

●症 例

シェーグレン症候群にみられた、稀な二次性リンパ球性間質性肺炎の1例

渡辺 恭孝¹⁾ 森口 正人³⁾ 大溪 彩香³⁾ 三輪 千尋¹⁾ 坪地 宏嘉²⁾
 遠藤 俊輔²⁾ 野首 光弘⁴⁾ 河端 美則⁵⁾ 小山信一郎¹⁾

要旨：症例は61歳女性で胸部X線異常を指摘され紹介された。口腔内乾燥症状、ガムテスト・シルマーテスト陽性、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体陽性所見からシェーグレン症候群(SS)と診断。息切れなどの呼吸器症状はなかったが、CT画像で均一なすりガラス陰影を認め、右S2及びS8領域から胸腔鏡下肺生検(VATS)を行った。病理所見では肺胞壁を主体とした高度のリンパ球系統の細胞浸潤が見られ、細気管支壁や広義間質への浸潤は乏しかった。SSを基礎疾患とし、特発性間質性肺炎の国際多分野合意分類(国際分類)の病理診断基準を満たす典型的な病理像を呈した稀な二次性リンパ球性間質性肺炎であった。プレドニゾロンおよびアザチオプリンの併用療法が奏功し画像上も間質陰影は消失した。正確な治療効果の判定、予後評価のためには、膠原病肺においても国際分類を標準とするのが望ましく、可能な例ではVATSを行うことが求められる。

キーワード：リンパ球性間質性肺炎、シェーグレン症候群、特発性間質性肺炎、胸腔鏡下手術

Lymphoid interstitial pneumonia, Sjögren's syndrome, Idiopathic interstitial pneumonia,
 Video assisted thoracoscopic surgery (VATS)

緒 言

シェーグレン症候群(SS)における肺病変の合併は約9~75%で、さまざまな肺病変を合併することが知られている^{1)~3)}。StrimlanやLiebowらは、SSの約1%が経過中に二次性のリンパ球性間質性肺炎(Lymphoid interstitial pneumonia:LIP)を発症すると報告しており、稀な疾患である¹⁾⁴⁾。SSに合併したLiebowらの病理診断基準を満たす二次性LIP症例の本邦での報告は15例に過ぎない^{5)~15)}。今回我々は一次性SSを基礎疾患とし、胸腔鏡下肺生検(VATS)を施行し、American Thoracic Society/European Respiratory Societyによる特発性間質性肺炎の国際多分野合意分類(国際分類)¹⁶⁾の改訂された病理診断基準を満たす二次性LIP症例を経験したので報告する。

症 例

61歳、女性。

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

¹⁾自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器科

²⁾同 呼吸器外科

³⁾同 アレルギー・リウマチ科

⁴⁾同 病理科

⁵⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理科

(受付日平成20年10月21日)

主訴：胸部X線異常の精査希望。

既往歴：16歳Basedow病。

家族歴：妹・娘・孫がBasedow病。

生活歴：喫煙なし、機会飲酒。

現病歴：1985年から健診は毎年受診していた。2005年に胸部X線で異常を指摘された。06年3月に健診で高γグロブリン血症、抗核抗体陽性を指摘され、当院を紹介受診した。

現症：頭頸部では貧血なし、黄疸なし、眼球突出あり。前頸部正中に約7cmの手術痕あり。胸部聴診で両下肺野にfine crackles聴取。心音異常なし。腹部異常なし。下腿浮腫なし。関節痛、筋肉痛なし。神経学的に明らかな異常なし。

入院時検査所見(Table 1)：血算は正常で、生化学検査ではTP、ASTが軽度高値であった。また、蛋白分画ではγ分画が44.6%と炎症性パターンを示し、IgGやIgAは高値で、polyclonal hypergammaglobulinemiaを認めた。血沈は66mm/時間と亢進し、抗核抗体は1,280倍(核小体型)で抗SS-A抗体、抗SS-B抗体ともに陽性を示していた。

胸部X線写真(Fig. 1)：両側下肺野優位にすりガラス状陰影あり。

胸部CT(Fig. 2)：両側肺に小葉間隔壁肥厚、小葉中心性粒状影、軽度の気管支拡張あり。肺底部胸膜下優位にすりガラス状陰影が分布していた。

Table 1 Laboratory Data

Complete blood count		Serology	
WBC	6,160/ μ l	CRP	0.09 mg/dl
Neu	71.0%	ESR	66 mm/h
Lym	19.4%	KL-6	1,770 U/ml
Mono	6.1%	SP-D	517 ng/ml
Eo	1.5%	RF	94 IU/ml
Baso	2.0%	ANA	1,280 Index
RBC	433×10^4 / μ l	Anti-DNA ab	8.9 Index
Plt	17.0×10^4 / μ l	Anti-SS/A ab	256 Index
		Anti-SS/B ab	32 Index
		IgG	4,170 mg/dl
Chemistry		IgA	425 mg/dl
TP	10.1 g/dl	IgM	93 mg/dl
Alb	4.0 g/dl		
T.Bil	0.42 mg/dl	Arterial blood gas (room air)	
AST	31 IU/l	pH	7.361
ALT	19 IU/l	PaO ₂	87.2 mmHg
LDH	194 IU/l	PaCO ₂	43.1 mmHg
ALP	247 mU/ml	HCO ₃ ⁻	23.9 mmol/l
BUN	12 mg/dl		
Cre	0.41 mg/dl	Pulmonary function test	
Na	140 mEq/l	%VC	2.21 L
K	3.9 mEq/l	FEV _{1.0}	1.87 L
Cl	107 mEq/l	FEV _{1.0} %	89.5%
Ca	9.3 mg/dl	%DLCO	84.6%
P	3.7 mg/dl	\dot{V} 50	3.19 L/s
		\dot{V} 25	0.77 L/s



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows bilateral ground-grass opacities in the lower lung fields.

心電図：異常なし。

入院後経過：口腔内乾燥症状を有し、ガムテストとシルマーテストが陽性、抗SS-A抗体及び抗SS-B抗体が陽性であったため日本改訂診断基準（1999年）より一



Fig. 2 a. Chest CT scan showed ground-glass opacities and septal thickening in the bilateral lower lobes. b. Chest CT scan taken 2.5 months after treatment showed improvement of the shadows.

次性SSと診断した。リンパ増殖性疾患の否定と、間質性肺炎の治療方針決定・予後評価の目的で06年6月にVATSを右S2とS6より施行した。右S6肺の病理所見では、肺胞壁主体に2層3層にわたり、びまん性で高度の小型リンパ球、形質細胞の浸潤がみられた（Fig. 3）。健常対象とした右S2肺は軽度だが部位により同様に高度の浸潤がみられた。また、免疫染色（Dako）でもCD3、CD79a陽性細胞が混在し、間質に浸潤する白血球はTリンパ球や形質細胞からなり（Fig. 4）、CD20陽性細胞はリンパ濾胞の部位にのみであった。浸潤リンパ球や形質細胞のモノクロナリティは認めず炎症性と判断した。病理診断としてのLIPパターンとは、肺胞壁に優位な分布（広義間質優位で無い）を示す間質性肺炎との国際分類の病理診断基準¹⁷⁾に合致した。

二次性LIPと診断し、プレドニゾロン30mg/日とアザチオプリン50mg/日で治療を開始した。治療開始後2カ月半後の胸部CTでは陰影の改善を認め、間質性肺炎のマーカーであるKL-6も1,770U/mlから869U/mlに減少した。その後は徐々にステロイドを減量し、アザチオプリンは1年6カ月で中止した。治療開始2年後の現

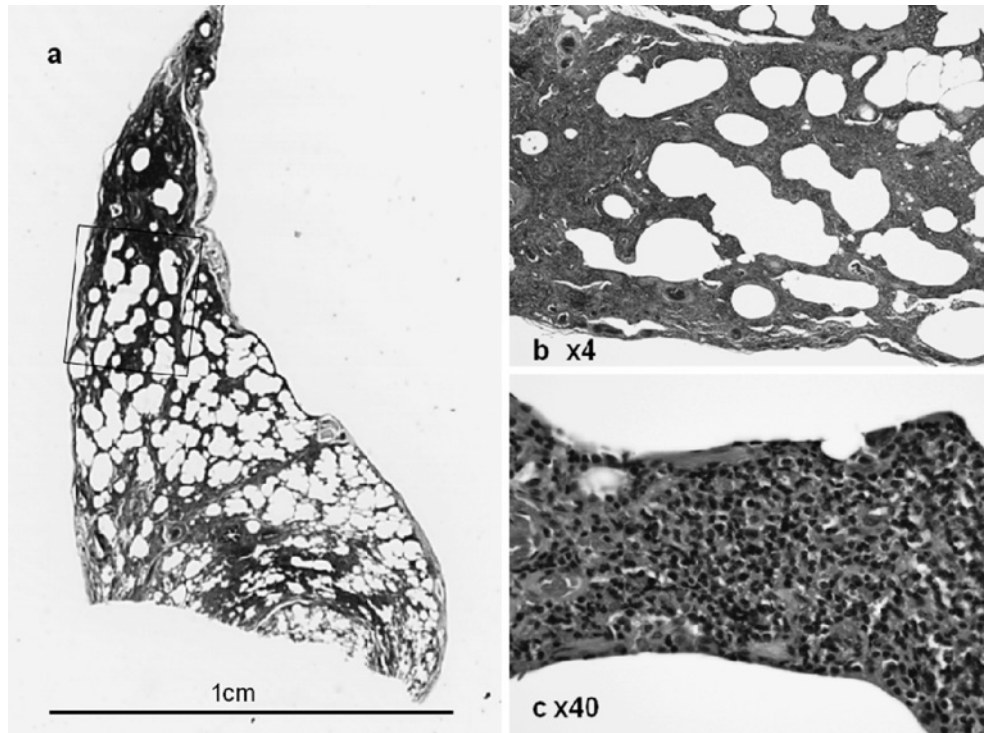


Fig. 3 VATS specimen of right S6. Low power (a) and high power (b, c) magnification for histopathology showed prominent diffuse, homogeneous and massive inflammatory cell infiltrates of small lymphocytes and plasma cells in the alveolar walls (hematoxylin-eosin stain).

在，プレドニゾロン5mg/日の維持療法のみで再発なく経過している。

考 察

SSは、外分泌腺を標的とする慢性炎症性の自己免疫性疾患である¹⁾。SSに合併するびまん性間質性肺炎は約25%と報告されている²⁾。Itoらの報告¹⁷⁾ではSSに合併した肺病変で生検が施行された33症例のうち病理学的にLIPは1例もなく、NSIPが20例(61%)であった。また、Parambilらの報告³⁾でもNSIPが18例中5例を占め、LIPは3例であり、LIPは稀な病変とされている。疾患としてのLIPは1966年にLiebowおよびCarringtonにより初めて報告された⁴⁾。その病理診断基準は小葉間隔壁や胸膜などの広義間質への高度のリンパ球や形質細胞浸潤を示す場合もあり、特発性と二次性の区別もなく、また、びまん性に拡がる小型リンパ球から成る悪性リンパ腫を含んでいた¹⁸⁾¹⁹⁾。

国際分類における病理診断としてのLIPパターンの組織学的特徴はa. 病変部はびまん性間質性(炎症細胞)浸潤を呈し、b. 肺胞壁分布が主体で、c. 浸潤細胞は主にTリンパ球、形質細胞とマクロファージであり、d. リンパ濾胞がしばしばみられるものとされた¹⁶⁾。今回は、診断基準が厳密となり、肺胞壁を炎症の主体とする間質

性肺炎に限定されたのが特徴である。また、胸部CTではすりガラス陰影に小葉中心性粒状影、気管支血管周囲性の濃度上昇を呈するといわれているが²⁰⁾、これらの報告は過去の成績に基づいており、新しい国際分類の診断基準に基づいた例の集積により二次性を含めたLIPの画像所見を集積する必要がある。過去の診断基準に基づき報告されたSSに合併するLIPの報告例は歴史的なものと考えざるを得ない。

本邦のLIP合併SS報告症例^{5)~15)}でのその他の免疫学的な異常を呈する疾患の合併としては橋本病3例、関節リウマチ2例、全身性エリテマトーデス1例、サルコイドーシス1例であった。LIP治療内容はさまざまであり、ステロイド単独8例、ステロイドと免疫抑制薬の併用が4例、未治療2例、クロラムブシル1例、不明1例でプレドニゾロンを中心とした治療が主体であった。予後は不明を除き14例中2例で死亡している。2002年の国際分類後に報告された二次性LIPの症例は本例以外に2例みられるが、上記a~dに挙げたLIPの特徴を満たしていたかは定かではなく、1例では報告者も肺胞壁を含めて間質への細胞浸潤の程度が少ないことから、不十分であったことを記載している⁵⁾⁶⁾。本症例はFig.3で示すように、びまん性で肺胞壁主体の炎症細胞浸潤が主体であり、広義間質の炎症性病変が乏しい点から国際分類に

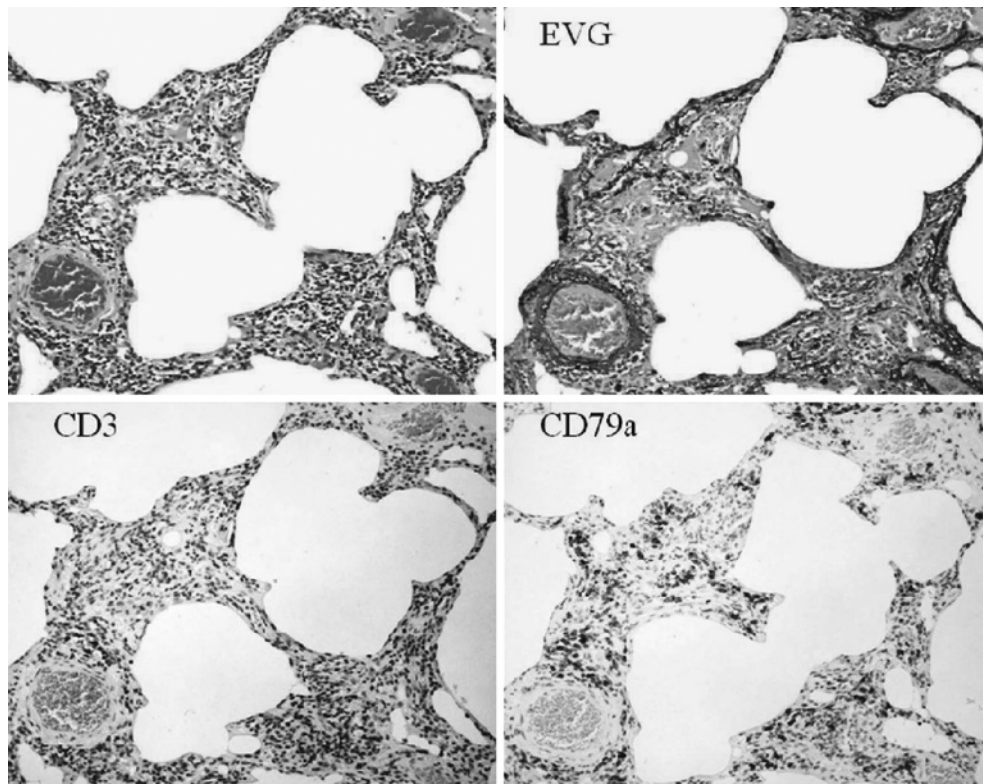


Fig. 4 The upper section: EVG staining shows a mixture of alveolar expansion and collapsing with poor fibrosis. The lower section: CD3 and CD79a positive cells are present diffusely in the alveolar walls.

完全に合致している。これらの点からは本例は国内では最初の一次性SSに合併した二次性LIPと考えられる。

SSの肺病変については全身性疾患の一臓器病変として、肺に持続的にリンパ球増殖が起こり、間質性肺炎を呈すると考えられている。膠原病の二次的な間質性肺病変を正確に特発性間質性肺炎の国際分類に合致させることには議論があるかもしれないが、治療反応性・疾患予後評価のためには分類基準の標準化が必須である。そのためには可能な限り膠原病肺においてもVATSを行い、国際分類に従うことが求められると考えた。

以上、本症例の病理像が国際分類に従ったLIPパターンと判断したので、CT所見を含め報告した。

引用文献

- 1) Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354—361.
- 2) Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM, et al. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226—229.
- 3) Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489—1495.
- 4) Carrington BC, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 1966; 48: 36a.
- 5) 岡元昌樹, 西本光伸, 米光純子, 他. 関節リウマチ, シェーグレン症候群に合併したリンパ球性間質性肺炎の1例. *気管支学* 2004; 26: 517—521.
- 6) 菊池教大, 遠藤健夫, 八重樫弘, 他. シェーグレン症候群に合併したリンパ球性間質性肺炎の1例. *日本胸部臨床* 2004; 63: 989—995.
- 7) Banno S, Matsumoto Y, Sugiura Y, et al. 原発性シェーグレン症候群(SS)患者におけるリンパ球性間質性肺炎(LIP)及び非乾酪化類上皮肉芽腫. *Japanese Journal of Rheumatology* 1999; 9: 411—417.
- 8) 阿部 航, 北村祐子, 良永倫子, 他. シェーグレン症候群にリンパ球性間質性肺炎を合併した1例. *日本胸部臨床* 1999; 58: 746—753.
- 9) 小倉高志, 戸田万里子, 庄司 晃, 他. シェーグレン症候群に合併したリンパ球系細胞増殖性肺疾患の3例. *間質性肺疾患研究会討議録* 58回. 1998; 62—69.
- 10) 安藤真弘, 清家正博, 栗本太嗣, 他. シェーグレン症候群と縦隔リンパ節腫大を伴うリンパ球性間質性

- 肺炎の1開胸肺生検例. 日胸疾会誌 1997;35:346—351.
- 11) 竹田 剛, 酒井 勲, 種市幸二, 他. Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP) を呈したシェーグレン症候群の1例 免疫組織学的検討を含めて. リウマチ 1996;36:565—569.
 - 12) 岸本伸人, 橋詰俊二, 星島康男, 他. シェーグレン症候群, 慢性関節リウマチに合併した lymphocytic interstitial pneumonia と考えられる1例と本邦報告例の文献的考察. 日本胸部臨床 1995;54:974—979.
 - 13) 吉川博子, 小沢哲夫, 高橋竜一, 他. 全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群に合併し著しい低酸素血症をきたしたLIPの1例. 関東リウマチ 1993;27:43—51.
 - 14) 渡辺春充, 中野春雄, 岩田政敏, 他. 橋本病およびシェーグレン症候群に合併したLIPの1例. 日胸疾会誌 1988;26:299 (抄録のみ).
 - 15) 黄川田啓子, 本田和徳, 佐藤篤彦, 他. Lymphoid Interstitial Pneumonia—自験例および本邦報告例の集計成績—. 日胸疾会誌 1985;23:804—813.
 - 16) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of The American Thoracic Society (ATS), and The European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277—304.
 - 17) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:632—638.
 - 18) Banerjee D, Ahmad D. Malignant lymphoma complicating lymphocytic interstitial pneumonia: A monoclonal B-cell neoplasm arising in a polyclonal lymphoproliferative disorder. Hum Pathol 1982;13:780.
 - 19) Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, et al. Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. AJR 1994;163:273.
 - 20) Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. Radiology 1999;212:567.

Abstract

A rare case of primary Sjögren's syndrome complicated by secondary lymphoid interstitial pneumonia

Yasutaka Watanabe¹⁾, Masato Moriguchi¹⁾, Sayaka Otani¹⁾, Chihiro Miwa¹⁾,
Hiroyoshi Tsubochi¹⁾, Shunsuke Endo¹⁾, Mitsuhiro Nokubi¹⁾,
Yoshinori Kawabata²⁾ and Shinichiro Koyama¹⁾

¹⁾Department of Integrated Medicine I, Saitama Medical Center, Jichi Medical School

²⁾Division of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 61-year-old woman was referred to our hospital because of an abnormal chest X-ray shadow. She was diagnosed as having primary Sjögren's syndrome based on sicca syndrome, polyclonal hyper-gamma-globulinemia, and positive results for anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies. Her chest CT scan revealed bilateral ground-glass shadows and septal thickening in the lower lung field (Fig. 2a). Biopsy specimens obtained by video-assisted thoracoscopy (VATS) showed a dense interstitial lymphoid infiltrate, including lymphocytes and plasma cells, predominantly in the alveolar septae (Fig. 3, a-c). Malignant lymphoma was excluded on the basis of immunohistopathological studies (Fig. 4). A diagnosis of lymphoid interstitial pneumonia was made according to the 2002 American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification (International Classification). After administration of prednisolone and azathioprin, the ground-glass shadows on the chest CT rapidly improved (Fig. 2b). The clinico-radiologic-pathologic diagnosis based on the VATS procedure and the International Classification is appropriate and effective for treating collagen vascular disease-associated interstitial lung disease.