

●症 例

EBUS-GSで診断を得たシェーグレン症候群に合併したアミロイドーシスの1例

佐藤 亮^a 小林 智史^b 高橋由希乃^b
 安田 健人^b 石川 立^b 千葉 弘文^b

要旨：ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (endobronchial ultrasonography with a guide-sheath : EBUS-GS) を用いて診断したアミロイドーシスは非常に稀である。症例は58歳女性。10年前にシェーグレン症候群と診断され、胸部異常陰影にて紹介、胸部CTで右肺に結節影を認めた。右B¹aiiの長径25mm大の結節にEBUS-GSを用いた経気管支生検を実施し、アミロイド沈着を認めた。EBUS-GSを用いた生検は診断に有用であった。

キーワード：シェーグレン症候群, アミロイドーシス, ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法, 経気管支生検
 Sjögren's syndrome, Amyloidosis,
 Endobronchial ultrasonography with a guide-sheath (EBUS-GS),
 Transbronchial biopsy (TBB)

緒 言

アミロイドーシスは、アミロイドと呼ばれる細線維蛋白が沈着し、組織の機能障害を起こす疾患である。シェーグレン症候群に続発するアミロイドーシスは稀であり、また複数臓器に多発したアミロイド腫瘍を合併する症例は珍しい。通常アミロイドーシスの診断には外科的肺生検を必要とすることが多く、鉗子生検による診断は大量出血のリスクがある。本症例はガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (endobronchial ultrasonography with a guide-sheath : EBUS-GS) を用いた経気管支生検 (transbronchial biopsy : TBB) にて安全に診断することができた。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳、女性。
 主訴：なし（胸部異常陰影）。
 既往歴：シェーグレン症候群（48歳）。
 家族歴：母親（サルコイドーシス）。

職業歴：専業主婦。

現病歴：毎年検診を受けていたが、今回初めて検診で胸部異常陰影を指摘され、前医を受診した。CTで多発結節影を認め、当科に紹介となった。胸部CTで右上葉に長径25mm大の結節影と右中葉に小結節を確認した。気管支鏡検査による診断目的に当科入院となった。シェーグレン症候群は他院でフォローされており、自覚症状は口腔・眼球乾燥、関節痛であった。口腔乾燥に対しては唾液腺マッサージ、眼球乾燥に対しては点眼で治療されている。腺外病変は関節炎のみで、その他病変は認めない。

入院時現症：意識清明、身長157.4cm、体重60kg、体温36.6℃、血圧124/74mmHg、脈拍67回/分・整、SpO₂99%（室内気）、結膜に貧血なし、心音清、胸部聴診で肺雑音なし。神経学的所見なし。表在リンパ節の腫大は認めない。肝脾腫は認めず、腹部所見に特記すべき事項はなし。

検査所見 (Table 1)：血算に異常なし、生化学検査は軽度肝機能障害を認めた。腫瘍マーカーは陰性であった。抗SS-A抗体の上昇を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：右肺尖部と右中肺野に結節影を認める。

胸部単純CT (Fig. 1B~D)：右B¹aiiに長径25mm大の境界明瞭な結節性病変を認め、一部石灰化していた (Fig. 1C)。また右中葉にも結節影を確認できた (Fig. 1D)。気腫性変化、間質性肺炎を示唆する所見は認めず、肺門・縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

連絡先：佐藤 亮

〒070-8530 北海道旭川市曙1条1-1-1

^a 旭川赤十字病院呼吸器内科

^b 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

(E-mail: rsato1229@gmail.com)

(Received 20 Aug 2021/Accepted 11 Jan 2022)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4,700/ μ L	TP	7.7 g/dL	CRP	0.1 mg/dL
Neu	34.1 %	Alb	4.5 g/dL	IgG	1,287 mg/dL
Lym	60.10 %	AST	<u>54 U/L</u>	IgM	139 mg/dL
Eos	1.5 %	ALT	<u>46 U/L</u>	IgA	230 mg/dL
Bas	0.6 %	LDH	174 U/L	ANA (nucleolar)	<u>320</u>
Mon	3.4 %	Na	140 mmol/L	Anti-SS-A ab	<u>1,200 U/mL</u>
RBC	404×10^4 / μ L	K	4.7 mmol/L	Anti-SS-B ab	6.7 U/mL
Hb	13.1 g/dL	Cl	101 mmol/L	Anti-ds-DNA ab	<10 U/mL
Ht	39.4 %	BUN	16 mg/dL	Anti-RNP ab	2.1 U/mL
Plt	23.7×10^4 / μ L	Cr	0.57 mg/dL	Anti-Sm ab	1.5 U/mL
				Anti-Scl-70 ab	<u>39.0 U/mL</u>
		Tumor markers			
		CEA	1.8 ng/mL		
		CYFRA	1.5 ng/mL		
		CA19-9	19.8 U/mL		
		sIL-2R	253 U/mL		

Abnormal values are underlined.

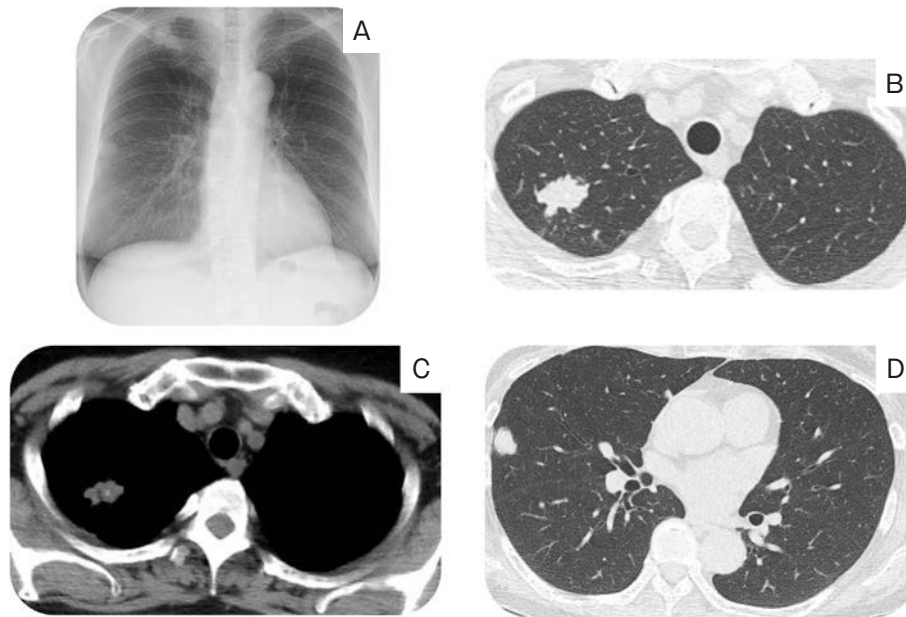


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray. Nodular shadow on the right lung apex and right middle lung field. (B) Unenhanced chest CT showing a nodular lesion on the right upper lobe. (C) Mediastinal conditions. Calcification inside the nodular shadow is observed. (D) The right middle lobe also shows the same nodular shadow as the right upper lobe.

気管支鏡検査 (Fig. 2A, B) : 右上葉結節影に気管支流入所見を認めたため, TBBを実施の方針とした. 細径気管支鏡 (BF-P290F, Olympus) による気管支鏡検査を行った. 右B¹aiiからEBUS-GS (ディスプレイザブルガイドシースキットK-201, Olympus) を挿入した. EBUS画像にてadjacent toを確認のうえ, 生検鉗子 (FB-233D) にて5回生検を実施した. 生検後特に出血は認めなかった. 気管支洗浄液からは有意な一般細菌, 抗酸菌は検出

されず, 細胞診も特記すべき事項は認めなかった.

病理所見: EBUS-GSを用いたTBBで得た検体 (Fig. 3A, B) からhematoxylin-eosin (HE) 染色で好酸性の無構造物の沈着を認めた. 生検検体にCongo-red染色を追加したところ赤橙色に染色された. HE染色で好酸性の無構造物を確認できたこと, Congo-red染色にて赤橙色に染色されたこと, 以上よりアミロイド沈着を確認したと判断し, アミロイドーシスと診断した.

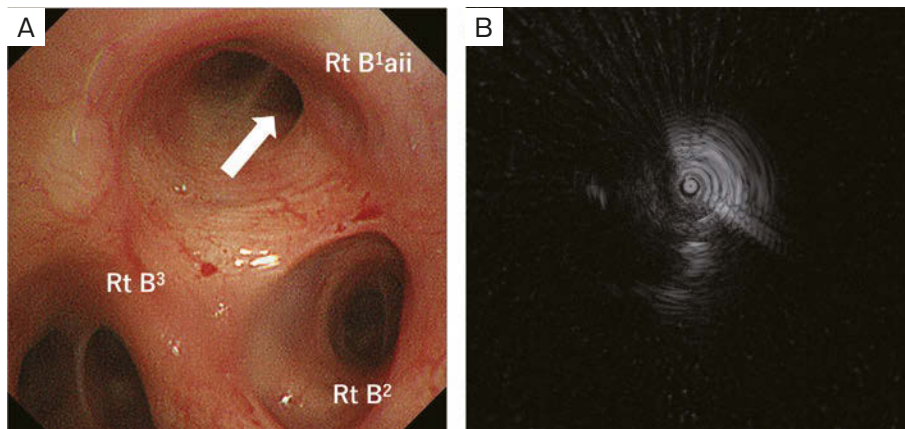


Fig. 2 Endobronchial ultrasonography with a guide-sheath (EBUS-GS). (A) EBUS image through the right B¹aii from within the lesion (arrow). Rt: right. (B) EBUS image: this was the finding adjacent to the lesion.

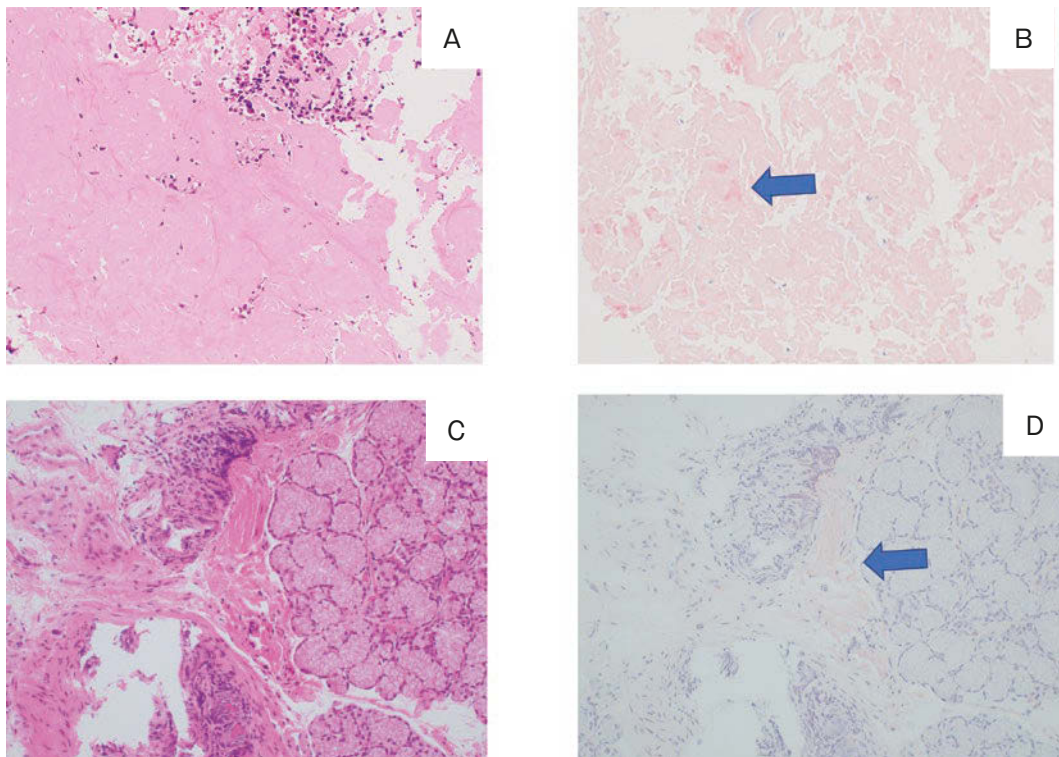


Fig. 3 Pathological tissue. (A) Right lung biopsy hematoxylin-eosin (HE) staining: deposition of acidophilic unstructured material is observed (scale $\times 200$). (B) Right lung biopsy Congo-red staining: the acidophilic unstructured material is stained red-orange (arrow) (scale $\times 200$). (C) Duodenum biopsy HE staining: infiltration of lymphocytes and plasma cells is observed in the interstitium (scale $\times 200$). (D) Duodenum biopsy Congo-red staining: acidophilic unstructured material is found on the mucosal muscle plate. It is stained red-orange (arrow) (scale $\times 200$).

次に全身性アミロイドーシス検索のために上部・下部消化管内視鏡検査, 12誘導心電図, 心臓超音波検査, 尿中Bence-Jones蛋白の検索を施行した。上部消化管内視鏡検査で十二指腸 (Fig. 3C, D) を生検したところ, 好酸性の無構造物の沈着を認め, Congo-red染色で赤橙色, 偏

光顕微鏡で緑色複偏光が確認できた。その他検査では異常所見は認めなかった。以上より, シェーグレン症候群に合併した多発性アミロイド腫瘍と診断した。現状では特に自覚症状は認めず, 半年に一度経過観察の方針としている。現時点では結節影の増大等なく経過している。

考 察

アミロイドーシスとは、アミロイドと呼ばれる細線維蛋白が沈着し、組織の機能障害を起こす疾患である。アミロイドーシスは全身の各種臓器にアミロイド沈着を起こす全身性アミロイドーシスと、特定の臓器にのみ沈着をきたす限局性アミロイドーシスに分類される¹⁾。肺アミロイドーシスは沈着部位と形態により、肺結節型、気管気管支型、びまん性胞隔壁型の3つに分類される²⁾。またALアミロイドーシスとAAアミロイドーシスに分類される³⁾。ALアミロイドーシスは、骨髄内の形質細胞が軽鎖(κ あるいは λ)によって生成され、AAアミロイドーシスは、炎症に反応して産生される血清アミロイドAから産生される³⁾。本症例は肺、消化管の2ヶ所にアミロイド沈着を認めており、全身性アミロイドーシスが疑われた。しかし全身性アミロイドーシスのアミロイド沈着様式は原則びまん性であり、本症例のように結節や腫瘤を形成しない³⁾。シェーグレン症候群は時に多発性アミロイド腫瘤を合併する。通常、限局性アミロイドーシスは複数箇所に病変がみられたとしても、1系統臓器内に限局することが一般的である⁴⁾が、本症例のようなシェーグレン症候群に合併した多発性アミロイド腫瘤の場合、2系統以上の複数臓器にアミロイド沈着を認める例がある⁵⁾。以上より本症例はシェーグレン症候群に合併した多発性アミロイド腫瘤と判断した。原発性シェーグレン症候群で肺病変の頻度は約10%とされる⁶⁾。またシェーグレン症候群で肺病変を有する症例の検討では、33例中2例にアミロイドーシスを合併していたとの報告がある⁷⁾。

男女比は1対9との報告があり³⁾、放射線学的特徴としてはシェーグレン症候群に関連するアミロイドーシスの結節は比較的大きく、不規則であり、ランダム状に分布し、石灰化がみられることが多い³⁾。本症例では右上葉結節に一部石灰化所見を認め、またランダム状に多発結節影も確認でき、画像上矛盾はみられなかった。シェーグレン症候群に合併するアミロイド腫瘤は免疫グロブリン軽鎖からなり、ALアミロイドーシスの一病型である。AL型のアミロイドの証明には免疫染色や質量分析を用いることが多いが、免疫染色の信頼性は十分ではなく、質量分析を実施できる専門施設も限られている⁴⁾。したがって本症例ではAL/AA型どちらのアミロイドであるか診断をつけることはできなかった。シェーグレン症候群患者の肺多発結節影に対する鑑別疾患は、アミロイドーシスの他に結核、真菌症、悪性リンパ腫などが考慮され³⁾、鑑別には外科的肺生検が必要とされる。またアミロイドーシスの確定診断には、組織へのアミロイド沈着の証明が必要であるが、診断には十分な組織量が必要なため、その点からも外科的肺生検が必要とされる⁸⁾。た

だ近年は気管支鏡検査での診断例も増加している。115人の肺アミロイドーシス患者のなかで25人が経気管支肺生検によって診断されたとの報告⁹⁾や、超音波気管支鏡ガイド下針生検にて縦隔リンパ節から診断に至った限局性肺アミロイドーシスの報告も認める¹⁰⁾。本症例はEBUS-GSを用いたTBBを施行して多発性アミロイド腫瘤の診断に至った。検索した限りEBUS-GSを用いたTBBによる肺アミロイドーシスの診断例は本症例を含めて3例であり¹¹⁾¹²⁾、またシェーグレン症候群に合併した多発性アミロイド腫瘤の症例は本症例のみである。

EBUS-GSは、病変までGSを被せた細径のプロブを誘導し、EBUSで病変を描出後、生検を行うツールであり、末梢肺病変の診断に非常に有用とされている。末梢肺病変に対するEBUS-GSを使用した生検では95.6%が検体採取に成功し、診断率は78.2%であったとの報告がある¹³⁾。またCTガイド下肺生検と比較すると、気胸や出血の合併症が少なく安全であった¹³⁾。また診断可能であった組織の36.4%が良性病変であり¹³⁾、悪性腫瘍のみならず、本症例のような良性病変の診断にも有用である。EBUS-GSを用いた肺生検は、外科的肺生検やCTガイド下肺生検と比較すると採取できる組織量は小さく、良性病変であるアミロイドーシスの病理診断は困難と考えたが、本症例では病変への気管支流入所見、いわゆるCT bronchus signを認めたため、EBUS-GSを用いたTBBにて診断することが可能であった。また、肺アミロイドーシスでは鉗子生検時に合併症として出血のリスクが指摘されている¹⁴⁾。本症例は出血がほとんどみられず安全に検査を実施できた。GSを使用したことにより、生検部位の圧迫止血効果もみられ、出血等の合併症のリスクを減少させると期待される。低侵襲であること、出血等の合併症が少ないことから、シェーグレン症候群に合併した多発性アミロイド腫瘤に対するEBUS-GSを用いたTBBは診断に有用であると考えられ、さらなる症例の蓄積が望ましいと考える。

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) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン2010. 2010.
- 2) Milani P, et al. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170046.
- 3) Rajagopala S, et al. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Respirology* 2010; 15: 860-6.

- 4) 加藤修明. 限局性アミロイドーシス治療 限局性アミロイドーシスとアミロイドーマ. 医のあゆみ 2016 ; 258 : 695-702.
- 5) 加藤修明. 限局性ALアミロイドーシスの病態, 診断, 病理像, 臨床像および治療. 病理と臨 2016 ; 34 : 505-10.
- 6) Ramos-Casals M, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008; 87: 210-9.
- 7) Ito I, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8.
- 8) Kitamura H, et al. Pulmonary amyloidosis diagnosed by CT-guided transbronchial biopsy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 209-11.
- 9) Govender P, et al. Transbronchial biopsies safely diagnose amyloid lung disease. *Amyloid* 2017; 24: 37-41.
- 10) Kumar A, et al. EBUS-TBNA diagnosis of localised amyloidosis presenting as mediastinal lymphadenopathy. *BMJ Case Rep* 2018; 11: e226619.
- 11) 大立知子, 他. EBUS-GSを用いて診断に至った限局性結節性肺アミロイドーシスの1例. 気管支学 2017 ; 39 : 508-12.
- 12) 田中知宏, 他. EBUS-GSを用いた経気管支生検が診断に有用であった限局性肺アミロイドーシスの1例. 気管支学 2018 ; 40 : 473-8.
- 13) Zhu J, et al. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and computed tomography guided transthoracic needle aspiration. *Clin Respir J* 2019; 13: 765-72.
- 14) 金森斎修, 他. 気管支鏡直視下生検で診断しえた長期観察している限局性肺アミロイドーシスの1例. 気管支学 2013 ; 35 : 530-6.

Abstract

A case of amyloidosis with Sjögren's syndrome diagnosed by EBUS-GS

Ryo Sato^a, Tomofumi Kobayashi^b, Yukino Takahashi^b,
Kento Yasuda^b, Tatsuru Ishikawa^b and Hirofumi Chiba^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Asahikawa Red Cross Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

While Sjögren's syndrome may be complicated by amyloidosis, biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide-sheath (EBUS-GS) is rarely performed to obtain a diagnosis. We describe the case of a 58-year-old woman who had been diagnosed with Sjögren's syndrome 10 years prior to admission. A chest X-ray revealed an abnormal shadow on the chest and a chest computed tomography (CT) showed a nodule with a diameter of 25 mm on the right lung. Transbronchial biopsy (TBB) using EBUS-GS was performed on the nodule on the right B¹aii, and an amyloid deposit was observed in the tissue. Biopsy using EBUS-GS can be a useful tool for diagnosing amyloidosis in conjunction with Sjögren's syndrome.