□ 症 例 報 告

MALT リンパ腫を合併した小児シェーグレン 症候群の 1 例

福本 由紀子・細井 創・川北 あゆみ^{1*}
山本 茂樹・秋岡 親司・日比 成美
松村 隆文・常盤 和明^{2*}・澤田 淳

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (1) : 49~56, 2000.

Sjögren's Syndrome with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) Lymphoma in a 13-Year-Old Girl: A Case Report

Yukiko Fukumoto, Hajime Hosoi, Ayumi Kawakita^{1*},
Shigeki Yamamoto, Shinji Akioka, Shigeyoshi Hibi,
Takafumi Matsumura, Kazuaki Tokiwa^{2*} and Tadashi Sawada

Department of Pediatrics, ^{1}Devision of Pediatrics and ^{2*}1 st Surgery,
Kyoto Chidren's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine*

【Summary】

We report A case of Sjögren's syndrome complicated with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) in childhood. Additionally, *Helicobacter pylori* infection into the gastric mucosa was highly suspected in this case. A 13-year-old girl suffering from multiple joint pain had received treatment as Juvenile Rheumatic Arthritis with no clinical improvement until introduction to our hospital. On admission to our hospital, high levels of serum anti-SSA and anti-SSB (80.2 and 16.1 holds, respectively) were detected. Minor salivary gland biopsy showed a typical histological finding for Sjögren's syndrome as infiltrating lymphocytes around the excretory ducts. Computed tomography and ⁶⁷Gallium scintigraphy showed a gastric tumor, and it was diagnosed as primary gastric B-cell MALT lymphoma by the histopathological findings. Additionally, *Helicobacter pylori* infection into the gastric mucosa was highly suspected. Recently it is emphasized that infection of *Helicobacter pylori* is related with gastric MALT lymphoma. There has been no reports of children who have Sjögren's syndrome associated with malignant lymphoma. Taken together, *Helicobacter pylori* infection superimposed with Sjögren's syndrome might acceler-

ate clinical course in our particular case.

Key words : MALT lymphoma,
Sjögren's syndrome,
Helicobacter pylori

【概 要】

我々は、小児シェーグレン症候群の発症早期から MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫を合併し、胃粘膜へのヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染が示唆された1例を経験したので報告する。症例は13歳女子で、平成9年3月より関節痛が出現し、若年性関節リウマチとして治療されていたが改善なく、同年9月に紹介入院となった。入院時、抗SS-A抗体80.2倍、抗SS-B抗体16.1倍と高値で、小唾液腺生検でシェーグレン症候群に特徴的な導管周囲のリンパ球の浸潤を認め、同症候群と診断した。さらに腹部CT、Gaシンチなどで腹部腫瘤を認め、生検の結果、胃原発のB細胞性MALTリンパ腫と診断された。摘出した胃粘膜からはヘリコバクター・ピロリの感染が示唆された。近年、胃悪性原発MALTリンパ腫の発生の引き金としてヘリコバクター・ピロリの感染が注目されている。シェーグレン症候群に悪性リンパ腫を合併することは知られているが、本例のように小児期に合併した報告はみられず、ヘリコバクター・ピロリの感染がその発症をさらに促進した可能性があり興味深い。

I. はじめに

シェーグレン症候群(以下Sjs)は、唾液腺、涙腺などの外分泌腺に慢性炎症を呈する自己免疫性疾患であり、その病態はリンパ増殖性疾患として理解されている^{1,2)}。Sjsは40~50歳代の中年女性に好発し、健常人に比べ43.8倍の高率で非ホジキン悪性リンパ腫を合併するといわれているが³⁾、Sjsの発症から数年の経過を経て併発するのがほとんどであり、これまで小児期に合併した報告はない。一方、近年、胃原発の非ホジキン悪性リンパ腫の一種である粘膜関連リンパ組織型B細胞性リンパ腫(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; MALToma, 以下MALToma)の発症に、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*, 以下H. pylori)の胃粘膜への感染が関与しているとの報告が相次いでいる⁴⁻⁶⁾。SjsのMALTomaの合併例の報告は中年期以降の症例のみであり、小児Sjsの発症早期からMALTomaを合併した本症例では、その発症にH. pyloriの関与が示唆されたので報告する。

II. 症 例

症 例: M. T, 13歳 女子。

主 訴: 多関節痛, 湿性咳嗽。

家族歴: 父方祖父が胃癌。膠原病はない。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴(図1): 平成9年3月に左肩関節痛が出現し、5月末には両手関節痛、両足・膝・股関節痛、跛行、朝のこわばりも出現した。近医にて若年性関節リウマチ(以下JRA)と診断され、7月15日より疾患修飾性抗リウマチ剤(disease modifying anti-rheumatic drug; DMARD)であるbucillamineやauranofin、非ステロイド系消炎剤(non-steroid anti-inflammatory drug; NSAID)の内服を開始した。その後咳嗽と発熱が出現し、マイコプラズマ肺炎としてマクロライド系抗生剤(エリスロマイシン)の投与を2週間受け、一旦解熱したが咳嗽は持続し、関節痛も悪化したため、8月29日当科に紹介入院となった。

入院時現症: 体温36.3°C、脈拍66/min、血圧128/80 mmHg。頬部・手掌に紅斑を認めるが、リウマトイド疹や皮下結節は認めず、齲歯、耳下腺や頸部リンパ節の腫脹、眼球や口腔の乾燥症状も認めなかった。咽頭は軽度発赤、左下肺で呼吸音が減弱していたが、ラ音は聴取せず、心音は整、雑音は聴取しなかった。腹部は平坦かつ軟で、肝脾腫は認めなかった。両側の肩・肘・手・股・膝・足の各関節、両側第1~3中手指節関節、顎関節に運動時痛を認め、開口障害を伴っていた。他覚的には両側の手・膝関節、両側第1~3中手指節関節、右第1~3・5近位指節関節、左第5近位指節関節の腫脹、両側膝関節の熱感を認めた。いず

図 1 臨床経過

bucillamine (DNARD), auranofin (DMARD: 金製剤), CPM (cyclophosphamide), VCR (vincristine), ADR (doxorubicin), Pred (prednisolone), PPI (proton-pump-inhibitor), AMPC (amoxicillin), CAM (clarithromycin)

表 1 入院時一般検査

WBC	7900/ μ l	TP	7.2 g/dl
Band	0.0%	Alb	47.9%
Seg	74.0%	α 1-glo	3.9%
Eos	1.0%	α 2-glo	12.1%
Lymph	25.0%	β -glo	10.7%
Mon	0.0%	γ -glo	25.4%
RBC	3.54 $\times$ 106/ μ l	A/G	0.9
Hb	9.1 g/dl	Fe	19 μ g/dl
MCV	79.5 fl	UIBC	287 μ g/dl
MCH	25.7 pg	TIBC	306 μ g/dl
PLTs	28.4 $\times$ 104/ μ l	LDH	181 IU/l
		GOT	20 IU/l
CRP	4.9 mg/dl	GPT	12 IU/l
ESR	133 mm/1 hr	BUN	16 mg/dl
		CRE	0.2 mg/dl

表 2 免疫学的検査

IgG	1830 mg/dl	C 3	67.9 mg/dl
IgA	342 mg/dl	C 4	23.8 mg/dl
IgM	235 mg/dl	CH 50	47.9 U/ml
RF	559 IU/ml (<15)		
RAHA	2560 倍 (<40)		
抗核抗体	40 倍 (<40)		
抗 DNA 抗体	160 倍 (<80)		
抗 SS-A 抗体	80.2 倍 (<7.0)		
抗 SS-B 抗体	16.1 倍 (<10.0)		
抗 RNP 抗体	<7.0 (<7.0)		
抗 Sm 抗体	<5.0 (<5.0)		
抗 Scl-70 抗体	<5.0 (<5.0)		
抗 Jol 抗体	<1.0 (<1.0)		

れの関節にも変形はなかった。

入院時検査所見: CRP 上昇, 血沈亢進, 高 γ -グロブリン血症, 軽度の小球性低色素性貧血を認めた (表 1)。免疫学的検査 (表 2) では IgG, IgM が軽度上昇を呈し, RF, RAHA, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体の上昇を認めた。また, 胸部単純 X 線では両下肺野の浸潤影, 左胸水貯留が認められた。血清マイコプラズマ抗体価の上昇は認められず, ツベルクリン反応は陰性であった。

入院後経過 (図 1): 6 週以上続く多関節炎を認め JRA の診断基準を満たし, 眼球や口腔の乾燥症状は

認めず, シルマーテストは陰性であったが, 小唾液腺生検にて導管周囲に 1 視野 50 個以上のリンパ球の浸潤を認めたことから (図 2), subclinical secondary Sjs と診断した。耳下腺造影は施行していない。入院後も DMARD であるオーラノフィン, NSAID による治療が続けたが, 臨床症状, 検査所見は軽快しなかった。肺炎に対する精査のために施行した胸部 CT (9 月 3 日) で, 偶然上腹部に腫瘤陰影を認め, 腹部造影 CT (図 3) では胃から臍頭部に径 4 cm の低エコー濃度で辺縁整の腫瘤陰影を認め, 肝の S 3 領域にも低エコー濃度の径 1 cm の腫瘤陰影と, 他に 2 個の腹部リンパ節腫大も認めた。同部は ^{67}Ga シンチにて

図 2 小唾液腺生検組織の HE 染色 (×200)

小葉内導管周囲に 50 個以上のリンパ球の浸潤を認める。腺房構造は保たれている。

図 3 最初の関節痛出現から 6 カ月後の腹部造影 CT 像

胃壁 (⇨) と肝の S3 領域 (→) に low density の腫瘤陰影を認める。

陽性であった。胃原発腫瘍を考え、10月1日に開腹手術を行ったところ胃体上部小弯側後壁に、胃内部に突出し中央に潰瘍を伴った弾性軟で径 5 cm の胃粘膜下腫瘍を認めた。同時に胃、脾周辺リンパ節腫大および肝 S3 領域の腫瘤 (径 1~2 cm) がみられた。病理

所見では胃粘膜下腫瘍、リンパ節のいずれの組織でも、大型で大小不同の異型細胞のびまん性増殖像を認め、核分裂像も多数みられた (図 4 A,B,C)。表面マーカー分析 (表 3) では CD 10, 19, 20 陽性が 90% 以上を占め、CD 3 が陰性であり、Igλ が約 90% 陽性を

図4 摘出した胃粘膜下腫瘍の病理所見 (HE 染色)

- A : 弱拡大では粘膜下層に腫瘍細胞を認めるが，病変は粘膜固有層にも存在している。
($\times 100$)
- B : 強拡大では starly sky 像といわれる核破片を貪食したマクロファージが認められる。
($\times 200$)
- C : 大型で大小不同の異型細胞のびまん性増殖像，核分裂像 (←) が認められる。
($\times 400$)

表 3 マーカー：胃周辺リンパ節

CD 5	6.1%	CD 56	24.3%
CD 10	88.0%	CD 3	10.4%
CD 19	93.1%	IgM	81.5%
CD 20	90.2%	Igκ	0.1%
CD 22	68.2%	Igλ	88.9%
CD 45	99.1%		
HLA-DR	94.1%		

示し、最終診断は胃粘膜下原発の高悪性度 B 細胞性 MALToma であった。術後、関節痛など自覚症状は急速に消退した。さらに、摘出した正常胃粘膜、潰瘍底、潰瘍壁でのウレアーゼテストが陽性であり H. pylori 感染が示唆されたため、術後より除菌療法（ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンを 7 日間内服）を開始した。1 カ月後に施行したウレアーゼテストは陰性となったものの、術後 10 日目に施行した腹部 CT にて脾周辺の腫瘍と肝の S3 領域の腫瘍の増大傾向と、S5 領域の新たな腫瘍陰影を認めた。そのため、除菌療法による MALToma のコントロールは不可能と判断し、京都府立医大 B 細胞性悪性リンパ腫に対するプロトコール (BLK 96)⁷⁾ に従い化学療法を開始したところ良好な反応が得られ、化学療法中は炎症所見、自己抗体は消失し、関節症状の再燃もみられなかった。治療終了後 16 カ月を経た現在、無病生存中である。

III. 考 察

Sjs は涙腺や唾液腺など外分泌腺へのリンパ球浸潤による機能障害を主体とした自己免疫性慢性炎症疾患で、特徴的症状は眼球や口腔の乾燥症状であり主に 40～50 歳代の中年女性に好発する。小児での発症は稀で、反復性耳下腺腫脹や関節症状を契機に発見されることもあるが、自覚的乾燥症状を欠くなど成人例とは異なる臨床像が認められる⁸⁻¹⁰⁾。

Sjs は、合併する膠原病の有無により、Primary Sjs と Secondary Sjs に分類され、また、それぞれが自覚的乾燥症状の有無により Clinical Sjs と Subclinical Sjs に分類される。本例は、乾燥症状を欠くものの、抗 SS-B 抗体の高値、小唾液腺への著しいリンパ球浸潤を認めたことから JRA に合併した、Subclinical Secondary Sjs と考えられ、入院前より見られていた関節炎、CRP 強陽性は JRA を合併していたためと思われる。また、頬部手掌の紅斑、関節炎、胸

水貯留、抗 DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性といった所見は、全身性エリテマトーデス（以下 SLE）の改訂アメリカリウマチ学会の分類予備基準¹¹⁾を満たしている。これらは Sjs 単独例においても認められる所見であり、また紅斑部の皮膚生検を施行しておらず確定診断には至らなかったが、本邦小児 Sjs に合併する膠原病の割合は SLE が 18.8%、RA あるいは JRA が 12.5%、MCTD が 12.5% という報告⁹⁾もあり、本症例も SLE、JRA 共に合併していた可能性は高い。

一方、Sjs では、リンパ増殖性疾患である非ホジキン悪性リンパ腫を健常者の 43.8 倍の頻度で合併すると報告されている⁹⁾。Sjs に合併する悪性リンパ腫としては MALToma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) をはじめ、monocytoid B-cell lymphoma, lymphoplasmacytoid lymphoma といった低悪性度の B 細胞性リンパ腫が報告されているが、いずれも形態学的に鑑別が困難なことが多い^{12,13)}。Sjs における悪性リンパ腫の発症機序としては、自己抗原の慢性刺激により T リンパ球からサイトカインが放出され、B リンパ球の増殖が起こり、低悪性度 B 細胞性リンパ腫を生じ、その後、サイトカイン非依存性となり悪性度の高いリンパ腫へ進展すると推察されている¹²⁻¹⁷⁾。したがって、Sjs と診断されてから NHL を発症するまでには比較的長期間（平均 6.5 年）を要すると考えられている^{13,16)}。実際、我々の調べた限りでも、Sjs の MALToma 合併例の報告は中年期以降の症例のみで、小児 Sjs に合併したという報告はみられない。

本症例は 13 歳の subclinical Sjs でありながら、発症からわずか 6 カ月という早期にすでに高悪性度の MALToma を合併していた。この原因の考察として、本例で MALToma の原発巣である胃粘膜下腫瘍の胃粘膜、潰瘍底より H. pylori の感染が示唆されたことは興味深い。近年、H. pylori の感染が胃原発の MALToma の発症に関与しているとの報告が相次いでいる⁴⁻⁶⁾。その発症機序は Sjs の MALToma 合併機序と同様で、H. pylori からの慢性刺激が原因と理解されている^{16,19)}。低悪性度の段階では H. pylori を除菌することにより MALToma が退縮するという事実は、除菌により T 細胞からのサイトカイン産生を阻止したことによると考えられているのである²⁰⁻²³⁾。本例では手術直後から除菌療法を試みたが反応は得られず、腹部リンパ節や肝転移巣は急速に増大し、予定を早めての化学療法を余儀なくされた。こ

のことは、本例の MALToma は既に高悪性度であり、サイトカイン非依存性に増殖していたためと考えられる。本例では、Sjs の持つリンパ腫高発症の母地に *H. pylori* 感染が重複し、リンパ腫発生を促進して、さらに、より悪性度の高いリンパ腫への進展を助長した可能性が考えられる。本例では胃粘膜下腫瘍摘出後に一時的に関節症状は著明に改善し、化学療法施行により自己抗体値も正常化している。今後、リンパ腫の再発なしに Sjs の再燃があるか、あるいは、もし

リンパ腫の再発があれば Sjs の再発もあり得るのかなど、病因論的にも大変興味深い。

本例は小児 Sjs に悪性リンパ腫 (MALToma) を合併した世界最初の報告である。Sjs を早期に診断しようという動向の中で、早期発見例をいかに治療すべきか、あるいは、*H. pylori* の感染の有無を含め、合併率の高い悪性リンパ腫の発症をいかに予防し、経過観察していくか、小児 Sjs の今後を考えていく上で大変興味深く、示唆に富む症例と考えられた。

文 献

- 菅井 進・清水史郎・紺田 進：シェーグレン症候群におけるリンパ系悪性腫瘍の発生。臨床免疫, 22 : 248~259, 1990.
- Schmid, U., Helborn, D., Lennert, K. : Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). Virchows. Archiv. A., 395 : 11~43, 1982.
- Kassan, S.T., Thomas, T.L., Moutsopoulos, H.M. et al. : Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann. Intern. Med., 89 : 888~892, 1978.
- Julie, P., Svein, H., Larissa, R. et al. : Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N. Engl. J. Med., 330 : 1267~1271, 1994.
- Per, A., Pirkko-Liisa, L., Tarja, R. et al. : Gastric lymphoma in an 11-year-old boy : A case report. Med. Pediatr. Oncol., 22 : 66~67, 1994.
- Uwe, B. : Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease in childhood. South. Med. J., 90 : 570~576, 1997.
- 日比成美：小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療, 真興交易, 貧血・出血傾向・白血病の診断と治療, 第1版, 真興交易 (株) 医書出版部, 東京, 1998, pp. 157~171.
- 小林一郎・石川信義・今野武律子・他1名：当科における小児 Sjögren 症候群の臨床的検討—本邦小児報告例と成人例の比較検討。日児誌, 93 : 2073~2078, 1989.
- 伊部正明・森 哲夫・横田俊平：小児 subclinical Sjögren 症候群の2例および本邦小児 Sjögren 症候群22例の臨床的検討—その早期診断について—。小児科, 34 : 533~539, 1993.
- Ostuni, P.A., Ianniello, A., Spriso, P. et al. : Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome ; report of 10 cases. Clinical and Experimental Rheumatol., 14 : 689~693, 1996.
- Tan, E.G., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al. : The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum., 25 : 1271~1277, 1982.
- Anaya, J.M., McGuff, H.S., Banks, P.M., : Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Semin. Arthritis Rheum., 25 : 337~346, 1996.
- Zufferey, P., Meyer, O.C., Grossin, M. : Primary Sjögren's syndrome and malignant lymphoma. Scand. J. Rheumatol., 24 : 342~345, 1995.
- 清水史郎・菅井 進：Sjögren 症候群への悪性腫瘍の合併。医学のあゆみ, 163 : 104~108, 1992.
- 林香予子・本告 匡・中村榮男・他4名：胃原発悪性リンパ腫の組織学的ならびに臨床病理学的検討。日消誌, 90 : 2985~2998, 1993.
- Peter, G.I. : Gastrointestinal lymphoma. Hum. Pathol., 25 : 1020~1029, 1994.
- Chan, J.K.C., Ng, C.S., Isaacson, P.G. : Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. Am. J. Pathol., 136 : 1153~1164, 1990.

- 18) Pavlidis, N.A., Drosos, A.A., Papadimitriou, C. et al. : Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Med. Pediatr. Oncol.*, 20 : 279~283, 1992.
- 19) 寺町紳二・尾内善四郎・常盤和明・他2名：急性腹症で発症した14歳 MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) の1例. *日小血会誌*, 10 : 113~116, 1996.
- 20) Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E. : The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 342 : 571~574, 1993.
- 21) Wotherspoon, A.C., Dpglioni, C., Diss, T.C. et al. : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 342 : 575~577, 1993.
- 22) Okazaki, K., Morita, M., Yamamoto, Y. : Gene rearrangements, *Helicobacter pylori*, and gastric MALT lymphoma. *Lancet*, 343 : 1636, 1994.
- 23) Ekkehard, B., Andreas, N., Burkhard, R. et al. : Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet*, 345 : 1592~1594, 1995.
-