

●症 例

原発性シェーグレン症候群に伴う cellular bronchiolitis の 1 例

齋藤 香恵^a 谷野 功典^a 佐藤 俊^a
 田崎 和洋^b 蛇澤 晶^c 棟方 充^a

要旨：症例は 67 歳女性。1998 年の検診で胸部異常陰影を指摘され、2000 年に他院にてびまん性汎細気管支炎と診断された。マクロライド系抗菌薬などで加療されてきたが自覚症状や画像所見が年々増悪傾向であったため、2007 年 6 月に福島県立医科大学呼吸器内科に紹介となった。胸部 X 線写真では両側の中下肺野中心に粒状影、胸部 CT では右 S⁴、左右 S⁸⁻¹⁰ 優位に小葉中心性の粒状影、中葉・舌区には consolidation や気管支拡張像も認めた。口腔内乾燥感、抗 SS-B 抗体陽性、シルマーテスト陽性から原発性シェーグレン症候群と診断。肺病変の確定診断のため外科的肺生検を行った。病理所見では、終末細気管支およびより中枢の膜性気管支に著明なリンパ球の浸潤を認め、細胞性細気管支炎 (cellular bronchiolitis) と診断、プレドニゾロンの経口投与を開始し画像所見や呼吸機能の改善を認めた。cellular bronchiolitis はステロイド治療が有効である可能性があり、原発性シェーグレン症候群の肺病変の鑑別診断として考慮すべきである。

キーワード：原発性シェーグレン症候群、細胞性細気管支炎、IgG4 関連肺疾患

Primary Sjögren syndrome, Cellular bronchiolitis, IgG4-related lung disease

緒 言

シェーグレン症候群は、唾液腺炎・涙腺炎を主体とし、さまざまな自己抗体の出現がみられる全身の自己免疫性疾患である。その肺病変は膠原病肺とリンパ増殖性疾患の特性をあわせもつため多彩であり、原発性シェーグレン症候群の 9~75% に肺病変が合併すると報告されている¹⁻⁴⁾が、その詳細は不明である。今回我々は、外科的肺生検により細胞性細気管支炎 (cellular bronchiolitis) と診断した原発性シェーグレン症候群の 1 例を経験したので、病理学的な検討も交えて報告する。

症 例

患者：67 歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰，労作時呼吸困難。

既往歴：63 歳，高血圧，原発性アルドステロン症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，ペットの飼育歴な

し。

職業歴：農業，粉塵吸入歴なし。

現病歴：1998 年の検診で胸部異常陰影を指摘され、2000 年に他院にてびまん性汎細気管支炎 (diffuse pan-bronchiolitis: DPB) と診断された。その後マクロライド系抗菌薬などで加療されてきたが自覚症状や画像所見は改善せず、年々増悪傾向であったため精査目的に 2007 年 6 月に福島県立医科大学呼吸器内科に紹介となった。

入院時現症：身長 158.5 cm，体重 60 kg，体温 36.5℃，血圧 164/90 mmHg，脈拍 74/min，経皮的動脈血酸素飽和度 99% (室内気)。両側下肺背側で吸気時 coarse crackles を聴取し，ばち指やチアノーゼは認めなかった。

検査所見：血液検査では CRP 0.8 mg/dl，赤沈 28 mm/h と軽度の炎症反応を認める以外は特記すべき異常はなかった。入院時の 3 回の喀痰抗酸菌検査では塗沫はすべて陰性であったが，培養で 1 回のみ *Mycobacterium avium* が認められた。呼吸機能検査では，1 秒率 (FEV₁/FVC) は正常であったが $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の上昇，残気率 (RV/TLC) の上昇から末梢気道病変の存在が疑われた。気管支肺胞洗浄では好中球分画が上昇していたが有意な細菌は認めず，抗酸菌検査は塗沫・培養・*M. avium* に対する polymerase chain reaction (PCR) ともすべて陰性であった (Table 1)。

胸部 X 線写真所見：入院時の胸部単純 X 線写真では両側の中下肺野に粒状影を認め，胸部 CT では中葉と舌

連絡先：谷野 功典

〒960-1295 福島市光が丘 1

^a 福島県立医科大学医学部呼吸器内科

^b 福島県立医科大学附属病院病理部

^c 独立行政法人国立病院機構東京病院臨床検査部

(E-mail: ytanino@fmu.ac.jp)

(Received 9 Feb 2011/Accepted 20 Jan 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Sputum	
WBC	7,600/ μ l	Bacterial	normal flora
Neu	65%	Acid-fast bacilli	
Lym	26%	Smear	negative
Eos	2%	Culture	<i>M. avium</i>
RBC	4.14×10^6 / μ l	PCR	TB (-), MAC (-)
Hb	13 g/dl	Cytology	Class I
Plt	33.5×10^4 / μ l	(neutrophil dominant)	
Biochemistry		Pulmonary function test	
TP	7.2 g/dl	VC	2.21 L
AST	26 IU/L	%VC	91.3%
ALT	16 IU/L	FEV ₁	1.72 L
LDH	179 IU/L	FEV ₁ %	77.1%
BUN	13 mg/dl	V ₅₀ /V ₂₅	4.49
Cr	0.7 mg/dl	RV/TLC	49.4%
Na	142 mEq/L	%DL _{CO}	76.4%
K	4.1 mEq/L	%DL _{CO} /V _A	93.3%
Cl	105 mEq/L	Bronchoscopy	
Serology		BALF	
CRP	0.7 mg/dl	Total cell count	8.4×10^6 /ml BALF
ESR	28 mm/h	Cell differentiation	
Blood gas analysis (supine, room air)		Macrophages	0%
pH	7.41	Lymphocytes	2.6%
PaCO ₂	41.5 Torr	Neutrophils	97.4%
PaO ₂	72.1 Torr	CD4/CD8	0.03
HCO ₃	25.8 mmol/L	TBLB	no specific findings
SaO ₂	95%		
AaDO ₂	26 Torr		

区には air bronchogram を伴う consolidation や気管支拡張像を認め、右 S⁴、左右 S⁸⁻¹⁰ 優位に小葉中心性の粒状影を認めた (Fig. 1).

臨床経過：これらの検査結果から膠原病に伴う細気管支病変、DPB、非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis : NTM)、human adult T cell leukemia virus-1 (HTLV-1) に伴う細気管支病変、びまん性誤嚥性細気管支炎などを鑑別として考え、追加検査を行った。抗 SS-B 抗体陽性とシルマーテスト陽性、口腔内乾燥感から原発性シェーグレン症候群と診断した。DPB については、副鼻腔炎がなく、寒冷凝集素の上昇もなく、HLA-B54 も陰性で、マクロライド系抗菌薬で改善がみられなかったという治療経過も合わせて、否定的と考えた。NTM については、その後の連続 3 回の喀痰検査や気管支鏡検査では検出できず診断には至らなかった。また、HTLV-1 抗体は陰性で明らかな誤嚥のエピソードもなく、HTLV-1 に伴う細気管支病変もびまん性誤嚥性細気管支炎もそれぞれ否定的であった。以上から原発性シェーグレン症候群に伴う細気管支炎を第一に考えたが、喀痰から *M. avium* が一度は検出されており画像的にも NTM である可能性を完全には否定できず、まずは NTM に対する治療を行うこととしリファンピシン (ri-

fampicin) 450 mg, エタンブトール (ethambutol) 750 mg, クラリスロマイシン (clarithromycin) 600 mg で治療を開始した。しかし、治療開始 10 週後の評価では自覚症状や画像所見の改善は得られず、確定診断のため 2007 年 12 月に右 S² と S⁸ から外科的肺生検を施行した。形態上、呼吸細気管支より中枢側に存在する膜性細気管支壁全層に、高度のリンパ球系細胞浸潤および線維化が認められ、気道壁の平滑筋・弾性線維層は消失していた。リンパ濾胞の形成はわずかであり、泡沫状組織球の浸潤は見あたらなかった (Fig. 2)。以上の所見から、原発性シェーグレン症候群に伴う cellular bronchiolitis と診断した。また、免疫染色では細気管支周囲に IgG と IgG4 の陽性細胞の増加が認められ、強拡大 5 視野における IgG 陽性細胞に対する IgG4 陽性細胞の比率は 24.2% と比較的高値であったが、末梢血中 IgG4 は 87 mg/dl と上昇は認めなかった。

その後、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg の経口投与を開始し、胸部 CT では治療前 (Fig. 3A, B) と比較し 1 ヶ月後 (Fig. 3C, D) には粒状影の改善を認めた。また、治療開始 3 週間後の呼吸機能検査では肺活量 (VC) や 1 秒量 (FEV₁) の 30% 以上の改善や残気率の減少、拡散能 (DL_{CO}) の改善も認められ

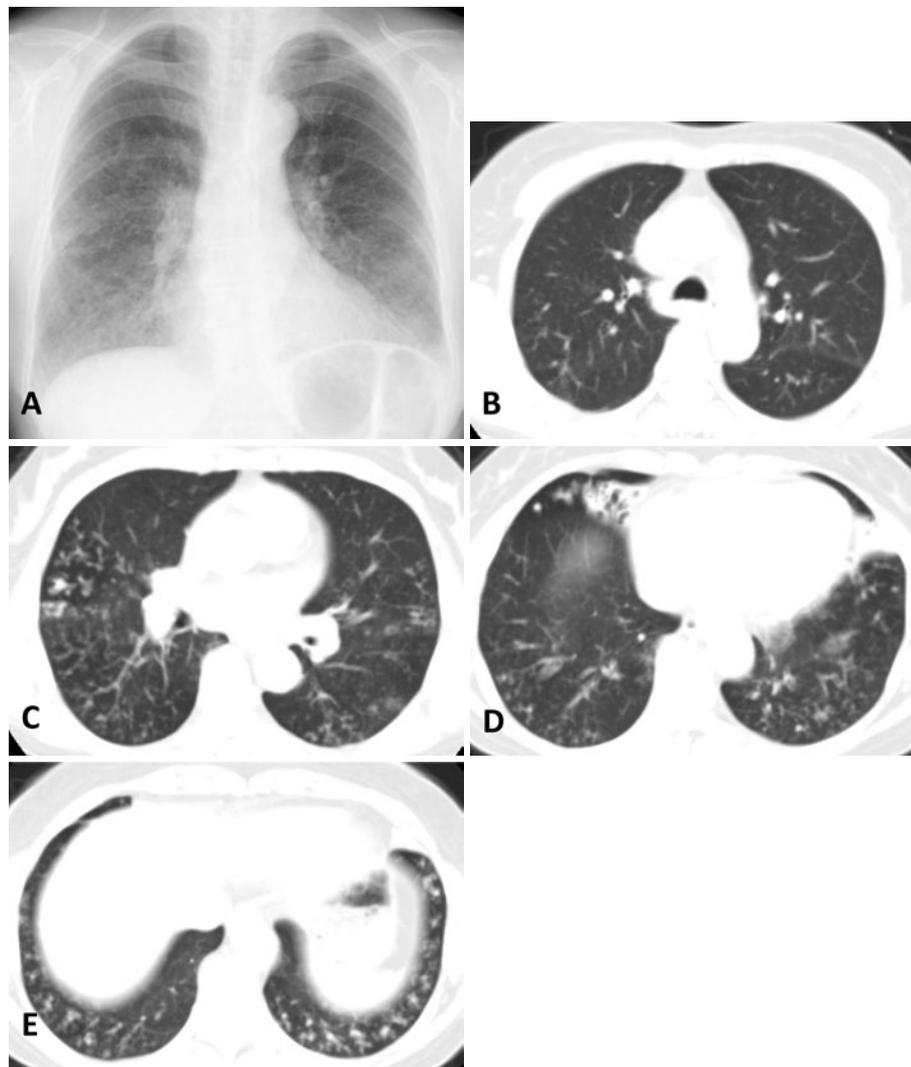


Fig. 1 (A) A chest radiograph on admission showed bilateral reticulonodular shadows. (B-E) A chest CT on admission showed small nodules and bronchiectasis in both lung fields.

(Table 2), ステロイドに対する短期的な治療反応性は良好であった。しかし、ステロイド筋症と考えられる下肢の筋力低下などの副作用が出現したため、まずは4週ごとにPSL 5mgずつ減量。その後、2週ごとにさらに減量し16週後に5mg、32週後には2.5mgの内服となり継続している。PSLの減量とともに、治療開始1年後のCTでは小粒状影が再び増加し (Fig. 3E, F), 呼吸機能検査でも肺活量と1秒量は低下、残気率は増加し病状の再燃がみられている。

考 察

原発性シェーグレン症候群の肺病変は非常に多彩であり、その合併頻度は9~75%と報告によりさまざまである^{1~4)}が、Itoらは外科的肺生検による病理学的検討で33例中、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) が20例 (61%) と最も多く、細気

管支炎、悪性リンパ腫がそれぞれ4例 (12%)、アミロイドーシスとatelectatic fibrosisが2例 (6%) と報告している⁵⁾。また、ShiらはNSIP, chronic bronchiolitis, follicular bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, NSIPや器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) と、それらの細気管支炎の混在などを報告している⁶⁾。

本症例の肺病変は外科的肺生検によりcellular bronchiolitisと診断した。cellular bronchiolitisとは呼吸細気管支よりも中枢の膜性細気管支の壁に全層性にリンパ球系細胞浸潤がみられ、このために膜性細気管支の内腔が狭窄される肺病変であるが^{7,8)}、これまで細気管支の壁にリンパ濾胞が目立ち大型の胚中心を形成することが多いfollicular bronchiolitisとの区別は明確ではなかった^{9,10)}。しかし、近年Katzensteinらはbronchiolitisをrespiratory bronchiolitis, follicular bronchiolitis, DPB, cellular bronchiolitis, constrictive bronchiolitis obliterans,

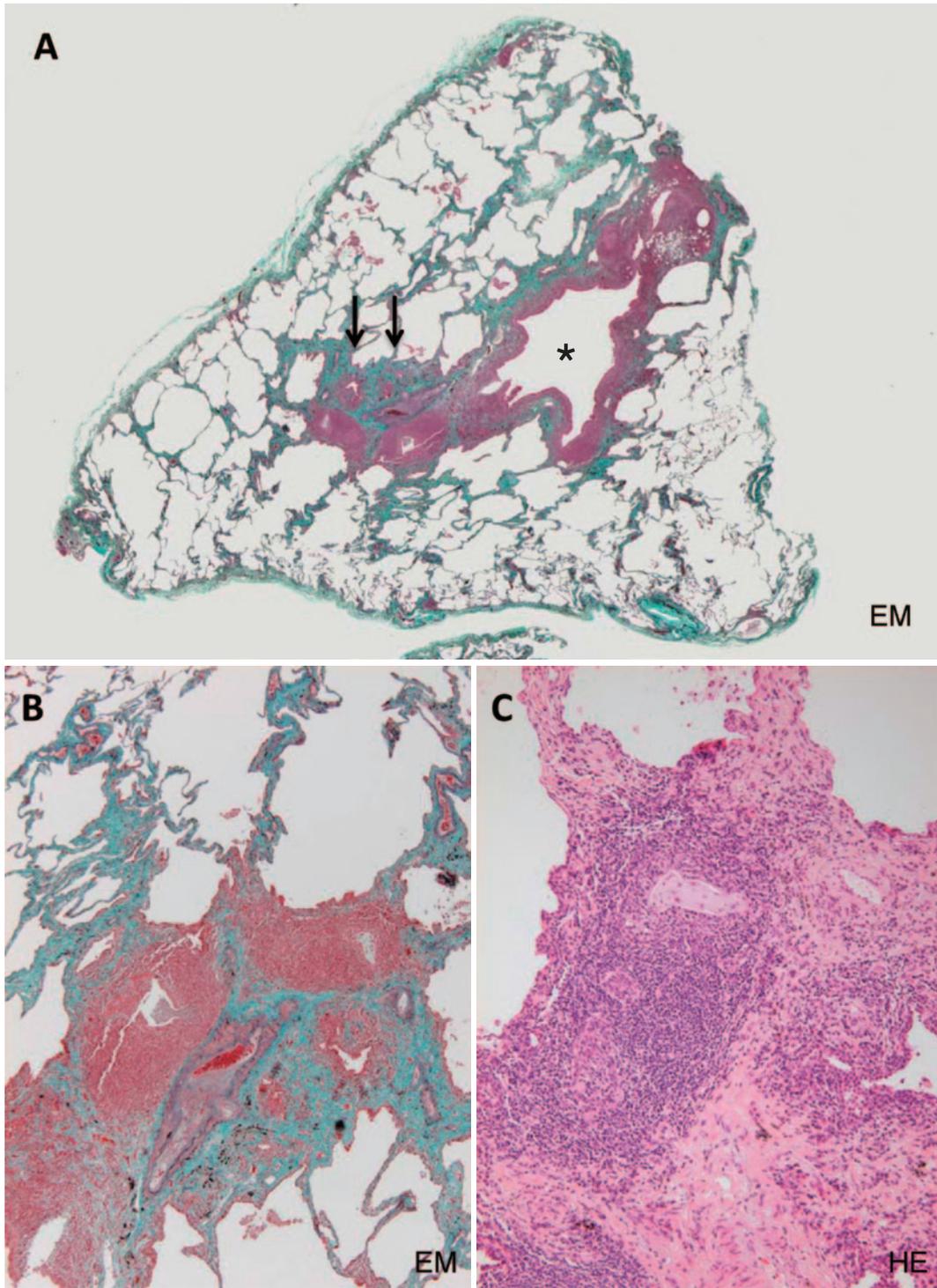


Fig. 2 Histological findings. (A) The surgical lung biopsy specimen of the right S⁶ by video-assisted thoracoscopic surgery showed stenosis and obstruction of the bronchioles (arrows) and secondary ectasia in the proximal bronchiole (*). (B) The lumen of the bronchiole was narrowed with destroyed bronchiolar wall structure. (C) Transmurular cellular infiltrate of small round cells was present around the entire circumference of bronchiole. A, B: Elastica-Masson stain; C: hematoxylin-eosin stain.

nonspecific chronic bronchiolitis の 6 種類に分類し, cellular bronchiolitis はこれまで Macklem ら¹¹⁾ や, Kindt ら¹²⁾, Edwards ら¹³⁾ がそれぞれ small airways disease,

adult bronchiolitis, chronic transmurular bronchiolitis と呼んでいたものと一致し, follicular bronchiolitis とは germinal center がない点で異なるとしている¹⁴⁾. また,

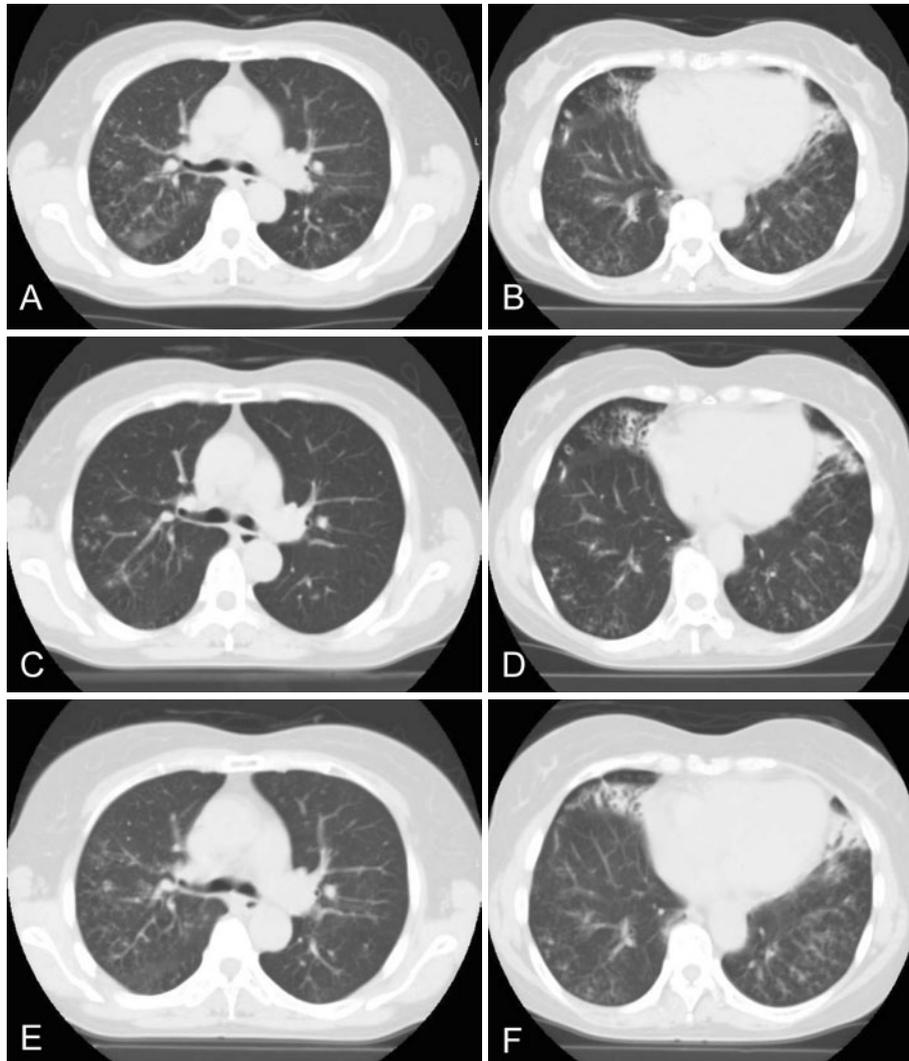


Fig. 3 (A, B) A chest CT taken before starting therapy showed bilateral multiple nodules and bronchiectasis. (C, D) Chest CT showed that small nodules were significantly decreased after a 1-month steroid therapy. (E, F) A chest CT taken 1 year after starting steroid therapy showed a significant increase in small nodules in both lung fields.

Table 2 Results of pulmonary function test before and after PSL therapy

		Before PSL	10 days	3 weeks	16 weeks	24 weeks	48 weeks
VC	(L)	1.91	2.23	2.61	2.24	2.01	2.00
%VC	(%)	80.0	93.3	109.2	93.7	84.1	84.4
FEV ₁	(L)	1.36	1.74	1.87	1.66	1.55	1.52
FEV ₁ %	(%)	72.7	91.6	98.4	73.1	85.6	77.2
RV/TLC	(%)	50.0	46.6	41.4	46.6	NA	50.4
%DL _{co}	(%)	67.8	84.5	80.2	82.9	NA	69.8
%DL _{co} /VA	(%)	90.9	106.5	97.2	109.7	NA	95.8

Prednisolone (30 mg daily) had been received for an initial 3 weeks and was gradually decreased because of steroid myopathy.

貝田らは cellular bronchiolitis を独立した細気管支炎の分類としてシェーグレン症候群や膠原病に伴う肺病変を病理学的に検討し¹⁵⁾, Ito らの報告では cellular bronchi-

olitis の頻度は 10% とされている⁵⁾⁸⁾. 本症例では一部にリンパ濾胞様の病変は認められたがわずかであり, 気管支壁へのリンパ球の浸潤が著明で, 呼吸細気管支よりも

中枢の膜性細気管支壁にも病変が認められたため cellular bronchiolitis と診断した。これまでシェーグレン症候群に伴う細気管支炎として chronic bronchiolitis や follicular bronchiolitis と報告されていたなかに cellular bronchiolitis と診断されうるべき症例があった可能性も考えられるが、病理学的所見を含めた詳細な解析や記述はなされておらず、本症例は外科的肺生検にて病理学的に cellular bronchiolitis と証明された貴重な症例と考えられる。また、cellular bronchiolitis はシェーグレン症候群において比較的予後の悪い肺病変であるとの報告⁸⁾がある一方、ステロイドへの反応性が良いとも報告¹⁴⁾されているが、本症例はステロイド治療開始により、短期的には胸部 CT での陰影と呼吸機能検査の明らかな改善がみられ、副作用に伴うステロイドの減量とともに再燃がみられた。このことは、cellular bronchiolitis にはステロイド治療が有効である可能性を示唆している。今後、ステロイド治療の至適濃度と期間、免疫抑制剤の併用などの検討が必要と考えられる。

近年、自己免疫性膵炎をはじめとして唾液腺、胆管、後腹膜など幅広い臓器の疾患に IgG4 が関与していることが明らかになり、呼吸器領域においても炎症性偽腫瘍、間質性肺炎、器質性肺炎などが報告されている¹⁶⁾。また、涙腺・唾液腺の対称的腫脹を特徴とするシェーグレン症候群と組織学的な類似性からその 1 亜型として認識されているミクリッツ病では、血中 IgG4 が著明に上昇する 1 群があることが明らかになり、病理学的には病変部位に線維化と多数のリンパ球・形質細胞の浸潤がありその中に IgG4 陽性形質細胞を認めること、臨床的には血中 IgG4 が上昇することを特徴としている。松井らは IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う細気管支炎を合併したミクリッツ病の 1 例を報告していることから¹⁷⁾、本症例でも細気管支周囲のリンパ球の浸潤が著明であったため IgG4 の細気管支炎の病態への関与を疑い検討を行ったが、末梢血中の IgG4 はシェーグレン症候群では上昇しないという過去の報告と同様、上昇はみられなかった¹⁸⁾。一方、肺組織の免疫染色では IgG と IgG4 の陽性細胞が認められ、強拡大 5 視野における IgG 陽性細胞に対する IgG4 陽性細胞の比率は 24.2% であった。これまでの IgG4 関連ミクリッツ病の診断においては IgG4 陽性細胞の比率が 50% 以上であることが提唱されており¹⁹⁾、本症例ではこの診断基準を満たすほどの明らかな IgG4 陽性細胞増加とはいえなかった。しかし、シェーグレン症候群での唾液腺炎組織の検討では、IgG4 陽性細胞の比率は 0~4.6% と報告されている²⁰⁾。唾液腺の検討をそのままあてはめることはできないが、本症例では IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準には合致しないものの、シェーグレン症候群としては IgG4 陽性細胞が増加しており、細気管支炎

の病態へ IgG4 が関与している可能性が示唆される。

本症例は外科的肺生検により原発性シェーグレン症候群に伴う cellular bronchiolitis が肺病変として認められ、その病態への IgG4 の関与が疑われた。本症例ではステロイド治療への反応性は短期的には良好であったものの、cellular bronchiolitis の原発性シェーグレン症候群をはじめとした膠原病における発生頻度、ステロイドや免疫抑制剤への治療反応性や長期予後、IgG4 の病態への関与などの検討は不十分であり、今後さらに詳細な解析が必要と考えられる。

引用文献

- 1) Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89-92.
- 2) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008; 87: 210-9.
- 3) Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 290-6.
- 4) Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome: a clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
- 5) 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: 632-8.
- 6) Shi J-H, Liu H-R, Xu W-B, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration* 2009; 78: 377-86.
- 7) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al. Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 2006; 73: 481-7.
- 8) 北市正則. 膠原病の気道病変—病理所見：特に細胞性細気管支炎 (cellular bronchiolitis) について—。 *Ther Res* 2007; 28: 1639-45.
- 9) Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 10: 101-9.
- 10) Worth SA, Muller NL. Small airway disease. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 163-73.
- 11) Macklem PT, Macklem PT, Thurlbeck WM, et al. Chronic obstructive disease of small airways. *Ann*

- Intern Med 1971; 74: 167-77
- 12) Kindt GC, Weiland JE, Davis WB, et al. Bronchiolitis in adults. A reversible cause of airway obstruction associated with airway neutrophils and neutrophil products. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 483-92.
 - 13) Edwards C, Clayton R, Bryan R. Chronic transmural bronchiolitis: a non-specific lesion of small airways. *J Clin Pathol* 1992; 45: 993-8.
 - 14) Katzenstein AA. Miscellaneous II. Nonspecific inflammatory and destructive diseases: Small airway disease. In: Katzenstein AA, ed. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: 456-64.
 - 15) 貝田勇介, 須田隆文, 榎本紀之, 他. 外科的肺生検を施行した膠原病患者における細気管支病変の臨床病理学的検討. *Ther Res* 2007; 28: 1636-8.
 - 16) 米盛葉子, 藤井丈士, 能登原憲司, 他. IgG4 関連硬化性疾患: 肺病変. *病理と臨* 2009; 27: 42-9.
 - 17) 松井祥子, 杉山英二, 多喜博文, 他. ミクリッツ病と自己免疫性肺炎を合併し, IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 139-44.
 - 18) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335-40.
 - 19) 正木康史, 梅原久範. IgG4 関連疾患~その診断の混沌, および混沌から抜け出すための提言~. *日本臨床免疫学会誌* 2009; 32: 478-83.
 - 20) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's Tumor). *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 783-91.

Abstract

A case of cellular bronchiolitis with primary Sjögren syndrome

Kazue Saito^a, Yoshinori Tanino^a, Suguru Sato^a, Kazuhiro Tasaki^b,
Akira Hebisawa^c and Mitsuru Munakata^a

^a Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

^b Department of Pathology, Fukushima Medical University Hospital

^c Division of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

A 67-year-old woman was referred to our hospital because of progressive productive cough, dyspnea on exertion, and abnormal chest shadows. She had been diagnosed as diffuse panbronchiolitis and has been treated with macrolides with no improvement. Chest computed tomography (CT) revealed bilateral diffuse centrilobular nodules, consolidation, and bronchiectasis. The diagnosis of primary Sjögren syndrome was made by xerostomia, positive serum SS-B antibody, and positive Schirmer test without symptoms, which suggest other collagen vascular diseases. Lung biopsy using video-associated thoracoscopy revealed transmural cellular infiltrate of small round cells around the entire circumference of bronchioles, and a pathological diagnosis of cellular bronchiolitis was made. Her symptoms and small nodular shadows on CT were improved after a 3-month treatment of prednisolone. We should take cellular bronchiolitis into account as one of the pulmonary manifestations of primary Sjögren syndrome because the bronchiolar disorder may be improved by steroid therapy.