小児シェーグレン症候群の1例

狩野岳史¹⁾・比嘉桂子²⁾・比嘉 努²⁾
澤田茂樹³⁾・石橋佳奈³⁾・新垣敬一⁴⁾

A case of juvenile Sjögren's syndrome

KANO Takeshi¹⁾・HIGA Keiko²⁾・HIGA Tsutomu²⁾
SAWADA Shigeki³⁾・ISHIBASHI Kana³⁾・ARAKAKI Keiichi⁴⁾

Abstract: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by a progressive lymphocytic infiltration of the exocrine gland with varying degrees of systemic involvement. SS is thought to be rare in childhood. However, a recent epidemiological study revealed that the incidence of childhood SS per 100,000 children was more than 0.5. Here we report a case of SS in childhood. A 14-year old girl presented with a rash on her forearm and cheek, but did not complain of dry mouth. Salivary secretion was decreased, and moisture value was measured at the dry mouth level. Ultrasonography revealed multiple hypoechoic areas, hyperechoic bands, and a reticular pattern on salivary glands. On laboratory examinations, antinuclear antibody, anti Ro/SS-A antibody, and anti-La/SS-B antibody were positive. The histopathological finding in the minor salivary gland was chronic inflammation. A diagnosis of SS was made from these findings. We summarized previous reports on child patients with SS and compared it with clinical features in adult patients. Children with SS complain frequently of rash and fever, but rarely of a dry mouth.

Key words: Sjögren's syndrome (シェーグレン症候群; SS), childhood (小児期), dry mouth (口腔乾燥)

緒 言

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、1933年にスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren により最初に報告された疾患で¹⁾、唾液腺や涙腺などの外分泌腺に広く炎症が認められる慢性炎症性疾患であり、口腔や眼の乾燥症状を呈する。病因として自己免疫機序が考えられるが、その詳細は明らかではない。SSは40～50歳代の女性に好発するが、小児SSに関する報告は少なく^{2,3)}、その臨床像は明らかにされていない。しかしながら、1994年に行われた厚生省難病の疫学研究班と自己免疫疾患調査研究班の全国共同調査の後、小児科領域のSSに対する関心が深まるに従い報告例も増加している⁴⁾。一方、渉猟し得た限り、本

邦では歯科領域からの報告は認められない。今回われわれは、小児SSの1例を経験したので、その概要に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 14歳, 女子。

初 診: 2016年8月。

主 訴: 口腔内の精査・加療を希望。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 母親が全身性エリテマトデース (SLE)。

現病歴: 数年前より、野外活動の際に頬部の発赤と前腕部の掻痒感を自覚するも放置していた。2016年7月に当

¹⁾ 沖縄県立宮古病院歯科口腔外科
(主任: 立津政晴医長)

²⁾ 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター歯科口腔外科
(主任: 比嘉 努部長)

³⁾ 沖縄県立北部病院歯科口腔外科
(主任: 澤田茂樹医長)

⁴⁾ 沖縄県立中部病院歯科口腔外科
(主任: 新垣敬一部長)

¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Okinawa Prefectural Miyako Hospital (Chief: Dr. TATETSU Masaharu)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center (Chief: Dr. HIGA Tsutomu)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Okinawa Prefectural Hokubu Hospital (Chief: Dr. SAWADA Shigeki)

⁴⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Okinawa Prefectural Chubu Hospital (Chief: Dr. ARAKAKI Keiichi)

受付日: 2018年5月31日

採択日: 2019年5月28日

院内科を受診したところ、臨床症状から日光過敏症と診断された。また、抗核抗体が陽性であったこと、母親がSLEで内科通院中であることや両側頬部と前腕部の皮疹から膠原病の疑いもあり、口唇生検および口腔内の精査目的に当科を紹介され初診となった。

現症と検査所見：

全身所見；体格中等度、栄養状態は良好。両側前腕部に皮疹を認めた(写真1A)。

口腔外所見；両側頬部に軽度の発赤を認めた(写真1B)。

口腔内所見；口腔乾燥の自覚はなかったが、口唇は乾燥状態で舌背表面には薄い白苔の付着を認めた。また、32113の唇側歯頸部および7616の咬合面は白濁し、初期う蝕を認めた。また、1は歯冠修復されていた(写真2)。

臨床検査所見；血液学的所見では、白血球数4,600/ μ L、赤血球数488万/ μ L、血小板18.0万/ μ L、AST13 U/L、ALT9 U/L、BUN10mg/dL、クレアチニン0.62mg/dL、総蛋白7.7g/dL(蛋白分画ALB54.9%、 α 1-グロブリン3.1%、 α 2-グロブリン7.3%、 β 1-グロブリン4.9%、 β 2-グロブリン3.6%、 α -グロブリン26.2%)、LDH148U/L、ESR(1時間値)6mm、CRP0.01mg/dL、IgG1,846mg/dL、IgA141mg/dL、IgM235mg/dL、C389mg/dL、C413mg/dL、CH5042.8U/mL、RF32.5IU/mL、抗核抗体40倍、抗SS-A/Ro抗体1,200倍、抗SS-B/La抗体278倍、抗ds-DNA IgG10IU/mL、抗RNP抗体2.0未満であった。

眼科的検査は、シルマーテスト右10mm、左10mmで陰性、乾燥性角膜炎の所見はなかった。ムーカス®による口腔粘膜湿潤度の測定値は、舌背で21.7(正常：30.0以上、境界域：27.0以上29.9未満、乾燥：26.9以下)で、ガムテストの結果は4.5mL/10分と唾液分泌量は低下していた。

超音波(US)所見；耳下腺と顎下腺の実質はエコーレベルが低下して不均一を呈し、複数の低エコーと高輝度バンドを認めた(写真3)。

臨床診断；口腔乾燥症。

処置および経過；当初初診時に、局所麻酔下で右下唇から小唾液腺の生検を行い、慢性唾液腺炎の病理組織診断が得られた。この所見から、1999年に厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準(JPN基準)⁵⁾として提示された4項目のうち、生検と血清検査の2項目を満たし、内科でSSと診断された。なお、両側頬部と前腕部の皮疹に関する検査や治療はなく、日差しの強い日の野外活動は控えるよう内科から指導を受けた。

初診から1年9か月経過するが、当院内科、眼科および当科への外来通院中に耳下腺腫脹、発熱、関節症状などを認めることはなかった。摂食に関しては、間食であるスナック菓子などの乾燥食品摂取時に飲水を要することもあるが、咀嚼や嚥下困難は認められなかった。口腔乾燥に関

写真3 超音波画像(A：耳下腺 B：顎下腺)

耳下腺および顎下腺の実質はレベル低下し、内部エコー不均一化は耳下腺よりも顎下腺で強く認める。矢頭は高輝度のバンドを示す。

しては、定期的なフッ素塗布と口腔衛生指導で対応しており、歯肉炎や粘膜損傷も認めなかった。また、舌背の白苔からはカンジダは検出されず、う蝕の進行もなく経過しているため、保湿剤や唾液分泌促進薬は適用せずに経過観察を継続した。

病理組織学的所見；間質内にリンパ球を主とした慢性炎症細胞が散在性に軽度浸潤し、導管の周囲には1/4mm²あたり50個以上のリンパ球の集簇像を認めた(写真4)。また、閉塞した導管や萎縮した腺組織は認められなかった。

考 察

SSは、唾液腺や涙腺などの外分泌組織へのリンパ球浸潤を特徴とした自己免疫疾患であり、慢性炎症病態が、腺構造を破壊することで乾燥状態が惹起される。また、外分泌腺以外にも全身のさまざまな臓器障害を認めることがある。従来本邦では、1977年に設定された厚生省シェーグレン病調査研究班の診断基準がSSの診断に用いられ、自覚的な乾燥症状があることが前提とされていたため、乾燥症状の自覚がなく、検査上SSに特徴的な所見を有する症例はsubclinical SSとして扱われていた。SSの特徴的な症状である「口・眼が乾く」という自覚症状を小児が訴えることはほとんどないことから、小児SSはまれな疾患と考

写真1 口腔外写真

- A：前腕部に皮疹を認める。
B：両側頬部には痒みのない薄い紅斑を認める。

えられていた。そのため、小児 SS に関する報告^{2,3)}では subclinical SS が多く、長期間診断不明のまま経過観察されていた。近年、小児 SS の報告例は増加しており、従来いわれていたほどの希少疾患ではないことが指摘されている⁶⁾。その背景として、小児 SS の有病率には地域差があることや小児科医の SS に対する疾患認識や診断経験に左右されることが多いため、小児期に発症した SS が的確に診断されていなかった可能性が高いと考えられている⁷⁾。実際のところ本邦においては、小児 SS は小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患になっており、小児 SS の有病率は人口 10 万人あたり 0.53 と報告されている⁸⁾。

SS の診断基準には、1999 年より本邦で汎用されている JPN 基準の他に、アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準⁹⁾や米国リウマチ学会分類基準¹⁰⁾が知られている。これら 3 つの診断基準の感度および特異度を算出し比較検証した報告¹¹⁾では、日本人 SS 患者の診断に関しては JPN 基準

写真2 口腔内写真

- A：32|13 の唇側歯頸部は白濁し、1 は歯冠修復されている。
B：舌背には薄い舌苔の付着を認める。

写真4 病理組織像 (HE 染色 A：×10 B：×200)

導管の周囲には、リンパ球を主体とした慢性炎症細胞の集簇像を認める。B は A の拡大図である。

表1 成人シェーグレン症候群と小児シェーグレン症候群の比較

	成人 SS			小児 SS		%
	宮脇 ¹⁵⁾ (N = 538)	武井ら ⁸⁾ (N = 86)	Tomiita et al ⁶⁾ (N = 61)	小田ら ¹⁶⁾ (N = 108)	武井 ⁷⁾ (N = 24)	富板ら ¹⁷⁾ (N = 27)
発熱	18.8	53.0	52.4	> 48.1	94.1	33.3
耳下腺腫脹	35.0	—	35.7	> 48.1	58.8	40.7
関節症状	42.6	36.6	26.2	> 39.8	35.3	14.8
乾燥症状	85.0	58.8	14.3	> 21.3	17.6	0
皮疹	6.3	37.3	26.2	> 46.3	17.6	33.3
レイノー現症	28.7	13.8	0	—	11.8	—
抗 SS-A 抗体	39.7	—	52.8	> 74.1	94.1	57.1
抗 SS-B 抗体	36.0	—	28.6	> 49.1	47.1	14.3
抗核抗体	90.4	72.4	76.1	> 75.0	88.2	85.7
リウマチ因子	68.0	58.3	52.4	> 58.3	82.4	57.1
抗 RNP 抗体	8.1	23.6	6.9	—	18.8	0

が優れているとされている。本症例では、JPN 基準に基づき、抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体陽性かつ小唾液腺組織で 1/4mm² あたり導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤を 1 フォーカス以上認めたことより、SS と診断された。

膠原病の診断においては、特異抗体検査や画像検査のみならず、病歴に基づいた各々の症状や所見が非特異的か特異的かを判断し、発症年齢や膠原病のカテゴリーを絞り込むことが重要である¹²⁾。小児 SS に関しては、乾燥症状の自覚がない subclinical SS が多いことを念頭におき、自覚的な乾燥症状の有無に関わらず、発熱、関節痛、皮疹などの膠原病を疑わせる臨床症状と免疫学的検査で異常値を有する症例には、積極的に小唾液腺生検や唾液腺の画像評価を行う必要がある¹³⁾。さらに、診断時の腺症状が軽度で腺外臓器障害が認められない例にも慎重な経過観察を継続することが必要とされている¹³⁾。成人 SS は関節リウマチを合併しやすく、関節リウマチと診断した際に SS に気付く症例も多いが、小児 SS に合併する膠原病としては SLE が 70% 以上を占め、関節リウマチ合併は 11% と報告されている¹⁴⁾。また、他の小児膠原病と比較して、小児 SS は非常に緩慢に経過する特徴があり、自覚的な乾燥症状の出現までに時間がかかることを考慮すると、成人 SS の一部は小児期に発症している可能性があることも指摘されている^{7,14)}。

SS に対する認知度の低さや、診断に必要な検査が煩雑なため確定診断に至らない潜在患者が多く⁷⁾、SS は実態把握が困難な疾病であることから、成人 SS の臨床症状と自己抗体の産生状況を検討した報告は少ない¹⁵⁾。今回、成人 SS に関する宮脇の報告¹⁵⁾と小児 SS の既報告^{6~8,16,17)}を比較したところ、小児では乾燥症状の自覚が成人より乏し

く、自己抗体の陽性率では抗 SS-A 抗体において成人よりも高い傾向を示したが、他の項目での陽性率はほぼ同頻度であった(表 1)。一方、富板¹³⁾による小児 SS と成人 SS に関する検討でも、小児 SS は抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/Ro 抗体が成人と同頻度で、耳下腺腫脹や非特異的な腺外症状である発熱、皮膚症状および関節症状などが多いと報告している。また、初診時腺外症状が軽度な症例でも、10 年以上経過観察した 13 例中 7 例に腺外臓器障害を呈してきたことから、慎重な経過観察が必要になることを指摘している。

SS における病理組織像の特徴としては、影響を受けるすべての臓器において、組織破壊に先行してリンパ球浸潤がみられる¹⁸⁾。唾液腺では導管周囲にリンパ球の浸潤を生じ、炎症が持続することにより腺組織の萎縮や導管閉塞に至る¹⁹⁾。慢性炎症性疾患では、長期間にわたり単核球などの炎症細胞浸潤と組織浮腫が持続することで、組織破壊が進行し、また修復機転として結合組織が増殖して組織の線維化が加わる²⁰⁾。小児 SS における小唾液腺の継時的変化についても同様な所見が確認されている²¹⁾。本症例では、導管周囲にリンパ球が集簇する所見は確認されたが、腺組織の萎縮、導管の閉塞および組織の線維化は明らかでなかった。SS における口唇小唾液腺生検組織と他覚的な乾燥症状に関する検討では、感度は 72.1%、特異度は 80.0% と報告されている²²⁾。

JPN 基準の 1 つとして唾液腺造影法による診断が採択されているが、造影剤注入時の痛みや造影剤残存といった侵襲が加わることが問題点である²³⁾。小児に多い反復性耳下腺炎と SS による耳下腺腫脹は、耳下腺造影で同様な所

見を有することから、両者の鑑別は困難であることも指摘されている²⁴⁾。SSの診断基準において耳下腺造影が用いられているためか、顎下腺を含めたUS分析の報告は少ないが、内部エコー不均一化は耳下腺よりも顎下腺で高頻度に認められることが指摘されている²⁵⁾。本症例におけるUS評価でも、耳下腺より顎下腺に内部不均一を呈する所見が確認された。耳下腺と顎下腺に所見の現れる時期や程度に差があることから、さらなる分析が必要であるが、耳下腺のみならず顎下腺の所見を加えると感度と正診率が向上することも報告されている²⁶⁾。コストや簡便さを考慮すると、USでSSの診断基準が確立されれば患者の負担軽減に有用と考えられる²⁶⁾。

SSの治療に関しては、成人患者でも統一されていないのが現状で、一般的には外分泌腺の症状に対する治療と腺外臓器障害に対する治療に分けて考えられている。腺症状には、対症療法として人工唾液や人工涙液、ムスカリン作動性アセチルコリン受容体刺激薬が適用されている。口腔衛生状態の悪化や摂食機能が低下した際には、保湿剤や唾液分泌促進薬の適用は有用である²³⁾。ムスカリン作動性アセチルコリン受容体刺激薬においては、副作用の発現頻度が24.2～55.0%で、全副作用の48.7～58.5%を消化器症状が占めることより²⁷⁾、副作用を軽減させるためには薬剤の変更、併用薬の使用、漸増法、分割方法、およびリンス法などを適宜検討する必要がある^{27, 28)}。成人SSの外分泌機能不全に対するステロイド薬の適用は唾液腺の分泌機能改善に無効であり、免疫抑制療法の報告は少ない^{29, 30)}。

一方、小児SSに関しては、臓器障害が外分泌腺に留まっていることから、積極的にステロイド薬を含めた免疫抑制療法を行うべきか否かについての統一した見解はない。本症例でも、腺外臓器障害をきたしていないことやステロイドによる成長障害が頻発することから、ステロイド薬や免疫療法は適用されていない。また、小児SSは症状の進行速度や重症度に個人差が強いという特徴がある。そのため、皮膚症状に対しては、患者のQOLの視点から生活指導と定期的な経過観察が重要と判断され、積極的な治療や検査は行われていない。また本症例では、日光過敏症に対する紫外線対策³¹⁾として野外活動の制限や長袖着用などが指示されている。しかしながら、運動部に所属しているため、日差しが強く高温多湿の亜熱帯気候の沖縄では、日中の野外活動時における長袖着用などの管理対策は困難と保護者からは指摘されている。

口腔乾燥は、唾液腺が障害され機能低下が生じて初めて乾燥症状の自覚が出現するため、発症早期には認められない。また、自覚症状は主観的なものであり、必ずしも機能障害の程度を反映していない²³⁾。今回、客観的な評価として試みた唾液分泌量と湿潤度の計測値は、いずれも基準値

より低く乾燥状態を呈していたことより、小児SSにおける乾燥症状の他覚的評価に有用と考えられた。小児SSにおいて、口腔乾燥の自覚がないsubclinical SSが多いなか、本症例は他覚的に口腔乾燥症状を呈した希少な症例と考えられる。小児SSでも唾液分泌量が低下して、う蝕罹患や口臭などの口腔環境が悪化している症例も報告されている³²⁾ことから、う蝕ハイリスク症例として、患者教育および口腔衛生管理を今後も継続することが必要と思われた。また、口腔乾燥の自覚が少ない、小児SSにおける医科歯科連携体制を構築することも今後の重要な課題と考えられる。加えて、われわれ歯科医療従事者は日常臨床業務や歯科健診の際に、口腔粘膜の乾燥状態や舌苔付着などの臨床症状のみならず、乾燥食品が食べにくいことや摂食時によく飲水するなどといった日常生活での変化に関する緻密な聴取に努めることが有用と思われた。今後、歯科領域からも症例を集積して検討していくことは、小児SSの早期発見、治療の一助になると考えている。

結 語

今回われわれは、小児SSを経験したのでその概要とともに文献的考察を行い報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診査診断に関してご指導いただきました沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 腎・リウマチ科 中西研輔先生、沖縄県立北部病院病理診断科 仲西貴也先生に深謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Sjögren H: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol 11: 1-151, 1933.
- 2) 小林一郎, 森 哲夫, 他: 当科における小児 Sjögren 症候群 4 例の臨床的検討, 本邦小児報告例と成人例の比較. 日小児会誌 93: 2073-2078, 1989.
- 3) 伊部正明, 森 哲夫, 他: 小児 subclinical Sjögren 症候群の 2 例および本邦小児 Sjögren 症候群 22 例の臨床的検討. 小児科 34: 863-870, 1994.
- 4) Fujikawa S and Okuni M: A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Paediatr Jpn 39: 242-244, 1997.
- 5) 藤林孝司, 菅井 進, 他: シェーグレン症候群改訂診断基準, 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班. 平成 10 年度研究報告書: 135-138, 1999.
- 6) Tomiita M, Saito K, et al: The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. Acta Paediatr Jpn 39: 268-272, 1997.
- 7) 武井修治: 小児シェーグレン症候群 SS の病態と臨床像, 成人 SS との異同を中心に. 日臨免疫会誌

- 33: 8-14, 2010.
- 8) 武井修治, 加藤忠明: 小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢) のデータベースを利用した稀少膠原病の検討, 小児シェーグレン症候群. 平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金分担研究報告書: 20-23, 2007.
- 9) Vitali C, Bombardieri S, et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome, a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 61: 554-558, 2002.
- 10) Shiboski SC, Shiboski CH, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome, A data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res* 64: 475-487, 2012.
- 11) Tsuboi H, Hagiwara S, et al: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol* 23: 219-225, 2013.
- 12) 中西研輔, 金城光代: プライマリケア膠原病診察, 病歴・身体診察から迫る. *内科* 119: 181-185, 2017.
- 13) 富板美奈子: 小児シェーグレン症候群を疑ったときの診断の進め方. *小児科* 57: 1045-1049, 2016.
- 14) 野中由希子, 今中啓之, 他: 発症 9 年後に関節リウマチを合併した小児シェーグレン症候群の 1 例. *臨床リウマチ* 19: 235-240, 2007.
- 15) 宮脇昌二: 本邦臨床統計, 膠原病免疫異常, Sjögren 症候群, 本邦臨床統計集. *日臨* 51: 580-588, 1993.
- 16) 小田真喜子, 雄山瑞栄, 他: 環状紅斑を伴った小児シェーグレン症候群. *日皮会誌* 114: 1781-1786, 2004.
- 17) 富板美奈子, 河野陽一: 小児のシェーグレン症候群. 住田孝之, 江口勝美 編著; シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル. 初版, 診断と治療社, 東京, 2009, 163-171 頁.
- 18) Tzioufas AG, Youinou P, et al: Pre-Sjögren syndrome; Sjögren's syndrome. 3rd edition, *Oxford textbook of Rheumatology*, Oxford, 2004, p921-933.
- 19) Cassidy JT and Petty RE: Overlap syndrome; Textbook of pediatric rheumatology. 5th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006, p486-488.
- 20) Korn JH and Lafyati R: Fibroblast function and fibrosis. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, p189-202.
- 21) 岩田直美, 宮前多佳子, 他: 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経年的変化を観察しえた 8 例の経験. *日臨免疫会誌* 32: 195-200, 2009.
- 22) 崔国 恵, 菅井 進, 他: シェーグレン症候群の口唇小唾液腺生検組織に関する診断基準の検討. *日臨免疫誌* 22: 72-79, 1999.
- 23) 富板美奈子: 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 21: 77-82, 2013.
- 24) Rubin P and Holt JF: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol* 77: 575-598, 1957.
- 25) Kawamura H, Taniguchi N, et al: Salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 33: 505-510, 1990.
- 26) 清水真弓, 岡村和俊, 他: シェーグレン症候群の超音波画像診断. *歯科放射線* 44: 49-52, 2004.
- 27) 土井田誠, 加藤恵三, 他: シェーグレン症候群患者の口腔乾燥治療における塩酸セビメリン水和物の副作用発現とその予防に関する臨床的検討. *口科誌* 55: 246-252, 2006.
- 28) 山村幸江: ドライマウスの診かた. *口腔咽喉頭科* 29: 91-98, 2016.
- 29) Fox PC, Datiles M, et al: Predonisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 11: 149-156, 1993.
- 30) Price E J, Rigby SP, et al: A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 25: 896-899, 1998.
- 31) 佐々木りか子: 皮膚アレルギー, 集団生活における小児アトピー性皮膚炎の管理. *アレルギー* 65: 974-980, 2016.
- 32) Tomiita M, Takei S, et al: Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 20: 486-490, 2010.