(平成10年12月4日受付)
(平成10年12月24日受理)

膠原病とリンパ網内系疾患

佐々木哲雄

横浜市立大学医学部皮膚科学講座

Collagen diseases and lymphoreticular disorders

Tetsuo Sasaki

Department of Dermatology, Yokohama City University
School of Medicine

Collagen diseases are autoimmune diseases which are prone to be associated with lymphoreticular disorders. Reports on such association with each collagen disease are outlined in this review. Hemophagocytic syndrome and B cell lymphoma seem to be most frequently associated with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, respectively. Increase of non-Hodgkin's lymphoma has been shown in patients with rheumatoid arthritis, but not with systemic sclerosis or dermatomyositis/polymyositis. It appears most likely that chronic dysregulation of immune system in collagen diseases leads to proliferation of lymphoreticular system. It should be noted that lymphomas have been observed during immunosuppressive therapy for collagen diseases. More specific treatments for each collagen disease are expected to prevent abnormal proliferation of lymphoreticular system.

Key words collagen disease, lymphoreticular disorder, lymphoma, hemophagocytic syndrome, virus

はじめに

膠原病は結合組織と血管を病変の主座とし、自己抗体を高頻度に伴う多臓器性の慢性難治性疾患で、いわゆる自己免疫疾患と考えられている。自己免疫疾患に悪性リンパ腫を初めとするリンパ網内系疾患が併発しやすい事はよく知られている事実であり、その機序として、自己免疫疾患における免疫系の慢性的不均衡性、両疾患発症に共通する病因の存在(遺伝要因やウイルスなど)、治療薬(免疫抑制剤など)による悪性リンパ腫の発症などが考えられている。本稿では各膠原病に併発するリンパ網内系疾患の報告を総括し、展望を試みる。なお、膠原病による反応性リンパ節病変については、他著¹⁾に詳細に述べられているので除いた。

全身性エリテマトーデス (SLE)

血球貪食症候群を呈する報告が最も多いが、これについては次項で述べる。リンパ性白血病、Hodgkin病、非Hodgkinリンパ腫²⁾、原発性脳リンパ腫³⁾、原発性脾リンパ腫⁴⁾、悪性組織球症⁵⁾、成人T細胞白血病(ATL)⁶⁾、組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)⁷⁾などの合併がSLEで報告されている。

ATLはC型レトロウイルスであるHTLV-I感染が原因であるが、HTLV-Iが自己免疫疾患発症に関与している可能性とATL細胞(helper/inducer T cell)の機能により自己免疫疾患が誘発される可能性が考えられる。ATLに合併する自己免疫疾患は多様であり、特定の疾患との関係は認められない⁸⁾。

円板状エリテマトーデス (DLE) 皮疹に一致して T 細胞リンパ腫が生じた例 (SLE の所見はなし) も報告されている⁹⁾が、著者らも極めてまれな事例と述べている。なお、菌状肉肉症と臨床的に類似した慢性皮膚エリテマトーデスの症例報告もあるが、その後同著者らは381名の皮膚 T 細胞リンパ腫患者における血清抗核抗体の検討では陽性率の上昇はみられなかったと報告している⁹⁾。

血球貪食症候群 hemophagocytic syndrome (HPS)

HPS は、高熱、皮疹、肝脾腫、DICなどを主症状とし、骨髓中の血球貪食組織球を特徴とする症候群で、基礎疾患として腫瘍、感染症、膠原病などがある¹⁰⁾。従来、悪性組織球症と診断されてきた症例の多くが悪性リンパ腫に伴う HPS であることが明らかにされている。感染症に伴う HPS としては virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) がよく知られている。SLE、若年性関節リウマチ、関節リウマチ¹¹⁾、全身性強皮症に伴った HPS、SLE にみられた VAHS の報告がある。SLE に伴う HPS で感染症がなくステロイドに反応良好な型は、acute lupus hemophagocytic syndrome として区別する報告¹²⁾もある。

HPS 患者 (10例中4例が T 細胞リンパ腫、1例が SLE、2例が AIDS) の皮膚病変としては、脂肪織炎と出血斑がそれぞれ7例と6例と高率にみられたとする報告¹³⁾もあり、脂肪織炎が特に注目される。従来、cytotoxic histiocytic panniculitis (CHP) と報告された症例には T 細胞 (まれに B 細胞) リンパ腫やウイルス (EB ウイルスが最多) 感染に伴う例が多いが、何ら基礎疾患を認めない例や全身症状を伴わない例まで含まれている¹⁴⁾。一方、皮下組織に原発限局性で脂肪織炎に類似する T 細胞リンパ腫が最近報告され、1994年の Revised European-American classification of lymphoid neoplasms (REAL 分類)¹⁵⁾では subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma (SPTL) と分類された。23例の SPTL の検討では、14例 (61%) に赤血球貪食像が認められ、9例が HPS を呈し、死亡14例中8例において HPS に伴う合併症が死因と考えられている¹⁶⁾。

いずれにしても、HPS における貪食組織球は、腫瘍性あるいはウイルス感染に反応した T リンパ球に刺激されたものであり、HPS の臨床像は増殖した T リンパ球や反応性貪食組織球によって産生され

たサイトカインによるものと考えられる¹³⁾。リンパ腫細胞が産生するリンフォカインは phagocytosis-inducing factor とも呼ばれている¹⁶⁾。

皮膚筋炎 (DM)・多発性筋炎 (PM)

Hidano ら¹⁷⁾のアンケートによる集計では、637名の DM 患者のうち171名に計181の悪性腫瘍の合併があり、うちリンパ腫/白血病は6件である。Cal-len¹⁸⁾によると DM に合併した悪性腫瘍329件中20件がリンパ腫/白血病とされている。このように DM/PM 患者では癌の合併が高頻度に見られるが、悪性リンパ腫の頻度の明らかな上昇はないようである。白血病 (ATL⁶⁾を含む)、Hodgkin 病、true histiocytic lymphoma¹⁹⁾、悪性組織球症²⁰⁾、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、multicentric reticulohistiocytosis (MR)²¹⁾などの合併が報告されている。われわれの経験した B 細胞リンパ腫を合併し死亡した DM の2例を簡単に紹介する。

症例1：76歳女。平成5年4月中旬から、顔面など全身に痒痒性皮疹が出現し5月12日当科初診。6月から四肢筋力低下、嚥下困難、発声障害出現。血清 CK、アルドラーゼ高値。組織学的にも皮膚筋炎と診断し入院。ステロイド内服中の9月上旬から血小板が減少し、LDH が上昇し、9月14日骨髓穿刺にて CD20陽性異型細胞を多数認め、24日の腹部 CT で上腹部リンパ節の腫大と著明な脾腫を認めた。9月27日、DIC を併発し死亡。DM 発症から全経過5カ月であった。

症例2：62歳女。平成6年7月、腹部に皮疹が出現、徐々に四肢体幹に拡大。10月から微熱、関節痛、12月から顔面四肢に浮腫、四肢近位筋の筋力低下出現し、平成7年1月当科初診。血清 CK、アルドラーゼ高値、皮膚・筋生検、筋電図所見も含め DM と診断。4月、胃限局性の B 細胞リンパ腫が発見されたが、HCV 陽性の肝硬変合併のため放射線療法施行。DIC 併発し6月29日死亡。DM 発症から全経過1年であった。

全身性強皮症 (SSc)

Mayo Clinic の SSc 2141名中66名に内臓悪性腫瘍合併を認め、リンパ腫/白血病は10名で、乳癌16名、子宮癌12名に次いで多いとの報告²²⁾がある。本邦からも496名の SSc 患者の疫学調査が報告されており、悪性腫瘍合併は肺癌13名、乳癌の次に悪性リ

ンパ腫が多いと記されているが、残念ながら症例数の記載はない²³⁾。ATL 合併例^{6),24)}、IBL 様T細胞リンパ腫を発症した例、T細胞リンパ腫の合併例²⁵⁾などが報告されている。Medsger²⁶⁾は免疫抑制薬の投与を受けた SSc 患者26名中に急性骨髄性白血病1例、組織球性リンパ腫2例を認めており、免疫抑制薬により腫瘍発生の危険性が増している可能性を指摘している。

SSc+Sjögren 症候群 (SS) に MR を併発した例²⁷⁾も報告されている。なお、MR には前述の DM との合併²¹⁾、後述する一次性 SS との合併²⁸⁾、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性甲状腺疾患との合併の報告²⁹⁾もあり、これらの合併は偶発ではなく自己免疫機序が考えられる。SSc+SS 患者で B 細胞リンパ腫併発例もある³⁰⁾。

Sjögren 症候群 (SS)

SS 患者は高率に悪性リンパ腫を発症し、高悪性群の B 細胞リンパ腫が多いとされているが、low-grade MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫も多く、また T 細胞リンパ腫の報告もある。菅井³⁰⁾の悪性リンパ腫を合併した SS15例 (一次性11例, SSc 1例, 関節リウマチ 3例) の報告では、Hodgkin 病1例、非 Hodgkin リンパ腫14例 (B:T=13:1) で、大唾液腺または甲状腺に局限する MALT リンパ腫3例、唾液腺から発症しリンパ節に及んだと考えられる例4例、リンパ節または節外から発症したと考えられる例7例である。唾液腺 MALT リンパ腫は SS の myoepithelial sialadenitis に生ずるが、3~18年に渡る経時的生検組織の PCR 解析で、最初の耳下腺生検とリンパ腫に進展時の生検から同一単クローンの存続 (悪性化) を確認した報告³¹⁾もみられる。SS では M 蛋白血症も多く、自己抗体産生クローンが刺激され分裂を繰り返すことが oncogene の活性化につながる一方、免疫機構の障害が単クローン化、悪性化をコントロールできないことも要因と考えられている。一次性 SS 患者に続発した耳下腺 T-cell rich B-cell lymphoma³²⁾、耳下腺 T-cell rich histiocyte-rich B-cell lymphoma³³⁾も報告されている。前述の ATL⁶⁾、MR²⁸⁾との合併の報告もある。

慢性関節リウマチ (RA)

RA 患者においては非 Hodgkin リンパ腫の発症が有意に高いとする報告^{34),35)}が多く、免疫抑制療

法後の RA 患者ではさらに高率であるとされている³⁵⁾。HPS 合併例¹¹⁾、RA+SS 患者で B 細胞リンパ腫³⁰⁾、Hodgkin 病³⁰⁾をそれぞれ合併した例、15年の経過を有する RA 患者に発症した B 細胞リンパ腫 (diffuse large-cell) で、重篤な T 細胞機能不全と EB ウイルス持続感染を認めた例³⁶⁾、T-cell rich B-cell lymphoma の合併例³²⁾がそれぞれ報告されている。

膠原病類縁疾患

リウマチ性多発筋痛症と非 Hodgkin リンパ腫の合併患者で、後に急性リンパ芽球性白血病を発症した症例が報告されている³⁷⁾。リウマチ性多発筋痛症様症状を呈し M 蛋白血症を伴った5名で、1名は急性骨髄芽球性白血病、2名は早期の骨髄腫、1名はマクログロブリン血症と診断された例が報告されている³⁸⁾。発熱を伴う対称性多関節炎を主症状とした intravascular lymphoma の報告もあり、intravascular lymphoma は特に血管炎疾患群との鑑別上問題となることが指摘されている³⁹⁾。

膠原病で免疫抑制薬治療中に生じるリンパ腫

メソトレキセート (MTX) 療法を受けた RA 患者に生じたリンパ腫の報告が圧倒的に多い⁴⁰⁾が、MTX 治療を受けた DM⁴⁰⁾、シクロスポリンを使用した RA⁴¹⁾、アザチオプリンを投与された Crohn 病患者に生じたリンパ腫の報告⁴²⁾もある。これらのなかには EB ウイルス関連リンパ腫とされているものもある^{40),41)}。RA 患者でリンパ腫を生じる者のうち免疫抑制薬治療を受けている者は少数に過ぎないという指摘⁴³⁾もある。乾癬で MTX 療法中に EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患を発症した例の報告⁴⁴⁾もあり、RA などの膠原病や類縁疾患に限られた現象ではない。この病態を示唆する発熱、体重減少、リンパ節腫脹などから速やかに当該の免疫抑制薬を中止した場合は、その半数において自然軽快がみられるとされている^{40),42),44)}。

おわりに

以上のように、各膠原病に合併するリンパ網内系疾患は多様であり、SLE で HPS の頻度が比較的高いこと、SS で B 細胞リンパ腫が高率に発症しやすい事実や RA で非 Hodgkin リンパ腫の発症が多いことなどを除けば、特定の疾患との対応は認められないようである。SSc や DM/PM ではリンパ網内

系疾患の合併頻度が明らかに高いという報告はみられない。EB ウイルスや HTLV-I などのある種のレトロウイルスが膠原病とリンパ網内系腫瘍発症に共通の病因として関与している可能性は否定できないが、膠原病における免疫系の慢性的不均衡性がリンパ網内系の腫瘍性増殖につながると考える方が妥当と思われる。その考えが正しければ、膠原病の免

疫異常の是正によりリンパ網内系の異常増殖を抑制できる可能性がある。一方、免疫抑制薬などの治療中にリンパ腫が発症する事例も多く、注意が必要である。その意味でも個々の膠原病の病因が解明され、より特異的な治療法が開発されることが期待される。

文 献

- 1) 小島勝：膠原病による反応性リンパ節病変の臨床病理学的検討 日網会誌 26 : 115-127 1986
- 2) Agudelo AC, Schumacher RH, Glick HJ, Molina J : Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 8 : 69-78 1981
- 3) Woolf AS, Conway G : Systemic lupus erythematosus and primary cerebral lymphoma. Postgraduate Med J 63 : 569-571 1987
- 4) Buskila D, Gladman DD, Hannah W, Kahn HJ : Primary malignant lymphoma of the spleen in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 16 : 993-996 1989
- 5) Grau JM, Aguilar JL, Cid MC, Urbano-Marquez A : Malignant histiocytosis as a fatal complication of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 34 : 1557-1559 1991
- 6) 家本玄二郎, 澤泉建二郎, 宮本秀明, 長谷哲男, 中嶋弘, 中西太一 : SLE を合併した ATL の 1 例 皮膚臨床 34 : 537-542 1992
- 7) Davies CWH, Wathen CG : Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus. Respir Med 91 : 117-119, 1997
- 8) Magro CM, Crowson AN, Harriot TJ : Atypical lymphoid infiltrates arising in cutaneous lesions of connective tissue disease. Am J Dermatopathol 19 : 446-455 1997
- 9) Peterson SR, Talpur R, Duvic M : Antinuclear antibody seropositivity in patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 39 : 434-438 1998
- 10) 河敬世 : 血球貪食症候群 Hemophagocytic syndrome 日網会誌 37 : 145-153 1997
- 11) Onishi R, Namiuchi S : Hemophagocytic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. Intern Med 33 : 607-611 1994
- 12) Wong K, Hui P, Chan JKC, Chan Y, Ha S : The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med 114 : 387-390 1991
- 13) Smith KJ, Skelton HG, Yeager J et al. : Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. Arch Dermatol 128 : 193-200 1992
- 14) Craig AJ, Cualing H, Thomas G, Lamerson C, Smith R : Cytophagic histiocytic panniculitis—a syndrome associated with benign and malignant panniculitis : case comparison and review of the literature. J Am Acad Dermatol 39 : 721-736 1998
- 15) Harris NL, Jaffe ES, 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
- 16) Wang CE, Daniel Su WP, Kurtin PJ : Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. Int J Dermatol 35 : 1-8 1996
- 17) Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R : Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. J Dermatol 13 : 233-241 1986
- 18) Callen JP : The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. J Am Acad

Dermatol 6 : 253-259 1982

- 19) Yamamura T, Tsujimura M, Yoshikawa K, Aozasa K : True histiocytic lymphoma associated with dermatomyositis. Arch Dermatol 123 : 1272-1273 1987
- 20) Perez-Jimenez F, Torres A, Martinez-Salazar F et al. : Polymyositis associated with malignant histiocytosis. JAMA 246 : 1120-1121 1981
- 21) Tait TJ, Bird HA, Ford GP : Multicentric reticulohistiocytosis : presentation with the cutaneous features of dermatomyositis. Br J Rheumatol 33 : 100-101 1994
- 22) Duncan SC, Winkelmann RK : Cancer and scleroderma. Arch Dermatol 115 : 950-955 1979
- 23) Nishioka K, Katayama I, Kondo H et al. : Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc) J Dermatol 23 : 677-682 1996
- 24) Mizushima K, Takaya Y, Asano T et al. : Detection of DR antigen on leukemic cells from a patient suffering from adult T-cell leukemia and progressive systemic sclerosis. Acta Med Okayama 37 : 401-407 1983
- 25) 坂井秀彰, 大橋武志, 高田実, 竹原和彦 悪性リンパ腫により誘発されたと考えられた全身性強皮症. 日皮会誌 107 : 238 1997
- 26) Medsger TAJr : Systemic sclerosis and malignancy—are they related ? J Rheumatol 12 : 1042-1043 1985
- 27) Takahashi M, Mizutani, Nakamura Y, Shimizu M : A case of multicentric reticulohistiocytosis, systemic sclerosis and Sjögren syndrome. J Dermatol 24 : 530-534 1997
- 28) Carey RN, Blotzer JW, Wolfe ID, Glusman SM, Arnett FC : Multicentric reticulohistiocytosis and Sjögren's syndrome. J Rheumatol 12 : 1193-1195 1985
- 29) Doherty M, Martin MFR, Dieppe PA : Multicentric reticulohistiocytosis associated with primary biliary cirrhosis : successful treatment with cytotoxic agents. Arthritis Rheum 27 : 344-348 1984
- 30) 菅井 進 : シェーグレン症候群—lymphoaggressive disorder—. 皮膚 40 : 331-337 1998
- 31) Diss TC, Wotherspoon AC, Speight P, Pan L, Isaacson PG : B-cell monoclonality, Epstein Barr virus, and t(14;18) in myoepithelial sialadenitis and low-grade B-cell MALT lymphoma of parotid gland. Am J Surg Pathol 19 : 531-536 1995
- 32) 山内 周, 宇多弘次, Robert S ほか : 自己免疫疾患に続発した T-cell rich B-cell lymphoma の 2 例 日網会誌 34 : 53-62 1994
- 33) McCluggage WG, McManus D, Maxwell P, Walsh MY : T-cell-rich histiocyte-rich B-cell lymphoma of parotid gland. J Laryngol Otol 110 : 811-813 1996
- 34) Porter D, Madhok R, Capell H : Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 50 : 275-276 1991
- 35) Kinlen LJ : Malignancy in autoimmune diseases. J Autoimmun 5 (Suppl A) 363-371 1992
- 36) Weir AB, Herrod HG, Lester EP, Holbert J : Diffuse large-cell lymphoma of B-cell origin and deficient T-cell function in a patient with rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 149 : 1688-1690 1989
- 37) Montanaro M, Bizzarri F : Non-Hodgkin's lymphoma and subsequent acute lymphoblastic leukemia in a patient with polymyalgia rheumatica. Br J Rheumatol 31 : 277-278 1992
- 38) Kalra L, Delamere JP : Lymphoreticular malignancy and monoclonal gammopathy presenting as polymyalgia rheumatica. Br J Rheumatol 26 : 458-459 1987
- 39) von Kempis J, Köhler G, Herbst EW, Peter HH : Intravascular lymphoma presenting as systemic polyarthritis. Arthritis Rheum 41 : 1126-1230 1998
- 40) Kamel OW, Rijn M, Weiss LM et al. : Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. N

Eng J Med 328 : 1317-1321 1993

- 41) Zijlmans JM, van Rijthoven AW, Kluin PM et al. : Epstein-Barr virus-associated lymphomas in a patient with rheumatoid arthritis treated with cyclosporine. N Eng J Med 326 : 1363 1992
- 42) Larvol L, Soule J-C, Le Tourneau A : Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 331 : 883-884 1994
- 43) Kamel OW : Lymphomas during long-term methotrexate therapy. Arch Dermatol 133 : 903-904 1997
- 44) Paul C, Le Tourneau A, Cayuela JM et al. : Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. Arch Dermatol 133 : 867-871 1997