

## シェーグレン症候群の呼吸機能と肺画像所見 ：横断的および縦断的検討

奈良県立医科大学第1内科学教室

嶋 宏子

### PULMONARY FUNCTION AND RADIOLOGICAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME : A CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL STUDY

HIROKO SHIMA

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received February 13, 1998

*Abstract* : In order to assess the pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome (SS), pulmonary function and radiological findings were evaluated in 82 patients with primary SS (pSS), 14 patients with secondary SS and rheumatoid arthritis (SS+RA), and 26 patients with rheumatoid arthritis without SS (RA). The most common functional abnormalities were small-airway disturbances in all 3 groups : 54.9% in pSS, 28.6% in SS+RA, and 15.4% in RA. Restrictive and obstructive ventilatory disturbances appeared less frequently in all groups. The incidence of restrictive ventilatory disturbance was 6.1% in pSS, 7.1% in SS+RA, and 3.8% in RA, and that of obstructive ventilatory disturbance was 6.1% in pSS, 14.3% in SS+RA, and 15.4% in RA. The lung diffusion factor for carbon monoxide (DLco) was decreased in pSS (49%), in SS+RA (43%), and in RA (42%). The incidence of small-airway disturbances was significantly higher in SS than that in RA ( $p < 0.01$ ).

The incidence of radiographic changes in each group was as follows ; interstitial changes, 14.6% in pSS, 14.3% in SS+RA, and 42.3% in RA ; bronchiolitic changes, 11.0% in pSS, 14.3% in SS+RA, and 15.4% in RA ; pleurisy, 8.5% in pSS, 21.4% in SS+RA, and 15.4% in RA ; and lymphnode lesions, 2.4% in pSS, 7.1% in SS+RA, and 3.8% in RA. The incidence of interstitial changes was significantly higher in RA than those in SS or SS+RA ( $p < 0.01$ ).

Moreover, a 3-year longitudinal evaluation of pulmonary involvement was performed in 24 patients with pSS. %DLco decreased in 4 patients, and total lung capacity (TLC) and functional residual capacity (FRC) decreased in 2 patients during follow-up.

In conclusion, small-airway disturbances were the most common functional abnormalities in pSS. Remarkable reductions in %DLco, TLC and FRC during follow-up suggest the progression in interstitial lesions in the course of pSS.

#### Index Terms

pulmonary function, pulmonary radiological changes, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome

## 緒 言

原発性シェーグレン症候群(SS)は、乾燥性角結膜炎と口腔乾燥症状を主徴とする自己免疫疾患である。SSの病変は、主座が涙腺や唾液腺に代表される外分泌腺にあるが、関節、皮膚、血管のみならず、諸臓器にも認められることがよく知られている。この諸臓器病変としては、甲状腺、腎臓、肝臓、および上気道・下気道でのものが多い。つまり、同症候群で腎障害を呈する症例の頻度は55%<sup>1)</sup>、肝障害は9.3%<sup>2)</sup>、呼吸器障害は9~75%<sup>3-6)</sup>とされる。これらの諸臓器に認められる病変は、CD4陽性Tリンパ球の標的臓器への浸潤によって発生する<sup>7)</sup>。特にSSでの呼吸器障害は、上気道の病変として気管乾燥症、気管支炎、気道の粘液塞栓、および気道過敏性の亢進、下気道の病変として細気管支周辺へのリンパ球浸潤による閉塞性細気管支炎が挙げられる<sup>8)</sup>。しかし、これらの呼吸器障害がSSに固有のものかについては、いまだに検討の余地が残されている。そこで今回著者は、SSと二次性シェーグレン症候群、および慢性関節リウマチ(RA)の3群間で呼吸機能と比較し、SSの呼吸器障害について検討したので報告する。

また、SSは、慢性炎症性疾患であり、その呼吸器障害も慢性に経過するものと推測される。しかし、SSの呼吸器障害に関する横断的報告は散見されるが<sup>3-6,8-14)</sup>、経過を観察した縦断的調査はほとんど実施されていない。そこで今回著者は、SSの呼吸器障害を経時的に観察したので合わせて報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、1993年1月から1996年12月の間に奈良県立医科大学第1内科の外来を受診したSS確実例82例とRAに合併する二次性シェーグレン症候群(SS+RA)14例である。また、対照はSSを合併しないRA患者26例を選んだ。これら対象と対照の年齢と性別をTable 1に示した。なお、シェーグレン症候群の診断は厚生省シェーグレン病調査研究班の診断基準(1979)<sup>15)</sup>、RAの診断はアメリカリウマチ学会(ARA)改訂診断基準(1987)<sup>16)</sup>に拠った。

### 2. 検索項目

#### 1) 呼吸機能

電子式スパイロメータFUDAC 50(フクダ電子社製)を用いて呼吸機能検査を実施し、同時にフローボリューム

ム曲線を描出して、以下に示すパラメータを算出した。このパラメータは、肺活量比(%VC)、1秒率(FEV<sub>1.0</sub>%)、肺活量の50%呼出時の最大流量( $\dot{V}$ 50)、肺活量の最後の25%呼出時の最大流量( $\dot{V}$ 25)、および $\dot{V}$ 50/ $\dot{V}$ 25である。

呼吸機能障害は、これらのパラメータから以下の4つの型に分類した。なお、この分類は、強皮症の呼吸機能障害を検討したOwens et al.<sup>17)</sup>、シェーグレン症候群の呼吸機能障害を検討したPapathanasiou et al.<sup>4)</sup>が用いたものであり、American Thoracic Societyなどが推奨している<sup>4)</sup>。

a. 拘束性障害: %VCが80%未満で、FEV<sub>1.0</sub>%が70%以上。

b. 閉塞性障害: %VCが80以上で、FEV<sub>1.0</sub>%が70%未満。

c. 細気道障害:  $\dot{V}$ 50/ $\dot{V}$ 25が3以上、かつ $\dot{V}$ 25が予測値の60%未満で、しかも%VCとFEV<sub>1.0</sub>%が正常。

また、肺拡散能障害は、COガスを単一呼吸法でDLcoを求めて予測値に対する比(%DLco)を算出し、以下の様に分類した。

d. 肺拡散能障害: %DLcoが75%未満。

### 2) 画像診断

胸部単純レントゲン像(正面像と側面像)および胸部CT像(単純、あるいは必要に応じて高分解能CT)を実施した。胸部レントゲン所見での異常は、以下の4項目について検討した。

a. 間質病変: honeycomb 状陰影などの多発輪状影や網状影。

b. 気道病変: 末梢粒状影、あるいはtrim line 像。

c. 胸膜病変: 胸膜の肥厚像や部分的な胸膜のひきつれ。胸水の貯留などの胸膜炎の所見。

d. リンパ節病変: 特に肺門部リンパ節の腫大。

胸部CT像も、上記の病変について検討した。

### 3) 呼吸機能の経時的変化

SS患者24例について、1993年と1996年の2回に肺拡散能と全肺気量を測定し、3年間の経時的変化を観察した。つまり、%DLco、全肺気量(TLC)、機能的残気量(FRC)、および残気量(RV)を経時的に測定した。

### 4) 経気管支肺生検

経気管支肺生検(TBLB)は、呼吸機能障害が高度で、画像にも明らかに病変が認められる患者中、検査に対する同意が得られた5例に実施した。

### 3. 推計学的処理

SS, SS+RA, およびRAの3群間での各パラメータの比較はone-way factorial ANOVAとScheffeの多重比較法, SS, SS+RA, およびRAの3群間での呼吸機能障害の出現頻度と画像での異常所見の出現頻度は $\chi^2$ 検定で推計学的処理をした。%DLco, TLC, FRC, およびRVの経時的変化については, 1993年時の測定値と1996年時の測定値を対応のあるt検定で推計学的処理をした。

呼吸機能検査で得られた各パラメータの計測値は平均値±標準誤差で表示し, 有意水準は5%未満とした。

Table 1. Profiles of patients with primary Sjögren's syndrome (SS), secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis (SS+RA), and rheumatoid arthritis (RA)

Group	Age (mean±SE) (yrs)	Sex (F/M)
SS	58±1.2	78/4
SS+RA	55±2.3	14/0
RA	56±2.8	19/7**

\*\* : p<0.01 (RA vs. SS and SS+RA)

Table 2. Values of %VC, FEV<sub>1.0</sub>%,  $\dot{V}50$ ,  $\dot{V}25$ ,  $\dot{V}50/\dot{V}25$  and %DL<sub>co</sub> in patients with primary Sjögren's syndrome (SS), secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis (SS+RA), and rheumatoid arthritis (RA)

Group	%VC	FEV <sub>1.0</sub> %	$\dot{V}50$ (l/s)	$\dot{V}25$ (l/s)	$\dot{V}50/\dot{V}25$	%DL <sub>co</sub>
SS (n=82)	105.3±1.5	81.4±0.6	65.9±1.8	48.4±1.8	3.6±0.1	74.6±1.5
SS+RA (n=14)	108.1±4.5	76.7±2.1	55.6±4.5	43.6±4.7	3.4±0.3	74.8±5.2
RA (n=26)	107.0±3.1	77.6±1.4	58.5±4.1	39.0±4.9	3.4±0.3	81.3±3.8

Mean values±standard error

Table 3. The incidence of each respiratory disturbance in patients with primary Sjögren's syndrome (SS), secondary Sjögren's syndrome (SS+RA), and rheumatoid arthritis (RA)

Group	Restrictive ventilatory disturbances	Obstructive ventilatory disturbances	Small-airway disturbances
SS (n=82)	5 (6.1%)	5 (6.1%)	45 (54.9%)
SS+RA (n=14)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	4 (28.6%)**
RA (n=26)	1 (3.8%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)

\*\* : p<0.01

Table 4. The incidences of each radiographic changes in patients with primary Sjögren's syndrome (SS), secondary Sjögren's syndrome with RA (SS+RA), and rheumatoid arthritis (RA)

Group	Interstitial changes	Bronchiolitic changes	Pleurisy	Lymphonodal lesions	Without any changes
SS (n=82)	12 (14.6%)	9 (11.0%)	7 (8.5%)	2 (2.4%)	52 (63.4%)
SS+RA (n=14)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	6 (42.9%)
RA (n=26)	11 (42.3%)**	4 (15.4%)	6 (23.1%)	1 (3.8%)	4 (15.4%)**

\*\* : p<0.01 (RA vs. SS and SS+RA)

## 成 績

### 1. 患者背景

年齢は, SSが30歳から79歳(平均58±1.2歳), SS+RAが38歳から70歳(平均55±2.3歳), RAが26歳から76歳(平均56±2.8歳)であり, 3群間に差がなかった。性差は, SSでは女性が78例, 男性が4例, SS+RAでは全例が女性, RAでは女性が19例, 男性が7例であった。RA群は, SS群およびSS+RA群に比して男性が有意に多かった(Table 1)。

### 2. 呼吸機能と呼吸機能障害

#### 1) 呼吸機能

%VC : SS群が105.3±1.5, SS+RA群が108.1±4.5, RA群が107.0±3.1であり, 3群間に差がなかった(Table 2)。

FEV<sub>1.0</sub>% : SS群が81.4±0.6, SS+RA群が76.7±2.1, RA群が77.6±1.4であり, 3群間に差がなかった(Table 2)。

$\dot{V}50$  : SS群が65.9±1.8(l/s), SS+RA群が55.6±

4.5, RA 群が  $58.5 \pm 4.1$  であり, 3 群間に差がなかった (Table 2).

$\dot{V} 25$ : SS 群が  $48.4 \pm 1.8$  (l/s), SS+RA 群が  $43.6 \pm 4.7$ , RA 群が  $39.0 \pm 4.9$  であり, 3 群間に差がなかった (Table 2).

$\dot{V} 50/\dot{V} 25$ : SS 群が  $3.6 \pm 0.1$  (l/s), SS+RA 群が  $3.4 \pm 0.3$ , RA 群が  $3.4 \pm 0.3$  であり, 3 群間に差がなかった (Table 2).

## 2) 呼吸機能障害

SS 群の呼吸機能障害: 82 例中 55 例 (67.1%) に認められた。その内訳は拘束性障害が 5 例 (6.1%), 閉塞性障害が 5 例 (6.1%), および細気道障害が 45 例 (54.9%) であり, 細気道障害が過半数を占めた (Table 3).

SS+RA 群の呼吸機能障害: 14 例中 7 例 (50.0%) に認められた。その内訳は拘束性障害が 1 例 (7.1%), 閉塞性障害が 2 例 (14.3%) および細気道障害が 4 例 (28.6%) であり, 細気道障害が過半数を占めた (Table 3).

RA 群の呼吸機能障害: 26 例中 9 例 (34.6%) に認められた。その内訳は拘束性障害が 1 例 (3.8%), 閉塞性障害が 4 例 (15.4%) および細気道障害が 4 例 (15.4%) であった (Table 3).

呼吸機能障害の出現頻度は, RA 群に比して SS 群で有意に高かったが, SS 群と SS+RA 群との間, および SS+RA 群との間には差がなかった。しかし拘束性障害と閉塞性障害の出現頻度は, SS 群, SS+RA 群, および RA 群の 3 群間に差がなかった。一方, 細気道障害の出現頻度は, RA 群に比して SS 群で有意に高かったが, SS 群と SS+RA 群との間, および SS+RA 群と RA 群との間には差がなかった。

## 3. 肺拡散能と肺拡散能障害

### 1) 肺拡散能

%DLco は, SS 群が  $74.6 \pm 1.5$ , SS+RA 群が  $74.8 \pm 5.2$ , および RA 群が  $81.3 \pm 3.8$  であり, 3 群間に差がなかった (Table 2).

### 2) 肺拡散能障害

肺拡散能障害例は, SS 群 82 例中 40 例 (49%), SS+RA 群 14 例中 6 例 (43%), RA 群 26 例中 11 例 (42%) に認められた。この肺拡散能障害の出現頻度も, 3 群間に差がなかった。

## 4. 画像診断

SS 群: 82 例中 30 例 (36.6%) が胸部単純レントゲン像あるいは胸部 CT 像に異常所見を示した。その内訳は, 間質病変が 12 例 (14.6%), 気道病変が 9 例 (11.0%), 胸膜病変が 7 例 (8.5%), リンパ節病変が 2 例 (2.4%) であった (Table 4).

SS+RA 群: 14 例中 8 例 (57.1%) が同様の異常所見を示した。その内訳は, 間質病変が 2 例 (14.3%), 気道病変が 2 例 (14.3%), 胸膜病変が 3 例 (21.4%), リンパ節病変が 1 例 (7.1%) であった (Table 4).

RA 群: 26 例中 22 例 (84.6%) が同様の異常所見を示した。その内訳は, 間質病変が 11 例 (42.3%), 気道病変が 4 例 (15.4%), 胸膜病変が 6 例 (23.1%), リンパ節病変が 1 例 (3.8%) であった (Table 4).

つまり, 画像での異常所見の出現頻度は, SS 群と SS+RA 群に比して RA 群で有意に高頻度であったが, SS 群と SS+RA 群との両群間には差がなかった。特に, 間質病変の出現頻度は, SS 群と SS+RA 群に比して RA 群で有意に高かったが, SS 群と SS+RA 群との両群間には差がなかった。

## 5. 呼吸機能の経時的変化

### 1) %DLco

%DLco は, 1993 年時が  $76.7 \pm 3.5$ , 1996 年時が  $73.3 \pm 3.3$  であり, 3 年間に変化がなかった (Table 5).

%DLco の低下例 (75 未満) は, 1993 年時には SS 患者 24 例中 11 例 (45.8%) が該当しており, 肺拡散能障害例

Table 5. The data of %DLco at 1993 and 1996 in the 24 patients with primary Sjögren's syndrome

Pt. No.	Age (yrs)	sex	%DLco	
			1993	1996
1	62	M	77.2	65.8*
2	68	F	84.4	88.6
3	55	F	69.2	65.7
4	62	F	82.7	86.5
5	67	F	82.3	65.2*
6	64	F	77.6	78.4
7	58	F	69.5	68.2
8	51	F	93.6	88.9
9	56	F	67.4	72.8
10	72	F	66.5	71.3
11	61	F	73.3	75.8
12	68	F	73.5	76.8
13	58	F	124.8	100.7
14	73	F	35.4	29.3
15	72	F	90.0	63.9*
16	64	F	75.4	75.8
17	58	F	65.0	72.5
18	54	F	84.5	83.5
19	61	F	91.4	99.1
20	65	F	62.2	59.7
21	51	F	103.0	94.3
22	40	F	75.2	59.7*
23	57	F	65.5	70.0
24	74	F	53.1	45.8

\*: a case which DLco decreased among 3 years.

と診断された。残る13例中4例(症例番号1, 5, 15, および22)は、1996年時に%DLcoが75未満に低下しており、肺拡散能障害を示すようになった(Table 5)。また、1993年時に%DLcoが75未満であった症例11例中2例は、1996年時には75以上の正常範囲内に改善していた。しかし、この変化は、異常値上限から正常値下限へ推移したにすぎず、有意とはいえない。つまり、3年の経過で%DLcoが有意に低下した症例は13例中4例に存在したが、%DLcoに有意の改善を示した症例は1例も存在しなかった。

2) 肺気量

TLCは1993年時が $4.1 \pm 0.2(l)$ 、1996年時が $4.1 \pm 0.2$ 、FRCは1993年時が $2.4 \pm 0.2(l)$ 、1996年時が $2.4 \pm 0.2$ 、RVは1993年時が $1.7 \pm 0.1(l)$ 、1996年時が $1.7 \pm 0.1$ であり、いずれも3年間で変化しなかった(Table 6)。

拘束性障害は、1993年時にはSS患者24例中5例(20.8%)(症例番号2, 10, 14, 22, および24)で認めら

れた。この5例中2例(症例番号14と22)では、TLC、FRC、およびRVは1993年時に比して1996年時に有意に減少した。この2例(症例番号14と22)は、1993年時から胸部レントゲン像に間質病変が認められていた。このようにSS患者には肺気量が進行性に低下する症例が存在していたことになる。

一方、1993年時に拘束性障害を呈さなかった19例の中には、TLC、FRCおよびRVが3年間で有意に減少した症例は存在しなかった。

6. SSのTBLB組織所見

呼吸機能検査で細気道障害、および胸部画像に間質病変を示した5例のSSにTBLBを実施した。5例全例がリンパ球系細胞浸潤性間質性肺疾患(LIP)像を示した。つまり、間質に線維化と単核球浸潤、終末細気管支の周囲にリンパ濾胞の形成が認められた。なお、Fig. 1には、終末細気管支周囲のリンパ濾胞を示した。

Table 6. The data of total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV) at 1993 and 1996 in the 24 patients with primary Sjögren's syndrome

Pt. No.	Age (yrs)	sex	TLC (l)		FRC (l)		RV (l)	
			1993	1996	1993	1996	1993	1996
1	62	M	6.70	6.48	5.19	4.93	3.15	2.82
2*	68	F	3.52	3.45	2.25	2.15	1.71	1.49
3	55	F	3.38	3.70	1.49	1.78	1.14	1.51
4	62	F	4.79	4.88	3.18	2.97	1.99	2.07
5	67	F	3.81	4.16	2.75	2.73	1.76	2.06
6	64	F	3.57	3.54	2.19	1.88	1.15	1.14
7	58	F	4.19	4.66	2.16	3.00	1.54	1.87
8	51	F	4.88	4.38	3.05	2.82	2.09	1.72
9	56	F	4.21	4.03	1.99	2.02	1.34	1.16
10*	72	F	2.76	2.79	1.72	1.53	1.40	1.20
11	61	F	3.09	3.27	1.58	1.95	1.13	1.31
12	68	F	3.45	3.35	2.37	2.05	1.63	1.44
13	58	F	4.77	5.03	3.17	3.18	2.05	2.24
14*	73	F	3.44	2.50	1.96	1.36	1.60	1.05
15	72	F	4.20	4.16	2.30	2.54	1.59	1.67
16	64	F	4.98	4.67	2.72	2.54	2.13	1.83
17	58	F	3.39	3.72	1.96	2.50	1.27	1.76
18	54	F	6.40	6.79	3.04	3.78	2.87	2.91
19	61	F	4.51	4.61	2.23	2.37	1.72	1.93
20	65	F	4.04	4.24	2.78	2.61	1.74	1.63
21	51	F	3.96	3.86	1.58	1.61	1.19	1.33
22*	40	F	3.78	2.40	2.28	1.45	1.30	0.95
23	57	F	4.28	4.70	2.49	2.44	1.54	1.63
24*	74	F	2.78	2.52	1.39	1.27	1.09	1.02

\*: a case with restrictive ventilatory disturbances.

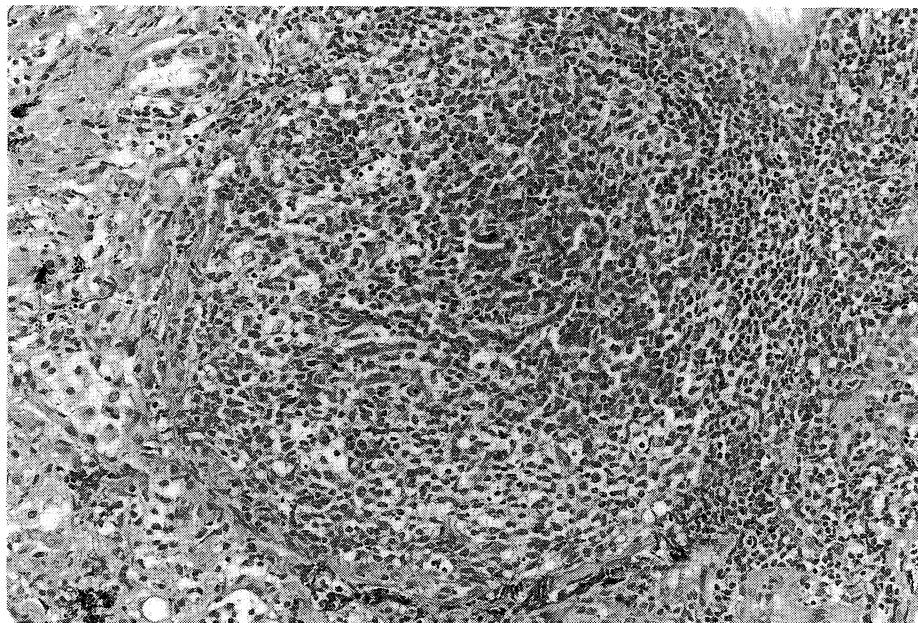


Fig. 1. A peribronchial lymphocytic follicle of terminal bronchi in patient with Sjögren's syndrome.

## 考 察

### 1. 呼吸機能障害と TBLB 組織所見

SSの肺病変合併頻度は、従来の報告をまとめたKing<sup>18)</sup>の記載では9~75%とされており、報告者によって大きく異なっている。この原因には、対象に二次性シェーグレン症候群を含むものの存在することや、肺病変についての検索項目が報告によって異なっていることが考えられる。対象をSSに限れば、肺病変の合併頻度は43~75%<sup>3-6)</sup>に狭まり、SSも他の膠原病と同様、肺病変の合併頻度が高い。また、SSの初発症状が呼吸器症状であることも決して少なくない。Kelly et. al.<sup>9)</sup>によると、最初の異常所見が呼吸機能障害であった症例は、SS患者の30%に達したという。

今回の成績では、SSの呼吸機能障害は、細気道障害が過半数に認められた。Newball & Brahim<sup>19)</sup>, Vitali et. al.<sup>20)</sup>, Potena et. al.<sup>21)</sup>, および La Corte et. al.<sup>22)</sup>の報告も、今回の成績と同等である。つまり、SSの呼吸機能異常は、細気道障害が最も高頻度であり、症例の22~56%に認められるといえよう。

細気道障害の原因として、Newball & Brahim<sup>19)</sup>は、SS患者の肺生検所見に高度の単核球浸潤が細気管支周囲に認められたことから、細気道障害の原因を慢性細気

管支炎としている。同様に、Constantopoulous et. al.<sup>9)</sup>も、細気道周囲のリンパ球浸潤を呈した細気管支炎を細気道障害の原因に挙げている。小野ら<sup>23)</sup>も、 $\dot{V} 50/\dot{V} 25$ が3以上の細気道障害を呈したSSのTBLB所見に細気管支炎がみられたと報告している。また、Fortoul et. al.<sup>24)</sup>は、細気管支炎の他に、細気管支壁でのリンパ濾胞の形成が顕著であるとし、この形成が細気道狭小化の素地になった濾胞性細気管支炎を細気道障害の原因に挙げている。

TBLBを実施した今回の5例では、リンパ球系細胞浸潤性間質性肺疾患(LIP)の所見に加えて、細気道周囲にリンパ球浸潤とリンパ濾胞形成が認められた。つまり、Newball & Brahim<sup>19)</sup>, Constantopoulous et. al.<sup>9)</sup>, 小野ら<sup>23)</sup>, および Fortoul et. al.<sup>24)</sup>の報告した組織所見に一致しており、今回の検討もSSの呼吸機能障害である細気道障害の原因が慢性細気管支炎と濾胞性細気管支炎であることを裏付けたといえよう。リンパ濾胞形成を伴うリンパ球浸潤は、本症候群の腺外諸臓器に認められる炎症所見と同一である。そこで、肺病変も他の内臓諸臓器と同様にTリンパ球の浸潤で惹起するものと推測される。ところで、今回の成績では、SS+RAも細気道障害が呼吸機能障害の過半数を占めており、その細気道障害の出現頻度はSSと差がなかった。Papathanasiou et.

al.<sup>4)</sup>も、SS 40 例と SS+RA 26 例の呼吸機能を検討し、細気道障害の出現頻度には両群間に差がなかったという。

RA は、他の膠原病の肺病変と同様に、間質性肺炎の特徴である拘束性障害と肺拡散能障害を示すとされている。Radoux et al.<sup>25)</sup>は、呼吸機能を RA 患者 30 例で検討しており、細気道障害が 15 例に認められたとしている。しかも、この 15 例は、細気道障害のない 15 例に比して涙腺、唾液腺、汗腺などの外分泌腺機能異常を高率に合併していたという。そこで、Radoux et al.<sup>25)</sup>は、細気道障害を呈する RA 患者は二次性シェーグレン症候群を合併している可能性が高いと推測している。前述したように、細気道障害の合併頻度は SS が 54.9%、SS+RA が 28.6%、RA が 15.4% であり、この頻度は、RA に比して SS で有意に高く、SS と SS+RA との間、および SS+RA と RA との間には差がなかった。言い換えると、SS+RA での細気道障害の合併頻度は、SS と RA の中間に位置するといえよう。したがって、今回の成績は、Radoux et al.<sup>25)</sup>の推測と一致したことになる。

## 2. 肺拡散能

RA は、間質性肺疾患を合併することが知られている。特に、男性例、高齢発症例、リウマトイド因子高値例、抗核抗体陽性例、補体低値例、HLA-DR 4 を有する例、皮下結節のある例などの RA 患者は、間質性肺疾患の合併頻度が高い<sup>26)</sup>。間質性肺疾患の進展例は、拘束性障害を呈するので肺気量が低下する。しかし、初期では、肺拡散能低下が肺気量低下に先行することが知られている。したがって、肺拡散能の低下、つまり%DLco の低下は、間質性肺疾患の合併を早期に予測させるものと考えられる。

今回の成績では、SS、SS+RA、および RA の 3 群は、いずれも症例の 40% 以上で%DLco が低下しており、肺拡散能障害を比較的高頻度に合併していた。しかも、この障害の出現頻度は、3 群間に差がなかった。Vitali et al.<sup>20)</sup>も、SS 20 例と二次性シェーグレン症候群 20 例の呼吸機能を検討しているが、肺拡散能障害が SS には 45%、二次性シェーグレン症候群には 55% に認めたとしており、出現頻度に両群間で差がなかった。つまり、SS は、RA と同程度に間質性肺疾患を合併するものと推測される。SS の間質性肺疾患も、今回の TBLB でみられた LIP であろうと推測される。つまり、SS では、細気道周囲のみならず、間質にも T リンパ球浸潤がみられるのである。Crystal et al.<sup>27)</sup>は、間質性肺炎と間質性肺疾患の一つである small airway disease とは発症機序が異なるので、small airway が単独で障害されることもあり得ると報告している。この報告と今回の成績を併せる

と、SS 患者は、拘束性障害よりも細気道障害が高頻度に見られ、ついで間質性肺疾患によると思われる拘束性障害および肺拡散能障害が出現するものと考えられる。前述したように、今回の検討でも、細気道周囲にリンパ瀝胞形成が認められ、同時に間質にもリンパ球浸潤が確認されている。したがって、今回の成績から、SS は、標的呼吸器器官が細気道単独ではなく、間質も同時に標的になるものと推測される。

## 3. 画像診断

今回の成績では、呼吸機能障害の出現頻度が SS、SS+RA、および RA の 3 群間に差がなかったにもかかわらず、画像の異常所見の出現頻度は SS および SS+RA に比して RA 患者で有意に高頻度であった。特に、間質病変の出現頻度は、SS および SS+RA に比して RA 患者で有意に高かった。

宮坂ら<sup>28)</sup>によると、SS と二次性シェーグレン症候群を合わせた 61 例中 25 例(41%)に胸部レントゲン異常が認められ、その異常陰影は粒状影と網状影がそれぞれ最多の 32% であった。この粒状影と網状影は、今回の検討での気道病変と間質病変に分類したものに相当する。今回の検討では、SS 群の画像には間質病変の出現頻度が最も高かった。呼吸機能検査では、拘束性障害に比して細気道障害が高率に認められた。したがって、呼吸機能障害の頻度と胸部レントゲン異常の頻度とは矛盾するように思われる。この原因として、フローボリューム曲線による細気道障害の診断は、胸部レントゲン像による診断に比して鋭敏であるためと考えられる。

一方、SS+RA 群は気道病変と間質病変の出現頻度が同率であったが、RA 群は SS 群と SS+RA 群に比して間質病変の出現頻度が有意に高かった。1948 年に Eilman & Ball<sup>29)</sup>が RA と肺線維症の合併例をはじめて報告しており、以後、いわゆるリウマチ肺と呼ばれる間質性肺疾患の合併について多数の報告がみられる。胸部レントゲン像による間質病変の出現頻度は、報告によって 1~40% と大きく異なっている<sup>30)</sup>。今回の成績は、これまでの報告に比して若干頻度が高い。しかし、RA の剖検例では間質性肺疾患合併例が 56.8% にみられたとの報告<sup>31)</sup>があるので、著者の成績は妥当と思われる。なお、今回の検討では、RA の胸部レントゲン像にリウマトイド結節はみられず、胸膜病変も合併頻度が低かった。ただし、この胸膜炎は、RA に最も高頻度の肺病変といわれており、剖検では 78% にも達したと報告されている<sup>31)</sup>。しかし、胸水貯留などの異常陰影は一過性のことが多く、男性で 7.9%、女性で 1.6%<sup>32)</sup>とされている。つまり、レントゲン像で胸膜炎を診断される頻度は、比較的低いの

であり、今回の成績と一致すると思われる。

#### 4. 呼吸機能の経時的変化

SSは慢性の経過を示す疾患群であるのでその肺病変も進展するものと予測されるが、経時的変化を検討した報告は限られている<sup>5,33)</sup>。今回の調査で、3年間で肺拡散能障害に悪化を示した症例と、肺気量の減少を示した症例とが存在した。つまり、%DLcoの低下例とTLCの減少例が存在したことになる。

##### 1) %DLco

%DLcoが初回の計測時に正常であったにもかかわらず、3年後に有意に低下したことから肺拡散能障害例と診断された症例は、13例中4例に存在した。Kelly et al.<sup>5)</sup>は、SS患者24例を平均48ヵ月間観察し、10例で肺拡散能が有意に低下したと報告している。また、Mialon et al.<sup>33)</sup>は、SS患者18例を平均55ヵ月間観察し、肺拡散能が有意に低下したと報告している。これらの成績は、今回のものと一致している。前述したように、間質性肺疾患の初期では、肺拡散能の低下が肺気量の減少に先行する。つまり、肺拡散能の低下、すなわち%DLcoの低下は、間質性肺疾患の合併を早期に示唆するものといえよう。したがって、SS患者の中には将来、間質性肺疾患に進展する症例が存在すると推測される。

##### 2) TLC

SSの肺拡散能が経時的に低下することはすでに述べたが、肺気量の経時的変化を検討した報告はみられない。そこで、今回は、SSの肺気量も経時的に測定した。初回測定時に拘束性障害を呈した5例中2例は、3年後にTLCに有意の減少を示した。この2例は、いずれも1993年の胸部画像に間質病変を示しており、3年後には同病変が悪化した。つまり、このTLCの減少は、間質病変が進行したためと考えられる。SSは、間質性肺疾患の合併が低頻度にとどまるが、進行性に肺気量の減少する症例が存在することが観察されたといえる。

## 結 語

原発性シェーグレン症候群(SS)、慢性関節リウマチに合併する二次性シェーグレン症候群(SS+RA)、および慢性関節リウマチ(RA)患者の呼吸機能を計測して3期間の呼吸機能を比較した。また、SSでの呼吸機能の経時的推移についても検討した。

1. SSの呼吸機能障害は、82例中55例(67%)に認められており、大部分が細気道障害であった。また、肺拡散能障害は、82例中40例(49%)に認められた。

2. 呼吸機能障害の出現頻度は、RA患者に比してSS患者で有意に高かった。特に、細気道障害は、RA患者に

比してSS患者で有意に高頻度に認められた。

3. 画像所見では、間質病変の出現頻度は、RAに比してSSとSS+RAで低頻度であった。

4. SS患者の中には、肺拡散能障害が進行する症例や、肺気量が経時的に減少する症例が存在した。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、ご指導、ご校閲賜りました奈良県立医科大学第1内科学教室 土肥和紘教授に深く感謝の意を表しますとともに、ご校閲、ご助言をいただきました同第2内科学教室 成田亘啓教授と同腫瘍放射線科学教室 大石 元教授に感謝致します。さらに、胸部画像の読影をご指導くださいました同第2内科学教室 濱田 薫先生と同放射線科学教室 尾辻秀章先生に感謝致します。また、終始ご指導、ご協力いただきました同第1内科学教室 藤本 隆先生はじめ膠原病グループの諸兄姉に感謝致します。

本論文の要旨は、第38回日本リウマチ学会総会(1994年4月、東京)、第39回日本リウマチ学会総会(1995年5月、大阪)、および第41回日本リウマチ学会総会(1997年5月、名古屋)で発表した。

## 文 献

- 1) 藤本 隆：シェーグレン症候群の腎間質病変について—構造と機能の関係。奈医誌。39(4)：472-480, 1988.
- 2) 土肥和紘, 梅村康義, 藤本 隆, 石川兵衛, 辻井正, 杉岡五郎, 中沼安二：シェーグレン症候群における肝病変—臨床病理学的検討—。日臨免会誌。15(4)：370-377, 1992.
- 3) Constantopoulos, S. H., Papadimitriou, C. S. and Moutsopoulos, H. M. : Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. Chest 88 : 226-229, 1985.
- 4) Papathanasiou, M. P., Constantopoulos, S. H., Tsampoulas, C., Drosos, A. A. and Moutsopoulos, H. M. : Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. Chest 90 : 370-374, 1986.
- 5) Kelly, C., Gardiner, P., Pal, B. and Griffiths, I. : Lung function in primary Sjögren's syndrome : a cross sectional and longitudinal study. Thorax 46 : 180-183, 1991.
- 6) Martinez, C. E., Andrade, O. L. and Martinez, M. E. : Pulmonary function abnormalities in



- patients with Sjögren's syndrome. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **3**(4) : 205-209, 1993.
- 7) **Zumla, A., Mathur, M., Stewart, J., Wilkinson, L. and Isenberg, D.** : T cell receptor expression in Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **50** : 691-693, 1991.
  - 8) 猪熊茂子 : Sjögren 症候群における上気道・下気道病変. *医学のあゆみ.* **163** (1) : 61-64, 1992.
  - 9) **Strimlan, C. V., Rosenow, E. C., Divertie, M. B. and Harrison, E. G. Jr.** : Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* **70** : 354-361, 1976.
  - 10) **Segal, I., Fink, G., Machtley, I., Gura, V. and Spitzer, S.** : Pulmonary function abnormalities in Sjögren's syndrome and the sicca complex. *Thorax* **36** : 286-289, 1981.
  - 11) **Fairfax, A. J., Haslam, P. L., Pavia, D., Sheahan, N. F., Bateman, J. R. M., Agnew, J. E., Clarke, S. W. and Turner-Warwick, M.** : Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q. J. Med.* **199** : 279-295, 1981.
  - 12) **Oxholm, P., Bundgaard, A., Madsen, E. B. Manthorpe, R. and Rasmussen, F. V.** : Pulmonary function in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol. Int.* **2** : 179-181, 1982.
  - 13) **Constantopoulos, S. H., Drosos, A. A., Maddison, P. J., Moutsopoulos, H. M.** : Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration.* **46** : 310-314, 1984.
  - 14) **Constantopoulos, S. H., and Moutsopoulos, H. M.** : Respiratory involvement in patients with Sjögren's syndrome : Is it a problem? *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **61** : 146-150, 1986.
  - 15) 大藤 真 : シェーグレン病診断基準. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和52年度研究業績. p 6, 1979.
  - 16) **Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S., Medsger, T. A. Mitchell, D. M., Neustadt, D. H., Pinals, R. S., Schaller, J. G., Sharp, J. T., Wilder, R. L. and Hunder, G. G.** : The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31** : 315-324, 1988.
  - 17) **Owens, G. R., Fino, G. J., Herbert, D. L., Steen, V. D., Medsger, T. A. and Pennock, B. E.** : Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. *Chest* **84** : 546-550, 1979.
  - 18) **King, T. E.** : Connective tissue disease. Sjögren's syndrome. *Interstitial lung disease*(ed by Swartz, M. I. and King, T. E.), p 290, Mosby year book, St. Louis, 1993.
  - 19) **Newball, H. H. and Brahim, S. A.** : Chronic obstructive airway disease in patients with Sjögren's syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* **115** : 295-304, 1977.
  - 20) **Vitali, C., Tavoni, A., Viegli, G., Begliomini, E., Agnesi, A. and Bonbardieri, S.** : Lung involvement in Sjögren's syndrome : a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **44** : 455-461, 1985.
  - 21) **Potena, A., La Corte, R., Fabbri, L. M., Papi, A., Trotta, F., Ciaccia, A.** : Increased bronchial responsiveness in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Eur. Respir. J.* **3** : 548-553, 1990.
  - 22) **La Corte, R. L., Potena, A., Bajocchi, G., Fabbri, L. M., Trotta, F.** : Increased bronchial responsiveness in primary Sjögren's syndrome ; a sign of tracheobronchial involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* **9** : 125-130, 1991.
  - 23) 小野貴久, 佐藤篤彦, 千田金吾, 源馬 均, 志知泉, 岡野昌彦, 安田和雄, 岩田政敏, 谷口正実 : RA 合併のないシェーグレン症候群の気管支-肺病変の検討. *日胸疾患会誌.* **27** (増刊) 382, 1989.
  - 24) **Fortoul, T. I., Cano-Valle, F., Oliva, E. and Barrios, R.** : Follicular bronchiolitis in association with connective tissue disease. *Lung* **163** : 305-314, 1985.
  - 25) **Radoux, V., Menard, H. A., Begin, R. Decary, F. and Koopman, W. J.** : Airways disease in rheumatoid arthritis patients. one element of general exocrine dysfunction. *Arthritis Rheum.* **30** : 249-254, 1987.
  - 26) 熊野英典, 野沢幸男, 近藤有好 : 慢性関節リウマチの肺所見—26例の観察成績を中心に—. *新潟医誌.* **92** : 114-129, 1978.
  - 27) **Crystal, R. G., Bitterman, P. B., Rennead, S. I.,**

- Hance, A. J. and Keogh, B. A.** : Interstitial lung diseases of unknown cause ; disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N. Engl. J. Med.* **310** : 154-166, 1984.
- 28) 宮坂信之, 吉澤靖之, 原 義人, 西戸孝昭, 奥田正治 : Sjögren 症候群の肺病変に関する臨床的研究. 日内会誌. **67** (2) : 152-159, 1978.
- 29) **Ellman, P. and Ball, R. E.** : Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br. Med. J.* **2** : 816-823, 1948.
- 30) 野沢 悟, 鈴木栄一 : RA の肺病変. 医学のあゆみ **161** : 643-647, 1992.
- 31) 金城 満 : 慢性関節リウマチにおける肺病変—33 剖検例の臨床病理学的検討. 日胸疾患会誌. **20** : 76-83, 1982.
- 32) **Walker, W. C. and Wright, V.** : Rheumatoid pleuritis. *Ann. Rheum. Dis.* **26** : 467-474, 1967.
- 33) **Mialon, P., Barthelemy, L., Sebert, P. Le Henaff, C., Sarni, D., Pennec, Y. L., Le Goff, P. and Youinou, P.** : A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheum.* **15** : 349-354, 1997.