

●症 例

肺リンパ増殖性疾患および特発性 CD4 リンパ球減少症を合併した Sjögren 症候群の 1 例

木下 義晃^a 坂本 篤彦^a 生田 安司^b 田村 和貴^b 日高 孝子^a

要旨：症例は 55 歳，男性．乾性咳嗽，発熱を主訴に受診した．両側上葉の粒状影，縦隔リンパ節腫大を認め，組織生検で肺リンパ増殖性疾患と診断した．また経過中に Sjögren 症候群，特発性 CD4 リンパ球減少症の診断基準を満たした．再発性気胸・呼吸不全を呈したため，全身性ステロイドを開始したが，播種性クリプトコッカス症を併発し不幸な転帰をたどった．肺リンパ増殖性疾患および特発性 CD4 リンパ球減少症は，自己免疫性疾患に併発する病態だが，併存例はまれであり，播種性クリプトコッカス症をきたした点でも示唆に富むと考えられ報告する．

キーワード：Sjögren 症候群，リンパ増殖性疾患，濾胞性細気管支炎，特発性 CD4 リンパ球減少症，播種性クリプトコッカス症
Sjögren's syndrome, Lymphoproliferative disorder, Follicular bronchiolitis, Idiopathic CD4 positive lymphocytopenia, Disseminated cryptococcosis

緒 言

肺リンパ増殖性疾患および特発性 CD4 リンパ球減少症 (idiopathic CD4 positive lymphocytopenia : ICL) は，ともに自己免疫性疾患に関連するまれな病態である．このたび，Sjögren 症候群を背景に，両疾患が並存した 1 例を経験した．診断に苦慮し，ステロイド投与中に播種性クリプトコッカス症を併発し不幸な転帰をたどった．本症例においてこれらの病態は偶発的に併存したのではなく，相互に密接な関連をもつものと考えられ，文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：55 歳，男性．

主訴：咳嗽，発熱，体重減少．

既往歴：特記すべき事項なし．

生活歴：喫煙歴なし．

職業歴：30 歳時より 25 年間鋳造造形，溶接作業に従事．

現病歴：2010 年 11 月より乾性咳嗽，発熱，体重減少

が出現し近医を受診した．吸入ステロイドにて経過観察したが改善せず，胸部 CT 異常にて精査目的に国立病院機構小倉医療センターへ紹介となった．

受診時現症：身長 162 cm，体重 49.5 kg，体温 37.5℃，脈拍 111/min・整，血圧 129/91 mmHg，意識清明，SpO₂ (室内気) 99%，表在リンパ節を触知せず，呼吸音に異常なし．

受診時検査所見 (Table 1)：血液検査にてリンパ球主体の白血球減少，抗核抗体および Ro/SSA 抗体陽性，低補体価 (C3, C4) を認めた．呼吸機能検査では閉塞性換気障害を認め，胸部 X 線写真にて両側上葉の粒状影を，造影 CT 写真 (Fig. 1A, B) では両側上葉の淡い粒状影，限局性胸膜肥厚に連なる索状網状影，縦隔リンパ節腫大，軽度の脾腫を認めた．

臨床経過：入院後，気管支肺胞洗浄および経気管支肺生検を行ったが，診断には至らなかった．その後右気胸を併発し，臨床症状も改善を認めなかったため，2011 年 3 月に胸腔鏡下肺生検 (右上葉) および縦隔リンパ節生検 (気管分岐下リンパ節) を行った．

肺組織では細気管支周囲に胚中心を伴うリンパ濾胞の形成を認め，リンパ増殖性疾患，なかでも濾胞性細気管支炎 (follicular bronchiolitis : FB) と考えられた (Fig. 2A)．濾胞内は CD3, CD20, CD79a 陽性の小～中型リンパ球が混在し，胚中心は CD20 陽性リンパ球優位，辺縁は CD3 陽性リンパ球優位であり，明らかなクローナリティーは認めなかった (Fig. 2B)．しかし一部に細気

連絡先：木下 義晃

〒802-8533 福岡県北九州市小倉南区春ヶ丘 10-1

^a 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター呼吸器科

^b 同 呼吸器外科

(E-mail: yoshi-kino@umin.ac.jp)

(Received 1 Jun 2012/ Accepted 21 Sep 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	1,800/ μ l	CRP	<0.3 mg/dl	VC	3,520 ml
Lymphocyte	24% (462/ μ l)	IgG	2,066 mg/dl	%VC	99%
Neutrophil	58%	IgA	392 mg/dl	FEV ₁₀	2,260 ml
Eosinophil	1%	IgM	122 mg/dl	FEV ₁₀ %	62%
Monocyte	15%	IgE	351 mg/dl	%DLco	73%
Basocyte	0.40%	ANA	$\times 640$	Bronchoalveolar lavage (from Rt B ³)	
RBC	298×10^4 / μ l	RF	31 IU/ml	Total cell count	308×10^3 /ml
Hb	9.8 g/dl	ds-DNA-Ab	6.0 IU/ml	Macrophage	25%
Ht	30.0%	Anti-Ro/SSA-Ab	positive	Lymphocyte	69%
Plt	20.4×10^4 / μ l	Anti-La/SSB-Ab	negative	Neutrophil	6.00%
Biochemistry		Anti-CCP-Ab	<0.6 U/ml	CD4/8	1.88
TP	7.8 g/dl	PR3-ANCA	<10 EU/ml	Bacteria	negative
Alb	3.7 g/dl	MPO-ANCA	<10 EU/ml	<i>Mycobacterium</i> spp.	negative
LDH	689 IU/L	CH50	73 U/ml	Cytology	Class I
BUN	14 mg/dl	C3	32 mg/dl		
Cr	0.81 mg/dl	C4	16 mg/dl		
KL-6	689 U/ml	HIV-Ab (CLIA)	negative		
β -D-Glucan	<0.5 pg/ml	HTLV1-Ab (PA)	negative		
		IL-2R	1,109 U/ml		
		CMVpp65-Ag (C7HRP)	negative		
		<i>Cryptococcus</i> -Ab	negative		

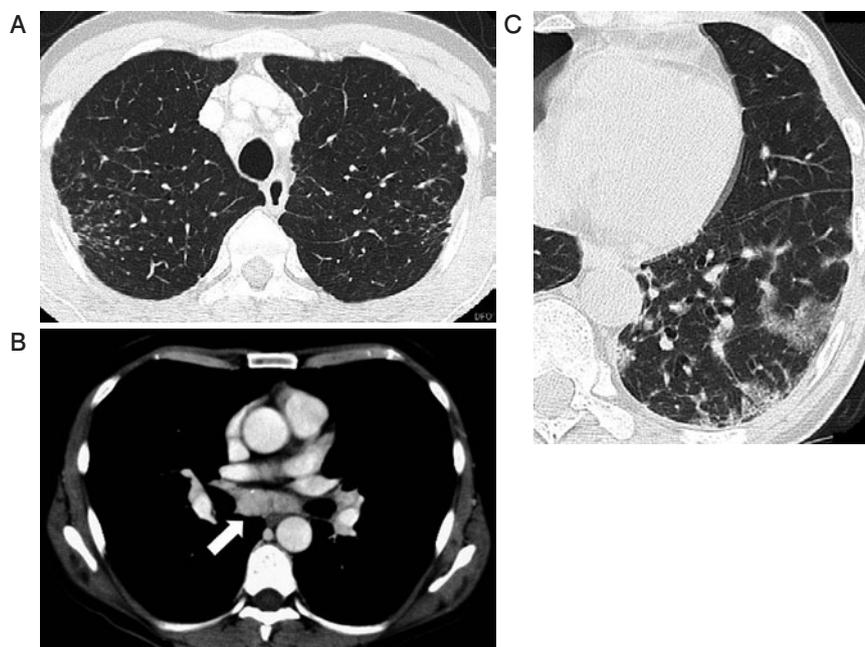


Fig. 1 Chest computed tomography on admission shows a reticular shadow in subpleural lesions and a pleural thickening in the (A) bilateral upper lobe and (B) mediastinal lymphadenopathies (arrow). (C) Chest computed tomography obtained on June 2011 shows peripheral ground-glass opacities in the bilateral lower lobe.

管支上皮内へのリンパ球浸潤を伴う lymphoepithelial lesion を認めたため、節外性粘膜関連濾胞辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫) との鑑別は困難であった (Fig. 2C). そのほかに、リンパ濾胞により圧排され狭窄した細気管

支 (Fig. 2A), リンパ球の血管壁への浸潤を伴った血管炎の合併を認めた. なお Epstein-Barr virus-encoded small RNA *in situ* hybridization 法および IgG4 陽性細胞はごく少数であった. リンパ節は濾胞構造が萎縮し、濾

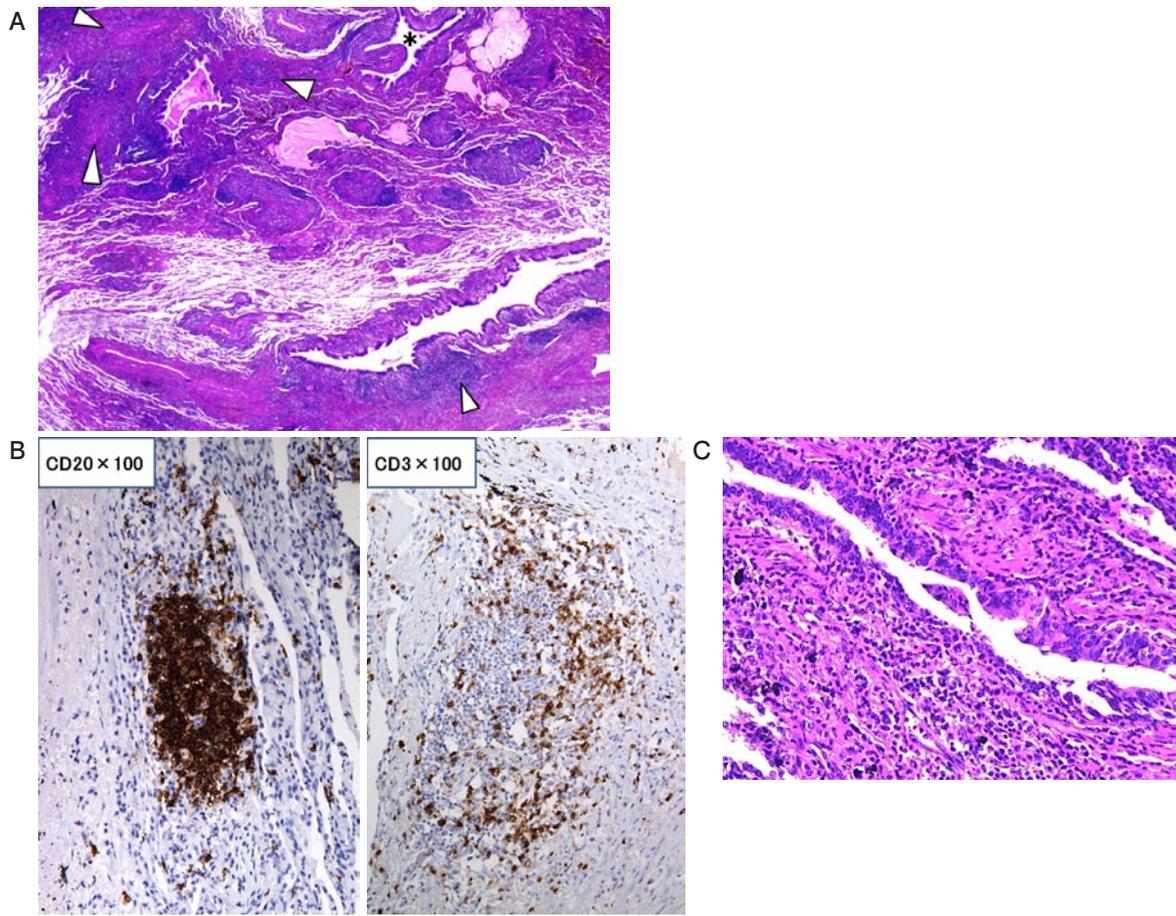


Fig. 2 (A) Microscopic findings of the lung tissue show lymphoid follicles (arrowheads) that surround the small bronchiole. Some bronchiole lumens (asterisk) are narrowed by lymphoid follicles, [hematoxylin-eosin (HE) staining, original magnification, $\times 125$]. (B) The germinal center cells stain for CD20, and the CD3 positive lymphoid cells surround the germinal center. (C) The lymphoid cells form a lymphoepithelial lesion (HE staining, $\times 200$).

胞間にリンパ球, 形質細胞, 類上皮細胞の増生を背景として免疫芽細胞が散在していた. 免疫染色 (CD20, CD30, CD15, CD79a, TIA1) で腫瘍性病変を認めず, フローサイトメトリーでも免疫グロブリン軽鎖発現の偏りを認めないことから, 反応性リンパ節炎と考えられた. 背景に自己免疫性疾患が疑われたが, いずれの自己免疫性疾患の診断基準も満たさず, 無治療にて若干の軽快傾向を認めたため経過観察を行った.

2011年6月に呼吸不全にて緊急入院となり, 胸部CT写真で右気胸の再発, 両側下葉に斑状すりガラス陰影の出現を認めた (Fig. 1C). 再度精査を行ったところ Schirmer 試験陽性 (左右 3 mm/5 min), 唾液分泌低下 (ガム試験陽性 3 ml/10 min) および唾液腺シンチグラフィでの集積低下を認め, Sjögren 症候群と考えられた. メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 45 mg/day を開始後, 呼吸状態は改善し縦隔リンパ節腫大も軽減したため, ステロイド減量を開始した. しかし 2011年9



Fig. 3 Chest computed tomography shows diffuse bilateral ground-glass opacities and pleural effusion.

月に再度呼吸不全を呈し, 胸部CT写真にてびまん性すりガラス陰影の出現を認めた (Fig. 3). 気管支肺胞洗浄液中に *Cryptococcus neoformans* を多量に検出したため, 同日人工呼吸器管理および抗真菌薬治療 [アムホテリシ

ン B リポソーム (amphotericin B-liposome) 150 mg/day, フルコナゾール (fluconazole) 200 mg/day] を開始したが, 2 日後に呼吸不全により死亡した. 後に全身性播種性クリプトコッカス症 (肺炎, 髄膜炎, 菌血症) を呈していたことが確認された.

また本症例は初診時よりリンパ球減少が顕著であり, CD4 低値を認めた (2011 年 4 月, 総リンパ球数: 380/μl, CD4: 83/μl). リンパ球減少は経過中に改善を認めず, HIV, HTLV-1 はいずれも陰性, 生検した骨髄にも異常は認めなかった. HIV が関与しない CD4 リンパ球数の持続的な低下を認め, Sjögren 症候群に合併した ICL と考えられた.

考 察

Sjögren 症候群は, 外分泌腺への良性リンパ球浸潤を特徴とした自己免疫性疾患である. 唾液腺, 涙腺に始まったリンパ球浸潤は, 正常な腺組織を徐々に置換し乾燥症状を発現するが, 興味深いことに同様の現象は肺・腎・肝といった腺外臓器にも起こり, 多彩な症状を引き起こすことが知られている¹⁾. Sjögren 症候群の肺病変は多岐にわたり, 我が国における Sjögren 症候群の肺病変 33 例の病理学的検討では, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) が 20 例と最多であり, 以下 bronchiolitis (4 例), lymphoma (2 例), アミロイドーシス (2 例) が報告されている²⁾. また Papiris らは, 61 例の非喫煙 Sjögren 症候群患者において 41% に乾性咳嗽を認め, FEV₁ が有意に低下していることを報告した³⁾. その理由として, 組織生検を行った 11 例中 10 例に気管支/細気管支周囲へのリンパ球浸潤を認めたことを挙げ, Sjögren 症候群は肺組織において気道上皮を炎症の主座とし, 閉塞性換気障害を引き起こすとしている³⁾. 本症例も乾性咳嗽および閉塞性換気障害を認め, 病理学的にも細気管支周囲でのリンパ濾胞形成による細気管支狭窄所見を認めており, この特徴に合致していた.

FB は自己免疫性疾患, 免疫不全症, 移植後に発生し, 免疫異常に対する気管支関連リンパ組織でのリンパ球性過形成の一形態である⁴⁾. 自己免疫性疾患では関節リウマチに併発した例が散見されるが⁴⁾⁵⁾, Ito らが報告した bronchiolitis の 4 例にも FB の 1 例が含まれており²⁾, Sjögren 症候群にもまれに合併する病態と考えられる. そのほかに, Sjögren 症候群の臨床経過で問題となるのがリンパ腫の合併である⁶⁾. Sjögren 症候群関連のリンパ腫は, MALT リンパ腫に代表されるが, 発症率は健康者の 44 倍とも報告されている⁶⁾. 本症例で認めたような脾腫, リンパ節腫大, 血清 C4 値, CD4 リンパ球低下は, Sjögren 症候群における MALT リンパ腫発生の危険因子として知られており⁷⁾, 経過観察中にこれらの徴

候が出現した場合は組織生検を含む精査が必要と考えられる.

本症例の特徴として, 経過中に 2 回の気胸を併発した点は興味深い. 検索しうる範囲で, FB が気胸に関連したとする報告はないが, 本症例は気胸発症時の CT で肺野末梢に斑状すりガラス陰影の増強を伴っており, 原疾患の増悪に関連した気胸の併発が疑われる. Popper らの報告によると, FB は細気管支領域を主座とし時に細気管支内腔を閉塞するため, 病態的に閉塞性細気管支炎と overlap するが⁸⁾, 閉塞性細気管支炎は air trapping により気胸を併発することが知られているため⁹⁾, FB が続発性気胸を引き起こすことは病態的には考えうる. 本症例では明らかな bulla はなく, 肺組織で細気管支狭窄が確認されたため, air trapping が気胸の原因となった可能性も示唆された.

本症例では持続的リンパ球減少症を認め ICL と診断した. ICL は, HIV やその他の免疫不全症が存在しない患者における, 持続的 CD4 リンパ球減少症であり, 2 回以上の測定において CD4 リンパ球絶対数が 300/μl 以下, もしくは総リンパ球数の 20% 以下で診断される¹⁰⁾. Smith らの報告では, 後天性免疫不全症候群疑いとして報告された 230,179 例中, ICL は 47 例ときわめてまれとされるが¹¹⁾, その原因別では自己免疫性疾患が 6 割程度を占め, 最多と考えられている¹⁰⁾. ICL の発生機序は不明な点が多いが, Fas 遺伝子による CD4 陽性細胞の apoptosis の加速や¹²⁾, CD4 陽性細胞の活性化および turn over の亢進などの仮説が示されている¹⁰⁾¹³⁾. Zonios らは, 自己免疫性疾患では免疫寛容性の破壊により CD4 陽性細胞の turn over が亢進し, さらに特定の病原体への免疫反応が低下すると考察している¹⁰⁾. 実際に ICL は日和見感染を合併しやすく, 特に *Cryptococcus* および *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症の報告が多い¹⁰⁾. ICL の日和見感染に対する実際の予防効果は不明であり, 開始基準に関しても定まった見解がないのが現状であり¹⁰⁾, 現時点では HIV 感染者における日和見感染症の予防ガイドライン¹⁴⁾に準じるべきとの報告も存在する. 本症例では播種性クリプトコッカス症を併発したが, 経過中の深刻な持続的リンパ球減少およびステロイド治療が感染リスクを高めたと考えられた. 本症例を通じて今後同様の症例に関しては, 特に *Cryptococcus* や MAC を中心とした, 日和見感染予防の検討が必要であると考えられる.

謝辞: 本症例の病理組織診断に関し, ご教示いただきました久留米大学医学部病理学講座, 大島孝一先生, 九州大学病院病理部病理病態学, 古賀孝臣先生に深謝いたします.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容

に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol 1994; 72: 162-5.
- 2) 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.
- 3) Papis SA, Maniati M, Constantopoulos SH, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis 1999; 58: 61-4.
- 4) Travis WD, Galvin JR. Non-neoplastic pulmonary lymphoid lesions. Thorax 2001; 56: 964-71.
- 5) Guinee DG Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 691-701.
- 6) Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. Blood 1997; 90: 766-75.
- 7) Voulgarelis M, Tzioufas AG. Risk factors for lymphoproliferation and mortality in Sjögren's syndrome. Future Rheumatol 2006; 1: 607-16.
- 8) Popper HH. Bronchiolitis, an update. Virchows Arch 2000; 437: 471-81.
- 9) 松本浩平, 山内辰也, 市川元司, 他. 反復性気胸を生じた同種骨髄移植後閉塞性細気管支炎の1例. 日胸疾患会誌 1996; 34: 345-9.
- 10) Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood 2008; 112: 287-94.
- 11) Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. N Engl J Med 1993; 328: 373-9.
- 12) Roger PM, Bernard-Pomier G, Counillon E, et al. Overexpression of Fas/CD95 and Fas-induced apoptosis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Clin Infect Dis 1999; 28: 1012-6.
- 13) Laurence J, Mitra D, Steiner M, et al. Apoptotic depletion of CD4+ T cells in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. J Clin Invest 1996; 97: 672-80.
- 14) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009; 58: 1-207.

Abstract

A case of Sjögren syndrome complicated with lymphoproliferative disorder and idiopathic CD4 positive lymphocytopenia

Yoshiaki Kinoshita^a, Atsuhiko Sakamoto^a, Yasushi Ikuta^b, Kazuki Tamura^b and Kouko Hidaka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kokura Medical Center

^bDepartment of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kokura Medical Center

A 55-year-old man was admitted to our hospital complaining of dry cough and fever. Computed tomography showed small nodules in the bilateral upper lobe and mediastinal lymphadenopathies. Thoracoscopic lung biopsy specimens showed findings consistent with lymphoproliferative disorder. He met the criteria of Sjögren's syndrome and idiopathic CD4 positive lymphocytopenia, and then suffered from recurring pneumothorax and respiratory failure. Systemic steroid therapy was started; however, he died of disseminated cryptococcosis. Lymphoproliferative disorder and idiopathic CD4 positive lymphocytopenia are uncommon disorders that are complicated with autoimmune disease. Moreover, the association in the present case between *Cryptococcus* infection and idiopathic CD4 positive lymphocytopenia was indicated.