

## ●症 例

## 間質性肺炎合併 Sjögren 症候群に蛋白漏出性胃腸症を発症した1例

新井 郷史<sup>a</sup> 間藤 尚子<sup>a</sup> 長嶋 孝夫<sup>b</sup>  
 新井 直人<sup>a</sup> 坂東 政司<sup>a</sup> 萩原 弘一<sup>a</sup>

要旨：77歳女性。12年前に Sjögren 症候群に伴う間質性肺炎と診断した。低用量の経口ステロイドで病勢は安定していたが、低蛋白・低補体血症を伴う浮腫と胸腹水貯留が急速に進行し、胸腔鏡検査では有意な所見を認めなかった。消化器症状を欠いたが、 $\alpha$ -アンチトリプシン試験および<sup>99m</sup>Tc-HSA-D 蛋白漏出シンチグラフィで蛋白漏出が確認され、蛋白漏出性胃腸症が病態の主因と診断した。Sjögren 症候群において補体低下を伴う体液貯留では、消化器症状によらず本症の鑑別が重要と考え報告する。

キーワード：Sjögren 症候群，低補体血症，蛋白漏出性胃腸症，間質性肺炎

Sjögren's syndrome, Hypocomplementemia, Protein-losing gastroenteropathy, Interstitial pneumonia

## 緒 言

蛋白漏出性胃腸症は、消化管からの血清蛋白の漏出により低蛋白血症をきたす症候群である。物理的な消化管のリンパ管内圧の上昇や毛細血管透過性の亢進に加え、アミロイドーシス、膠原病などの全身性疾患で併発することが知られている<sup>1)</sup>。膠原病のなかで蛋白漏出性胃腸症の合併頻度が最も高い疾患は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) である<sup>2)</sup> が、この他、全身性強皮症、混合性結合組織病、Sjögren 症候群でも合併が報告されている<sup>3)</sup>。今回、長期間病勢が安定していた間質性肺炎を伴う Sjögren 症候群において、急激な浮腫、胸腹水貯留で発症した蛋白漏出性胃腸症を経験したため報告する。

## 症 例

患者：77歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：55歳 甲状腺機能低下症。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：12年前に検診で肺野網状影を指摘され当科を受診した。血清抗SS-A抗体陽性、口唇生検でリンパ球浸潤を認め、Sjögren 症候群および Sjögren 症候群に伴う間質性肺炎と診断した。プレドニゾン (prednisolone) を40mg/日から開始し、肺病変の改善に伴い6年間で漸減中止した。しかし、中止1年後に両手首の関節炎を生じたため、プレドニゾンを再開し、2mg/日を維持量としていた。以降 Sjögren 症候群および間質性肺炎の病勢は安定していたが、20XX年2月頃より下腿浮腫が出現し、20XX年3月の胸腹部CTでは、胸腹水が出現した。次第に息切れと浮腫の進行があり、20XX年7月に原因検索目的に当科に入院した。

入院時現症：身長151.7cm，体重53.2kg。意識清明，performance status 2，血圧88/55mmHg，脈拍103回/分，SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)，体温36.2℃。右胸部で呼吸音減弱あり，fine cracklesは聴取せず，心音は整，心雑音なし，腹部の軽度膨隆あり，両側下腿に高度浮腫あり。

入院時検査所見 (Table 1)：血清総蛋白4.7g/dL，アルブミン1.8g/dLと著明な低下を認めたが，尿蛋白は0.153g/日と軽微であった。免疫学的検査ではC<sub>3</sub>，C<sub>4</sub>，CH<sub>50</sub>の低下を認め，自己抗体は抗SS-A抗体のみ陽性であった。NT-proBNPは385pg/mLと軽度上昇を認めた。胸水の細胞分画はリンパ球優位だが，Lightの基準では漏出性と判断した。

画像所見：入院1年前の胸部単純X線写真では胸水貯留を認めず，胸部CTでは胸膜直下の網状影を認めた (Fig. 1A)。入院時の胸部単純X線写真では，両側肋骨横隔膜角の鈍化と右優位の肺野容積の減少を認めた。ま

連絡先：新井 郷史

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

<sup>a</sup> 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

<sup>b</sup> 同 アレルギー膠原病学部門

(E-mail: 0zg2p.03725529x@gmail.com)

(Received 14 Nov 2022 / Accepted 13 Dec 2022)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,100/μL	TP	4.7 g/dL	CRP	0.10 mg/dL
Neu	74.0%	Alb	1.8 g/dL	NT-proBNP	385 pg/mL
Lym	16.6%	BUN	15 mg/dL	KL-6	596 U/mL
Mon	7.5%	Cre	0.72 mg/dL	C <sub>3</sub>	37 mg/dL (>73)
Eos	0.9%	T-bil	0.31 mg/dL	C <sub>4</sub>	8 mg/dL (>11)
Bas	1.0%	AST	25 U/L	CH <sub>50</sub>	14.5 U/mL (>30)
RBC	3.73 × 10 <sup>6</sup> /μL	ALT	14 U/L	IgG	940 mg/dL (>861)
Hb	11.8 g/dL	LDH	209 U/L	ANA	(+)
Plt	32.4 × 10 <sup>4</sup> /μL	CPK	56 U/L	Anti-SS-A ab	139 U/mL
Coagulation		Na	132 mmol/L	Anti-SS-B ab	(-)
D-dimer	15.4 μg/mL	K	4.6 mmol/L	Anti-ds-DNA ab	(-)
Blood gas analysis		Cl	100 mmol/L	Anti-RNP ab	(-)
pH	7.467	T-chol	236 mg/dL	Pleural effusion	
PaCO <sub>2</sub>	35 Torr	FT <sub>3</sub>	1.88 pg/mL	Number of cells	70/μL
PaO <sub>2</sub>	77.4 Torr	FT <sub>4</sub>	1.62 ng/dL	TP	2.3 g/dL
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.9 mmol/L	TSH	2.56 μIU/mL	LDH	101 U/L
		Urinalysis		Alb	1.4 g/dL
		Protein	0.153 g/day	ADA	7.3 U/L
		U-protein	(-)	Cytology	
		U-glucose	(±)	Culture	class II
		U-blood	(-)		(-)

Parentheses indicate normal ranges.

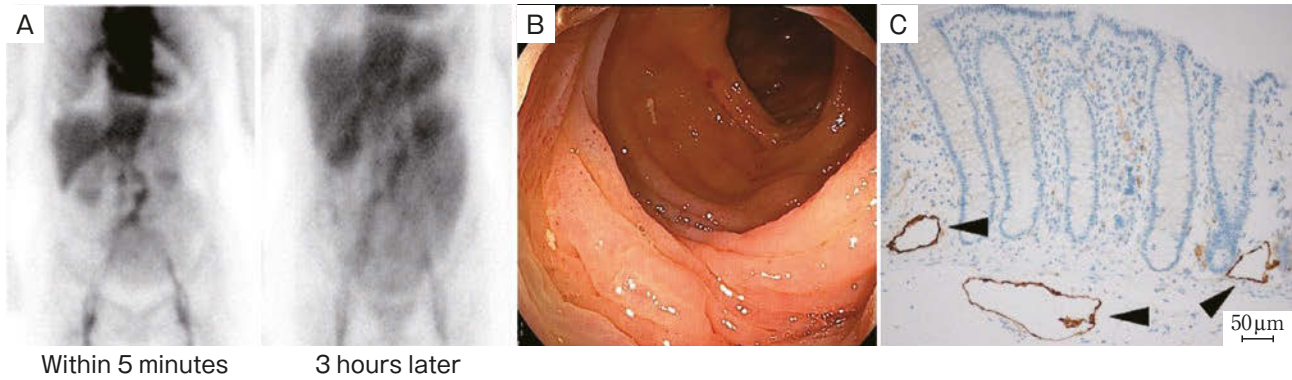


**Fig. 1** The upper panel shows the chest X-ray and chest computed tomography (CT) taken one year before admission. Pleural effusion was not detected on chest X-ray or CT. Chest CT showed a slight subpleural reticular shadow in both lungs (A). The lower panel shows chest X-ray and chest CT on admission. Chest X-ray revealed right dominant bilateral pleural effusion. Chest CT also shows pericardial fluid, subcutaneous edema, and a slight subpleural reticular shadow (B).

た、胸部CTでは右優位の両側胸水、心嚢水貯留と皮下

(Fig. 1B).

入院後経過：低蛋白血症・胸腹水貯留の原因として、



**Fig. 2** The left two panels show the early (5 minutes) and late (3 hours) phases of gastrointestinal  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA-D scintigraphy imaging. Hyperaccumulation from stomach to small intestine was observed within 5 minutes and continued up to 3 hours later (A). The median panel shows mucosal edema in the ascending colon on colonoscopy (B). The right panel shows that D2-40 immunohistochemical staining (arrowheads) demonstrated the dilatation of some lymphatics in the intestinal submucosal area (C).

まず肝疾患、腎疾患の鑑別を行った。肝疾患については肝合成能の低下はなく、画像所見上も肝硬変・慢性肝炎や門脈圧亢進を示唆する所見は認めなかった。次に腎疾患については、尿中への蛋白漏出はわずかでありネフローゼ症候群の基準は満たさなかった。次に Sjögren 症候群の稀な合併症として漿膜炎による胸水への蛋白漏出も鑑別に挙げたが、胸水の性状は漏出性胸水であり、局所麻酔下胸腔鏡検査では肉眼的に胸膜表面に有意な変化はなく、壁側胸膜は組織学的に非特異的な軽度の炎症所見のみであった。この他漏出性胸水の原因として心疾患も検索したが、心臓超音波検査では心収縮力は保たれていた。この時点で、下痢や軟便などの典型的な消化器症状は全く認めなかったが、低補体血症の存在から蛋白漏出性胃腸症の鑑別を行った。その結果、便中 $\alpha_1$ -アンチトリプシンクリアランス試験で1日目87.1mg/日、2日目203.4mg/日、3日目552.9mg/日(基準値0.4~19mg/日)と著明な蛋白漏出が確認された。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA-Dによる蛋白漏出シンチグラフィでは、早期相(5分後)から胃および十二指腸~小腸に異常集積が出現し、経時的に結腸への集積移動を認め、後期相(3時間後)も集積が遷延した(Fig. 2A)。下部消化管内視鏡検査では、上行結腸、S状結腸に粘膜の浮腫が確認された(Fig. 2B)。また回腸、大腸粘膜より生検を行い、粘膜間質の浮腫状変化と軽度の炎症細胞浸潤を認め、リンパ管上皮細胞の免疫染色でリンパ管の拡張所見が確認された(Fig. 2C)。以上より Sjögren 症候群を背景として発症した蛋白漏出性胃腸症と診断し、アレルギー・リウマチ科に転科した。プレドニゾン60mg/日で治療を開始し、1週間は同量で経過をみたが、浮腫、胸腹水貯留ともに改善しないため、プレドニゾン増量後8日目にメチルプレドニゾン(methylprednisolone)1g/日×3日間のステロイドパル

ス療法を施行した。その後、緩徐に総蛋白やアルブミン値、補体の上昇と胸腹水の減少を認めた。その後もプレドニゾンを漸減しているが、6ヶ月間再発を認めていない。

## 考 察

蛋白漏出性胃腸症はリンパ管内圧上昇をきたす消化器疾患に加え、炎症性腸疾患や膠原病などの全身性疾患において併発することが知られている<sup>1)</sup>。Sjögren 症候群との合併は、2009年から2023年までの症例報告を集計した結果、本症例を含めて11例と少数であったが日本からの報告が9例を占めた(Table 2)<sup>3)~12)</sup>。症例の内訳は女性9例、男性2例で女性が多く、年齢は20~80歳代であった。また、主たる症状は浮腫や体液貯留が多く、本症例と類似していた。なお、本症例は典型的な消化器症状を欠いたことから蛋白漏出性胃腸症の診断確定に時間を要したが、既報告10例でも下痢・嘔吐などの消化器症状をきたした症例はわずか2例であった。他にも Sjögren 症候群に伴う蛋白漏出性胃腸症は、必ずしも消化器症状を伴わないと述べた報告もあり<sup>1)</sup>、診断時に留意すべき点と考えられた。また、本症例を除く全例が蛋白漏出性胃腸症を契機に Sjögren 症候群と診断されており、Sjögren 症候群の活動性と蛋白漏出性胃腸症の発症に関連は認められなかった。一方、SLEでは多臓器病変例や治療抵抗例など、疾患活動性の高い症例での報告が半数を占め<sup>13)</sup>、より重篤な症状が報告されており<sup>13)14)</sup>、背景の膠原病によっても蛋白漏出性胃腸症の発症状況、臨床症状や重症度が異なると考えられた。

膠原病に合併する蛋白漏出性胃腸症の成因としては、病理学的に消化管粘膜の毛細血管壁に免疫複合体や補体の沈着が示されており、腸管局所での補体活性化により

**Table 2** The characteristics of patients with protein-losing gastroenteropathy related to Sjögren's syndrome

Author	Publish year	Age	Gender	Symptoms	Serum albumin (g/dL)	Steroid	Other treatment	Outcome
Nagashima et al. <sup>5)</sup>	2009	41	Male	Anasarca, ascites, facial edema, pleural effusion	1.3	Prednisolone 70 mg, GC pulse		Improve
Nasu et al. <sup>4)</sup>	2011	59	Female	Anasarca, pleural effusion	1.5	Prednisolone 60 mg, GC pulse	CYC, MZR	Improve
Kakigao et al. <sup>6)</sup>	2012	58	Female	Leg edema, ascites	1.5	Prednisolone 1 mg/kg		Improve
Uraoka et al. <sup>7)</sup>	2012	42	Female	Facial edema, pleural effusion	1.5	Prednisolone 1 mg/kg, GC pulse	CYC, rituximab	Improve
Yamashita et al. <sup>8)</sup>	2014	51	Female	Diarrhea, leg edema	1.5	Prednisolone 60 mg		Improve
Liao et al. <sup>9)</sup>	2015	30	Female	Facial and leg edema, pleural effusion	1.8	Prednisolone 30 mg	HCQ 200 mg	Improve
Gupta et al. <sup>10)</sup>	2015	58	Female	Weight loss, diarrhea, nausea, vomiting	2.6	Prednisolone 60 mg, GC pulse	CYC	Improve
Izumi et al. <sup>3)</sup>	2018	64	Female	Leg edema, pleural effusion	3	Prednisolone 50 mg, GC pulse	MZR	Improve
Eguchi et al. <sup>11)</sup>	2018	The 20s	Female	Anasarca	0.9	Prednisolone 50 mg		Improve
Watanabe et al. <sup>12)</sup>	2018	88	Male	Ascites, pleural effusion, leg edema	1.7	Prednisolone 60 mg, GC pulse		Improve
Our case	2023	77	Female	Leg edema, pleural effusion, ascites	1.8	Prednisolone 60 mg, GC pulse		Improve

GC: glucocorticoid, CYC: cyclophosphamide, MZR: mizoribine, HCQ: hydroxychloroquine.

炎症が惹起され、血管透過性亢進や蛋白漏出を招くと推測されている<sup>15)</sup>。この組織への沈着および漏出によって、膠原病では補体低下が顕著になる。加えて腎糸球体からの蛋白漏出は分子量や電荷による選択性が高いが、消化管からの喪失は選択性が低く、補体を含め多種多様な血清蛋白が低下することも低補体血症を助長すると考えられている。

膠原病に伴う蛋白漏出性胃腸症では、一般的にまずステロイド製剤が選択されている。我々が調べた限りでは、Sjögren症候群に伴う蛋白漏出性胃腸症では、ほぼ全例がステロイドパルス療法などの高用量ステロイドを必要とした (Table 2)。また半数で免疫抑制薬が併用されており、Sjögren症候群単独の病態と比較し難治性と考えられた。本症例も、プレドニゾン60mg/日で治療を開始したが効果は得られず、メチルプレドニゾン1g/日のステロイドパルス療法後に緩徐に改善を認めた。

今回、10年以上安定していた間質性肺炎合併Sjögren症候群に併発した蛋白漏出性胃腸症を経験した。本症例では下痢をはじめとする消化器症状を認めず診断までに時間を要したが、膠原病を背景として、体液貯留・低蛋白血症に加え低補体血症を認めた場合、蛋白漏出性胃腸症を鑑別に挙げるのが重要である。

謝辞：本症例の病理診断に関してご協力いただいた自治医科大学人体病理学部門 仲矢丈雄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申告なし。

## 引用文献

- 1) de Carvalho JF, et al. Sjögren syndrome associated with protein-losing enteropathy: case-based review. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 2491-7.
- 2) Tian XP, et al. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2971-7.
- 3) Izumi Y, et al. Steroid-resistant protein-losing gastroenteropathy complicated with Sjögren's syndrome successfully treated with mizoribine. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 716-20.
- 4) Nasu T, et al. Successful treatment of protein-losing gastroenteropathy with steroid pulse and immunosuppressive therapies in a patient with Sjögren syndrome. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5: 372-7.
- 5) Nagashima T, et al. Protein-losing gastroenteropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a characteristic oriental variant. *Rheumatol Int* 2009; 29: 817-20.
- 6) 柿ヶ尾佳奈, 他. シェーグレン症候群・混合性結合組織病に蛋白漏出性胃腸症を合併した1例. *日消誌*

- 2012 ; 109 : 1770-5.
- 7) Uraoka Y, et al. Complete remission of protein-losing gastroenteropathy associated with Sjögren's syndrome by B cell-targeted therapy with rituximab. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1266-8.
  - 8) Yamashita H, et al. A case of Sjögren's syndrome complicated by protein-losing gastroenteropathy with unprecedented pulmonary interstitial lesions. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 877-9.
  - 9) Liao CY, et al. Sjögren's syndrome associated with protein losing gastroenteropathy manifested by intestinal lymphangiectasia successfully treated with prednisolone and hydroxychloroquine. *Lupus* 2015; 24: 1552-6.
  - 10) Gupta A, et al. Protein-losing gastroenteropathy associated with Sjögren's syndrome: first known case reported outside of Asia. *ACG Case Rep J* 2015; 2: 184-6.
  - 11) Eguchi M, et al. Protein-losing gastroenteropathy in a patient with concomitant systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Immunol Med* 2018; 41: 34-8.
  - 12) Watanabe K, et al. Sjögren's syndrome concurrent with protein-losing gastroenteropathy with secondary systemic capillary leak syndrome: a case report. *Clin Case Rep* 2018; 6: 1829-33.
  - 13) AI-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systematic review. *Rheumatol Int* 2011; 31: 995-1001.
  - 14) Perednia DA, et al. Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1806-10.
  - 15) Tsutsumi A, et al. Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 178-81.

#### Abstract

### A case of protein-losing gastroenteropathy associated with Sjögren's syndrome-related interstitial pneumonia

Satoshi Arai<sup>a</sup>, Naoko Mato<sup>a</sup>, Takao Nagashima<sup>b</sup>, Naoto Arai<sup>a</sup>,  
Masashi Bando<sup>a</sup> and Koichi Hagiwara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

<sup>b</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Jichi Medical University

We herein report a case of protein-losing gastroenteropathy in a 77-year-old female patient. She had been diagnosed with Sjögren's syndrome-associated interstitial pneumonia 12 years earlier. Treatment with a low-dose oral glucocorticoid had stabilized the pulmonary lesions. However, dyspnea on exercise progressively increased and was accompanied by the development of leg edema and thoracoabdominal effusion. Consequently, the patient developed hypoproteinemia and hypocomplementemia. Multimodal examination, including thoracoscopy, did not yield any specific findings. Nevertheless, despite the lack of gastrointestinal symptoms, the  $\alpha_1$ -antitrypsin clearance rate was elevated, and intestinal protein loss was evident on scintigraphy. Finally, the patient was diagnosed with protein-losing gastroenteropathy. This is a rare complication of Sjögren's syndrome and is occasionally refractory to treatment with glucocorticoids. In the current case, administration of a high-dose glucocorticoid was required to achieve remission. The present case was characterized by protein leakage that developed during the stable stage of Sjögren's syndrome in the absence of typical gastrointestinal symptoms.