臨床 単クローン性IgA (κ) 血症と下垂体前葉機能低下症を 合併したSjögren症候群の1剖検例

徳島大学医学部第一内科

井口 敬一◇ 小阪 昌明 岡川 和人
井石安比古 白神 皐 斎藤 史郎

徳島大学医学部第一病理

佐野 寿昭

AN AUTOPSIED CASE OF SJÖGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH IgA (κ) MONOCLONAL GAMMOPATHY AND HYPOPHYSECTOMY

Keiichi IGUCHI, MD, Masaaki KOSAKA, MD, Kazuto OKAGAWA, MD,
Yasuhiko IISHI, MD, Akira SHIRAKAMI, MD and Shiro SAITO, MD

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,

The University of Tokushima,

Toshiaki SANO, MD

The First Department of Pathology, School of Medicine,

The University of Tokushima, Tokushima

概要 Sjögren症候群に単クローン性IgA (κ) 血症とlymphoid hypophysitisによると思われる下垂体前葉機能低下症を合併した1剖検例を報告した。症例は74才の女性で、既往の出産や授乳に異常はなかった。2年前より、関節痛、乾燥症候群、耳下腺腫大が始まり、Schirmer's test, Rose-Bengal test陽性で、耳下腺造影所見、生検組織所見からSjögren症候群と診断された。血清IgAは2085mg/dlと著増し、単クローン性 κ 型IgA (dimer)を認めた。生検耳下腺組織に浸潤していた単核細胞のcytoplasmic Igは κ 型IgAで、その κ 型IgAに対する抗idiotype抗体も陽性であり、耳下腺などの唾液腺病変部が単クローン性IgAの産生部位の一つと考えられた。経過中に、全身倦怠、低塩症候群が出現し、ACTH, GH, TSH, FSH, LHおよびT₄, T₃の分泌低下を認め、cortisolとthyroxineの補充療法を行なったが、敗血症で死亡した。剖検時、下垂体前葉組織の消失と後葉の周辺の組織のリンパ球浸潤が認められ、lymphoid hypophysitis (Goudieら)の所見に類似していた。間脳や下垂体後葉に異常所見はみられなかったが、甲状腺にfocal thyroiditis、脾に腺構造の萎縮、リンパ球浸潤が認められた。副腎皮質と卵巣も萎縮していた。本例に類似の症例報告は見当たらないが、病因として自己免疫異常を基盤とするものと考えられ、autoimmune polyendocrine diseaseの一つと推測される。

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のみられる自己免疫疾患 (Strandら, 1979~80)¹⁾

〔昭和59年4月27日受稿〕

本論文の要旨は第24回日本臨床血液学会総会
(昭和57年10月30日)に発表した。

であるが、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の一つとしても注目されている (Talalら, 1971)²⁾。

最近、われわれはSjögren症候群に単クローン性IgA (κ) 血症を合併し、経過中にlymphoid

hypophysitisに よると 思わ れる 下垂 体前 葉機 能低 下症 が 発見 さ れた 症例 を 経験 し た の で 報告 す る。

症 例

患者： HH, 74才, 女性, 元助産婦。

主訴： 口腔内乾燥感, 眼球異物感, 膝関節痛。

家族歴： 兄が胃癌のため61才で死亡。

既往歴： 初潮18才, 閉経50才。出産は3回で、すべて満期安産で母乳栄養を行なつた。

現病歴： 昭和54年6月(72才)より右膝関節痛が出現し、翌年6月当科受診時、慢性関節リウマチと診断され、M蛋白血症(κ 型IgA)を発見された。10月頃より口腔内乾燥感, 眼球異物感が出現し、これらが徐々に増悪するため昭和56年5月に入院した。

入院時現症： 身長146.5cm, 体重52kg。脈拍60/分整, 血圧140/70mmHg。顔面やや蒼白, 皮膚は乾燥し, 眼球結膜は貧血様で, 両側耳下腺はび

まん性に腫大し, 弾性硬で無痛性。右膝に関節炎を認めるが, 全身リンパ節腫大はなく, 甲状腺, 肝, 脾は触知せず, 色素沈着もなかつた。

入院時検査成績： 表1のように, 尿蛋白(+), Bence Jones蛋白(-)。血沈は115mm(1時間値)と高度に促進し, 中等度の正色素性貧血を認めた。胸骨骨髓有核細胞数は $16.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ で, そのうちリンパ球は7.2%, 形質細胞は比較的成熟したものが6.1%と軽度増加していた。血液化学検査でBUN, クレアチニン, アミラーゼ活性の軽度上昇がみられたが, 電解質に異常はなかつた。血清TPは8.4g/dlで, β 領域にM蛋白を認めた。血清IgAは2085mg/dlと著増し, 血清免疫電気泳動(図1)により単クローン性 κ 型IgAであること, ゲル濾過法による分子量の検索によりdimerであることを確認した。血清IgG, IgM値は正常であつた。

末梢血リンパ球の表面IgをFITC標識各種特異

表1. 入院時検査成績

尿	amylase	686 IU/l (180-470)*	T cell(ERFC)	43.7%(61.5%)*
pH 7.8	FBS	89mg/dl	PHA幼若化率	25.6%(68.5%)*
sugar (-)	Na	140mEq/l	PPD	$\frac{0 \times 0}{29 \times 35}$
protein (+) BJP (-)	K	5.0mEq/l	血清学的検査	
ESR 115mm/h	Cl	106mEq/l	CRP	(+)
末梢血	Ca	8.3mg/dl	RA	(++)
Hb 8.6 g/dl	P	3.3mg/dl	RAHA	< $\times 40$
RBC $284 \times 10^4/\mu\text{l}$	Fe	55 $\mu\text{g}/\text{dl}$	Coombs' test	(+)
WBC 5,000 / μl	血清蛋白分画		thyroid test	< $\times 100$
st. 2, seg. 60, eos. 3,	TP	8.4g/dl	microsome test	< $\times 100$
bas. 1, mono. 3,	Alb	49.0%	ANA	(-)
lymph. 31%	α_1 -gl.	6.0%	LE test	(-)
plt. $24.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	α_2 -gl.	7.0%	DNA	21.0 U/ml
骨髓所見	β -gl.	27.5% sharp band(+)	ENA	(-)
NCC $16.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	γ -gl.	10.5%	SS-A	(-)
巨核球 81/ μl	免疫グロブリン		SS-B	(-)
赤芽球系 24.8%	IgG	1,506mg/dl	CH ₅₀	30.0 U/ml
骨髓球系 61.9%	IgA	2,085mg/dl	その他の検査	
リンパ球 7.2%	IgM	81mg/dl	Schirmer's test	rt 6mm
形質細胞 6.1%	cryoglobulin	(-)		lt 6mm
血液生化学	リンパ球サブポピュレーション		Rose-Bengal test	(+)
total bil. 0.4mg/dl (0.15-1.0)*	B cell(sIg) γ	4.9%	Gum test	0ml
GOT 27 U/l (0-40)*	α	2.5%	骨X線所見	
GPT 11 U/l (0-40)*	μ	2.7%	punched out lesion	(-)
LDH 214 U/l (100-225)*	δ	1.4%		
ALP 4.1KAU (2.7-10.0)*	κ	4.2%		
cholesterol 220mg/dl (135-225)*	λ	5.6%		
BUN 34mg/dl (8-20)*				

(*)内は正常値

NS: Normal Serum, PS: Patient's serum, anti-HWS: Anti-human whole serum

図1. 免疫電気泳動。矢印のようにanti- α , anti- κ に対してM-bowがみられる。

抗血清F(ab')₂抗体を用いた直接蛍光抗体法で検索したが、B-cellの単クローン性増加はみられなかった。T-cellは軽度減少し、PHA幼若化率の明らかな低下がみられた。

血清学的検査で、RA (++)、RAHA 40倍以下、thyroid test, microsome testともに100倍以下で、SS-A, SS-Bも陰性であった。

Schirmer's testは両眼とも6mmで涙液分泌は低下し、Rose-Bengal testも陽性で乾燥性角結膜炎を認めた。Gum testは0mlと唾液分泌も低下していた。耳下腺造影では、大小不同の点状、斑状影がびまん性にみられ、萎縮性耳下腺炎が疑われた。骨X線撮影では、骨融解像や打ち抜き像はみられなかった。

耳下腺の生検組織所見(図2)では、腺構造はほとんど消失し、リンパ球、リンパ球様細胞および形質細胞の高度のびまん性浸潤がみられた。ABC (Avidin-Biotin-Complex) 法によるIgの染

図2. 生検耳下腺組織像(HE染色, ×220). 腺構造はほとんど消失し、リンパ球、リンパ球様細胞、および形質細胞が高度に、びまん性に浸潤している。

色(図3)では、浸潤細胞のうち形質細胞と大型のリンパ球の細胞質は抗 α および抗 κ によつて染色されるが、抗 γ , 抗 μ , 抗 λ によつて染色されないことからIgA (κ)が細胞質内に存在することが分かった。また著者らが作製した本例の κ 型IgAに対する抗idiotype抗体を用いたPAP法でも細胞質が染色された。

入院後経過(図4): 昭和56年6月下旬より食欲不振、微熱を生じ、尿路感染症を繰り返すようになった。7月上旬に38℃の弛張熱とX線所見で両側肺にびまん性の粒状陰影が出現し、喀痰塗抹検査でGaffky 3号であつたため肺結核と診断し、SM, INH, RFPの投与を開始した。8月上旬には弛張熱は消失し、胸部X線所見も改善され、喀痰の結核菌も陰性となつた。しかし全身倦怠、頭痛、嘔吐を訴え、うつ状態となり、血清Na 125, Cl 88 mEq/lであつたため低塩症候群が考えられたが、高張食塩水の投与に反応せず、これらの症状は持続した。10月初旬に帯状疱疹、尿路感染症を併発し、無尿となり、急性腎不全をきたした。

内分泌学的検査(表2)では、当科入院前の昭和55年10月に血清T₄, 尿中17-OHCSおよび17-KSはすでに低値であつた。昭和56年6月15日と11月6日の検査で、血漿ACTH, GH, FSH, LHおよびT₄, T₃は低値で、17-OHCSおよび17-KSの1日尿中排泄量も減少し、下垂体前葉機能低下症が強く疑われた。昭和56年11月7日よりコルチゾル1日

図3. 生検耳下腺組織における浸潤細胞のcytoplasmic Ig ($\times 300$). ABC (Avidin-Biotin-Complex) 法により, 浸潤細胞が (a) 抗 α , (b) 抗 κ で黒色リング状に染色され, 細胞質内にIgA (κ) のあることを認めた。

図4. 臨床経過図

100mgとサイロキシン 1 日100 μ gの補充療法を開始し, 頭痛, うつ状態, 低塩症候群などはわずかに改善した。多飲, 多尿など尿崩症を疑わせる症状の発現はみられなかった。コルチゾル投与後, 腫大していた耳下腺は縮小して触知不能となり, これと平行して血中の単クローン性 κ 型IgAも1000~2000mg/dlより400mg/dl以下に著減した。しかし, 昭和57年1月7日に下血, アスベルギールスによると思われる敗血症をきたして死亡し

た。

剖検所見: 耳下腺は肉眼的に両側とも, ほとんど消失していた。顎下腺は小指頭大で, 組織学的に腺構造の萎縮と消失, 線維化が著明で, リンパ球浸潤が中等度にみられた。脂肪浸潤, 筋上皮細胞の増生もみられた。脾は脂肪浸潤が著明で, 腺房構造の萎縮, 線維化, リンパ球浸潤がみられた。ラ島は脂肪組織にかこまれて多数残存して, 過形成の傾向を認めた。

内分泌器官では, 間脳に著変はないが, トルコ鞍内は肉眼的にほとんど空虚の状態であり, 組織学的にも前葉細胞は認められなかった。後葉では正常組織が保たれ, 炎症像や肉芽腫性の変化はなかったが, 周辺組織にリンパ球と好中球浸潤がみられた(図5)。甲状腺には汙胞の萎縮, 線維化, 中等度のリンパ球浸潤がみられ, focal thyroiditisの所見(図6)を示した。副腎は皮質に軽度の萎縮がみられるのみで, 髄質に著変はなかった。卵巣にも萎縮がみられた。しかし副腎と卵巣にリンパ球浸潤はみられなかった。

骨髓は低形成性で, 形質細胞が軽度増加し,

表2. 内分泌学的検査成績

	S.55 10.20	S.56 6.15	S.56 11.6	S.56 12.2	S.56 12.23	normal range
ACTH		<10	<10			(11-90 pg/ml)
GH		<1.0	0.6	<0.6	<0.6	(<5 ng/ml)
PRL		4.1	8.5	4.4	<1.0	(1.1-9.8 mg/ml)
TSH	5.0	5.4	8.6	1.0	<1.0	(<10 μ U/ml)
FSH		7.2	4.9	4.7	4.6	(70.5-86.1 mIU/ml)
LH		9.3	12.2	9.0	4.3	(54.6-67.8 mIU/ml)
T ₄	4.9	3.6	3.4	3.0	2.8	(5.5-12.1 μ g/dl)
T ₃	93.0	53.0	58.0	25.0	40.0	(81-175 ng/dl)
T ₃ U		36.5	31.5	39.0	39.3	(28.7-48.7 %)
TBG		22.9	24.7	21.6		(13.5-28.7 μ g/ml)
PTH		1.2				(<1.3 ng/ml)
cortisol		14.0	14.4	15.1	13.6	(4.9-19.0 μ g/dl)
PRA		1.0				(0.5-2.0 ng/ml/h)
Aldosterone		73.9				(47-131 pg/ml)
Urine 17-OHCS	2.0	1.3	0.8	24.5	25.6	(3.0-6.0 mg/day)
Urine 17-KS	5.2	5.2	2.1	11.3	10.8	(5.4-12.1 mg/day)

注 cortisol 100mg/day+thyroxine 100 μ g/dayをS.56.11.7より投与

図5. 下垂体後葉とその周辺部の組織像(HE染色, $\times 100$). 下垂体後葉には異常はないが, その周辺部の組織(図の上方)にリンパ球浸潤がみられる。下垂体前葉組織は消失しており, 証明できなかった。

図6. 甲状腺の組織像(HE染色, $\times 100$). 濾胞の萎縮, 線維化と, リンパ球の局所的な浸潤がみられ, focal thyroiditisの所見を示す。

一部にリンパ球の集簇像がみられた。

肺には多発性の小さな類上皮肉芽腫など粟粒結核の所見を認めたが, 肺以外に結核性病変はみられなかった。

小腸, 大腸には縦走性, 輪状性のU1-II~IIIの多発性潰瘍がみられた。組織学的には非特異的な炎症像を呈していたが, 真菌塊やリンパ球集簇, 血管炎, fibrinoid necrosisはみられなかった。その他, 髄膜, 心筋, 腎にアスペルギルスによる

microabscess, 腎糸球体毛細血管内に多数のフィブリン塞栓がみられ, 死因は敗血症に伴ったDIC, 消化管出血と考えられた。

考 案

本例は単クローン性 κ 型IgA血症を伴ったSjögren症候群の経過中に, lymphoid hypophysitisによると思われる下垂体前葉機能低下症が発見された, きわめてまれな症例である。Sjögren症候群の診断については, 乾燥症候群に加え, 唾液腺造影

における点状、斑状の造影所見、唾液腺組織所見などから確実である。小腸、大腸の多発性潰瘍については、Sjögren症候群における腸壁内小動脈のfibrinoid necrosisによるもの¹⁹⁾が知られているが、本例では非特異的炎症像を呈したのみで、fibrinoid necrosisの所見はみられなかった。

血中の単クローン性 κ 型IgAは、dimmerであること、生検耳下腺組織に浸潤していた単核細胞のcytoplasmic IgはIgA(κ)であること、著者らが作製した本例の κ 型IgAに対する抗idiotype抗体も陽性であることから、耳下腺などの唾液腺病変部が単クローン性IgAの産生部位の少なくともひとつであろうと考えられる。また、コルチゾル投与後、血中M成分が急速に減少し、耳下腺の縮小が時間的に平行していたこともこれを裏づける事実である。しかし血中IgA(κ)のすべてが唾液腺病変部のみで産生されたとは考えにくく、骨髄中の形質細胞、リンパ球もこれに関与していたと考えられる。

本例のようにSjögren症候群で単クローン性IgA血症を伴った症例は、われわれの調べたかぎり、本例を含め7例(κ 4例, λ 3例)にすぎない。そのうちAizawaら(1979)³⁾の欧米人の1例を除き、6例が日本人であり、人種差のあることが推測される。菅井ら(1980)⁴⁾はSjögren症候群にみられた単クローン性ガンモパチーのIgクラスについて、欧米人ではIgMが多いが、日本人ではむしろIgAやIgGが多いことに注目し、Ig産生過程におけるIgのクラススイッチに人種差のあることを推測している。単クローン性IgAの産生部位を検索しているのは本例と村山ら(1978)⁵⁾の2例のみで、後者では唾液腺が主な産生器官と考えられている。単クローン性IgAのなかでリウマチ因子活性を示したものは、村山ら(1978)⁵⁾、Aizawaら(1979)³⁾、土持ら(1980)⁶⁾、上平ら(1982)⁷⁾の4例であり、リウマチ因子活性を示さなかつたものは本例と他に1例報告されている。

単クローン性IgA血症を伴うSjögren症候群の合併症として、吉田ら(1980)⁸⁾、本間ら(1983)⁹⁾により胸腺腫が報告されているが、本例のように

下垂体前葉機能低下症の報告は見当たらない。これらの胸腺腫や下垂体前葉機能低下症はいずれもSjögren症候群の唾液腺外病変と考えられ、単クローン性ガンモパチーの発現と関連して注目すべき病態と思われる。

本例の特徴の一つである下垂体前葉機能低下症は、ほとんどすべての前葉ホルモンの分泌低下によるもので、剖検により下垂体前葉組織の消失がみいだされた。組織学的には下垂体後葉に異常はないが、その周辺組織に軽度ながらリンパ球浸潤がみられ、下垂体前葉の消失と原因的に関連が深いと考えられた。文献的には、Goudieら(1962)¹⁰⁾の報告以来、lymphoid hypophysitisあるいはautoimmune hypophysitisと呼ばれ、病因として自己免疫異常の関与が考えられる下垂体前葉疾患は8例^{10)~17)}報告されている。これらの症例はすべて女性(22~74才)で、下垂体前葉機能低下をきたし、橋本病や悪性貧血を合併するものがある。そのうち6例は肺炎などの重症感染症、ショック、低血糖などで急死している。病変は下垂体の前葉に限局することが特徴で、前葉の大きさは腫大するもの¹⁶⁾¹⁷⁾から、約十分の一に萎縮したもの¹¹⁾¹⁴⁾まであり、組織学的に、腺組織の萎縮、線維化、リンパ球浸潤が著明である。また甲状腺、副甲状腺、副腎皮質、胃壁などにリンパ球浸潤がみられた症例もある。このようにlymphoid hypophysitisは、下垂体前葉を中心に甲状腺などの内分泌腺、胃壁などの外分泌腺に病変が拡大している点から、Sjögren症候群と同様に多臓器に病変のおよぶ自己免疫疾患と考えられ、本例もこれに類似の疾患と思われる。lymphoid hypophysitisの原因は明らかではないが、最近Haspelら(1983)¹⁸⁾は、SJL/Jマウスにreovirus type 1を感染させるとautoimmune polyendocrine diseaseが発症することを見出し、このマウスは下垂体前葉、膵臓、胃粘膜などに結合する抗体を産生していることを報告している。彼らはこの抗体がGHやグルカゴンなどのホルモン、あるいはそれらのホルモンの共通の前駆物質に対するものと推測しているが、autoimmune polyendocrine diseaseの病因を示

唆するものとして興味深い。

結 論

74才女性で、単クローン性IgA (κ) 血症を伴ったSjögren症候群の経過中に、下垂体前葉機能低下症が発見され、剖検により下垂体前葉の消失と下垂体後葉の周辺組織にリンパ球浸潤が確認された極めてまれな1例を報告した。下垂体前葉機能低下症は、おそらくGoudieらのいうlymphoid hypophysitisによるもので、甲状腺にもfocal thyroiditisの所見が認められたことからautoimmune polyendocrine diseaseの一つと思われる。Sjögren症候群に単クローン性IgA (κ) 血症と下垂体前葉機能低下症を合併した症例の報告はまだないが、これらの病態は自己免疫異常を基盤として発症したと考えられ、その機序や発症因子について今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Strand V and Talal N: Advances in diagnosis and concepts of Sjögren's syndrome (Autoimmune exocrinopathy). Bull Rheum Dis 30: 1046, 1979~80.
- 2) Anderson LG and Talal N: The spectrum of Benign to Malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 9: 199, 1971.
- 3) Aizawa Y, et al: Vasculitis and Sjögren's syndrome with IgA-IgG cryoglobulinemia terminating in immunoblastic sarcoma. Amer J Med 67: 160, 1979.
- 4) Sugai S, et al: Non-IgM monoclonal gammopathy in patients with Sjögren's syndrome. Amer J Med 68: 861, 1980.
- 5) 村山隆司, 他: RF活性を有する単クローン性IgAを伴ったSjögren症候群の一例—Hyperviscosity syndromeと高 γ -グロブリン血症性紫斑病の合併—. 最新医学 33: 1668, 1978.
- 6) 土持恒人, 他: Sicca症候群に出現せる単クローン性IgA型リウマチ因子について. 日血会誌 43: 408, 1980.
- 7) 上平 健: リウマチ因子活性を有する単クローン性IgAとパイログロブリン血症を伴ったSjögren症候群の一例. 臨床血液 23: 1750, 1982.
- 8) 吉田 博, 他: 胸腺腫を伴ったSjögren症候群の一例—Hyperviscosity syndromeを初発症状として単クローン性高 γ -グロブリン血症を伴った症例—. 日血会誌 43: 834, 1980.
- 9) 本間寿美子, 他: 肺塞栓を初発症状とし、単クローン性高 γ -グロブリン血症、胸腺過形成を伴ったSjögren症候群の1例. 日内会誌 72: 138, 1983.
- 10) Goudie RB and Pinkerton PH: Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. J Pathol Bacteriol 83: 584, 1962.
- 11) Hume R and Roberts GH: Hypophysitis and hypopituitarism: Report of a case. Brit Med J 27: 545, 1967.
- 12) Egloff B, et al: Lymphomatöse Hypophysitis mit Hypophyseninsuffizienz. Schweiz med Wschr 99: 1499, 1969.
- 13) Lack EE: Lymphoid "Hypophysitis" with organ insufficiency. Arch Pathol 99: 215, 1975.
- 14) Gleason TH, et al: Lymphoid hypophysitis in a patient with hypoglycemic episodes. Arch Pathol Lab Med 102: 46, 1978.
- 15) Richtsmeier AJ, et al: Lymphoid hypophysitis with selective adrenocorticotrophic hormone deficiency. Arch Intern Med 140: 1243, 1980.
- 16) Mayfield RK, et al: Lymphoid adenohypophysitis presenting as a pituitary tumor. Amer J Med 69: 619, 1980.
- 17) Portocarrero CJ, et al: Lymphoid hypophysitis an unusual cause of hyperprolactinemia and enlarged sella turcica. JAMA 246: 1811, 1982.
- 18) Haspel MV: Virus-induced autoimmunity: Monoclonal antibodies that react with endocrine tissues. Science 220: 304, 1983.
- 19) CPC: Sjögren's syndrome. Amer J Med 37: 578, 1964.