

●症 例

Sjögren 症候群に抗リン脂質抗体症候群を併発した ANCA 関連肺胞出血の 1 例

柳生 恭子^a 小島 和也^a 岡 隆子^a
清家 則孝^a 松下 晴彦^a 平田 一人^b

要旨：75 歳，女性の Sjögren 症候群患者。胸部 X 線写真で肺炎と指摘された。肺胞出血を認め MPO-ANCA 陽性であったことより ANCA 関連肺胞出血として加療した。副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用治療を施行し改善したが，D-dimer 値が高く推定肺動脈圧が上昇していた。胸部造影 CT 検査で左肺動脈血栓を認め，抗 cardiolipin 抗体陽性が確認され抗リン脂質抗体症候群と診断した。Sjögren 症候群経過中の ANCA 関連肺胞出血と抗リン脂質抗体症候群の同時発症報告はまれである。

キーワード：Sjögren 症候群，ANCA 関連肺胞出血，抗リン脂質抗体症候群

Sjögren's syndrome, ANCA-associated pulmonary hemorrhage, Antiphospholipid syndrome

緒 言

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome : APS) は，リン脂質結合蛋白に対する自己抗体を産生することにより血栓症や習慣性流産などの臨床症状をきたす自己免疫疾患である。膠原病を合併する率は 44.6%と いわれ，そのうちの 78%は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) が占め，他の膠原病疾患の合併は少ない¹⁾。また，国内における Sjögren 症候群 (Sjögren's syndrome : SS) と antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連疾患との合併はこれまでもたびたび報告はされているが，SS 経過観察中に APS と ANCA 関連肺胞出血の両者が同時に発症した例はまれである。

症 例

患者：75 歳・女性。

主訴：発熱，下肢の浮腫。

既往歴：3 歳 肺炎，65 歳 慢性副鼻腔炎，高血圧症。

薬剤歴：常用する薬剤はない。

家族歴：母 関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA)。

現病歴：5 年前に近医より SS と診断されている。当初は，口腔内の乾燥症状のみであったが，最近，移動性の関節痛やレイノー症状などの症状も自覚するようになった。さらに，羞明や目の異物感も加わり，眼科受診時に上強膜炎・虹彩炎を指摘され内科的精査を勧められていた。SS に対して治療は行っていない。X 年 11 月に下肢の浮腫を訴え近医を受診した。胸部 X 線検査で両側下肺野の浸潤陰影を指摘されたが，呼吸器症状がなく経過観察されていた。翌月 25 日，利尿薬投与にもかかわらず浮腫は改善されないため，循環器内科に紹介された。CRP は 1.2 mg/dl と軽度上昇していたが，血清 BUN/Cr 値や BNP 値は異常ないことや，下肢全体の腫脹と pitting edema より Well Score 2 点であったため下肢静脈血栓症を疑われた。血圧脈波検査と下肢静脈超音波検査を行ったが，静脈内血栓は認めず経過観察とされた。翌年 1 月 9 日，発熱を訴え肺炎の診断で当科に紹介となった。

入院時現症：身長 143 cm，体重 51.3 kg，血圧 160/59 mmHg，脈拍 92 /min・整，体温 37.8℃，経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 94%・室内気，呼吸回数 18 回/min，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸なし。顎下腺・耳下腺の腫脹なし，表在リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。頸静脈怒張なし。呼吸音両下肺野で fine crackle，心音 S1/S2 異常なし・S3 (+)。腹部平坦・肝脾臓触知せず。ばち指なし。関節変形なし。手指腫脹・爪上皮内出血あり。舌乳頭の萎縮著明。両側上腕腋窩に斑状皮内出血。両側下肢は圧痕性浮腫，表在静脈怒張なく色調不良なし。神経学的に異常なし。

初診時検査所見 (表 1)：白血球 10,900/μl，赤血球 281 × 10⁴/μl，Hb 7.3 g/dl，Ht 24.1%，血小板 30.7 × 10⁴/μl と

連絡先：柳生 恭子

〒594-0071 大阪府和泉市府中町 4-10-10

^a和泉市立病院呼吸器内科

^b大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学

(E-mail: yagyu604@helen.ocn.ne.jp)

(Received 17 Feb 2017/Accepted 23 Jun 2017)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology		Urinalysis	
WBC	10,900/ μ l	AST	96 U/L	CRP	14.62 mg/dl	Protein	50 mg/dl
Seg	92.8%	ALT	42 U/L	HbA1c	5.5%	Glucose	(-)
Lym	5.0%	γ -GTP	53 U/L	BNP	96.5 pg/ml	WBC	(-)
Mon	2.0%	T-Bil	0.41 mg/dl	KL-6	1,051 U/ml	Sugar	(-)
Eos	0.1%	LDH	279 IU/L	RF	4.9 IU/ml	Granular cast	(-)
Bas	0.1%	Ch-E	128 IU/L	ANA	320倍	Occult blood	(-)
RBC	281×10^4 / μ l	TP	6.9 g/dl	抗 SS-A 抗体	≥ 500 U/ml	Sputum exam	
Hb	7.3 g/dl	Alb	2.3 g/dl	抗 SS-B 抗体	≤ 7 U/ml	Bacterial	normal flora
Ht	24.5%	CK	45 U/L	Anti Jo-1	(-)	BALF (Lt. B ³ a)	
Plt	30.7×10^4 / μ l	BUN	24.6 mg/dl	Anti SCL-70	≤ 7 U/ml	Hemorrhagic flow	
Coagulation		Cre	0.82 mg/dl	Anti CCP	0.9 U/ml	Recovery	66/150 ml
PT	13.6 s	UA	3.9 mg/dl	PR3-ANCA	< 1.0 U/ml	Total cell count	12.2×10^5 /ml
APTT	32 s	Na	143 mEq/L	MPO-ANCA	≥ 300 U/ml	Neut	71.8%
Fibrinogen	413 mg/dl	K	4.2 mEq/L	sIL-2R	2,880 U/ml	Lym	9.2%
FDP	35.8 μ g/ml	Cl	109 mEq/L	IgG	2,515 mg/dl	Eos	0.4%
D-dimer	14.8 μ g/ml			IgA	112 mg/dl	M ϕ	18.6%
				IgM	67 mg/dl	CD4/8	1.57
				IgG4	191 mg/dl		
				Cryoglobulin	(-)		
				免疫複合体	(-)		

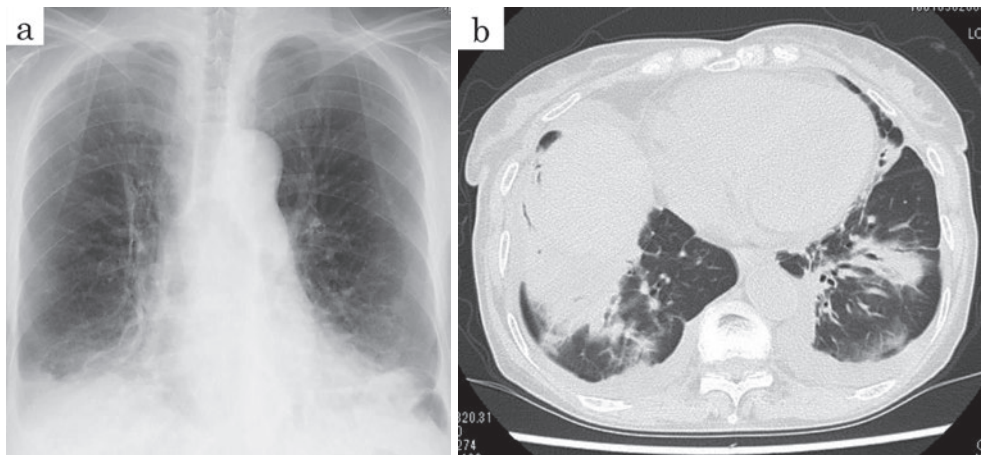


図 1 入院時胸部画像。(a) 胸部 X 線検査では、両側下肺野に浸潤影を認めた。(b) 胸部造影 CT では、両側下葉優位気管支血管束に沿ってすりガラス状の斑状陰影を認める。胸水貯留あり。

白血球の上昇と貧血を認め、生化学検査では肝逸脱酵素の軽度の上昇と Alb 値の低下を認めた。リウマチ因子は陰性であったが、CRP 14.62 mg/dl、KL-6 1,051 U/ml、抗核抗体 320 倍 (homogeneous/speckled)、抗 SS-A 抗体 500 U/ml 以上、myeloperoxidase (MPO)-ANCA 300 U/ml 以上、sIL-2R 2,880 U/ml、IgG 2,515 mg/dl と上昇していた。IgG4 値は 191 mg/dl と上昇していたが、本症例は抗 SS-A 抗体の高値に加え、ガム試験における唾液量分泌低下 (5 ml/10 分間)、唾液腺シンチグラフィで両側耳下腺への集積低下・ラジオアイソトープ排泄遅延・顎

下腺の集積低下を認め SS と診断した。凝固機能検査では APTT の延長はみられなかったが、フィブリン分解産物 (FDP) 35.8 μ g/ml と D-dimer 14.8 μ g/ml が上昇していた。尿検査は尿蛋白 50 mg/dl、潜血は陰性であった。胸部 X 線写真では両側下肺野に浸潤陰影を認め (図 1a)、胸部単純 CT においては両側下葉優位に、気管支血管束に沿ってすりガラス状の斑状陰影 (10~25 mm) と両側胸水を認めた (図 1b)。

入院後経過 (図 2): 膠原病関連肺疾患を疑ったが、細菌性肺炎の可能性が否定できないためアンピシリン/ス

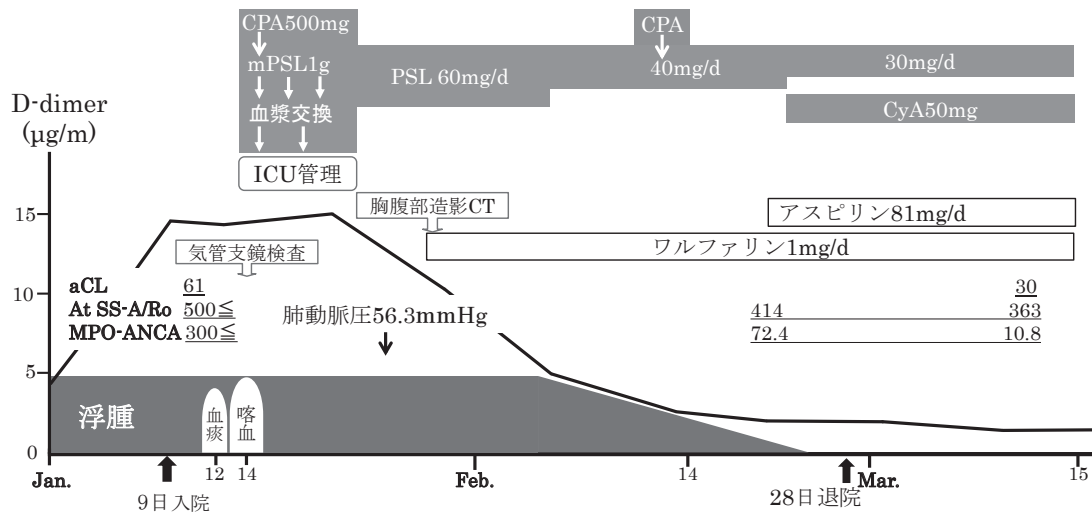


図2 臨床経過。治療開始後、抗 cardiolipin 抗体 (aCL)・Anti SS-A/Ro・MPO-ANCA などの自己抗体の低下に伴い、咯血・浮腫などの症状は速やかに消失し D-dimer も低下した。

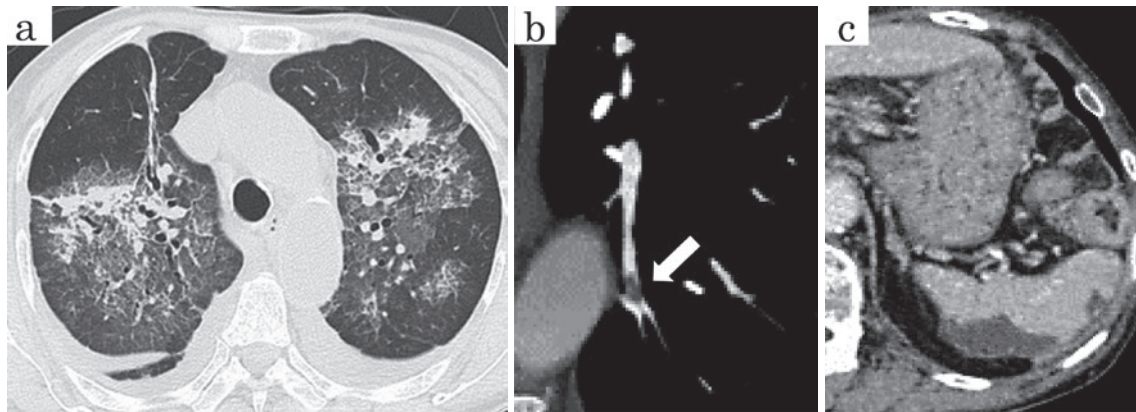


図3 入院後の胸腹部画像検査。(a)肺胞出血時胸部単純CT。両側上中肺野を中心としたすりガラス様陰影が出現。(b)胸部造影CT。左肺動脈A¹⁰に血栓を認めた。(c)腹部単純CT。脾梗塞と脾動脈本幹の狭細化/閉塞を認めた。

ルバクタム ampicillin/sulbactam (ABPC/SBT) 3g×3/日を開始した。入院第4病日に39℃の発熱、血痰、呼吸困難を訴えた。胸部単純CT (図3a)で両側上中肺野を中心としたすりガラス様陰影が確認され、SpO₂ (83%・室内気)の低下とCRP値 (17.57 mg/dl)の上昇がみられたが、Hb値の低下はなく翌日には血痰は消失した。2日後に100 ml以上の咯血がみられ、Hb値は5.9 g/dlに低下した。患者の呼吸状態はSpO₂ 70% (フェイスマスク5 L/min)と急激な低酸素血症を呈しており、気道確保のため気管挿管と、出血源の確認のため気管支鏡検査を行った。気管支内腔は鮮紅色の血性粘液が広範囲に付着していた。左上区枝Lt. B³aからの気管支肺胞洗浄検査では、回を追うごとに濃くなる血性回収液 (回収率44%、総細胞数12.2×10⁵/ml、好中球比率71.8%、リンパ球比率9.2%)が確認され肺胞出血と診断した。肺胞洗

浄液の細胞診検査では、ヘモジデリン貪食細胞像は認められなかった。患者の呼吸状態は不良であり気管支腔内の出血も相当量であったため、人工呼吸器管理とした。当時、MPO-ANCA値はまだ不明であったが、薬剤や有害物質などの外因性因子はないこと、経過より膠原病関連肺疾患を強く疑ったことよりANCA関連肺胞出血を疑い治療を開始した。ステロイドパルス [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日、3日間]、シクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA) パルス療法 (500 mg/日、1日間、4週間隔×2コース)と血漿交換療法を開始し、治療開始3日目には酸素化の改善・解熱・血痰の減少など良好な反応がみられ抜管となった。以降は、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 60 mg/日とし、約6週間の経過でPSL 30 mg/日まで漸減した。両側肺野のすりガラス様陰影は約1週間の経過で消退しCRP

も低下したが、FDPとD-dimer値は25.8 μ g/ml, 14.8 μ g/mlと高値を示し凝固線溶系機能の亢進状態が持続していた。心臓超音波検査では、左房拡大と収縮期肺動脈推定圧56.3mmHgの上昇、心室中隔の扁平化、拡張期における右室拡大が指摘され右心負荷所見を呈していた。肺血栓塞栓症を疑い、胸腹部造影CT検査を施行し、左肺動脈A¹⁰に血栓を認め(図3b)脾梗塞と脾動脈本幹の峡細化/閉塞(図3c)が確認された。また、下肢造影CTでは、下肢静脈内に血栓は認めなかった。抗cardiolipin抗体61U/mlと抗cardiolipin β_2 -glycoprotein I複合体抗体93.7U/mlが高値であったことよりAPSを強く疑い、すりガラス様陰影の消失後、ワルファリン(warfarin)を処方し再出血のないことを確認したうえで低用量アスピリンを追加した。退院直前には収縮期肺動脈推定圧は正常化し、胸部造影CTでは肺動脈血栓は消失、両下肢の浮腫と皮膚症状も消失した。入院当初より認められていた貧血(Hb7.3g/dl)はHbが9.7g/dlに上昇し、KL-6やsIL-2Rについても575U/ml, 750U/mlと改善した。入院当初に指摘された両側下肺野の斑状陰影と両側胸水も退院直後には消失し、中葉の陳旧性気管支拡張像を残すのみとなった。患者は約50日間の入院加療後、ワルファリン1.5mg/日と低用量アスピリンに加えPSL30mg/日とシクロスポリン(cyclosporine)50mg/日の処方方で外来通院とした。本症例は、プレドニゾロン減量中に抗cardiolipin抗体38U/ml, 抗cardiolipin β_2 -glycoprotein I複合体抗体10.6U/mlと再上昇し、ループス抗凝固因子(lupus anticoagulant:LAC)も陽性となったことより、APSと診断した。2年を経過した現在、PSL7.5mg/日維持量で経過観察中であるが、肺胞出血は再燃することなくMPO-ANCAは陰性化して寛解状態を保っている。

考 察

SSは唾液腺炎・涙腺炎を主体に外分泌腺が主要な標的となる自己免疫疾患であるが、全身の腺外分泌腺障害も出現する。さらにさまざまな自己抗体や高 γ グロブリン血症をきたし全身の臓器障害や血管炎を起こす²⁾。免疫複合体やクリオグロブリンなどの血管壁の沈着を機序とする血管炎は、レイノー症状や皮膚炎、関節炎、間質性肺炎などの腺外症状として発症する³⁾。しかし本症例の場合、中等度の貧血を呈していたが免疫複合体やクリオグロブリンは検出されず溶血性貧血も認めないことから、肺胞出血はSS由来の血管炎に起因するものではないと考えた。貧血は当院を受診する1年前に指摘されており、今回の入院加療中に改善している。貧血は、SSの診断時において約28.0%に認められることが報告⁴⁾されており、肺胞出血による急激なHb値の低下を除いては、

本症例の貧血の原因はSSに起因するものと考えた。

近年は、画像診断の進歩や診療ガイドラインの普及によりANCA関連疾患の診断率が向上し、ANCA関連疾患の診断件数は年々増加している。Guellecら⁵⁾は、SSにANCA関連血管炎を合併した22例について詳細な検討を行っている。報告によると14例のMPO-ANCA関連血管炎は、すべて腺外症状を有していた。SSの進行に伴うB細胞系の活性化亢進状態は、ANCAの発現を誘導した可能性がある。なお、22例中8例の肺病変は間質性肺炎と空洞病変であり肺胞出血例はなかった。

全体の半数を占める続発性APSのほとんどはSLEに合併しているといわれている⁶⁾が、各種膠原病患者における続発性APSの合併率は、SLE40%、全身性強皮症30%、皮膚筋炎10%、混合性結合組織病25%、SS15%であり、SLE以外の膠原病においてもAPSの頻度は高いという報告⁷⁾もある。また、各膠原病における抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody:aPL)の陽性率は、SLE30%、SS25%、RA13%、全身性強皮症8.6%との報告⁸⁾もあり、SSも続発性APSの発症に留意すべき疾患であることがわかる。

ANCA関連血管炎とaPLの関連性について、ANCA関連血管炎患者116名の4年間の後方視的検討を行ったJordanら⁹⁾は、aPL陽性患者(APSを含む)40名はaPL陰性患者よりvasculitis damage indexが有意に高く、ANCA関連血管炎の診療においてAPSをスクリーニングすることは、きわめて重要であると述べている。

初診時より一貫して指摘されていた両下肢の圧痕性浮腫の原因については、次のように考察した。入院中に施行された心臓超音波検査では右心負荷所見を認め、胸腹部造影CTにて左肺動脈A¹⁰の血栓を確認したが、血栓は広範囲なものではなく加療により速やかに消失し収縮期肺動脈推定圧の低下を認めている。この肺動脈圧上昇は、肺胞出血による低酸素性血管攣縮による一過性のものと考えられ、2ヶ月間に及ぶ難治性の下腿浮腫の原因としては考えにくく、本症例にみられた下腿浮腫の原因としては、APSによる微小血管循環障害が関与している可能性があると考えた。APSではaPLが内皮細胞表面に発現した β_2 -glycoprotein Iやプロトロンビンに結合した対応抗原を認識して内皮細胞を活性化させるといわれている¹⁰⁾。内皮細胞が活性化すると、von Willebrand因子が産生され、血小板膜糖蛋白質Ib受容体を介し血小板は血管内皮下組織へ付着しやすくなる。強力な血管収縮因子であるendothelin-1も産生され内皮細胞と白血球の接着を促して、内皮細胞機能障害は向血栓傾向となり血管内血栓や血流障害を引き起こすと考えられている。

Sevestreら¹¹⁾は、臨床的にDVTを疑った患者のなかで、下肢静脈超音波検査で静脈内に血栓は認めなかった群を

対象に、3ヶ月間のDVTイベント発生を調べた結果、陰性所見患者の1.9%にDVTの発生があったと報告している。また、APSは血栓だけではなく血管内皮の肥厚によっても循環障害血栓症が生じるため血栓が明らかでないことがある¹²⁾ともいわれている。臨床症状とD-dimer値より強くDVTを疑う場合は、下肢静脈超音波検査で血栓を認められなくとも慎重に経過をみなくてはならない。

本症例は5年前よりSSの診断を受けている。当初は口腔乾燥を主とする外分泌腺症状のみを訴えていた。1年前より上強膜炎、虹彩炎や移動性の関節痛、レイノー症状、貧血などが出現するようになり、SSの活動性が急激に上昇している。SSはT細胞系が活性化され、外分泌腺の破壊が進行する過程を呈するが、慢性期に移行するとインターロイキン(IL)-6, IL-1, TNF- α などの刺激で異常な自己反応性B細胞の活性化が生じ、多彩な自己抗体産生が引き起こされることが知られている¹³⁾。原発性SSにおいて、aPLとANCAの陽性率が10~20%との報告¹⁴⁾もあり、SS存在下において、ANCA関連疾患とAPSの潜在性は十分に考えられると思われた。以上より本症例は、SSの活動性の上昇に伴いANCAやaPLが同時期に誘導され一見相反する病態が形成されたものと考えられた。治療については、肺胞毛細血管を標的にしたANCA関連肺胞出血とAPSによる肺動脈・脾動脈の血栓形成を呈する病態が同時期に出現したため、抗血栓治療の介入は慎重に決断する必要があった。しかし、肺胞出血については速やかに治療効果を得ることができたため、抗血栓治療も安全に導入することができた。

比較的穏やかな経過をたどることで知られるSSであるが、本症例のように、他の膠原病とオーバーラップすることで急激に進行し、出血傾向と血栓形成が同時期に起こりえる場合がある。SSの経過観察中は、他の膠原病発生に注意し定期的な自己抗体検査を行うべきである。

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) 宮谷知彦, 他. 抗リン脂質抗体症候群の臨床的特徴に関する検討. 日外科系連会誌 2013; 38: 759-64.
- 2) 住田孝之. シェーグレン症候群. 医のあゆみ 2016; 258: 968-73.
- 3) 白井一裕, 他. 肺高血圧を合併したシェーグレン症候群の1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 478-81.
- 4) 菅井 進. シェーグレン症候群の新たな展開. 日胸臨 2009; 68: 279-93.
- 5) 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.
- 6) 渥美達也. 抗リン脂質抗体症候群の検査と治療. 日内会誌 2015; 103: 513-8.
- 7) 小寺雅也. 膠原病, 抗リン脂質抗体症候群と血栓. 第113回日本皮膚科学会総会⑥教育講演. マルホ皮膚科セミナー 2014年12月25日.
- 8) Buchanan RR, et al. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: Their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. J Rheumatol 1989; 16: 757-61.
- 9) Jordan N, et al. Association of Lupus Anticoagulant With Long-Term Damage Accrual in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Care Res 2016; 68: 711-5.
- 10) 渥美達也. 抗リン脂質抗体症候群. 日臨 1998; 56: 215-23.
- 11) Sevestre MA, et al. Outcomes for Inpatients with Normal Findings on Whole-leg Ultrasonography: A Prospective Study. Am J Med 2010; 123: 158-65.
- 12) 岡田 純. 抗リン脂質抗体症候群の病像の多様性. 医のあゆみ 1993; 166: 587-90.
- 13) 住田孝之. シェーグレン症候群の分子標的と制御. 最新医学 2010; 65: 25-33.
- 14) Ramos-Casals M, et al. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum 2007; 36: 246-55.

Abstract**A case of Sjögren syndrome complicated by ANCA-related diffuse alveolar hemorrhage and antiphospholipid syndrome**

Kyoko Yagyu^a, Kazuya Kojima^a, Takako Oka^a,
Noritaka Seike^a, Haruhiko Matsushita^a and Kazuto Hirata^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Izumi Municipal Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Osaka City University Graduate School and Faculty of Medicine

A 75-year-old woman with Sjögren's syndrome was referred to our hospital because of an abnormal chest radiograph. A bronchofiberscopic examination revealed diffuse alveolar hemorrhage. We treated it as antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related diffuse alveolar hemorrhage because of positive myeloperoxidase (MPO)-ANCA. Blood sputum disappeared when combination therapy of corticosteroid and cyclophosphamide was performed. However, the D-dimer value was high, and the estimated pulmonary artery pressure was increased. On a contrast-enhanced CT examination, a left pulmonary artery thrombus was observed. Anticardiolipin antibody was confirmed to be positive, and the patient was diagnosed with antiphospholipid antibody syndrome. No reports of a simultaneous occurrence of ANCA-related alveolar hemorrhage or antiphospholipid antibody syndrome follow-up with Sjögren's syndrome have been made.