皮膚病変を契機に診断された SLE 合併潜在性シェーグレン症候群の 1 例

西山 祐生¹⁾・村木 祐孝¹⁾・永尾 史徳¹⁾
助 臺 美 帆¹⁾・吉岡 泉²⁾・富 永 和 宏³⁾

A case of subclinical Sjögren's syndrome associated with SLE that was diagnosed because of skin lesions

NISHIYAMA Yuki¹⁾・MURAKI Yukoh¹⁾・NAGAO Fuminori¹⁾
SUKEDAI Miho¹⁾・YOSHIOKA Izumi²⁾・TOMINAGA Kazuhiro³⁾

Abstract: We describe a case of subclinical Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus that was diagnosed because of preceding skin lesions observed during treatment for oral lichen planus.

A 49-year-old woman had received treatment for oral lichen planus at a nearby dentist since April 2007. However, the patient was referred to our office in February 2008 after an unsuccessful course of treatment. Symptoms of xerostomia were not present during the initial visit. Erythema of the skin around the left inner canthus, present for about 20 years, increased and desquamation also occurred at about the same time. In addition, the fingers of both hands became erythematous. Therefore, we referred the patient to our dermatology department in June 2008. A skin biopsy showed infiltration of lymphocytes around the sudoriferous ducts, and a hematological examination was positive for anti-SS-A/Ro antibody. On the basis of a labial gland biopsy conducted in our office and the results of a Schirmer test and fluorochrome test conducted in our ophthalmology department, Sjögren's syndrome was diagnosed. About 1 year after presentation, the patient had systemic lupus erythematosus, and nephrosis syndrome developed.

Key words: systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス), Sjögren's syndrome (シェーグレン症候群), subclinical (潜在性), erythema (紅斑), oral lichen planus (口腔扁平苔癬)

緒 言

「シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome 以下 SS)」は、全身の外分泌腺が系統的に障害され、多彩な臓器病変がみられる代表的な自己免疫疾患であり、今日では独立した疾患概念として位置づけられている。また乾燥症状の有

無により、症候性 SS と「潜在性シェーグレン症候群 (subclinical Sjögren's syndrome 以下 SCSS)」に分類される。SCSS は全 SS の 10 ～ 30 % を占めるとされており、自覚的乾燥症状を欠くものの、舌の乾燥などの口腔乾燥状態、唾液腺腫大や腺外症状を認める。今回我々は、「口腔扁平苔癬 (Oral lichen planus 以下 OLP)」の加療中に先行する皮膚病変を契機に診断し、後に全身性エリテマトーデス (以下 SLE) を合併した SCSS を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 49 歳, 女性.

初 診: 平成 20 年 2 月.

主 訴: 上顎左側臼歯部頬側歯肉の接触痛.

既往歴: 約 20 年前から左内眼角付近の皮膚に紅斑を認めていたが、無症状のため放置していた.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成 19 年 2 月に上顎左側臼歯部頬側歯肉の発

¹⁾ 社会保険徳山中央病院歯科口腔外科
(主任: 村木祐孝部長)

²⁾ 宮崎大学医学部感覚運動医学講座顎顔面口腔外科学分野
(主任: 迫田隅男教授)

³⁾ 九州歯科大学口腔顎顔面外科学講座病態制御学分野
(主任: 富永和宏教授)

¹⁾ Division of Dentistry and Oral Surgery, Tokuyama Central Hospital (Chief: MURAKI Yukoh)

²⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Medicine of Sensory and Motor Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki (Chief: Prof. SAKOTA Sumio)

³⁾ Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental College (Chief: Prof. TOMINAGA Kazuhiro)

受付日: 2009 年 9 月 18 日

採択日: 2010 年 8 月 24 日

赤，びらん，接触痛および出血を認めたために某歯科医院を受診。同院にて同年4月に生検が行われた結果，口腔扁平苔癬と病理組織学的に診断された（写真1）。ステロイド軟膏塗布などの治療を受けていたが，症状が軽快しないため，平成20年2月に同院からの紹介により当科を受診した。

現 症：

全身所見：体格中程度，栄養状態良好で，全身的に異常所見は認められなかった。

口腔外所見：顔貌は左右対称。左内眼角付近の皮膚に紅斑を認めた。

口腔内所見：上顎左側臼歯部頬側歯肉に発赤，びらん形成，接触痛を認めた（写真2）。その他に異常所見は認められず，口腔内乾燥所見も認めなかった。

初診時臨床診断：口腔扁平苔癬。

処置および経過：紹介元での生検にてOLPの病理診断が得られていたことから，初診時よりビタミンB₂製剤，ステロイド外用薬，含嗽剤を処方しながら経過観察を行ったところ，発赤は残存するものの，その他の症状は消失し経過は良好であった。しかし，平成20年6月，以前より認めていた左内眼角付近の皮膚紅斑が増大傾向を示し，両手指にも紅斑を認め始めたため，当院皮膚科を紹介した。

皮膚科紹介時，左内眼角付近の皮膚には落屑を伴う紫紅斑，右内眼角付近の皮膚にも軽度の紅斑を認めた（写真3-A, B）。また，両側第1～3指腹部に腫脹を伴う鮮紅色紅斑および軽度の圧痛を認め，凍瘡様を呈していた。いずれの部位にも掻痒感とは認められなかった（写真4-A, B）。そのため「シェーグレン症候群，Sjögren's syndrome（以下SS）」が疑われ，皮膚科にて左内眼角付近の皮膚生検が行われたところ，小血管，汗腺周囲に多数のリンパ球浸潤を認めた（写真5-A, B）。当科ならびに当院眼科でも精査を進めた結果，抗核抗体，抗SS-A/Ro抗体陽性，口唇腺生検にて導管周囲に多数のリンパ球浸潤を認めた（写真6）。ガムテストでは唾液分泌量は正常（15ml/10分間）であった。また，自覚的な眼乾燥症状は認めなかったが，蛍光色素試験で陽性かつ両側の角膜上皮障害を認めた。これらの検査結果により，SSの確定診断が得られた（表1¹⁾，2）。

確定診断：潜在性シェーグレン症候群，口腔扁平苔癬。

処置および経過：皮膚病変に対しては，当院皮膚科にてステロイド軟膏ならびに経皮複合消炎薬の塗布，ビタミンE製剤内服による治療を継続したが著明な改善傾向は示さなかった。その間，口腔内病変は落ち着いていたために，当科では皮膚科受診日に合わせて経過観察を行い積極的な治療は行わなかった。初診から約1年が経過した頃より皮膚病変は増悪傾向を示し，両膝，両手首，右足底の皮膚にも同様の紅斑を認めた。両内眼角付近皮膚の紅斑は蝶形紅

斑を呈するようになり，同時期より左手関節，両膝関節，右足関節に疼痛および軽度腫脹，レイノー現象を認めはじめた。血液検査および尿検査で低蛋白血症（血清総蛋白，血清アルブミン値の低下），抗Sm抗体陽性，抗dsDNA抗体陽性，尿蛋白を認めたため，皮膚科にて「全身性エリテマトーデス，systemic lupus erythematosus，以下SLE」と診断された²⁾。同科より当院整形外科，泌尿器科に対診したところ，RAの診断は得られなかったが，SLEに伴う多発性関節炎が認められ，さらに入院下に腎生検を施行した結果，ネフローゼ症候群と診断された。平成21年5月～8月の約3か月間，本院泌尿器科入院下に薬物療法および食事療法を行い退院。現在通院治療中である。

一方，口腔内病変の増悪は認めず，口腔内の自他覚的乾燥症状も依然認めていない。

考 察

SSは口腔乾燥症状や慢性唾液腺炎，乾燥性角結膜炎を主徴とし，高 γ -グロブリン血症や自己抗体の出現を来す自己免疫疾患である^{3～5)}。SSは，病理組織学的には唾液腺や涙腺などの導管や腺房周囲の著しいリンパ球浸潤を特徴とし，進行すると腺房の破壊や萎縮を来すことにより乾燥症状が明らかになる^{3～5)}。

SSは病型から他の膠原病の合併がみられない一次性（原発性）SSと膠原病を合併する二次性（続発性）SSとに分類され，RAやSLE，全身性強皮症などの合併例が多い。本邦ではSS症例239例中27例（11.3%）にSLEの合併が認められたとする報告がある⁶⁾。一方，Alarcón-Segovia⁷⁾は，SLE症例50例中49例に二つ以上のSSに関する異常検査所見を認め，そのうち27例はSCSSだったとしており，SLEは他の膠原病に比べ高率にSCSSを認めることを示している。一次性SSはさらに病変が涙腺，唾液腺などの腺性症状に局限する腺型SSと，病変が腺性症状のみならず全身諸臓器に及ぶ腺外型SSとに分類される³⁾。

SSの診断基準は国際的に統一されたものはなく，わが国では1999年改訂診断基準¹⁾が用いられている。この診断基準では自覚的な乾燥症状の有無については問われていないので，他覚的には診断基準を満たすが乾燥症状など自覚的な所見を欠く症例はSCSSと診断することができる。厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の報告によると，2002年の国内SS患者数は78000人と推定されている。しかし，厚生省リウマチ・アレルギー対策委員会報告書による国内のRA患者数は2002年で約42万人，2007年で約60万人と報告されており，RA患者では約20%に二次性SSがみられるとされている。さらに一次性と二次性の比率が約1：2～3であることを考えるとSS患者数は40万人以上と推測する報告もある⁸⁾。また，日本におけるSS患者数の対人口

写真1 口腔粘膜病理組織像 (H-E 染色)

表面を非角化型の扁平上皮が覆い、広範に erosion を伴っている。上皮の残存部分では鋸歯状の上皮細胞索が不規則に伸長し、上皮下結合組織には帯状の密なリンパ球浸潤を認めた (×20)。

写真3 皮膚科初診時顔貌写真

A：左内眼角付近の皮膚に落屑を伴う紫紅斑を認めた。
B：右内眼角付近の皮膚にも軽度の紅斑を認めた。

写真5 皮膚病理組織像 (H-E 染色)

A：皮下組織のところどころに小型～中型のリンパ球のびまん性浸潤像を認めた (×20)。
B：汗腺周囲に多数のリンパ球浸潤を認めた (×300)。

写真2 初診時口腔内写真

左上第二小白歯頬側歯肉を中心に接触痛を伴う発赤、びらん形成を認めた。

写真4 皮膚科初診時の両手指の写真

A, B：両側第1～3指腹部に腫脹を伴う鮮紅色紅斑 (→) を認めた。軽度圧痛を認め、凍瘡様を呈していた。

写真6 下唇小唾液腺生検病理組織像 (H-E 染色)

導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤を認めた (×100)。

表1 シェーグレン症候群診断基準

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で4 mm²あたり1 focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上
 - B) 涙腺組織で4 mm²あたり1 focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影でstage I (直径1mm未満の小点状陰影) 以上の異常
 - B) 唾液分泌量低下 (ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソン試験にて2分間で2g以下) があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) シルマー試験で5分間に5 mm以下で、かつローズベンガル試験 (van Bijsterveld) で3以上
 - B) シルマー試験で5分間に5 mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
 - B) 抗La/SS-B抗体陽性

〈診断基準〉

4項目のうち、いずれか2項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する。

表2 臨床検査結果

検 査 項 目	検査結果	正常値
抗核抗体 (Homogeneous/均質型)	80倍	40倍未満
抗核抗体 (Speckled/斑紋型)	80倍	40倍未満
抗Ro/SS-A抗体	77.2U/mL	10U/mL以下
抗La/SS-B抗体	7.0U/mL	10U/mL以下
口唇腺生検	陽性	陰性
ガム試験	15mL/10分間	10mL以上/10分
シルマー試験	右10mm/左0mm	5mm以上
蛍光色素試験	陽性	陰性

比率は欧米その他諸外国に比べると極端に低いと言われており、実際にはさらに多くの SCSS 患者がいるものと推測される。したがって、患者から口腔乾燥の訴えがなくても SS の診断を得るためには、SS の腺外病変を把握しておくことが大切である。

腺外型 SS には多様な臓器障害^{3, 9, 10)} がみられ、欧米における乾燥症状をもつ一次性 SS 患者 400 例の検討では、関節症状 (37 %), レイノー現象 (16 %), パセドウ病や橋本病 (慢性甲状腺炎) などの自己免疫性甲状腺疾患 (15 %), 紫斑や皮疹などの皮膚血管炎 (12 %) などの症状を合併する頻度が高い¹⁰⁾。皮膚病変では環状紅斑が一次性 SS に特異的な皮疹として重要である。わが国の環状紅斑を呈した一次性 SS 患者 81 例の集計結果¹¹⁾ では、年齢分布は 20 ~ 40 歳代と若年傾向を示し、また集計症例の半数以上が SCSS であった。この環状紅斑は顔面、特に頬部に多くみられるので、われわれの臨床現場でも容易に見出すことができる皮疹である。

今回、自験例で認めた皮疹は凍瘡様皮疹 (紅斑) であった。これは臼田ら¹²⁾ のいう SS の特異疹とは異なるが、SS を疑う非特異的皮疹として挙げる文献も散見される^{13, 14)}。なかでも、遠藤ら¹⁵⁾ は成人の凍瘡様皮疹患者 48 名を検討した結果、SS, SLE, 皮膚筋炎, 全身性強皮症などの自己免疫疾患の合併が高率で、なかでも SS が 25 名と最も多かったと報告している。一方、SS からみた凍瘡様皮疹の合併頻度は、本邦では約 12 ~ 38 %である^{13 ~ 15)}。これらのことから、SCSS を早期に診断するためには、腺外症状として皮膚病変を確認することは重要であると思われる。

今回の症例は OLP 加療中に SCSS と診断されたが、抗 SS-A/Ro 抗体陽性の SS と SLE は共通点が多く、抗 SS-A/Ro 抗体陽性 SS/SLE オーバーラップ症候群という考え方も提唱¹⁶⁾ されているため、SLE も疑われた。しかし、皮膚病理組織像において真皮内の小血管や汗腺周囲のリンパ球浸潤、また一部では膠原線維のフィブリン様膨化を認めるものの、エリテマトーデスを示唆する表皮の萎縮や基底

細胞層の液状変性は認めず、蛍光抗体法にて免疫グロブリンの沈着も検出されなかった。SLE の診断基準²⁾における血液障害、免疫学的異常などの項目も陰性であり診断基準を満たさなかったために、SLE の診断には至らず、SS 単独と診断された。

OLP と SS の合併例は少数例ではあるが、国内外でいくつかの報告がなされている^{17, 18)}。Lundström ら¹⁸⁾は、OLP 39 例について検討し、唾液分泌量の低下およびシアログラフィーでの唾液腺萎縮変化に伴う導管数の減少を高率に認めている。また、小唾液腺生検でも、15 例中 3 例の導管周囲に 50 個以上の単核細胞よりなる巣状細胞浸潤をともなっていた。さらに、38 例中 4 例がシルマー試験およびローズベンガル試験陽性であったことから、OLP と SS が単なる偶発的合併ではないことを強調している。一方、中村ら¹⁹⁾は移植片対宿主病 graft versus host disease (GVHD) 患者において、特に慢性の場合には OLP に類似した口腔粘膜症状を呈するとともに、SS に類似した唾液腺障害を呈することを報告している。今回の症例では SLE に随伴した OLP の可能性は否定されたが、OLP と SS との関連性に関してはさらに長期的な経過観察を行った上で結論を下す必要がある。

結 語

今回我々は、口腔扁平苔癬の加療中に、先行する皮膚病変を契機に診断し、全身性エリテマトーデスを合併した潜在性シェーグレン症候群を経験したので、その概要を若干の文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、症例の診断に際して御教授賜りました社会保険徳山中央病院皮膚科 中野純二部長ならびに病理学的検索に御助力賜りました同病理細胞診検査室 山下吉美部長に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第 41 回日本口腔科学会九州地方会（2008 年 12 月、北九州市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 藤林孝司, 菅井 進, 他: シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生労働省特定疾患免疫疾患調査研究班. 平成 10 年度研究報告書 135-138 1999.

- 2) Hochberg, M.C.: Update the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725 1997.
- 3) 小池隆夫: 免疫疾患のとりえかた. 第 1 版, 文光堂, 東京, 2000, 129-139 頁.
- 4) Fox, R.I.: Sjögren's syndrome. *Lancet* 366: 321-331 2005.
- 5) Romos, C.M. and Font, J.: Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 44: 1354-1367 2005.
- 6) 大藤 真, 宮脇昌二: シェーグレン症候群における臓器障害の多様性. *臨床免疫* 12: 428-433 1980.
- 7) Alarcón-Segovia, D., Ibáñez, G., et al.: Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus. Clinical and subclinical manifestations. *Ann. Intern. Med* 81: 577-583 1974.
- 8) 菅井 進: シェーグレンとともに. 第 1 版, 前田書店, 金沢, 2007, 19 頁.
- 9) Kassan, S.S. and Moutsopoulos, H.M.: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 164: 1275-1284 2004.
- 10) Garcia, C.M., Ramos, C.M., et al.: Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 81: 270-280 2002.
- 11) 濱崎洋一郎: シェーグレン症候群でみられる紅斑. *Derma* 122: 28-35 2007.
- 12) 白田俊和, 井沢洋平, 他: 皮疹を主訴とした Sjögren 症候群. *日皮会誌* 92: 489-501 1982.
- 13) 片山一郎, 西岡 清, 他: Sjögren 症候群の皮膚症状とその臨床的検討. *日皮会誌* 99: 717-723 1989.
- 14) 安江 隆: シェーグレン症候群における皮膚症状抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体の意義について. *皮膚臨床* 25: 1247-1258 1983.
- 15) 遠藤桃子, 片山一郎, 他: 成人凍瘡患者の背景因子の検討. *日皮会誌* 105: 1091-1098 1995.
- 16) Provost, T.T., Watson, R., et al.: Anti-Ro (SS-A) antibody positive Sjögren's/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 6: 105-111 1997.
- 17) 平井昭男, 加茂紘一郎: Sjögren 症候群の 1 例. *皮膚臨床* 34: 905-908 1980.
- 18) Lundström, I.M.C., Anneroth, K.G.B, et al.: Salivary gland function and changes in patients with oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 90: 443-458 1982.
- 19) 中村誠司: 口腔粘膜疾患の病因に関する新知見. *病理と臨床* 26: 593-602 2008.