□ 症 例 報 告

HCV 陽性のシェーグレン症候群に合併した Marginal zone リンパ腫の一部検例

江 幡 和 美

正 木 康 史・唐 澤 博 美・岡 田 順
金 昌 基・塚 正 彦*・小 川 法 良
和 野 雅 治・廣 瀬 優 子・菅 井 進

Jpn. J. Clin. Immun., 24 (4) : 160~167, 2001.

Marginal zone lymphoma associated with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection

Kazumi Ebata,

Yasufumi Masaki, Hiromi Karasawa, Jun Okada,
Chang Gi Kim, Masahiko Tsuka*, Noriyoshi Ogawa,
Yuji Wano, Yuko Hirose and Susumu Sugai

*Department of Hematology and Immunology, *Second department of Pathology,
Kanazawa Medical University*

【Summary】

A 64-year-old female was admitted in May 1997, because of salivary gland swelling. Histology of the right parotid gland revealed malignant lymphoma, diffuse medium-sized B-cell type, and she was treated with local radiotherapy and chemotherapy. She was re-hospitalized in April 1998, because of recurrence of lymphoma in the stomach and the sigmoid colon. She had splenomegaly and lymphadenopathy (neck and inguinal). Laboratory findings revealed marked elevation of rheumatoid factor and RNA of hepatitis C virus. A diagnosis of Sjögren's syndrome was made by dryness and the histological findings of labial biopsy. Marginal zone B-cell lymphoma mainly consisted of centrocyte-like cells and lymphoepithelial lesions, and CD 20 and IgM- κ were positive with immunohistochemical staining. Lymphoma involved the gut and spleen. We discuss the correlation of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome and HCV infection.

Key words : marginal zone lymphoma,
Sjögren's syndrome,
hepatitis C virus

【概 要】

症例は64歳、女性。1997年5月、両側耳下腺、顎下腺腫脹を認め、生検にて悪性リンパ腫、びまん性中細胞型、B細胞型と診断され、放射線療法、化学療法を施行された。98年4月、胃、S状結腸に再発し入院となった。脾臓を1横指触知し、両側頸部に1.5 cm各1個、両側鼠径部に1.5 cm各2個のリンパ節を触知した。RF、RAHAが高値であったが、その他の各種自己抗体は陰性であった。またHCV-RNAが陽性であった。唾液、涙液の分泌低下、口唇小唾液腺生検で導管周囲のリンパ球浸潤を認め、シェーグレン症候群と診断した。リンパ腫組織は形態的にcentrocyte-like cellが主体で、リンパ上皮性病変を認め、CD20、IgM- κ 陽性で、腸管と脾臓を中心に浸潤しているmarginal zoneリンパ腫と診断した。シェーグレン症候群と悪性リンパ腫、さらにHCVとの関係で興味深い症例であると考えられたので報告する。

I. はじめに

シェーグレン症候群(Sjögren's syndrome, 以下SjSと略す)は眼および口腔の乾燥を主徴とする自己免疫性の慢性炎症性疾患であるが、リンパ球浸潤が涙腺、唾液腺などの局所から、全身性におよび、ある患者群に悪性リンパ腫(malignant lymphoma, 以下MLと略す)を合併する疾患¹⁾として注目されている。またC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus, 以下HCVと略す)がSjS様の唾液腺炎をおこしうることが示され²⁾、さらにHCVとMLとの関係も示唆されている³⁾。我々はHCV陽性のSjSに耳下腺原発のMLを発症し、治療後に胃、大腸、脾臓等のリンパ節外臓器を中心に再発した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者: 64歳、女性。

主 訴: 下血。

既往歴: 37歳、子宮筋腫、56歳急性肝炎(詳細不明)、輸血歴なし。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 1997年5月14日左側聴力低下、口腔乾燥感、左側耳下腺から顎下腺にかけての腫脹を認め当院耳鼻咽喉科を受診した。上咽頭腫瘤および両側顎下腺腫大を認め、右顎下腺生検により非ホジキンリンパ腫、びまん性中細胞型、B細胞型と診断され、放射線療法(4320 cGy)、THP-COP療法を4コース施行された。以後外来にて経過観察されていた。この頃も口

腔内乾燥を自覚していたが、初診時以前の乾燥症状は不明である。1998年4月27日下血を認め上部、下部消化管内視鏡検査を施行したところ胃に多発性びらん、陥凹性病変、S状結腸に多発性隆起性病変、点状出血を認め、生検にて非ホジキンリンパ腫、びまん性中細胞型、B細胞型と診断され、化学療法を目的に同年5月11日当科へ転科となった。約2年間に10 kgの体重減少を認めた。発熱、盗汗は認めなかった。C型肝炎ウイルスに関してはこれまで検索されていなかった。

入院時身体所見: 身長142 cm、体重35 kg、体温36.9°C、血圧94/50 mmHg、脈拍80回/分整、呼吸数16回/分。眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜に黄疸なし。両耳下腺軽度腫脹あり。心音、呼吸音正常。腹部は平坦、軟で、肝腫大なし、脾臓を左季肋下に1横指触知した。腸雑音は正常。両側頸部に直径1.5 cmのリンパ節各1個を触知、両側鼠径部に直径1.5 cmのリンパ節各2個を触知した。いずれもやや軟、可動性良で圧痛なし。四肢に浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査成績(表1): CRP陽性で赤沈は亢進していた。血液学検査では、正球性正色素性貧血と白血球減少を認めた。血液生化学検査では、低蛋白血症とLDH増加を認めた。血清学検査ではIgMが軽度増加しており、免疫固定法でIgM- κ 型M蛋白(図1)を認めた。またRF 990 IU/ml、RAHA 81920倍と強陽性であったが抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体はいずれも陰性であった。HCV抗体およびHCV-RNAが陽性であった。胸骨骨髓穿刺の塗抹標本では

表 1 転科時検査成績

検尿		生化学		血清		骨髓穿刺	
蛋白	(-)	Na	139 mEq/l	IgG	1510 mg/dl	NCC	140200/ μ l
糖	(-)	K	3.6 mEq/l	IgA	350 mg/dl	Mgk	137.5/ μ l
潜血	(-)	Cl	105 mEq/l	IgM	358 mg/dl	M/E	4.6
便潜血	(+)	Ca	8.0 mg/dl	抗核抗体	(-)	Erythro.	14.0%
炎症反応		P	3.2 mg/dl	RF	990 IU/ml	Myelo.	64.4%
赤沈	75 mm/h	AST	26 U/l	RAHA	81920 倍	リンパ球に数個くびれの	
CRP	2.1 mg/dl	ALT	17 U/l	抗 SS-A 抗体	2.2 IU/ml (-)	ある細胞を認める。	
		γ -GTP	9 U/l	抗 SS-B 抗体	0.9 IU/ml (-)	リンパ節免疫染色	
血液		LDH	617 U/l	抗サイログロブリン価	100 倍	L 26	(+)
WBC	2910/ μ l	BUN	13 mg/dl	抗マイクロゾーム価	100 倍	MB-1	(+)
Band	0.5%	Cre	0.36 mg/dl	HBs-Ag	(-)	MT-1	(-)
Seg	60.5%	Fe	23 μ g/dl	HBs-Ab	3 $\times$ 2 ⁸ (+)	UCHL-1	(-)
Lymph	29.0%	TP	5.6 g/dl	HCV-Ab	48.8 倍 (+)	CD 5	(-)
Mono	9.0%	Alb	2.85 g/dl	HCV-RNA	5.8 $\times$ 10 ⁶ copy/ml	CD 10	(-)
Eos	1.0%	α 1	0.30 g/dl	sIL-2 R	1,420 U/ml	CD 23	(-)
Baso	0.0%	α 2	0.62 g/dl			IgM	(+)
RBC	310 $\times$ 10 ⁴ / μ l	β	0.55 g/dl	シルマーテスト	Rt. 9 mm, Lt. 6 mm	κ	(+)
Hb	8.5 g/dl	γ	1.26 g/dl	ガムテスト	1.9 ml/10 min	λ	(-)
Ht	27.3%			サクソンテスト	0.32 g/min		
Plt	19.9 $\times$ 10 ⁴ / μ l						
Retic.	50.0 %

図 1 血清免疫固定電気泳動パターン。IgM および κ にバンドを認める。

明らかな悪性リンパ腫の浸潤とは同定できなかったものの、腸骨骨髓生検にて悪性リンパ腫の浸潤を巣状に認めた。胸骨骨髓の表面マーカーでは有意な所見は認められなかった。ガムテストとサクソンテストで高度の唾液分泌低下を認めた。シルマーテストでは軽度の涙液分泌低下を認めたが、乾燥性角結膜炎は認められなかった。唾液腺シンチグラフィでは60分で口腔内排泄が認められず、grade 3.0で、MRシアログラフィーでは、左側は耳下腺内に2mm以上の貯留像を認めStage 3、右側は耳下腺管が描出されStage 1であった。

病理組織学的検査：

口唇小唾液腺生検：導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤（Focus score 1.7）と腺房の萎縮を認めたが、明らかなリンパ上皮性病変は認めなかった。免疫染色でCD20が陽性であったが、免疫グロブリンは単クローン性（IgM- κ ）に陽性とはならなかった。

初発時の顎下腺組織（図2）：著明なリンパ球浸潤による腺構造の破壊を認め、免疫染色でCD20が陽性であった。

初発時のリンパ節組織（図2）：いわゆる“monocytoid B cell”を認め、一部にdutcher bodyを有する細胞や形質細胞への分化を認めた。免疫染色でCD20が陽性、IgM- κ が陽性であった。CD5、CD25は腫瘍細胞には陰性であった。

胃粘膜生検組織（図3）：病的細胞の集簇を認め、CD20が陽性であった。ヘリコバクターピロリは陰性であった。

S状結腸粘膜生検組織（図3）：病的細胞の集簇を認め、およびリンパ上皮性病変を認め、CD20が陽性であった。

経過：SjSに合併したmarginal zone B cell lymphoma, CS IV Bと診断し、少量VP療法（VP-16 50 mg/day×18日、PSL 60 mg/day×14日以後漸減）を、施行した。消化管病変および表在リンパ節の縮小を認め、部分寛解の状態で6月30日退院となった。外来にてVP-16 25 mg/dayで経過観察されていたが、再び全身リンパ節腫脹が進行したため1998年11月20日当科第2回入院となった。以後入退院を繰り返し、VEPA/FEPP（VCR, CPM, PSL, ADM/VDS, VP-16, PSL, PCZ）、MECP（CBDCA, VP-16, MIT, PSL）療法、CBDCA, VP-16, PSLの少量24時間点滴療法、EPOCH（VP-16, ADM, VCR, PSL, CPM）療法を行うもいずれも効果は一

時的であった。この間、MLの病勢に伴って、右肺中葉の無気肺を繰り返した。口腔乾燥症状はほぼ変わらず続いていたが、眼乾燥症状は経過を通じて軽度であった。下血は少量ずつ毎日認めていた。貧血が続き輸血を繰り返した。1999年8月下旬より肛門周囲膿瘍、および右中下肺野の肺炎を併発し、同年10月16日永眠された。

剖検所見：両側耳下腺、顎下腺は著明に萎縮していた。MLの病変を、胃、S状結腸、小腸、両側腎、右肺中葉気管支、右肺中葉、および全身リンパ節（後胸骨、腹部大動脈傍、両側鼠径、胃噴門部、小弯側）に認めた。その他、気管支肺炎の像を認めた。胃の病変は食道胃接合部から胃角部にかけて広がっていた。組織学的には、胃、大腸、小腸、腎、気管支、顎下腺、リンパ節、さらに口唇小唾液腺のいずれにも腫瘍の浸潤が認められた。腫瘍細胞は1998年4月の時点と比べると、N/C比がより大きくなり、blasticであった。免疫染色ではCD20およびIgM- κ が陽性であった。口唇小唾液腺についてはSjS様のリンパ球浸潤がみられる部位と、リンパ腫が浸潤している部位とが認められた（図4）。明らかな肝炎の所見は認めなかった。

III. 考 察

SjSは、Talalらの報告以来リンパ増殖性疾患の合併がよく知られ⁴⁾、MLは43.8倍の危険率で発症しやすいとされている⁵⁾。SjSから発症するMLは、唾液腺、涙腺などの局所の自己免疫反応を基盤としておこるMALT（mucosa-associated lymphoid tissue）リンパ腫が多く、これは上皮細胞の化生と増殖を伴い上皮細胞間にリンパ球の浸潤がみられるリンパ上皮性病変（lymphoepithelial lesion；LEL）を母体として発症していることが示唆されている⁶⁾。MALTリンパ腫は主にB細胞に由来し、Issacsonらによりcentrocyte-like（CCL）細胞としての形態的特徴を有することが示され、REAL分類にmarginal zone B-cell lymphomaとして位置付けられた⁷⁾。CCL細胞は1) 中型でやや胞体が広く、核に切れ込みを有し核網の濃いスタンダードタイプの細胞の他に、2) monocytoid B細胞、3) 芽球様細胞、4) 形質細胞など、多様性がある。組織学的特徴としては1) 腫瘍リンパ球は導管上皮間に浸潤してリンパ上皮性病変を形成する。2) 腫瘍リンパ球が反応性濾胞をとりかこんでcolonizationの像を示す。3) CD5陰性、CD10陰

図 2 A～D 初発時の顎下腺組織

- A : HE 染色 リンパ腫細胞の浸潤による腺構造の破壊を認める。
 B : CD 20 染色 CD 20 陽性のリンパ腫細胞が導管上皮細胞間に浸潤しているリンパ上皮性病変を認める。
 C : CD 20 染色 CD 20 陽性のリンパ腫細胞を認める。
 D : CD 45 RO 染色 リンパ腫細胞は CD 45 RO は陰性である。
 E, F 初発時のリンパ節組織
 E : HE 染色 monocytoid B 細胞の増殖を認める。
 F : HE 染色 一部に Dutcher body を有し、形質細胞への分化を認める。

A	B
C	D
E	F

性, CD 20 陽性, CD 23 陰性, CD 25 陽性, IgM 陽性, bcl-2 プロト癌遺伝子の再構成は見られないなどである⁸⁾。

本症例は顎下腺にはじまり, 胃, 腸管, 脾臓への MALT リンパ腫に特徴的な転移パターンを示している。また組織学的にも, リンパ腫細胞は CCL 細胞としての形態的特徴を有し, LEL を認め, 免疫組織染

色において CD 20, IgM- κ が陽性であることから, marginal zone B-cell lymphoma の典型例であるといえる。再発後治療抵抗性となり, 気管支, 腎にまで病変が進展した。剖検時のリンパ腫細胞は 98 年 4 月の再発時と比べると, 若干形態が変化してきており, 経過中により悪性度をましてきたものと考えられた。

本症例では ML 発症時, SjS があったかどうかは問

図 3 A：胃内視鏡所見，多発性びらんを認める。
 B：胃生検組織，HE 染色 リンパ腫細胞がびまん性に増殖している。
 C：大腸内視鏡所見，S 状結腸に多発性隆起性病変を認める。
 D：S 状結腸生検組織，HE 染色 リンパ上皮性病変を認める。

A	B
C	D

題となる。以前に放射線治療が行われたこと，ドライアイの確定診断がないことが問題となり，リンパ腫発症時口渇を訴えてはいたものの，SjS の検索はなされていなかった。また，リンパ腫発症時以前は乾燥症状に関する記憶に乏しく不明である。しかし再発時の口唇小唾液腺生検にてリンパ球浸潤があったことは，放射線治療には関係なく，SjS として診断に矛盾しないと考えられた。また，口唇小唾液腺の浸潤細胞は CD20 陽性の B リンパ球ではあったが，腫瘍細胞に特異的な IgM- κ の単クローン性は示さず，腫瘍細胞の浸潤による腺組織の破壊は否定的である。

RAHA 81920 倍は，ML が産生する蛋白が IgM- κ でその一部が血清中に分泌され，これが RF 活性を有しているとの推論ができる⁹⁾。

また本例は HCV 抗体および HCV-RNA が陽性であった。1992 年に Haddad らは，慢性 C 型肝炎患者の 57% に SjS 類似の唾液腺炎を認めたと報告し²⁾，

その後も同様の報告が相次いでいる¹⁰⁻¹²⁾。小池らは，HCV エンベロープ遺伝子トランスジェニックマウスに SjS 類似の唾液腺炎の合併を報告し，HCV が SjS のような免疫異常をひき起こしうることを証明している¹³⁾。また疫学的検討から ML 例において，HCV 感染が高率にみられたとする報告が相次いでいる¹⁴⁻¹⁶⁾。Silvestri らは，B 細胞性 ML の 9% に HCV 抗体が陽性で，相対危険度は 3.24 であったと報告している¹⁴⁾。HCV は肝細胞のほかに耳下腺上皮細胞，mixed cryoglobulinemia 患者の血管内皮細胞，末梢血および骨髓の T，B 細胞中などにも見出されている。Sansanno らは，12 例の HCV 陽性の mixed cryoglobulinemia 患者に ML を合併した症例で，HCV がリンパ球に感染して reactive から low grade ML を発症すると報告している¹⁷⁾。この報告では HCV を in situ hybridization で検討しているが，リンパ腫細胞に HCV の強いシグナルを認めず，周囲

図 4 剖検時の口唇小唾液腺組織
A, B: 導管周囲のリンパ球浸潤を認める。
C, D: リンパ腫細胞の浸潤を認める。

A	B
C	D

の小リンパ球にシグナルを認めたとしている。HCV がリンパ球の腫瘍化にどのように関与するかは未だ明らかではない。本例においても HCV が SjS の発症、さらに ML の発症に関与した可能性も考えられる。その点で、本例は典型的な症例であるが、本邦ではこのような症例の報告例が欧米に比して少ない。人種間の差があり本当に少ない可能性と、本邦では ML 症例は主に血液内科医が診療するために SjS に関し十分な検索が行われていない可能性とがある。そのため、本例のような症例を更に蓄積し検討する必要がある。

る。

IV. 結 語

SjS 患者に顎下腺原発の marginal zone リンパ腫を合併した一部検例を報告した。本例は RF, HCV 抗体価が強陽性を呈し、血清中に IgM- κ 型 M 蛋白を認めた。再発時に表在リンパ節、脾、胃、S 状結腸、骨髓への浸潤を認め、さらに剖検時に気管支、口唇小唾液腺への浸潤を認めた。HCV, SjS, ML との関連で興味深い症例と思われ報告した。

文 献

- 1) 菅井 進・正木康史：シェーグレン症候群と悪性リンパ腫。リウマチ科 20：487～496, 1998.
- 2) Haddad, J., Deny, P., Munz-Gothel, C., et al.: Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet. 339: 321～323, 1992.
- 3) 和泉 透：“C 型肝炎と肝外病変” C 型肝炎ウイルスと悪性リンパ腫。肝胆膵 35: 27～33, 1997.
- 4) Talal, N., Bunim, J.J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am. J. Med. 36: 529～540, 1964.
- 5) Kassn, S.S., Thomas, T.L., Moutsopoulos, H. M., et al.: Increased risk of lymphoma in

- sicca syndrome. *Ann. intern. Med.* 87 : 888~892, 1978.
- 6) Schmid, U., Helbron, D., Lennert, K., et al. : Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialoadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchow Arch (A)* 395 : 11, 1982.
- 7) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., et al. : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84 : 1361~1392, 1994.
- 8) 菅井 進 : 自己免疫疾患と悪性腫瘍の接点—Sjogren 症候群のリンパ腫をモデルとして. *日本内科学会雑誌* 88 : 2032~2039, 1999.
- 9) Susumu, S., Shiro, S., Junko, T., et al. : A high incidence of rheumatoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum and in lymphoma cells in patients with Sjögren's syndrome. *J. Autoimmunity* 2 : 471~476, 1989.
- 10) Pawlotsky, J.M., Ben, Yahia, M., Andre, C., et al. : Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : A prospective case-control study. *Hepatology* 19 : 841~848, 1994.
- 11) Pirisi, M., Scott, C., Ferraccioli, G., et al. : Mild sialadenitis : A common finding in patients with hepatitis C virus infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 29 : 940~942, 1994.
- 12) Rodriguez-Cuartero, A., Garcia-Vera, E., Gomez-Cerro, A., : Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Infection* 22 : 415~416, 1994.
- 13) Koike, K., Moriya, K., Ishibashi, K., et al. : Sialadenitis histologically resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94 : 233~236, 1997.
- 14) Silvestri, F., Pipan, C., Barillari, G., et al. : Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 87 : 4296~4301, 1996.
- 15) Izumi, T., Sasaki, R., Miura, Y., et al. : Primary hepatosplenic lymphoma : association with hepatitis C virus infection. *Blood* 87 : 5380~5381, 1996.
- 16) De Vita, S., Sacco, C., Sansonno, D. : Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 90 : 776~782, 1997.
- 17) Sansonno, D., De Vita, S., Cornacchiulo, V., et al. : Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patient with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 88 : 4638~4645, 1996.
-