなかった。

4. 超音波ドブラ所見

弁逆流はH群では24例中3例(12.5%)に認められ、僧帽弁逆流2例, 三尖弁逆流2例であった。S群では明瞭に記録できた47例中8例(17.0%)に(僧帽弁逆流6例, 三尖弁逆流2例, 肺動脈弁逆流1例, 大動脈弁逆流2例)が認められたが、両群間に有意の差はなかった。抗核抗体・抗SS-A抗体の陽性率はH群とS群の間に有意の差を示さなかった。

考 察

1. シェーグレン症候群における心合併症

(1) 従前の知見と本研究の目的

シェーグレン症候群の心合併症については、これまでに肺高血圧<sup>7)8)13)</sup>, 心嚢液貯留<sup>14)15)</sup>があげられているほか、剖検症例の<sup>6)16)17)</sup>報告が散見されるのみで系統的な研究は全くされていなく、合併症の頻度も明らかでない。心症状の出現は膠原病の合併によるものであるとの考え<sup>18)</sup>すらみられる。

本症候群の心合併症に関する報告が乏しい点については、実際に心臓病変を合併することが少ないためなのか、あるいは心臓障害が顕性の臨床症状を現わさないsub-clinicalな程度であるためなのかを明らかにする必要がある。そこで本研究は、シェーグレン症候群患者における心臓障害の実態を明らかにするために、心臓疾患・全身性疾患の存在が確実な症例を除外した対象について、非観血的臨床検査法を用いて心臓の形態的・機能的検討を行ったものである。なお生検による心筋組織の病理学

的・免疫学的検索については、疾患の性質上実施していない。

## (2) 自己免疫の関与

膠原病および自己免疫疾患では、自己免疫機序による血管炎が直接心内膜・弁・心筋・冠動脈を障害する一次性の心病変<sup>19)</sup>と、合併する臓器障害による高血圧症、腎病変、肺病変、貧血、電解質異常などに続発する二次性の心病変<sup>20)</sup>を生じることが知られている。

シェーグレン症候群においても多彩な自己抗体が血中に認められており、とくに酸性核蛋白抗体の中で抗SS-A・SS-B抗体は本疾患に特異性が高い。Alexander et al.<sup>21)</sup>は75例のシェーグレン症候群における血管病変と自己抗体との関係を組織学的に検討し、皮膚・筋・神経などの末梢血管において56%の症例に血管炎が認められ、そのうち抗SS-A抗体陽性例が86%を占めたことから抗SS-A抗体と血管炎の間に因果関係があるという。

本研究では、対象としたシェーグレン症候群患者のうち、抗核抗体を測定された46例中19例(41.3%)、抗SS-A抗体を測定された36例中11例(30.6%)が陽性であり、これら自己抗体が心合併症に関与する可能性が推測される。

## 2. シェーグレン症候群における心病変

臨床的に顕性の心症状がない本症候群患者については心筋生検の実施が困難であるため、今回の研究は非観血的検討としたが、得られた成績の解釈には、異常所見の成因として心筋の病理学的・免疫学的所見が重要である。しかし、シェーグレン症候群にみられる心組織学的病変を多数例についてまとめた報告は、これまでにない。そこで剖検報告が行われた先人の症例<sup>16)17)</sup>と著者ら<sup>9)</sup>の自験症例について病理所見を述べる。

山際ら<sup>16)</sup>は敗血症・心不全で死亡した32歳のシェーグレン症候群剖検例について、心筋に好中球・リンパ球・形質細胞の浸潤、線維芽細胞の増生および心筋細胞の変性を認めている。また、有川ら<sup>17)</sup>は、シェーグレン症候群に甲状腺機能低下症を合併し、心筋梗塞で死亡した症例の剖検所見を報告し、冠状動脈に動脈硬化性病変に加えて円形細胞の浸潤が認められ、血管炎の存在が示唆されたと述べている。著者ら<sup>9)</sup>は、生前に心不全症状・心電図異常はなく、抗SS-A抗体が陽性の乾燥症単独型シェーグレン症候群の剖検例について、心筋組織に線維化と炎症細胞の浸潤を認めている(Fig. 4)。この症例がシェーグレン症候群における自己抗体と心病変発症との関連について、著者に関心をもたせ、今まで全く不明であったシェーグレン症候群の心臓障害について、その実態を

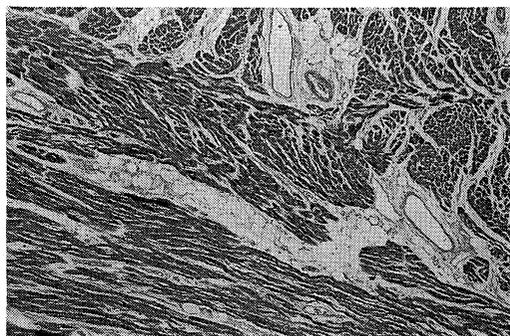


Fig. 4. The autopsy specimen showed diffuse proliferation of collagen fibers and fat tissues with small round cells. (H-E,  $\times 40$ )

解明すべく本研究を企てることとなった。

## 3. 心臓障害の臨床所見について

### (1) 心拡大

本症候群患者の胸部X線所見について心拡大の頻度を示している報告は少ない。宮脇ら<sup>18)</sup>によると、6.8%に心拡大が認められたという。著者の成績でも胸部X線上、CTRが55%以上の症例は4例(8%)と同程度の頻度に認められた。抗核抗体はこのうち1例に認められたが、抗SS-A抗体は全て陰性であった。

心拡大例が8%であったのは、本研究では心不全症状の明らかでないシェーグレン症候群患者を対象としたことによると考えられる。

### (2) 心嚢液貯留

SLEをはじめとする膠原病では全身性漿膜炎の部分症状として心嚢液の貯留が高率に認められている。その頻度はPSSで21%<sup>22)</sup>~41%<sup>23)</sup>、SLEで21%<sup>24)</sup>~45%<sup>25)</sup>である。心嚢液貯留の成因は抗原抗体複合体による免疫反応<sup>26)</sup>が考えられている。シェーグレン症候群においてはShearn<sup>14)</sup>によると、心合併症の中でも心嚢液貯留が最も高率に認められるという。さらに多量的心嚢液貯留により心タンポナーデをきたした症例<sup>15)</sup>も報告されている。

本研究では、シェーグレン症候群において、16例(32%)の症例に少量の心嚢液の貯留が認められたが自己抗体との関連は認められなかった。

### (3) 肺高血圧

膠原病では比較的高率に認められているが、シェーグレン症候群においても合併例が報告されている<sup>7)8)13)</sup>。肺高血圧の成因としてRaynaud現象による肺血管の攣縮、抗核抗体などの自己抗体の関与<sup>27)</sup>が推測されており、また肺高血圧の存在は膠原病の合併を疑う必要があるとい

う<sup>18)</sup>。

著者の成績では、胸部 X 線所見や心エコー図によって肺高血圧の疑われる症例はみられなかった。

#### 4. 心電図所見について

##### (1) ST-T 変化

膠原病の中でも SLE や結節性多発動脈炎などでは、一次性心病変として発生する冠動脈炎によって狭心症や心筋梗塞を合併すると異常 Q、ST-T 異常などの心電図変化を呈する。心膜炎の合併も高率で、低電位差・ST 上昇・T 平低下が認められる。心筋炎の合併例では ST 低下、T 平低下・陰転、不整脈、伝導障害が出現する。SLE、進行性全身性硬化症、結節性多発動脈炎は高血圧症を高率に合併し、その二次性心病変として左室肥大、ST-T 変化を呈する。また肺性心や肺高血圧を合併すると右房負荷・右室肥大を呈してくる。膠原病では、このように高率に心電図異常を伴うが、いずれも非特異的な変化であることが多い。

一方シェーグレン症候群では、一次性心病変として心電図異常を呈したとされる症例の報告はない。シェーグレン症候群は尿管機能障害の合併によって遠位尿管性アンダーシスをきたしやすく、そのために低カリウム血症を生じて ST 低下や T 平低下などの二次性心電図異常を呈することがあるという<sup>28)</sup>。

本研究ではシェーグレン症候群患者 50 例中 22 例(44%)に心電図異常が認められ、そのうち 12 例(24%)が ST-T 異常、3 例(6%)が QT 延長であった。これらの対象症例が電解質異常を伴っておらず、また運動負荷試験で変化を示さないで虚血性心疾患の合併も否定される。ST-T 異常を示した患者 12 例のうち 5 例に抗核抗体が、2 例に抗 SS-A 抗体が陽性であったが、心電図異常と自己抗体の関連についてはさらに免疫病理学的検討が必要である。

##### (2) 伝導障害・不整脈

SLE や全身性進行性硬化症では伝導障害・不整脈が高率に合併する<sup>29)30)</sup>が、シェーグレン症候群における頻度は明らかでない。シェーグレン症候群の母親から出生した新生児に完全房室ブロックが認められた症例が報告<sup>31)</sup>されており、その原因として、胎盤を通過した母体の抗核抗体や抗 SS-A 抗体によって胎児の刺激伝導系に炎症性変化が生じて、特殊心筋に線維化が生じるためと考えられている。Scott et al.<sup>32)</sup>も、先天性心ブロックと抗 SS-A 抗体の間に関連があるとし、シェーグレン症候群における伝導障害の発症に抗 SS-A 抗体の関与が大きいという。

著者の成績では伝導障害は完全右脚ブロック 1 例、PQ

延長が 1 例に認められたが、自己抗体との関連は認められなかった。

#### 5. 心機能について

##### (1) 左室収縮能

膠原病については左室収縮能の低下を指摘する報告が多い<sup>33)34)</sup>。しかし、慢性関節リウマチについて左室拡張終期径の増大は認められるが心機能は保持されていたという報告<sup>35)</sup>、多発筋炎・皮膚筋炎では後負荷の減少によって高拍出状態がみられるという報告<sup>36)</sup>もあり、心機能への影響は原疾患の種類によって異なるようである。

本研究における著者の測定では心収縮能に関するいずれの指標についてもシェーグレン症候群は対照群と有意の差を示さず、心収縮能には低下をきたしていないと考えられる。

##### (2) 左室拡張期特性

肥大型心筋症、高血圧性心疾患において心不全症状がなく、心収縮能の低下が認められない段階で、すでに心収縮能低下に先行して左室拡張期特性の障害がみられており<sup>37)</sup>、心機能低下の早期診断に左室拡張特性の観点からの評価が行われている。しかし、従来拡張期特性の評価には、観血的方法による左室の圧・容積関係の検討が必要とされるために、拡張期特性に関する研究は非常に少なかった。近年、心エコー図法の進歩によって非観血的に拡張期早期時相の検討が可能となってきた。左室拡張特性の指標としては大動脈閉鎖点 II<sub>A</sub> から心尖拍動図における 0 点までの時間が用いられている。

本研究では拡張早期時相をさらに、II<sub>A</sub> から僧帽弁開放開始点 MV<sub>0</sub> までの時間 (II<sub>A</sub>-MV<sub>0</sub> 時間) すなわち等容弛緩期 (IRT) と僧帽弁開放開始点 MV<sub>0</sub> から心尖拍動図 0 点までの時間 (MV<sub>0</sub>-0 時間) に区分しシェーグレン症候群の心機能を解析した。心尖拍動図の 0 点は左室内圧の最下点と時相の一致が認められているので MV<sub>0</sub>-0 時間は僧帽弁が開放し、左房から左室に血液の流入が開始し左室内圧が最下点に至るまでの時間である。

IRT はシェーグレン症候群では対照群に比して延長を示した。IRT は左室の伸展性、大動脈切痕圧および左房圧によって規定されるが、シェーグレン症候群では対照群に比して拡張期血圧は差がなく、心エコー図指標において左房径の拡大が認められないことから IRT の延長は左室伸展性の低下によるものと考えられる。

MV<sub>0</sub>-0 時間は心肥大を伴う高血圧症や肥大型心筋症では延長するといわれている<sup>38)</sup>。しかし肥大型心筋症において心肥大が軽度の場合には、拡張極早期の時相のみ障害され、拡張中期にはむしろ速い速度で拡張し、その結果拡張早期全体としての平均拡張速度は正常を示すが、

肥厚が進行すると拡張早期時相全体にわたって拡張期特性が障害されてくることが認められている<sup>39)</sup>。

本研究ではシェーグレン症候群において IRT は延長し、左室拡張障害が認められるが、 $MV_0-0$  時間はむしろ短縮しており、これは心肥大の程度が軽度であることによると推測される。以上のことから、著者は臨床的に心機能低下の徴候がみられない場合でもシェーグレン症候群において左室拡張特性の障害がすでに存在していることを示し、全身性病変の一つとして心病変に対する観察が必要であると考えた。さらに左室拡張期特性の障害とその背景因子の関係について検討を加えた。

合併症：乾燥症単独群(C1群)では IRT の延長と、 $MV_0-0$  時間の短縮が、膠原病合併症群(C2群)では  $MV_0-0$  時間の短縮が、自己免疫疾患合併群(C3群)では IRT の延長がめられた。シェーグレン症候群では乾燥症単独でも IRT の延長と  $MV_0-0$  時間の短縮が認められ左室の伸展性が低下しているものと考えられた。

罹病期間：罹病期間が 72 カ月以上の D3 群では対照群および他の 2 群に比して  $II_A-0$  は延長していた。IRT と  $MV_0-0$  時間は他の群と有意の差を示さなかったが増大傾向にあり、罹病期間の長い症例ほど左室拡張障害が高度であることを示唆した。

自己抗体：抗核抗体・抗 SS-A 抗体の有無と拡張期特性の間に明らかな関係はみられなかった。これは本症候群の活動性の程度よりも、罹病期間が左室拡張期特性に影響を及ぼしているためと考えられた。

### (3) 形態指標

慢性関節リウマチでは左室拡張終期径の増大といった形態的異常が認められるという報告<sup>35)</sup>がある。著者の成績ではシェーグレン症候群において左房径・左室拡張終期径は対照群と差がなかった。しかし左室壁厚・左室心筋重量はシェーグレン症候群では対照群に比して増大を示し、自己免疫疾患合併群では乾燥症単独群に比してより大であった。心筋壁の肥厚の程度は軽度ではあるが、左室拡張期特性に対して影響を及ぼしているものと思われる。

### (4) 弁逆流

僧帽弁逆流の頻度は健常者において心エコー図検査で 8%、SLE では 59%である<sup>40)</sup>が、形態的異常は認められていない。

本研究では弁逆流の頻度はシェーグレン症候群で 17.0%に認められるが、健常対照群の 12.5%と有意な差はなかった。また心エコー図で弁に形態的異常がない健常者において高率に弁逆流が認められている<sup>41)</sup>ことから本症候群では器質的弁障害をきたしていないと考えら

れる。

以上、シェーグレン症候群における主たる心障害は LVT と LVM の増大ならびに IRT の延長と  $MV_0-0$  時間の短縮で表現される拡張期特性の異常といえる。検討した背景因子との関係からみると、この異常は、一部罹病期間の影響を受けるのみでその他の要因との関係がなかった。ことに本症の本態と関係が深いと考えられる自己抗体の有無とも関係がなかったことは、この異常が、多要因の影響による二次的变化である可能性を示唆している。この点について結論を得るためには今後さらに多くの免疫病理学的知見の集積が必要と考える。

## 結 語

本研究ではシェーグレン症候群の予後を改善させる一助として心病変を明確にするため、シェーグレン症候群患者 50 例を対象として非観血的方法により心臓の形態・機能を明らかにし、さらに罹病期間・合併症・抗核抗体・抗 SS-A 抗体などの背景因子との関連について検討した。

1. 心電図異常は ST-T 異常、QT 延長などが 22 例 (44%) に認められたが、特異的な異常所見はなかった。
2. 左室収縮能の低下はみられなかった。
3. 左室壁厚 LVM は増大しており、左室拡張期特性の障害として IRT の延長と  $MV_0-0$  時間の短縮が認められ、罹病期間の長い症例ほどその程度が大であったが合併症・抗核抗体・抗 SS-A 抗体との関連は認められなかった。
4. 少量の心嚢液貯留が 16 例 (32%) の症例に認められた。
5. シェーグレン症候群のうち、抗核抗体は 46 例中 19 例に、抗 SS-A 抗体は 36 例中 11 例に認められたが左室収縮能、左室拡張期特性との関連は認められなかった。

シェーグレン症候群における心障害は左室心筋壁厚と左室心筋重量の増大ならびに IRT の延長と  $MV_0-0$  時間の短縮で表現される拡張期特性の異常といえる。この異常は、一部罹病期間の影響を受けるのみで自己抗体、その他の要因とは関係がなく、多要因の影響による二次的变化である可能性の大きいことを示している。

## 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耳鼻咽喉科学講座松永 喬教授ならびに病態検査学講座中野 博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紘講師に感謝します。

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。

本論文の要旨は、第85回日本内科学会講演会(昭和63年4月2日、仙台)において発表した。

## 文 献

- 1) **Sjögren, H.** : Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Trannendrüsen). *Acta Ophthalmol.* **11**(Supple. 2) : 1, 1933.
- 2) 大藤 眞 : Sjögren症候群. *内科* **38** : 373, 1976.
- 3) **Tsianos, E. V., Hoofnagle, J. H., Fox, P. C., Margaret, A., Jones, E. A., Schafer, D. F. and Moutsopoulos, H. M.** : Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **11** : 730, 1990.
- 4) **Talal, N. T., Zisman, E. and Schur, P. H.** : Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **11** : 774, 1968.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 後藤敏夫, 秋月哲史, 半田俊之介, 酒井 隆, 赤石誠, 山崎 元, 中村芳朗, 秋月正史 : 肺高血症を伴ったSjögren症候群の1例. *呼と循* **31** : 1011, 1983.
- 8) 河野祐子, 宮坂信之, 西戸孝昭, 奥田正治 : 顕著なRaynaud現象と肺高血症(広汎な肺動脈血栓)を伴ったSjögren症候群の剖検例. *内科* **42** : 341, 1978.
- 9) 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班 : 昭和52年度研究業績集. p3, 1977.
- 10) 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班 : 昭和53年度研究業績集. p19, 1978.
- 11) **Devereux, R. B. and Reichek, N.** : Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* **55** : 613, 1977.
- 12) **Teichholz, L. E., Kreulen, T., Herman, M. V. and Gorlin, R.** : Problems in echocardiographic volume determinations : Echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* **37** : 7, 1976.
- 13) 舟山直樹, 羽根田俊, 山下裕久, 飛世克之, 坂井英一, 小野寺壮吉 : 肺高血症を伴ったSjögren症候群の1例. *呼と循* **32** : 415, 1984.
- 14) **Shearn, M. A.** : Sjögren's Syndrome. *Med. Clin. North Am.* **61** : 271, 1977.
- 15) **Mohri, H., Kimura, M., Ieki, R., Morisaki, T., Shimada, K., Miwa, S., Mori, S. and Yokohari, R.** : Cardiac tamponade in Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* **13** : 830, 1986.
- 16) 山際裕史, 明田昌三, 新谷宇一郎, 坂倉康夫 : Sjögren症候群の1剖検例. *内科* **27** : 189, 1971.
- 17) 有川 卓, 斎藤慎太郎, 塩路隆治, 桜田俊朗, 岡辺治男, 向田武夫 : 心筋梗塞で死亡したSjögren症候群を伴う甲状腺機能低下症. *医学のあゆみ* **92** : 493, 1975.
- 18) 宮脇昌二, 平木祥夫 : シェーグレン症候群における心・肺病変. *最新医学* **40** : 797, 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) 阿部圭志, 宮崎青爾, 日下 隆, 小野寺清寿 : 厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班, 1976年度研究報告書. p261, 1976.
- 21) **Alexander, E. L., Arnett, F. C., Provost, T.T. and Stevens, M. B.** : Sjögren's syndrome : Association of anti-Ro(SS-A)antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyper-reactivity. *Ann. Intern. Med.* **98** : 155, 1983.
- 22) **Gottdiener, J. S., Moutsopoulos, H. M. and Decker, J. L.** : Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. *Am. J. Med.* **66** : 391, 1979.
- 23) **Smith, J. W., Clements, P. J., Levisman, J., Furst, D. and Ross, M.** : Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). *Am. J. Med.* **66** : 28, 1979.
- 24) **Klinkhoff, A. V., Thompson, C. R., Reid, G. D. and Tomlinson, C. W.** : M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.* **253** : 3273, 1985.

- 25) Ito, M., Kagiya, Y., Omura, I., Hiramatsu, Y., Kurata, E., Kanaya, S., Ito, S., Fujino, S., Kusaba, T. and Jimi, S.: Cardiovascular manifestation in systemic lupus erythematosus. *Jpn. Circ. J.* **43**: 985, 1979.
- 26) Quismorio, F. P.: Immune complexes in the pericardial fluid in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* **140**: 112, 1980.
- 27) Rich, S., Kieras, K., Hart, K., Groves, B. M., Stobo, J. D. and Brundage, B. H.: Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **8**: 1307, 1986.
- 28) 石川兵衛, 吉田和正, 籠島 忠, 土肥和紘: Sjögren 症候群と循環系. *循環器科* **19**: 203, 1986.
- 29) Bharati, S., Fuente, D.J., Kallen, R. J., Freij, Y. and Lev, M.: Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block. *Am. J. Cardiol.* **35**: 299, 1975.
- 30) Lev, M., Landowne, M., Matchar, J. C. and Wagner, J. A.: Systemic scleroderma with complete heart block. *Am. Heart J.* **72**: 13, 1966.
- 31) McCormack, G. D. and Barth, W. F.: Congenital complete heart block with maternal primary Sjögren's syndrome. *South Med. J.* **78**: 471, 1985.
- 32) Scott, J. S., Maddison, P.J., Taylor, P. V., Esscher, E., Scott, O. and Skinner, R.P.: Connectivetissue disease, antibodies to ribonucleo-protein, and congenital heart block. *N. Engl. J. Med.* **309**: 209, 1983.
- 33) Strauer, B. E., Brune, I., Schenk, H., Knoll, D. and Perings, E.: Lupus cardiomyopathy; Cardiac mechanism, hemodynamics, and coronary blood flow in uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **92**: 715, 1976.
- 34) Alpert, M. A., Goldberg, S.H., Singsen, B. H., Durham, J.B., Sharp, G. C., Ahmad, M., Madigan, N. P., Hurst, D. P. and Sullivan, W. D.: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* **68**: 1182, 1983.
- 35) 布川 徹, 松田恵三郎, 金沢正晴, 高橋 誠, 鈴木敏巳: 慢性関節リウマチの心機能. *内科* **57**: 1144, 1986.
- 36) Babka, J. C. and Pepine, C. J.: Hyperkinetic cardiovascular state in polymyositis. *Chest* **64**: 243, 1973.
- 37) 荒木 肇, 小林曾祐一, 金 善江, 葛西正好, 長村芳光, 鎌倉充夫, 荒川迪生, 平川千里: Dual beam echocardiography による等容弛緩時間の評価. *心臓* **21**: 531, 1989.
- 38) Shaver, J. A. and Rahko, P. S.: Progress in cardiology. LEE & FEBIGER, Philadelphia, p51, 1986.
- 39) 林 千治, 前田和夫, 永井恒雄, 渡辺賢一, 矢沢良光, 荒井 裕, 柴田 昭: 肥大型心筋症の左室径および左室自由壁壁厚の収縮・拡張動態の特徴. *Jpn. J. Med. Ultrasonics* **13**: 157, 1986.
- 40) 島本博幸, 岡本光師, 佐倉英一郎, 横手祐司, 橋本正樹, 山形東吾, 網岡英世, 高橋路子, 土岡由紀子, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 片岡和洋: 全身性エリテマトーデスにおける左室流入動態および僧帽弁逆流の評価. *呼と循* **35**: 1159, 1987.
- 41) Akasaka, T., Yoshikawa, J., Yoshida, K., Okumachi, F., Koizumi, K., Shiratori, K., Takao, S., Shakudo, M. and Kato, H.: Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* **76**: 262, 1987.