

混合性結合織病に肺サルコイドーシスを合併した1例

遠藤高広¹⁾, 小倉高志¹⁾, 矢澤卓也²⁾

【要旨】

症例は69歳の女性。混合性結合織病、自己免疫性肝炎で前医を通院中、胸部CTにて肺野に多発結節影を認めた。縦隔・肺門リンパ節に明らかな腫大はないものの、気管支血管束の肥厚を認め肺サルコイドーシスが疑われた。2回にわたりTBLBを施行したが確定診断に至らず、胸腔鏡下肺生検を施行した。結節部の組織は肺内リンパ節に相当して、このリンパ節及び周囲の肺内に類上皮細胞肉芽腫を認めた。診断基準に照らし肺サルコイドーシスと診断した。またCT上、下葉の胸膜直下にすりガラス影を認め、この部分の組織所見はfibrotic-NSIPであった。この所見は混合性結合織病による間質性肺炎の合併と考えられた。

今回、混合性結合織病に合併した肺サルコイドーシスを経験した。近年、シェーグレン症候群を初めとして、膠原病合併のサルコイドーシスの報告が散見されるが、混合性結合織病との合併は非常にまれであった。

[日サ会誌 2006;26:69-73]

キーワード：混合性結合織病，肺サルコイドーシス，多発結節影，線維型非特異性間質性肺炎

A Case of Pulmonary Sarcoidosis Associated with Mixed Connective Tissue Disease

Takahiro Endo¹⁾, Takashi Ogura¹⁾, Takuya Yazawa²⁾

【ABSTRACT】

A 69-year old woman was given a diagnosis of mixed connective tissue disease, autoimmune hepatitis. Six years later, a chest CT showed multiple nodular shadows and peribronchovascular interstitial thickening in the lung without mediastinal and hilar lymph node swelling. Pulmonary sarcoidosis was suspected. Because TBLB could not confirm the diagnosis of sarcoidosis, the patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). The findings of the lung and intrapulmonary lymphnode on VATS showed epithelioid cell granulomas. The patient was diagnosed as having sarcoidosis according to the diagnostic criteria. In addition, the histological findings of biopsied specimens revealed fibrotic-NSIP in the lower lobe, whereas epithelioid cell granulomas were not detected. It was concluded that this case had mixed connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. We had found a sarcoidosis case associated with mixed connective tissue disease. It has been previously proposed that connective tissue disease and sarcoidosis are related in common immunological features. Although the coexistence of Sjögren syndrome and sarcoidosis has been reported, sarcoidosis associated with mixed connective tissue disease has very rarely been reported.

[JJSOG 2006;26:69-73]

keywords ; Mixed connective tissue disease, Pulmonary sarcoidosis, Multiple nodular shadow, fibrotic-NSIP

1) 神奈川県立循環器呼吸器病センター

2) 横浜市立大学大学院医学研究科病態組織構築学

著者連絡先：小倉高志

〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1

神奈川県立循環器呼吸器病センター

TEL : 045-701-9581

E-mail : ogura@kanagawa-junko.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

2) Department of Pathobiology, Yokohama City University Hospital

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり，色々な合併症を生じることが報告されている．膠原病との合併も頻度は少ないが報告されている．今回我々は混合性結合織病（Mixed Connective Tissue Disease：以下MCTD）との合併例を経験した．MCTDとサ症の合併は非常にまれであり貴重な症例であると思われたため報告した．

症例提示

- 症 例：69歳 女性
- 主 訴：胸部異常陰影精査
- 既往歴：食道静脈瘤 白内障
- 喫煙歴：なし
- 家族歴：なし
- アレルギー：なし
- 現病歴：1984年，肝機能障害の指摘を受け，同時期より指硬化，レイノー症状を自覚した．1992年，近医にて肝炎の指摘を受ける．1995年，前医にて肝生検を

受け自己免疫性肝炎の診断また同時期にレイノー症状，抗RNP抗体陽性，多発関節炎，手指の皮膚硬化，肺線維症，食道蠕動低下などの所見からMCTDの診断基準を満たし，確定診断された．2001年，肺多発結節影の指摘を受け，気管支鏡を施行されたが診断に至らなかった．その後精査を勧められるも本人の希望にて経過観察されていた．陰影に改善ないため，肺生検を含めた精査を目的に当院を受診した．

●初診時現症：身長154cm，体重48.0kg，SpO₂ 96% (room air)，体温35.1℃

表在リンパ節腫大なし，バチ状指なし，手指硬化あり，胸部聴診上両側背部にfine cracklesを聴取

●初診時検査所見（Table 1）：炎症反応は認めず，血清Ig-G，抗核抗体，s-IL2R，抗RNP抗体の上昇を認めた．ACE，リゾチームは正常範囲であった．他の検査所見としては，低酸素血症は認めず，呼吸機能検査では，1秒率の軽度低下を認めた．気管支肺胞洗浄では，リンパ球分画に上昇を認め，CD4/CD8は2.22と軽度の上昇を認めた．ツベルクリン反応は陰性であった．

Table 1. Laboratory data on the first visit.

Blood cell count		IgG	2964 IU/L	Pulmonary function test	
WBC	5600 / μ L	KL6	255 U/ml	VC	3.08 L
neu	60.0 %	SP-D	70.6 ng/ml	%VC	135.1 %
lym	25.0 %	CEA	1.4 ng/ml	FEV1	2.25 L
eos	6.0 %	RAPA	(-)	FEV1%	73.1 %
RBC	408 $\times 10^4$ / μ L	ANA	640 倍	%DLCO	117.1 %
Hb	12.6 g/dL	抗SSA抗体	(-)	BALF	
Ht	37.0 %	P-ANCA	<10 U/ml	Total cells	2.0 $\times 10^6$ /ml
Plt	15.0 $\times 10^4$ / μ L	抗jo-1抗体	(-)	Cell populations	
Blood Chemistry		s-IL-2R	635 U/ml	macrophage	32.25 %
TP	8.7 g/dL	抗RNP抗体	(+) ,104.3	lymphocyte	67.5 %
Alb	4.4 g/dL	抗SCL70抗体	(-)	neutrophil	0.0 %
CRE	0.5 mg/dL	ACE	15.0 IU/L	eosinophil	0.25 %
BUN	13 mg/dL	リゾチーム	8.9 μ g/ml	CD3	93.3 %
AST	31 IU/L	ABG (room air)		CD4	66.1 %
ALT	17 IU/L	PH	7.440	CD8	29.8 %
LDH	224 IU/L	PCO ₂	42.6 torr	CD4/CD8	2.22
ALP	190 IU/L	PO ₂	97.7 torr		
T-bil	0.8 mg/dL	HCO ₃ ⁻	27.7 mmol/L		
Glu	93 mg/dL				
CRP	0.2 mg/dL				

●画像所見：当院初診時の胸部レントゲン写真（Figure 1）では両側下肺のすりガラス陰影，両側肺の小結節性陰影を認めた．2002年の中下葉における胸部単純CT（Figure 2）では両側肺野に多発結節影を認めた．結節の辺縁は比較的明瞭で，内部は均一．結節は

血管陰影，葉間胸膜に接するように散在している．2004年の右中下葉HRCT（Figure 3）では，気管支血管束，葉間胸膜の肥厚と不整像を認め，広義間質の病変が疑われた．2002年に円形の結節として認めた部位は，その形を崩し辺縁不整な帯状陰影となっている．2004

年のHRCT (Figure 4) の右下葉では胸膜直下、背側にすりガラス陰影、線状・粒状陰影を認めた。胸部CTの縦隔条件では明らかなリンパ節腫大は認めなかったが、

ガリウムシンチグラフィ (Figure 5) では、肺野への軽度集積と、肺門部、縦隔リンパ節への中等度集積を認めた。



Figure 1. Chest X-ray on the first visit showed bilateral multiple nodular shadow.

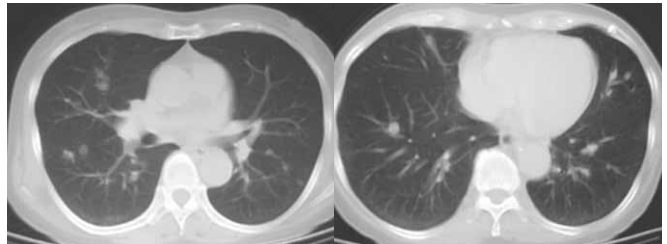


Figure 2. Chest CT scan in 2002 showed bilateral multiple nodular shadows.

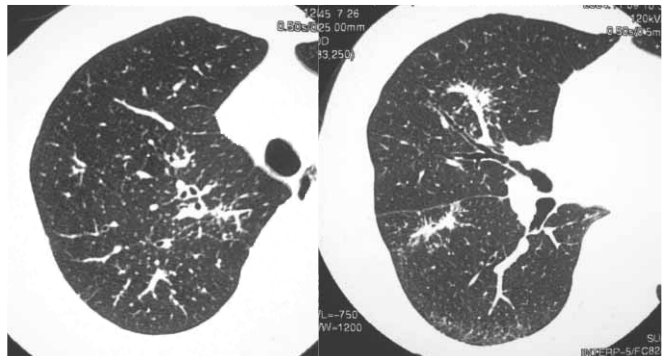


Figure 3. Chest HRCT showed multiple nodular shadows and peribronchovascular interstitial thickening.

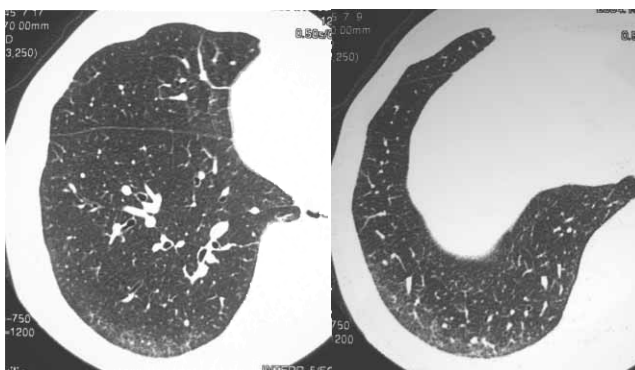


Figure 4. Chest HRCT showed ground-glass opacities in lower lobe.



Figure 5. Gallium 67 scan showed uptakes in lungs, mediastinal and hilar lymph nodes.

●**臨床経過**：これらの検査所見，画像所見からは肺サルコイドーシス及びMCTDによる間質性肺炎が疑われた。確定診断を目的に胸腔鏡下肺生検を施行し，右S⁶，S⁹より検体を採取した。細気管支周囲，小葉間間質，肺内リンパ節には小型の肉芽腫性病変が多発していた。(Figure 6)。肉芽腫はランゲハンス巨細胞を混じた類上皮細胞により形成されており，周囲にはリンパ球・形質細胞浸潤を伴っていた。また時相のほぼ一致した病変が巣状に存在しており，胸膜の肥厚，胞隔の肥厚

を認め，一部ではリンパ濾胞形成を伴っていた。(Figure 7)。以上の病理所見及び他の検査所見より診断基準を満たすことから肺サルコイドーシス及びMCTDに合併したfibrotic-NSIP patternの間質性肺炎と診断した。

本症例はMCTDのコントロールのためにPSL 4 mg/dayが常用されていた。肺病変に関しては，呼吸不全はなくステロイド増量の意義はないと判断し経過観察としている。

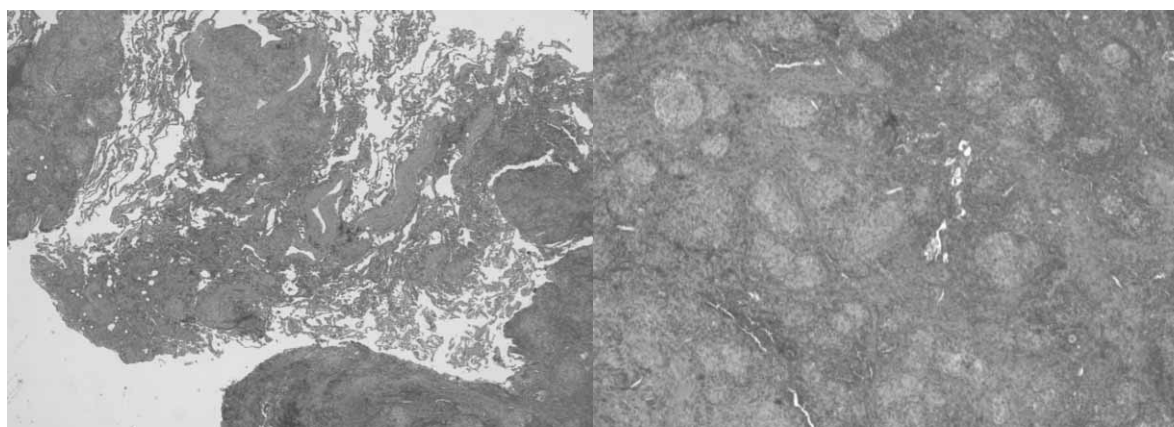


Figure 6. Biopsy specimen from rt S⁶ showed non-caseating epithelioid cell granuloma.

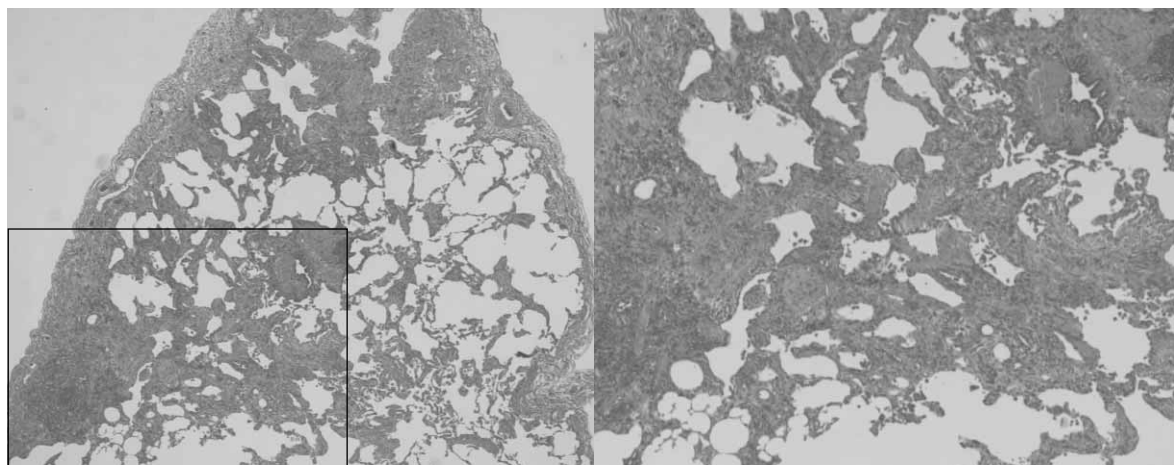


Figure 7. Biopsy specimen from rt S⁹ showed diffuse alveolitis.

考察

サルコイドーシス（以下サ症）は全身性の、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を主徴とする原因不明の疾患である。サ症の合併症として、立花ら¹⁾は肺癌をはじめとする悪性腫瘍，感染症として帯状疱疹，ウイルス性肝炎などをあげている。頻度は少ないが膠原病の合併も報告されている。その中ではシェーグレン症候群との合併頻度が高く，両疾患の合併についても推察されている。膠原病の合併について，外国ではSharma²⁾，Wisenhutterら³⁾，をはじめ膠原病の合併報告⁴⁾がある。サ症の肉芽腫形成の病因としては単球，マクロファージに対する慢性的な抗原による刺激が考えられている。

この抗原については結核菌，*Propionibacterium acnes*などの微生物，自己抗原，免疫異常を誘導するウイルス感染などが考えられているが明らかではない。

Mangiapanら⁵⁾の報告では，サ症患者の気管支肺胞洗浄液より50%以上に抗酸菌由来遺伝子を認め，本間ら⁶⁾はサ症患者のリンパ節より*P.acnes*を77.5%に分離した。その後*P.acnes*についてはIshigeら⁷⁾が解析をすすめ，サ症患者のリンパ節から高率，高濃度にその遺伝子が発見されている。これらのことより*P.acnes*がサ症の肉芽腫形成に関与していることが示唆されている。

サ症と膠原病の関連について福家ら⁸⁾は，サ症患者の気管支肺胞洗浄液中のIL-2，IFN- γ が高値を示していること，シェーグレン症候群患者の唾液腺病変部分におけるIL-2，IFN- γ が高値であることに注目し，両疾患の合併，発症においてTh1タイプのサイトカインの関与を示唆している。千田ら⁹⁾はサ症例に自己免疫疾患合併，自己抗体陽性症例を報告し，自己抗体消長がサ症病態と一致し，遷延性病変を持つ例が多くみられた。一方岩田ら¹⁰⁾はサ症とシェーグレン症候群の合併例を検討しているが，その発症が比較的同時期に認められていることに注目し，両疾患は共通の抗原により合併してくる可能性，シェーグレン症候群により障害された組織から別の抗原が提示され，サ症が発症する可能性を推測している。サ症と自己免疫性肝炎合併例として，サ症と原発性胆汁性肝硬変合併例²⁾が報告されている。

今回我々はMCTD，自己免疫性肝炎に合併したサ症を経験した。日本でMCTDとサ症の合併例¹¹⁻¹³⁾の報告があるが，稀であり，本例も貴重な合併例である。

結論

MCTD，自己免疫性肝炎の治療経過中にサルコイドーシスを発症した1例を経験したので報告した。膠原病との合併はシェーグレン症候群をはじめ散見されるが，MCTDとの報告は希である。膠原病，サ症の両疾患の病態は免疫学的に関連がある可能性があり，今後とも研究を重ねて行く必要がある。

謝辞

本稿を終えるにあたり，本症例の病理所見につき貴重なご意見をいただきました日赤医療センター病理部武村民子先生に深謝致します。

引用文献

- 1) 立花暉夫，竹中雅彦，井上義一，他：大阪地区サルコイドーシス症例の合併症に関する検討。日サ会誌 2004; 24: 31-35.
- 2) Sharma Om P: Sarcoidosis and autoimmunity. In: Sharma OP: Sarcoidosis: Clinical management. Butterworth, London, 1984: 175-178.
- 3) Wisenhutter CW, Sharma Om P: Is sarcoidosis an autoimmune disease? Report of four cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1979; 9: 124-144.
- 4) Enzenauer RJ, West SG: Sarcoidosis in autoimmune disease. Semin Arthritis Rheum 1992; 22: 1-17.
- 5) Magiapan G, Hance AJ: Mycobacteria and sarcoidosis. Sarcoidosis 1995; 12: 20-37.
- 6) 本間日臣: サルコイドーシスの発生機序に関する研究—感染論的立場からの基礎的研究。豊倉康夫他編，難病の発生機構，東京大学出版会，東京，1981; 245-304.
- 7) Ishige I, Usui Y, Takemura T. et al: Quantitative PCR of mycobacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-123.
- 8) 福家 聡，山口悦郎，牧田比呂仁，他：一次性Sjögren症候群を合併したサルコイドーシスの一例—文献例の集計も含めて—日呼吸会誌 2002; 40: 686-691.
- 9) 千田金吾，佐藤篤彦，安田和雅，他：自己抗体が検出されたサルコイドーシス症の臨床的考察。日胸疾患誌 1989; 27: 194-199.
- 10) 岩田洋平，臼田俊和，小寺雅也，他：Sarcoidosis Sjögren症候群の合併について—2例報告と発症時期についての検討—日皮会誌 2003; 113: 1117-1126.
- 11) 石井昌子，斉田俊明，北郷 修: Mixed connective tissue diseaseに皮下型サルコイドーシスを合併し，さらに直腸癌とその所属リンパ節のsarcoid反応を認めた1例。日皮会誌 1984; 94: 1446.
- 12) 五十嵐敦之，大塚藤男，石橋康正，他: MCTDに合併したサルコイドーシスの1例。皮膚臨床 1987; 29: 279-284.
- 13) Mizumoto M, Adachi YO, Chihara J, et al: A case of mixed

