

〔症例報告〕

血清 IL-4, IL-5 および IgG 分画を測定した末梢血好酸球増加と 血清 IgE 上昇を伴った原発性 Sjögren 症候群の 1 例

¹⁾国立病院機構大阪南医療センターアレルギー科, ²⁾同 耳鼻咽喉科,

³⁾同 呼吸器科, ⁴⁾同 リウマチ科, ⁵⁾同 臨床研究部

東 直人¹⁾ 片田圭宣¹⁾ 原田芳徳¹⁾ 有本啓恵²⁾

木村淑美²⁾ 寺田晴子³⁾ 辻野和之³⁾

木田 博³⁾ 山本 傑³⁾ 工藤枝里子⁴⁾

梅下光子⁴⁾ 美馬 亨⁴⁾ 佐伯行彦⁵⁾

62 歳男性。両顎下・耳下腺部腫脹, 口渇, 眼の乾燥感を自覚し, 近医受診。末梢血好酸球増加 (3309/ μ l), 血清 IgE 高値 (1821IU/dl), 高 γ グロブリン血症 (IgG 6049mg/dl) を指摘され当科を紹介受診。初診時腎障害と胸部 X 線上間質陰影を認めたため当科入院。抗 SS-A・抗 SS-B 抗体は陰性であったが, 眼科検査や唾液腺シンチグラフィー等より原発性 Sjögren 症候群 (SjS) と診断された。腎障害が急速に進行したためプレドニゾン 30mg/日 で加療を開始したところ, 口渇, 唾液腺腫脹, 好酸球数, IgG・IgE 値, 腎機能, 間質陰影は速やかに改善した。

SjS で末梢血好酸球が 30% 以上に著増することや血清 IgE が上昇することは稀である。本症例では好酸球や IgE が増加する種々の原因は除外でき, SjS が好酸球増加と血清 IgE 上昇に関連する可能性が考えられた。

本症例では血清 IL-5 及び IgG4 が上昇しており, Th2 サイトカインの上昇によって著明な好酸球増加と IgE 上昇が誘導されたと考えられ, この様な病態を呈する SjS の一亜群の存在が示唆された。

Key words : hypereosinophilia — IgE — IgG4 — IL-5 — Sjögren's syndrome

はじめに

Sjögren 症候群 (SjS) は涙腺や唾液腺等の外分泌腺を標的とした自己免疫疾患である。またしばしば多彩な臓器障害を伴う全身性慢性炎症性疾患でもある。今回末梢血好酸球増加と血清 IgE 上昇を伴った稀な原発性 SjS で血清中 IL-4, IL-5 及び IgG 分画を測定できた興味深い症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 62 歳, 男性, 無職 (元事務職)

主訴: 両顎下・耳下部腫脹, 口渇, 眼の乾燥感

現病歴: 2002 年 9 月頃両顎下と耳下腺部の腫瘍を自覚し, 以後増大傾向にあった。2003 年 1 月頃より口渇・眼の乾燥感・味覚低下が出現し, 同年 2 月近医受診。末梢血好酸球増加と IgG, IgE の高値を指摘され, 5 月 7 日当科紹介受診。初診時腎機能障害と胸部 X 線上間質陰影を認め, 精査加療のため入院となった。

既往歴: 60 歳より糖尿病, 60 歳頃より花粉症, その他特記事項なし。

薬剤使用: 2003 年 3 月～インスリン自己注射 (ペンフィル®R, ヒューマカート®3/7)

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 飲酒せず。喫煙 20 本/日を 20~60 歳。

入院時現症: 身長 162 cm, 体重 54 kg (10 kg 減/2 カ月),

Received : December 15, 2004

Accepted : May 27, 2005

Abbreviations : IP interstitial pneumonia ; PSL prednisolone ; SjS Sjögren's syndrome

E-mail : nao.azuuh@ommc-hp.jp

Blood gas analysis		Imm
pH	7.382	C
PaO ₂	99.5 torr	I
PaCO ₂	28.1 torr	I
HCO ₃ [−]	16.4 mEq/l	I
Base excess	− 7.4 mEq/l	I
Electrophoresis		C
Alb	30.1 %	C
α ₁ -glob.	1.8 %	C
α ₂ -glob.	5.1 %	F
β-glob.	3.6 %	A
γ-glob.	59.4 %	A
Thyroid function		A
TSH	7.55 μU/ml	A
FreeT3	1.75 pg/ml	A
FreeT4	0.95 ng/dl	F
Anti-TPO	0.6	C
Urinalysis		s
pH	5.0	RA
SG	1.010	C
Occult blood	(−)	I
Cast	(−)	Oth
Protein	1.03 g/24h	K
Glucose	1.20 g/24h	A
NAG	12.33 U/24h	F
β ₂ -MG	26543 μg/24h	A
Ccr	15.2 ml/min.	I
Stool		I
Occult blood	(−)	I
Parasite eggs	(−)	I

入院時検査成績 (Table 1) : 白血球数 9760/ μ l, 分画

上好酸球が 33.9% (3309/ μ l) と著増していた。骨髓穿刺で異常細胞は認めなかったが、M/E 比 7.3 と高く、好酸球が 12% と増加していた。高 γ グロブリン血症を認め、IgG が 6049mg/dl, IgE が 182IU/dl と増加し、免疫電気泳動で IgG- κ の monoclonality を認めた。腎機能は血清クレアチニンが 2.7mg/dl, 尿中 β_2 -ミクログロブリン(MG)と NAG の上昇, 1g/日の尿蛋白を認めた。免疫学的検査ではリウマチ因子は陽性、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性、RAST ではスギ以外は陰性であった。また抗 TPO 抗体陽性で TSH が上昇し、潜在性甲状腺機能低下を呈した。喀痰に好酸球を検出した(白血球 300 個中 83 個)。

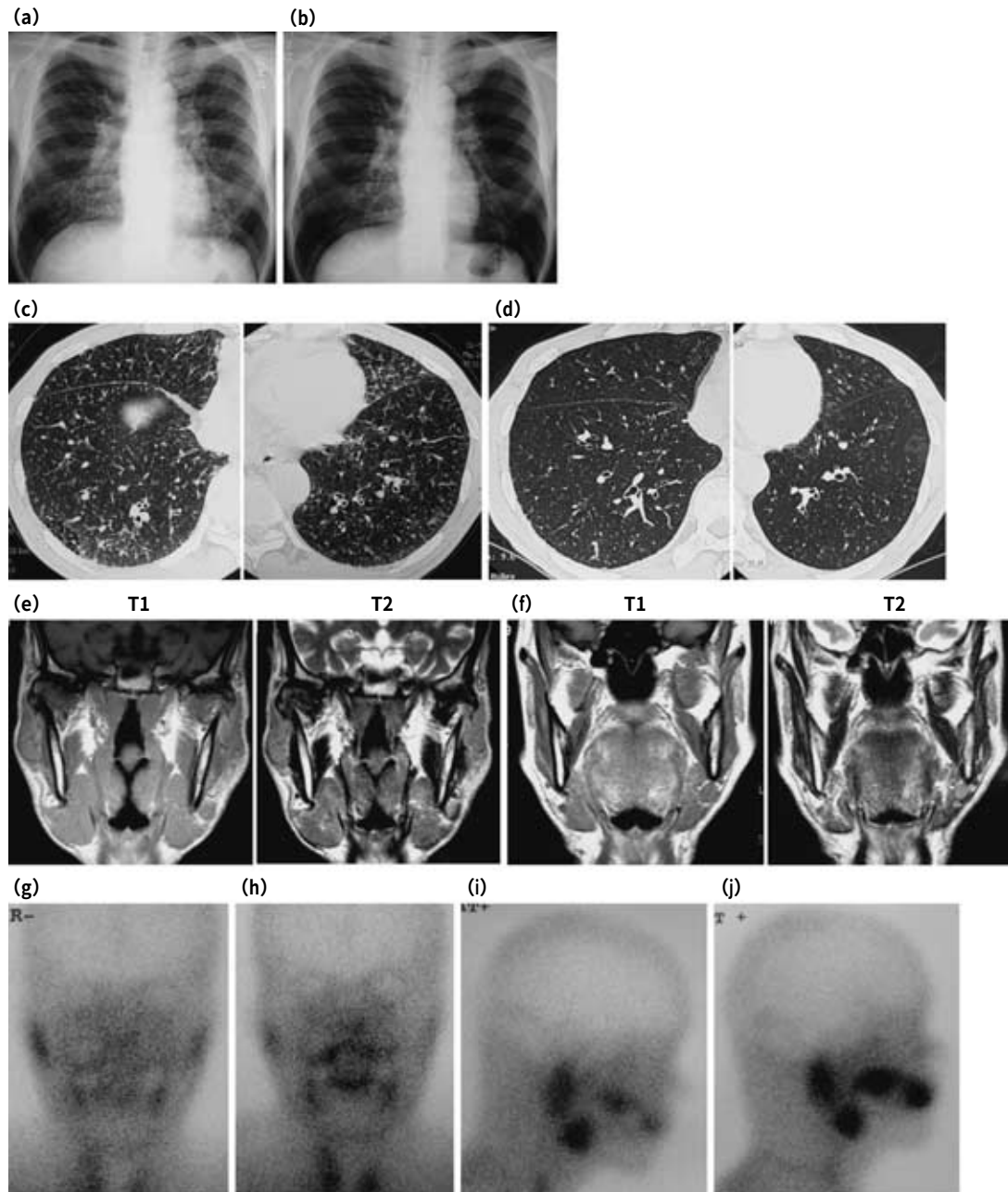


Fig. 1. Radiological findings : (a), (b) : Chest Xp : (a) 28th, May. 2003. (b) 1st, Jul. 2003. (c), (d) : Chest HRCT : (c) 28th, May. 2003 (d) 13th, Jun. 2003. IP ameliorated promptly after the treatment with PSL. (e), (f) : Head-Neck MRI : (e) 29th, May. 2003. Bilateral parotid and submandibular glands were swelling. (f) 14th, Jun. 2003. They contracted remarkably. (g), (h), (i) : Salivary gland Scintigraphy ($^{99m}\text{TcO}_4$) 11st, Jun. 2003. : (g) Before stimulation. (h), (i) After stimulation with pickled plum. Both accumulation and secretion were poor. (j) : Salivary gland Scintigraphy (after stimulation) on 30th, Jul. 2003. (2 months after the initiation of treatment with PSL) : Note the increased accumulation of $^{99m}\text{TcO}_4$ in oral cavity.

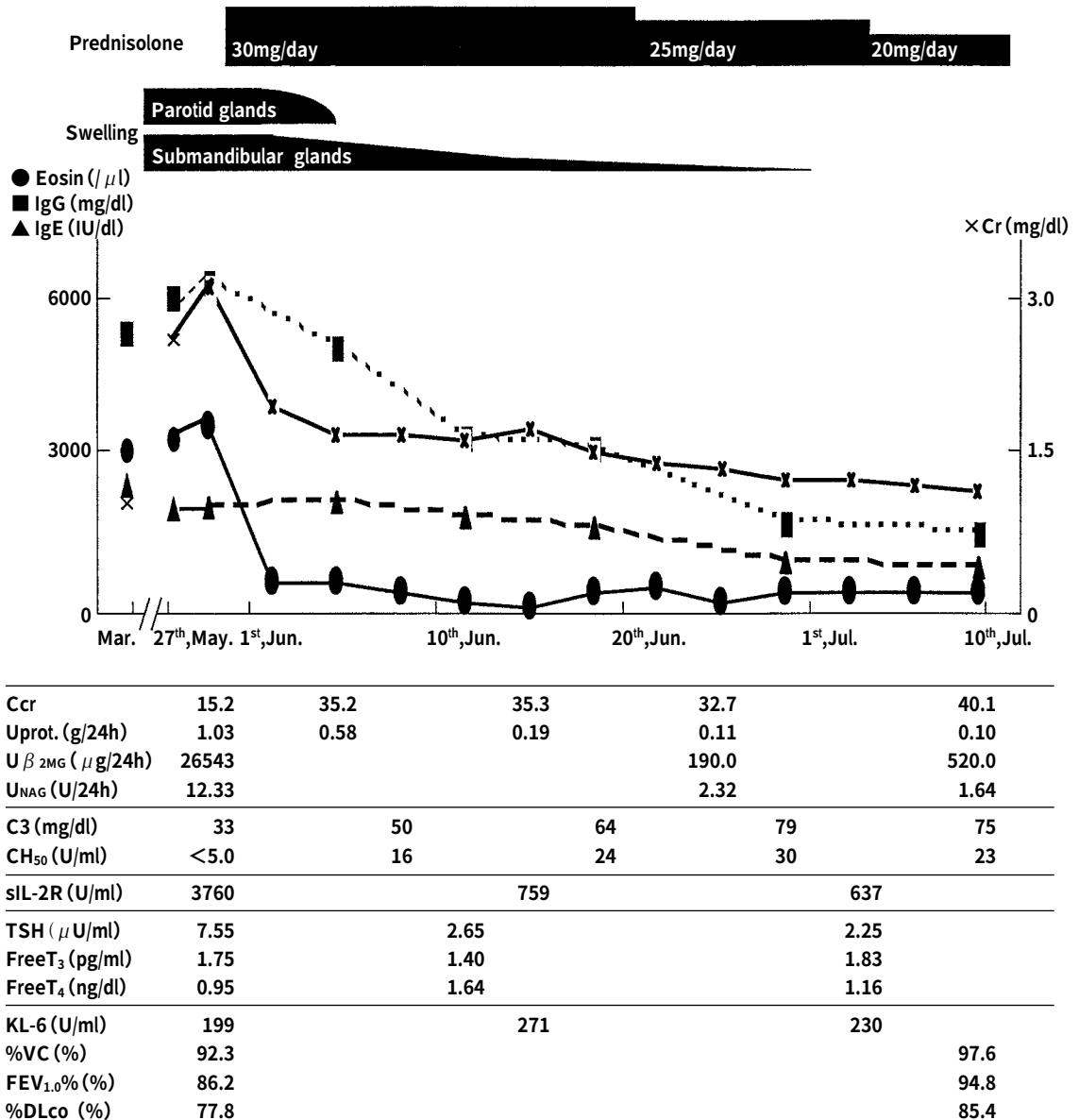


Fig. 2. Clinical course.

画像所見：胸部 X 線 (ig. 1a) 全肺野で線状・網状影を認め、胸部 CT (Fig. 1c) では胸膜直下に嚢胞性病変、小葉間隔壁肥厚や気管支壁肥厚を認めた。Ga scintigraphy で唾液腺、肺野に異常集積なし。頭頸部 MRI (Fig. 1e) で両耳下腺・顎下腺のびまん性腫大を認めたが、腫瘍性病変は認めず。耳下腺内は T1・T2 強調像とも不均一で、高信号領域が散在していた。右顎下腺

部に径 6mm, 14mm, 左深頸部に径 7mm, 15mm のリンパ節腫大を認めた。心エコーや腹部エコー・CT で特記所見を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：橋本病によると考えられる甲状腺機能低下症があり、1) 問診で眼・口腔乾燥感持続、2) シルマー試験 I 法陽性 (右 4mm, 左 5mm)、3) フルオレセイン試験陽性 (右 1, 左 1)、4) 唾液腺 scintig-

Table 2 Case reports of Sjögren's syndrome with hypereosinophilia

Reports Author/year	Patients (age/sex)	Eosin (/μl)	IgE (IU/ml)	IgG (mg/dl)	C3/C4 (mg/dl)	ANA	Anti SS-A/ SS-B
Farnam J, et al. ⁴⁾ /1984	24/F	3800	N.D.	2900	72/2	negative	N.D.
高野ら ⁵⁾ /1990	49/M	5090	7300	2660	64/45	+ (Ho, Sp)	N.D.
望月ら ⁶⁾ /2002	73/M	3230	8600	7300	58.2/4.0	× 80 (Ho, Sp)	+ / -
This case.	62/M	3309	1821	6049	33/2	negative	- / -

N.D. = No Data.

raphy で両耳下腺・顎下腺で集積低下と排泄遅延を認めた (Fig. 1g, h). 口唇小唾液腺及び顎下腺の生検では唾液腺組織が得られず病理学的評価はできなかったが, ヨーロッパ分類基準¹⁾に基づき SjS と診断した. 入院後腎機能が急速に低下したため, 入院第 3 病日より prednisolone (PSL) 30mg/日経口投与を開始した. 以後末梢血好酸球, 血清 IgG は速やかに正常化し, 免疫電気泳動で monoclonality を認めなくなった. 両耳下腺・顎下腺, リンパ節は縮小し, 口渇も改善した (Fig. 1f). 更に腎機能低下, 間質性肺炎 (IP) (Fig. 1b, d) も速やかに改善した. IgE は緩徐に減少した. 甲状腺機能はホルモン補充療法なく正常化した. PSL を漸減し, 同年 7 月 15 日退院. 退院後再度唾液腺 scintigraphy を施行, 口腔内集積の増加を認めた (Fig. 1i, j). 2004 年 11 月現在 PSL 5mg/日で加療中であるが再燃徴候を認めていない.

考 察

本例は橋本病を伴う原発性 SjS で, 好酸球増多と IgE 上昇を認めた稀な症例である. SjS はアレルギー疾患の合併が高率で²⁾³⁾, 本例も花粉症の合併を認めたが, 白血球分画で 30% 以上の好酸球増加や IgE 上昇を伴うことは稀である⁴⁾⁻⁶⁾. SjS は特に薬剤アレルギーの頻度が高率と報告されているが²⁾³⁾, 本例は常用薬がなく, 薬剤アレルギーは否定的である. また末梢血好酸球と IgE が増加し, 大唾液腺領域の皮下軟部組織に無痛性腫瘍を形成する疾患に木村病があるが, 本例では耳下腺内を含め頭頸部 MRI で軟部腫瘍を認めなかった. 本例の MRI で認めたびまん性に腫大した耳下腺内部の不均一像は SjS に特徴的⁷⁾である. その他好酸球増加性疾患には感染症 (寄生虫, 真菌, HIV 等), 血液疾患 (好酸球性白血病等), 自己免疫疾患 (Churg-Strauss 症候群等), Sarcoidosis, 特定臓器の好

酸球浸潤性疾患 (好酸球性筋膜炎, 心膜炎等), Addison 病等があるが, 身体所見・検査結果より除外できた. 以上より SjS は偶然同時に存在した可能性は否定しきれないが, 好酸球増加と血清 IgE 上昇に関連する可能性が考えられた.

肺では CT 上胸膜直下の嚢胞性変化, 小葉間隔壁肥厚, 気管支壁肥厚等のリンパ球性間質性肺炎に合致する所見を認めた. 好酸球性肺炎様の斑状・濃厚なスリガラス影とは異なるが, 喀痰中に好酸球が検出され, 好酸球の関与も示唆された. また尿中 β_2 -MG, NAG の高値, 更に 1g/日の尿蛋白を認めた. PSL 開始後速やかに正常化したため糖尿病性腎症は否定的である. 一般的に SjS の腎病変は間質障害が主で, 本例も尿中 β_2 -MG が高値であり合致するが, 好酸球増多に伴う腎病変も間質障害が主であり, 本例は腎生検を施行できず詳細は不明である.

本例では IL-4 を CLEIA 法, IL-5 を ELISA 法, IgG 分画を Nephelometry 法で測定した. 血清 IL-5 が高値で, IL-5 により反応性に好酸球が増加したと推測される. 血清 IL-4 は感度以下であったが, IL-4 に誘導される IgE や IgG4 が高く, 局所で IL-4 や IL-13 により IgE や IgG4 へのクラススイッチが誘導された可能性がある. Mitsias⁸⁾らは SjS 患者の口唇小唾液腺で IL-13 が上昇し, Chisholm & Mason の Grade 分類が 0.5 未満の症例で血清 IgE の有意な上昇を報告している. これ迄報告された好酸球増加を伴う原発性 SjS 症例⁴⁾⁻⁶⁾を Table 2 に示すが, これらの報告では末梢血サイトカインパターンは検討されていない. 血清 IgG4 増加は全身リンパ節腫脹と高 γ グロブリン血症を呈した SjS 2 例で報告がある⁹⁾¹⁰⁾. いずれも好酸球は正常だが, IgE は 905⁹⁾, 563IU/ml¹⁰⁾と高く, 低補体血症や抗 SS-A, SS-B 抗体陰性等の点で本例と共通する. この様に末梢血好酸球増加と血清 IgE 上昇を伴う Th2 サイトカイン優位の SjS の一亜群が存在しうと考えられた.

文 献

- 1) Vitali, C. and The Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome : Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* **36**, 340-347, 1993.
- 2) Tishler, M., Paran, D. and Yaron, M. : Allergic disorders in primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* **27**, 166-169, 1998.
- 3) 青木昭子, 萩原恵里, 大野 滋, 上田敦久, 辻隆, 他 : 原発性シェーグレン症候群におけるアレルギー疾患の検討. アレルギー **51**, 371-374, 2002.
- 4) Farnam, J., Jorizzo, J.L., Grant, J.A., Lavastida, M.T., Ichikawa, Y., et al. : Sjögren's syndrome presenting with hypereosinophilia, lymphopenia and circulating immune complexes. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2**, 41-46, 1984.
- 5) 高野尚之, 水口 隆, 片岡孝一, 林 郁郎, 岩瀬宏和, 他 : 著しい高IgE血症を来した Sjögren 症候群の1例. 徳島中病医誌 **12**, 7-9, 1990.
- 6) 望月博史, 藤森勝也, 若木邦彦, 鈴木栄一, 下条文武 : 著しい好酸球増多と血清 IgE 値の上昇を呈したシェーグレン症候群の1例. アレルギー **51**, 1123-1126, 2002.
- 7) Makula, E., Pokorny, G., Kiss, M., Voros, E., Kovacs, L., et al. : The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* **39**, 97-104, 2000.
- 8) Mitsias, D.I., Tzioufas, A.G., Veiopoulou, C., Zintzaras, E., Tassios, I.K., et al. : The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **128**, 562-568, 2002.
- 9) 鈴木修三, 木田さとみ, 大平葉子, 大庭 敬, 宮田昌之, 他 : リンパ節腫脹と高IgG4血症を合併した Sjögren 症候群の1例. リウマチ **33**, 249-254, 1993.
- 10) 山本元久, 高橋裕樹, 水越常德, 村上理絵子, 得能徹也, 他 : リンパ腫脹の全身リンパ節と涙腺・唾液腺腫脹を呈し, ステロイドが奏功した男性シェーグレン症候群の1例. 日臨免誌 **23**, 22-29, 2000.

A CASE OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME WITH HYPEREOSINOPHILIA AND ELEVATION OF SERUM IgE : MEASUREMENTS OF SERUM IL-4, IL-5 AND THE IgG SUBCLASS

Naoto Azuma¹⁾, Yoshinori Katada¹⁾, Yoshinori Harada¹⁾, Hiroe Arimoto²⁾, Yoshimi Kimura²⁾, Haruko Terada³⁾, Kazuyuki Tsujino³⁾, Hiroshi Kida³⁾, Suguru Yamamoto³⁾, Eriko Kudo⁴⁾, Mitsuko Umeshita⁴⁾, Toru Mima⁴⁾ and Yukihiko Saeki⁵⁾

¹⁾Division of Allergy and Clinical Immunology, National Hospital Organization Osaka-Minami Medical Center

²⁾Division of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Osaka-Minami Medical Center

³⁾Division of Internal medicine for Respiratory system, National Hospital Organization Osaka-Minami Medical Center

⁴⁾Division of Rheumatology, National Hospital Organization Osaka-Minami Medical Center

⁵⁾Department of Clinical investigation, National Hospital Organization Osaka-Minami Medical Center

A 62-year-old man admitted to our hospital because of dry eyes and thirst. On admission, his bilateral parotid and submandibular glands were swelling. Laboratory data revealed severe eosinophilia (3309/ μ l), elevated serum IgE (1821 IU/dl) and hypergammaglobulinemia (IgG 6049 mg/dl). Interstitial pneumonia and renal dysfunction were present. He was diagnosed with Sjögren's syndrome (SjS) according to the European criteria. After the initiation of the therapy with 30 mg of prednisolone, all abnormal findings including salivation ameliorated promptly. In the absence of any other obvious causes of eosinophilia and elevation of serum IgE, these findings might be associated with SjS itself. Moreover, both serum IL-5 and IgG4 levels were elevated in this patient, suggesting that Th2 type cytokines were dominant. Elevation of serum IgE and IgG4, and hypereosinophilia were likely to be reactive. To our knowledge, there have been no reports of these cytokines and of IgG subclass in such patients. We propose the existence of Th2-type-cytokine-dominant subtype of SjS.