

症例報告

両側大量胸水を合併した原発性潜在性 Sjögren 症候群の 1 例

井上 利彦, 伊藤 祐司, 松崎 泰之, 岡内 泰弘,
近藤 英樹, 堀内 宣昭, 中尾 克之, 岩田 政泰
大川総合病院内科

(平成 8 年 9 月 10 日受付)

A case of primary latent Sjögren's syndrome accompanied by marked bilateral pleural effusion

Toshihiko Inoue, Yuji Ito, Yasuyuki Matsuzaki, Yasuhiro Okauchi, Hideki Kondo, Noriaki Horiuchi, Katsuyuki Nakao, and Masayasu Iwata

Department of Internal Medicine, Okawa General Hospital, 387 Sangawa-cho, Kagawa 769-23

(received September 10, 1996)

Key words : Primary Sjögren's syndrome, pleural effusion, interstitial pneumonia, anti-Ro/SS-A antibody, anti-La/SS-B antibody

原発性 Sjögren 症候群 (SjS) に合併する呼吸器疾患としては、Kelly ら (1991) および濱田・成田 (1996) は、間質性肺炎、肺線維症、lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)、縦隔リンパ節腫大が主であるが、その他に肺野腫瘍、無気肺、気管支拡張症、肺高血圧症などを報告している。しかし、原発性 SjS に合併する胸水貯留の報告は、Alvarez-Sala ら (1989)、井上ら (1991)、荏原・相川 (1992)、仁保ら (1992)、柏原ら (1995)、Ogihara ら (1995) の報告に自験例を加えても、7 例のみと極めてまれであり、日常臨床で遭遇することはほとんどないと思われる。最近、私たちは約 10 年間にわたり両側の大量胸水が存在し、確定診断に難渋した原発性潜在性 SjS の 1 例を経験したので若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 73 歳, 女性

主 訴 : 労作時呼吸困難

既往歴 : 特記すべき事項なく、粉塵吸入歴もなし

家族歴 : 妹が RA でステロイド治療中

生活歴 : 喫煙なし

現病歴 : 昭和 62 年と 63 年の 2 回、胸水貯留の精査目的で某医大附属病院に入院し、頻回の胸腔穿刺と開胸胸膜生検で悪性腫瘍と結核性胸膜炎は否定されたが、確定診断は不能であった。この時は、診断的治療としての抗結核療法も無効で、ステロイドが有効であったという。平成 7 年 11 月、住民検診で大量の胸水貯留を指摘され、精査加療のため当科を受診した。この間、3 回住民検診を受けており、いずれも大量の両側胸水を指摘されたが、放置していた。

入院時現症 : 身長 151 cm, 体重 46.6 kg.

血圧 148/86 mmHg, 脈拍 85/分, 整。意識清明。結膜に貧血, 黄疸なく, 表在性リンパ節腫大や甲状腺腫も触知しない。心音清, 呼吸音ラ音なし。肝脾腫なし。下腿に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見 : 表 1 に示すように検尿では蛋白, 糖とも陰性。ESR は 66 mm/hr と促進し, 白血球数は 9,400/ μ l とやや増加していた。血液生化学では, 肝機

能は正常で腎不全やネフローゼ症候群の所見もみられなかった。血清蛋白分画ではアルブミンは低下し、 β 、 γ グロブリンおよび IgG の増加がみられた。血清学的検査では抗核抗体とリウマチ反応は陽性であったが、抗 Ro/SS-A 抗体および抗 La/SS-B 抗体は共に陰性であった。Epstein-Barr virus (EBV) は抗 VCA 抗体 (IgG) および抗 EBNA 抗体が陽性であった。甲状腺機能は正常で、動脈血ガス分析では、室内空気下で酸素分圧が 62.2 mmHg と低下し、 $A\text{-aDO}_2$ も 40 と上昇し拡散障害を示していた。腫瘍マーカーは正常範囲であった。

気管支鏡検査では、気管支粘膜は色調、湿润とも正常であったが、TBLB では組織学的に軽度の線維化と気腫化が認められた。BALF では細胞数は $0.86 \times 10^6 / \mu\text{l}$ と増加し、分類ではマクロファージ 57%、リンパ球 29%、好中球 12%、好酸球 2% と相対的なリンパ球の増加が認められた。細胞診は class I で、結核菌は塗末培養とも陰性であった。リンパ球サブセット検査では CD3 88.3%、CD4 49.5%、CD8 34.6%、CD4/8 1.43 と著明な T 細胞の増加を認めたが、CD4/CD8 ratio は正常であった。逆に CD 20 は 2.2% と著明な低下を示した。胸水は数回採取したが、性状は淡黄色

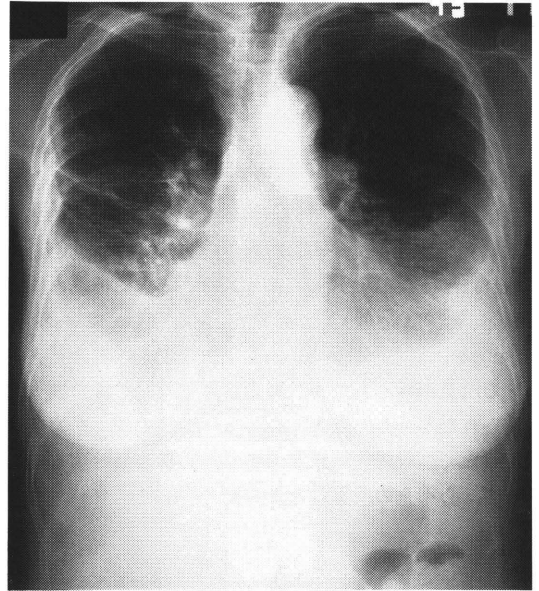


図 1 胸部X線
大量の胸水が両側に貯留している。

表 1 入院時検査成績

Urine: Protein	(-)	LDH	147 IU/l	SS-A Ab	(-)
Glucose	(-)	ALP	188 IU/l	SS-B Ab	(-)
Urobilinogen	(±)	TP	7.7 g/dl	CH ₅₀	50.7 CH50u/ml
Sediments	np	Alb	3.8 g/dl	C ₃	76 mg/dl
ESR:	66 mm/hr	BUN	9.2 mg/dl	LE test	(-)
Peripheral blood:		Cr	0.5 mg/dl	EBV anti-VCA(IgG)	×640
Hb	12.8 g/dl	UA	2.4 mg/dl	anti-VCA (IgM)	<×10
RBC	$423 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Na	142 mEq/l	anti-EBNA	×40
Ht	38.1 %	K	4.0 mEq/l	Thyroid function:	
MCV	90.1 fl	Cl	104 mEq/l	TSH	4.2 $\mu\text{U/ml}$
Plt	$37.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Ca	8.0 mg/dl	FT ₃	3.0 pg/ml
WBC	9,400 / μl	P	3.3 mg/dl	FT ₄	1.3 ng/dl
Seg	62.6 %	CK	45 IU/l	Arterial gas analysis:	
Eo	1.8 %	Serological tests:		pH	7.426
Ba	1.2 %	CRP	1.1 mg/dl	PaCO ₂	38.5 mmHg
Mo	5.1 %	ANA	×160 (H ₀)	PaO ₂	62.2 mmHg
Ly	29.4 %	RA	(+)	HCO ₃	25.5 mmol/l
Blood chemistry:		RF	17 IU/ml	Tumor makers:	
T. bil	0.5 mg/dl	DNA Ab	<5.0 U/ml	CEA	0.6 ng/ml
AST	13 IU/l	SM Ab	(-)	SLX	34 U/ml
ALT	7 IU/l	RNP Ab	(-)	SCC	<1.0 ng/ml

で混濁なく、蛋白は4.1~5.0 g/dl, LDH 182 IU/l, 糖 111 mg/dl, アミラーゼ 25 IU/l, ADA 16.8 U/l (正常 5.2~18.6), CEA 6.8 ng/ml でリンパ球優位な滲出液であった。また細胞診は class I, 培養は陰性で, RA2+, ANA ×80, 抗 Ro/SS-A 抗体及び抗 La/SS-B 抗体は共に陰性, ヒアルロン酸は 10 µg/ml 未満, リンパ球サブセット検査では CD3 88.3%, CD4 65.2%, CD8 24.6%, CD4/8 2.65, CD20 10.8% と, 特に CD4 の増加が目立った。入院時の胸部X線(図1)では, 両側に大量の胸水が貯留し, 右中肺野には線状陰影もみられた。胸部 CT 所見(図2)は右肺上葉後壁の胸膜肥厚, 気管支壁の肥厚と右胸壁下には線状影(subpleural curvilinear density)など, 間質性パターンの所見がみられたが, 腫瘤陰影やリンパ節の腫大はみられなかった。なお, 心エコー図法では, 左室壁は肥厚なく, 収縮能も正常であり, 心嚢液の貯留もみられず, 心不全の所見はなかった。

以上の検査所見から, 鑑別診断として悪性疾患や炎症性疾患よりも膠原病を疑い, 詳しく問診し直した。すると口腔内と眼の乾燥症状が軽度あり, SjS の合併を疑った。そこで眼科的及び耳鼻科的検索を施行した。まず, 眼科的にはローズベンガル試験は陰性であったが, 乾燥性角結膜炎がみられ, 蛍光色素試験並びに Schirmer 試験(右 9 mm, 左 5 mm)も陽性であった。次に耳鼻科的には, 唾液腺造影では拡張や狭窄の所見はみられなかったが, ガムテストは 10 分間で 9 ml と唾液分泌の低下を認め, また唾液腺シンチ(図3)においても両側顎下腺と耳下腺の Tc 取り込み低下がみられ, 左側耳下腺のみが 40 分を過ぎた頃にわずかに描出された。小唾液腺口唇生検組織像では, 小葉導管周囲の単核細胞浸潤は軽度のみであったが, 腺の萎縮や線維化, 脂肪組織による置換が高度に認められた(図4)。なお, 某医大附属病院で施行された開胸生検の所見では, 肺は胸膜直下の結合織, 小葉間結合織の炭粉

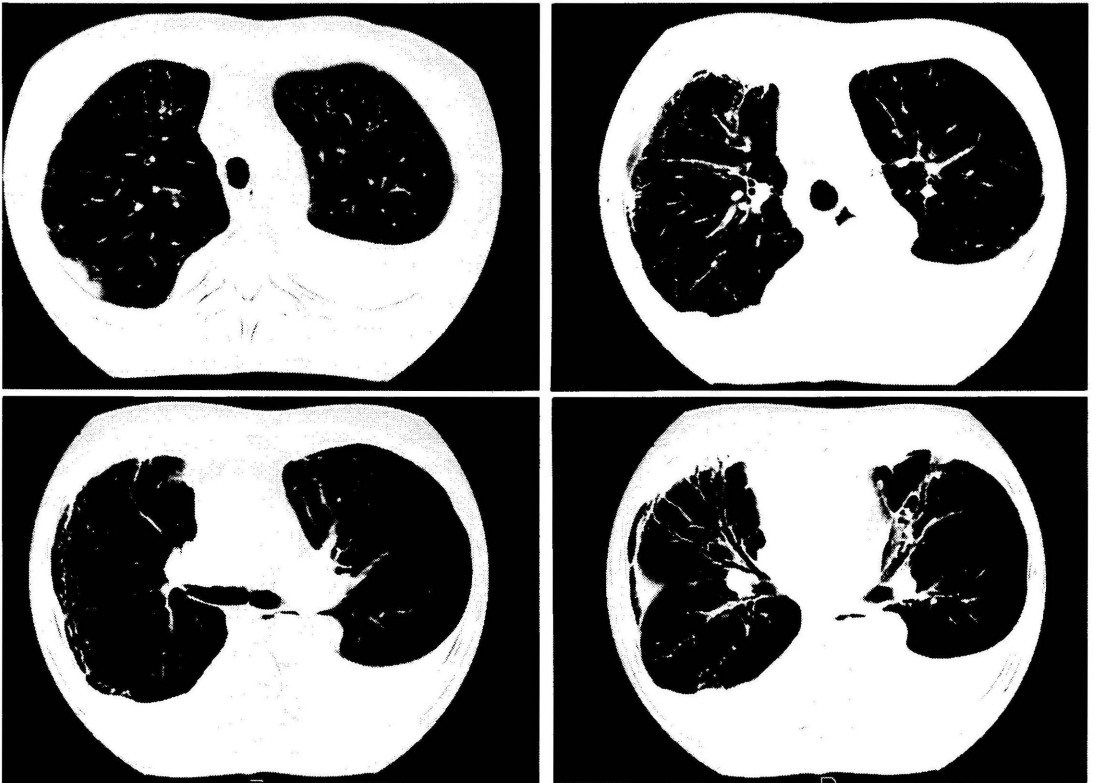


図2 胸部 CT 像

両側の大量の胸水の外, 右肺上葉後壁の胸膜肥厚(2a), 気管支壁の肥厚(2b, d)と右胸壁下には線状影(2b, c, d)など, 間質性病変がみられる。

a	b
c	d

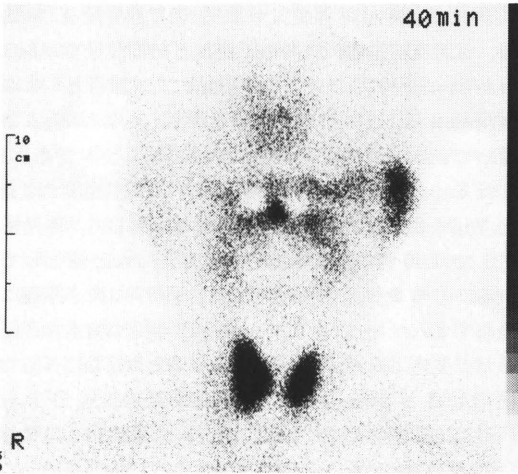


図3 唾液腺シンチ
両側顎下腺と耳下腺のテクネシウムの取り込み低下がみられ、40分を過ぎた頃に左側耳下腺のみがわずかに描出されている。

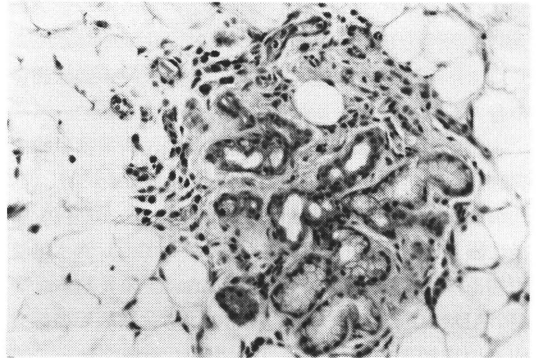
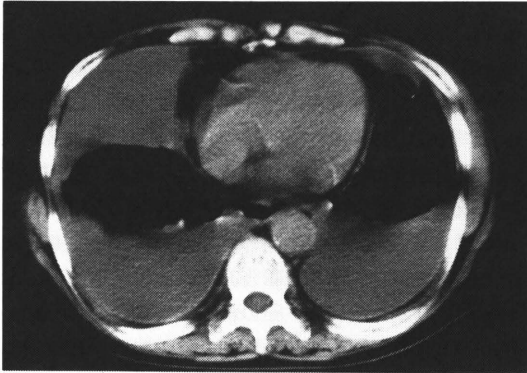
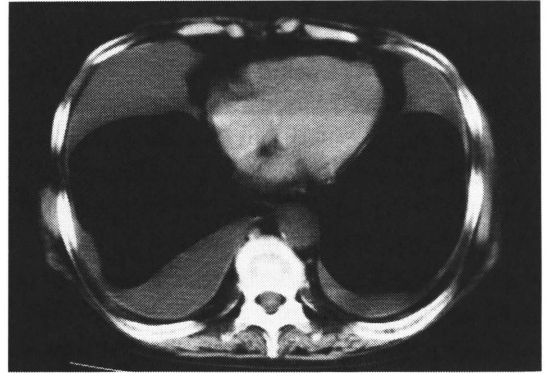


図4 小唾液腺口唇生検組織像
小葉導管周囲に単核細胞浸潤が軽度あり、腺の萎縮や線維化、脂肪組織による置換が高度に認められる (HE stain×66)。



a



b

図5 ステロイド治療前後の胸部 CT 像
5a は治療前、5b はプレドニゾン30 mg/日を投与1.5か月後、明らかに胸水は減少している。

沈着および一部気管支の拡張と漿液貯溜を認め、胸膜は細血管の拡張と巣状のリンパ球浸潤を認めた。

臨床経過：以上の成績から、本例を原発性 Sjögren 症候群と診断した。図 5 a は治療前胸部 CT 像、図 5 b は prednisolone 30 mg/day を開始して 1.5 ヶ月目の胸部 CT 像を示しているが、明らかに胸水は減少している。また自覚的にも呼吸困難は Hugh-Johns の 4 度から 3 度に、動脈血ガス分析の酸素分圧は 78 mmHg と改善した。

考 察

Sjögren 症候群 (SjS) は、1933 年眼科医の Sjögren が眼球乾燥症状を伴う 19 例を報告したのを嚆矢とし、これまで比較的まれな疾患と考えられていた。しかし、最近では本症への関心の高まりとともに症例数は増加しつつあり、土肥・池田 (1996) は、全国に約 10 万人の患者を推定し、中でも高齢者では 2～3% という非常に高頻度に存在すると報告している。Moutsopoulos と Talal (1987) は、SjS の病期を 3 期に分類し、I 期

はリンパ球浸潤が涙腺と唾液腺に限局する腺型 SjS で、CD4 陽性 T リンパ球および B 細胞を増殖させるサイトカインが発現する時期で、II 期はリンパ球浸潤がリンパ節、甲状腺、間質性肺炎などの腺外性に全身拡大し、活性化 B 細胞が抗体を大量に産生する時期であり、さらに III 期には終末期としてのリンパ系悪性腫瘍の合併が認められると報告している。

本例における胸水貯留は、他院での開胸胸膜生検で悪性腫瘍や結核が否定されていたにもかかわらず、約 10 年間にわたり確定診断できなかった。また当院受診後に繰り返し施行した胸腔穿刺においても、胸水培養で細菌は陰性で、好中球の増加はなく、また胸水中の糖、ADA、腫瘍マーカーも正常であり、結核等の感染症や中皮腫等の悪性腫瘍は否定的であった。そこで systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), progressive systemic sclerosis (PSS), polymyositis (PM)・dermatomyositis (DM), SjS 等の間質性肺炎を合併しやすい膠原病を鑑別診断として考えた。そのうち胸水を合併しやすいのは SLE と RA があるが、それぞれの臨床症状や診断基準に合致せず、否定的であった。SjS の診断に関しては、1963 年の Vanselow 診断基準に始まり、1972 年 Sheam 基準、1977 年厚生省基準、1977 年コペンハーゲン基準、1986 年 Fox ら (1986, 1992) が中心となって作成したカリフォルニア基準、1986 年ギリシャ基準、1987 年 Daniels と Talal の基準、最近では 1991 年東京都衛生局診断手引、1993 年のヨーロッパ基準と実にたくさんの診断基準が作成されており、これは逆説的に言えば確定診断の困難さを表現しているといえる (土肥・池田, 1996)。本例をこれらの診断基準に照らし合わせてみると、眼科的に眼乾燥所見、耳鼻科的に口腔乾燥所見が確認できたこと、唾液腺シンチが陽性であったこと、小唾液腺口唇生検組織像でリンパ球浸潤が確認できたこと、某医大附属病院で施行された開胸生検で胸膜の巣状のリンパ球浸潤を認めたこと、抗 Ro/SS-A 抗体及び抗 La/SS-B 抗体は陰性であったが、抗核抗体、RA が陽性であったこと、胸部 CT 像および TBLB で間質性肺炎の所見が得られたことなどから、上記の厚生省、FOX、さらにヨーロッパなどの主な基準を満たしており、他に該当する自己免疫性疾患や結合織病のないことから、原発性 SjS (Talal の病期 II 期) と診断した。

SjS の肺合併症は決して少ないものではなく、濱田・成田 (1996) および Kelly ら (1991) は、主として間質性肺炎、lymphocytic interstitial pneumonia

(LIP)、縦隔リンパ節腫大があり、他に肺野腫瘍、無気肺、気管支拡張症、肺高血圧症などを報告している。しかし、SjS に合併する胸水貯留の文献報告としては、Strimlan ら (1976) は 18 例中 5 例 (27.8%) に胸水を認めているが、これらはいずれも二次性 SjS であり、また Papathanasiou ら (1986) は、二次性 SjS では 2 例/26 例 (8%) に胸水を認めたのに対して、原発性 SjS では 40 例中 1 例も認められなかったと報告している。このように、原発性 SjS に合併する胸水貯留は極めてまれである。そこで、過去 15 年間で胸水を合併した原発性 SjS 症例を医学中央雑誌と MEDLINE で検索したところ、Alvarez-Sala ら (1989)、井上ら (1991)、荏原・相川 (1992)、仁保ら (1992)、柏原ら (1995)、Ogihara ら (1995) の報告に自験例を加えても 7 例のみの報告であった。以上の 7 文献を総括すると年齢は 37 歳から 77 歳までで、1 例の男性を除き、他は女性だった。主訴は発熱、胸痛、呼吸困難、関節痛等で、自験例以外に乾燥症状のみられないか軽度の subclinical SjS が 3 例存在した。抗 Ro/SS-A 抗体及び抗 La/SS-B 抗体については共に陽性か一方のみ陽性が 6 例で、自験例のように両者陰性のものは他になかった。胸水の性状については 1 例だけ漏出液であったが、他はリンパ球の浸潤を主体とする滲出性だった。SjS に胸水が合併する機序については、柏原ら (1995) は、涙腺や唾液腺と同様に気管分泌の低下、喀痰粘調度の増加などによる細気管支の閉塞等が関与していると推定している。また柏川ら (1994) は細動脈炎の結果、胸膜炎が発症すると報告している。本例は Talal の病期 II 期に相当し、その治療としては、ステロイドホルモンを選択し投与したところ、胸水の著明な減少が認められ、有用であった。

最近、SjS の病因として EBV, hepatitis C virus (HCV), human HTLV-I その他のウイルスの関与が注目されている (森田・土肥, 1996)。本例では EBV 抗体 (IgG) と EBNA 抗体が陽性であり、また妹が RA で 20 年来、加療中であった。HLA についての検索はできておらず詳細は不明であるが、SjS 発症機序に関しては、森田・土肥 (1996) も推定しているように自己免疫疾患を発症しやすい遺伝的免疫学的背景に、EBV 感染を契機とし、唾液腺上皮に MHC クラス I と II 抗原が異常発現し、その結果自己抗原ペプチド・HMC 結合体が形成され、局所の持続的な自己免疫反応の結果、本例の病変を形成したのではないかと考えられる。また本例では開胸肺生検はできていないので、間質性肺炎が UIP, LIP, BOOP, DAD のいずれである

のかは不明であるが、長井ら(1995)は開胸生検で多数の膠原病肺を検討し、SjS 3例中2例はLIPで、1例はBOOPであったと報告している。本例ではBALFおよび胸水中のリンパ球増加、なかでもCD4が著増していたことより、SjSに合併する間質性肺炎から進展した胸水貯留が、中村ら(1994)も述べているようにリンパ管の吸収障害を伴い、長期間大量の胸水を温存したと考えられる。

最後に、本例が原発性SjSと確定診断するのに難渋した理由を考察してみると、井上ら(1991)が報告しているように乾燥症状が軽微なsubclinical SjSであったこと、抗Ro/SS-A抗体及び抗La/SS-B抗体が陰性であったことなどが考えられる。後者に関して、Vidalら(1994)は、SjSにおける抗Ro/SS-A抗体及び抗La/SS-B抗体の陽性率を1973年から1992年までの6文献を集計し、抗Ro/SS-A抗体は31%~92%で、抗La/SS-B抗体は10%~51%と報告している。また、1993年のヨーロッパ診断基準でも自己抗体に関して、抗Ro/SS-A抗体あるいは抗La/SS-B抗体、抗核抗体、リウマチ因子の少なくとも1つが存在することを基準としている。さらに森田・土肥(1996)は、抗Ro/SS-A抗体あるいは抗La/SS-B抗体は本症候群に特異性の高い自己抗体であるが、これらの自己抗体がその発症に直接関与するという成績は得られていないと報告している。すなわち以上の成績は、SjSにおいては両抗体が陰性の症例があり、かつ両抗体がSjSの診断において十分条件ではあるが必要条件ではないことを示唆している。以上、乾燥症状が軽微なsubclinicalで、また抗Ro/SS-A抗体及び抗La/SS-B抗体が陰性であったため確定診断に難渋した原発性SjSの1例を報告した。

結 論

原因不明の胸水貯留例をみた場合、その鑑別診断の1つとして、原発性Sjögren症候群も考慮に入れておくべきであると思われる。

なお、本論文の要旨は、第31回日本胸部疾患学会中国四国地方会(1996年7月、米子市)において発表した。

文 献

1 Alvarez-Sala, R., Sanchez-Toril, F., Garcia-Martinez, J., Zaera, A, Masa, J. F. (1989): Primary Sjögren syndrome and pleural

effusion. *Chest*, 96, 1440-1441

- 2 荻原忠夫・相川崇史(1992): 特異な皮膚病変と胸水を伴ったSubclincialなシェーグレン氏病の1例. *リウマチ*, 22, 467-468
- 3 土肥和紘・池田祐貴子(1996): シェーグレン症候群へのアプローチ. *Sjögren症候群(土肥和紘編)*, 南江堂, 東京, 2-23
- 4 Fox, R. I., Robinson, C. A, Curd, J. G., Kozin, F. and Howell, F. V. (1986): Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.*, 29, 577-585
- 5 Fox, R. I, Chan, E. K. and Kang, H. I. L. (1992): Laboratory evaluation of patients with Sjögren syndrome. *Clin. Biochem.*, 25, 213-222
- 6 濱田 薫・成田亘啓(1996): 肺病変. *Sjögren症候群(土肥和紘編)*, 南江堂, 東京, 84-91
- 7 井上沿子・江口勝美・森健一郎・井手政利・松尾浩 他(1991): HTLV-I carrierで筋炎, 関節炎, 胸膜炎, Sjögren症候群と多彩な臨床症状を来した一症例. *九州リウマチ*, 10, 34-39
- 8 Kelly, C., Gardiner, P., Pal, B. and Griffiths I. (1991): Lung function in primary Sjögren's syndrome. A cross sectional and longitudinal study. *Thorax*, 46, 180-183
- 9 影山ケイコ・小豆沢秀夫・宮脇昌二・大藤 眞(1979): 小唾液腺生検像と口腔乾燥症状との関連について. *リウマチ*, 19, 447-453
- 10 柏原光介・岸 厚次・成島勝彦・中村博幸・木口俊郎 他(1995): 両側胸水を伴う間質性陰影を呈した一次性Sjögren症候群の1症例. *日胸疾会誌*, 33, 1325-1329
- 11 粕川禮司・斎藤美和子・高瀬裕子(1994): 膠原病性肺炎患, 肺炎, 間質性肺炎. 最新内科学体系61(井村裕夫編), 中山書店, 東京, 59-73
- 12 森田博文・土肥和紘(1996): 免疫異常, 環境因子. *Sjögren症候群(土肥和紘編)*, 南江堂, 東京, 24-33
- 13 Moutsopoulos, H. M. and Talal, N. (1987): Immunologic abnormalities in Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects (Talal, N., Moutsopoulos, H. M., Kassan, S. S., editor), Springer-Verlag, Heidenberg, 258-265

- 14 長井苑子・重松三知夫・佐竹範夫・北市正則・泉孝英 (1995) : 膠原病性間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液細胞所見と病変の多様性. 日胸疾会誌, 33, 258-263
- 15 中村泰三・岩崎吉伸・後藤武近・平盛法博・藤井恒夫 他 (1994) : 胸腔の病態生理—hydrothorax における胸水の動態を中心に—. 日胸疾会誌, 32, 174-181
- 16 仁保文平・西成田真・安東治彦・堀田総一・平井信二 他 (1992) : 胸水・心嚢水貯留を伴ったシェーグレン症候群の1症例. 日内会関東会抄集, 3, 63
- 17 Ogiwara, T., Nakatani, A, Ito, H., Irokawa, M., Ban, S., et al. (1995) : Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Internal Medicine*, 34, 811-814
- 18 Papataniasiou, M. P., Constantopoulos, S. H., Tsampoulas, C., Drosos, A. A. and Moutsopoulos, H. M. (1986) : Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Chest*, 90, 370-374
- 19 Strimlan, C. V., Rosenow, E. C., Divertie, M. B. and Harrison EG (1976) : Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest*, 70, 354-361
- 20 Vidal, E., Delaire, L., Berdah, J. F., Ranger, S., Collineau, M. and et al. (1994) : systemic signs of primary Sjögren's syndrome. 48 cases. *Ann. Med. Interne.*, 145, 168-174