

●症 例

シェーグレン症候群に合併した肺軽鎖沈着症の1例

柴田 洋^a 草ヶ谷英樹^a 土屋 一夫^a
 大山 吉幸^b 山田 孝^a 江河 勇樹^c

要旨：症例は63歳，女性。20XX年から両側肺野の結節影を指摘され，4年間で増大を認めためたため当科を紹介受診した。胸部単純CTでは小結節影と壁の厚さや大きさがさまざまな嚢胞が多発して認められた。胸腔鏡下肺部分切除術を行い，軽鎖沈着症と診断した。肺以外の他臓器に軽鎖沈着病変はなく，アミロイドーシスや多発骨髄腫などを認めなかった。また抗SS-A抗体，抗SS-B抗体陽性で，口唇小唾液腺生検の結果シェーグレン症候群の診断基準に合致したため，シェーグレン症候群に合併した肺軽鎖沈着症と診断した。非常にまれであり画像上も興味深く，貴重な症例と考えられたため報告する。

キーワード：肺軽鎖沈着症，シェーグレン症候群，アミロイドーシス

Pulmonary light-chain deposition disease, Sjögren's syndrome (SS), Amyloidosis

緒 言

軽鎖沈着症 (light-chain deposition disease : LCDD) は WHO 分類において，形質細胞性腫瘍のなかで原発性アミロイドーシスとともに，単クローン性免疫グロブリン沈着症に分類される疾患の一つである。腎臓や心臓，肝臓などに免疫グロブリン軽鎖が沈着する特徴をもち，多くはリンパ増殖性疾患に合併するが，時に自己免疫疾患との関連も報告されている¹⁾²⁾。今回我々はシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) に合併した肺軽鎖沈着症 (pulmonary LCDD) の診断に至った症例を経験した。Pulmonary LCDDの報告は非常に少なく，また画像所見上も興味深く貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：63歳，女性。
 主訴：胸部異常陰影。
 既往歴：50歳 高血圧症，脂質異常症。
 家族歴：特記事項なし。
 喫煙歴：5本/日×15年 (ex-smoker)。

職業：事務職 (木箱の製作所)，粉塵吸入歴なし。

現病歴：検診での胸部X線写真にて右下肺野に結節影を指摘された。4年間の画像検査による経過観察で結節影の増大が認められたため，当科を紹介受診した。

入院時現症：身長139cm，体重44.9kg，体温36.6℃，血圧164/95mmHg，脈拍101/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)。表在リンパ節は触知せず。胸部聴診上，心音・整，心雑音を聴取せず。呼吸音は副雑音を聴取せず。

入院時検査所見 (表1)：白血球数は7,700/μlで，分画では単球8.4%と軽度上昇を認めた。生化学検査，尿検査では異常を認めず，腫瘍マーカーならびにKL-6，SP-Dの上昇も認めなかった。血液ガス分析，肺機能検査も正常であった。

胸部X線写真：右上肺野，中肺野にかけて1cm大の結節影を2個，左上肺野に同様の結節影を1個認めた。胸水貯留や肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

胸部単純CT (図1)：右中葉，下葉に径1~2cmの境界明瞭，辺縁不整，内部構造が保たれた結節影が中枢側ならびに胸膜直下に散在してみられ，左上葉にも同様の結節影を認めた。また壁の厚さや大きさがさまざまな嚢胞性病変がびまん性に認められた。結節影，嚢胞ともに4年の経過で増大傾向を認めた。

臨床経過：胸部単純CT所見より，原発性肺癌，転移性肺腫瘍，リンパ増殖性疾患などの腫瘍性病変，アミロイドーシスなどの免疫疾患，抗酸菌や真菌などの感染性病変との鑑別を要すると判断した。

気管支鏡検査では気道粘膜の明らかな異常は認めず，

連絡先：柴田 洋
 〒420-8630 静岡県静岡市葵区追手町10-93

^a 静岡市立静岡病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学呼吸器内科

^c 静岡市立静岡病院病理診断科

(E-mail: nhbmm664@yahoo.co.jp)

(Received 7 Jan 2016/Accepted 15 Apr 2016)

表 1 血液検査所見, 尿検査所見, 呼吸機能検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	7,700/ μ l	CRP	0.1 mg/dl	VC	2,310 ml
Neu	66.3%	KL-6	306 U/ml	%VC	106%
Lym	24.4%	SP-D	40.7 ng/ml	FVC	2,240 ml
Mon	8.4%	MPO-ANCA	(-)	FEV ₁	1,820 ml
Bas	0.3%	PR3-ANCA	(-)	FEV ₁ /FVC	81.3%
RBC	429 \times 10 ⁴ / μ l	IgG	1,739 mg/dl	%FEV ₁	121%
Hb	13.4 g/dl	IgA	478 mg/dl	V ₅₀	2,230 ml
Plt	20.5 \times 10 ⁴ / μ l	IgM	71 mg/dl	V ₂₅	540 ml
Coagulation		Tumor marker		V ₅₀ /V ₂₅	4.13
PT	94.6%	CEA	2.4 ng/ml	%DL _{CO}	97.0%
APTT	27.6 s	SCC	0.5 ng/ml		
Fibrinogen	344 mg/dl	SLX	30.1 U/ml		
D-dimer	0.7 μ g/ml				
Biochemistry		Blood gas analysis (room air)			
TP	7.6 g/dl	pH	7.44		
ALB	3.8 g/dl	PaCO ₂	40.7 mmHg		
AST	31 IU/ml	PaO ₂	89.9 mmHg		
ALT	24 IU/ml	HCO ₃ ⁻	23.6 mEq/L		
CPK	56 IU/ml	BE	5.7 mEq/L		
LDH	182 IU/ml	Urine			
BUN	16.3 mg/dl	Protein	(-)		
Cr	0.58 mg/dl	WBC	(-)		
Na	140 mmol/L	Blood	(-)		
K	3.7 mmol/L	Sugar	(-)		
Cl	104 mmol/L				
Glucose	110 mg/dl				

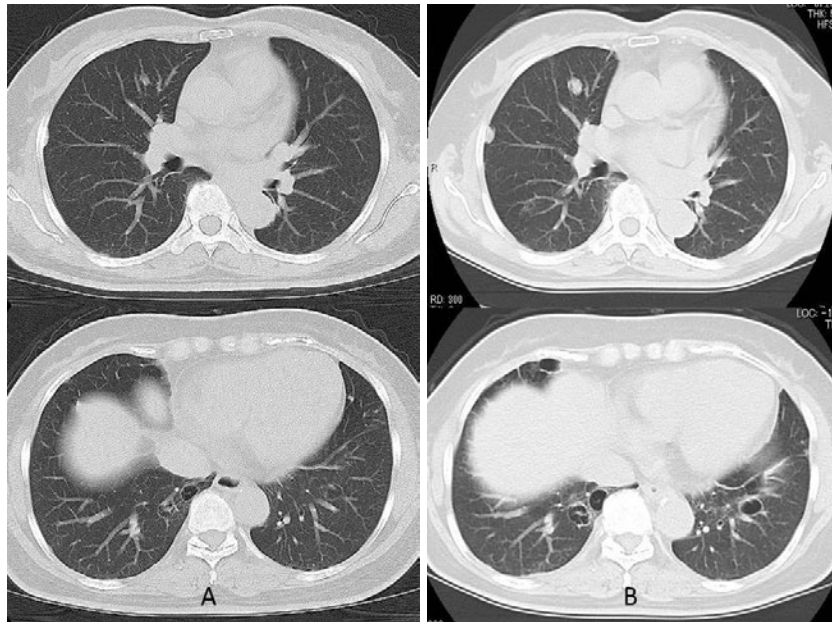


図 1 胸部単純 CT 所見. (A) 20XX 年, 他院初診時. (B) 20XX+4 年, 当院初診時. 20XX 年から両肺野に多発する結節影と嚢胞を認めた. 4 年間の経過観察中にいずれの陰影も増大が確認された.

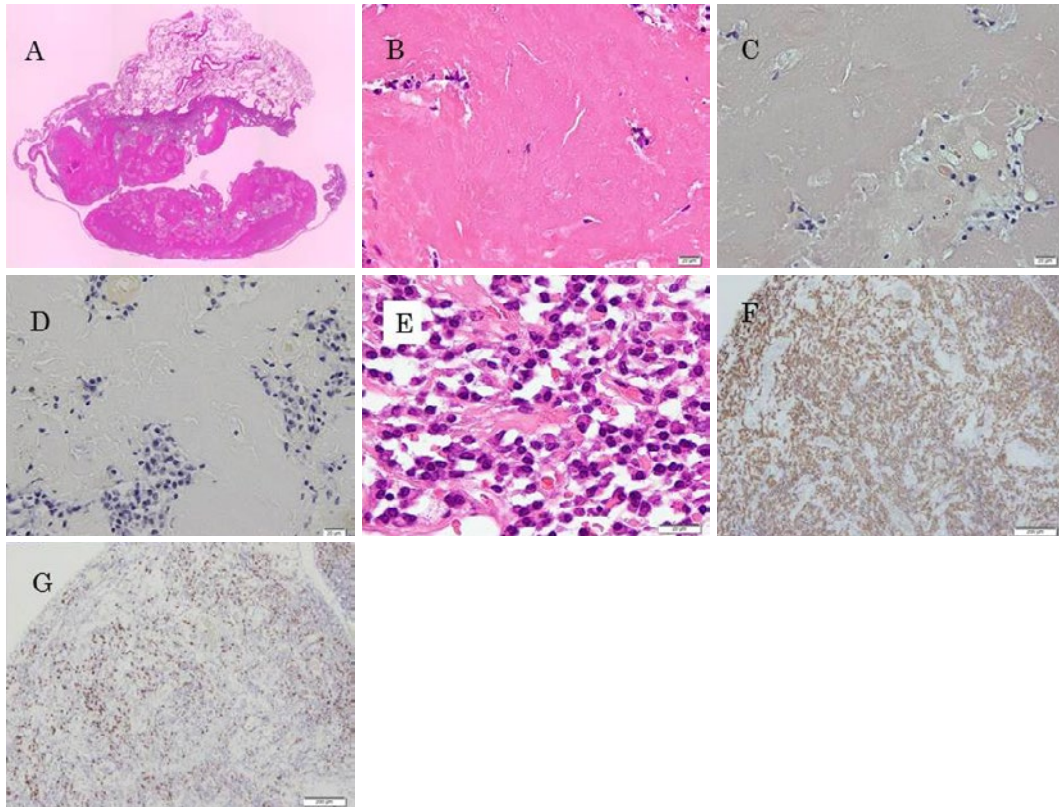


図2 肺生検の病理所見。(A) 結節部位の弱拡大像。Hematoxylin-eosin (HE) 染色。(B) 結節部位の強拡大像。内部は細胞成分に乏しく、好酸性の沈着物が充満していた。HE 染色。(C) Congo red 染色は陰性であった。(D) Amyloid P-component 染色も陰性であった。(E) 浸潤している細胞の主体は形質細胞が主体であった。HE 染色。(F, G) κ 鎖, λ 鎖の免疫染色も行ったところ、明らかな κ 鎖への偏りがみられた。

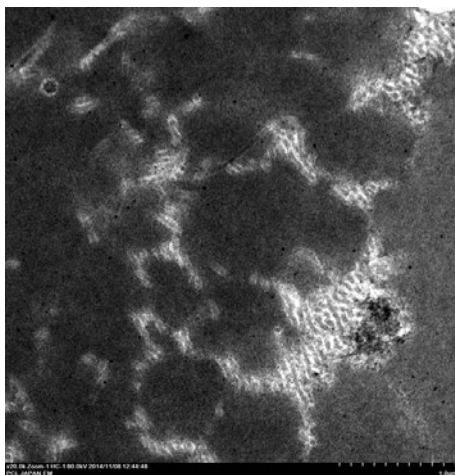


図3 電子顕微鏡所見 (20,000 倍)。微細顆粒状、無定形の沈着物を認めた。

経気管支肺生検でも診断につながる所見は得られなかったため、胸腔鏡下肺部分切除術を行い右 S4 の結節を採取した。

病理所見では結節の主要成分は好酸性硝子様基質の沈

着物であり (図 2A, B), 形態学的にはアミロイドーシスに類似する所見であったが, Congo red 染色, amyloid P-component 染色はいずれも陰性 (図 2C, D) で, アミロイドーシスに矛盾する所見であった。またこの沈着物の周囲には形質細胞の浸潤が強く認められ (図 2E), 免疫グロブリン軽鎖の免疫染色では明らかに κ 鎖優位で軽鎖制限を認めた (図 2F, G)。以上の所見より LCDD を疑い電子顕微鏡による検討を加えた。電子顕微鏡検査では 1,000 倍拡大像で電子密度の高い均質物質の沈着を認め, 20,000 倍拡大像では微細顆粒状, 無定形の沈着物を認めたが, アミロイドに認められる線維構造はみられなかった (図 3) ことから, LCDD と診断した。

LCDD は形質細胞異常症の合併が多く, 腎臓や心臓, 肝臓などに軽鎖の沈着を伴うことが多いとされていることから, 血液疾患や自己免疫疾患などの全身の合併症の検索を行った。心臓エコー検査, 腹部単純 CT では明らかな異常所見を認めなかった。骨髄生検では形質細胞は散見されたが, 明らかな増殖はなく, 軽鎖制限は認めないことから, 多発性骨髄腫, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) などの形質細胞異

常症の合併は否定的と考えられた。免疫電気泳動では明らかな M 蛋白は認められなかった。血液検査では抗核抗体 640 倍、抗 SS-A 抗体 >240 IU/ml、抗 SS-B 抗体 >240 IU/ml と高値であった。SS の合併を疑い口唇の小唾腺の生検を行った結果、形質細胞の浸潤を認め、また唾腺導管周囲に 4 mm² あたり 50 個以上のリンパ球が認められ診断基準に合致した。その他の臓器病変を示唆する所見は認めず、SS に合併した pulmonary LCDD と診断した。現在、自覚症状なく、結節影や嚢胞の増悪もなく経過している。

考 察

LCDD は全身性軽鎖沈着症の 1 病型であり、形質細胞性あるいはリンパ形質細胞性腫瘍細胞から産生される異常な非アミロイド免疫グロブリン軽鎖が、全身諸臓器に沈着することにより機能障害を引き起こすとされる。そのため LCDD の多くは原疾患として多発性骨髄腫あるいは原発性マクログロブリン血症など形質細胞異常を有するが、時に自己免疫性疾患との関連や原疾患の存在が証明できない例も報告されている²⁾³⁾。

症状は免疫グロブリン軽鎖が沈着する臓器によって異なる。腎臓、心臓、肝臓の順で臓器沈着と機能障害が多い。ネフローゼ症候群をきたし腎不全に至る症例や⁴⁾、心臓への沈着により心不全の原因となる症例などの報告がされている⁵⁾が、本症例のように肺に限局して沈着をきたすことは非常にまれである。

診断は機能障害を呈する病変部位からの生検によるが、LCDD と同じく免疫グロブリン軽鎖が沈着するアミロイドーシスは主要な鑑別疾患となる。本症例では胸部単純 CT で多発する結節影と嚢胞を呈するのみで、その他の臨床症状は乏しく、各種検査結果からも他臓器障害を疑う所見は認めなかった。胸腔鏡下肺部分切除術で得た検体の組織所見では、hematoxylin-eosin (HE) 染色で好酸性の沈着物を認め形態学的にはアミロイドーシスが考えられたが、Congo red 染色、amyloid P-component が共に陰性であり、偏光顕微鏡で apple-green appearance を呈さないこと、また免疫グロブリン軽鎖の免疫染色で κ 鎖優位の軽鎖制限が認められたことから、アミロイド類似物質が沈着する疾患、特に LCDD を疑うに至り電子顕微鏡検査による追加検討を行った。電子顕微鏡所見として、アミロイドーシスではアミロイド前駆体蛋白が形成され蛋白分解を受け、βシート構造に富む蛋白が重合、凝集し繊維状の構造を呈するが、LCDD では βシート構造を形成しないため無形体、顆粒状の所見を呈するとされている⁶⁾。本症例においては微細顆粒状、無定形の沈着物を認めたがアミロイド線維状構造はみられず、LCDD に合致する所見と判断した。このように本症

例においてもアミロイドーシスとの鑑別は非常に重要であった⁷⁾。

Sheard らは 9 例の pulmonary LCDD について報告している⁸⁾。本症例と同様に 9 例中 2 例で SS の合併が認められていた。胸部単純 CT では全例で大小さまざまな多発する薄壁の嚢胞を認め、その多くは球形、辺縁整の嚢胞であった。また 8 例においては結節影も伴っていたとしており、本症例における画像所見の特徴と合致していると考えられた。LCDD における嚢胞形成の機序については明らかでないが、アミロイドーシスにおいては末梢気道へのアミロイド蛋白や炎症細胞浸潤に伴う気道狭窄による check valve 機構が肺胞断裂と嚢胞形成につながると考えられており⁹⁾¹⁰⁾、同様の機序が関連している可能性が考えられる。

Sheard らはさらに pulmonary LCDD の病状経過について、観察しえた 6 例中 4 例は 25 ヶ月以内の経過観察で増大がなく、41 ヶ月以上の経過観察を行った 2 例中 1 例のみ嚢胞の増大が認められ、緩徐な経過をたどることが多いとしている。また Colombat らは pulmonary LCDD による嚢胞性病変の増悪を呈した 3 例について報告しており¹¹⁾、それぞれ症状出現から 3 年、10 年、11 年後に肺病変の増悪のため肺移植を要したとしており、進行性の経過をたどる症例も存在する。いずれの報告においても、陰影の増悪を呈した症例は発症年齢が 20 歳代から 30 歳代と若く、陰影の悪化が認められなかった症例は 50 歳代以降の発症であった。Pulmonary LCDD の経過については報告が少なく、長期的な予後や、前述した発症年齢による予後の違いの有無などについても明らかでなく、さらなる症例の蓄積が望まれる。本症例においても診断後約 14 ヶ月の経過で悪化はみられていないが、引き続き慎重な経過観察を行っていく必要があると考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kijner CH, et al. Systemic light chain deposition disease presenting as multiple pulmonary nodules. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 405-13.
- 2) Rostagno A, et al. Tumoral non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain deposits. *Br J Haematol* 2002; 119: 62-9.
- 3) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC. 2008.
- 4) 中本 安, 他. 単クローン性免疫グロブリン沈着症. *腎と透析* 1997; 43: 503-7.

- 5) Merlin G, et al. Dangerous small-B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520-30.
- 6) Lisa RHO, et al. Pulmonary manifestations of light chain deposition disease. *Respirology* 2009; 14 767-76.
- 7) Bhargava, et al. Pulmonary Light Chain Depositon Disease Report of Five Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 267-76.
- 8) Sheard S, et al. Pulmonary light-chain deposition disease: CT and pathology findings in nine patients. *Clin Radiol* 2015; 70: 515-22.
- 9) Seaman DM, et al. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1305-11.
- 10) Jeong YJ, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in sjjs syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 776-81.
- 11) Colombat M, et al. Pathomecanisms of cyst formation in pulmonary light chain deposition disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 1399-403.

Abstract

A case of pulmonary light-chain deposition disease with Sjögren's syndrome

Hiroshi Shibata^a, Hideki Kusagaya^a, Kazuo Tsuchiya^a,
Yoshiyuki Oyama^b, Takashi Yamada^a and Yuuki Egawa^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shizuoka City Shizuoka Hospital

^bSecond Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

^cDepartment of Pathology, Shizuoka City Shizuoka Hospital

A 63-year-old woman found to have multiple nodules in both lung fields, and the nodules had enlarged after 4 years. Chest computed tomography scans showed multiple cysts and nodules. We performed lung biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery. Hematoxylin and eosin sections from the biopsy specimen showed nodular aggregates of dense eosinophilic, extracellular material with infiltration of lymphocytes and plasma cells. The material was negative for Congo red and had intense staining for monoclonal kappa light chains. The apple-green birefringence was lacking on polarization. Electron microscopy showed massive accumulations of highly dense homogeneous materials lacking any filaments, and no amyloid was found. The other organs were not involved. Because of these findings, pulmonary light-chain deposition disease (LCDD) was diagnosed. We believe that such a case of pulmonary LCDD is quite rare, and the case showed interesting radiological findings.