□ 症 例 報 告

肝 inflammatory pseudotumor を合併した シェーグレン症候群の 1 例

細 川 歩・高 橋 裕 樹
赤 池 淳・奥 田 博 介・村 上 理 絵 子
川 人 由 美 子・得 能 徹 也・牧 口 祐 介
坂 本 裕 史・日 野 田 裕 治・今 井 浩 三

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (5) : 226~233, 1998.

A case of Sjögren's syndrome associated with inflammatory pseudotumor of the liver

Ayumu Hosokawa, Hiroki Takahashi
Jun Akaike, Hiroyuki Okuda, Rieko Murakami
Yumiko Kawahito, Tetsuya Tokuno, Yusuke Makiguchi,
Hirofumi Sakamoto, Yuji Hinoda and Kohzoh Imai

First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

【Summary】

A 71-year-old man had noticed a dry sensation in the mouth with swelling of bilateral parotid glands in 1988. He was given a diagnosis of Sjögren's syndrome (SS) on the basis of characteristic findings of sialography and a minor salivary gland biopsy. He was admitted to our department in February 1995 because of general fatigue of 2 month's duration. Laboratory data showed both positive anti-SSA and anti-SSB antibodies, liver dysfunction, hypoalbuminemia, and thrombocytopenia. Abdominal CT and MRI demonstrated a 2-cm intrahepatic mass (S 6) with enhanced areas at the periphery. The liver biopsy yielded fragments from the intrahepatic mass and hepatic parenchyma. The former was composed of plasma cells, lymphocytes, and histiocytes, compatible with the diagnosis of inflammatory pseudotumor of the liver. The pathological diagnosis of the latter specimen was primary biliary cirrhosis, although antimitochondrial antibody was negative. The intrahepatic mass gradually decreased in size without treatment. Inflammatory pseudotumor is considered to be a benign inflammatory condition simulating a neoplasm and the possibility of an autoim-

mune reaction is suggested on the basis of etiology. This is the first report of an inflammatory pseudotumor associated with Sjögren's syndrome developing in the liver. The inflammatory pseudotumor should be considered as a possible diagnosis in cases where the tumor is embedded in the liver.

Key words : inflammatory pseudotumor,
Sjögren's syndrome,
primary biliary cirrhosis,
liver,
male

【概 要】

症例は 71 歳, 男性. 1988 年耳下腺腫脹・乾燥症状を自覚し, 唾液腺造影・生検の結果からシェーグレン症候群 (SS) と診断された. 1995 年 2 月から全身倦怠感が出現し, 同年 4 月当科入院となった. 抗 SS-A・SS-B 抗体陽性, 肝障害と低アルブミン血症, 血小板減少がみられ, また腹部 CT・MRI にて肝 S6 に辺縁に増強効果を有する径 2 cm の占拠性病変が認められた. 肝生検組織上, 肝 S6 の病変に形質細胞・リンパ球と組織球の浸潤を認め, 肝炎症性偽腫瘍 (IPT) と診断した. また非腫瘍部は抗ミトコンドリア抗体は陰性であるが, 原発性胆汁性肝硬変に一致する組織像であった. 無治療にて経過をみたところ, 肝 IPT の縮小を認めた. IPT はその発生に自己免疫反応の関与も示唆される炎症性腫瘍類似病変であるが, SS に合併した肝 IPT の報告は本例が第一例目である. 肝占拠性病変の鑑別において, IPT も念頭におくべき疾患のひとつと考えられた.

I. はじめに

シェーグレン症候群 (以下 SS) は主に涙腺・唾液腺を侵す臓器特異的な慢性炎症性疾患であるが, 血清学的には著明な高ガンマグロブリン血症や多彩な自己抗体を示し, また種々の腺外病変の合併を認めるなどの全身性自己免疫疾患としての性格も有している. また悪性リンパ腫や偽リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の合併率が高いことでも知られている¹⁾.

今回われわれは, 抗ミトコンドリア抗体 (以下 AMA) 陰性原発性胆汁性肝硬変 (以下 PBC) を有する男性 SS 患者において, 肝炎症性偽腫瘍 (以下 IPT) の合併を認めた一例を経験した. IPT は偽リンパ腫と異なり, その発生に自己免疫反応の関与も示唆される炎症性腫瘍類似病変であり, これまで SS では側脳室脈絡叢由来の IPT の合併が報告されているが, 肝 IPT の合併例は本例が初めてである. SS 患者において, 肝に認められる腫瘍性病変の鑑別を考える上で貴重な症例であり, また肝 IPT の発生機序に関する考察を含めて報告する.

II. 症 例

症 例: 71 歳, 男性, 無職 (元管理職).

主 訴: 全身倦怠感, 労作時呼吸困難.

既往歴: 25 歳時 左鎖骨骨折.

69 歳時 一過性脳虚血発作.

家族歴: 特記すべき事なし.

嗜好歴: 喫煙 15 本/日, 50 歳時から飲酒なし.

現病歴: 1988 年両側耳下腺腫脹を主訴に当院耳鼻科を受診, 眼・口の乾燥症状と小唾液腺生検組織・唾液腺造影での apple tree 像 (図 1), 抗 SS-A・SS-B 抗体陽性から SS と診断された. 1993 年 6 月に初めて軽度の肝機能障害を指摘され, 当科を受診したが, 特に自覚症状もなく無治療にて経過観察されていた. 1995 年 2 月頃から全身倦怠感が出現し, また胆道系酵素の上昇を主体とした肝機能障害が持続していることから, 精査加療目的にて同年 4 月当科入院となった. なお, 経過中掻痒感・黄疸, レイノー症状はみられていない.

入院時現症: 身長 157 cm, 体重 64 kg, 血圧 150/88 mmHg, 脈拍 68/分, 整. 体温 36.5°C. 眼球結膜に黄疸なく, 眼瞼結膜に貧血なし. 口腔・舌は著明に

図1 唾液腺造影・小唾液腺生検組織像 (1988年シェーグレン症候群診断時)

- (a) 大小不同の点状・斑状陰影を耳下腺内にびまん性に認める。
 (b) (HE染色, $\times 100$) 導管周囲に多数の単核細胞浸潤を認める。

乾燥し、鶏卵大の弾性硬・圧痛のない両側耳下腺の腫脹を認める。表在リンパ節を触知せず、甲状腺は軽度腫脹・弾性硬であった。胸部聴診上、両側下肺野にVelcroラ音を聴取する。右肋骨弓下に肝を1横指触知するも、脾腫はなし。手掌紅斑を認め、手指・前腕に皮膚硬化はない。下肢に軽度の圧痕を伴う浮腫をみる。神経学的異常所見はなし。

入院時検査 (表1): 一般検血では軽度の白血球減少、血小板減少を呈し、生化学ではアルブミン2.8 g/dl, ChE 159 IU/lと低下, トランスアミナーゼは正常範囲内であるが, ALP 219 IU/l, γ -GT 124 IU/lと胆道系酵素の軽度上昇を認めた。ICGは15分値25%と上昇していた。赤沈は軽度亢進し、血清反応ではIgG 2352 mg/dl, γ グロブリン28.5%と高ガンマグロブリン血症を示し、自己抗体は抗核抗体陽性 (discrete speckled型), 抗SS-A抗体16倍, 抗SS-B抗体8倍, 抗セントロメア抗体 (以下ACA) 1280倍, AMA・抗平滑筋抗体は陰性, 血清補体価も正常であった。肝炎ウイルスマーカーはHB抗原・抗体, HCV抗体いずれも陰性, 抗サイログロブリン抗体が陽性で, TSHの軽度上昇を認めたが, FT3・FT4は正常であった。検尿では軽度の蛋白尿 (0.55 g/日) と顕微鏡的血尿を認め, CCrは52.7 ml/分と低下していた。

入院後経過: 胆道系酵素主体の肝機能障害が持続し

ていることに加え、血小板減少、低アルブミン血症、ChE低値からAMAは陰性であるがPBCを疑った。腹部CTでは軽度の脾腫をみたが、肝表面は平滑で画像上肝硬変の所見は得られなかった。しかし肝S6に径2 cmのlow density area (以下SOL)を認め、造影CTでSOLは早期相で辺縁が造影され、後期相でむしろ減弱する傾向が観察された (図2 ab)。腹部エコーでも同部位に弱いモザイクパターンを有するSOLを認めたが、ドップラーエコーではSOL内に血流は観察されなかった。腹部MRI上、T1強調像で低信号、T2強調像・Gd-DTPA造影でSOL辺縁に造影効果をみた (図3 ab)。Gaシンチグラムでは両側耳下腺に著明な集積を認めるものの、肝S6に陽性所見は得られなかった。血管造影でも腫瘍部の濃染像や血管の圧排所見はみられず、各種画像診断にて確定診断が困難なため、同年5月S6のSOLに対するtarget biopsyとともに肝生検を施行した。

肝非腫瘍部は組織学的に炎症細胞浸潤によるグリソン鞘の拡大と線維化、および細胆管の増生を呈しており、典型的な慢性非化膿性肉芽腫性胆管炎の像は認められなかったが、PBCに矛盾しない組織像であり、Scheuer分類のstage II相当と考えられた (図4 a)。なお、胆管周囲のperiductal fibrosisは認められなかった。またS6のSOLからの生検組織では、肝細胞は完全に脱落しており、比較的粗な結合組織の中に形

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry		Serology		Immunological			
WBC	3600/ μ l	TP	6.3g/dl	CRP	0.33mg/dl	ANF	(2+ : discrete speckle)		
Neutro	54%	Alb	2.8g/dl	IgG	2352mg/dl	RF	130IU/ml		
Lymph	32%	TTT	9.3M-U	IgA	449mg/dl	aDNA Ab	4.1IU/ml		
Mono	12%	ZTT	20.7K-U	IgM	170mg/dl	aSmAb	(-)		
RBC	4.23 $\times 10^6$ / μ l	T-bil	0.4mg/dl	CH 50	40.2U/ml	aRNP Ab	(-)		
Hb	14.5 g/dl	AST	24IU/L	HBsAg	(-)	aScl-70	(-)		
Plt	88 $\times 10^3$ / μ l	ALT	11IU/L	HBs Ab	(-)	aSS-A Ab	16 $\times$		
ESR	35 mm	LDH	348IU/L	HCV Ab(3 rd)	(-)	aSS-B Ab	8 $\times$		
Urinalysis		ALP	219IU/L	EBV VCA IgG	160 $\times$	ACA	1280 $\times$		
		γ -GTP	124IU/L	EBV VCA IgM	<10 $\times$	a β 2 GPI	(-)		
		ChE	159IU/L	EBV EBNA	nd *	AMA	(-)		
		BUN	7mg/dl	HTLV-1	(-)	AMA 2	(-)		
pH	7.0	Cr	0.9mg/l	Respiratory function		ASMA	(-)		
protein	(2+ : 0.55 g/day)	Na	145mEq/L			TGHA	102400 $\times$		
sugar	(-)	K	2.7mEq/L			%VC	79.5%	MCHA	(-)
sediment		Cl	106mEq/L			FEV 1.0%	60.5%	Coombs	(-)
RBC	5-6/hpf	TC	145mg/dl	%DLCO	89.9%	PAIgG	70.3ng/10 ⁷ cells		
WBC	2-3/hpf	TG	92mg/dl	Blood gas analysis		Thyroid function			
Cast	np	FBS	96mg/dl						
24 hrCCr	52.7 ml/min								
HLA typing				PaO ₂	78.6Torr	TSH	4.67mU/ml		
				PaCO ₂	37.8Torr	FT 3	4.39pg/ml		
				pH	7.426	FT 4	0.95ng/ml		
A(2,26)B(61,)C(10,)DR(9,11)									

*EBV EBNA は非特異的反応のため測定不能

質細胞と小リンパ球の浸潤、およびリポフスチンを含んだ組織球を認め、肝 IPT に一致する組織像と考えられた (図 4 bc)。

呼吸機能検査では%VC 79.5%, FEV1% 60.5% と混合性換気障害を認め、胸部 CT 上、両肺の軽度の気腫性変化と下葉主体の honeycomb appearance がみられた。肺気腫と SS の肺病変と考えられる間質性肺炎が労作時呼吸困難の原因と考えられた。また甲状腺機能は正常であったが、抗甲状腺抗体が陽性であり、甲状腺エコーにても甲状腺腫が確認され、subclinical な橋本病の存在が確認された。

以上より、本例を間質性肺炎、橋本病、および AMA 陰性 PBC と肝 IPT を合併した男性の SS 例と診断した。また中等度の腎機能障害の存在と尿所見から腎病変も強く疑われたが、本人の同意が得られず腎生検は施行できなかった。

入院当初みられた全身倦怠感入院中の安静により消失し、また下腿の浮腫と低 K 血症はスピロノラクトンの短期間の使用と血清アルブミン値の上昇により、速やかな回復をみた。胆道系酵素の上昇傾向はみられないことから、ウルソデスオキシコール酸 (300 mg/

日)の投与を開始し、同年 6 月退院となり、以後外来にて経過観察となった。1996 年 1 月に施行した腹部 CT で肝 S 6 の IPT は径 1 cm 程度となり、自然退縮傾向を示しているが (図 3 d)、入院時と同程度の肝機能障害は持続しており、他の検査所見上も変化はみられていない。また 1997 年 3 月に 2 回目の肝生検を行い、前回と同様グリソン鞘への炎症細胞の集積と細胆管の増生を認めたが、線維化の伸展は確認されなかった。

III. 考 察

SS は涙腺・唾液腺を主たる障害臓器とする慢性炎症性疾患であるが、その基盤には B 細胞系のポリクローナルな活性化を含む自己免疫反応の存在が知られており、高率にリンパ増殖性疾患を合併することが知られている¹⁾。このうち悪性リンパ腫と炎症性増殖の境界病変として位置づけられる偽リンパ腫は、リンパ濾胞と多数の小リンパ球が結節性病変を形成しその腫瘍性性格が示唆されるものの、従来の顕微鏡観察や免疫染色を応用しても、クロナリティが証明できないリンパ腫類似病変であり、最近では MALT (mucosa-associated

図 2 腹部 CT

- (a) 入院時単純 CT (1995 年 4 月). 肝 S 6 に径 2 cm 大の SOL を認める.
 (b) 入院時造影 CT 早期相 (1995 年 4 月). SOL 辺縁に造影効果を認める.
 (c) 外来での造影 CT 早期相 (1996 年 1 月). 肝 S 6 の SOL の退縮傾向が観察される.

ated lymphoid tissue) リンパ腫との異同が議論されている。

一方, IPT は肺や眼窩, 脾, 胃などに発生する原因不明の腫瘍性病変であるが, 臨床経過から良性の炎症性腫瘍類似病変ととらえられている。Saltzstein が肺原発悪性リンパ腫の中から, 予後良好で悪性疾患とは一線を画するものとして偽リンパ腫を定義し, その

同義語として IPT をあげているが²⁾, 現在は明らかに異なった疾患概念と考えられている³⁾。

本例は SS の経過観察中に肝 IPT の合併を認めた症例であるが, 肝 IPT の報告は比較的稀で, 1996 年の時点で文献的には 57 例が報告されているにすぎない⁴⁾。発熱, 全身倦怠感や体重減少を契機に全身検索を受け, 肝の腫瘍性病変として発見されることが多

図 3 腹部 MRI (1996 年 5 月)

- (a) T2 強調像, 肝 S6 の SOL は低信号域であるが, 辺縁は高信号を呈している。
 (b) Gd-DTPA 造影像, SOL 辺縁に増強効果を認める。

い。血液検査所見は白血球増加, 赤沈亢進などの非特異的な炎症所見であり, 肝機能障害や黄疸は稀である。画像診断上, エコーではモザイクパターンの低エコー領域として描出され, 単純 CT では low density area であり, 造影効果はみられないか, 腫瘤の辺縁が enhance されることが多い⁵⁾。MRI に関しては報告は一致していないが, T1 で低信号, T2 では等信号ないし高信号で辺縁がやや高信号, Gd-DTPA でびまん性に造影される傾向がみられる^{6,7)}。血管造影では hypovascular であり, Ga シンチグラムでは hot lesion として検出される。いずれも非特異的な所見であり, 以前は原発性肝癌との鑑別が困難で確定診断のために開腹肝切除術を施行される症例が多かった。最近では肝生検が積極的に行われるようになり, 術前に診断される症例が増えつつあり, むしろ末梢型胆管細胞癌や慢性期の肝臓癌との識別が問題となっている⁸⁾。

病理組織学的には, 形質細胞を主体とする単核細胞浸潤像に加えて, 泡沫状組織球と間質の線維成分の増生がみられる。本邦報告例での肝 IPT の平均的な大きさは 5.6 cm⁹⁾ で, 本例では IPT に由来すると考えられる臨床症候や検査上の炎症所見は明らかではなかったが, これは本例の IPT が比較的小さかったことにも起因するかもしれない。本例の画像所見は従来の IPT の報告にほぼ一致するものであったが, MRI ではびまん性の造影効果が得られず, また Ga シンチで集積を認めなかった。肝 IPT は構成している細胞成分の多彩さに加えて, 時間的にも変化の大きい病変であり¹⁰⁾, このため症例ごとに画像所見が異なり, 各種

画像診断を総合的に解析する必要があると思われた。

肝 IPT の病因としては, 発熱や全身倦怠感などの全身症状の存在や, 胆道感染症の多い東南アジアやインドの居住歴・旅行歴を有する者での発症が目立つこと^{11,12)}, 病理組織学的に慢性肝臓癌との類似部分が見られることから, 何らかの感染が示唆されているが, 病変部から病原体は検出されていない¹³⁾。

一方, 自己免疫反応については, しばしば高ガンマグロブリン血症がみられることや, ステロイド剤投与が有効であった症例が報告されている¹⁴⁾ことから, その関与が示唆されている。一方, SS や PBC に合併した肝 IPT は我々が検索した限りでは本例が初めての報告であり, また他の膠原病との合併もみられず, 組織学的にも免疫複合体の沈着はなく, 本例での SS と肝 IPT の合併が偶然であった可能性も否定はできない。しかしながら, SS に関してはステロイド剤が奏功した左側脳室脈絡叢由来と考えられる IPT 合併例¹⁵⁾が報告されている。また IPT 自体は, 全身に空間・時間多発性に非特異性炎症による線維化を生じる multifocal fibrosclerosis の一病態と考えられ¹⁶⁾, IPT と後腹膜線維症との組織学的類似性が指摘されているが, この後腹膜線維症もしばしば自己免疫疾患を合併することが知られている¹⁷⁾。SS にみられる B 細胞系を主体とした過剰な免疫反応が肝 IPT の発生に何らかの関連を有している可能性が示唆され, 今後の症例の蓄積が待たれるところである。

なお, 本例の肝病変は AMA 陰性・ACA 陽性の PBC と考えられる。ACA は PBC 全体の 30% に陽

図 4 肝生検組織像

- (a) 非腫瘍部，グリソン鞘には単核細胞が著明で，細胆管の増生も認められる（HE 染色， $\times 100$ ）。
- (b) 肝 S6 の SOL。粗な結合組織の中に形質細胞を含む単核細胞の浸潤を認める。肝細胞は完全に脱落している（HE 染色， $\times 200$ ）。
- (c) 肝 S6 の SOL。リポフスチンを含む組織球を多数認める（HE 染色， $\times 200$ ）。

性となり，特に CREST 症候群との合併例¹⁸⁾や AMA 陰性例¹⁹⁾において陽性頻度が高いことが報告されている。本例では CREST 症候群合併例に高率に認められる HLA DR9 が陽性であったが，レイノー症状や手指硬化はみられず，CREST 症候群の合併は否定的であった。PBC における ACA の意義に関しては，PBC の軽症度を規定するとの考えもあり本例でも自覚症状および組織学的に肝病変の進行はみられてい

い。

肝 IPT は従来は腫瘍性病変との鑑別が困難なため，外科的に切除されることが多かったが，一般には予後良好な良性病変である。本例でも無治療にて縮小傾向をみており，今後肝生検で積極的に診断がなされた場合，基本的には経過観察で対応されるべき病変と考えられた。各種画像診断にて典型的なパターンを呈さない肝腫瘍性病変を認めた場合，肝 IPT も念頭におか

れるべき疾患と思われた。

文 献

- 1) Kassan, S.S., Thomas, T.L., Moutsopoulos, H.M. et al. : Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 89 : 888~892, 1978.
- 2) Saltzstein, S.L. : Pulmonary malignant lymphoma and pseudolymphomas : classification, therapy, and prognosis. *Cancer*, 16 : 928~955, 1962.
- 3) 高野康雄・尹 良紀・渡辺 浄・他2名 : 肝 inflammatory pseudotumor の1例. 病理と臨床, 6 : 347~351, 1988.
- 4) Uetsuji, S., Nakagawa, A., Kwon, A-H. et al. : Inflammatory pseudotumor of the liver : report of a case and review of the literature. *Surg. Today*, 26 : 517~521, 1996.
- 5) 山城研三・納富雄一・高田伸一・他3名 : 肝の inflammatory pseudotumor の1例. 日消誌, 88 : 2703~2708, 1991.
- 6) Ijuin, H., Ono, N., Koga, K. et al. : Inflammatory pseudotumor of the liver-MR imaging findings. *Kurume Med. J.*, 44 : 305~313, 1997.
- 7) Materne, R., Van Beers, B.E., Horsmans, Y. et al. : Inflammatory pseudotumor of the liver : MRI with mangafodipir trisodium. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 22 : 82~84, 1998.
- 8) Nam, K.J., Kang, H.K., Lim, J.H. : Inflammatory pseudotumor of the liver : CT and sonographic findings. *Am. J. Roentgenol.*, 167 : 485~487, 1996.
- 9) 岩本末治・牟礼 勉・角田 司 : 肝炎症性偽腫瘍. 別冊日本臨床 領域別症候群, 7 : 321~322, 1995.
- 10) Chen, K.T.K. : Inflammatory pseudotumor of the liver. *Hum. Pathol.*, 15 : 694~969, 1984.
- 11) Horiuchi, R., Uchida, T., Kojima, T. et al. : Inflammatory pseudotumor of the liver. Clinicopathologic study and review of the literature. *Cancer*, 65 : 1583~1590, 1990.
- 12) Gough, J., Chakrabarti, S. : Inflammatory pseudotumor of the liver in a patient with chronic sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 88 : 1452~1453, 1993.
- 13) Gollapudi, P., Chejfec, G., Zarling, E.J. : Spontaneous regression of hepatic pseudotumor. *Am. J. Gastroenterol.*, 87 : 214~217, 1992.
- 14) Anthony, P.P., Telesinghe, P.U. : Inflammatory pseudotumor of the liver. *J. Clin. Pathol.*, 39 : 761~768, 1986.
- 15) Chang, Y., Horoupian, D.S., Lane, B. et al. : Inflammatory pseudotumor of the choroid plexus in Sjögren's disease. *Neurosurgery*, 29 : 287~290, 1991.
- 16) Levine, M.R., Kaye, L., Mair, S. et al. : Multifocal fibrosclerosis. Report of a case of bilateral idiopathic sclerosing pseudotumor and retroperitoneal fibrosis. *Arch. Ophthalmol.*, 111 : 841~843, 1993.
- 17) 辻橋宏典・郡健二郎・八竹 直・他1名 : 眼窩偽腫瘍後発生した後腹膜線維症の1例. 泌尿紀要, 28 : 553~559, 1982.
- 18) 粕川禮司 : 原発性胆汁性肝硬変-CREST 症候群. 日臨免誌, 14 : 359~367, 1991.
- 19) 大浪更三・高橋昌宏・福井 愛・他7名 : シェーグレン症候群, 関節症状を契機に発見された抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症の1例. 日消誌, 92 : 259~263, 1995.