

## 症 例

## 一次性 Sjögren 症候群を合併したサルコイドーシスの 1 例 文献例の集計も含めて

福家 聡<sup>1)</sup> 山口 悦郎<sup>1)</sup> 牧田比呂仁<sup>1)</sup> 森川 利昭<sup>2)</sup> 西村 正治<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 35 歳女性。10 年前より口腔内，眼球に乾燥感を自覚していたが放置。平成 8 年 9 月近医での胸部 X 線写真上両側肺門リンパ節腫大を指摘された。平成 9 年 6 月，抗 SS-A 抗体陽性，乾燥性角結膜炎，唾液腺管造影でびまん性点状斑状陰影，口唇生検で小葉間導管周囲に単核細胞浸潤を認めシェーグレン症候群と診断された。胸腔鏡下生検では縦隔・肺門リンパ節と肺野から類上皮細胞肉芽腫が認められ，サルコイドーシスと診断された。シェーグレン症候群とサルコイドーシスの合併例はこれまでも報告はあるが，本症例のようにサルコイドーシスが組織学的に診断された例は必ずしも多くはない。そのような報告例を集計すると中年女性，stage I が多くシェーグレン症候群が先行する傾向が見られた。両疾患では少なくとも病変部において Th 1 タイプのサイトカインが優勢になっている可能性が高く，両者合併の一因とも考えられる。

**キーワード：**シェーグレン症候群，サルコイドーシス，Th 1，Th 2

Sjögren's syndrome，Sarcoidosis，Th 1，Th 2

## はじめに

シェーグレン症候群は，外分泌腺の系統的な慢性炎症性疾患で自己免疫疾患に分類される。一方，サルコイドーシスは，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を伴う原因不明の全身性疾患である。また，発症には IV 型アレルギー反応が関与しているとも考えられる。

このように，両疾患の発症には免疫学的な機序が関与しており，両疾患を合併した症例も散見される。しかし，病理学的に診断するに至った症例の報告は稀である。今回我々は，シェーグレン症候群に両側肺門リンパ節腫脹を伴い，胸腔鏡下肺生検でサルコイドーシスと診断した症例を経験したので文献的考察を含め報告する。

## 症 例

症例：35 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影の精査目的。

既往歴：29 歳，34 歳時に子宮内膜症で加療。29 歳時に結膜炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴は機会飲酒。輸血歴なし。吸入歴なし。

現病歴：平成 8 年 10 月，近医受診した際，肺門リンパ節腫脹を指摘され，経気管支肺生検と前斜角筋リンパ節生検を施行されたが病理学的診断はつかず，外来で経過観察されていた。平成 9 年 4 月，抗核抗体が陽性となり膠原病を疑われたため，同年 6 月に当院第 2 内科を受診し，精査の結果一次性シェーグレン症候群と診断された。その際肺門リンパ節腫大を認めたため精査目的で当科入院となる。

入院時現症：身長 168 cm，体重 59 kg，脈拍 64/分，整，血圧 110/66 mmHg で左右差なし。体温 35.5，耳下腺，顎下腺部に圧痛あり。舌小帯の短縮なし。聴診上異常所見はなく，腹部は平坦軟，肝腎脾は触知せず。四肢に異常なく，神経学的異常なし。

検査所見：末梢血液，一般生化学検査では異常値を認めない。抗核抗体は 640 倍（散在顆粒型），抗 SS-A 抗体 51.3 INDEX で陽性である以外は抗 SS-B 抗体，RNP 抗体，抗 Sm 抗体，抗 scl-70 抗体，抗 Jo-1 抗体，免疫複合体 C 1 p，抗 CLβ 2 GPI 抗体，免疫複合体 C 3 d，免疫複合体 mRF，リウマチ因子いずれも正常範囲。血清リゾチームは 9.4 μg/ml と正常。ACE 遺伝子型は II 型で血清 ACE は 17 IU/l と正常範囲であった<sup>1)</sup>。Ga シンチグラフィーで両側肺門，上縦隔に集積亢進と認め，気管支肺胞洗浄液の細胞分画でリンパ球比率の上昇，CD 4/CD 8 の上昇を認め（Table 1），サルコイドーシスを示唆する所見であった。動脈血ガス分析および呼吸機能検査に異常所見なし。

〒060 8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

<sup>1)</sup>北海道大学医学部第 1 内科（連絡先）

<sup>2)</sup>同 第 2 外科

（受付日平成 14 年 2 月 28 日）

Table 1 Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) findings

Cell counts	13.6 × 10 <sup>4</sup> /ml BALF	Surface markers	BALF	Blood
Cell differentials				
Macrophages	71.4%	CD2	95.3%	76.1%
Lymphocytes	28.4%	CD3	89.1%	65.1%
Neutrophils	0.2%	CD4	68.7%	43.7%
Eosinophils	0%	CD8	19.9%	24.4%
Mast cells	0%	CD4/8	3.45	1.79



Fig. 1 A chest radiograph demonstrating bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy.

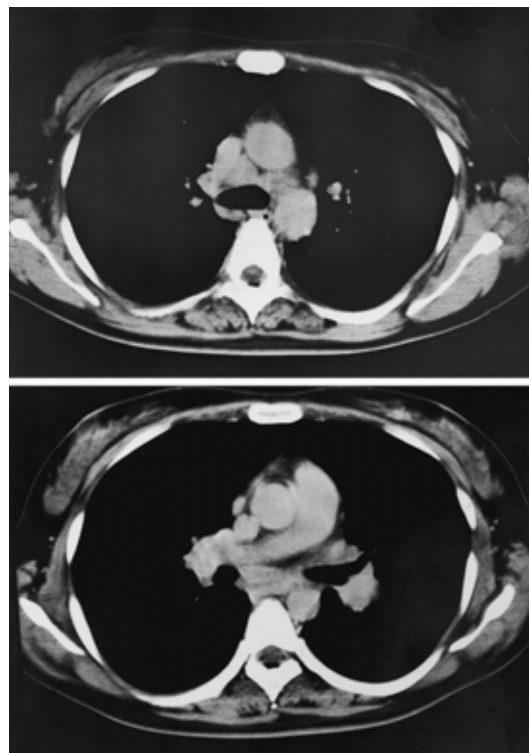


Fig. 2 Computed tomography of the chest showing bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. (A : #4, #5, B : #7, #10)

胸部 X 線所見：肺野には明らかな病変は認めず，両側肺門・縦隔リンパ節腫脹を認める (Fig. 1)．胸部 CT 所見：縦隔リンパ節 #2, #3, #4, #5, #7, #8 と両側肺門リンパ節が腫脹しており，大きさは 1 cm ~ 2.0 cm, 平均 1.41 cm で，1 cm 以上のリンパ節が 8 個であった (Fig. 2)．

入院後経過：入院前の検査所見で抗 SS-A 抗体 51.3 INDEX 陽性，抗核抗体 640 倍と上昇，シルマーテスト，ローズベンガルテストで乾燥性角結膜炎の所見，唾液腺造影で apple tree lesion を認めたことから，シェーグレン症候群と診断されていた．また病理組織学的所見 (Fig. 3) より，サルコイド病変によるシェーグレン症候群や，他の膠原病との合併による二次的なものは否定されていた．シェーグレン症候群には悪性リンパ腫，偽リンパ腫などが合併することも知られている．肺門・縦隔リンパ節腫大はこれらの疾患に由来する可能性も疑い，鑑別および確定診断のために胸腔鏡下肺・リンパ節生検を施行した．その結果，リンパ節 #5, 左 #10 の病理組織所見では，類上皮細胞からなる肉芽腫によってリンパ節全体が置換され，正常のリンパ節構造は全く消失していた (Fig. 4)．個々の肉芽腫の大きさはほぼ均一であり，癒

合傾向は強くなく，壊死巣も認めず，サルコイドーシスの所見として矛盾しないと考えた．左肺 S<sup>1+2</sup> から得た肺組織像においても，肺の間質には類上皮細胞からなる肉芽腫を散在性に認めた．リンパ球性間質性肺炎など，その他の肺病変は認めなかった．

採取された縦隔リンパ節の組織培養では抗酸菌は陰性であった．リンパ節組織の遺伝子解析では T 細胞，B 細胞マーカーともに異常なバンドは認めず，染色体異常も認めなかった．これらの所見より，肺病変はサルコイドーシスと診断した．

サルコイドーシスの胸部 X 線病型は I 期で，サルコイドーシスとしての眼病変は認めず，脳 MRI やホルター心電図などでも胸郭外病変は認めなかったため，ステロイド治療の適応とはしなかった．

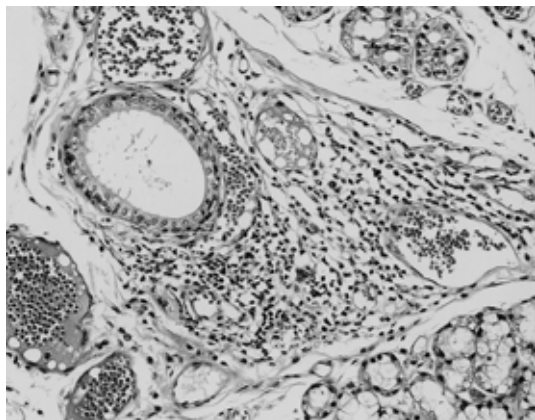


Fig. 3 Photomicrograph of a minor salivary gland in the oral mucosa showing focal lymphocytic sialadenitis with degeneration of the ductular epithelium, a finding compatible with Sjögren's syndrome.

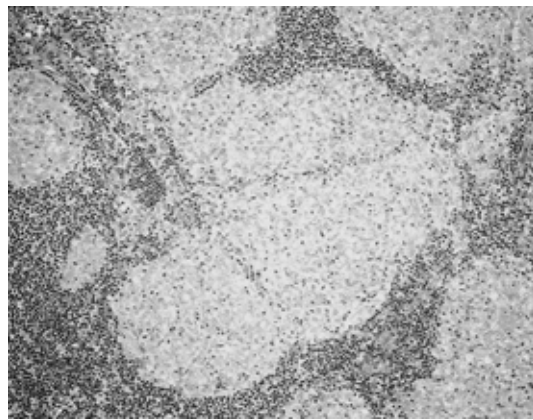


Fig. 4 Photomicrograph of a mediastinal lymph node demonstrating non-caseating granulomas.

## 考 察

シェーグレン症候群には悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患が合併することが知られており、本症例のように複数の縦隔リンパ節が1 cm以上腫脹し、リンパ増殖性疾患の合併も強く考慮される場合は、胸腔鏡下生検による病理組織学的検索が必要と考えた。生検の結果、シェーグレン症候群とサルコイドーシスの合併と診断したが、これまでの報告において、サルコイドーシスを病理組織学的に診断した例は意外に少なく、検索し得た範囲ではTable 2に示す通りである。

両疾患の合併例の発症年齢は平均51.6歳で、男性2例、女性25例と圧倒的に女性に多い。これはシェーグレン症候群が女性に多いことと、やはり中年発症サルコイドーシス例は女性に多いことを反映していると考えられる。その他の合併症としては慢性関節リウマチなどの膠原病や自己免疫疾患が多い。サルコイドーシスの胸部X線写真病型では0期4例、I期10例、II期3例、III期7例、記載なし3例であり、I期が多い傾向があり一般的なサルコイドーシスにおける頻度と同様の傾向であった<sup>2)</sup>。また、シェーグレン症候群の発症が先行し、シェーグレン症候群の確定診断に至り、その後にサルコイドーシスが発症する症例が多く、本症例でも同様の経過であった。多くはプレドニゾロンで治療され、一部他の薬剤(サラゾスルファピリジン、ダナゾール、アザチオプリンなど)が主にサルコイドーシスに対して用いられ、反応は良好であった。

サルコイドーシスの発症機序としては、局所において活性化T細胞の産生するリンフォカインによって単球がマクロファージへの分化を経て類上皮細胞に至るIV

型アレルギーを基盤とする考えが示されている。Minshallらの報告<sup>20)</sup>によると、サルコイドーシス患者の気管支肺胞洗浄細胞中のサイトカイン mRNA 陽性率は、IL-2、IFN- $\gamma$ について高く、特にIFN- $\gamma$ は活動期、非活動期いずれにおいても、健常者より有意に高値を示している。一方、IL-4、IL-5陽性率は活動期では健常者より低値であり、これらの結果からサルコイドーシスにおいてTh1がより関与していると思われる。しかし、肺実質由来のクローンではTh1とTh0が多く、BAL細胞由来ではTh1、Th2双方が多いという報告やII型肺胞上皮細胞ではIL-4とIFN- $\gamma$ のmRNA発現細胞が観察されたとの報告などから、組織や解析方法により異なった見解も示されている<sup>21)</sup>。従ってサルコイドーシスのすべての病変がTh1応答を介して形成されるとするのは、必ずしも妥当ではない。しかし、少なくとも肉芽腫形成過程においては、IFN- $\gamma$ の発現が重要な役割を果たしていることは確かである<sup>21)</sup>。

一方膠原病においては、臓器特異的自己免疫疾患患者では、Th1優位の免疫反応によって病変が形成され、全身性自己免疫疾患患者ではTh2優位の免疫反応によって病変が形成されることが考えられている。これを裏付けるようにFoxらの報告<sup>22)</sup>によると、シェーグレン症候群の唾液腺におけるサイトカイン mRNAの発現はIL-2とIFN- $\gamma$ が対照より高く、Th1の活性が亢進していることが示唆されている。シェーグレン症候群は全身性自己免疫疾患ではあるが、唾液腺での検討から類推すれば少なくとも病変部ではTh1タイプのサイトカインが優勢になっている可能性が高く、このことが本症例のようにサルコイドーシスとシェーグレン症候群が合併する背景になり得るのではないかと考えられた。

画像診断上の特徴としては、一般に肺門縦隔リンパ節腫脹はサルコイドーシスに多く認められるが、Niimiら

Table 2 Clinical features of patients with sarcoidosis complicated by Sjögren's syndrome

Author	Sex	Age	Roentgenologic type	Therapy	Other complications	Sites of biopsy for diagnosis of sarcoidosis	Preceding disease
Katayama <sup>3)</sup>		52	unknown	PSL 15mg		skin, muscle	SjS
Daniel <sup>4)</sup>		57	0	unknown	thyroiditis, Addison's disease	lung	SjS
Melsom <sup>5)</sup>		57	unknown	PSL 15mg		supraclavicular lymph node	SjS
Alexandros <sup>6)</sup>		41	0	unknown		lung	SjS
		50	I	unknown		lung	SjS
		60	III	unknown		lung	SjS
		64	III	unknown		lung	sarcoidosis
		40	I	unknown		lung	SjS
Federico <sup>7)</sup>		60	I	no therapy		mediastinal lymph node	SjS
Maj <sup>8)</sup>		37	III	unknown	RA, Felty's syndrome	lung	simultaneously
		27	I	unknown	RA	lung	simultaneously
Akiyama <sup>9)</sup>		49	II	PSL 60mg		kidney	SjS
Kosokabe <sup>10)</sup>		70	I	PSL 10mg		abdominal lymph node, liver	SjS
Raymond <sup>11)</sup>		57	I	no therapy	SLE	mediastinal lymph node	SjS
		45	I	no therapy		mediastinal lymph node	simultaneously
		42	III	high dose corticosteroid	SSc	skin	SjS
		27	I	no therapy	RA	lung	SjS
		37	III	no therapy	RA	lung	SjS
Kondo <sup>12)</sup>		42	unknown	PSL, danazol	AIHA, ITP	mediastinal lymph node, liver	sarcoidosis
Hosoya <sup>13)</sup>		56	II	PSL 60mg	SSc, PM	mediastinal lymph node	SjS
Sakai <sup>14)</sup>		65	I	no therapy		mediastinal lymph node	SjS
NH.cox <sup>15)</sup>		58	0	PSL 5mg	UC	skin	SjS
Manuel <sup>16)</sup>		49	III	AZT 100mg, PSL 40mg		lung	unknown
		65	III	PSL		lung	unknown
Miyata <sup>17)</sup>		49	II	salazosulfapyridine		skin, lung	SjS
Belgodere <sup>18)</sup>		75	0	unknown	autoimmune thyroiditis	skin	simultaneously
Nishida <sup>19)</sup>		64	I	PSL 100mg	aseptic meningitis	scalene node	sarcoidosis
Present case		36	I	no therapy		lung, mediastinal lymph node	SjS

PSL, prednisolone; AZT, azathioprine; SLE, systemic lupus erythematoses; SSc, systemic sclerosis; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; PM, polymyositis; RA, rheumatoid arthritis; UC, ulcerative colitis; SjS, Sjögren's syndrome

の報告<sup>23)</sup>によると、膠原病肺においても20例中14例、70%に認めたとされている。しかし、腫脹したリンパ節の大きさが、20mm以上と大きく、腫脹したリンパ節の数が多いものはサルコイドーシスにのみ認められ、サルコイドーシスにおけるリンパ節腫脹の特徴としている。本症例でも15mm未満のリンパ節が3個、15mm以上5個であり、彼らの報告と合致し、サルコイドーシスを示唆する所見であった。

## 結 語

シェーグレン症候群とサルコイドーシスの合併例は散見されるが、組織学的に診断している例は少ない。両疾患合併の機序を解明するためにも確定診断の上、病理組織を用いた免疫組織学的検索などが必要と考えられる。

謝辞：本稿を終えるにあたり、本症例を御紹介いただいた本学第2内科小池隆夫教授、病理組織所見について、詳細な検討をしていただいた本学病理部伊藤智雄先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 205 回日本内科学会北海道地方会 (1997 年 11 月) において発表した。

## 文 献

- 1) Furuya K, Yamaguchi E, Ito A, et al: Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 777-780.
- 2) Izumi T: Population differences in clinical features and prognosis of sarcoidosis throughout the world. *Sarcoidosis* 1992; 9: 105-118.
- 3) 片山一朗, 古川美紀子, 山下紀子, 他: サルコイド病変を伴ったシェーグレン症候群の 1 例. *臨床皮膚科* 1987; 41: 27-30.
- 4) Deheinzelin D, de Carvalho CR, Tomozini ME, et al: Association of Sjögren's syndrome and sarcoidosis. Report of a case. *Sarcoidosis* 1988; 5: 68-70.
- 5) Melsom RD, Speight PM, Ryan J, et al: Sarcoidosis in a patient presenting with clinical and histological features of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 166-168.
- 6) Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, et al: The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1548-1551.
- 7) Justiniani FR: Sarcoidosis complicating primary Sjögren's syndrome. *Mt Sinai J Med* 1989 Jan; 56: 59-61.
- 8) Kucera RF: A possible association of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Chest* 1989; 95: 604-606.
- 9) 秋山雄次, 鈴木輝彦, 田中政彦, 他: Sjögren 症候群を合併した両側腎結石を有する Sarcoidosis の 1 例. *アレルギー* 1992; 41: 1500-1506.
- 10) 香宗我部滋, 藤田 穰, 今井竜雄, 他: サルコイドーシスを合併した原発性シェーグレン症候群の 1 症例. *リウマチ* 1992; 32: 230-236.
- 11) Enzenauer RJ, West SG: Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 1-17.
- 12) Kondo H, Sakai S, Sakai Y: Autoimmune haemolytic anaemia, Sjögren's syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with sarcoidosis. *Acta Haematol* 1993; 89: 209-212.
- 13) Hosoya N, Mimura T, Enokawa Y, et al: A rare case of cardiac sarcoidosis in a patient with progressive systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, and polymyositis. *Intern Med* 1995; 34: 1164-1167.
- 14) 酒井章次, 高橋秀幸, 春日善男, 他: シェーグレン症候群経過中にサルコイド病変を合併した 1 症例. *日本胸部臨床* 1995; 54: 509-513.
- 15) Cox NH, McCrea JD: A case of Sjögren's syndrome, sarcoidosis, previous ulcerative colitis and gastric autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1138-1140.
- 16) Lois M, Roman J, Holland W, et al: Coexisting Sjögren's syndrome and sarcoidosis in the lung. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 31-40.
- 17) Miyata M, Takase Y, Kobayashi H, et al: Primary Sjögren's syndrome complicated by sarcoidosis. *Intern Med* 1998; 37: 174-178.
- 18) Belgodere X, Viraben R, Gorguet B, et al: Guess what! Cutaneous sarcoidosis, Sjögren's syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 235-236.
- 19) 西田 浩, 田中優司, 安田成雄, 他: サルコイドーシスを合併し, 髄膜脳炎を呈した Sjögren 症候群の 1 例. *脳と神経* 1999; 51: 349-352.
- 20) Minshall EM, Tsicopoulos A, Yasruef Z, et al: Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034-2039.
- 21) 山口悦郎: サルコイドーシスにおける INF- $\gamma$  誘導関連遺伝子. *日本サルコイドーシス学会雑誌* 1998; 20: 7-20.
- 22) Fox RI, Kang HI, Ando D, et al: Cytokine mRNA gene expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152: 5532-5539.
- 23) Niimi H, Kang EY, Kwong JS, et al: CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 305-308.

## Abstract

## A Case of Sarcoidosis Complicated by Primary Sjögren 's Syndrome

Satoshi Fuke<sup>1)</sup>, Etsuro Yamaguchi<sup>1)</sup>, Hironi Makita<sup>1)</sup>,  
Toshiaki Morikawa<sup>2)</sup> and Masaharu Nishimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

<sup>2)</sup>Second Department of Surgery, Hokkaido University, School of Medicine

A 35-year-old woman had been suffering for 10 years from a dry mouth and dry eyes without being medically examined. When she finally saw a doctor in September 1996, a chest radiograph revealed bilateral hilar lymphadenopathy. Histopathological examination of the lung and scalene lymph nodes revealed non-specific lymphadenitis. She was followed thereafter without any therapy. In 1997, she was referred to our hospital because of a high titer of antinuclear antibody. A diagnosis of Sjögren 's syndrome was made on the basis of the results of sialography, lip biopsy, Schirmer 's test, and the present of anti-SS-A antibody. Re-evaluation of the mediastinal lymph nodes and the lung by thoracoscopic biopsy revealed non-caseating epithelioid cell granulomas, which led to a diagnosis of sarcoidosis. Although the coexistence of Sjögren 's syndrome and sarcoidosis has been reported occasionally, cases with histological proof of sarcoidosis have been rare. In a survey of 27 reported cases, the majority of the patients were female and in roentgenological stage I. In most cases, Sjögren 's syndrome preceded sarcoidosis. The predominance of the Th 1 immune response at the site of each disease may be involved in the pathogenic mechanism by which these diseases coincide.