

原発性シェーグレン症候群に二次性肺高血圧症を合併し治療困難であった1例

A Case of Primary Sjögren Syndrome Complicated Secondary Pulmonary Artery Hypertension

網屋 俊^{1,*} 恒成 博² 副島 賢忠² 大原 耕平² 長濱 博行² 塗木 徳人¹ 永吉 信哉³ 鹿島 克郎³

藺田 正浩³ 中村 一彦³ 坪内 博仁¹

Shun AMIYA, MD^{1,*}, Hiroshi TSUNENARI, MD², Masatada SOEJIMA, MD², Kohei OHARA, MD², Hiroyuki NAGAHAMA, MD², Norihito NURUKI, MD¹, Shinya NAGAYOSHI, MD³, Katsuro KASHIMA, MD³, Masahiro SONODA, MD, FJCC³, Kazuhiko NAKAMURA, MD, FJCC³, Hirohito TSUBOUCHI, MD¹

¹ 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学, ² 鹿児島厚生連病院循環器科・呼吸器科, ³ 国立病院機構鹿児島医療センター第2循環器科

要約

47歳女性。1997年より呼吸苦を自覚し、間質性肺炎で治療を受けていた。症状が増悪し、入院時の心エコー図で右心系の拡大、58 mmHgの肺高血圧所見を認めた。ワルファリン、ベラプロスト、在宅酸素療法を導入した。以前より明らかなレイノー現象発作があり、肺高血圧症の基礎疾患として膠原病が疑われた。抗SS-A抗体陽性、抗SS-B抗体弱陽性、眼科・耳鼻科検査でシェーグレン症候群(Sjögren syndrome: Sjs)と診断した。腺外型であり、ブレドニゾロンを30 mg/dayより開始した。その後呼吸苦が再増悪し、ボセンタン、エポプロステノールを導入したが、診断16カ月後に急変し、死亡した。一般にSjsの予後は良好であるが、二次性肺高血圧を合併すると予後不良である。また、膠原病性肺高血圧としては、強皮症、SLE、MCTDの3疾患で約80%を占めており、原発性Sjsはまれであるため報告する。

<Keywords> シェーグレン症候群
肺高血圧
エンドセリン(ボセンタン)

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 223 – 227

はじめに

二次性肺高血圧症の原因疾患の一つとして膠原病が挙げられるが、原発性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: Sjs)の報告例は少ない。今回、息切れを契機に発見され、ボセンタン、エポプロステノール療法を使用した症例を経験したので報告する。

症例

症例 47歳、女性。

主訴：労作時息切れ。

既往歴、**生活歴**：飲酒、喫煙歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1997年より呼吸困難を自覚し、近医で間質性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法を受けた。その頃より、

レイノー現象発作も自覚していた。その後、ステロイドの定期内服は副作用を理由に本人が拒否されたため、時々デカドロン注(1-2 mg)を近医で点滴静脈注射され、KL-6は500-750 U/mlで安定していた。2005年末より徐々に呼吸苦が増悪し、下腿浮腫も出現したため、2006年1月当院呼吸器科へ紹介された。胸部レントゲンで、両側胸水を認め、精査加療のため入院した。

入院時現症：意識清明、NYHAⅢ、身長154 cm、体重50.5 kg→利尿後38.8 kg、血圧95/64 mmHg、脈拍86/分、整。SpO₂ 85(酸素1ℓ/分)、眼球角結膜に異常なし、耳下腺腫脹なし、心音は軽度Ⅱ音の亢進を認め、両下肺にfine crackleを聴取した。腹部異常所見なし、前脛骨浮腫を認めた。手指硬化や癬痕壊死を認めず。

血液生化学検査：WBC 10,810/μl、C-reactive protein 3.79 mg/dl、D-dimer 6.95 μg/ml(<0.5)の上昇を認めた。γ-globulin 4.1 g/dl、KL-6は641 U/ml(<500)で上昇しているものの、大きな変動はなかった。

入院時検査所見：胸部X線は、CTR60%で心拡大を認め、

* 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学

890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

E-mail: hdtqb444@yahoo.co.jp

2009年11月13日受付、2010年1月28日改訂、2010年2月8日受理

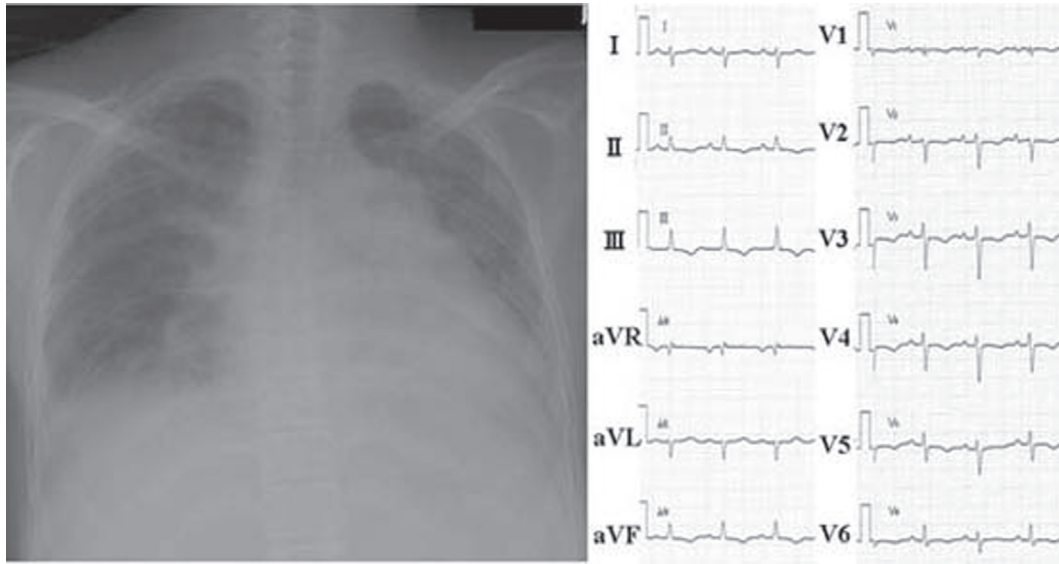


図1 入院時胸部 X 線写真(左)と入院時心電図(右)。
 左図：心胸郭比 60%で心陰影が拡大し、両側胸水、両下肺野優位の網状影を認めた。右図：正常洞調律、HR 104 bpm、陰性 T 波を II III aVF V1-6 誘導で認めた。

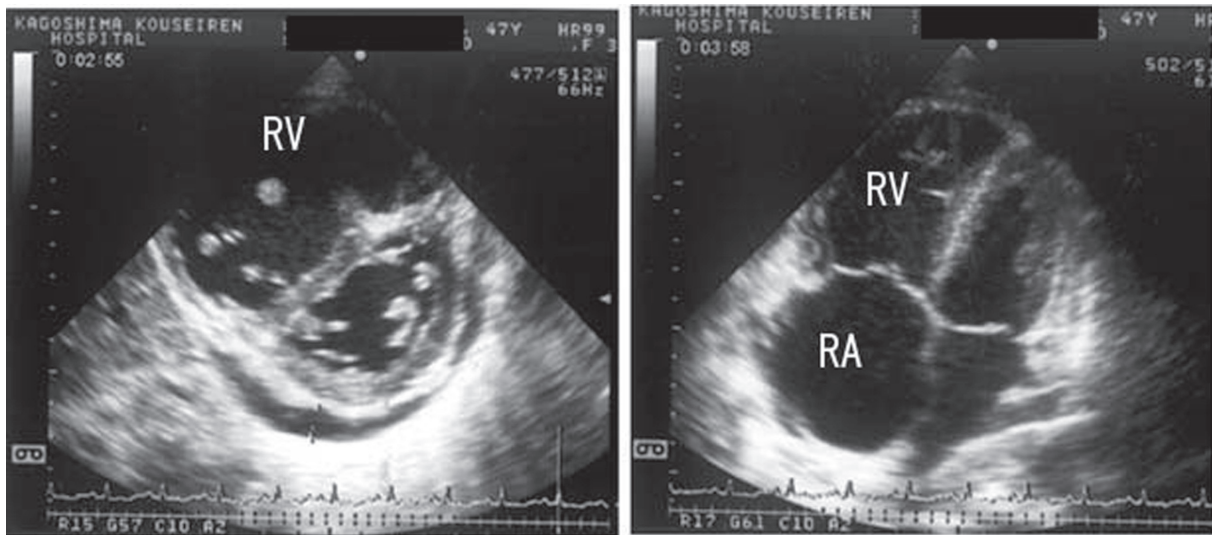


図2 入院時心エコー図。
 左図：傍胸骨短軸像で心室中隔の圧排、少量の心嚢液を認めた。右図：心尖部四腔像で左心系より明らかに大きい、右房右室の拡大を認めた。推定右室収縮期圧 58 mmHg の肺高血圧を認めた。
 RV：右室，RA：右房。

右1弓、左2、3、4弓の突出を認めた。両肺野の血管影の増強、下肺野優位の網状影を認めた。心電図は洞調律で心拍数104/分、陰性 T 波を II III aVF V1-6 誘導に認めた(図1)。

経胸壁心エコー検査：左室拡張期径36 mm/収縮期径24 mm、駆出率65%、右室拡張期径38 mm、傍胸骨短軸

像で心室中隔の圧排像、少量の心嚢液、心尖部四腔像で右心系の拡大を認めた。軽度の三尖弁逆流を認め、流速は3.5 m/s、推定右室収縮期圧が58 mmHgと上昇し、肺高血圧と診断した。下大静脈径は15 mmで呼吸変動が消失し、軽度右心不全と診断した(図2)。

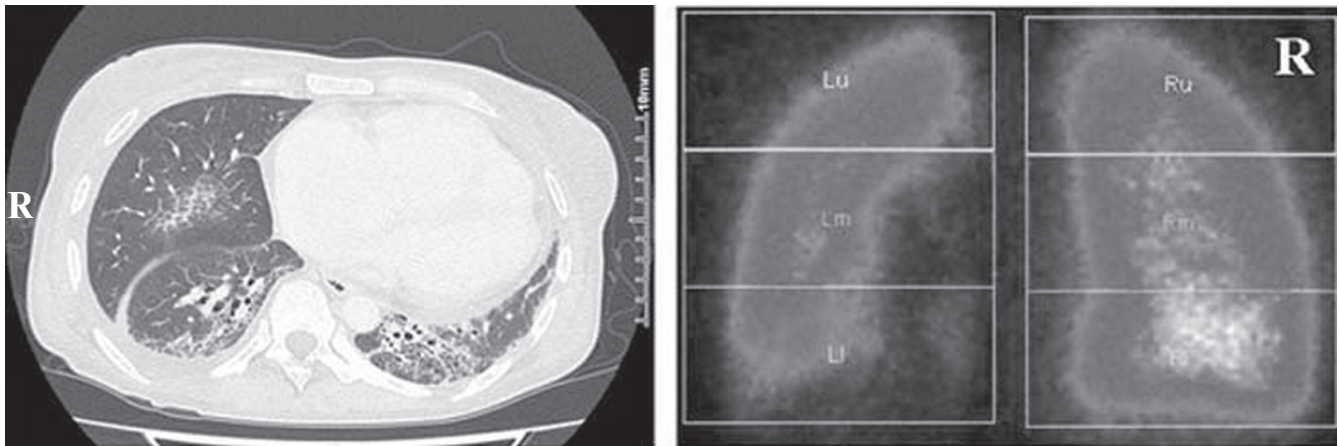


図3 胸部 CT と肺血流シンチグラム .

左図：胸部 CT で両側下葉の背側に蜂窩様所見があり，少量の右胸水を認めたが，著明な増悪は認めず．右図：肺血流シンチグラムでは，明らかな肺塞栓所見を認めず．

表 各種自己抗体検査.

自己抗体	定量値 (定性)	基準値
抗核抗体	× 320 (+)	< × 80
抗 SS-A 抗体	144.4 (+)	< 30
抗 SS-B抗体	21.6 (±)	< 25
抗 DNA 抗体	4.7 (-)	< 6.0
抗 RNP 抗体	< 5 (-)	< 22
抗 SM 抗体	< 5 (-)	< 30
抗 Jo-1 抗体	(-)	(-)
MPO-ANCA 抗体	< 1.3 (-)	< 9.0
PR3-ANCA 抗体	< 1.3 (-)	< 3.5
抗 Scl-70 抗体	< 5 (-)	< 24.0
抗セントロメア抗体	< 5 (-)	< 16
抗カルジオリピンβ2GP-1 抗体	< 1.3 (-)	< 3.5
TSH レセプター抗体	1.3 (-)	-10 ~ +10%
抗ミトコンドリア抗体	< 5 (-)	< 16.0

呼吸器系検査：胸部CTでは，両側下葉の背側に蜂窩様所見があり，少量の右胸水を認めたが，著明な増悪は認めず．D-dimerの上昇から肺塞栓を疑ったが，肺血流シンチグラムでは，明らかな肺塞栓所見は認めなかった(図3)．肺機能検査では，一秒率99%，%VC39.4%で拘束型の換気障害であった．動脈血液ガス分析では，経鼻酸素1ℓ/min投与

下でPaO₂ 55.8 mmHg, PaCO₂ 38.5 mmHgのI型呼吸不全であった．

自己抗体検査：著明なレイノー現象発作を伴っていたことから，膠原病の合併を疑った．各種自己抗体は，抗核，抗SS-A，抗SS-B抗体が陽性であった(表1)．問診ではドライアイ，ドライマウス症状を訴えなかったが，眼科でシルマー

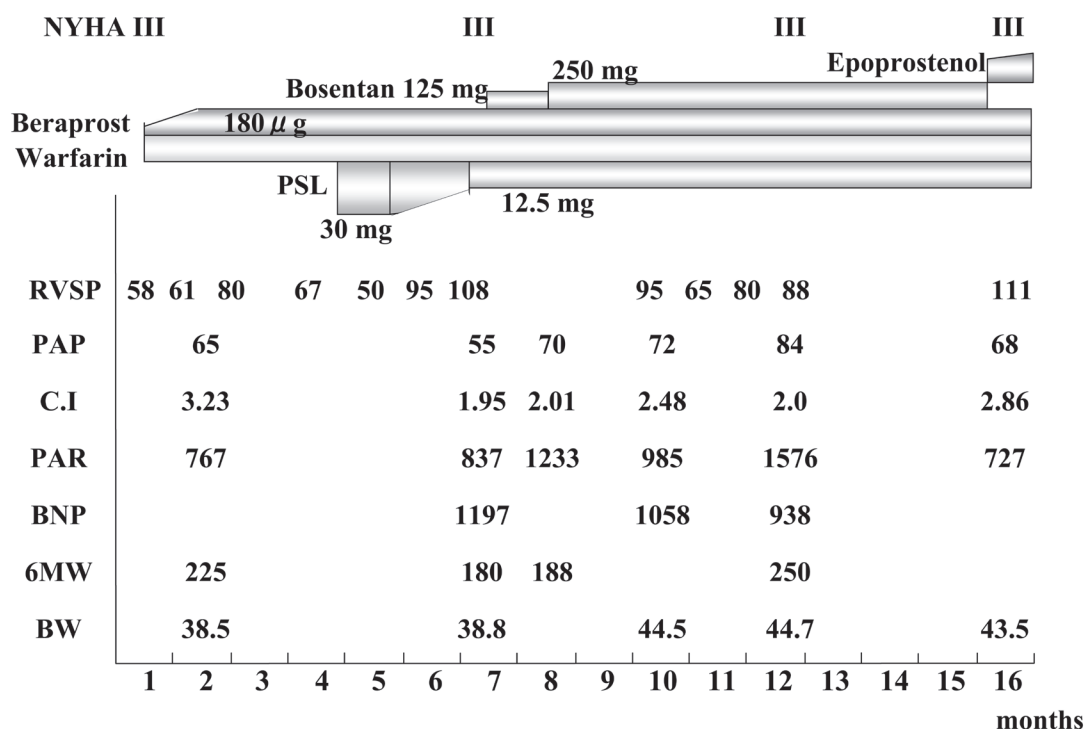


図4 臨床経過表.

RVSP: 右室収縮期圧 (心エコーによる: 単位 mmHg), PAP: 肺動脈収縮期圧 (右心カテーテルによる: mmHg), C.I: 心係数 ($l/min/m^2$), PAR: 肺動脈血管抵抗 ($dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$), 6MW: 6分歩行テスト距離 (m), BW: 体重 (kg).

試験陽性から乾燥性角結膜炎を指摘され、耳鼻科で唾液分泌能低下を認め、Sjsと診断した。他の膠原病の合併は各自抗体が陰性で所見もなく否定的と考え、原発性Sjsに二次性肺高血圧症を合併した症例と診断した。

入院後経過: 在宅酸素療法, ワルファリン, ベラプロスト 60 $\mu g/day$ を導入し, 180 $\mu g/day$ まで増量した(図4)。右心カテーテル検査による右房圧平均値は1 mmHg, 肺動脈収縮期血圧は65 mmHgで心エコーからの推定値より低かった。これは右房圧を当施設では推定10 mmHgとして三尖弁逆流から得られる右房-右室圧較差に足しているためと考えられた。本人の承諾後プレドニゾロン 30 mg/dayを開始し, 一旦小康を得た。ワルファリン導入後もD-dimerの上昇は持続したが, プレドニゾロン開始後に速やかに正常化したことから, Sjsと凝固亢進状態の何らかの関連が示唆された。しかし, 約2カ月後に薬剤性肝障害のためプレドニゾロンを12.5 mg/dayまで漸減した。その後呼吸苦が増悪し, 診断6カ月後にボセンタンを125 mg/dayで開始し, 1カ月後250 mg/dayに増量した。以後外来治療を継続していたが,

診断16カ月目に呼吸苦が増悪し, 緊急入院しエポプロステノール持続静注療法を導入し, 漸増した。しかし, 約3週間後, 排便後に急激に呼吸状態が増悪し, 心肺停止となった。蘇生術を施行したが, 約1時間後に死亡した。

考 察

Sjsは, 乾燥性角結膜炎, 口腔内乾燥症を主徴とする膠原病の一種である¹⁾。原発性と, 他の膠原病を合併する二次性に大別される。

原発性Sjsは, ドライアイ(涙腺), ドライマウス(唾液腺)を主訴とする腺型と, 病変が全身臓器におよぶ腺外型に分類される。一般に, 慢性の経過をとるが, 予後は良好な膠原病である¹⁾。しかし, 肺高血圧を合併すると予後不良とされている²⁾。

循環器医が, 肺高血圧症を診断した場合, 次に原発性か二次性かを鑑別する必要がある。本症例は, 膠原病に先行して, 間質性肺炎が診断されていたことから, 当初は慢性肺疾患による二次性肺高血圧と考えていた。しかし, 呼吸困難の増悪にもかかわらずCTやKL-6で間質性肺炎の著明

な増悪がないこと、明らかなレイノー現象発作を伴っていたことから、背景に膠原病の存在を疑い、診断に至った。

膠原病性肺高血圧症の原因疾患として、Sjsはまれである。田中によると強皮症38%(82例中31例)、SLE 21%(同17例)、MCTD 20%(同16例)で、これら3疾患で約8割を占めており、皮膚筋炎4%(同3例)、Sjsは14例で合併していたが、原発性は6%(5例)と少ないとされている³⁾。

肺高血圧を合併した原発性Sjsは、われわれがMEDLINEで検索した範囲では41例であり、貴重な症例と考えられた。

Sjsの診断は、1999年に改訂された厚生省の基準が用いられる。本症例は繰り返し問診を行い、自覚症状を訴えなかったにもかかわらず、唾液や涙の分泌量は明らかに減少していた。したがって、症状の有無でSjsを除外せずに積極的に上記基準に照合してみる必要がある。

治療は、腺外型のSjsとして、ステロイド療法、免疫抑制剤が行われる。合併した肺高血圧症に対しては特異的な治療はなく、原発性と同様である。短期的にはボセンタンやエポプロステノールは原発性肺動脈性肺高血圧や強皮症性肺高血圧患者に対し、12-16週後や1年後の6分間歩行距離や肺血行動態、NHYA分類を改善することが知られている^{4,5,6)}。Sjsによる肺高血圧も短期的には奏功例が散見される^{6,7,8,9)}。

しかし、肺高血圧症合併Sjsの長期予後は不良であり¹⁰⁾、1年生存率73%、3年生存率66%と報告されている²⁾。ボセンタンによる肺高血圧症の治療予後は原発性が同92%、79%であるのに対し、強皮症性は80%、51%と有意に不良であり、Sjsによる肺高血圧は強皮症性と同程度と推測される⁵⁾。本症例は、肺高血圧症の診断後、治療にもかかわらず16カ月後に死亡した。上記と比較しても不良であり、診断が遅れずで肺高血圧が重症化していたと考えられる。

問題点として、本症例は間質性肺炎の診断後、定期的心疾患スクリーニングが行われていないことが挙げられる。循環器医や呼吸器医にもSjsに間質性肺炎、肺高血圧の合併しうる危険が広く認識される必要がある。また、レイノー現象発作が以前から出現していたが症状の訴えが少なく膠原病の早期診断に至らなかった。肺高血圧のないSjsに比べ、肺高血圧合併例は、レイノー現象や皮膚血管炎、間質性肺炎が有意に多いとされている²⁾。上記のような合併症に留意すれば早期にSjsの合併を診断しやすくなり、予後改善につながると考えられる。治療上の問題点として、当時はシルデ

ナフィルが保険適応外であり、使用しなかったことが挙げられる。現在はレバチオ[®]が使用できるようになり、ボセンタン、プロスタグランジン製剤と併用して予後改善が期待される。

文 献

- 1) Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles Internal medicine, 16th ed., New York: McGraw-Hill; 2005. p.1990-1993.
- 2) Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine* 2007; 86: 299-315.
- 3) 田中住明. 膠原病性肺高血圧症の診断について. *Therapeutic Res* 2007; 28: 2018-2020.
- 4) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- 5) Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, Achouh L, Parent F, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010; 49: 490-500.
- 6) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD Jr, Shortino D and Crow JW. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- 7) Nakagawa N, Osanai S, Ide H, Nishigaki Y, Takahashi S, Nakano H, Ohsaki Y, Kikuchi K, Tokusashi Y, Obata H. Severe pulmonary hypertension associated with primary Sjögren's syndrome. *Internal Medicine* 2003; 42: 1248-1252.
- 8) Tatsukawa H, Nagano S, Umeno Y, Oribe M. A case of primary Sjögren's syndrome with severe pulmonary hypertension and glomerular damage. *Ryumachi* 2003; 43: 564-568 (in Jpn with Eng abstr).
- 9) Usui K, Anzai C, Sano K, Kumazaki S, Ishihara T. Primary Sjögren's syndrome with pulmonary hypertension. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36: 478-481 (in Jpn with Eng abstr).
- 10) Ohnishi H, Yabe H, Fujiyama R, Tomioka H, Tada K, Sakurai T, Sakamoto H, Iwasaki H, Hashimoto K. Sjögren's syndrome with malignant lymphoma, interstitial pneumonia, and pulmonary hypertension. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38: 190-194 (in Jpn with Eng abstr).