

●症 例

急速に呼吸不全が進行した原発性シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎の1例

成瀬代士久¹⁾ 乾 直輝¹⁾ 安井 秀樹¹⁾ 柄山 正人¹⁾ 山崎 佐和¹⁾
 村松江里子¹⁾ 右籐 智啓¹⁾ 森田 悟¹⁾ 土屋 智義¹⁾ 中野 豊¹⁾
 榎本 紀之²⁾ 妹川 史朗²⁾ 須田 隆文²⁾ 千田 金吾²⁾

要旨：症例は72歳女性。乾性咳嗽と労作時呼吸困難を主訴に受診。胸部単純X線で両下肺野の網状影と肺野の縮小を認めた。血液検査でKL-6、 γ グロブリンの上昇を認め、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が陽性。口唇生検などより原発性シェーグレン症候群と診断した。肺病変については胸腔鏡下肺生検を施行し、シェーグレン症候群に伴う間質性肺炎と診断した。生検後、呼吸不全の急激な悪化を認め、ステロイドと免疫抑制剤による治療を実施したが奏効せず永眠した。シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎で急性増悪をきたすものは稀であり報告した。

キーワード：シェーグレン症候群，間質性肺炎，急性増悪

Sjogren's syndrome, Interstitial pneumonia, Acute exacerbation

はじめに

シェーグレン症候群は主に中年女性に好発し、乾乾性角結膜炎および口腔内乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患で、リンパ球を主体とした細胞浸潤により外分泌腺に慢性炎症を引き起こす。腺外病変として間質性肺炎を含め多彩な肺病変を合併する¹⁾²⁾が、進行は緩徐で急速に進行することは稀である³⁾⁴⁾。今回、急速に呼吸不全が進行した原発性シェーグレン症候群に伴う間質性肺炎を経験したので報告する。

症 例

症例：73歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難，乾性咳嗽。

既往歴：70歳時より高血圧にて内服治療中。

生活歴：喫煙歴なし。63歳から5年間病院のランドリーに勤務。

現病歴：平成13年ごろより眼の乾燥感を自覚していた。平成16年12月頃より乾性咳嗽を認め、平成17年1月に近医受診し感冒薬を処方されたが、咳嗽は改善せず労作時呼吸困難を伴うようになったために当院を紹介受診した。胸部単純X線写真で両下肺野の網状影と肺野の縮小を認め、精査目的にて2月6日当院入院となっ

た。

入院時現症：身長145cm，体重49kg，体温36.3℃，血圧112/60mmHg，脈拍72回/分，整。貧血，黄疸，浮腫，ばち指を認めず。レイノー症状なし。表在リンパ節および甲状腺は触知せず。胸部聴診上，両背下部にfine crackleを聴取した。皮膚，腹部ならびに神経学的に異常所見を認めず。

入院時検査所見：血液検査では白血球数ならびに分画，肝腎機能に異常を認めず。 γ グロブリン，IgGの上昇を認めた。抗核抗体640倍，抗SS-A抗体256倍以上，抗SS-B抗体32倍といずれも高値であったが，それ以外に検索した範囲内で自己抗体は全て陰性であった。血清KL-6は1,150U/mlと高値。呼吸機能検査では拘束性障害とDL₅₀の低下を認めた（Table 1）。

画像所見：胸部単純X線では肺野の縮小と中下肺野を中心とした粒状網状影を認めた（Fig. 1）。胸部CTでは両側中下葉の胸膜直下に網状影を認め，散在性にすりガラス影を呈する部分もあった（Fig. 2）。明らかな牽引性気管支拡張や蜂窩肺は認められなかった。

入院後経過：口腔内乾燥の自覚症状，抗SS-A，SS-B抗体が陽性であったことよりシェーグレン症候群の存在が疑われた。Rose-bengal試験，Schirmer試験陽性で乾乾性角結膜炎の所見が確認され，口唇生検にて小唾液腺内にリンパ球の浸潤を認めた。他の膠原病を認めず，原発性シェーグレン症候群と診断した。画像所見で認められた肺病変について気管支鏡検査を実施したが，気道粘膜炎の肉眼所見は正常で，その他有意所見を認めなかった。睡眠や会話を妨げるほどの咳嗽があり呼吸困難の進行も

〒433-8558 静岡県浜松市三方原町 3453

¹⁾聖隷三方原病院呼吸器内科

²⁾浜松医科大学第2内科

（受付日平成17年11月7日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	6,700/ μ l	CRP	0.2 mg/dl
Neut	77.5%	KL-6	1,150 U/ml
Eos	1.0%	IgG	4,166 mg/dl
Bas	0.3%	IgA	1,290 mg/dl
Lym	16.1%	IgM	65 mg/dl
Mon	5.1%	ANA	640×
RBC	363 \times 10 ⁴ / μ l	P-ANCA	< 10 EU
Hb	11.5 g/dl	RF	41 U/ml
Plt	25.5 \times 10 ⁴ / μ l	Anti SS-A Ab	> 256×
Biochemistry		Anti SS-B Ab	32×
TP	9.1 g/dl	Anti Jo-1 Ab	(-)
Alb	3.8 g/dl	Arterial blood gas analysis	
T-Bil	0.8 mg/dl	pH	7.407
GOT	48 IU/l	PaO ₂	81.3 Torr
GPT	26 IU/l	PaCO ₂	38.3 Torr
LDH	251 IU/l	Pulmonary function test	
ALP	196 IU/l	FVC	1.78 L
CPK	182 IU/l	%FVC	78.6%
UA	6.9 mg/dl	FEV ₁	1.46 L
BUN	22 mg/dl	FEV ₁ %	82.0%
Crt	0.9 mg/dl	DLCO	32.3%
Na	135 mEq/l		
K	4.7 mEq/L		
Cl	100 mEq/L		



Fig. 1 Chest radiograph obtained on admission, showing reticular opacities and volume loss in both lower lung fields.

認め、確定診断および今後の治療方針の決定のために3月1日胸腔鏡下肺生検を施行した。麻酔には硬膜外麻酔と全身麻酔（プロポフォールで導入後、AOS：酸素、空気、セボフルレンで維持）を併用した。麻酔時間は2時間16分、手術時間は1時間24分、片肺換気は1時間、術中吸入酸素濃度は60%であり、SpO₂は97~99%を保っていた。

胸腔鏡所見：癒着なく、肺表面に一部炭粉沈着を認め

た。

組織所見：生検は右S2, S4, S10より行った。病変の分布は胸膜側に強い部分と細気管支周囲の変化が目立つ部分が混在していた。胞隔は炎症細胞浸潤と軽度の線維化により肥厚し、一部には気腔内の器質化を伴っていた。胸膜や小葉間隔壁にも細胞浸潤が強く認められた。時相が比較的均一で nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 類似の病変部や胸膜直下に顕微鏡的な蜂巢肺が見られ、その内側にほぼ正常な肺泡領域が残存して usual interstitial pneumonia (UIP) 類似の病変部もあり、複数の病理組織所見が混在していることから分類不能の間質性肺炎とした (Fig. 3)。UIP 類似の病変部における細胞浸潤は強く、一部 fibroblastic foci を認めた。lymphoid interstitial pneumonia (LIP) や気道病変、アミロイドの沈着は認めなかった。

生検後経過：肺生検後、呼吸状態や咳嗽の自覚症状は著変なく順調に経過し、術後第4病日には室内気でSpO₂ 96%と術前と同程度に安定していたが、術後第6病日に呼吸状態が急速に悪化し、動脈血酸素分圧は室内気で45Torrと著明に低下し、胸部単純X線や胸部CTで全肺野に新たなすりガラス影が出現した (Fig. 4)。気胸、心不全ならびに感染兆候はなく、血清KL-6とLDHの急激な上昇を認めたことより間質性肺炎の急性増悪と診断した。ステロイドパルス療法、引き続きプレドニン

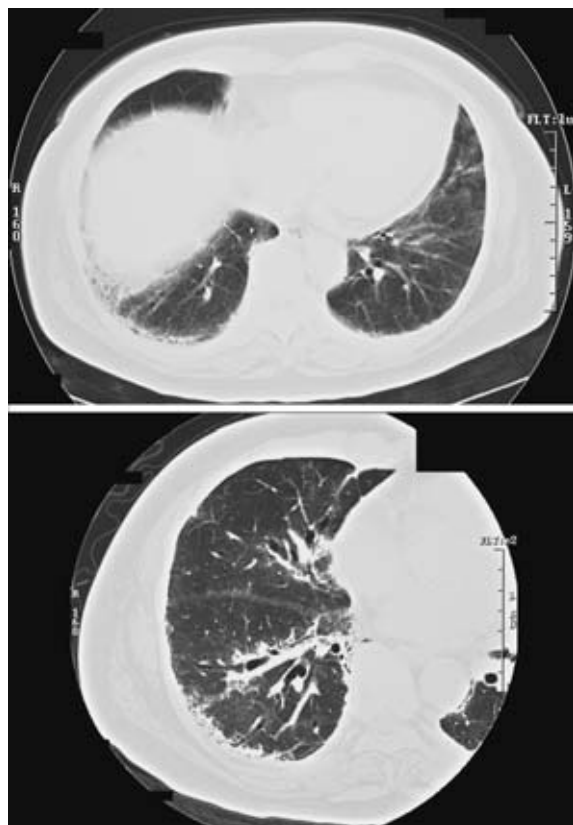


Fig. 2 Chest CT (upper) and HRCT (lower) scan obtained on admission, showing peripheral air-space consolidation and ground-glass attenuation mainly in both lower lung fields without typical honeycombing.

60mg/日の後療法とシクロスポリン 150mg/日の内服を開始した。しかし、呼吸状態および画像所見の改善なく、第11病日には右気胸の合併を認めた。気胸に対して胸腔ドレーン挿入するも改善なく呼吸不全は更に悪化したため、第18病日に気管内挿管下に人工呼吸管理とした。再度ステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害薬の点滴静注を実施し、呼吸状態の改善とLDHの低下を一時的に認めたが、多臓器不全を併発して呼吸状態が更に悪化し第43病日に死亡した。病理解剖は施行されなかった。

考 察

シェーグレン症候群における肺病変の合併は報告例により様々で数%から75%と異なるが、内訳としては間質性肺炎と末梢気道病変が多い¹⁾²⁾⁵⁾。間質性肺炎を合併する場合、一般に軽症で進行は緩やかである³⁾⁴⁾。組織型の検討ではリンパ球性間質性肺炎(LIP)が特徴的とされているが²⁾、近年の日本からの報告によると原発性シェーグレン症候群に伴う間質性肺炎においてLIPを示す症例は少なく、NSIPが主体であるとされる⁶⁾⁷⁾。こ

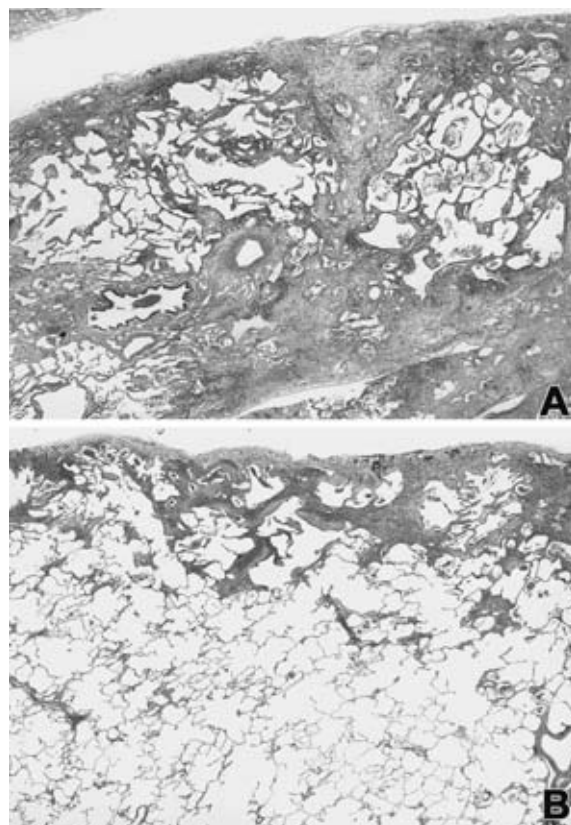


Fig. 3 Photomicrograph of a lung specimen obtained by video-assisted lung surgery biopsy, showing alveolar wall thickening caused by inflammatory cell infiltration and tiny amounts of fibrosis and exudates within the air spaces.

Some parts show uniformity with inflammatory cell infiltrations (A) and some show patchy subpleural microscopic honeycombing distribution with destructive changes of alveoli adjacent to areas of normal alveolar walls (B).

の理由について Ito らは、NSIP が間質性肺炎の一組織型と認識される以前は UIP か LIP との鑑別だったため LIP とされた多くの症例が、組織分類の改変により NSIP に再分類されたためとしている⁷⁾。

胸腔鏡下肺生検で得られた本症例の肺組織では、気道病変は認められず、間質の変化が主体であった。胸膜や小葉間隔壁の細胞浸潤が強く、膠原病に伴う間質性肺炎として矛盾しない組織像と考えられたが、病変の分布は多彩であり NSIP 類似の病変部と UIP 類似の病変部が混在していたため、分類不能の間質性肺炎と診断した。

本症例では胸腔鏡下肺生検後に画像所見と呼吸不全の急激な悪化を認めた。間質性肺炎では短期間に急激に呼吸状態や画像所見が悪化する急性増悪という病態をしばしば経験する。欧米では、経過中の慢性的な悪化と急性増悪が臨床的、病理学的に区別しにくく、この急性に悪



Fig. 4 Chest radiograph obtained on acute exacerbation, showing widespread diffuse ground-glass opacities in both lung fields

化する病態を一臨床経過として理解してきたので急性増悪という概念自体が一般的でなかった⁸⁾。我が国では平成6年度に厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の分科会において、特発性間質性肺炎の慢性型における急性増悪の定義がなされ、平成16年に日本呼吸器学会より特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き⁹⁾が発行され、その中で急性増悪の定義が改定された⁹⁾。これによると1カ月以内の経過で、呼吸困難の増強、HRCT所見で新たなすりガラス影・浸潤影の出現や増加及び動脈血酸素分圧の低下を認めるもので、明らかな心不全や肺感染症を除外したものと規定されている。本症例では術後6日目より急激に呼吸状態が悪化し、著しい低酸素血症とともに画像上両肺にすりガラス陰影が新たに出現した。心不全ならびに感染兆候はなく、血清KL-6およびLDHの上昇を認めたことよりシェーグレン症候群に伴った間質性肺炎の急性増悪と診断した。

膠原病随伴性の間質性肺炎で急性増悪をおこす頻度は特発性間質性肺炎症例より少ないと報告されている¹⁰⁾。急激に呼吸不全が進行する症例は amyopathic dermatomyositis でしばしば経験するが、原発性シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎での報告は少ない¹⁰⁾。Takahashiらは乾性咳嗽で受診し、数カ月後に呼吸困難の出現と陰影の悪化を来たしたシェーグレン症候群に合併したUIPの1例を報告している¹¹⁾。またUsuiらは原発性シェーグレン症候群で bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) パターンの両側末梢側優位の浸潤影を来し、ステロイドパルス療法を施行したにもかかわらず、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage) を合併し、呼吸不全が進行し死亡した1例を報告している¹²⁾。平田らは、高度の呼吸困難を主訴とし胸部単純X線で肺野の縮小と下肺野の索状線状影を呈したシェーグ

レン症候群に伴う間質性肺炎の1例を報告している³⁾。これらの症例に共通する特徴として、呼吸器症状が受診動機またはシェーグレン症候群の確定診断前に呼吸器症状を呈していた点が挙げられる。本症例も呼吸器症状を主訴として受診していた。特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪の契機として、感染症、ステロイド減量、気胸、経気管支肺生検、肺癌化学療法、気管支肺胞洗浄ならびに開胸術¹³⁾などが報告されている。開胸術に関連した間質性肺炎の急性増悪の発生要因には、術前の間質性肺炎の活動性、術中の高濃度酸素、感染症の合併、ステロイドの減量ならびに麻酔薬などの薬剤による影響があげられる¹⁴⁾。急性増悪の発症の予防としては、安定期での生検の実施、術中の吸入気酸素濃度を低く維持することが推奨されている。榎本らの検討ではIPF患者で胸腔鏡下肺生検を行われた9例のうち2例で術後6日目に急性増悪を発症した¹⁵⁾。彼らの検討では急性増悪した症例では、術前末梢血の白血球数や血清KL6値が高値で、動脈血酸素分圧、肺活量ならびに一秒量が低い傾向がみられた。術中の高濃度酸素吸入時間が長く、術後に胸腔ドレーンの抜去が困難な症例、病理組織学的には fibroblastic foci が多く細胞浸潤が強い症例で悪化する傾向があった。

間質性肺疾患において外科的肺生検は、確定診断や治療方針決定のため有用であるとされる¹⁶⁾。IPFの画像的、臨床的特徴が広く理解されつつある現在においてIPFを疑い肺生検を行うことは稀であるが¹⁵⁾、IPF以外の間質性肺炎やIPFの典型例とは異なる臨床所見や画像所見を示す症例においては、確定診断に基づく治療方針決定や予後の推測のため外科的肺生検は必要である。日本呼吸器学会認定施設でのアンケート調査でも、間質性肺炎の術前診断と病理診断を含めた最終診断の不一致が32.8%に見られ、病理診断は治療法と転帰に影響を与えたとして、外科的肺生検の重要性が強調されている¹⁷⁾。本症例に関しては、シェーグレン症候群ではリンパ増殖性疾患の合併も考えられ、乾性咳嗽や呼吸困難の進行もあり適切な治療方針を決定する目的で外科的肺生検が必要であると判断した。

間質性肺炎の急性増悪時の治療としては、エビデンスが少ないもののステロイドのパルス療法と後療法が実施される¹⁶⁾¹⁷⁾。ステロイドの抗炎症作用や免疫抑制作用を期待して行われるが、治療に難渋することが多い。最近では免疫抑制剤が用いられることが多いが、同様にエビデンスに乏しいのが現状である。今回の症例でもステロイドパルス療法や高用量のステロイド内服、免疫抑制剤シクロスポリンを併用したが十分な効果は得られなかった。各種薬剤による治療が奏効しなかった理由としては、組織所見で治療抵抗性と考えられるUIPに合致する病

変が混在していたことおよび間質性肺炎の活動性の指標とされる fibroblastic foci が散見されたことが関連していると推察された。

以上、肺生検後に急性に呼吸不全が進行したシェーグレン症候群に伴う間質性肺炎の1例を報告した。シェーグレン症候群に伴う間質性肺炎でも急性増悪をきたす可能性があることを念頭に置く必要があると考えられた。

文 献

- 1) Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226—229.
- 2) Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 794—799.
- 3) 平田喜裕, 滝沢 始, 吉田 章, 他. 呼吸不全を示し治療が奏効したシェーグレン症候群に伴う間質性肺炎の1例. *日本胸部疾患学会雑誌* 1997; 35: 317—321.
- 4) Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 709—712.
- 5) Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, et al. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 61—64.
- 6) Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89—92.
- 7) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632—638.
- 8) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821—826.
- 9) 特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004; 36—40.
- 10) 滝沢 始, 鈴木直仁, 柳川 崇, 他. 膠原病における間質性肺病変の重要性 生命予後の解析から. *日胸疾会誌* 1996; 34: 1177—1181.
- 11) Takahashi T, Satoh M, Satoh H. Unilateral acute exacerbation of pulmonary fibrosis in association with Sjogren's syndrome. *Intern Med* 1996; 35: 811—814.
- 12) Usui Y, Kimura Y, Miura H, et al. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with primary Sjogren's syndrome who died of superimposed diffuse alveolar damage. *Respiration* 1992; 59: 122—124.
- 13) 吉村邦彦, 中谷竜王, 中森祥隆, 他. 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. *日胸疾会誌* 1984; 22: 1012—1020.
- 14) 坂本 晋, 本間 栄, 川畑雅照, 他. 肺癌術後の対側肺からの急性増悪を確認しえた idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia の1剖検例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 760—766.
- 15) 榎本達治, 川本雅司, 功刀しのぶ, 他. 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討. *日呼吸会誌* 2002; 40: 806—811.
- 16) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 17) 金沢 実, 河端美則, 高柳 昇, 他. びまん性肺疾患の外科的肺生検アンケート. *日呼吸会誌* 2000; 38: 770.
- 18) Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, et al. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 18—22.

Abstract**A case of rapid progressive interstitial pneumonia associated with primary Sjogren syndrome**

Yoshihisa Naruse¹, Naoki Inui¹, Hideki Yasui¹, Masato Karayama¹, Sawa Yamazaki¹,
Eriko Muramatsu¹, Tomohiro Uto¹, Satoru Morita¹, Tomoyoshi Tsuchiya¹, Yutaka Nakano¹,
Noriyuki Enomoto², Shiro Imokawa², Takafumi Suda² and Kingo Chida²

¹Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara Hospital

²Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine

A 72-year-old woman with a dry cough and dyspnea on exertion was admitted to our hospital. A chest radiograph showed reticular opacities and volume loss in both lower lung fields. She was troubled with xerostomia and her laboratory test showed positive reaction for anti SS-A and SS-B antibody. Labial biopsy led to a diagnosis of primary Sjogren's syndrome (pSjS). Lung biopsy specimens obtained by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) revealed interstitial pneumonia. On the sixth postoperative day, hypoxemia acutely worsened and her chest radiograph showed widespread diffuse ground-glass attenuation. A diagnosis of acute exacerbation was made, and steroid and immunosuppressive therapy was started. In spite of intensive therapy, she died due to respiratory failure. We report a rare case of interstitial pneumonia with pSjS resulting in acute exacerbation.