□ 症 例 報 告

無症候性原発性胆汁性肝硬変と3種類のM蛋白血症
(IgA κ , IgA λ , IgG λ)を合併した
Sjögren 症候群の1例

伊 東 俊 夫・北 嶋 直 人・木 下 芳 一
稲 留 哲 也・福 崎 恒

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (5) : 601~609, 1994.

**Sjögren's syndrome associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis,
three M-components : a case report**

Itoh T, Kitajima N, Kinoshita Y,
Inadome T and Fukuzaki H

Department of Internal Medicine, Miki City Hospital

[Summary]

We report a rare case of Sjögren's syndrome associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis, three M-components and orthopathy. A 69-year-old woman visited our hospital for the examination of the swelling of ankle and wrist joints which lasted for 20 years. She was admitted for further examination in September 1990. She complained xerostomia and ophthalmological examination revealed superficial keratoconjunctival erosion. She didn't complain of skin itching. Heberden's nodules were also noted on the finger joints. Laboratory data on admission showed elevation of serum transaminase and alkaline phosphatase, and leucine aminopeptidase. Rheumatoid factors and antinuclear antibody were both positive. Positive antimitochondrial antibody test was $\times 80$. Anti-smooth muscle antibody was negative. Serum IgG, A and M were 1,755 mg/dl, 2,134 mg/dl and 200 mg/dl, respectively. Cellulose acetate electrophoresis of the serum demonstrated M components in the γ -region. Immuno-electrophoresis of the serum showed the presence of IgA κ and IgA λ . High-sensitivity immunofixation electrophoresis showed the presence of IgA κ , IgA λ and IgG λ monoclonal proteins in the serum. Bence-Jones protein was negative. In the sternal bone marrow, there was 9.6% plasma cells. Sialography demonstrated globular findings, or stage II according to Rubin-and Holt's criteria. Lip biopsy demonstrated mild lymphoplasmocytic

infiltration, or grade I according to Greenspan's focus score criteria. Liver biopsy demonstrated stage II according to Sheuer's criteria. These diseases were supposed to be originated from the same immunological background.

Key words : primary biliary cirrhosis,
Sjögren's syndrome,
three M-components

【概 要】

無症候性原発性胆汁性肝硬変, 3つのM蛋白血症, 変形性関節症を合併した Sjögren 症候群の1例を報告する。69歳, 女性。約20年前より肘関節, 手関節の腫脹を認め, 平成2年9月本院入院。時に口腔内乾燥感を自覚。皮膚掻痒感なし。両手指関節にヘバーデン結節を認めた。乾燥性角結膜炎を認めた。GOT, GPT, ALP, LAPの増加を認めた。RAテスト(+), 抗核抗体×40 (homogenous), 抗ミトコンドリア抗体×80, 抗平滑筋抗体(-), IgG 1,755 mg/dl, IgA 2,134 mg/dl, IgM 200 mg/dl。血清蛋白分画にてγ領域にMピークを認め, 免疫電気泳動法にてIgA (κ) (λ)。尿B-J蛋白(-)。免疫固定法にてIgAκ, IgAλ, IgGλ, 尿B-J蛋白(-)。骨髓形質細胞9.6%。ガム試験9 ml/10分。唾液腺造影ではRubin-Holt分類 stage II。下口唇生検ではGreenspan's focus分類 grade I。肝生検ではSheuer分類 PBC stage IIであった。これらは共通の免疫異常が背景にあり, 発症したものと考えられ, 興味深い。

I. はじめに

Sjögren 症候群は涙腺, 唾液腺などの外分泌腺を系統的に侵し, その他の臓器にもしばしば病変がみられる自己免疫性疾患であり, しばしばリンパ増殖性疾患の合併があり, 時にM蛋白血症を合併するとされている。原発性胆汁性肝硬変(PBC)は肝内の胆管上皮細胞が自己免疫機序により障害され, 肝内胆汁うっ滞をきたす疾患で, その約15%に他の自己免疫疾患を合併し, まれにM蛋白を合併するとされている。

今回, 私たちは原発性胆汁性肝硬変, 3種類のM蛋白血症(IgAκ, IgAλ, IgGλ)を合併した Sjögren 症候群例を経験したので, 報告する。

II. 症 例

患 者: 69歳, 女性。

主 訴: 肝機能障害の精査。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 20歳時急性虫垂炎手術。

現病歴: 約20年前より両手のDIP関節の疼痛, 腫脹を認め, 本院を受診し, 変形性関節症として加療を受けていたが, 改善したためにその後放置していた。今回, 平成2年5月頃より再び両足関節・手のDIP関節の疼痛・腫脹が出現し, 本院整形外科を受診。その

際, 肝機能障害を指摘され, 平成2年9月中旬精査目的にて本院内科に入院となった。経過中, 皮膚掻痒感には自覚していないが, 時に口腔内乾燥感を自覚することがあった。

現 症: 意識明瞭。体格中等度。栄養良。血圧132/80 mmHg, 脈拍80/分, 整。口腔内は乾燥し, 虫歯を多数認めた。皮膚は特に異常なし。表在性リンパ節は触知せず。心・肺に特に異常なし。肝・脾腫大なし。両手のDIP関節にヘバーデン結節を認めた。下肢に浮腫を認めなかった。神経学的所見には異常を認めなかった。

入院時検査成績(表1, 表2): 軽度の貧血と白血球数, 血小板数の減少を認めた。GOT, GPTが軽度増加し, ALP, LAPの中等度の増加を認めた。各種肝炎ウイルス検査に関しては特に異常を認めなかった。腹部エコー検査, 腹部CT検査では軽度の脾腫を認める以外, 肝・胆道系には異常を認めなかった。免疫血液学的検査では血清蛋白分画(図1)でγグロブリン領域は2つのMピークを認め, 血清IgAが2,134 mg/dlと増加を認めた。抗核抗体は40倍と弱陽性で, homogeneous patternを呈していた。抗ミトコンドリア抗体は80倍と陽性であった。抗ミトコンドリア抗体分画¹⁾ではA分画, B分画は陰性であったが, C分画は16倍陽性であった。抗平滑筋抗体は

表 2 入院時検査成績 (2)

TP	8.6 g/dl	[末梢血]	
Al	48.2 %	OKT 3	70.3 %
$\alpha 1$ -G1	2.8 %	OKT 4	49.2 %
$\alpha 2$ -G1	7.3 %	OKT 8	25.4 %
β -G1	8.2 %	OKT4/OKT8	1.94
γ -G1	33.5 %	B (smIg)	35.0 %
CRP	0.4 mg/dl	OKIa1	63.8 %
RA	(+)		
RAHA	160	[胸骨骨髓像]	
ASLO	30 U	NCC	17.9 万
IgG	1755 mg/dl	MgK	31
IgA	2134 mg/dl	骨髓芽球	0.6 %
IgM	200 mg/dl	好中球系	43.6 %
IgE	25 U/ml	好酸球系	1.6 %
IgD	<0.8 mg/dl	好塩基球系	0.0 %
抗核抗体	$\times 40$ (H)	リンパ球系	12.0 %
LE細胞/テスト	(-) / (-)	単球系	4.0 %
抗SS-A/B抗体	(-) / (-)	赤芽球系	27.6 %
抗ミトコンドリア抗体	$\times 80$	細網細胞	0.4 %
抗平滑筋抗体	(-)	形質細胞	9.6 %
血清免疫複合体(C1q-Ab)	14.2 μ g/ml		
血清免疫複合体(C3d-Ab)	3.8 μ g/ml	ガム試験 (10分)	9 ml
血清粘度 10RPM	1.530 CP		
20RPM	1.455 CP	シルマー試験 R	13 mm
50RPM	1.434 CP	L	18 mm
マイクロゾームT	$<\times 100$		
サイロイド T	$<\times 100$		

を認め、またクッパー細胞の腫大と増生, spotty necrosisを少数認め、PBCとして矛盾せず、Scheuer分類のstage IIと考えられた。

以上より、本症例を無症候性原発性胆汁性肝硬変、変形性関節症と3種類のM蛋白血症を合併した Sjögren 症候群と診断した。

経過：その後、特に変化はなく、経過良好である。

III. 考 案

Sjögren 症候群は涙腺・唾液腺などの外分泌腺を系統的に侵し、その他の臓器にもしばしば病変がみられる自己免疫性疾患である。経過中に pseudolymphoma を経て、マクログロブリン血症や悪性リンパ腫などの B-cell 腫瘍へ移行する症例もあることから、prelymphomatous state の1つとしても注目されている²⁾。Sjögren 症候群にM蛋白血症を合併する例は数%に認められるとされ、本邦では40数例の報告があり^{3,4)}、IgG型、IgA型のnon-M型が多いのに対し

て、外国ではIgM型が多いとされ、人種的差異があるとされている^{4,5)}。

一方、PBCは1950年にAhrenによって提唱され、小葉間胆管障害に起因する慢性肝内胆汁うっ滞症候群であり、抗ミトコンドリア抗体などの自己抗体の出現をともない、肝内胆管上皮細胞を標的とする自己免疫疾患と考えられている。近年、診断技術の進歩にともない、asymptomatic PBCの段階での診断例が増え、symptomatic PBCに比べて予後良好とされている。PBCは他の自己免疫疾患を合併することがあり、特にSjögren 症候群との合併が多く、3~100%と報告されている。この管構造を中心とした重複型の自己免疫性慢性炎症がなぜ起こるのかは現在不明であるが、Sjögren 症候群に肝機能障害を認める際にはPBCの合併を念頭に置く必要があると思われる。本症例の場合、乾燥症状を認め、ガム試験で唾液分泌の低下を認め、乾燥性角結膜炎があり、抗核抗体陽性、sialographyでstage IIであり、厚生省Sjögren 症候群の診断基準を満たし、Sjögren 症候群と診断した。一方、

図 2 血清免疫電気泳動像
IgA (κ), IgA (λ) のM蛋白を認める。

図 3 血清免疫固定法像
IgA (κ), IgA (λ), IgG (λ) の3つのM蛋白を認める。

図 4 Sialography 像
globular findings を認める。

図 5 エコー下肝生検組織像
グリソン鞘にリンパ球浸潤，細胆管の増生と軽度の空胞化，クッパー細胞の腫大，増生
と spotty necrosis を少数認める。(ヘマトキシリン・エオジン染色，×100)

GOT, GPT の軽度増加, ALP, LAP の中等度の増加があり，抗ミトコンドリア抗体陽性で，肝生検で PBC に矛盾しない組織像を示し，厚生省 PBC の診断基準を満たしていたので，PBC と診断した。

ところで，本症例は血清中に 3 つの M 蛋白を合併しており，興味深い。Sjögren 症候群では前述のごとく，M 蛋白血症を数％に合併するとされているが，一方 PBC では M 蛋白血症の合併はわずかに 0.6～1.8％

にみられるにすぎない⁸⁾。多発性骨髄腫の合併例の報告は数例みられる⁶⁻⁸⁾。

今までに 3 つの M 蛋白血症を認めた例は 20 例にすぎないが，そのうち，悪性リンパ腫は 4 例，多発性骨髄腫 3 例で，リンパ増殖性疾患が多く，組織所見としてリンパ球系細胞と形質細胞の混在している例が多いとされている。また，light 鎖は λ 鎖より κ 鎖が多いようである (表 3)。複数の M 蛋白の出現する症例に

表 3 3 つ以上のM蛋白血症の報告例

報告者	年齢	性別	臨床診断	M蛋白の種類	BJP	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	文献
1. Stoop	1962	女	重症免疫不全症	IgGκ, IgGκ, IgGλ	—	?	?	?	Pediatrics 29: 97-104, 1962
2. Jensen	1967	52 男	M蛋白血症	IgGκ, IgAκ, IgMλ	—	1260	660	110	Scand J Haemat 4: 485-488, 1967
3. Kaboth	1968	64 男	肝脾腫	IgGκ, IgGλ, IgAλ, IgMλ	κ, λ	?	?	?	Verh Dtsch Ges Inn Med 74: 469-472, 1968
4. Sanders	1969	64 女	lymphadenopathy	IgGκ, IgAκ, IgMκ	κ	770	810	5700	Am J Med 47: 43-59, 1969
5. Harnested	1970	?	macroglobulinemia	IgMκ, IgMλ	?	?	?	?	Immunochimistry 7: 899-915, 1970
6. Otto	1972	?	multiple myeloma	IgGκ, IgGκ, IgAκ	—	?	?	?	Haematologia 6: 471-487, 1972
7. Otto	1972	?	multiple myeloma	IgGκ, IgAκ, IgAκ	κ	?	?	?	Haematologia 6: 471-487, 1972
8. Penn	1972	?	?	IgG1κ, IgA2λ, IgMλ	?	?	?	?	J Immunol 107: 928-929, 1972
9. 吉川	1973	** 女	重症複合免疫不全症	IgG1κ, IgA2κ, IgM?	?	146	250	23	臨床免疫 5: 769-775, 1973
10. Pruzanski	1974	62 女	macroglobulinemia- multiple myeloma	IgG4κ, IgMκ, IgMκ	κ	5800	80	>10000	Am J Med 57: 259-266, 1974
11. Bouvet	1974	69 男	multiple myeloma	IgGκ, IgGκ, IgAλ	?	1280	450	?	Immunology 27: 1095-1101, 1974
12. Grubb	1975	86 男	悪性リンパ腫	IgG1κ, IgA1κ, IgMκ	?	3500	400	6000	Proc Nat Acad Sci 72: 4115-4118, 1975
13. Fair	1978	?	?	IgG1κ, IgG2κ, IgG2κ	?	?	?	?	Contemp Top Mol Immunol 7: 51-93, 1978
14. Krueger	1979	66 女	悪性リンパ腫	IgGκ, IgAκ, IgMκ	?	610	325	4650	Eur J Immunol 9: 602-606, 1979
15. Sibille	1979	31 男	M.Histiocytosis	IgGκ, IgGκ, IgM?	?	?	?	?	La Nouvel Pres Med 7: 1352, 1979
16. 星崎	1982	62 女	悪性リンパ腫	IgGκ, IgMκ, IgMλ	?	5448	245	1291	日本血液学会雑誌 45: 38-46, 1982
17. 星野	1985	74 女	multiple myeloma	IgGκ, IgAλ, IgMλ	κ	3010	210	235	衛生検査 34: 289-293, 1985
18. Ray	1986	50 男	AIDS	IgGκ, IgGλ, IgMκ	κ	2030	220	1920	Clin Chem 32: 205-206, 1986
19. 藤田	1991	64 女	悪性リンパ腫	IgGκ, IgAκ, IgMκ	κ	1020	1900	1140	臨床血液 33: 384-389, 1991
20. 伊東	1994	69 女	Sjögren症候群	IgGλ, IgAκ, IgAλ	—	1755	2134	200	

* 生後3ヶ月

** 生後7ヶ月

において、その産生細胞の起源を知ることは極めて重要である。可能性としては、1) M蛋白を産生する複数のクローンが存在する、2) 単一のクローンが3種類のM蛋白を産生する、3) 単一のクローンが前駆細胞として存在し、それが分化して3種類のM蛋白を産生する、などが考えられる。Costeaら¹⁰⁾やBouvetら¹¹⁾は多発性骨髄腫例で、Sandersら¹²⁾は悪性リンパ腫例で、Hopper¹³⁾はマクログロブリン血症例で、2種類の免疫グロブリンが同一の細胞から産生していたと報告した。一方、Preud'homeら¹⁴⁾、Bjerrumら¹⁵⁾はマクログロブリン血症例で、Guarnerら¹⁶⁾は悪性リンパ腫の症例で複数の免疫グロブリンが複数の細胞から産生していたと報告している。本症例の場合、胸骨骨髓穿刺検査にて、形質細胞が軽度増加していたが、特に異形性はなく、それらの細胞には形態的には特に差は認められず、免疫組織染色ではM蛋白の産生細胞

を証明できなかった。

IV. 結 語

無症候性原発性胆汁性肝硬変、3つのM蛋白血症(IgA κ , IgA λ , IgG λ)と変形性関節症をともなったSjögren症候群の1例を報告した。これらは共通の免疫異常が背景にあり、発症したと考えられる。また、本症例のような3種類のM蛋白血症を認める場合、悪性リンパ腫のようなB細胞腫瘍との関係が興味深く、今後どのように推移するのか注意深い観察が必要である。

本報告にあたり、ご協力いただいた金沢大学第2病理学教室 中沼安二教授、市立西脇病院口腔外科 谷垣信吾先生、県立成人病センター内科 中川俊太郎先生、中央検査部 大川二郎先生に深謝の意を表します。

文 献

- 1) Miyachi, K., Watanabe, S., Yamashiki, M., Hiwatashi, T., Ichida, F.: Precipitating antimitochondrial antibodies in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastro.*, 79: 704~709, 1984.
- 2) Talal, N., Bunim, J.J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am. J. M.*, 36: 529~540, 1964.
- 3) Sugai, S., Shimizu, S., Tachibana, J., Sawada, M., Hirose, Y., Takiguchi, T., Konda, S.: Monoclonal gammopathies in patients with Sjögren's syndrome. *Jpn. J. Med.*, 27: 2~9, 1988.
- 4) 菅井 進: 日本人シェーグレン症候群(SS)とM蛋白血症報告集, 第3回シェーグレン症候群研究会, 1992.
- 5) 菅井 進・清水史郎・紺田 進: 単クローン性形質細胞増多症とその周辺疾患. *日臨免誌*, 12: 487~491, 1989.
- 6) 藤井 浩・弥重博巳: 無症候性原発性胆汁性肝硬変を併発したIgG- λ 型骨髄腫症例. *臨床血液*, 30: 1886~1891, 1989.
- 7) Culp, K.S., Fleming, C.R., Duffy, J. et al.: Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo. Clin. Proc.*, 57: 365~370, 1982.
- 8) Kaneko, H., Endo, T., Saitoh, H., Katsuta, Y., Aramaki, T., Hayakawa, H.: Primary biliary associated with multiple myeloma. *Internal Medicine*, 32: 802~805, 1993.
- 9) 佐々木博・井上恭一・樋口清博・他: 原発性胆汁性肝硬変の全国的統計. *肝胆脾*, 23: 171~178, 1982.
- 10) Costea, M., Yakulis, V.J., Libnoch, J.A. et al.: Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subjects and one cell line. *Am. J. Med.*, 43: 630~635, 1967.
- 11) Bouvet, J.P., Buffe, D., Oriol, R. et al.: Two myeloma globulins IgG 1- κ and IgG 1- λ , from a single patient (Im). *Immunol.*, 27: 1095~1101, 1975.
- 12) Sanders, J.H., Fahey, J.L., Finegold, I. et al.: Multiple anomalous immunoglobulins. *Am. J. Med.*, 47: 43~59, 1969.
- 13) Hopper, J.E.: Comparative studies on monotypic IgM-L and IgG-L from an individual patient. *Blood*, 50: 203~211, 1977.
- 14) Preud'home, J.L., Seligmann, M.: Surface bound immunoglobulins as a cell marker in

- human lymphoproliferative diseases. Blood, 40 : 777~794, 1972.
- 15) Bjerrum, O.J., Weeke, B. : Two M components (γ GK and γ ML) in different cells of the same patients. Scand. J. Haematol., 5 : 215~234, 1968.
- 16) Guarner, J., Garth, E.A., Victor, H.N. et al. : Biclonal gammopathy (IgG κ and IgG λ) in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 110 : 445~448, 1986.
-