

## 症 例

## 胸水貯留を呈したシェーグレン症候群の1例

田中 明<sup>1,2)</sup> 東田 有智<sup>3)</sup> 福岡 正博<sup>3)</sup> 中島 重徳<sup>4)</sup>

**要旨:** 症例は45歳の女性で、発熱を主訴に当科へ入院。全身の皮膚に円形の紅斑が認められ、経過中に両側の胸水をきたした。血清および胸水中の抗核抗体、RA因子、抗SS-A抗体と抗SS-B抗体が陽性であった。涙液減少所見と口唇生検の組織所見からシェーグレン症候群と診断した。胸水はリンパ球優位の滲出液であり、シェーグレン症候群に伴う胸膜病変と考えられたが、報告は少なくまれである。ステロイドの投与により良好な治療経過が得られた。膠原病に伴う胸水の鑑別にシェーグレン症候群も念頭におくべきであると考えられた。

**キーワード:** シェーグレン症候群, 胸水

Sjögren's syndrome, Pleural effusion

## 緒 言

シェーグレン症候群 (Sjögren syndrome; SjS) は、眼や口腔の乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患であり、病理組織学的には、涙腺や唾液腺などの腺組織における慢性炎症を特徴とする。本症候群の約半数は、他の膠原病を伴っており、これらの症例は二次性 SjS と分類される。腺外病変には間質性肺炎などの肺病変を合併することが知られているが、胸水貯留の報告は少ない。今回我々は乾燥症状を伴わずに発熱を主訴とし、両側胸水貯留を呈したシェーグレン症候群の症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例: 45歳, 女性。

主訴: 発熱。

既往歴: 43歳時両頸部リンパ節炎にて内服治療を受けたが原因は不明。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: なし。

現病歴: 平成10年2月初旬より37日の発熱が出現し、近医受診し加療するも原因不明で症状改善せず、2月12日には39度の発熱と全身に円形の紅斑が出現したために2月17日当院を受診し、同日入院となった。関

節痛、乾燥症状、呼吸器症状は認めなかった。

身体所見: 身長151cm, 体重53kg, 体温39.1℃, 脈拍96/分, 血圧110/70mmHg。結膜に貧血, 黄疸なし。両側頸部に約2cm大の圧痛を伴わないリンパ節を触知した。心雑音, ラ音を聴取せず。腹部触診異常なし。左前腕, 腹部, 両大腿部に約1cm大の淡赤色の円形紅斑を認めた。ばち状指, チアノーゼなし。

入院時検査所見 (Table 1): 白血球数は正常であったが、赤沈値の亢進とCRPの上昇が認められた。また、高ガンマグロブリン血症, RA因子, 抗核抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体が陽性であった。尿定性検査で蛋白2+と潜血1+を認めたが、沈渣で円柱などの異常所見はなかった。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1) では肺野に異常はなく、胸水を示唆する所見もみられなかった。

入院経過: 連日39度の発熱がみられ、抗生物質を投与しながら原因検索を進めた。皮膚科受診し、円形紅斑の原因は感染症か膠原病の疑いと診断された。入院2日後の胸部CTでは両側に少量の胸水を認めたが、肺野には明らかな病変はみられなかった。抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体が陽性の結果を得て、シェーグレン症候群を疑い精査を進めた。Schirmer試験は陽性であり、口唇生検 (Fig. 2) で腺房, 導管は萎縮しており、間質にはリンパ球がびまん性に浸潤していてシェーグレン症候群に矛盾しない所見を得た。皮膚所見は自然に消退傾向にあったが、シェーグレン症候群にみられる環状紅斑に矛盾しないと考えられた。しかし2月27日の胸部X線像 (Fig. 3) で両側胸水の増加を認め、胸腔穿刺を施行した。胸水の性状はリンパ球多数で好中球少数の炎症性胸水であり、細胞診や細菌学的検査は陰性であった。また、胸

〒596 8522 岸和田市磯上町4-22-38

<sup>1)</sup>岸和田徳洲会病院呼吸器内科

<sup>2)</sup>現 国立姫路病院内科

<sup>3)</sup>近畿大学医学部第4内科

<sup>4)</sup>近畿大学医学部奈良病院

(受付日平成12年1月6日)

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	5,500 / $\mu$ l	GOT	26 IU/l	RA	( + )
Neu	83 %	GPT	16 IU/l	RAPA	$\times$ 160
Lym	12 %	LDH	516 IU/l	ANA	$\times$ 320
Mo	5 %	CPK	87 IU/l	Anti SS-A Ab	$\times$ 16
RBC	$396 \times 10^4$ / $\mu$ l	Amy	165 IU/l	Anti SS-B Ab	$\times$ 8
Hb	12.4 g/dl	BUN	12 mg/dl	Anti DNA Ab	4 IU/ml
Plt	$14.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.9 mg/dl	LE cell	( - )
ESR	95 mm/hr	CRP	18.3 mg/dl	Urinalysis	
TP	7.7 g/dl	IgG	1,810 mg/dl	Protein	2+
Alb	48.0 %	IgA	223 mg/dl	OB	1+
1	4.6 %	IgM	135 mg/dl	Sugar	-
2	12.9 %	C3	72 mg/dl		
	8.1 %	C4	18 mg/dl		
	25.8 %	CH <sub>50</sub>	28.6 U/ml		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission. There were no abnormal findings.



Fig. 3 Chest X-ray film taken on eleventh day of admission. Increased pleural effusion can be seen bilaterally.

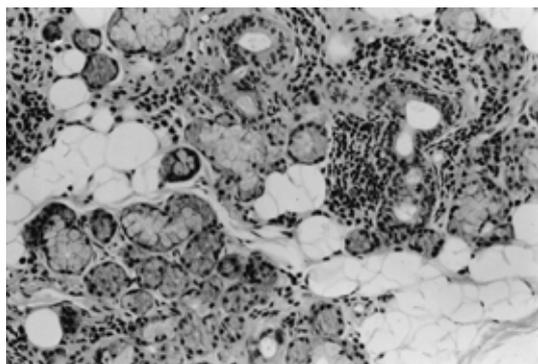


Fig. 2 A lip biopsy specimen showing lymphocyte infiltration around the salivary gland ducts and atrophic acini.

ン症候群の胸膜病変，皮膚病変と考え，3月2日よりプレドニゾロン 40 mg/日の投与を開始したところ，翌日より解熱し，プレドニゾロン投与 10 日後の胸部単純 X 線像では胸水は消失していた。プレドニゾロンを漸減し，現在 5 mg/日であるが，胸水の再貯留は認めていない。

### 考 察

シェーグレン症候群 (SjS) は口唇や耳下腺をはじめ全身の外分泌腺にリンパ球の浸潤をきたす自己免疫疾患である。本症の約半数は慢性関節リウマチ，全身性ループスエリテマトーデス，全身性硬化症などの他の膠原病を伴っており，これらの症例は二次性と分類される。本症に合併する肺病変はリンパ球主体の細胞浸潤を特徴とする lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) や pseudolymphoma，悪性リンパ腫が報告されている<sup>1,2)</sup>が，胸

水中の抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体が陽性であった (Table 2)。以上の所見より乾燥症状は欠くが，シェーグレ

Table 2 Laboratory findings of pleural effusion

Sp.gr.	1.027	ADA	48.5 IU/l
Cell counts	2,600 / $\mu$ l	RAPA	$\times 80$
	lymphocytes	ANA	$\times 320$
Protein	3.5 g/dl	Anti SS-A Ab	$\times 16$
LDH	401 IU/l	Anti SS-B Ab	$\times 4$
Amylase	91 IU/l	CH <sub>50</sub>	< 10 U/ml
Glucose	129 mg/dl	C3	15 mg/dl
Cytology	negative	C4	2 mg/dl
Culture	negative		

膜病変の報告はまれである。宮脇ら<sup>3)</sup>は 88 例の SjS 患者のうち 42 例 (47.7%) に呼吸器病変を合併し、そのうち SLE を合併した 1 例 (1.1%) のみ胸水貯留を認めたと報告している。また、Papathanasiou ら<sup>4)</sup>は、二次性 SjS では 26 例中 2 例 (8%) に胸水を認めただのに対して、原発性 SjS では 40 例中 1 例も認められなかったと報告している。文献検索した限りにおいて、原発性 SjS に胸水貯留を認めたとの症例の論文は 6 例と極めてまれである (Table 3)。

自験例では発熱を主訴とし、紅斑を伴っていたことより膠原病を疑ってはいたが、乾燥症状がないことから SjS を積極的に考えていなかった。しかし、血清学的検査結果の中で念のため測定した抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体が陽性の結果を得てから SjS を強く疑った。そして涙液減少所見と小唾液腺生検結果から SjS の診断に至った。

しかし自験例の SjS が原発性か二次性かの確定は困難であった。抗 SS-B 抗体は、原発性 SjS の 20~30% に検出され、疾患特異性が高いとされる<sup>13)</sup>。しかし、SLE にも 5~10% に検出され、本抗体陽性の SLE には高率に SjS (二次性) を合併するという<sup>13)</sup>。

自験例では抗核抗体陽性、末梢血リンパ球減少、漿膜炎の 3 項目が SLE の診断基準に含まれる。さらに、乾燥症状を欠いていること、環状紅斑に対する組織診断がなされていないこと、また蛋白尿の原因が不明であり、SLE が関与している可能性を否定できず、原発性 SjS

との診断には至らなかった。

また胸水貯留がみられたため、胸水検査からも診断的アプローチを平行しておこなった。胸水の性状はリンパ球優位の滲出液であり、血清学的検査では、抗核抗体、RA 因子、抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体が陽性であった。以上の結果は膠原病に伴う胸膜炎を強く疑わせる所見であり、その代表的な疾患は、SLE と RA である。RA の胸水では、糖の値が 30 mg/dl 以下であることが特徴とされる。また男性に多くみられ、関節炎の発症後に合併してくること<sup>11)</sup>など臨床所見は自験例に合致せず、RA に合併した胸膜炎は否定的であった。SLE の胸水の特徴は、リンパ球優位であり、抗核抗体が 160 倍以上または血清値以上であること<sup>12)</sup>、pH や糖の値は正常で LDH 値は 500 IU/L 以下であるとされる<sup>11)</sup>。また胸水中の LE テストが陽性であればさらに疑いは強い<sup>12)</sup>とされるが未検査である。自験例では SLE の胸水所見に共通点があるが、抗 SS-B 抗体陽性は SjS を強く示唆する所見であった。

原発性 SjS の胸水所見に関して、症例報告を検討すると (Table 3)、リンパ球優位の炎症性胸水であり、胸膜生検が施行された症例でも非特異的な炎症所見であるが、リンパ球浸潤を特徴としている<sup>7,8,10)</sup>。また、胸水中抗 SS-B 抗体は測定された 3 例中 1 例に陽性であった<sup>7)</sup>。

Kawamata ら<sup>10)</sup>は胸膜に浸潤したリンパ球は主として T 細胞であり、胸水中のリンパ球は血清に比べて CD4+ の細胞が優位であったと報告している。また蛋白濃度が血清よりも低いのに、RA 因子や抗 SS-A 抗体、免疫複合体の値が胸水中の方が高値を示し、一方で補体値は低値であったという。この所見より、自己抗体と免疫複合体の産生や補体の活性化や消費といった免疫応答が胸腔局所において発現したと考察している。自験例においても、蛋白濃度は血清の半分以下であり、抗核抗体と抗 SS-A 抗体が両者で同じ値であること、抗 SS-B 抗体が血清の半分ではあるが検出されたこと、補体値が胸水で優位に低値であることなど Kawamata らの報告と一致する

Table 3 A review of primary Sjögren's syndrome

Author	Age, sex	Sicca symptom	Chief complaint	ANA		Anti SS-A		Anti SS-B		PE cells
				serum	PE	serum	PE	serum	PE	
Alvarez-Sala	64, F	+	chest pain	+	ND	-	ND	+	ND	lym.
Kashihara	40, F	+	fever	80	ND	64	ND	8	ND	lym.
Ogihara	62, M	-	fever	40	ND	4	4	8	8	lym.
Inoue	73, F	+	dyspnea	160	80	-	-	-	-	lym.
Suzuki	53, F	+	cough	160	ND	+	ND	+	ND	ND
Kawamata	70, M	- +	cough	1,280	ND	+	+	-	-	lym.

PE: pleural effusion ND: not described lym: lymphocytes

ものと考えられた。

治療はプレドニゾロンの投与が一般的であるが、その投与量は合併する間質性肺炎や心嚢液貯留例などでは多く、他に合併症がなければ30ないし40 mg/日で開始されている<sup>7)10)</sup>。ステロイドに対する反応は良好であるが、減量中に再貯留をきたした症例も報告されている<sup>10)</sup>。自験例では現在5 mg/日まで減量できたがSLEを合併している可能性があり、胸水のみならず全身症状に注意しながら慎重な経過観察が必要であると考えられた。

謝辞：診療に協力頂いた岸和田徳洲会病院内科の梅田恭子先生と岩田恵典先生、病理の筑後孝章先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第11回日本アレルギー学会春季臨床大会にて発表した。

## 文 献

- 1) Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM: Respiratory manifestations in primary Sjögren syndrome. A clinical, functional, and histological study. *Chest* 1985; 88: 226-229.
- 2) Striman CV, Rosenow EC, Divertie MB, et al: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-361.
- 3) 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* 1985; 40: 797-801.
- 4) Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, et al: Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986; 90: 370-374.
- 5) Alvarez-sala R, Sanchez-Toril F, Garcia-Martinez J, et al: Primary Sjögren syndrome and pleural effusion. *Chest* 1989; 96: 1440-1441.
- 6) 柏原光介, 岸 厚次, 成島勝彦, 他: 両側胸水を伴う間質性陰影を呈した一次性 Sjögren 症候群の一症例. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1325-1329.
- 7) Ogiwara T, Nakatani A, Ito H, et al: Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med* 1995; 34: 811-814.
- 8) 井上利彦, 伊藤祐司, 松崎泰之, 他: 両側大量胸水を合併した原発性潜在性 Sjögren 症候群の一例. *四国医誌* 1996; 52: 68-74.
- 9) Suzuki H, Hickling P, Lyons CBA: A case of primary Sjögren's syndrome, complicated by cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *British J Rheumatol* 1996; 35: 72-75.
- 10) Kawamata K, Haraoka H, Hirohata S, et al: Pleurisy in primary Sjögren's syndrome: T cell receptor  $\beta$ -chain variable region gene bias and local autoantibody production in the pleural effusion. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 193-196.
- 11) Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE: Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-752.
- 12) Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al: Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718.
- 13) 三森経世: 膠原病検査の進歩と病態解明 5. 抗リボ核蛋白抗体. *日内会誌* 1998; 87: 2414-2420.

## Abstract

### A Case of Sjögren's Syndrome with Pleural Effusion

Akira Tanaka<sup>1,2)</sup>, Yuji Tohda<sup>3)</sup>, Masahiro Fukuoka<sup>3)</sup> and Shigenori Nakajima<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Disease, Kishiwada Tokusyukai Hospital, Osaka, Japan

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital

<sup>3)</sup>Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

<sup>4)</sup>Nara Hospital, Kinki University School of Medicine

A 45-year-old woman was admitted to our hospital because of a fever. A round erythema was noted on the skin, suggesting collagen disease. Bilateral pleural effusion developed during hospitalization, and serum and pleural effusion were positive for antinuclear antibody, RA factor, anti-SS-A antibody, and anti-SS-B antibody. A diagnosis of Sjögren's syndrome was made on the basis of reduced lacrimation and the histological findings in a biopsy specimen from the lip. The cells in the pleural effusion were predominantly lymphocytes, and so a pleural lesion associated with Sjögren's syndrome was suspected, but reports of this condition have been scarce. Good therapeutic results were obtained by corticosteroid administration. Sjögren's syndrome should be considered in the differential diagnosis of pleural effusion associated with collagen disease.