●原 著●

ステロイド療法が奏功したシェーグレン症候群
の1姉妹例辻 祐一郎^{*1*2}・阿部 祥英^{*1*4}・久野 正貴^{*1*5}・高柳 隆章^{*1*6}
近岡 弘^{*1}・山口 公美^{*1*7}・飯倉 洋治^{*1}・岡部 均^{*2}
野末 富男^{*2}・小林 昭夫^{*2}・酒井 糾^{*3}

要 旨

シェーグレン症候群の姉妹例にプレドニソロンを用いたステロイド療法を施行し良好な経過を得た。シェーグレン症候群の治療法はいまだに確立されたものがなく、特に小児において、また subclinical な症例ではどのように治療するかは問題となる。我々はそのような1姉妹例に対して、組織学的な結果をふまえ、ステロイド療法を行った。その経過とあわせ、本症候群における治療法の選択について考察を加え報告する。

はじめに

シェーグレン症候群(以下SS)の治療法は、中年から高齢の女性に患者が多いこともあり、一般的に対症療法が選択されることが多い。具体的には、乾燥症状に対して、点眼や人工唾液の補充などである。しかし、小児期に診断されるSSの患児では、自覚的乾燥症状を欠くものが多い。しかし、SSは、慢性の進行性の自己免疫性外分泌腺炎であることから、経過観察された患児が将来的には、乾燥症状が発現することがあり、患児やその家族の不安は強いものがある。今回我々は、原発性のSSの1姉妹を経験し、組織診断、核医学検査などより、腺組織の炎症が認められたことから、炎症の進展を阻止もしくは遅らせることを目的として、早期のステロイド療法を開始した。開始後の経過は良好で、臨床症状、検査所見ともに改善している。早期のステロイド療法の導入については、種々の問題を含んでいると考えられるが、組織の炎症がすすみ腺組織の破壊が進行してしまった段階では対症療法しかなくなることから、小児期に診断されたSSでは、早期の治療を行い、組織の破壊を進行させないことが重要であると考え、ステロイド療法を施行した。ステロイド療法の妥当性をふまえて、考察を加えて報告する。

症 例

症例1:11歳、女兒(姉)。

平成9年4月に発熱、脱水症状で他院にて入院加療を受けた。同5月になり発熱が出現、7日間持続し、右頸部腫脹も出現したため、再度他院に入院し諸検査を受け

^{*1}昭和大学医学部 小児科
(135-8577 東京都江東区豊洲4-1-18)

^{*2}昭和大学附属豊洲病院 小児科

^{*3}小児腎疾患総合管理研究所

^{*4}千葉県立こども病院 新生児科

^{*5}総合高津中央病院 小児科

^{*6}都立荏原病院 小児科

^{*7}横浜市保土ヶ谷保健所

Case report: A successful treatment of Sjögren syndrome sisters with oral steroid

Yuichirou Tsuji^{*1*2}, Yoshifusa Abe^{*1*4}, Masataka Hisano^{*1}, Takaaki Takayanagi^{*1*6}, Hiroshi Chikaoka^{*1}, Kumi Yamaguti^{*1*7}, Youji Iikura^{*1}, Hitoshi Okabe^{*7}, Tomio Nozue^{*2}, Akio Kobayashi^{*2}, Tadasu Sakai^{*3}

^{*1}Department of Pediatrics, Showa University of Medicine

^{*2}Department of Pediatrics, Showa University Toyosu Hospital

^{*3}Children Kidney Center

^{*4}Neonatal Unit, Chiba Children's Hospital

^{*5}Pediatrics, Takatsu Central Hospital

^{*6}Pediatrics, Ebara Metropolitan Hospital

^{*7}Yokohama Municipal Hodogaya Health Center

Key words: シェーグレン症候群

ステロイド療法

subclinical シェーグレン症候群

表1 症例1 入院時検査所見

血算	WBC 2900/ μ l (Seg59%, Ly36%, Mo5%), RBC 458×10^4 / μ l, Hb 12.9g/dl, Ht 38.4%, Plt 11.9×10^4 / μ l, ESR 48/77mm
生化学	TP 7.5g/dl, Alb 3.8g/dl, TTT 10.7U, ZTT 12.2U, BUN 9.8mg/dl, Cr 0.4mg/dl, UA 3.8mg/dl, GOT 89IU/l, GPT 77IU/l, LDH 486IU/l, AMY 173IU/l, CK 34IU/l, T-cho 130mg/dl, TG 62mg/dl, BS 83mg/dl, Na 137.7mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 105mEq/l, Ca 8.5mg/dl, P 3.8mg/dl
蛋白分画(%)	Alb 59.2, α 1 4.0, α 2 11.2, β 8.0, γ 17.6
免疫	IgG 1871mg/dl, IgA 216mg/dl, IgM 139mg/dl, IgE 4.2IU/ml, C3 153.5mg/dl, C4 33.4mg/dl, CH50 53.8mg/dl, RF 88.6IU/ml, RAPA $\times 80$
	ANA $< \times 20$, SS-A 103.6U/ml, SS-B 33.1U/ml, ss-DNA 4.8U/ml, ds-DNA < 0.1 U/ml, RNP 2.4U/ml
尿所見	比重1.024, pH 5.5, 蛋白(－), 潜血(－), 糖(－)
唾液腺シンチ	両側顎下腺の高度機能低下、両側耳下腺の軽度から中等度機能低下
口唇生検所見	リンパ球、形質細胞主体の炎症性細胞浸潤をみとめ、導管周囲にも軽度の線維化をみとめる、腺房の萎縮は認めない

た。この結果、SSが疑われてステロイド療法を開始された。約3カ月間入院し治療を受け、同年8月に退院となった。その後外来治療となり、同年11月には、ステロイド剤は中止となっている。翌平成10年10月、再度の右頸部痛が出現、近医にて抗生剤療法などを受けていたが、発熱8日間持続するため、昭和大学病院小児科を受診し、入院加療となった。

既往歴：特記すべき事項なく、生来健康。

家族歴：両親健康で、親族にも膠原病類似疾患は認めない。二人姉妹の姉であり、当院入院時点では、妹に特記すべき事項なかった。

【入院時現症】

体重32.6kg、身長153.0cm、体温37.8度、心拍90回/分、呼吸数20回/分、血圧108/62mmHg、意識清明、咽頭軽度発赤、右頸部耳下腺部軽度腫脹あり、心肺異常なし、腹部、四肢にも異常所見なし。深部反射に異常所見なし。

【入院時検査所見】

表1に示す。血液学的検査では、白血球数、血小板の減少、赤沈の促進、GOT、GPTの上昇と諸種の免疫学的検査の異常値を認めた。尿検査では、蛋白(－)であった。核医学検査では、唾液腺シンチグラフィーにて、両側顎下腺の高度機能低下、左耳下腺の軽度機能低下、右耳下腺の中等度機能低下が認められた。

口唇の生検では、小唾液腺内にリンパ球、形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた。また、導管周囲の軽度の線維化も伴っていた。しかし、腺房の萎縮は認めなかった。

頸部のCT検査では、右耳下腺およびductへの石灰化病変の散在が認められた。

【入院後経過】

図1に経過表を示す。入院当初は、NSAID(非ステロイド性消炎鎮痛剤)を使用していたが、発熱が続くなど臨床症状の軽快が得られず、検査値も、IgG、抗SS-A抗体などの上昇が見られるなど改善が認められなかったことより、家族の承諾を得てプレドニソロン(PSL)の投与を開始した。投与量は、0.5mg/kgの連日投与を開始量とした。その後解熱し、検査値の改善も得られたため、PSLは漸減し、外来治療とした。現在7.5mgを隔日に投与している(1日あたり3.75mg)。臨床症状、理学所見、血液検査値、核医学検査所見などは、改善しており、元気に通学している。

症例2：10歳、女兒(妹)。

【現病歴】

平成10年10月、姉がSSの診断を受けた際に、母とともに血液検査を受け、各種異常値を指摘された。全身状態は良好で、発熱などは認めなかったが、近年の近視が進行し、眼の乾燥感を自覚していた。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：姉はSS、母(40歳)は無症状であるが、同時に受けた血液検査にて、血清IgG、RF、RAPA、抗SS-A抗体値などの軽度の上昇を認めた。父は健康で、血液検査上も異常値を認めていない。

【入院時現症】

身長137.5cm、体重28.8kg、血圧94/50mmHg、リンパ節の腫大、耳下腺、顎下腺の腫大など認めず、理学所見、神経学的所見に異常を認めない。

【入院時検査所見】

表2に示す。白血球の減少、赤沈の促進、膠質反応の

図1 症例1 経過表

上昇, γ グロブリンの上昇, IgE, RF, RAPA, ANA, 抗 SS-A 抗体などの上昇が認められた。尿所見は異常なし。

唾液腺シンチグラフィーでは、両側の顎下腺の機能低下が認められたが、耳下腺機能は正常であった。

口唇生検では、唾液腺の導管周囲と腺房間にリンパ球、形質細胞の炎症性細胞の浸潤を認め、軽度の線維化、腺房の萎縮を認めた。

【入院後経過】(図2)

臨床で、眼に乾燥症状を認めており、IgG が異常高値を示していたことから、治療開始時より PSL の投与を開始した。投与量は、1 mg/kg 連日とした。その後、検査値の良好な改善が認められ、副作用軽減のため、早期の減量を行った。現在 7.5 mg の隔日投与を行っている(1日あたり 3.75 mg)。臨床で、眼の乾燥感は軽快しており、血液検査所見、核医学検査所見なども落ち着いた推移を示している。

考 案

SS は、50~60 歳代をピークとする中高年の女性に多くみられ、男女比は 1:13.7 であるとされている。慢性に進行する外分泌腺炎で、涙腺、唾液腺が障害されることが多く、気管、消化管、外性器、皮膚の外分泌も障害

されることがある。また、腺外症状として、肺、腎、血管、皮膚、脳神経などに症状が見られることがある。腎の症状としては、間質性腎炎が有名で、尿細管アシドーシスをきたすことがある。しかし、小児期発症の SS における臨床像は、乾燥自覚症状が認められることが少ないなど、成人のものと異なる面があり、その検討がなされている¹⁾²⁾。

今回我々が経験した姉妹例では、母親に軽度ではあるが同様の検査値異常が認められたことから、遺伝的素因があると考えられる。家系内に SS の患者がいる比率は、2.2%であるとされている³⁾。また、病因については、微生物感染が誘因となっているなど様々な説があるが、未だにはっきりとした原因は特定されていない。

SS に対する治療については、対症療法が主で、原因療法は確立されていない。さらに、今回報告した姉妹例のように、はっきりした乾燥症状のない、subclinical な SS 患者に対しては、積極的に治療することは少なく、一般的に経過観察されることが多い。しかし我々は、本症が慢性の進行性の自己免疫性外分泌腺炎であることは、誰もが認めるところであることから、小児期に発見された subclinical SS の患児については、その組織学的検索の結果によって、炎症性の浸潤細胞が認められた場合には、

表2 症例2 入院時検査所見

血算	WBC 3600/ μ l (Seg 42.2%, Ly 46.3%, Mo 6.6%, Eo 4.2%), RBC 421×10^4 / μ l, Hb 12.8g/dl, Ht 38%, Plt 19.4×10^4 / μ l, ESR 34/61mm
生化学	TP 8.2g/dl, Alb 4.0g/dl, TTT 36U, ZTT 27.8U, BUN 12.3mg/dl, Cr 0.5mg/dl, UA 4.1mg/dl, GOT 23IU/l, GPT 12IU/l, LDH 439IU/l, AMY 249IU/l, CK 64IU/l, T-cho 162mg/dl, TG 127mg/dl, BS 96mg/dl, Na 139.7mEq/l, K 4.0mEq/l, Cl 106.6mEq/l, Ca 9.3mg/dl, P 4.2mg/dl
蛋白分画(%)	Alb 56.5, α 1 11.8, α 2 6.9, β 7.2, γ 27.6
免疫	IgG 3168mg/dl, IgA 325mg/dl, IgM 272mg/dl, IgE 83.5IU/ml, C3 113.5mg/dl, C4 18.3mg/dl, CH50 41.1mg/dl, RF 230 IU/ml, RAPA $\times 320$
	ANA $\times 40$, SS-A 205.1U/ml, SS-B 2.1U/ml, ss-DNA 3.8U/ml, ds-DNA 0.9IU/ml, RNP 2.8U/ml
尿所見	比重 1.010, pH 7.5, 蛋白(—), 潜血(—), 糖(—)
唾液腺シチ	両側顎下腺機能低下、耳下腺機能は正常
口唇生検所見	唾液腺 導管周囲、腺房間にリンパ球、形質細胞の炎症性細胞浸潤をみとめ、軽度の線維化をみとめる、腺房の萎縮は軽度

図2 症例2 経過表

早期に治療を行い、腺組織の炎症、破壊を最小限にしたいと、将来の患児のQOLの改善を図るべきであるとの考えに基づき、家族の承諾を得て、治療を開始した。また、10年以上経過した本症候群患者で、多くの合併症が出現することも報告されている⁴⁾ことも考慮に入れた。その結果、当初用いた姉に対する、NSAID療法では臨床症状、検査所見ともに改善することができなかった。そ

こで、ステロイド療法を施行することとした。この際に患児や家族のステロイド療法による副作用の出現などについての十分な説明はもちろんのことであるが、その副作用の軽減や把握にも配慮した。その際に、我々が独自に考案した、ACTH 負荷試験を施行し、負荷試験による副反応なく安全に、副腎皮質機能の抑制の程度を把握しながら、ステロイド療法を行った⁵⁾。成人での報告である

が, Tabbara ら⁶⁾, Fox ら⁷⁾ が SS におけるステロイド療法の有効性について報告を行っている。また, 治療開始時のステロイド投与量であるが, 姉には体重あたり, PSL にして 0.5 mg を連日朝 1 回内服で開始した。また, 妹には体重あたり PSL 1 mg を連日朝 1 回内服で開始した。これはすでに姉は他院でステロイド療法を受けていたこと, 妹の検査所見が姉に比して悪かったことなどを考慮して決定した。先に述べた負荷試験での結果より, PSL 1 mg/kg 連日投与では副腎皮質予備能の抑制は認めるものの, 早期の減量で回復し得ることが解っており, PSL 0.5 mg/kg 連日投与では比較的安全に使用できるとの結果を得ていたことより, このような初期投与量の設定とした。なお, 長期投与する際には, PSL 0.5 mg/kg の隔日投与 (1 日あたり 0.25 mg/kg) が望ましいとの結果も得ており, 現在は PSL 0.5 mg/kg の隔日投与で治療中である。

治療を行った結果, 発熱がみられた姉の経過は非常に良好である。これは, 検査値の異常の程度が妹より軽度であったことと, すでに他院でステロイド療法を受けていたことなどが関与している可能性があると考えられる。これに比して, 妹では現在も臨床症状は認めないが, 検査値の改善度は姉に比して劣っている。これは, 検査値の異常が強かったことが影響していると考えられる。しかし, 組織所見の程度, ステロイド剤の副作用などを考え, 早期に減量を行った。現段階ではステロイド療法を開始する際には, PSL にして 1 mg/kg/day で開始し, 臨床症状や検査値などを指標にして早期の減量を図り, 0.5 mg/kg/day の隔日で維持量とするのが良いのではないかと考えている。さらに, この維持投与量をいつまで続けるのかについては, 今後の患児の臨床症状, 検査値を指標にし, 最終的には再度の唾液腺の生検を施行し, 判断したいと考えている。しかし, 姉は他院でステロイド療法をすでに受けていたが, 中止後約 1 年して, 発熱, 頸部腫脹が再度出現したことから, ステロイド剤の早期中止は, 現段階では難しいと考えている。また生検は, 侵襲的検査であるため, 当分は血液検査所見, 核医学検査などを施行しながら経過観察していく予定である。

SS の治療法については議論があるところであり, 多くの問題点が存在する。内科領域ではいくつかの治療法の指標が示されてきている⁸⁾⁹⁾。今後小児期に診断された SS の患児に対する, 独自の治療方針の指標が作られることが期待される。その際には, 臨床症状を有する患児と臨床症状を認めない患児での治療法の違いや, 必ずしも臨床症状に反映しない検査値異常の程度による治療法の違い, 組織所見による治療法の違いなどが考慮されることが必要と考えられた。

本論文の要旨は, 第 49 回日本アレルギー学会総会 (1999 年広島) にて口演した。

文 献

- 1) 伊部正明, 森 哲夫, 横田俊平: 小児 subclinical Sjogren 症候群の 2 例および本邦小児 Sjogren 症候群 22 例の臨床的検討—その早期診断について—. 小児科, 34: 533-539, 1993.
- 2) 富坂美奈子, 河野陽一, 本間希里, 青柳正彦, 勝木利行, 星岡明, 斎藤公幸, 下条直樹, 黒田 啓, 田辺恵美子, 鈴木 晴彦, 今野昭義, 新美仁男: 小児シェーグレン症候群の臨床像。リュウマチ, 34: 863-870, 1994.
- 3) 若井建志, 大野良行, 川村 孝, 玉腰暁子, 青木利恵, 宮坂信之, 大田明美, 市川陽一, 橋本修二, 藍沢茂雄, 箕輪眞隆, 稲葉 裕: シェーグレン症候群, 成人ステイル病の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班。平成 6 年度研究業績集, 34-40, 1995.
- 4) 崔 国恵, 菅井 進, 小川淑美, 竹下昌一, 正木康史, 福留雅章: 10 年以上経過を観察したシェーグレン症候群 43 例の解析。リュウマチ, 37: 770-780, 1997.
- 5) 辻祐一郎, 水野由美子, 飯倉洋治, 酒井 糾: ステロイド療法中の腎疾患における副腎皮質予備能について改良 ACTH 負荷試験を用いた検討—ネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群との対比— 日本腎臓学会誌, 41: 65-69, 1999.
- 6) Tabbara, Kf. and Frayha, N.: Alternate-day steroid therapy for primary Sjögren's syndrome. Ann. Ophthalmol 15: 358-361, 1983.
- 7) Fox PC: Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Rheumatol. 11: 149-156, 1993.
- 8) 東條 毅, 秋谷久美子: シェーグレン症候群の治療の現状と問題点 日本臨床. 53: 2389-2394, 1995.
- 9) 正木康史, 菅井 進: リウマチ性疾患治療の最新知見: Sjögren 症候群. 内科: 86: 347-352, 2000.

Case report : A successful treatment of Sjögren syndrome sisters with oral steroid

*¹Department of Pediatrics, Showa University of Medicine

*²Department of Pediatrics, Showa University Toyosu Hospital

*³Children Kidney Center

*⁴Neonatal Unit, Chiba Children's Hospital

*⁵Pediatrics, Takatsu Central Hospital

*⁶Pediatrics, Ebara Metropolitan Hospital

*⁷Yokohama Municipal Hodogaya Health Center

Yuichirou Tsuji*^{1*2}, Yoshifusa Abe*^{1*4}, Masataka Hisano*¹, Takaaki Takayanagi*^{1*6}

Hiroshi Chikaoka*¹, Kumi Yamaguti*^{1*7}, Youji Iikura*¹, Hitoshi Okabe*²

Tomio Nozue*², Akio Kobayashi*², Tadasu Sakai*³

A 11-year-old girl was referred to our hospital due to continuous fever. As results of laboratory data (high titer of anti-SS-A antibody, etc), lip biopsy (infiltration of inflammatory cells into salivary gland) and sintonography (dysfunction of parotid and mandibular glands), she was diagnosed Sjögren syndrome. Oral prednisolone treatment (0.5 mg/kg/day) was begun. Her temperature decreased to normal and initial abnormal laboratory data was changed to normal. After 6 month, dose of prednisolone was decreased to 7.5 mg every other day. Her younger sister's laboratory data (anti-SS-A antibody, etc) was also abnormal. Therefore, lip biopsy and sintonography were performed. She was also diagnosed Sjögren syndrome. However, she had no clinical symptom. She was given prednisolone (1 mg/kg/day). Her laboratory data was changed to normal. After 6 month, dose of prednisolone was decreased to 7.5 mg every other day. We have experienced that oral steroid therapy for sisters suffered from Sjögren syndrome has been controlled effectively. Long period study to compare steroid therapy with other therapy for Sjögren syndrome should be done. We will try to follow their clinical condition and laboratory data continuously.

Key words : Sjögren syndrome, steroid therapy, subclinical Sjögren syndrome