シェーグレン症候群の臨床的検討

第2報: 他覚的検査の相互関係について

山 本 一 彦 露 木 基 勝 岡 本 健 介
塩 谷 洋 史 中 谷 善 幸 杉 村 正 仁

抄録: シェーグレン症候群患者 32 例における他覚的検査所見の相互関係について臨床的に検討した。他覚的口腔乾燥の程度は、唾液分泌量の低下とよく相関していた。また、唾液分泌量の低下は耳下腺造影および耳下腺シンチグラフィーにおける特徴的な変化とよく相関していた。一方、下口唇の小唾液腺と顎下腺シンチグラフィーにおける変化は、唾液分泌量があまり低下していない症例においても認められた。これらより、シェーグレン症候群では初期に下口唇の小唾液腺と顎下腺シンチグラフィーに変化が現れ、その後耳下腺造影および耳下腺シンチグラフィーに特徴的な変化が生じ、これらが他覚的口腔乾燥症状と唾液分泌量の低下とよく相関するものと思われた。それゆえ、これらの他覚的検査所見を総合的に評価することが、シェーグレン症候群患者の唾液腺機能障害の程度を知るうえで重要であると思われた。

キーワード: シェーグレン症候群, 口腔乾燥症

緒 言

シェーグレン症候群は、眼、口腔乾燥を主徴とし、主に外分泌腺を侵す代表的な自己免疫疾患であり、口腔外科外来においてもしばしばみうけられる¹⁾。シェーグレン症候群の診断は、本邦では厚生省の診断基準²⁾に基づいてなされることが多いが、その臨床症状は多彩であり、治療法については統一的な見解はないのが現状である。口腔外科外来においては、口腔乾燥に代表される患者の自他覚症状の改善をはかり、長期的に口腔管理を行っていく必要性があり、口腔乾燥症状の程度のみならず唾液腺の機能および病理学的変化をふまえた管理が要求される。そこでわれわれは、シェーグレン症候群患者における口腔乾燥の他覚症状の程度と各種他覚的検査結果について総合的に検討を行い、その関連性について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象患者

1996年6月から1998年12月までの2年7カ月間に口腔乾燥を主訴として当科を受診した患者、及びシェーグレン症候群の疑いにて当院内科より精査を依頼された患者のうち、本邦の厚生省の診断基準²⁾に従いシェーグレン症候群と診断された32例を対象とした。これらの患者背景につ

いては第一報³⁾に示すごとくである。男性1例、女性31例で、年齢は18歳から77歳にわたり平均56.4歳で、原発性シェーグレン症候群23例、二次性シェーグレン症候群9例であった。これらの患者について、自他覚的乾燥症状ならびに以下の他覚的検査を行いそれらの関係について検討した。なお、検査所見はすべて当科初診時に行なったものである。

2. 検査項目

1) 乾燥症状: 他覚的口腔乾燥症状については、患者が飲水や含嗽をしていない状態で同一判定者により以下のよう⁴⁾に4段階に分類した。Grade 0: 乾燥のないもの(口腔内は唾液で潤っており健常者と変わらないもの)、Grade 1: 軽度乾燥(口腔内は唾液により潤っているが、その量が少ないもの)、Grade 2: 中等度乾燥(口腔内は乾燥しており、口腔粘膜が唾液によりわずかに湿潤しているもの)、Grade 3: 高度乾燥(口腔粘膜が乾燥しているもの)。

2) 唾液分泌量: 厚生省の診断基準²⁾に用いられているガムテストにより行った。10分間の安静時、刺激時唾液分泌量を測定した。

3) 唾液腺造影検査: 片側の耳下腺を対象に施行し、Rubin & Holt の分類⁴⁾に従い Stage 0 から Stage IV に分類した。

4) 唾液腺の病理組織学的検査: 下口唇の小唾液腺の生検を行い、Chisholm & Mason の分類⁵⁾に従って Grade 0 から Grade 4 に分類した。

5) 唾液腺シンチグラフィー : $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 70MBq を静注後、両側耳下腺および顎下腺の time activity curve を描出させるとともに、50 分後に酒石酸で口腔内に挿入刺激を与え、刺激分泌率を求めた。今回の検討においては刺激分泌率のみが障害されていた例はみられなかったため、唾液腺機能の評価は、最大集積率の低下より Grade 0 (正常), Grade 1 (軽度障害), Grade 2 (中等度障害), Grade 3 (高度障害) の 4 段階に分類した。

結 果

1. 検査所見

1) 乾燥症状

他覚的口腔乾燥の程度は、Grade 0 が 4 例、Grade 1 が 12 例、Grade 2 が 13 例、Grade 3 が 3 例であった。

2) 唾液分泌量

10 分間の安静時唾液分泌量は 27 例 (84.4%) が 3 ml 以下であり、1 ml 以下のものが 19 例 (59.4%) を占めていた。ガムによる刺激時唾液分泌量も 10ml 以下が 26 例 (81.3%) であり、5 ml 以下が 14 例 (43.8%) であった。

3) 唾液腺造影

耳下腺造影を施行しえた 29 例において、Stage 0 が 6 例、Stage I が 7 例、Stage II が 10 例、Stage III が 6 例であり、Stage II 以上の陽性例は 16 例 (55.2%) であった。

4) 下口唇生検

下口唇生検を行なえた 30 例において Grade 1 が 8 例、Grade 3 が 22 例であり、Grade 3 以上の陽性例は 22 例 (73.3%) であった。

5) 唾液腺シンチグラフィー

32 例全てに唾液腺シンチグラフィーを施行した。耳下腺シンチグラフィーでは Grade 0 が 7 例、Grade 1 が 12 例、Grade 2 が 7 例、Grade 3 が 6 例であった。一方、顎下腺シンチグラフィーでは Grade 0 が 5 例、Grade 1 が 6 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 19 例であった。

2. 他覚的乾燥症状および各種他覚的検査結果との相互関係

1) 他覚的乾燥症状と唾液分泌量との関係 (図 1)

口腔乾燥症状が Grade 0 から Grade 3 へと増悪するにつれて安静時、刺激時唾液分泌量は低下する傾向がみられ、両者はよく相関していた。

2) 他覚的乾燥症状と唾液腺造影との関係 (図 2)

他覚的乾燥症状の Grade が増悪するとともに、耳下腺造影の Stage が進行する傾向がみられ、両者は比較的良好な相関関係を示していた。

3) 他覚的乾燥症状と下口唇生検との関係 (図 3)

下口唇生検の Grade は 1, 3 のみであったが、他覚的乾

図 1 他覚的口腔乾燥症状と唾液分泌量との関係

図 2 他覚的口腔乾燥症状と耳下腺造影所見との関係

図 3 他覚的口腔乾燥症状と下口唇生検所見との関係

燥症状の Grade が 0 や 1 のものにおいても下口唇生検の Grade が 3 を示すものもあり、下口唇生検による小唾液腺の変化の方が他覚的乾燥症状よりも先行する傾向がみられた。

4) 他覚的乾燥症状と唾液腺シンチグラフィーとの関係

図 4 他覚的口腔乾燥症状と唾液腺シンチグラフィー所見との関係

図 5 唾液分泌量と耳下腺造影所見との関係

図 6 唾液分泌量と下口唇生検所見との関係

(図 4)

口腔乾燥症状が Grade 0 から Grade 3 へと増悪するにつれて耳下腺，顎下腺シンチグラフィーとも Grade 0 から Grade 3 へと移行する傾向が認められた。耳下腺，顎下腺シンチグラフィーを比較すると，顎下腺シンチグラフィーでは口腔乾燥が，Grade 1 でもすでに Grade 3 を示す例が多かったにもかかわらず，耳下腺シンチグラフィーでは比較的口腔乾燥の増悪とともに Grade が高くなる傾向を示した。

5) 唾液分泌量と耳下腺造影との関係 (図 5)

耳下腺造影の Stage が高くなるとともに，安静時，刺激時唾液分泌量は低下する傾向が認められた。とくに，Stage II 以上の例では Stage I 以下の例と比較して唾液分泌量は著明に低下していた。

6) 唾液分泌量と下口唇生検との関係 (図 6)

下口唇生検の Grade 1 と 3 とを比較すると，Grade 3

において安静時，刺激時とも唾液分泌量は低下していた。しかし Grade 3 においても良好な唾液分泌を示す例もみられた。

7) 唾液分泌量と唾液腺シンチグラフィーとの関係 (図 7)

耳下腺シンチグラフィーの Grade が増悪すると安静時，刺激時唾液分泌量は低下する傾向が認められ，特に Grade 2 以上の例では 1 以下の例に比べて唾液分泌量は著しく低下していた。一方，顎下腺シンチグラフィーでは Grade 2 は症例数が少なく，Grade 3 では唾液分泌量の低下を示すものが多かったが，良好な唾液分泌を維持している例もみられた。

8) 耳下腺造影と下口唇生検との関係 (図 8)

耳下腺造影の Stage はほぼ均等に分布していたが，下口唇生検の Grade は 1 と 3 とに二分されていた。半数以上を占める下口唇生検 Grade 3 の症例において，耳下腺

造影の Stage は 0 からⅢに分布しており，下口唇生検による小唾液腺の変化が耳下腺造影所見よりも進行していた。

9) 耳下腺造影と唾液腺シンチグラフィーとの関係 (図 9)

図 7 唾液分泌量と唾液腺シンチグラフィー所見との関係

耳下腺造影の Stage と耳下腺シンチグラフィーの Grade とは比較的良好に相関していると思われたが，耳下腺造影における変化の方がやや先行するよう思われた。一方，顎下腺シンチグラフィーでは半数以上の症例が Grade 3 を示しており，耳下腺造影の Stage よりも先行する傾向がみられた。

10) 下口唇生検と唾液腺シンチグラフィーとの関係 (図 10)

下口唇生検と耳下腺シンチグラフィーでは下口唇生検において Grade 3 を示すものにおいても耳下腺シンチグラフィーの各 Grade がほぼ均等に分布していた。下口唇生検と顎下腺シンチグラフィーではともに Grade 1, 3 を示すものが大多数を占めていたが，下口唇生検が Grade 3 を示すものの中にも顎下腺シンチグラフィーの Grade が 0, 1 を示すものもあり下口唇生検における変化がやや先行するよう思われた。

図 8 耳下腺造影所見と下口唇生検所見との関係

図 9 耳下腺造影所見と唾液腺シンチグラフィー所見との関係

図 10 下口唇生検所見と唾液腺シンチグラフィ所見との関係

考 察

シェーグレン症候群患者における口腔乾燥の程度は、唾液分泌機能が低下するにつれて増悪すると考えられるが、自覚的症狀を改善し、口腔の諸機能を維持して行く上で、患者の唾液腺の機能を適切に評価する必要がある¹⁾。シェーグレン症候群の診断には唾液分泌量、唾液腺造影、下口唇生検が必須であり²⁾、その他、唾液腺シンチグラフィや血清学的検査が行われている。最近では、唾液腺造影にかわる検査としてMRIも行なわれつつある⁶⁾。下口唇生検は、唾液腺組織の変化を直接みることができる重要な検査ではあるが、患者の苦痛を伴うこと、繰り返し検査を行なうことが困難であるという欠点がある。今回の検討は、日常臨床で行われている検査を総合的に評価し、唾液腺の機能の障害の程度を把握するに際し、各検査の相互関係について検討した。

口腔乾燥の程度が増悪すると、安静時、刺激時唾液分泌量はいずれも低下を示し、両者はよく相関していると思われた。口腔乾燥の程度と耳下腺造影および下口唇生検所見との関係を見ると、いずれも乾燥症状が高度になるにつれてStageあるいはGradeが高くなる傾向を示した、しかし、耳下腺造影の方が口腔乾燥症状とより関連性が強く、下口唇生検では口腔乾燥程度が軽度な例でもGrade 3を示すものも半数近くみられ関連性は弱かった。これらを唾液分泌量でみてみると、耳下腺造影所見のStageが進行するとともに安静時、刺激時唾液分泌量が低下するのに対し、下口唇生検所見のGradeの進行と唾液分泌量との関連性は弱かった。このことは、耳下腺が唾液の3分の2を分泌すること、特に刺激時唾液は耳下腺由来であるためであると考えられる。また、下口唇生検での導管周囲へのリンパ球の浸潤は初期にはTリンパ球であり⁷⁾、この時点では唾

液腺そのものに侵襲が加わっていないため、唾液の分泌には大きな影響は見られないのかもしれない。それゆえ、浸潤するリンパ球の数とT-cell, B cellの比率についてさらに検討を加えると唾液分泌機能との関連性がみられるかもしれない。

唾液腺シンチグラフィ所見と口腔乾燥、唾液分泌量との関係では、耳下腺では口腔乾燥の程度が増悪するにつれてGradeが上昇する傾向がみられ、このことは唾液分泌量においても同様であった。一方、顎下腺では、口腔乾燥の程度との相関は弱く、口腔乾燥が軽度なものでもGrade 3を示すものが数例にみられるとともに、Grade 1, 2といった軽度、中等度の障害を示す例は少なかった。このことは顎下腺の機能低下が耳下腺に比べて、早期に急速に進行することを示していると思われる。しかし、乾燥症状、唾液分泌量は比較的保たれている例も多く、先に述べたように、唾液の分泌が主に耳下腺によってまかなわれていることによるためであると思われる。

耳下腺造影と下口唇生検の関係では、下口唇生検のGradeが3を示す22例においても耳下腺造影ではStage I, IIを示すものが多く認められた。このことは、下口唇生検が耳下腺造影より早期の病変をとらえることができることを示していると思われる。

以上の結果を総合的に検討してみると、シェーグレン症候群患者では、早期には口腔乾燥や唾液分泌量の低下をきたさないものもあるが、これらの症例においても下口唇小唾液腺にはリンパ球の浸潤像が認められ、次いで顎下腺シンチグラフィに変化が現れてくる。さらに進行すると、口腔乾燥症状の出現と唾液分泌量は低下し、耳下腺造影に特徴的な所見がみられようになり、耳下腺シンチグラフィにも変化が現れてくると考えられる。したがって、これらの他覚的検査所見を総合的に検討することにより、患者の

唾液腺機能の低下がどの程度進行しているのかを把握し、治療に役立てることができると思われる。

結 語

以上の結果より、シェーグレン症候群患者の乾燥症状と唾液分泌機能は、耳下腺造影所見と耳下腺シンチグラフィー所見によく反映されていると思われた。一方、下口唇生検所見と顎下腺シンチグラフィー所見は、早期の変化をとらえるうえで重要であると思われた。

本論文の要旨の一部は、第7回日本シェーグレン症候群研究会(1997年9月12-13日、徳島)、第8回日本口腔粘膜学会総会(1998年7月11日、盛岡)、第9回日本口腔粘膜学会総会(1999年6月5日、横須賀)に於いて発表した。

文 献

- 1) 藤林孝司：歯科臨床におけるシェーグレン症候群の診断と治

療. the Quintessence 14 : 848-861, 1995.

- 2) 厚生省特定疾患, シェーグレン病調査研究班：シェーグレン病診断基準. 昭和52年度研究業績集, 6-6, 1978.
- 3) 山本一彦, 露木基勝, 岡本健介, 他：シェーグレン症候群の臨床的検討. 第1報：口腔乾燥症状と各種検査所見について. 日口粘膜誌 5 : 60-66, 1999.
- 4) Rubin P, Holt JF : Secretory sialography in disease of the major salivary glands. Am J Roentogenol 77 : 575-598, 1957.
- 5) Chisholm DM, Mason DK : Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol 21 : 656-660, 1968.
- 6) Takeshita S, Takeuchi N, Morimoto S, et al : MR imaging of Sjögren's syndrome. Correlation with sialography and pathology. J Comput Assist Tomogr 15 : 393-400, 1991.
- 7) 廣木朗子, 篠原正徳, 中村誠司, 他：シェーグレン症候群患者口唇腺の免疫組織学的検索. 日口外誌 37 : 1835-1847, 1991.

別冊請求先：山本一彦 〒634-8522 橿原市四条町 840
奈良県立医科大学口腔外科学講座

Clinical Analysis of Sjögren Syndrome 2 : Relationship among Objective Examinations

Kazuhiko YAMAMOTO, Motokatsu TSUYUKI, Kensuke OKAMOTO,
Hiroshi SHIOTANI, Yoshiyuki NAKATANI and
Masahito SUGIMURA

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery Nara Medical University
(Chief : Prof. Masahito SUGIMURA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 5 : 67~73, 1999

Abstract : The relationship among objective examinations in 32 cases of Sjögren syndrome were clinically analyzed. The objective degree of dry mouth was well correlated with the decrease of saliva secretion. The decrease of saliva secretion was also well correlated with the characteristic changes in sialography and scintigraphy of the parotid gland. On the other hand, the changes in the minor salivary gland of the lower lip and scintigraphs of the submandibular gland were also found in cases without severe decrease of saliva secretion. From the findings, in Sjögren syndrome, changes in the minor salivary gland of the lower lip and scintigraphs of the submandibular gland were early events and followed by the changes in sialographs and scintigraphs of the parotid gland, which were well correlated with the decrease of saliva secretion and the objective degree of dry mouth. Therefore, total evaluation of the objective examinations is helpful to know the degree of impairment in salivary gland function.

Key words : Sjögren syndorme, Xerostomia

Reprint requests to Kazuhiko YAMAMOTO, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan.

[Received September 16, 1999 : Accepted November 5, 1999]