

間質性肺炎と間質性腎炎を合併しステロイド治療が奏効したシェーグレン症候群の1例

川 本 進 也 一之瀬方由利 伊 藤 順 子 高 橋 創
川 村 哲 也 細 谷 龍 男

Interstitial pneumonia and nephritis with Sjögren's syndrome : successful treatment with corticosteroid therapy

Shinya KAWAMOTO, Mayuri ICHINOSE, Yoriko ITO, Hajime TAKAHASHI,
Tetsuya KAWAMURA, and Tatsuo HOSOYA

Department of Nephrology and Hypertension, Jikei University, School of Medicine, Tokyo, Japan

A Sixty-eight-year-old man complained of shortness of breath on exercise since the spring of 2001. An abnormal lung shadow was pointed out on chest X-ray and progression of renal dysfunction and high γ globulinemia were detected out on blood examination.

He was admitted to the Department of Respiratory Disease in our hospital in March 2003, because of bilateral lower lung interstitial shadow, severe anemia (Hb 7.9 g/dl), and renal dysfunction (S-Cr 1.9 mg/dl). He was found to have hypergammaglobulinemia (IgG 2,997 mg/dl), positive RO/SS-A antigen, high serum KL-6 level (2,050 U/ml), and increased urinary excretion of β_2 -microglobulin (β_2 MG).

Both Gum test and Schirmer test results were positive.

Lip biopsy showed cell infiltration to the salivary glands and he was diagnosed as having Sjögren's syndrome. Renal biopsy showed diffuse interstitial cell infiltration and a Trans Bronchoscopic Lung Biopsy (TBLB) showed fibrotic thickness and lymphocyte infiltration in the alveolar septum. Accordingly, he was diagnosed as having Sjögren's syndrome complicated with both interstitial nephritis and interstitial pneumonitis.

He was treated by high-dose corticosteroid therapy and anticoagulant heparin. His laboratory data showed that both serum KL-6 and urinary β_2 MG were reduced. Chest CT showed remarkable improvement of the interstitial shadow. A second renal biopsy performed at ten weeks after the beginning of treatment showed remarkable improvement of the interstitial cell infiltration.

This is a rare case of Sjögren's syndrome complicated with interstitial nephritis and interstitial pneumonitis, treated successfully with high-dose corticosteroid therapy.

Both complications showed immediate improvement with high-dose corticosteroid therapy, suggesting that early steroid therapy is effective for both complications.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 451-457.

Key words : interstitial nephritis, interstitial pneumonitis, Sjögren's syndrome, corticosteroid therapy

緒 言

Sjögren 症候群は慢性のリンパ球浸潤を特徴とする自己免疫疾患で、涙腺および唾液腺などの外分泌機能異常のため、分泌の減少(乾燥症候群)を特徴とする疾患である。通

常は外分泌腺の異常であるが、しばしば腺組織以外にも病変がみられ、代表的なものに間質性肺炎、間質性腎炎、関節炎、中枢神経症状などがあり、これらを腺外症状という。間質性肺炎、間質性腎炎といった腺外症状の合併はしばしば報告されているが、同時期に両者の合併は稀であ

り、さらにステロイドパルス療法が両者のいずれにも奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：68 歳，男性

主 訴：労作時息切れ

既往歴：30 代後半より高血圧，平成 4 年脳梗塞，平成 13 年大腸ポリープ

家族歴：父；高血圧，母；胃癌，弟；大腸癌

現病歴：平成 10 年頃より高血圧，糖尿病を指摘され他院に通院していた。平成 13 年春頃より労作時息切れを自覚し，腎機能障害も徐々に進行。平成 14 年 3 月胸部異常陰影，高 γ グロブリン血症，腎機能障害の増悪を認めたため精査目的に当院呼吸器内科を紹介受診した。胸部 CT，X 線検査にて両側下肺野にスリガラス状陰影を認め，貧血，腎機能障害も認めたため，精査目的に同年 5 月同内科に入院した。

入院時現症：身長 170.2 cm，体重 67.7 kg，血圧 136/78 mmHg，体温 36.2°C，脈拍 85/分 整，意識清明，顔面発赤認めず，眼瞼結膜貧血様，表在リンパ節触知せず，胸部聴診所見上両下肺野に fine crackle 聴取，心雑音なし，腹部理学所見上肝脾触知せず，両下腿に脛骨前浮腫を認めた。

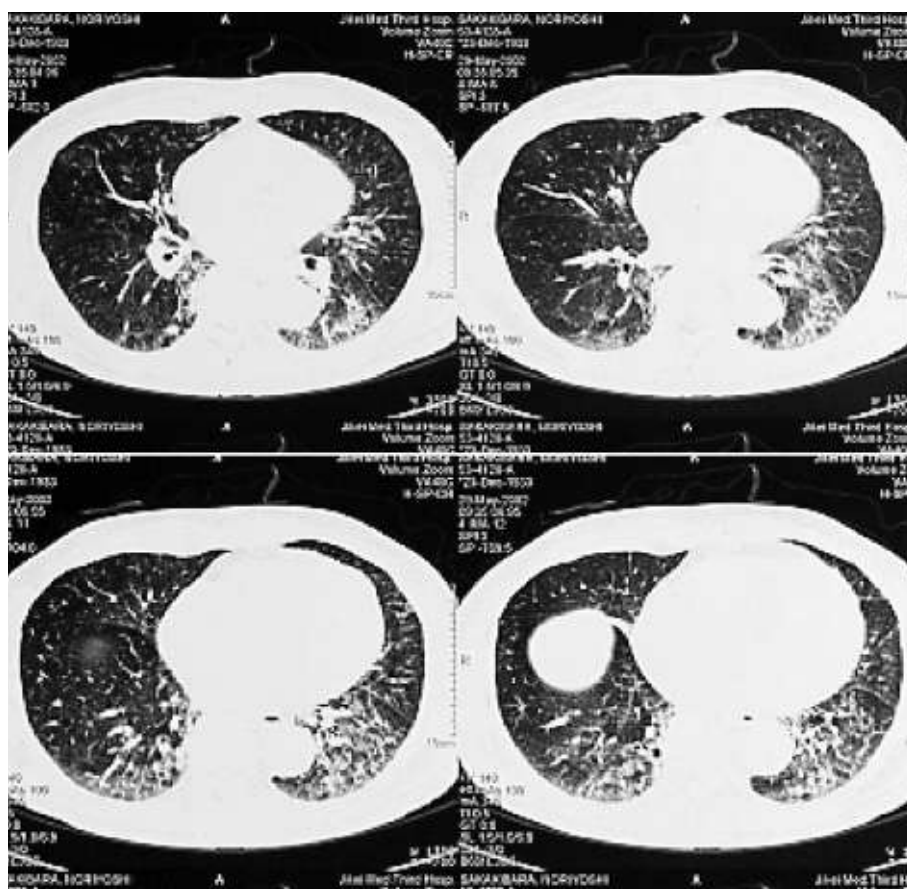
入院時検査所見 (Table 1)：末梢血では Hb 7.9 g/dl と著明な貧血，赤沈の亢進・CRP 陽性と炎症所見，および

BUN 33 mg/dl，Cr 1.9 mg/dl と腎機能障害を認めた。また，空腹時血糖 (FBS) は 172 mg/dl と高値であったが HbA1c は 6.4 % と糖尿病のコントロールはそれほど悪くはなかった。尿所見では蛋白 2+ で 1.68 g/日，潜血 1+，Ccr 37 ml/分で尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) は 19,942 μ g/日と高値であった。しかし血清 Ca 8.5 mg/dl，尿中 Ca 排泄量 0.015 g/日といずれも正常範囲であった。免疫血清では IgG，KL-6 の高値および，ANA，抗 SS-A の陽性を認めたが抗 SS-B は陰性で，P，C-ANCA，HBV，HCV，クリオグロブリンはいずれも陰性であった。

入院後経過：呼吸器内科で胸部異常陰影の精査を行ったところ，胸部 CT 上両下肺優位にびまん性に網状陰影を認め，縦隔に反応性小リンパ節を認めたが honey comb lung は呈していなかった (Fig. 1)。また，Ga シンチでは両肺にびまん性の集積増強を認めたが，腎臓，唾液腺への集積は認めなかった (Fig. 2)。呼吸機能検査では %VC 75.4 %，%DLco 57.5 % と拘束性の換気障害，拡散能の障害を認めた。room air での血液ガス所見は pH 7.379，pCO₂ 37 mmHg，pO₂ 79.8 mmHg，HCO₃ 21.4 mmol/l，BE -2.9 mmol/l，O₂ SAT 95.2 % で軽度の低酸素血症を呈していたが，アシドーシスは呈していなかった。気管支肺胞洗浄 (BAL) は回収率 70/150 ml，cell 6.0 $\times 10^5$ (lymph 75 %，M ϕ 25 %)，CD4/8 ratio は 2.25 で細胞診は class I，結核検査は Gaffky，PCR いずれも陰性であった。経気管支鏡的肺生検 (TBLB) では，間質，肺胞壁の線維化，肥厚，間質へのリンパ球浸潤を認め間質性肺炎の所見を呈していた

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Immunology	
WBC	3,600/ μ l	AST	17 IU/l	IgG	2,997 mg/dl
RBC	278 $\times 10^4$ / μ l	ALT	16 IU/l	IgA	772 mg/dl
Hb	7.9 g/dl	LDH	253 IU/l	IgM	63 mg/dl
Ht	24.0 %	T. Bil	0.2 mg/dl	C 3	95 mg/dl
Plt	382 $\times 10^3$ / μ l	ALP	105 U/l	C 4	19 mg/dl
Urinalysis		TP	9.1 g/dl	CH 50	53.3 U/ml
pH	6.0	Alb	3.5 g/dl	KL-6	2,050 U/ml
SG	1.018	CK	120 IU/l	ANA	55.7 x
protein	2+ (1.68 g/day)	BUN	33 mg/dl	Anti DNA Ab	5.3 IU/ml
blood	1+	Cr	1.9 mg/dl	Anti SS-A Ab	16 x
Sediment		Na	137 mmol/l	Anti SS-B Ab	(-)
RBC	5~9/HPF	K	4.5 mmol/l	P-ANCA	< 10 EU/l
granular cast	1+	Cl	107 mmol/l	C-ANCA	< 10 EU/l
lipid cast	1+	Ca	8.5 mg/dl	Cryoglobulin	(-)
Ccr	37 ml/min	TC	165 mg/dl	HBs Ag	(-)
β_2 MG	19,942 μ g/day	FBS	172 mg/dl	HCV Ab	(-)
U-Ca	0.015 g/day	HbA1c	6.4 %	ESR	147/150 mm
U-Pi	0.275 g/day	CRP	2.5 mg/dl		



a
b

Fig. 1

Chest CT showed diffuse reticular shadows in the lower portion of both lungs and reactive enlargement of a lymph node in the mediastinum.

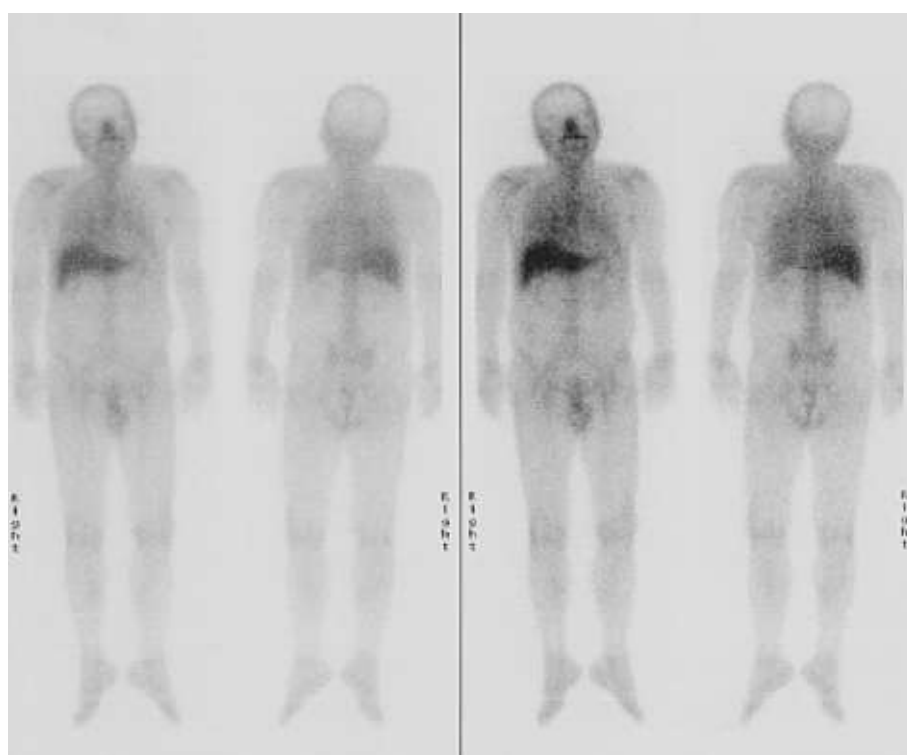


Fig. 2

Ga⁶⁷ scintigram showed diffuse accumulation in the lower portion of both lungs. However, no accumulation was seen in the kidneys and salivary glands.

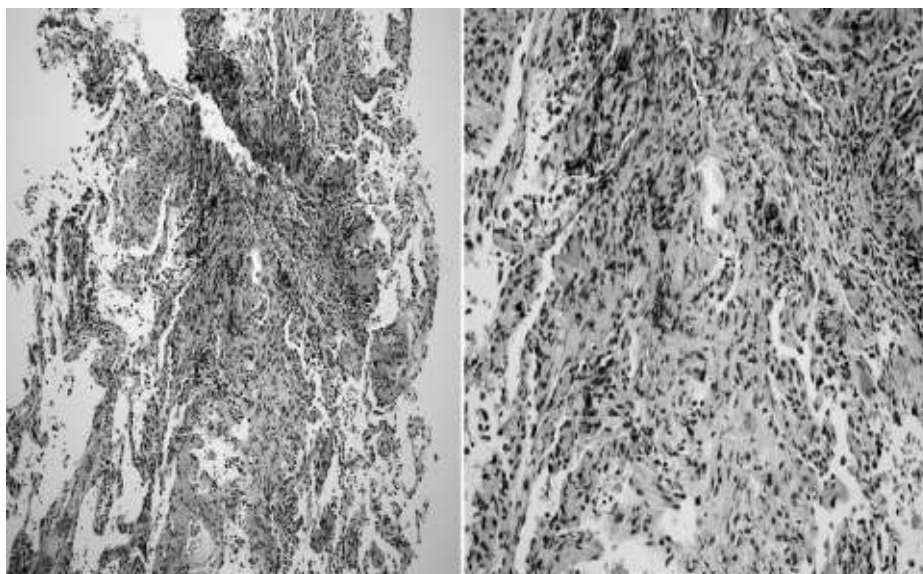


Fig. 3

TBLB showed interstitial and alveolar fibrosis with remarkable lymphocyte infiltration in lung interstitial tissue.

【BAL】 collection rate 70/150, cell 6.0×10^5 (lymph 75 %, Mφ 25 %), CD 4/8 ratio : 2.25, cytology : class I , tuberculosis : Gaffky 0, PCR(—)

【Respiratory function】 %VC : 75.4 %, FEV_{1.0} % : 81.0 %, %DLco : 57.5 %

【BGA : room air】 pH 7.379, pCO₂ 37 mmHg, pO₂ 79.8 mmHg, HCO₃ 21.4 mmol/l, BE -2.9 mmol/l, O₂ SAT 95.2 %

(Fig. 3)。

ここで間質性肺炎の基礎疾患として Sjögren 症候群を疑い, Schirmer テスト, Gum テストを行った。Schirmer テストは右眼 2~3 mm, 左眼 2~3 mm と陽性で, 両眼の表層性角膜炎を認めた。Gum テストも 3 ml/10 分と陽性であった。また, 口唇生検では単核球を中心とした軽~中等度の炎症細胞浸潤を認め sialoadenitis の所見を呈していた (Fig. 4)。以上, 眼乾燥症状, 口腔内乾燥症状, 眼他覚所見 (Schirmer テスト陽性), 口唇組織所見, 唾液腺検査所見 (Gum テスト陽性), 自己抗体 (抗核抗体 (ANA), 抗 SS-A) 陽性と European Community の診断基準 6 項目すべてを満たし Sjögren 症候群と診断した。

また, 腎障害に関しても高血圧, 糖尿病といった基礎疾患もあり, 原因精査のため腎生検を施行した。総糸球体数は 8 個で, 球状硬化 1, 分節状硬化 2, 残り 5 個の糸球体は intact であった。蛍光所見も C3, C1q が capillary に granular パターンで染まるのみで有意なものではなく, 電顕上基底膜の肥厚もなく, DM 性変化の所見も乏しく, ほぼ正常所見であった。また血管系では, 動脈の内膜の線維性肥厚を認め高血圧性腎障害の所見を呈していた。尿細管・間質はリンパ球や形質細胞, 好中球などの著明な浸潤

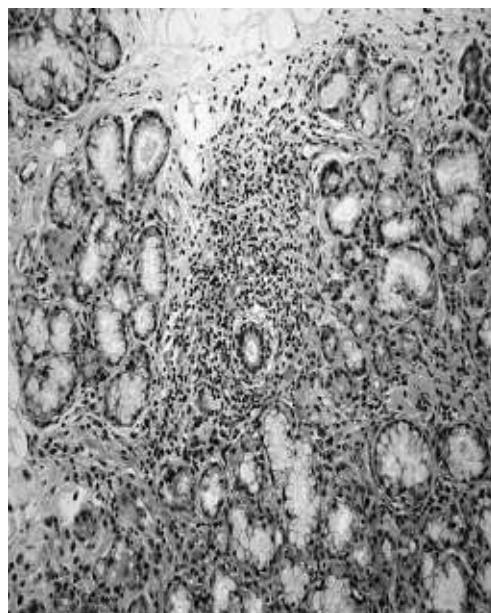


Fig. 4

Lip biopsy showed sialoadenitis with mild to moderate infiltration of mononuclear cells.

【Schirmer test】 right eye : 2~3 mm, left eye : 2~3 mm, bilateral superficial corneal keratitis.

【Gum test】 3 ml/10 min

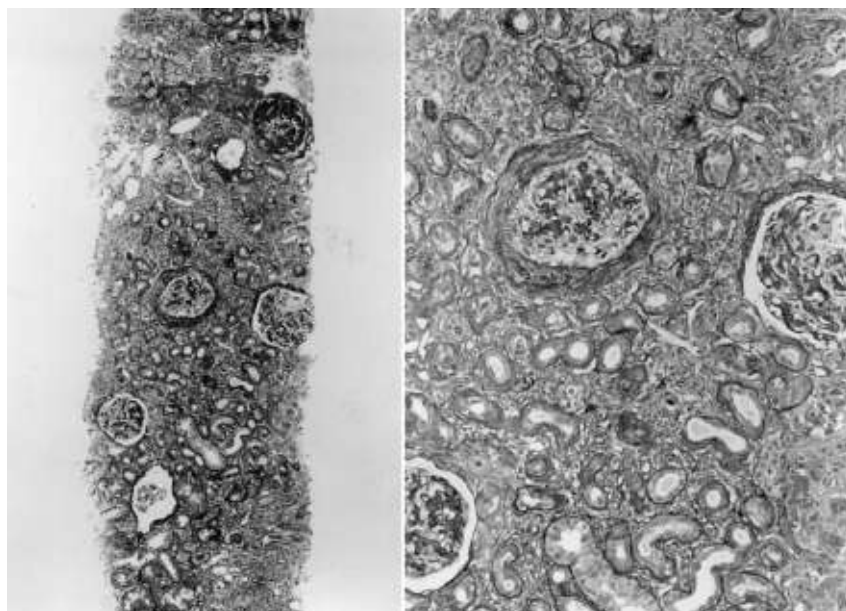


Fig. 5

First renal biopsy showed severe tubulo-interstitial nephritis (70 %) with remarkable infiltration of lymphocytes, plasma cells and neutrophils. Some glomeruli showed global sclerosis and small arteries showed thickening of the walls, suggesting hypertensive nephrosclerosis. There was no evidence of diabetic nephropathy.

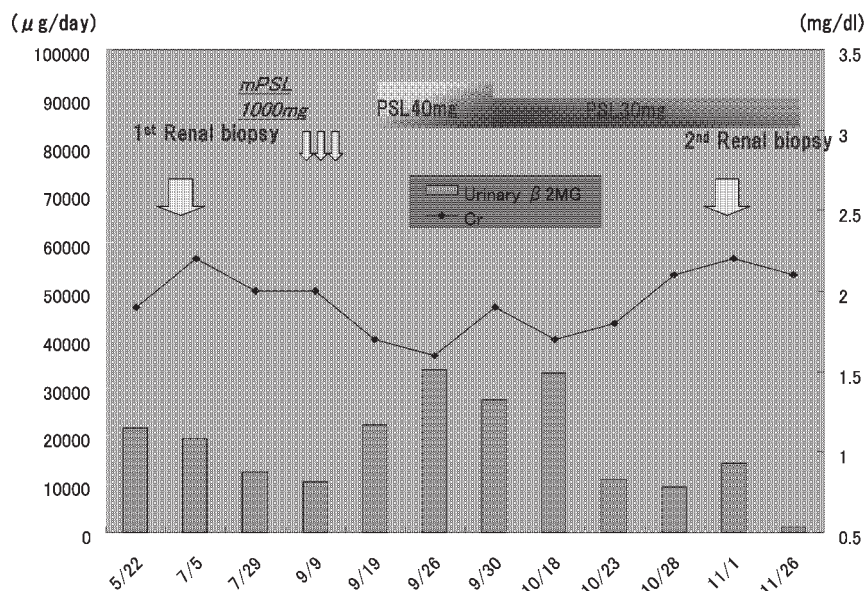


Fig. 6. Clinical course

で 70 %以上と高度に障害され、腎障害の主体は間質性腎炎と診断した (Fig. 5)。なお、間質への Ca の沈着は認めなかった。間質性腎炎も間質性肺炎とともに Sjögren 症候群の腺外症状と診断した。

そこで腎臓・高血圧内科に再入院してメチルプレドニゾン 1,000 mg $\times$ 3 日間のステロイドパルス療法およびヘパ

リン 1 万単位の抗凝固療法を開始。再入院後の経過 (Fig. 6) はステロイドパルス療法後、プレドニゾン 40 mg 4 週間、30 mg 8 週間投与した。尿中 β_2 MG は治療直後は反応不良で一時的に増加したが、その後著明に減少した 8 週間投与時点で腎、肺における治療効果を評価した。

腎再生検所見では間質に浸潤していたリンパ球、形質細胞、好中球は著明に消退しており、尿細管・間質障害度は 50 %程度にまで改善していた (Fig. 7)。機能的にも尿蛋白は 0.3 g/日程度まで改善を認めたが、血清 Cr は 2 mg/dl 前後と不十分な改善にとどまった。このことは、基礎にある高血圧性腎障害によるところが大きいと考えられた。

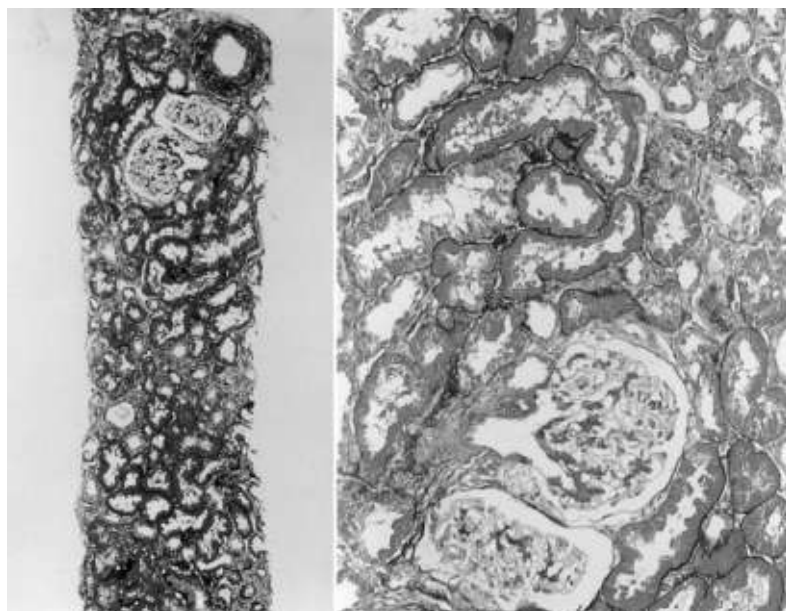
肺所見も CT 上両側下肺のびまん性網状影は消失しており、機能的にも %VC、%DLco の改善を認めた (Fig. 8)。

その他、血液・尿所見上ステロイド治療後に改善を認めた所見を Table 2 に示す。貧血は Hb 7.9 から 13.4 g/dl と正常化し、免疫血清所見も ANA、抗 SS-A 抗体、KL-6 はいずれも低下を認めた。また、尿中の α_1 MG も 44.9 から 16.6 mg/l と改善を認めた。

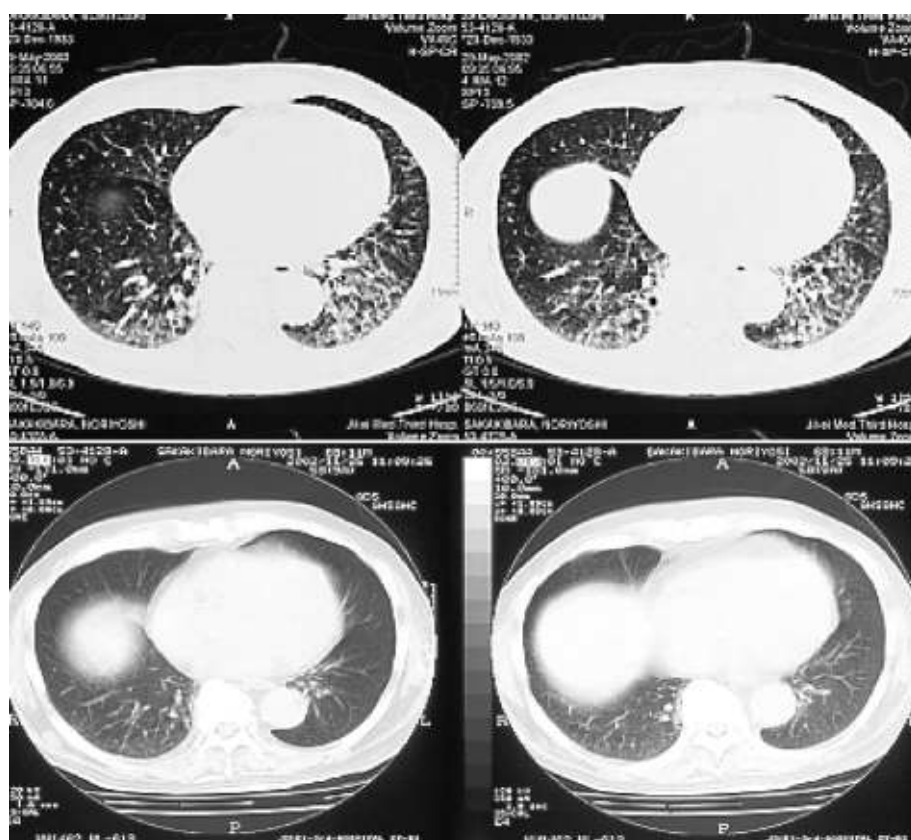
考 察

Sjögren 症候群でみられる腺外症状として代表的な腎病変は尿細管間質性腎炎で、リンパ球の間質への浸潤と尿細管障害が主体で、臨床的には尿細管性アシドーシスを呈することが多いとされている。本例では明らかな尿細管

性アシドーシスを呈していなかったため、酸負荷試験などの精密検査までは施行しておらず潜在的尿細管性アシドーシスは否定できないが、尿濃縮能や尿中 Ca 排泄量は正常で、組織学的にも間質への Ca の沈着を認めないことなどから、その可能性は低いと思われる。一方、組織学的にはリンパ球、形質細胞の浸潤という腺組織に見られる病

**Fig. 7**

Second renal biopsy, which was performed after steroid therapy, showed improvement of tubulo-interstitial damage (50 %) with decreased cell infiltration.



a
b

Fig. 8

After corticosteroid treatment, chest CT showed an improved diffuse reticular shadow in the bilateral lower lung. Respiratory function tests showed improved % VC and %DLco.

a : pre : %VC 75.4 %, %DLco 57.5 %
b : post : %VC 80.0 %, %DLco 65.2 %

変と同様の所見を認めた。Sjögren 症候群の腺外症状に対する治療は確立されたものはないがステロイドが用いられ、多くはプレドニゾロン換算で 30~50 mg/日で間質性腎炎は軽快している。しかし Sjögren 症候群自体は潜在性に進行するため、間質性腎炎も徐々に進行し腎不全に至る

症例もある^{1,2)}。

また、もう一つの腺外症状である肺病変は本症候群の 40~50 %と高率に胸部 X 線上異常を認めるとされているが^{3,4)}、症状を伴うものは少なく、高度または急速に進行する間質性肺病変は稀である。

Table 2. Improved laboratory data after steroid therapy

	pre	post
Hb (g/dl)	7.9	13.4
ANA (EIA)	55.7(+)	43.4(+)
Anti SS-A Ab	16 x	4 x
KL-6 (U/ml)	2,050	1,750
Urinary α_1 MG (mg/l)	44.9	16.6

本例は間質性肺炎、腎炎を合併しておきながら、Ga シンチでは肺のみの集積で腎への集積を認めなかった。肺には集積を認めても、高度な間質性腎炎を呈した腎への集積を認めなかった報告例⁹⁾もあり、高度な間質性腎炎でも必ずしも Ga の集積を認めるというわけではないと考えられた。また、尿中 β_2 MG 排泄量が治療後一過性に増加している点については、治療前に蓄尿が不十分であったり、ステロイドパルス療法にて一時的に尿量が減少したことなどで、治療前・直後の尿中 β_2 MG 排泄量が少なく表示され、パルス後は利尿がつき一時的に尿量が増加したことなどにより、尿中 β_2 MG が多めに表示されている可能性が考えられた。

これまでに Sjögren 症候群に間質性腎炎、肺炎を同時に合併した症例を調べたところ、われわれが検索しえた範囲では 1995 年に 1 例報告されているのみであった⁶⁾。報告例は間質性肺炎、間質性腎炎を呈した潜在性一次性 Sjögren 症候群の男性例で、本症候群では 1:20 といわれるほど圧倒的に少ない男性で、眼、口腔乾燥症状はなく、Schirmer テスト陽性、唾液腺生検で単核球の著明な浸潤を認め診断されており、潜在性 Sjögren 症候群で男性例という点で本例と類似するところも多い。報告例は全身倦怠感と発熱、高ガンマグロブリン血症のために入院となり、各種検査で Sjögren 症候群に腺外症状の間質性肺炎と間質性腎炎を合併と診断され、ステロイド 30 mg/日の投与により呼吸機能、肺網状影の軽減、腎機能障害の回復を認めた。

また、本症候群に間質性腎炎や間質性肺炎がそれぞれ単独で合併した場合の治療に関しても確立されたものはないが、ステロイド療法もしくは同パルス療法が奏効を示している症例が見受けられる。本症候群に間質性腎炎を合併した 50 歳と 57 歳の女性症例が、ステロイド 30~40 mg の投与により腎機能は正常範囲にまで回復したという報告⁷⁾や、間質性肺炎を合併した症例が、ステロイド療法もしくは同パルス療法で良好な治療効果を得たという報告^{8~10)}が

ある。いずれも早期に高用量のステロイドで治療することにより良好な治療効果を認めており、早期診断・早期高用量ステロイド療法の有用性を示唆するものと考えられる。

結 語

一次性 Sjögren 症候群に同時に合併した間質性肺炎、間質性腎炎の両者に対する早期のステロイド治療が奏効した男性症例を経験した。本症候群に腺外症状である間質性腎炎、肺炎を合併した場合、早期の高用量のステロイド療法が有効である。

本論文の要旨は第 33 回日本腎臓学会東部学術集会(2003 年 9 月 旭川市)で発表した。

文 献

1. Siamopoulos KC, et al. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986; 61 (Suppl): 156-160.
2. Dabadaghao S, et al. Glomerulonephritis leading to end stage renal disease in patient with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 509-511.
3. 宮坂信之, 吉沢靖之, 原 義人, 他. Sjögren 症候群の肺病変に関する臨床的研究. 日内会誌 1978; 67: 152-159.
4. 宮脇昌二, 平木祥夫. シェーグレン症候群における心・肺病変. 最新医学 1985; 40: 797-801.
5. 柳場 悟, 川嶋章浩, 高橋秀明, 井上 真, 江幡 理, 草野英二, 浅野 泰. 尿路結石および肉芽腫性間質性腎炎により腎機能障害をきたしたサルコイドーシスの 1 例. 腎と透析 2000; 49: 757-761.
6. 高村 昇, 江口勝美, 右田清志, 塚田敏昭, 溝上明成, 折口智樹, 長瀧重信, 泉 雅浩, 中村 卓. 間質性肺炎, 間質性腎炎を呈した潜在性 1 次性 Sjögren 症候群の 1 男性例: 診断に耳下腺 MRI が有用であった症例. 日臨免誌 1995; 18(1): 123-132.
7. 小松弘幸, 原 誠一郎, 山田和弘, 佐藤祐二, 藤本昭一, 江藤鼠尚. ステロイド療法が有効と考えられたシェーグレン症候群による間質性腎炎の 2 例(会議録). 日腎会誌 2003; 44(6): 551.
8. 吉川めぐみ, 佐川 昭, 渡部一郎, 他. 間質性肺炎を主症状とした Sjögren 症候群の 1 例(会議録). 日内会誌 1987; 76(6): 1759.
9. 柏原光介, 岸 厚次, 成島勝彦, 他. 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 1995; 33(11): 1325-1329.
10. 出原賢治, 井本昌宏, 松原不二夫, 他. パルス療法が効果的だった間質性肺炎を合併したシェーグレン症候群の一例. 日臨免誌 1991; 14(2): 195-202.