Sjögren 症候群における唾液腺造影と免疫学的検査所見との関連

斎藤 徹・福田 博・有末 真*・松田 曙美*

呉 明仁**

Relationship between sialographical and immunological findings of Sjögren's syndrome

Tohru SAITO・Hiroshi FUKUDA・Makoto ARISUE*

Akemi MATSUDA*・Akihito KURE**

Abstract: 42 patients, suspected as having Sjögren's syndrome (SS) based on sialogram of the parotid gland and were diagnosed as not having other autoimmune diseases, were evaluated in order to clarify the relationship of the sialographical appearance to immunological findings of SS.

According to Fukuda's sialographical classification for SS (Class I -Class IV), the patients were classified into three groups. 21 patients were classified as Class II, which suggests an early stage of SS. 8 patients were classified into Class III and 13 into Class IV, which suggest advanced stages for SS. Class I was not observed in this group of patients. Numbers of both peripheral blood leukocytes (leu) and lymphocytes (lym) of Class IV patients (leu: 4,200/mm³, lym: 1,400/mm³) were significantly lower than those of Class II patients (leu: 5,900/mm³, lym: 1,900/mm³). Increase in γ -globulin, IgA, IgG and IgM in the sera of the patients was also observed as the sialographical classification advanced. Serum anti-nuclear antibody (ANA) and rheumatoid factor (RF) were observed in 43% and 38% of Class II patients, 63% and 50% of Class III patients, and 67% and 75% of Class IV patients, respectively. A high incidence of ANA and RF were observed also in Class II patients, and increases in the incidence of the above factors were seen as the sialographical classification advanced. Serum anti-SS-A antibody and anti-SS-B antibody were demonstrated in 57% and 29% of Class III patients, and 88% and 38% of Class IV patients. In contrast, the above antibodies were not observed in the sera of Class II patients.

Key words: Sjögren's syndrome (Sjögren 症候群), sialographical appearances (唾液腺造影), immunological findings (免疫学的検査所見)

北海道大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 福田 博教授)

* 北海道大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任: 河村正昭教授)

** 北海道大学歯学部歯科放射線学講座
(主任: 山崎 敏男教授)

First Department of Oral Surgery, Hokkaido
University School of Dentistry (Chief: Prof.

Hiroshi Fukuda)

* Second Department of Oral Surgery, Hokkaido
University School of Dentistry (Chief: Prof.
Masaaki Kawamura)

** Department of Dental Radiology, Hokkaido
University School of Dentistry (Chief: Prof.
Mikio Yamazaki)

受付日: 平成元年3月3日

緒 言

Sjögren 症候群 (SS) は口腔乾燥, 乾燥性角結膜炎 (KCS) などの乾燥症状を主徴とし, これに RA などの自己免疫疾患を合併する全身性疾患と考えられている¹⁾。SS においても他の自己免疫疾患と同様に種々の免疫異常が出現することが知られている。すなわち, SS 患者においては, 血清抗核抗体^{4,5)}, リウマトイド因子 (RF)^{4,5)}, 抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体⁴⁻⁶⁾ などの自己抗体, あるいは高 γ グロブリン血症^{4,7)} などが出現することが知られている。また, 末梢血リンパ球の減少^{8,9)} あるいは低下¹⁰⁾ などの細胞性免疫の異常が出現する場合のあることが報告されている。しかし, これらの免疫学的異常と, SS における臨床症状あるいは唾液腺の病理組織学的所見, 唾液腺造影像 (唾影像) 所見などとの関連性を検索した報告は少ない。本研究においては, SS における唾液腺の病変を検索する方法として耳下腺造影法^{11,12)} を用い, 唾影像所見と患者の全身的な免疫異常の関連性を検索し, SS の診断における唾影像の意義を再検討した。

対象および方法

対象: 昭和60年から62年の間に当科に来院し, 唾液腺造影により SS を疑わせ, かつ他の自己免疫疾患を伴わない患者を対象とした。患者は17歳から63歳までの42名であり, 女性38名, 男性4名であった。

唾液腺造影法: 76%ウログラフィンを0.15ml/10秒の速度で総量2.0ml を耳下腺に持続注入しながら, 同時に側方々向でX線写真を連続的に撮影した¹²⁾。これによって得られた管系適量像および腺系適量像を観察し福田らの分類¹²⁻¹⁴⁾ にしたがひ, 以下の4型に分類した。

- I 型: 末梢導管の拡張および均質な腺系像
- II 型: 末梢導管の拡張および不均質な斑紋状の腺系像
- III 型: 末梢導管の拡張および無数の点状陰影を含む腺外形の比較的明瞭な腺系像
- IV 型: 末梢導管の拡張および無数の小円型陰影を有し, 外形の不明瞭な腺系像

眼科的診断: KCS は本学医学部附属病院眼科にて Schirmer 法, Fluorescein 染色および Rose-Bengal 染色にもとづき診断された。

10% クエン酸による耳下腺刺激唾液分泌量の測定: Modified Carlson-Crittenden Cup¹⁵⁾ を耳下腺開口部に装着後, 10% クエン酸を10秒毎に0.03ml ずつ5分間舌背部に滴下し, 導出したチューブより流出する唾液を採取計量した。また, 臨床的および血清学的に異常の認められない20~60代の女性75名を健常人の対照群とした^{12,16)}。

表 1 各病型の年齢および性別分布

年齢	II	III	IV
10~19		1	
20~29	4 (1)		2
30~39	4	1	3
40~49	6 (2)	2	4
50~59	6	3	4
60~	1 (1)	1	
計	21 (4)	8	13

() : 男性数

耳下腺および口唇腺の病理組織学的検索: 試験切除標本は通法により10%中性ホルマリンにて固定後パラフィン包埋し, 約5 μ の切片を製作した後, ヘマトキシリン・エオジン染色を行い観察した。耳下腺および口唇腺の病理組織学的検索は, 主に導管周囲性のリンパ球浸潤などの変化^{17,18)} にもとづいた。

血清 γ グロブリンおよび IgA, IgG, IgM の定量: 血清 γ グロブリンは電気泳動法¹⁹⁾ により測定した。血清 IgA, IgG および IgM は単純免疫拡散法²⁰⁾ により測定した。

血清抗核抗体の検出: HEp-2 培養細胞 (ヒト喉頭癌由来) を基質として, 蛍光抗体間接法を用いて抗核抗体を検出した²¹⁾。

血清 RF の検出: ラテックス粒子にヒト γ グロブリンを吸着させたグロブリン乳液と, 血清中の RF との受身凝集反応²²⁾ させることにより RF を検出した。

血清抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体の検出: 動物臓器から抽出した二種の抗原を用い, アガロース・ゲル中での二重免疫拡散法 (オクタローニー法) の沈降反応により, 抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体を検出した²³⁾。

結 果

唾影像により SS を疑わせた症例の年齢および性別分布

耳下腺唾影像により SS を疑わせた症例中, II 型は21例であり, III, IV型に分類された症例はそれぞれ8例, 13例であった。本研究においては I 型は認められなかった。また, 各病型ともに大多数の患者が20~50代であった (表1)。

各病型における臨床および唾液腺の病理組織学的所見
KCS と診断された症例は, II 型: 50%, III 型: 83%, IV 型: 70%であり, 唾影像上の病型のいかにかわらず高値を示した。また, 10% クエン酸による耳下腺刺激唾液分泌量は, II 型: 3.3 ± 1.5 ml/5 分, III 型: 2.1 ± 1.1 ml/5 分, IV 型: 3.3 ± 1.5 ml/5 分であった。健常

表 2 各病型と臨床所見および唾液腺の病理組織学的所見との関連

病型	KCS を合併した症例数/検査症例数 (%)	耳下腺の刺激唾液分泌量/5 分 Mean±SD	唾液腺の病理組織学的検索により SS を示唆された症例数/検査症例数 (%)
Ⅱ	10/20(50)	3.3±1.5 ^a	6/21 (29)
Ⅲ	5/6 (83)	2.1±1.1 ^b	7/8 (88)
Ⅳ	7/10(70)	3.3±1.5 ^c	12/13 (92)
健常人		4.5±1.5 ^{a,b,c}	

a, b, c : Statistically significant (a : $p<0.005$, b : $p<0.001$, c : $p<0.05$), by Student's t-test.

表 3 各病型における末梢血白血球数およびリンパ球数

病 型	白血球数/mm ³ Mean±SD	リンパ球数/mm ³ Mean±SD
Ⅱ	5,900±2,500 ^a	1,900±800 ^b
Ⅲ	5,000±1,700	1,500±400
Ⅳ	4,200±900 ^a	1,400±500 ^b

a, b : Statistically significant (a : $p<0.001$, b : $p<0.005$), by Student's t-test.

人：4.5±1.5 ml/5 分と比較して、すべての病型において有意の低下が認められた（Ⅱ型： $p<0.005$ ，Ⅲ型： $p<0.001$ ，Ⅳ型： $p<0.05$ ）。耳下腺あるいは口唇腺の病理組織学的検索により、少なくとも一方に SS を示唆する所見が得られた症例は、Ⅱ型：29%，Ⅲ型：88%，Ⅳ型：92%であり、進行病型（Ⅲ，Ⅳ型）では高値を示したが、初期病型（Ⅱ型）では低値であった（表 2）。

各病型における末梢血白血球数およびリンパ球数

各病型における末梢血白血球数は、Ⅱ型：5,900±2,500/mm³，Ⅲ型：5,000±1,700/mm³，Ⅳ型：4,200±900/mm³であり、唾影像上の病型の進行に伴う低下が認められた。また、Ⅳ型においてはⅡ型と比較して有意に（ $p<0.001$ ）低下していた（表 3）。同様に、末梢血リンパ球数は、Ⅱ型：1,900±800/mm³，Ⅲ型：1,500±400/mm³，Ⅳ型：1,400±500/mm³であり、Ⅳ型ではⅡ型と比較して有意（ $p<0.005$ ）に低下していた（表 3）。

各病型における血清γグロブリン量

唾影像上の病型の進行に伴い血清γグロブリン分画は増加し、Ⅳ型（25.6±4.1%）においては、Ⅱ型（16.1±4.9%）およびⅢ型（19.2±3.9%）と比較して有意な増加が認められた（Ⅳ vs Ⅱ： $p<0.001$ ，Ⅳ vs Ⅲ： $p<0.005$ ）（表 4）。また、血清 IgA、IgG、IgM も病型の進行に伴い増加し、Ⅳ型においてはⅡ型と比較して IgA、IgG、IgM 共に有意な増加が認められた（IgA、

表 4 各病型における血清γグロブリン量

病型	γグロブリン (%)	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl
Ⅱ	16.5±4.9 ^{a,b}	246±111 ^d	1,609±474 ^e	237±178 ^f
Ⅲ	19.2±3.9 ^c	310±101	1,844±270	242±54
Ⅳ	25.6±4.1 ^{d,c}	372±119 ^d	2,385±429 ^e	278±105 ^f

a : Mean±SD.
b, c, d, e, f : Statistically significant (b, d, e : $p<0.001$, c, f : $p<0.005$), by Student's t-test.

表 5 各病型における血清抗核抗体、RF、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の陽性率

病 型	陽性であった症例数/検査症例数 (%)			
	抗核抗体	RF	抗 SS-A 抗体	抗 SS-B 抗体
Ⅱ	9/21(43)	8/21(38)	0/19(0)	0/19(0)
Ⅲ	5/8 (63)	4/8 (50)	4/7 (57)	2/7 (29)
Ⅳ	8/12(67)	9/12(75)	7/8 (88)	3/8 (38)

$p<0.001$, IgG : $p<0.001$, IgM : $p<0.005$)（表 4）。

各病型における血清抗核抗体、RF、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の陽性率

血清抗核抗体、RF が陽性であった症例は、それぞれⅡ型：43%・38%，Ⅲ型：63%・50%，Ⅳ型：67%・75%であり、Ⅱ型においても高値を示し、また、唾影像による病型の進行に伴い陽性率が上昇した。抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体が陽性であった症例は、それぞれⅡ型：0%・0%，Ⅲ型：57%・29%，Ⅳ型：88%・38%であり、Ⅲ，Ⅳ型では高値を示したが、Ⅱ型ではすべての症例で陰性だった（表 5）。

考 察

SS における乾燥症状は、唾液腺および涙腺などの外分泌腺の慢性炎症性変化に由来すると考えられている¹⁾。SS における口腔乾燥症状の客観的な検索法として、安静時唾液^{24,25} および刺激唾液分泌量^{14,16)}の測定などが行われている。また、唾液腺の基質的变化を検索する方法として、唾液腺の病理組織学的検索^{17,18)}および唾液腺造影法^{3,4,11~14)}が用いられており、これらの検査結果が SS の診断上重要視されている。すなわち、SS においては、健常人と比較して安静時唾液^{24,25)}および刺激唾液分泌量^{14,15)}が低下し、かつ、病状の進行に伴い刺激唾液分泌量が低下する¹⁴⁾ことが報告されている。また、病理組織学的にも唾液腺の末梢導管周囲のリンパ球浸潤の程度から、SS における唾液腺の組織学的変化の Grade 分

類¹⁷⁾がなされている。さらに SS における唾影像所見としては腺系像における無数の小円形陰影の存在、いわゆる branchless fruits-laden tree pattern¹¹⁾が診断上重要視されている。また福田ら^{12,13)}は、SS における唾影像上の初期変化として、末梢導管(第4分枝)の拡張およびその周囲の腺系像の小陰影欠損(末梢性斑紋化)が認められることを報告し、これらの唾影像の SS、特に初期 SS の診断における重要性を指摘している。

他方、SS においても他の自己免疫疾患と同様に種々の免疫学的異常が出現することが知られている。すなわち、Bunim ら¹⁴⁾は SS の患者血清中に抗核抗体および RF が高頻度に認められることを報告している。また Fox ら⁵⁾および Harley ら⁶⁾は SS の患者血清中に抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体が認められることを報告し、Talal ら⁷⁾も SS においては健常人と比較して血清 IgA, IgG および IgM が上昇することを報告している。さらに、Morimoto ら⁸⁾および Adamson ら⁹⁾は SS の患者の末梢血リンパ球においては、CD4 陽性細胞/CD8 陽性細胞比が上昇することを、また Rodriguez ら¹⁰⁾は逆にこの比率が低下することを報告している。しかし、SS における唾影像所見とこれらの免疫学的異常の程度との関連は明確ではない。本研究においては、唾影像による SS の病型と患者の全身的な免疫異常との関連を検討した。

われわれはすでに、福田らの SS の唾影像による病型と、SS の臨床所見および唾液腺の病理組織学的所見が密接に関連することを報告している¹⁴⁾。本研究においても、SS の特異的な唾影像であるⅢ、Ⅳ型のみならず、初期病型と考えられるⅡ型を示す症例においても耳下腺刺激唾液分泌量が低下し、KCS が高率に出現することが認められた。さらに、唾影像上の病型と唾液腺の病理組織学的所見が密接に関連することからも、SS における唾影像の病型が、SS の臨床症状および唾液腺の病理組織学的変化を反映することを示唆するものと考えられる。しかも本研究から、唾影像上の病型の進行に伴い免疫学的異常所見の陽性率が上昇することが認められた。

すなわち、病型の進行に伴い末梢血白血球数およびリンパ球数が低下し、また、血清γグロブリン分画、IgA, IgG, IgM が増加することが認められた。しかも、Ⅲ、Ⅳ型のみならずⅡ型においても血清抗核抗体、RF の高い陽性率が認められ、さらに病型の進行に伴う陽性率の上昇も認められた。以上の結果は、唾影像所見が単に SS における臨床所見および唾液腺の病理組織学的変化を反映するのみならず、全身的な免疫学的検査所見とも密接に関連することを示唆するものと思われる。また、Ⅲ、Ⅳ型のみならずⅡ型もまた SS における唾液腺の変化と関連する唾影像であることが推測される。

他方、Ⅱ型の唾影像を示す症例においては、病理組織学的に唾液腺に SS を疑わせる変化を認めた症例は29%のみであった(Ⅲ型:88%, Ⅳ型:92%)。さらに血清

抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体が陽性であった症例は、Ⅲ型においてはそれぞれ57%・29%、Ⅳ型においては88%・38%と高値であったにもかかわらず、Ⅱ型においてはすべての症例で陰性であった。また、一般に SS の患者中男性の占める割合は数%以下であると報告されている^{3,26)}にもかかわらず、本研究ではⅡ型の症例21例中4名(19%)が男性であった(Ⅲ型、Ⅳ型はともに0%)。これらの結果から、Ⅱ型の唾影像が SS における唾液腺の初期変化と関連すると推測されるものの、必ずしも SS における唾液腺の変化のみを反映するものではないことも考えられる。唾影像上の末梢導管の拡張および末梢性の斑紋化像が、唾液腺のいかなる変化を反映するものであるか現在検索中である。

いずれにせよ以上の結果は、SS における唾影像所見が単に SS における臨床所見および唾液腺の病理組織学的所見を反映するのみならず、全身的な免疫学的検査所見とも密接に関連することを示すものと考えられる。

結 語

唾影像から SS を疑わせ、かつ、他の自己免疫疾患を伴わない患者を対象として、唾影像所見と免疫学的検査所見との関連を比較検討し、以下のような結果を得た。

1. 唾影像上の病型の進行に伴い末梢血白血球数およびリンパ球数が低下した。
2. 唾影像上の病型の進行に伴い血清γグロブリン分画および IgA, IgG, IgM がともに増加し、血清抗核抗体および RF の陽性率も上昇した。
3. 血清抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体の陽性率はⅢ、Ⅳ型においては高値を示したが、Ⅱ型ではすべての症例で陰性だった。

本論文の要旨は昭和63年6月、第42回日本口腔科学会総会(札幌)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthal (Kbh) 11: 1-151 1933.
- 2) Vanselow, N.: A clinical study of Sjögren's syndrome. Ann Inter Med 58: 124-135 1963.
- 3) Bloch, K.J., Buchanan, W.W., et al.: Sjögren's syndrome—A clinical, pathological and serological study of 62 cases. Medicine 44: 187-231 1965.
- 4) Bunim, J.J.: Clinical, pathologic, and serologic studies in Sjögren's syndrome. Annals Inter Med 61: 509-530 1964.

- 5) Fox, R.I., Carstens, S.A., et al.: Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 25: 419-426 1982.
- 6) Harley, J.B., Alexander, E.L., et al.: Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 196-206 1986.
- 7) Talal, N., Sylvester, R.A., et al.: T and B lymphocytes in peripheral blood and tissue lesions in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 53: 180-189 1974.
- 8) Morimoto, C., Reinherz, E.L., et al.: Comparison in T-and B-cell markers in patients with Sjögren's syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Immunol Immunopath* 22: 270-278 1982.
- 9) Adamson, T.C., Fox, R.I., et al.: Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. *J Immunol* 130: 203-208 1983.
- 10) Rodriguez, M.A., Baroja, M.L., et al.: Abnormal immunoglobulin and rheumatoid factor synthesis by blood lymphocytes in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 1446-1455 1986.
- 11) Blatt, I.M., Rubin, P., et al.: Secretory sialography in diseases of the major salivary gland. *Ann Otol Rhin Laryng* 65: 295-317 1965.
- 12) 福田 博: 唾液腺造影法の実際. 富士書院, 札幌, 1986, 1-175頁.
- 13) 福田 博, 杉村俊之, 他: 唾液腺造影法に関する研究 (第3報) —Sjögren 症候群11症例の唾造影について. *口科誌* 23: 11-27 1974.
- 14) 斎藤 徹, 福田 博, 他: Sjögren 症候群における唾液腺造影の再検討. *日口外誌* 34: 1970-1975 1988.
- 15) Shannon, I.L., Prigmore, J.R., et al.: Modified Carlson-Crittenden device for the collection of parotid fluid. *J Dent Res* 41: 778-783 1962.
- 16) 松田曙美, 有末 真, 他: 人唾液の生理学的研究 (第一報) 健康人唾液の分泌量及び性状について. *口科誌* 33: 827 1984.
- 17) Chisholm, D.M. and Mason, D.K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Path* 21: 656-660 1968.
- 18) Takeda, Y.: Histopathological studies of the labial salivary glands in patient with Sjögren's syndrome Part 1: Light microscopic study. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 27: 9-41 1980.
- 19) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要改訂第29版, 金原出版, 東京, 1983, 1220-1235頁.
- 20) Fahey, J.L. and McKelvey, E.M.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J Immunol* 94: 84-90 1965.
- 21) Moroi, Y., Peebles, C., et al.: Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 1627-1631 1980.
- 22) Singer, J.M. and Plotz, C.M.: Slide latex fixation test. A simple screening method for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *JAMA* 168: 180-181 1958.
- 23) Scopelitis, E., Biundo, J.J., et al.: Anti-SS-A antibody and other antinuclear antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 23: 287-293 1980.
- 24) Ben-Aryeh, H., Spielman, A., et al.: Sialochemistry for diagnosis of Sjögren's syndrome in xerostomic patients. *Oral Surg* 52: 487-490 1981.
- 25) Stuchell, R.N., Mandel, I.D., et al.: Clinical utilization of sialochemistry in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol* 13: 303-309 1984.
- 26) 大藤 真, 宮脇昌二: Mikliz 病から Sjögren 症候群まで. *免疫と疾患* 6: 351-355 1983.