

●症 例

多発結節陰影を呈し、組織学的に Multicentric Castleman's disease (MCD) 様の肺病変を認めたシェーグレン症候群の1例

横田 樹也¹⁾ 清水 夏恵²⁾ 斎藤 泰晴³⁾ 伊藤 一寿¹⁾ 原口通比古¹⁾

要旨：症例は49歳女性，以前からシェーグレン症候群を指摘されていた。舌や体幹の発疹，顔面と頸部の腫脹と肝機能障害，好酸球増多の精査目的に当院へ入院した。血液検査で好酸球増多，軽度の肝機能障害，多クローン性高γグロブリン血症，抗核抗体の上昇，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体の陽性が認められた。胸部CTで両肺の末梢中心に一部空洞を伴う淡い多発結節陰影を認め，診断確定のため胸腔鏡下肺生検(VATS)を行なった。その結果，肺泡充実にリンパ球と形質細胞を中心とする細胞浸潤を認めるとともに，胚中心を有するリンパ濾胞や，胞隔の肥厚と細胞浸潤に加え細気管支周囲にリンパ濾胞が見られ，組織学的には multicentric Castleman's disease (MCD) に酷似した所見であった。以上より本例は，シェーグレン症候群の経過観察中に発症した MCD に類似する肺病変と考えられ，特異的画像所見も呈したため報告した。

キーワード：シェーグレン症候群，Multicentric Castleman's disease，
Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia，
好酸球増多，多発結節陰影
Sjögren's syndrome，MCD，IPL，Hypereosinophilia，Multi-nodular opacity

緒 言

Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) は1980年，森らが提唱した疾患概念¹⁾で，臨床的には著しい多クローン性高γグロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群で，1984年Chenらが提唱した Multicentric Castleman's disease (MCD)²⁾と同一のものと考えられている。IPL/MCDは20～30%に肺病変を呈するといわれ^{3)~6)}，岡によるとその組織所見は，広義の間質を中心に高度の形質細胞浸潤と，その中に大きな胚中心を持つリンパ濾胞の散在が特徴的とされている⁷⁾⁸⁾。我々は，シェーグレン症候群の経過観察中に，胸部CT上，一部に空洞を伴う両肺に多発する淡い結節影の出現を認め，VATSにより採取された組織からIPL/

MCD様の病理所見を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：49歳，女性。

主訴：顔面と頸部の浮腫，舌の発疹，体幹の発赤疹。

既往歴：38歳 慢性関節リウマチ，47歳 シェーグレン症候群。

家族歴：兄妹がアレルギー性鼻炎，次男が気管支喘息，クローン病。

現病歴：平成11年4月頃から舌の両側に発疹，顔面と頸部の腫脹が出現した。経過を見ていたが症状が改善しないため，6月7日当院腎膠原病科を初診した。外来検査の結果，肝機能障害と好酸球増加が認められた。以後同科の外来で経過観察を行っていたが，症状，検査成績の改善が認められなかったため，平成12年7月3日精査目的で同科へ入院した。

入院時現症：身長153cm，体重45kg，血圧106/68mmHg，脈拍80/分，整，体温36.2℃，顔面 やや浮腫状，眼結膜に貧血，黄疸なし。舌の両縁にアフタあり。左鎖骨上窩に指頭大のリンパ節を触知する。呼吸音，心音に異常なく，腹部所見異常なし。下腿浮腫なし。四肢関節変形なし。皮膚は前胸部から背部に軽度の搔痒感を

〒950-8739 新潟県新潟市紫竹山2-6-1

¹⁾新潟市民病院呼吸器科

〒951-8510 新潟県新潟市旭町通1-757

²⁾新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座(第2内科)

〒950-2085 新潟県新潟市真砂1-14-1

³⁾国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科

(受付日平成17年9月26日)

Table 1 Laboratory data

<u>Hematology</u>		BUN	11.2 mg/dl	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
WBC	10,300/ μ l	Cre	0.5 mg/dl	PH	7.431
St	1.5%	Na	134 mEq/l	PCO ₂	44.3 Torr
Seg	6.5%	K	3.8 mEq/l	PO ₂	90.2 Torr
Lym	13.0%	Cl	106 mEq/l	HCO ₃ ⁻	28.8 mEq/l
Mo	0.5%	Glu	94 mg/dl	BE	4.0 mEq/l
Eo	78.5%			SO ₂	97.6%
RBC	424 × 10 ⁴ / μ l	<u>Serology</u>		<u>Pulmonary function test</u>	
Hb	12.8 g/dl	CRP	0.25 mg/dl	VC	2.48 l (97%)
Ht	38.7%	IgG	4,365 mg/dl	FEV1.0	1.97 l
Plt	19.0 × 10 ⁴ / μ l	IgA	287 mg/dl	FEV1.0%	81.1%
		IgM	177 mg/dl		
<u>Biochemistry</u>		IgE	489 IU/ml	<u>BALF</u>	
GOT	55 IU/l	C3	81 mg/dl	Total cell counts	3.0 × 10 ⁵ /ml
GPT	38 IU/l	C4	8 mg/dl	Macrophage	12.5%
ALP	551 IU/l	ANA	5,120 X	Lym phocyte	84.2%
LDH	641 IU/l	RF	97.06 U/ml	Neutrophile	0.4%
γ -GTP	102 IU/l	anti-SS-A Ab	102 (+)	Eosinophile	2.9%
T-cho	137 mg/dl	anti-SS-B Ab	40.8 (+)		
T-bil	0.5 mg/dl	anti-RNP Ab	18.1 (+)	Lymphocyte subsets	
TP	8.5 g/dl	IL-6	4.3 pg/ml	CD4/CD8	1.39
alb	39.7%	IL-5	104 pg/ml		
α 1	12.2%	Antibody screening for a parasite			
α 2	26.0%	Filariasis	(±)		
β	6.9%	Ascariasis	(±)		
γ	45.2%				



Fig. 1 Chest radiograph showing multiple nodular shadows in the both mid-lower lung fields.

伴う発赤疹あり。

入院時検査所見 (Table 1) : 検血では, 白血球が 10,300/ μ l と増加し, 特に分画で好酸球が 78.5% (8,085/ μ l) と著しく増加していた。生化学検査では軽度の肝機能異常が認められ, 蛋白分画では γ グロブリンが 45.2% と上昇していた。血清学検査ではリウマチ因子が

97.06U/ml, 抗核抗体は 5,120 倍と上昇し, 自己抗体は抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体が陽性であった。また IgE が 489IU/ml と高値を示した。IL5 は増加していたが IL 6 は正常範囲であった。右 B^sから行なった気管支肺胞洗浄では細胞数は増加し, 分画ではリンパ球が 82.4% と著増していたが, 好酸球増加は認められなかった。骨髓は低形成で, 好酸球が 25.6% と上昇していたが, 形質細胞は 0.4% と上昇は認められなかった。シルマーテストは右左とも 0mm とドライアイの診断で, 耳下腺造影で認めたアップルツリーサインと血液所見の結果からシェーグレン症候群と診断した。

胸部 X 線写真 (Fig. 1) : 両側中下肺野に, 大小不同の多発斑状陰影を認めた。

胸部 CT (Fig. 2A, 2B) : 両肺の末梢を中心に一部空洞を伴う淡い多発結節陰影を認めた。以上の結果から, シェーグレン症候群と好酸球増多症に合併した何らかの肺病変の存在を考え, 組織診断を決定するため, 8月9日に胸腔鏡下肺生検 (VATS) をおこなった。生検は左の S⁸から行った。肺胞充実性に細胞浸潤がみられ, 中に小さな空洞や, 血管や気道の残存と思われるスリットが認められた。弾性線維染色で病変の強い部分では肺の既存構造の破壊が見られた (Fig. 3)。浸潤細胞はリンパ球と形質細胞が中心で, ほとんどが形質細胞の浸潤で占

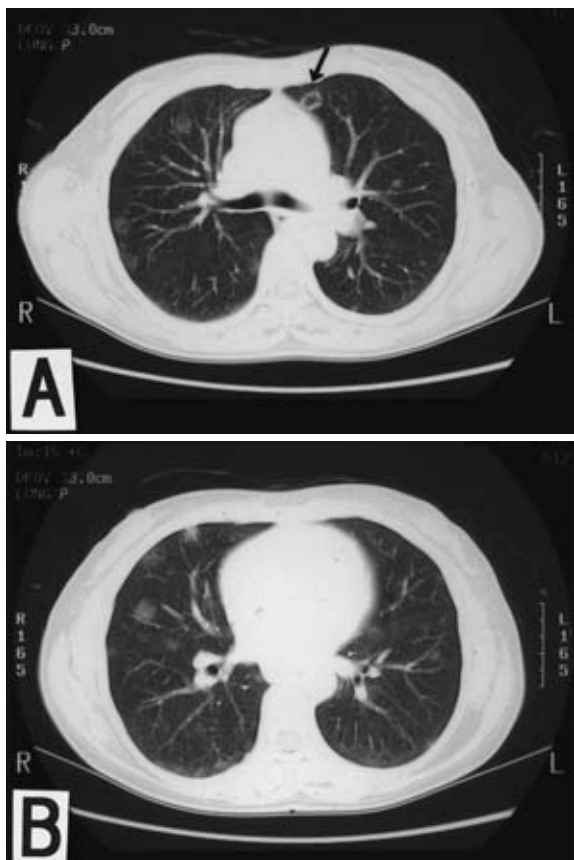


Fig. 2A, B Chest CT scans showing multiple nodular opacity (A, B) with cavity (A, arrow) in peripheral region of bilateral lungs.

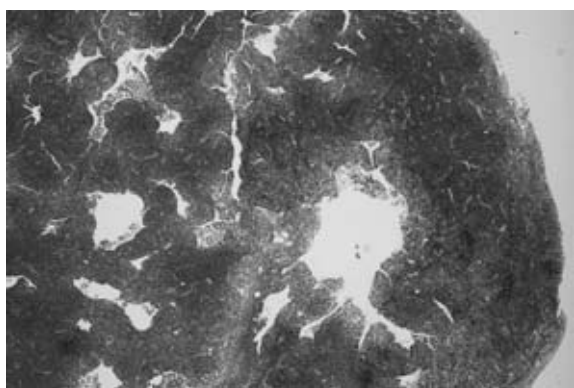


Fig. 3 Thorachoscopic lung biopsy specimens showing mononuclear inflammatory cells in alveolar lumen.

められる部分もあった (Fig. 4). 細気管支近傍に胚中心を有するリンパ濾胞を認めた (Fig. 5). 気腔が残存している部分には、胞隔の肥厚と細胞浸潤があり、細気管支周囲にリンパ濾胞が見られ、濾胞性細気管支炎と間質性肺炎を思わせる所見もあった (Fig. 6). 免疫組織化学的

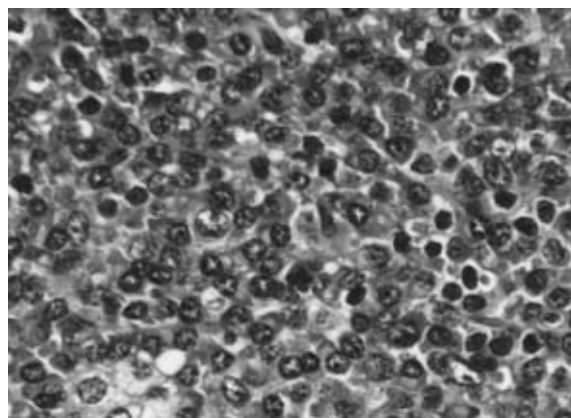


Fig. 4 Inflammatory cells in alveolar lumen is consisted of plasma cells and lymphocytes.

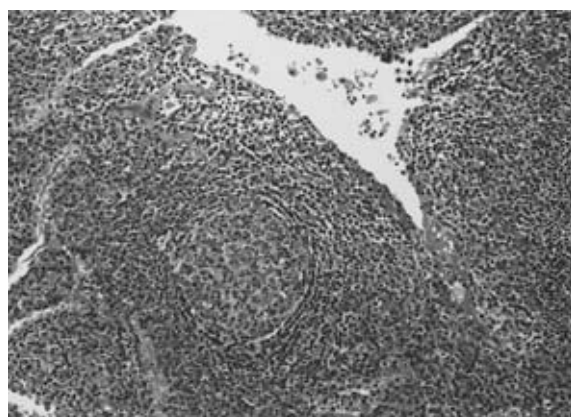


Fig. 5 Thorachoscopic lung biopsy specimens also showing lymph follicles with germinal centers in pulmonary parenchyma other than nodular lesions.

にはBリンパ球とTリンパ球は混在しており、また、免疫グロブリンH chain, TCR γ chainの再構成は見られず、リンパ球の monoclonality は証明できなかった。また、IgG, IgM, IgA および κ , λ 鎖に対する免疫組織化学的染色で形質細胞の monoclonality も認められず、形質細胞腫は否定的であった。好酸球の浸潤は散発程度であった。

以上の結果より、組織学的には病変の強い部分は IPL/MCD に酷似した所見と考えられた。一方弱い部分は、比較的肺の既存構造は残存し、一部、濾胞性細気管支炎を伴う間質性肺炎を思わせる所見もあったが、これも病変全体のつながりより、IPL/MCD 類似病変周囲の肺胞の二次的変化を見ているものと考えられた。

臨床経過：シェーグレン症候群に合併した IPL/MCD 類似の肺病変に対しステロイドの適応と考え、8月28日からプレドニゾン 30mg/day の内服を開始した。

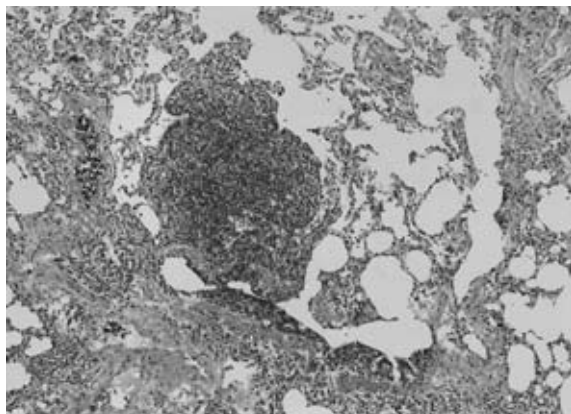


Fig. 6 Thoracoscopic lung biopsy specimens showing lymphocytes infiltrate in interstitial tissue adjacent bronchi and bronchioles.

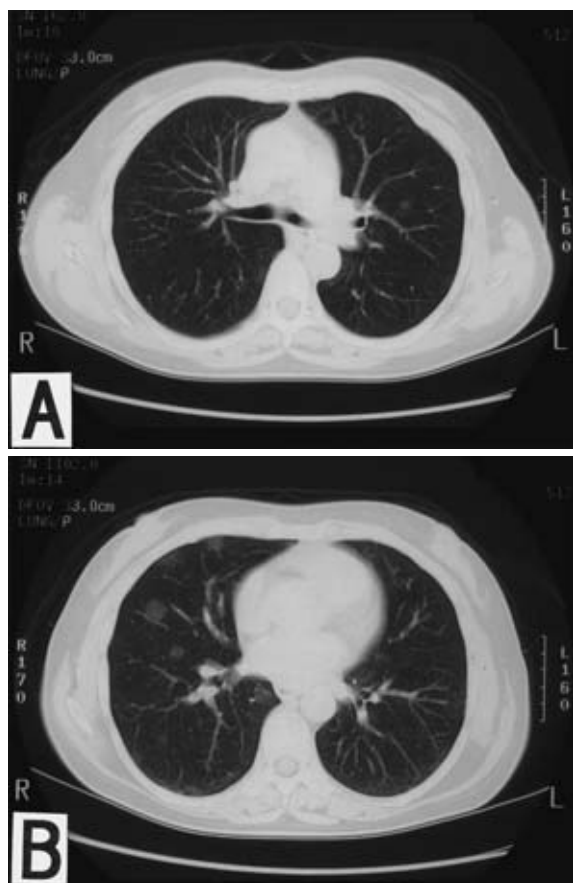


Fig. 7A, B Chest CT scans showing improvement of multiple nodular opacities in both lungs after steroid therapy.

治療後、高 γ グロブリン血症、好酸球増多は速やかに改善、3カ月後の胸部CTでは両肺に認められた淡い結節影も消退傾向にあり (Fig. 7A, 7B)、プレドニゾロンを

漸減しつつ外来経過観察中である。

考 察

シェーグレン症候群に伴う呼吸器病変は、気道病変、胸膜病変に加え、肺病変としては間質性肺炎やリンパ増殖性疾患を合併することがよく知られている^{9)~13)}。本例では、VATSで得られた組織において、病変の軽いところでは、胞隔の肥厚とリンパ球や形質細胞の浸潤が見られ、また、細気管支周囲にはリンパ濾胞が見られ、濾胞性細気管支炎を伴う間質性肺炎を思わせる所見もあった。一方、Castleman's diseaseの概念は、1956年Castlemanらが、従来、胸腺腫と診断されていた中に特異な組織所見を示す例があり、それを localized mediastinal lymphnode hyperplasia と報告¹⁴⁾してから始まる。1980年、森らがCastleman's diseaseの全身型を idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) とし、1つの疾患概念としてまとめた⁷⁾。IPLは著しい多クローン性高 γ グロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群で、1984年Chenらが提唱した multicentric Castleman's disease (MCD)²⁾と同一のものと考えられている。これらは臨床的には全身リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱などの症状に、多クローン性高 γ グロブリン血症、急性期蛋白の増加等を呈し、腎障害、末梢神経障害、造血器障害、皮疹に加え、その約20~30%に胸郭内病変を呈するといわれ、肺実質の変化に加え、リンパ節、胸膜にその病変を認めると報告されている^{3)~6)}。岡によると、肺の組織所見は広義の間質を中心に高度の形質細胞浸潤と、その中に大きな胚中心を持つリンパ濾胞の散在が特徴的とされ、病初期には比較的肺胞構造は保たれるが、進行すると肺胞壁の弾性線維の破壊が起こり、この変化が小葉中心部に波及すると嚢胞形成がなされるなどとされている⁷⁾⁸⁾。本例の病変の強い部分は形質細胞浸潤が主体であり、その中に大きな胚中心を持つリンパ濾胞の散在を認め、シェーグレン症候群に合併するリンパ球性間質性肺炎 (LIP) の所見よりは、IPL/MCDにみられる肺組織所見と極めて類似したものと考えられた。また、病変の弱い部分は、比較的肺の既存構造は残存し、一部、濾胞性細気管支炎を伴う間質性肺炎を思わせる所見もあったが、これも病変全体のつながりより、IPL/MCD類似病変周囲の肺胞や気道の二次的变化を見ているものと考えられた。画像所見では、本例はCT上、リンパ節腫大は認めないものの、肺野は両側に末梢主体、小葉中心性に1~3cm大の境界不鮮明の淡い多発結節影を認め、一部嚢胞性変化を認め、Johkohらが報告したIPL/MCDの肺病変のCT所見¹⁵⁾に合致するもので、シェーグレン症候群に合併するLIPやその他の間質性肺炎と

しては非定型的な所見と考えられた。以上のように本例の肺病変は画像所見，組織所見とも IPL/MCD のそれと一致した所見と考えられたが，臨床的には，血液検査上，多クローン性高免疫グロブリン血症を認めるものの，リンパ節腫脹，肝脾腫，発熱等は認めず，IPL/MCD を積極的に疑わせる臨床経過ではなかった。シェーグレン症候群と IPL/MCD の合併については Tavoni らの報告があるが¹⁶⁾，ともにリンパ増殖性疾患であるがための偶然的合併を示唆しているものの，その原因については明らかにされていない。本例で認められた好酸球増多に関しては，IPL/MCD にそれを認めたという報告においては，IL5 の関与が示唆されているが¹⁷⁾，本例においても IL6 は正常値であったが，IL5 の上昇が認められ，基礎疾患としての膠原病の存在も含め，何らかのサイトカインによる作用で惹起されているのかと考えられた。IPL/MCD の肺病変に対する治療についての定説はないが，本例はプレドニゾン 30mg/day からの内服を開始し，血液検査所見，画像所見とも改善傾向にあったため，治療を継続中である。今後，再発に充分注意し，プレドニゾンを漸減しつつ経過観察を続ける予定である。以上，シェーグレン症候群の経過観察中に，好酸球増多と胸部 CT 上淡い多発結節影を呈し，VATS 下生検で IPL/MCD 様の組織所見を認めた 1 例を報告した。ともにリンパ増殖性疾患であるシェーグレン症候群と IPL/MCD の肺病変において，それぞれの病理学的位置付けや推移については，今後の更なる症例の蓄積や検討が必要と考えられた。

本論文の要旨は第 47 回呼吸器学会北陸地方会で発表した。

文 献

- 1) 森 茂郎, 他. 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群—形質細胞型 Castleman リンパ腫との異動. 日網会誌 1980;8:287—293.
- 2) Chen KTK. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. Am J Surg Pathol 1984;8:287—293.
- 3) 東原正明, 他. Multicentric Castleman's disease (MCD). その病態についての最近の知見. 臨床血液 1992;33:1649—1660.
- 4) 中村敬哉, 他. Plasma cell interstitial pneumonia の 1 例—多中心型 Castleman 病の肺病変として—.
- 5) 森 貴紀, 他. 胸水で発見された Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal Hyperimmunoglobulinemia の 1 例. 日呼吸器会誌 2000;38:288—292.
- 6) 森瀬昌宏, 他. 肺病変を伴った Multicentric Castleman's disease の 1 例. 日呼吸器会誌 2003;41:59—65.
- 7) 岡 輝明, 他. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変の病理学的検討. 日病会誌 1996;85:195.
- 8) 岡 輝明. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変. 病理と臨床 1999;17:161—168.
- 9) Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, et al. Pulmonary manifestation of Sjögren's syndrome. Chest 1976;70:354.
- 10) Constranopoulos SH, Papadimitriou CS, Mountsopoulos HM. Respiratory manifestation in primary Sjögren's syndrome: clinical functional, and histologic study. Chest 1985;88:226.
- 11) 蜂谷 勤, 早坂宗治, 本田孝行, 他. 肺病変を伴った primary Sjögren 症候群の 2 例. 日胸疾会誌 1996;34:204—209.
- 12) 早坂真一, 藤野 昇, 吉永 健, 他. シェーグレン症候群に合併し, 多発性嚢胞性肺病変を呈したリンパ球性間質性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 1999;37:802—806.
- 13) 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 1992;163:61—64.
- 14) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956;9:822—830.
- 15) Johkoh T, et al. Intrathoracic multicentric Castleman's disease CT findings in 12 patients. Radiol 1998;209:477—488.
- 16) Tavoni A, et al. Multicentric Castleman's disease in a patient with primary Sjögren's syndrome. Rheumatol Int 1993;12:251—253.
- 17) Ishii T, et al. A case of multicentric Castleman's disease demonstrating severe eosinophilia and enhanced production of interleukin-5. Eur J Haematol 2003;70:115—118.

Abstract**A case of primary Sjögren's syndrome with pathological findings resembling multicentric castleman's disease showed multiple nodular opacities on chest CT scans**

Tatsuya Yokota¹⁾, Natsue Shimizu²⁾, Yasuharu Saitoh³⁾,
Kazuhisa Itoh¹⁾ and Michihiko Haraguchi¹⁾

¹⁾Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital

²⁾Second Department of Internal Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

³⁾Department of Respirology, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital

A 49-year-old woman with primary Sjögren's syndrome a few years previously was admitted to our hospital complaining of tongue and skin eruptions, swelling of the face and neck and for examination of liver injury and hyper eosinophilia. A blood test revealed leukocytosis with eosinophilia, mild liver injury, polyclonal hypergammaglobulinemia, and positive results for anti-nuclear antibody, anti-SS-A antibody and anti-SS-B antibody. Chest CT scan showed multiple nodular opacities with cavities in peripheral regions of both lungs. Biopsy specimens from the right lower lobe obtained by video-assisted thoracoscopy revealed marked infiltration of plasma cells and lymphocytes in alveolar lumina, lymph follicles with germinal centers in other areas of the pulmonary parenchyma, and lymphocytes infiltrate in alveolar wall adjacent bronchi and bronchioles. The histological diagnosis was pulmonary involvement of multicentric Castleman's disease. This was a rare case of Sjögren's syndrome accompanied by pathological findings of multicentric Castleman's disease showed multiple nodular opacities in chest CT scans.