

●症 例

多彩な肺病変を呈し肺MAC症による咯血を認めたシェーグレン症候群の1剖検例

伊藤 俊輔^a 大塚 葵^a 井上 玲^a
星 加奈子^a 平居 義裕^a 金子 猛^b

要旨：症例は77歳女性，胸腺原発粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（胸腺原発MALTリンパ腫），肺アミロイドーシス，シェーグレン症候群で関東労災病院に通院していた。20XX-4年に肺MAC症の診断で呼吸器内科紹介，内服加療を開始したが聴力低下等の有害事象が出現したため，その後経過観察となっていた。20XX年7月に咯血を認め挿管管理となった。気管支動脈塞栓術を施行し，咯血は一時改善したが人工呼吸器関連肺炎を合併し，第12病日に永眠され，剖検を行った。多彩な肺病変を有し，11年という経過を画像的に追えた貴重な症例であると考え，文献的考察を加え報告する。

キーワード：肺MAC症，アミロイドーシス，シェーグレン症候群，剖検

Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection, Amyloidosis,
Sjögren's syndrome, Autopsy

緒 言

シェーグレン症候群は外分泌腺を中心とした炎症性疾患であるが，多彩な肺病変を合併することが報告されている^{1)~3)}。間質性肺炎や気管支・細気管支炎が多いとされるが，稀にアミロイドーシスや嚢胞性病変の合併も報告されている。今回われわれは，胸腺原発粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（胸腺原発MALTリンパ腫），結節性肺アミロイドーシス，多発嚢胞性病変を認めたシェーグレン症候群に肺MAC症を合併し，咯血により致命的な経過を呈した剖検例を経験した。およそ11年間の胸腔内病変の画像経過を追うことができた非常に貴重な症例であり，剖検所見と併せて文献的考察を加えここに報告する。

症 例

患者：77歳，女性。

既往歴：胸腺原発MALTリンパ腫（20XX-11年 胸腔鏡下切除，R-THP-COP療法），肺アミロイドーシス

（20XX-11年），シェーグレン症候群（20XX-9年），胃癌（20XX-2年 内視鏡切除術）。

嗜好歴：喫煙なし。飲酒なし。

現病歴：20XX-11年から胸腺原発MALTリンパ腫および肺アミロイドーシス（図1A, B），シェーグレン症候群（図1C）で関東労災病院（当院）血液内科に通院していた。20XX-4年に胸部CT（図2）で，右肺下葉S⁶に新規に浸潤影と空洞影を認め，喀痰抗酸菌検査で塗抹は陰性であったが培養で*Mycobacterium avium*が陽性であったため，肺MAC症の診断で呼吸器内科に紹介となった。初診時の時点では自覚症状は特になく，本人の希望もあり，画像での経過観察の方針となっていた。20XX-3年に血痰および右肺下葉の浸潤影，空洞性病変の増大を認め，喀痰抗酸菌検査で塗抹がGaffky 3号であり，リファンピシン（rifampicin：RFP），エタンブトール（ethambutol：EB），クラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）の3剤で加療を開始した。治療開始後，およそ2週間で皮疹や難聴等の有害事象が出現し，一時内服中止となった。その後，レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）への変更，エリスロマイシン（erythromycin：EM）内服等を試みたが主に下痢などの有害事象が出現したため内科的加療が困難であった。空洞性病変に対して外科的切除も検討したが，患者本人が希望しなかったため肺非結核性抗酸菌症に関しては最終的に無治療，経過観察となっていた。20XX年7月，夜間咳嗽時に咯血を認め，呼吸困難も出現したため，当院救急搬送となった。

入院時現症：身長150cm，体重39.3kg。体温36.4℃，

連絡先：伊藤 俊輔

〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1

^a 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院呼吸器内科

^b 横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学教室
(E-mail: dynamaito@nms.ac.jp)

(Received 16 Nov 2017/Accepted 14 May 2018)

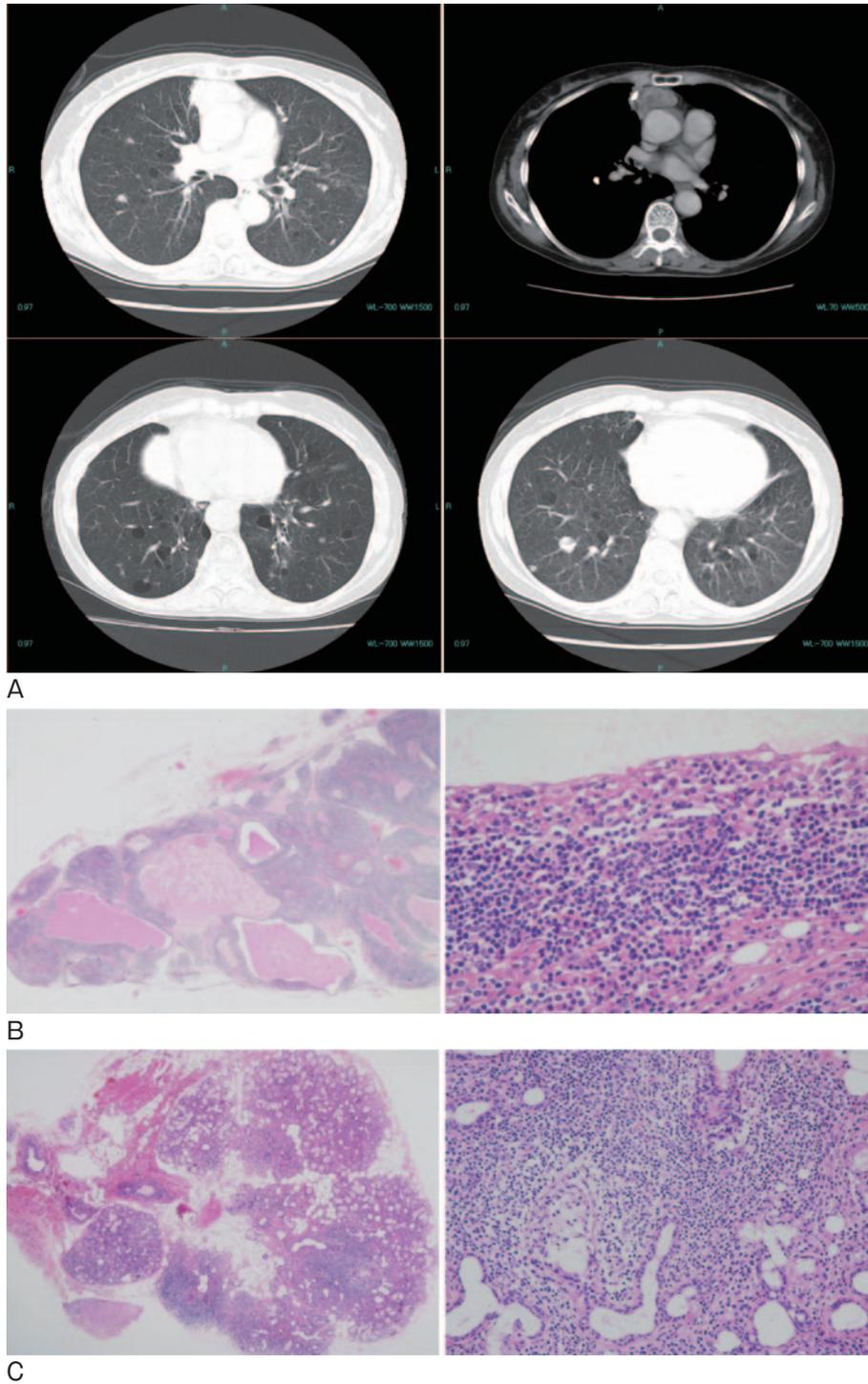


図1 通院時における画像所見と胸腺切除・口唇検体の組織所見。(A) 20XX-11年の胸部造影CT。前縦郭に30mm大の一部石灰化を伴う充実性の腫瘍影を認める。肺野には多発性の類円形結節影と嚢胞病変を認める。(B) 20XX-11年に施行した胸腺切除検体の組織所見[hematoxylin-eosin (HE)染色:弱拺,強拺]。多数の嚢胞を呈し,上皮成分を破壊するようにBリンパ球が浸潤しておりlymphoepithelial lesionがみられ,MALT typeのB-cell lymphomaと診断された。アミロイドの沈着は認めなかった。(C) 20XX-9年に施行した口唇生検組織(HE染色:弱拺,強拺)。小葉内導管周囲に小円形炎症細胞浸潤があり,腺房細胞が破壊されている所見を認めシェーグレン症候群の診断に矛盾のないものであった。

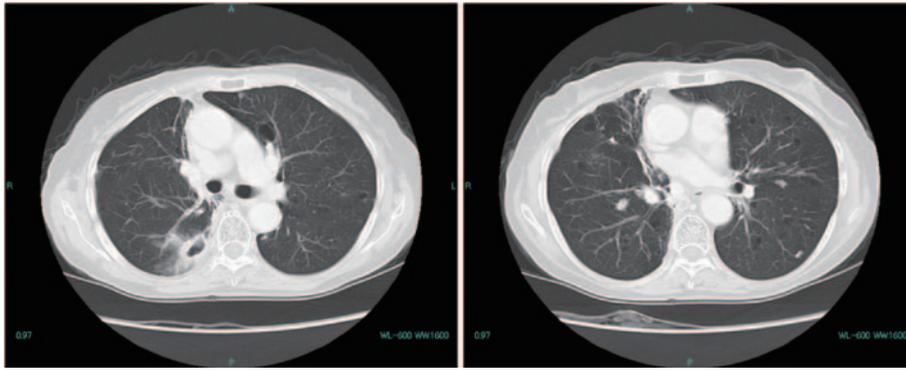


図2 20XX-4年の胸部CT. 両肺の大小不同の多発結節影に変化はなく, 右中葉の気管支拡張所見と右肺下葉S⁶に壁の厚い空洞性病変の出現を認める.

脈拍149/分・整, 血圧194/124mmHg, 呼吸数30/分, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 90% (10L/分リザーバマスク). 貧血・黄疸なく, 表在リンパ節を触知せず. 胸部聴診で右肺呼吸音減弱と左下肺野に coarse crackles を聴取した. 心雑音なし.

入院時検査: 血液検査では, 白血球およびC反応性蛋白 (CRP) の上昇を認めた. 生化学検査ではALPが高値のほかは特記すべき異常は認めなかった. リウマチ因子とIgA, 抗SS-A抗体が高値であった. 喀痰培養では, 一般細菌培養は陰性であったが, 抗酸菌培養では塗抹がGaffky 8号, 培養結果は *Mycobacterium avium* であった. 経胸壁心臓超音波検査はEF 67%, 推定肺動脈圧は40mmHgであり中等度の三尖弁閉鎖不全症と肺動脈弁閉鎖不全症を認め, 右心負荷所見を認めた.

入院時胸部単純X線写真 (図3A): 両側の肋骨横隔膜角の鈍化と両下肺野の浸潤影を認めた. 両側上肺野の気管支血管束に沿って浸潤影と左肺優位に一部空洞を伴う多発結節影を認めた.

入院時胸部単純CT (図3B): 両下肺野優位に空洞影が多発しており, 気管支内に粘液栓, 喀痰が充填していた. 右肺下葉の容積は減少を認めた. 右肺下葉背側の不整形空洞を伴う腫瘤は増大し, 壁厚で内腔には高吸収の液面貯留があり, 同部位からの出血を疑った.

入院時経過: 来院後, 呼吸不全が悪化し, 気道確保を目的に気管挿管を行った. 挿管後に一時的に心肺停止状態となったが, 速やかな心肺蘇生処置により自己心拍の再開を認め, ICU入室となった. 循環動態が安定した後に気管支動脈塞栓術を施行し, 右気管支動脈本幹および計7本の右肋間動脈を塞栓した. 術後, 喀血は減少し, 呼吸状態も改善傾向にあったが, 第4病日より呼吸状態が徐々に悪化し, 左肺を主体に新規浸潤影を認めた. 炎症所見および血痰の再燃と発熱を伴い人工呼吸器関連肺炎および感染による気道内出血を疑った. 入院時よりス

ルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin: SBT/ABPC) で抗菌加療を行っていたが, メロペネム (meropenem: MEPM), バンコマイシン (vancomycin: VCM) に変更した. しかし, 浸潤影の拡大と呼吸状態の悪化を認め, 第12病日に永眠された. 家族の承諾を得て剖検を行った.

剖検の肉眼所見 (図4A): 全体として白色充実性の乾酪壊死を伴った肺MAC症による空洞性病変と肺内に多数の黄色調の結節性アミロイドーシス病変を認めた. CTで指摘されていた肺内の嚢胞性病変は肉眼的に明らかなものとしては確認できなかった. 剖検肺は両下葉を主体とした気管支の拡張や粘液貯留, 空洞性病変の形成を認め, 白色結節状病変は中心部に壊死を伴った肉芽腫からなっており, 一部では石灰化や骨化を伴っていた. 壊死部を主体とし, 抗酸菌染色陽性の桿菌が観察されたが, グラム染色やグロコット染色で陽性を示す菌は確認されなかった. 一部で肺胞壁の不明瞭化を伴った出血性・壊死性肺炎が広範に観察され, 左上下葉の一部動脈内に赤血球やフィブリンからなる新鮮な血栓形成を認めた. 病理学的所見では右S⁶の空洞性病変にはZiehl-Neelsen染色で染まる菌体の浸潤を認め, 出血点と思われる血管の空洞内への露出を認めた (図4B). 肺内の多発嚢胞性病変の病理所見としては嚢胞周囲に明らかなリンパ腫細胞や炎症細胞浸潤, アミロイド沈着はなく合併疾患との関連はないものと考え, シェーグレン症候群に合併する嚢胞と考えた (図4C). 結節性アミロイドーシスは好酸性物質の沈着を認め, Congo red染色陽性, 偏光による屈折性を示し, 免疫染色では20XX-11年同様にAA陽性でAA typeのアミロイドーシスであった. アミロイドは末梢の肺動脈壁にも沈着し石灰化, 脂肪髄を含む骨化も散見された. 沈着している局在からは今回の空洞形成や嚢胞病変との明らかな関連はないものと考えた (図4D). 剖検所見や培養結果から, 肺MAC症の悪化による左肺



図3 入院時画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 右中下肺野を中心として透過性低下と左肺優位に一部空洞を伴う多発結節影を認めた. (B) 胸部単純CT. 両下肺野優位に薄壁空洞影が多発している. 含気のある右肺上葉や左肺下葉には小葉中心性粒状影が散見される. 右肺下葉背側の不整形空洞を伴う腫瘤は以前より増大傾向であり, 内腔に液面が出現している. 液体成分は高吸収で血液と考えられ出血源と考える.

を主体とした気道内出血に伴う呼吸不全が直接死因と考えられた.

考 察

シェーグレン症候群は涙腺や唾液腺を主体とした慢性炎症性疾患である. 腺外病変としてさまざまな呼吸器疾患の合併が報告されている^{1)~3)}. Strimlanらの報告によるとシェーグレン症候群症例343例のうち31例(9%)に肺病変を認めたとされ¹⁾, リンパ球性間質性肺炎(LIP)を含む間質性肺炎やリンパ腫, アミロイドーシス, 濾胞性細気管支炎, 胸水など非常に多岐にわたる. 本症例は11年の経過をCTにて画像的に追跡することが可能であったが, その経過中, 胸腺原発MALTリンパ腫, 結節性肺アミロイドーシス, 多発嚢胞性病変, 肺MAC症の4つの病態の合併を認めた. 明らかな気管支拡張所見は認めず, 結核類似空洞型の肺MAC症による致命的な咯血を合併した.

本症例で認めた各々の肺病変について順に考察したい.

今回致命的な経過となった肺MAC症の合併であるが, シェーグレン症候群の胸部CT画像の検討においては60例中23例(38%)で気管支拡張症を認めたとされており⁴⁾, 気管支拡張症に非結核性抗酸菌症が合併しやすいことからシェーグレン症候群においても非結核性抗酸菌症感染が合併することはしばしば見受けられるものと考ええる. しかし本症例は結核類似空洞型の肺MAC症であり, 剖検所見においても気管支拡張所見は著明でなく, シェーグレン症候群における気管支病変としては非典型的なものであった. シェーグレン症候群における気管支および細気管支病変はリンパ球の局所浸潤による線毛上皮でのクリアランス減弱が一因とされており⁵⁾, 中葉舌区症候群を呈した症例に対して組織学的にリンパ球浸潤を証明したのちにステロイド加療を施行している報告もある⁶⁾. 剖検所見においてリンパ球浸潤は空洞性病変やCTで散見された嚢胞性病変においても明らかなものはなく, 浸潤細胞は好中球が優位であったことから, 本症例の空洞形成においては非結核性抗酸菌症を主体とした

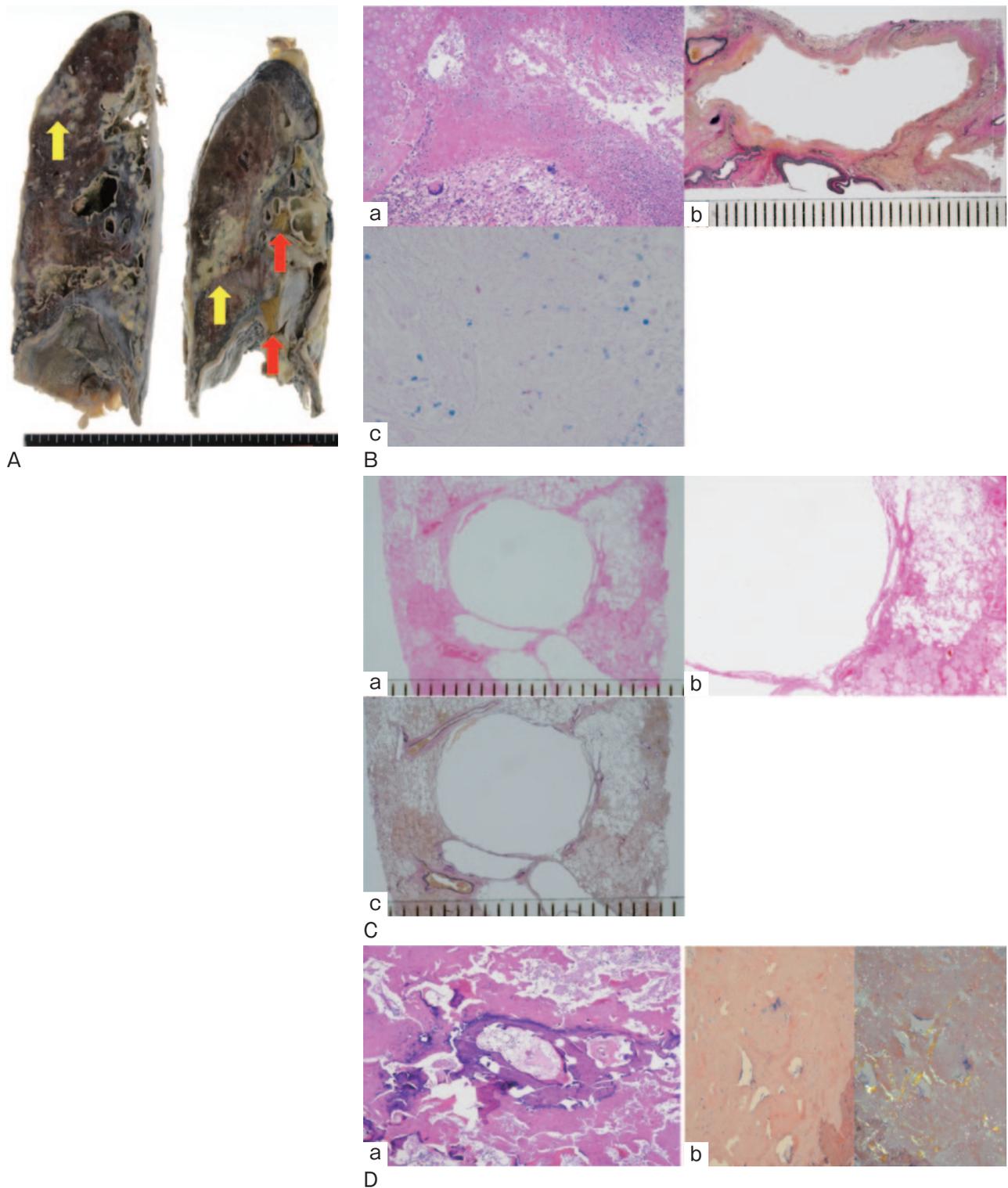


図4 剖検検体の肉眼，および組織所見。(A) 剖検検体。白色充実性の乾酪壊死を伴う肺 MAC 症（黄矢印）と黄色調の結節性アミロイドーシス（赤矢印）が混在している。(B) 肺 MAC 症 [a: HE 染色 強拡, b: Elastica van Gieson (EvG) 染色 ルーベ像, c: Ziehl-Neelsen 染色 強拡]。両葉散在性には中心部に乾酪壊死を伴った肉芽腫からなる白色結節状病変が観察された。下葉を中心に気管支の拡張や空洞性病変の形成が存在し，空洞内には血性膿性の液体貯留を認めた。(C) 多発嚢胞性病変 (a: HE 染色 弱拡, b: HE 染色 強拡, c: EvG 染色 弱拡)。明らかな炎症細胞の浸潤やアミロイドの沈着は認めなかった。(D) 結節性アミロイドーシス (a: HE 染色 弱拡, b: Congo red 染色 中拡)。好酸性物質の沈着を認め，Congo red 染色陽性，偏光による屈折性を示していた。20XX-11年と同様に免疫染色で AA 陽性で AA type のアミロイドーシスと診断された。

慢性気道感染によるものが主因と考えた。

次に肺アミロイドーシスについてであるが、肺アミロイドーシスは上気道型、気管・気管支型、肺実質結節型、びまん性胞隔型、肺門・縦隔リンパ節型、胸膜型、肺血管型に分類される⁷⁾。シェーグレン症候群に合併する肺アミロイドーシスはAL typeの気管・気管支型や結節型の報告例が多い⁸⁾⁹⁾。非結核性抗酸菌症に合併したAAアミロイドーシスの報告例もあり¹⁰⁾、慢性気道炎症による反応性アミロイドーシスである可能性も考えた。しかし、20XX-11年の時点ではCTで肺MAC症を疑う所見はなく、アミロイドーシス診断時、肺MAC症との関連はないものと考え、やはり本症例のアミロイドーシスはシェーグレン症候群との関連がより大きいものと考えた。

本症例は初診時より多発肺内囊胞性病変がCTで指摘されていた。シェーグレン症候群に伴う肺囊胞は前述した肺アミロイドーシス⁸⁾やLIP¹¹⁾、悪性リンパ腫等において報告されている¹²⁾。囊胞形成の機序としては、アミロイド沈着や炎症細胞浸潤による肺胞壁の虚血性変化や脆弱化のほかリンパ球・形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤による細気管支狭窄に起因したチェック・バルブ機構などが報告されている¹³⁾。本症例の剖検所見では囊胞病変周囲に明らかなアミロイドの沈着は認めなかった。本症例同様にアミロイドーシスを認めずに囊胞を形成した症例も報告されており¹⁴⁾、その形成機序においてはいまだ不明な点も多い。

わが国においてシェーグレン症候群に肺アミロイドーシスと囊胞性病変非結核性抗酸菌症を合併した症例報告は散見されるものの、結節性肺アミロイドーシス、多発囊胞性病変、結核類似空洞型肺MAC症そして胸腺原発MALTリンパ腫が合併した報告例はまだなく、その経過を初診から永眠されるまでの11年間という長期間、画像的に追跡することが可能であったため、貴重な症例であると考え報告した。

本論文の要旨は、第226回日本呼吸器学会関東地方会(2017年、つくば)にて報告した。

謝辞：本症例の病理所見についてご教授いただきました当院病理診断科 植草利公先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Strimlan CV, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
- 2) Constantopoulos SH, et al. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
- 3) Papis SA, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 61-4.
- 4) Koyama M, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 290-6.
- 5) Papis SA, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjögren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 637-41.
- 6) Chen HA, et al. Middle lobe syndrome as the pulmonary manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Med J Aust* 2006; 184: 294-5.
- 7) Schwarz MI, et al. *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. London: BC Decker Inc. 1998; 697-9.
- 8) 照内聡美, 他. 多発性肺囊胞と結節性肺アミロイドーシスを伴ったSjögren症候群の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 918-22.
- 9) Bonner H Jr, et al. Lymphoid infiltration and amyloidosis of lung in Sjögren's syndrome. *Arch Pathol* 1973; 95: 42-4.
- 10) 篠塚成順, 他. 反応性AAアミロイドーシスにて死亡した肺非結核性抗酸菌症の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 636-42.
- 11) 早坂真一, 他. シェーグレン症候群に合併し、多発性囊胞性肺病変を呈したリンパ球性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 802-6.
- 12) Ito I, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8.
- 13) Kobayashi H, et al. Sjögren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 1988; 94: 438-40.
- 14) Meyer CA, et al. Inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in a patient with Sjögren's syndrome and cystic lung disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 101-3.

Abstract

An autopsy case of hemoptysis due to pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection with Sjögren's syndrome and various pulmonary lesions

Shunsuke Ito^a, Aoi Otsuka^a, Rei Inoue^a, Kanako Hoshi^a,
Yoshihiro Hirai^a and Takeshi Kaneko^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Kanto Rosai Hospital

^bDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 77-year-old woman had been receiving regular outpatient treatment for primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, pulmonary amyloidosis, and Sjögren's syndrome. In 20XX-4, the patient was referred to the Department of Respiratory Medicine with a diagnosis of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. Treatment with rifampicin, ethambutol, and clarithromycin was initiated but because of the development of adverse events, such as hearing loss, she was subsequently kept on watchful waiting. In July 20XX, she presented with hemoptysis. As a result, she was intubated and ventilated. Bronchial artery embolization was performed, and the hemoptysis improved. However, ventilator-associated pneumonia developed, and she subsequently died on hospital day 12. After receiving consent from her family, an autopsy was performed. We report our experience of a rare case, in which various pulmonary lesions had been observed on imaging examinations over a period of 11 years and review the associated literature.