

## ●症 例

## 致死的な肺胞出血を合併し、剖検にて血管炎が確認されたシェーグレン症候群の1例

尾関 太一<sup>a</sup> 藤原 慶一<sup>a</sup> 大西 桐子<sup>a</sup>  
栗林 忠弘<sup>a</sup> 光宗 翔<sup>a</sup> 太田 康介<sup>b</sup>

要旨：症例はシェーグレン症候群の既往がある87歳、女性。両下肢の筋力低下を主訴に近医へ入院となった。脊柱管狭窄症として対症療法が施されていたが、経過中に発熱、血痰が出現し、その後急速に呼吸不全が進行したため、当院へ転院搬送された。しかし、到着後間もなくして死亡し、病理解剖を行った。剖検では、重篤な肺胞出血と微小血管を炎症の主座とする全身性血管炎を認めた。シェーグレン症候群に全身性の血管炎を合併し、肺胞出血をきたした稀な症例と考えられた。

キーワード：シェーグレン症候群、全身性血管炎、肺胞出血、剖検症例

Sjogren's syndrome, Systemic vasculitis, Alveolar hemorrhage, Autopsy case

## 緒 言

シェーグレン症候群は他の自己免疫疾患との合併が多く、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などと合併する二次性シェーグレン症候群と、これらの合併のない一次性シェーグレン症候群に分類される。一方、全身性の血管炎の合併例は少なく、これまでクリオグロブリン血管炎やANCA関連血管炎との合併が報告されている。今回我々は、肺胞出血から急激な呼吸不全を呈し、剖検にて全身性血管炎を認めた症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：87歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：甲状腺機能低下症（70歳）、左乳癌（82歳）、2型糖尿病。

アレルギー歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：レボチロキシン（levothyroxine）。

現病歴：8年前にドライアイ、口腔乾燥を主訴に前医を受診し、シルマー試験で涙液減少とローズベンガル試

験陽性の所見を認め、抗SS-A抗体陽性であったことからシェーグレン症候群と診断された。涙点プラグが挿入され、以後は症状の悪化なく無治療で経過観察されていた。当院入院3週間前に、両下肢の脱力と右下肢の感覚障害を主訴に前医入院となった。腰部脊柱管狭窄症の診断で保存的加療が行われていたが、同10日前より発熱、湿性咳嗽、喘鳴が出現し、胸部CTにて肺炎と診断された。抗菌薬が投与されたが、喘鳴の増悪や血痰が出現し、急速に呼吸状態が悪化した。意識レベルの低下がみられ、当院へ転院搬送された。

入院時身体所見：Japan Coma Scale III-300、体温36.7°C、血圧104/55mmHg、脈拍102回/min、呼吸数10回/min（下顎呼吸）、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%（リザーバー付きマスクでO<sub>2</sub> 6L/min）、喘鳴あり、両側前胸部でwheezeを聴取する。四肢末梢関節に変形なし。

入院時検査所見（Table 1）：白血球増多と小球性貧血、CRP上昇とアルブミンの低下を認めた。リウマチ因子と抗核抗体が陽性で、抗SS-A抗体が256倍以上に上昇していた。MPO-ANCA、PR3-ANCAはともに陰性であった。動脈血液ガス分析では、O<sub>2</sub> 6L/min吸入下（リザーバー付きマスク）にてpH 7.268、PaCO<sub>2</sub> 81.1 Torr、PaO<sub>2</sub> 92.3 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32.1 mmol/Lと、II型呼吸不全を呈していた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では、両側全肺野に浸潤影を認め（Fig. 1A）、胸部CTでは、全肺野に気管支血管束に沿った浸潤影、濃厚斑状影と両側胸水を認めた（Fig. 1B）。

前医入院時からの臨床経過：前医入院当初は両下肢の筋力低下・脱力や右下肢の疼痛を認め、MRI所見から腰

連絡先：藤原 慶一

〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1

<sup>a</sup> 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 腎臓内科・リウマチ科

(E-mail: kfujiwara0827@yahoo.co.jp)

(Received 29 Dec 2020/Accepted 8 Mar 2021)

Table 1 Laboratory findings on admission to our hospital

Hematology		TP	6.4 g/dL	Anti-CCP ab	(<4.5)	<0.6 U/mL
WBC	14,100 / $\mu$ L	Alb	2.1 g/dL	Anti-ds-DNA IgG	(<12.0)	<10 IU/mL
Neu	92.1 %	Cre	0.6 mg/dL	Anti-SS-A ab		$\geq$ 256
Mon	3.1 %	UA	3 mg/dL	Anti-SS-B ab		(-)
Lym	4.7 %	BUN	31 mg/dL	MPO-ANCA	(<3.5)	<1.0 U/mL
Eos	0.1 %	Na	138 mmol/L	PR3-ANCA	(<3.5)	<1.0 U/mL
Bas	0.0 %	K	4.7 mmol/L	Anti-ARS ab	(<25.0)	<5.0
RBC	$231 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	100 mmol/L	Anti-MDA5 ab	(<32)	<5
Hb	6.9 g/dL	Ca	8.2 mg/dL	Blood gas analysis (O <sub>2</sub> 6L/min with reservoir face mask)		
Ht	22.1 %	Serology		pH	7.268	
Plt	$30.0 \times 10^4$ / $\mu$ L	CRP (<0.14)	7.00 mg/dL	PaCO <sub>2</sub>	81.1 Torr	
Biochemistry		BNP (<18.4)	1,052.0 pg/mL	PaO <sub>2</sub>	92.3 Torr	
T-bil	0.6 mg/dL	KL-6 (<500)	268 U/mL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	32.1 mmol/L	
AST	27 U/L	SP-A (<43.8)	144 ng/mL	BE	8.8 mmol/L	
ALT	16 U/L	SP-D (<110.0)	225 ng/mL	Lactate	5 mg/dL	
LDH	232 U/L	RF (<15)	68 IU/mL			
ALP	167 U/L	ANA (< $\times$ 40)	$\times$ 160 (speckled)			
$\gamma$ -GTP	12 U/L					

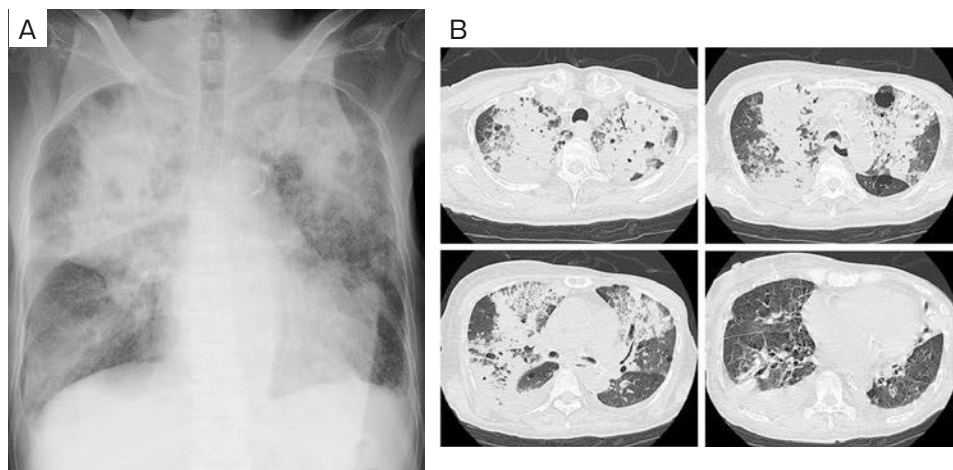


Fig. 1 Radiological findings. (A) Chest X-ray showed diffuse consolidation in both lung fields. (B) Chest computed tomography scan showed bilateral consolidation with some organization along the bronchovascular bundles and bilateral pleural effusion.

部脊柱管狭窄症と診断された。この頃から排尿障害も認めていた。第15病日に38.9°Cの発熱と喘鳴、酸素化低下 (SpO<sub>2</sub> 90%, 室内気) が出現し、肺炎としてバンコマイシン (vancomycin : VCM) が開始された。しかし症状は改善せず、第21病日に喘鳴悪化と血痰の出現を認め、CTで両側上葉を主体に気管支血管束に沿った浸潤影を認めた。メロペネム (meropenem : MEPM) 投与が追加されたが呼吸状態や意識レベルの悪化を認め、第25病日に当院へ転院搬送となった。CO<sub>2</sub>ナルコーシスによる意識障害をきたしていたが、ご家族の意向から人工呼吸器管理等の延命処置は行わない方針となった。病室へ入室した直後に死亡が確認され、ご家族の同意のもと病理解

剖を行った。

病理解剖所見 (Fig. 2, 3) : 肉眼では明らかな粘膜出血は認めなかったが、右心室壁、脾臓、消化管 (胃、十二指腸、空腸、虫垂)、肝臓、胆嚢、膀胱、子宮、両側卵巣に、フィブリノイド壊死を伴う多発性の血管炎を認めた。一部には血管壁の線維化と炎症像を認めたがこれは血管炎後の瘢痕と考えられ、発症から1ヶ月程度は経過した亜急性性の血管炎と推測された。肺に関して、マクロでは両肺上葉を主体とした高度な肺出血を認めた。肺胞腔内は赤血球で充満しており、肺胞壁には好中球を主体とした多数の炎症細胞浸潤が認められた。また、一部の肺胞腔内には線維芽細胞の増生に伴う幼若な器質化を認め、

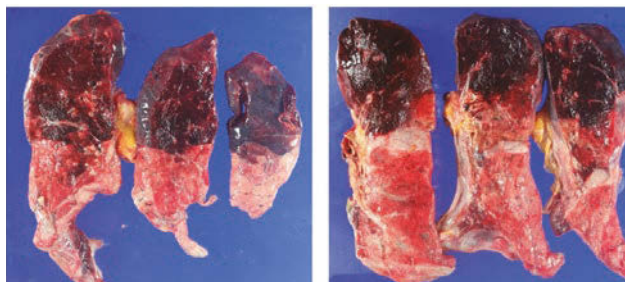


Fig. 2 Severe pneumorrhagia was seen mainly in the upper lungs.

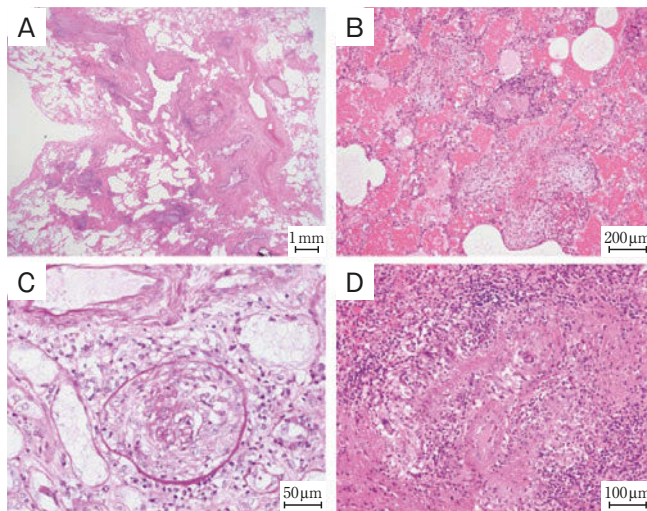


Fig. 3 Pathological findings. (A) Follicular bronchiolitis was seen mainly in the lower lobes without pulmonary hemorrhage. (B) The alveolar space was filled with red blood cells, and massive infiltrates of inflammatory cells including neutrophils were observed in alveolar parenchyma. Immature organization due to fibroblast proliferation was seen in a part of alveoli, suggesting a subacute onset of pulmonary hemorrhage. (C: kidney, D: spleen) Vasculitis with fibrinoid necrosis in whole body organs such as the right ventricle wall, spleen, digestive tract, liver, bladder, uterus, and both ovaries was observed. These findings suggested that vasculitis with inflammation in the small blood vessels accompanied Sjogren's syndrome.

こちらも発症からある程度時間が経過していることを示唆する所見と考えられた。肺出血の比較的目立たない両側下葉には follicular bronchiolitis が認められた。以上から、主病態は多臓器に及ぶ血管炎所見で、直接死因は両側上葉の肺胞毛細血管炎 (pulmonary capillaritis) を伴った肺出血による呼吸不全と考えられた。

### 考 察

シェーグレン症候群は、腺組織の破壊により涙液や唾液の産生低下をきたし、乾燥症状を呈することを特徴とする。本症例は剖検で耳下腺や顎下腺等を検索できておらず、組織学的な診断は得られていないが、抗SS-A抗体

が陽性で、かつ前医の臨床情報からシェーグレン症候群改訂診断基準 (厚生労働省研究班, 1999) に合致する。また、両肺には follicular bronchiolitis も認められており、シェーグレン症候群の肺病変である可能性を示唆する所見と考えられた。

シェーグレン症候群は、病変が外分泌腺以外の全身諸臓器に及び、多彩な全身症状や検査異常を呈することがあり、これらを腺外病変という<sup>1)</sup>。また、他の膠原病を合併する二次性シェーグレン症候群が存在し、多彩な症状を呈した場合、腺外病変によるものなのか他の膠原病の合併か鑑別に難渋することがある。腺外病変として全身性の血管炎合併の報告は少ないが、Ramos-Casalsら



は、一次性シェーグレン症候群1,010人中91人(9%)に血管炎の合併を認め、10年以上の罹患期間がリスクであったと報告している<sup>2)</sup>。これらは主病変が小血管の場合が大半を占め、免疫複合体やクリオグロブリンなどの血管壁への沈着を機序としている<sup>3)</sup>。一方、主病変が中型血管炎の場合、結節性多発動脈炎様の病態が知られており、血管炎全体の5%以下と報告されている<sup>3)</sup>。GuellecらはANCA関連血管炎とシェーグレン症候群の合併例において、MPO-ANCA陽性例が21例中16例(76.2%)と大半であった<sup>4)</sup>と述べているが、本症例ではANCAはMPO, PR3のいずれも陰性であった。IgGなどの血清γグロブリンの測定は行っていないが、病歴や臨床症状から明らかな他の膠原病合併を認めない点、罹患期間が8年と比較的長い経過である点から、シェーグレン症候群の腺外症状として矛盾しないと思われる。また、免疫複合体やクリオグロブリンの証明はできていないが、剖検所見からは、小血管を病変の主座とする全身性の血管炎であったと考えられた。

前述のとおりシェーグレン症候群と全身性血管炎の合併例は複数みられるものの、肺胞出血の合併となると非常に稀である。我々が検索した限り、シェーグレン症候群で肺胞出血をきたした症例はこれまでに4例あり、うち1例はクリオグロブリン血症合併例、3例は特発性肺ヘモジデローシスが機序と考えられる症例であった<sup>5)~8)</sup>。また、肺胞出血は病理組織学的に肺胞毛細血管炎(pulmonary capillaritis)、淡い肺出血(bland pulmonary hemorrhage)、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage)の3つに分類され、特発性肺ヘモジデローシスではbland pulmonary hemorrhage patternを呈するなど、病態によりそれぞれの組織学的特徴を認める<sup>6)</sup>。本症例では、特発性肺ヘモジデローシス合併を示唆する所見は認めず、病理組織学的にpulmonary capillaritis patternを呈しており、腺外症状としての小型血管炎、毛細血管炎から重篤な肺胞出血をきたしたと考えられた。経過の長いシェーグレン症候群においては、血管炎合併から肺胞出血に至る症例があることを念頭においておく必要がある。

また、シェーグレン症候群では、10~20%でニューロパチーを合併するとされる。多様な病型が存在するが、感覚失調性ニューロパチーの頻度が最も高い<sup>9)</sup>。病態については長らく血管炎が原因と考えられていたが、脊髄神経節炎を機序とするものも含まれていることが示されている<sup>9)</sup>。本症例で認めた右下肢の感覚障害や尿閉はそ

れぞれ単神経炎や自律神経障害と考えられ、剖検所見を合わせると血管炎に関連した病態であったと推察される。また、発症1ヶ月程度は経過した血管炎と推定され、これは下肢の感覚障害や膀胱・直腸障害が出現した時期と一致している。以上から、腺外症状としての全身性の血管炎によって末梢神経障害が先行し、後に重篤な肺胞出血に至ったシェーグレン症候群の1例と考えられた。

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

## 引用文献

- 1) 東 直人. 成人のシェーグレン症候群の特徴と治療. 臨リウマチ 2017; 29: 219-27.
- 2) Ramos-Casals M, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-9.
- 3) Ramos-Casals M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106.
- 4) Guellec D, et al. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 742-50.
- 5) Johnston SL, et al. Life-threatening acute pulmonary haemorrhage in primary Sjögren's syndrome with cryoglobulinaemia. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 404-7.
- 6) Tomita Y, et al. Rapidly progressive pulmonary fibrosis following the onset of diffuse alveolar hemorrhage in Sjögren's syndrome: an autopsy case report. *Intern Med* 2012; 51: 295-9.
- 7) 飯島直人, 他. 15年間寛解後に再発し、シェーグレン症候群の合併を認めた特発性肺ヘモジデローシスの1例. *日胸疾患会誌* 1988; 26: 1191-4.
- 8) Yanagihara T, et al. Recurrent idiopathic pulmonary hemosiderosis after long-term remission presented with Sjogren's syndrome: idiopathic no more? *Respir Med Case Rep* 2018; 25: 68-72.
- 9) 森 恵子, 他. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療: 3. Sjögren 症候群. *日内会誌* 2010; 99: 1764-72.

**Abstract****An autopsy case of fatal alveolar hemorrhage and systemic vasculitis in a patient with Sjogren's syndrome**

Taichi Ozeki<sup>a</sup>, Keiichi Fujiwara<sup>a</sup>, Kiriko Onishi<sup>a</sup>,  
Tadahiro Kuribayashi<sup>a</sup>, Sho Mitsumune<sup>a</sup> and Kosuke Ota<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>b</sup>Department of Nephrology and Rheumatology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

An 87-year-old woman with Sjogren's syndrome diagnosed eight years ago was admitted to a nearby hospital for bilateral lower limb muscle weakness. She was palliatively treated following a diagnosis of spinal canal stenosis. However, she developed fever, wheezing, and bloody sputum, and a computed tomography scan of her chest showed bilateral consolidation. Despite antibiotic treatment, her condition became worse and she was transferred to our hospital on the 25th day of hospitalization. Unfortunately, cardiopulmonary arrest occurred immediately after arrival at our hospital and an autopsy was performed.

Severe pneumorrhagia was seen mainly in the upper lungs, and follicular bronchiolitis in the lower lobes without bleeding. Vasculitis with fibrinoid necrosis in whole body organs such as the right ventricle wall, spleen, digestive tract, liver, bladder, uterus, and both ovaries was observed. These findings suggested that vasculitis with inflammation of the small blood vessels accompanied Sjogren's syndrome.

Systemic vasculitis associated with Sjogren's syndrome resulting in fatal alveolar hemorrhage is extremely rare. Only a few cases of cryoglobulinemic vasculitis and idiopathic pulmonary hemosiderosis have been reported.