原	著
---	---

Sjögren 症候群の剖検例

——自験例ならびに日本病理剖検輯報に基づく
本邦における剖検の実態——

武 田 泰 典^{1,3)} 尾 関 雅 彦¹⁾

小 守 昭²⁾ 石 川 梧 朗¹⁾

1) 東京医科歯科大学歯学部口腔病理学教室 (主任: 石川梧朗教授)

2) 徳島大学歯学部口腔病理学教室 (主任: 小守 昭教授)

3) 岩手医科大学歯学部口腔病理学講座 (主任: 鈴木鍾美教授)

(1980年6月5日 受付)

Autopsy Cases with Sjögren's Syndrome

——Report of Two Cases and a Review of the Cases in Japan——

Yasunori Takeda,^{1,3)} Masahiko Ozeki¹⁾,
Akira Komori²⁾ and Goro Ishikawa¹⁾

- 1) Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Goro Ishikawa)
- 2) Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry,
Tokushima University (Chief: Prof. Akira Komori)
- 3) Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry,
Iwate Medical College (Chief: Prof. Atsumi Suzuki)

Case 1 was 56-year-old female, who had been suffering from Sjögren's syndrome (SjS) and primary biliary cirrhosis (PBC) and was treated conservatively. Autopsy revealed characteristic findings of major salivary glands in SjS, terminal stage of PBC and widespread miliary tuberculosis. Case 2 was a 35-year-old female, who had been suffering from SjS and SLE, and was received large dose of steroid drugs. Autopsy revealed marked atrophy of the salivary glands, diffuse lupus glomerulonephritis and systemic fungal infection.

Autopsy cases with SjS in Japan were reviewed from 1958 to 1978 which were published in the "Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan". There were 49 cases with SjS during this 21 years, being 44 female cases and 5 male cases. The mean age except 2 cases of suicide was 50.4 years. Collagen disease and/or autoimmune disease were found as a concomitance in many of the studied cases. The causes of death in cases with SjS were listed as systemic infection, respiratory disturbance, heart failure, liver dysfunction, etc.

緒 言

Sjögren 症候群は唾液腺・涙腺を中心とした外分泌腺の系統的な慢性進行性病変であり、また慢性関節リウマチ¹⁻⁴⁾、全身性エリテマトーデス⁵⁻⁹⁾、全身性硬化症¹⁰⁻¹²⁾、多発性筋炎^{4, 13)}、橋本病^{3, 5, 14, 15)}、自己免疫性肝炎^{16, 17)}あるいは原発性胆汁性肝硬変症^{18, 19)}などの膠原病や他の自己免疫疾患を高率に合併する。本症候群も自己免疫疾患の一つと考えられるが、その多彩な臨床症状と検査成績から、臓器特異的な面と非特異的な面をもった疾患として位置づけられている²⁰⁾。

Sjögren 症候群の詳細な病理解剖所見例は1943年に Sjögren 自身が報告²¹⁾して以来、諸家により報告されているが、本邦では1例報告が散見されるのみで²²⁻³⁴⁾系統的な観察はみられない。以前に筆者らは自験例より「Sjögren 症候群の3剖検例」³⁵⁾、日本病理剖検輯報(1958年より1975年まで)より剖検例の実態を把握するために「日本における Sjögren症候群の剖検例」³⁶⁾として報告を行った。今回、新たに2剖検例を経験したのでその所見の概略を述べるとともに、日本病理剖検輯報より最近(1976年より1978年まで)の症例を追加し、過去21年間における本邦での Sjögren 症候群剖検の実態を検索した。

資料と方法

自験例2例はいずれも東京医科歯科大学病理学教室で剖検を行ったもの(症例1: SN-5316, 症例2: SN-5402)で、両症例とも生前に Sjögren 症候群の確定診断がなされていた。それぞれの臨床経過は次項で述べる。

日本における Sjögren 症候群の剖検例の調査資料は日本病理学会編の日本病理剖検輯報で、昭和33年度(同年1月1日より12月31日までの全国各施設での剖検例を記載)の第1輯から第21輯(昭和53年度)までの剖検輯報を調査した。この期間の剖検例中、臨床診断あるいは病理学的診断(主病診断名または副病変)に Sjögren 症候群としての記載のある症例を選出した。

結 果

1. Sjögren 症候群の2剖検例について

症例1(剖検時56歳、女性)

臨床経過: 家族歴、既往歴に特記すべきことはない。1966年より Raynaud 症状出現。1972年夏、全身倦怠感、黄疸が出現し近医にて肝炎の診断のもとに加療を受けた。1975年秋、健診で蛋白尿を指摘され、また体重減少がみられ、1976年某病院受診、再度黄疸を指摘され入院し、さらに東京医科歯科大学第1内科に転科入院した。またこのころより眼乾燥感に気付いている。入院時、肝脾腫、両側手指皮膚の著明な硬化、血清トランスアミラーゼ・血清ビリルビンの軽度上昇、抗ミトコンドリア抗体・抗平滑筋抗体陽性、血沈の亢進、血清 Al-P・血清 Ig-M の増加、肝機能異常などがみられた。検査所見より原発性胆汁性肝硬変症 primary biliary cirrhosis (PBC) が疑われた。開腹下肝生検では小葉間胆管の破壊、グリソン鞘の線維化と著明なリンパ性細胞浸潤がみられ(図1)、PBC の確定診断がなされた。臨床所見の詳細は宮坂らの報告³⁷⁾を参照されたい。また眼乾燥感、唾液分泌低下などの諸症状より Sjögren 症候群が疑われた。耳下腺造影では典型的な apple-tree pattern を呈し、小唾液腺生検で著明なリンパ性細胞浸潤と導管上皮の増殖がみられ(図2)、Sjögren 症候群の確定診断がなされた。一方、手指皮膚生検で真皮および皮下組織に膠原線維の密な増生をみたが、他部の皮膚には著変なく、sclerodactylia と診断された。入院後6カ月間の対症療法により諸症状は軽快した。その後外来で follow-up されていたが、1978年初めより全身状態が悪化、同年7月第2回目の入院をした。入院時、発熱、腹水、下肢浮腫、黄疸がみられ、検査成績は Alb. 2.5, T-P 7.1, GOT 165, GPT 52, LDH 218, Al-P 576, T-bil. 14.3 であった。利尿剤、抗生剤の投与、中心静脈栄養がなされたが、体重減少が著しく(1.5 kg/週)、同年8月死の転帰をとった。

剖検所見: 剖検は死後9時間で行った。全身の

図1 症例1 開腹下肝生検組織像(死亡1年10カ月前)。
小葉間胆管の破壊, グリソン鞘の線維化と
著明なリンパ性細胞浸潤をみる。×120。

図4 症例1 口蓋腺。導管周囲性に限局性のリンパ性細胞浸潤をみる。×120。

図2 症例1 口唇腺生検組織像(死亡1年10カ月前)。
著明なリンパ性細胞浸潤と導管上皮細胞の
増生がみられ, 筋上皮島様の所見を呈する。
×120。

図5 症例1 肝剖面。剖面は菲薄な結合組織に
囲まれた多数の小さな再生結節で占められて
いる。

図3 症例1 耳下腺。唾液腺実質は浸潤細胞で
置換されている。筋上皮島が散在し, その内
外には硝子様物質も認められる。×120。

図6 症例1 肝再生結節。再生結節中央部は壊
死に陥っており, また, 周囲線維化組織中
にはリンパ性細胞浸潤が著明。×120。

図7 症例1 肝再生結節辺縁部にみられた p-dimethylaminobenzylidenerhodanine 染色陽性の肝細胞胞体内顆粒。×500。

図8 症例1 手背皮膚。真皮ならびに皮下組織の膠原線維の著しい増生をみる。×50。

図9 症例1 全身諸臓器に広汎にみられた結核性病変。×50。

るいそう（身長147cm，体重28kg），黄疸が著明であり，皮膚は乾燥，皮下脂肪は著しく減少していた。

大唾液腺，涙腺は肉眼的にやや萎縮性であったが，組織学的には著明なリンパ性細胞浸潤，筋上皮島の形成ならびに硝子様物質がみられ，腺房細胞の大部分は消失していた（図3）。小葉によっては線維化，脂肪組織の増生を伴う萎縮性変化も著明であった。小唾液腺には導管周囲性に中等度の限局性リンパ性細胞浸潤がみられた（図4）が，その程度は1年10カ月前の生検像に比べいくぶん軽度であった。胃粘膜，気管支腺，脾臓へのリンパ性細胞浸潤の程度は軽度であった。生前，眼症状が著明であったが，角膜上皮には形態学的変化はなかった。

肝臓は720g，萎縮性で暗緑色，表面細顆粒状を呈し，断面は菲薄な結合組織に囲まれた無数の小さな再生結節で占められていた（図5）。組織学的には micronodular な再生結節が多数認められ（図6），その中心部の細胞は，脂肪変性，壊死に陥っており，一方辺縁部の細胞には胆汁うっ滞が著明であった。また辺縁部の細胞には Orcein 染色陽性で，p-dimethylaminobenzylidenerhodanine 法で赤色を呈する微細顆粒がみられた（図7）。再生結節周囲では線維化ならびにびまん性のリンパ性細胞浸潤が顕著であった。以上の所見と臨床データより，PBC，Scheuer の分類で第4期（肝硬変期）と診断した。これに関連して胸水（左1,000ml，右1,000ml），食道静脈瘤，胆汁性ネフローゼ（左110g，右130g），軽度の脾腫をみた。

手指の皮膚硬化のあった部位は上皮基底細胞層のメラニン色素の増加，真皮ならびに皮下組織の密な膠原線維の増生，汗腺の萎縮が著明であった（図8）。しかし，毛細血管の拡張や皮下組織の石灰化像はみられず，また他部位の皮膚にも著変はなかった。生前になされた食道機能検査などにも異常がなかったことから，本病変は限局性のものと考え sclerodactylia と診断した。

両肺（左360g，右220g），胸膜，腹膜，各リンパ節，肝臓，腎臓，脾臓の各臓器に広汎に拡が

った粟粒結核を認め(図9), PBC とともに直接死因となったものと考えた。

副所見として, 心臓(240g)の褐色萎縮, 左卵巣嚢胞, 副腎(左2.5g, 右3.5g)・甲状腺の萎縮があった。脳(1,320g), 下垂体には著変は認めなかった。

病理診断:

- A) Sjögren 症候群
- B) 原発性胆汁性肝硬変症(肝硬変期)
- C) Sclerodactylia
- D) 広汎な粟粒結核症(両肺, 胸膜, 腹膜, 全身のリンパ節, 肝, 脾, 両腎)

※直接死因: 原発性胆汁性肝硬変症(肝硬変期)による肝不全ならびに広汎な粟粒結核症。

症例2(剖検時35歳, 女性)

臨床経過: 既往歴として腎盂腎炎(20歳時)がある。家族歴に特記すべきことはない。1966年より肘, 膝, 足趾の関節痛出現。1969年第1子死産(9カ月)後より発熱, リンパ節腫脹が出現し, 近医で膠原病の疑いとされていた。1971年よりRaynaud 症状が出現, また眼・口腔の乾燥症状も自覚するようになり, 翌年精査のため東京医科大学第1内科に第1回目の入院をした。入院時, 血清 γ -G の高値, 抗核抗体陽性, RA 因子陽性, Waaler-Rose 1:64, 耳下腺造影で apple-tree pattern, 小唾液腺生検では著明なリンパ性細胞浸潤と導管上皮の増生がみられた(図10)。以上の所見より Sjögren 症候群と確定診断された。以降, ステロイド剤の投与がなされていたが, るいそうが著明となり(28kg), 1973年第2回目の入院。1974年11月, 早期破水による出産直後より高血圧, 全身の浮腫のため第3回目の入院。検査所見では血沈の亢進, 蛋白尿, 血清アルブミンの低下などがみられ, 腎生検の結果 lupus nephritis と診断され(図11), ステロイド剤の増量投与がなされた。1979年初めより労作時の息切れがみられ, 近医で肺炎と診断されたが精査のため第4回目の入院をした。腎機能は Cr. 71, BUN 94 で腎不全状態にあり, lupus nephritis の急性増

図10 症例2 口唇腺生検組織像(死亡6年5カ月前)。

小葉全体にわたるリンパ性細胞浸潤と著明な導管上皮の増生をみる。×120。

図11 症例2 腎生検組織像(死亡4年4カ月前)。

腎糸球体係蹄基底膜の肥厚がみられる。×300。

図12 症例2 耳下腺。脂肪組織の増生を伴う萎縮性変化が著明であり, 腺実質はいわゆる tubular metaplasia あるいは canaliculal regression の所見を呈する。リンパ性細胞浸潤は高度ではないが全体にびまん性にみられる。×50。

図13 症例2 口唇腺。一部に軽度のリンパ性細胞浸潤をみる。×120。

図16 症例2 脾臓の onion-skin lesion。×50。

図14 症例2 腎。糸球体基底膜の肥厚，細胞成分の増加，細血管のフィブリノイド壊死，間質の線維化とリンパ性細胞浸潤をみる。×120。

図17 全身諸臓器に広汎に認められた真菌 (candida ならびに aspergillus)。PAS, ×60。

図15 症例2 腎糸球体基底膜の蛍光抗体法所見。Ig-G に陽性で linear pattern を示す。

図18 症例2 大脳断面。基底核を中心とする広汎な軟化壊死巣をみる。

悪と考えられた。腹膜灌流, ステロイド剤の増量ならびにパルス療法などがなされたが腎不全症状は改善せず, 更に肺炎様症状, 発熱, 出血傾向, 意識障害がみられるようになり, 同年4月, 死の転帰をとった。

剖検所見: 剖検は死後5時間で行った。体格は中等度(身長145cm, 体重42kg)であり, 満月様顔貌を呈していた。

大唾液腺は萎縮が著明であり, 組織学的にも脂肪組織の増生と腺房の消失が顕著であった。一部に残存する腺実質はいわゆる tubular metaplasia あるいは canalicular regression とよばれる所見を呈し, 同時にびまん性のリンパ性細胞浸潤がみられた(図12)。小唾液腺では導管周囲性に軽度から中等度のリンパ性細胞浸潤がみられたが, 腺実質は保たれていた(図13)。涙腺は線維化が進行し腺房の萎縮・消失が著明であり, 同時にびまん性のリンパ性細胞浸潤がみられた。本症例では乳腺にもびまん性のリンパ性細胞浸潤を認めた。

腎臓(左130g, 右120g)は被膜剝離しがたく, 表面細顆粒状, 皮質は萎縮性で, 皮髄境界は不明瞭であった。組織学的には糸球体のメサンギウム細胞は増生し, 基底膜は肥厚する傾向にあった(図14)が, 典型的な wire-loop lesion の所見はみられなかった。これら肥厚した糸球体基底膜は蛍光抗体直接法で抗ヒト Ig-G に陽性であった(図15)。間質には線維化と高度のリンパ性細胞浸潤がみられた。また細血管の fibrinoid necrosis が著明であり(図14), その領域組織は境界明瞭な壊死巣となっていた。脾臓は200gと腫大し, onion-skin lesion が散在していた(図16)。脾臓の小動脈の一部には fibrin 血栓がみられた。

両肺(左690g, 右920g), 胸膜, 脳(1,420g), 腹膜, 心臓(290g), 胃, 肝臓(1,280g), 脾臓, 甲状腺, 骨髄の各臓器には candida ならびに aspergillus の感染がみられた(図17)。これら真菌の感染は脳と肺に顕著であり, 脳の広汎な軟化(図18)と肺膿瘍が直接死因と考えられた。胸水(左200ml, 右300ml)は黄色混濁, 腹水(200ml)は血性であった。

副所見として胃の多発性潰瘍, びまん性の甲状腺腫, 鎖骨上窩リンパ節と肺門リンパ節の腫大, 骨髄の顆粒球系の増加がみられた。下垂体, 大動脈, 生殖器系, 胆道系には著変なかった。

病理診断:

A) Sjögren 症候群

B) SLE ならびにループス腎炎

C) 広汎な真菌症(脳, 両肺, 胸膜, 心, 胃, 肝, 腹膜, 脾, 甲状腺, 骨髄)

※直接死因: 広汎な真菌症(とくに脳, 両肺)ならびに腎の多発性限局性壊死による腎不全。

2. 日本病理剖検輯報に基づく本邦における Sjögren 症候群剖検例について

1958年から1978年までの過去21年間に日本病理剖検輯報に記載されている全国各施設での剖検総数は416,718例であり, うち Sjögren 症候群例は49例であった(表1)。年度別にみると Sjögren 症

表1 日本病理剖検輯報による各年度の剖検体総数
ならびに Sjögren 症候群の剖検数
(1958~1978年)

年 度	剖検総数	Sjögren 症候群例
1. 1958	9,297 cases	0 cases
2. 1959	10,059	0
3. 1960	11,115	1
4. 1961	13,276	0
5. 1962	15,041	0
6. 1963	16,350	0
7. 1964	19,464	0
8. 1965	19,476	0
9. 1966	19,020	0
10. 1967	20,902	0
11. 1968	25,224	0
12. 1969	23,914	3
13. 1970	22,003	2
14. 1971	22,050	4
15. 1972	22,717	4
16. 1973	23,275	3
17. 1974	23,163	2
18. 1975	23,018	3
19. 1976	24,259	12
20. 1977	25,997	8
21. 1978	30,098	7
Total	416,718	49

表2 Sjögren 症候群剖検例の性別・年齢別分布

Age	Male	Female	Total
20-29	2	2	4
30-39		6	6
40-49		13	13
50-59	1	13	14
60-69	1	8	9
70-79	1	2	3
Total	5	44	49

候群例は主として1969年度以降にみられ、特に1976年度以降に多い。

Sjögren 症候群剖検例の性別・年齢別分布は表2に示すごとくである。すなわち性別では女性例44例（89.9%），男性例5例（10.1%），年齢別では40歳代と50歳代が最も多く、平均年齢50.4歳であった。

42例の臨床診断名は表3のごとく、1. Sjögren 症候群のみと記載されたもの23例、2. 自殺例2例、

3. 他合併疾患と併記されたもの10例、4. Sjögren 症候群の病名が臨床診断名に記載されていないもの14例であった。この14例はいずれも病理学的診断名に Sjögren 症候群の病名が記載されており、これらの半数例以上は臨床診断名として他の自己免疫疾患あるいは膠原病が記載されていた。

49例の病理学的主診断名は表4のごとく、1. Sjögren 症候群のみのもの15例、2. 他の合併疾患と併記されていたもののうち Sjögren 症候群の診断名が最初に記載されていたもの11例、3. 他疾患の次に Sjögren 症候群の病名が記載されていたもの14例、4. 主診断名に Sjögren 症候群以外他疾患名のみが記載されていたもの9例であった。この9例のうち、副所見に Sjögren 症候群の記載があったもの3例、Sjögren 症候群の疑いと記載されていたもの1例、慢性唾液腺炎と記載されていたもの1例、唾液腺萎縮と記載されていたものが1例であった。

病理学的主診断名に Sjögren 症候群の記載のあ

表3 Sjögren 症候群 (SjS) 剖検例の臨床診断名

1. SjS (23 cases)
2. SjS+Suicide (2 cases)
3. Others+SjS (10 cases)
Scleroderma (2 cases), Liver cirrhosis (2 cases), RA, Primary biliary cirrhosis, Tbc, Cerebral bleeding, Uterine Ca., Salmonellosis
4. Others (14 cases)
RA (2 cases), PSS (2 cases), RA+Pneumonia, SLE+RA+Pneumonia, SLE+Dermatomyositis, Hypergammaglobulinemia, Acute hepatitis, Sarcoidosis, Acute heart failure+SLE, Liver cirrhosis, Gastric Ca., Cachexia, Sialadenitis

表4 Sjögren 症候群 (SjS) 剖検例の病理学的主診断名

1. SjS (15 cases)
2. SjS+Others (11 cases)
Suicide (2 cases), Hashimoto's thyroiditis+Liver cirrhosis, RA, SLE+Cerebral bleeding, Chronic glomerulonephritis, DM, Tbc, Myocardial infarction, Aortic stenosis, Bronchopneumonia
3. Others+SjS (14 cases)
Cerebral bleeding (2 cases), Gastric Ca. (2 cases), PBC, PSS, SLE+Pulmonary fibrosis, RA+Amyloidosis, Scleroderma, RA+Glomerulonephritis+Interstitial pneumonia, SLE+Dermatomyositis+Chronic hepatitis, Tbc, Chronic hepatitis, Cervical Ca.
4. Others (9 cases)
PSS, Necrotic demyelinating encephalitis, Panperitonitis, Liver cirrhosis+Acute pancreatic necrosis, Tbc, Pulmonary hypertension, Ileo-cecal multiple ulceration, Thyroid Ca.+Nephrosclerosis+Renal calculus, Malignant lymphoma+Pulmonary Ca.+Gastric Ca.

表5 Sjögren 症候群剖検例の副病変 (数字は延べ数)

Heart		Lung	
Pericarditis	3	Tuberculosis	3
Endocarditis	3	Bronchopneumonia	3
Myocarditis	2	Interstitial pneumonia	2
Infarction	1	Bronchioectasis	2
Atrophy	1	Pulmonary infarction	2
Hypertrophy	1	Pulmonary fibrosis	2
Cardiac tamponade	1	Congestion and edema	2
Liver		Hyaline-membranosis	1
Hepatitis	5	Atelectasis	1
Fatty liver	5	Pulmonary hypertension	1
Congestion	2	Pneumothorax	1
Cirrhosis	2	Thyroid gland	
Cholangitis	1	Chronic thyroiditis	3
Abscess	1	Goitor	3
Liver cell necrosis	1	Atrophy	1
Kidney		Joint	
Subacute nephritis	1	RA	1
Glomerulonephritis	1	Arthritis deformans	1
Tubular necrosis	1	Neoplasm	
Amyloidosis	1	Cervical Ca.	1
Pyelitis	1	Pseudolymphoma	1
Alimentary tract		Myoma uteri	1
Gastric ulcer	3	Adrenal adenoma	1
Colitis	2	Others	
Gastritis	1	Amyloidosis (systemic)	2
Esophageal varix	1	Splenomegalia	2
Systemic infarction		Ascites	2
Miliary Tbc.	5	Pleural effusion	1
Bacteriemia	2	Splenitis	1
Candidiasis	1	Cholecystitis	1
Panperitonitis	1	Anemia	1
Blood vessel		Cystitis	1
Arteritis	3		
Arteriosclerosis	2		
Periarteritis	1		
Aortic stenosis	1		

った例では副病変として記載されていた合併症の主なものは表5のごとく、心疾患（心内膜炎，心外膜炎，心筋炎，他），肝疾患（肝炎，脂肪肝，肝硬変，うっ血，他），肺疾患（結核症，気管支肺炎，間質性肺炎，細気管支拡張症，肺線維症，肺硬塞，うっ血ならびに水腫，他），甲状腺疾患（慢性甲状腺炎，甲状腺腫，他），腎疾患（糸球体腎炎，亜急性腎炎，他），血管病変（動脈炎，動脈硬化症，脳出血，他），関節疾患（慢性リウマチ性関節炎，変形性関節炎），感染症（粟粒結核症，

表6 Sjögren 症候群剖検例の直接死因と考えられる病変

Systemic infection	12 cases
Respiratory disturbance	8
Heart failure	5
Renal failure	5
Hepatic insufficiency	4
Cerebral bleeding	2
Malignant neoplasm	1
DIC	1
Unknown	9
(Suicide)	2)

真菌症, 敗血症, 他), 全身性アミロイド症などであった。また 1 例で pseudolymphoma の記載があった。

Sjögren 症候群における死因は表 6 のごとく, 感染症, 呼吸不全, 心不全, 肝不全, 腎不全が主なものであった。

考 察

Sjögren 症候群は 1933 年, Sjögren が角膜・結膜の乾燥 keratoconjunctivitis sicca, 口腔の乾燥 xerostomia および多発性関節炎を伴う病態を一つの症候群として提唱した³⁸⁾ことに始まり, 当初リウマチ性関節炎の一亜系とも考えられていた。近年, 本症候群患者に高頻度に各種膠原病・自己免疫疾患の合併がみられること, 多彩な自己特異抗体が検出されること, 細胞性免疫の低下がみられることなどから, 自己免疫疾患の一つとして注目されている。Sjögren 症候群の病理解剖例の詳細は 1943 年に Sjögren 自身により報告²¹⁾されている。本邦では 1960 年に稲葉・山崎により最初の剖検例が発表²²⁾され, その後も 1 例報告は散見される²³⁻³⁷⁾が, 未だ症例の系統的な検索は十分とはいえない。今回, 筆者らは新たに本症候群の 2 剖検例を経験したのでその所見の概略を述べるとともに, 日本病理剖検輯報をもとに過去 21 年間における本邦での Sjögren 症候群剖検例の実態を検索した。

自験例 2 例はいずれも Sjögren 症候群に他の自己免疫疾患を合併し, 感染症で死亡した症例である。症例 1 は Raynaud 症状, 黄疸で発症し, 経過中に乾燥症状も出現し, PBC+Sjögren 症候群の確定診断がなされていた (PBC の初期像は肝硬変ではないため本来は“PBC”という名称は不適当と考えられ, Rubin らにより“chronic non-suppurative destructive cholangitis”という名称が疾患の本質をよく示すものとして提唱されている)¹⁸⁾。Sjögren 症候群と PBC の合併例について, Shearn³⁹⁾は 80 名の Sjögren 症候群例を詳細に検討した結果 5 名に PBC もしくは慢性肝炎の病像を認めたと報告している。一方, PBC の側

から Sjögren 症候群との合併例を検索した報告では, Rubin ら¹⁸⁾は PBC 63 例中 Sjögren 症候群 1 例 (1.6%), Sherlock と Sheuer¹⁹⁾は PBC 100 例中 Sjögren 症候群 3 例 (3%) と報告している。また Golding ら¹⁷⁾は PBC 18 例中に乾燥症状を有するものが 13 例 (72%) であったと述べている。各報告者において Sjögren 症候群ならびに PBC の診断基準が統一されていたわけではなく, また合併症例についても Sjögren 症候群を主体に考えるもの, PBC を主体に考えるものなど, データとしては必ずしも一致したものとはいえない。しかし, 従来より Sjögren 症候群にはしばしば肝機能障害を伴うことが知られている。現在, Sjögren 症候群の疾患概念として, 本症候群は単なる唾液腺・涙腺の病変ではなく広く外分泌腺全体に及ぶ病変と考えられ, とくに導管上皮系が問題とされている。肝内胆管は外分泌腺ではないが外分泌腺と同様に体外へ通ずる導管の一部であり, 解剖学的には外分泌腺導管と相同するものである。Sjögren 症候群における肝機能障害あるいは PBC の合併は, 以上のような導管上皮系に対する共通抗原の存在を示唆するのかもしれない。事実, 唾液腺導管, 肝内胆管さらには腎尿細管に存在する共通抗原を求めようとする試みがなされ⁴⁰⁻⁴²⁾, 唾液中の蛋白に対する抗血清が正常の胆管上皮細胞と特異的に反応したことが報告されている⁴²⁾。今後さらに病因解明の意味からもこのような症例が集積され, 系統的な検索がなされねばならない。

症例 2 は最初に Sjögren 症候群の確定診断がなされ, さらに妊娠・出産を契機として SLE へ進展した症例である。しかし, このような合併例において, 膠原病あるいは自己免疫疾患症例の大部分の患者がそうであるように, 真の発症時点と, いずれが先行したのかは明確には判定しがたい。Sjögren 症候群には種々の膠原病や自己免疫疾患が高頻度に合併することは周知のごとくであるが, 本症候群と SLE との合併頻度はリウマチ性関節炎に次いでおり, 5~12%と報告されている^{7, 39, 43-45)}。一方, SLE の側からみた Sjögren 症候群の合併頻度は 30~40% と報告されている^{8, 9)}。さら

に Grennan ら⁹⁾は臨床的に乾燥症状のない SLE 患者の65%に耳下腺造影あるいは口唇腺生検で Sjögren 症候群における同様の变化をみたことを報告しており, Alarcon-Segovia ら⁸⁾は90%の SLE 患者に同様の所見をみたと述べている。また, 本邦でも岡辺ら⁴⁶⁾は臨床的に乾燥症状のなかった13例の SLE 剖検例の大唾液腺ならびに小唾液腺を詳細に検索した結果, 定形的な Sjögren 症候群の組織像よりやや軽微だが, 大部分の症例でリンパ性細胞浸潤と導管上皮の増生性变化を認めたと報告している。SLE をはじめ他の全身性自己免疫疾患におけるこれら唾液腺の変化⁴⁷⁻⁴⁹⁾は非臓器特異的自己免疫疾患としての一所見なのか, あるいはいわゆる subclinical な Sjögren 症候群の合併と考えるのかは現在のところ決めがたく, 今後さらに各方面からの詳細な検索が望まれる。

本邦において従来 Sjögren 症候群は比較的稀な疾患と考えられていた。しかし, 本症候群は唾液腺・涙腺をはじめとする全身の外分泌腺を標的とした臓器特異的な面と, 多彩な自己抗体が出現し, かつ他の自己免疫疾患を高頻度に合併する非臓器特異的な面をもった疾患として各方面からの関心を集めるとともに症例数も次第に増えつつある。現在日本における推定患者総数は20,000人と報告されている⁵⁰⁾。しかし, 剖検例についての本症候群の系統的な報告は未だ内外でみられない。今回の過去21年間の日本病理剖検輯報に基づく調査では, 記載されている剖検総数 416,718 例中, Sjögren 症候群例は49例であり, とくに1976年以降の例が半数以上を占めていた。一般に Sjögren 症候群の年齢分布は40~50歳といわれ, 診断時の平均年齢は42~48歳と報告されている^{4, 39, 51)}。今回の調査での剖検時平均年齢は2例の自殺例をのぞいて50.4歳であり, 慢性の経過をとる疾患の割には診断時平均年齢との差はほとんどない。本検索で対象とした症例は種々の合併症により死亡しているため, これら合併症を伴いやすい例は経過が短いとも考えられるが, さらに個々の症例の詳細な解析や合併症のない症例の経過との比較検討などがなされねばならない。

Sjögren 症候群の剖検例を通覧すると主病変は 1) 唾液腺・涙腺を中心とした外分泌腺の病変と 2) 合併症による病変の2つに分けられる。唾液腺・涙腺を中心とした外分泌腺の病変の程度は剖検輯報の記載のみからでは明らかではない。合併症としてはやはり膠原病あるいは自己免疫疾患に属するものが比較的多い傾向にあった。また臓器別には肝疾患, 肺疾患, 心疾患, 腎疾患, 血管病変が多かった。直接死因としては免疫能の低下によると考えられる全身性の感染症が全体の1/4をしめており, 次いで呼吸障害, 心不全, 肝障害, 腎不全などの合併症であった。したがって本症候群患者の予後は合併症により左右されるといっても過言ではなく, データの積み重ねが望まれるが, 病理剖検輯報自体がきわめて簡単な記載なため, 今後各症例の詳細な検索が必要と考える。

自己免疫疾患に伴う悪性腫瘍の発生はよく知られており⁵²⁾, 臓器特異的な疾患は, 例えば慢性甲状腺炎における甲状腺癌, 悪性貧血における胃癌などのようにその標的臓器の悪性腫瘍の合併が特徴的である。これに対し全身性の免疫不全症における合併悪性腫瘍の80%はリンパ系腫瘍であることが欧米では注目されている⁵²⁾。Sjögren 症候群においても malignant lymphoma の合併することが Talal ら⁵³⁾により注目されて以来, 欧米では本症候群の経過中に malignant lymphoma や macroglobulin 血症の発症をみた症例が多数報告されている⁵⁴⁻⁶⁰⁾。また malignant lymphoma の側からみると, 他の悪性腫瘍に比べ膠原病や自己免疫性溶血性貧血の合併が有意に高いことが確かめられている⁶¹⁾。しかし, 本邦では Sjögren 症候群と malignant lymphoma の合併例の報告は1968年に吉永により生検例の1例が報告されているだけ⁶²⁾であり, この症例についてもその後の経過などについて追加報告はなされていない。過去21年間における Sjögren 症候群剖検例49例中の1例に病理学的主診断名に悪性リンパ腫, 他の1例に副所見に pseudolymphoma の記載がみられた。Malignant lymphoma と Sjögren 症候群の合併例は日本ではきわめて稀なものか否か, 今後各方

面からの検索を期待したい。

結 論

1. Sjögren 症候群の最近の 2 自験剖検例の剖検所見の概略を述べるとともに、本邦の剖検例における Sjögren 症候群の実態を検索するために過去 21 年間の日本病理剖検輯報を調査した。

2. 自験例 2 例はいずれも他の自己免疫疾患(原発性胆汁性肝硬変症ならびに SLE)を合併しており長期の経過をとったもので、剖検により広汎な感染症がみられた。これら 2 例の Sjögren 症候群とそれぞれの合併疾患との関連性についても考察を加えた。

3. 過去 21 年間の日本病理剖検輯報に記載されている剖検体の総数は 416,718 例であり、うち Sjögren 症候群例は 49 例であった。年齢別には 40 歳代と 50 歳代に最も多く、女性例が 89.8%であった。合併症としては膠原病または自己免疫疾患と考えられる病変の記載が多く、また直接死因としては全身性の感染症、呼吸器疾患、心疾患、肝疾患などであった。

本研究は厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班の補助による。なお、要旨の一部は第 69 回日本病理学会総会(昭和 55 年 6 月・札幌)において発表した。

文 献

- Gifford, S. R., et al.: Keratoconjunctivitis sicca. Arch. Ophthalmol., 30: 207-216, 1943.
- Henderson, J. W.: Keratoconjunctivitis sicca. Amer. J. Ophthalmol., 33: 197-223, 1950.
- Vanslow, N. A., et al.: A clinical study of Sjögren's syndrome. Ann. Intern. Med., 58: 124-135, 1963.
- Bloch, K. J., et al.: Sjögren's syndrome. Medicine, 44: 187-231, 1965.
- Heaton, J. M.: Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. Brit. Med. J., 1: 446-469, 1959.
- Bain, G. O.: The pathology of Mikulicz-Sjögren's disease in relation to disseminated lupus erythematosus. Canad. Med. Assoc. J., 82: 143-148, 1960.
- Steinberg, A. D. and Talal, N.: The coexistence of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med., 74: 55-61, 1971.
- Alarcon-Segovia, D., et al.: Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med., 81: 577-583, 1974.
- Grennan, D. M., et al.: Sjögren's syndrome in SLE, Part 1. N. Z. med. J., 86: 374-376, 1977.
- Shearn, M. A.: Sjögren's syndrome in association with scleroderma. Ann. Intern. Med., 52: 1352-1362, 1960.
- Alarcon-Segovia, D., et al.: Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis. Am. J. Med., 57: 78-85, 1974.
- Cipoletti, J. F., et al.: Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis. Ann. Intern. Med., 87: 535-541, 1977.
- Silberberg, D. H.: Late-life myopathy occurring with Sjögren's syndrome. Arch. Neurol., 6: 428-438, 1962.
- Stoltze, C. A., et al.: Keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. Arch. Intern. Med., 106: 513-522, 1960.
- 斎藤慎太郎, 他: Sjögren 症候群と甲状腺疾患. 内科, 22(7): 1580-1584, 1968.
- Whaley, K., et al.: Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. Lancet, 1: 861-864, 1970.
- Golding, P. L., et al.: Sicca complex in liver disease. Br. Med. J., 4(7): 304-342, 1970.
- Rubin, E., et al.: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am. J. Pathol., 46: 387-407, 1965.
- Shirlock, S. and Sheuer, P. J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. N. Engl. J. Med., 289: 674-679, 1973.
- Raitt, I. M.: Essential immunology, 3 ed., Blackwell scientific publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1977, pp. 265-301.
- Sjögren, H.: A new conception of keratoconjunctivitis sicca. Aust. Med. Pub. Co., Sydney, 1943.
- 稲葉鐘吾, 山崎啓二: Sjögren 症候群の 1 剖検例. 日皮会誌, 70(7): 722, 1960.
- 高沢 博, 他: Sjögren 症候群を呈した 1 剖検例. 唾液腺シンポジウム, 8: 11, 1967.
- 金子哲也, 他: Sjögren 症候群の 1 剖検例. 臨床免疫, 1: 補冊 39, 2, 1969.
- 国定岑生, 他: Sjögren 症候群の 1 剖検例. 臨床病理, 18(11): 823-824, 1970.
- 明田昌三, 他: Sjögren 症候群の 1 剖検例. 三重医学, 14: 257-262, 1970.
- 山際裕司, 他: Sjögren 症候群の 1 剖検例. 内

- 科, 27(1): 189-194, 1971.
- 28) 加藤義一, 他: Sjögren 症候群の1剖検例. 日内会誌, 60(7): 673, 1971.
- 29) 萩原正雄, 他: Sjögren syndrome の1剖検例. 日本臨床, 32(7): 171-175, 1974.
- 30) 杉本浩一, 他: Sjögren 症候群の1剖検例. 日本眼科紀要, 26(4): 345-351, 1975.
- 31) 有川 卓, 他: 心筋硬塞で死亡した Sjögren 症候群を伴う甲状腺機能低下症. 医のあゆみ, 92(11): 493-502, 1975.
- 32) 岡田憲彦, 他: 肝硬変症を伴った Sjögren 症候群の1剖検例. 日病会誌, 64: 104, 1975.
- 33) 山根一秀, 他: 著しい黄疸(原発性胆汁性肝硬変症)を主徴として発症した Sjögren 症候群の1剖検例. 臨床免疫, 8(2): 261-267, 1976.
- 34) 岡田 淳, 有輪六朗: 腎不全を示した Sjögren 症候群の1剖検例. 日病会誌, 66: 335, 1977.
- 35) 石川梧朗, 他: Sjögren 症候群の3剖検例. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和51年度研究業績, 1977, pp. 92-98.
- 36) 石川梧朗, 他: 日本におけるシェーグレン症候群の剖検例. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和52年度研究業績, 1978, pp. 43-50.
- 37) 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群, Sclerodactylia を合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例. 日消化器誌, 74(10): 1392-1397, 1977.
- 38) Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthal. (Kbh), 11: 1-151, 1933.
- 39) Shearn, M. A.: Sjögren's syndrome. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1971.
- 40) Smith, M. G. M., et al.: Cell-mediated immune responses in chronic liver disease. Br. Med. J., 1: 527-530, 1972.
- 41) Tsantoulas, D. C., et al.: Cell-mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. Br. Med. J., 4: 491-494, 1974.
- 42) McFarlane, I. G., et al.: Cellular immune responses to salivary antigen in autoimmune liver disease with sicca syndrome. Clin. Exp. Immunol., 25: 389-395, 1971.
- 43) 鈴木輝彦: 臨床免疫学叢書4., 免疫学からみた消化管疾患, 医学書院, 東京, 1974, pp. 223-246.
- 44) 浅川英男: Overlap 症候群としての Sjögren 症候群. 日本臨床, 34(6): 35-40, 1976.
- 45) 大藤 真, 宮脇昌二: シェーグレン症候群. リウマチ, 19(3): 269-276, 1979.
- 46) 岡辺治男, 他: 紅斑性狼瘡における唾液腺病变について. 口科誌, 23(2): 299-300, 1974.
- 47) Whaley, K., et al.: Lymphocytic sialadenitis in the buccal mucosa in Sjögren's disease, rheumatoid arthritis and arthritides. Acta Rheum. Scand., 14: 298-308, 1968.
- 48) Eisenbud, L., et al.: Palatal biopsy as a diagnostic aid in the study of connective tissue disease. Oral Surg., 35(5): 642-648, 1973.
- 49) Friedman, H., et al.: Lip biopsy in connective tissue disease. Oral Surg., 47(3): 256-262, 1979.
- 50) 東條 毅, 他: シェーグレン病の疫学調査. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和54年度総会記録.
- 51) 浅川英男: 内科シリーズ「自己免疫病のすべて」, 南江堂, 東京・京都, 1973, pp.158-172.
- 52) Melief, C. J. and Schwartz, R. S.: Immuno-competence and malignancy. Cancer: A comprehensive treatise, Vol. 1, Edited by F. F. Becker, New York, Plenum Press, 1975, pp. 121-159.
- 53) Talal, N. and Bunim, J. J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am. J. Med., 36: 529-540, 1964.
- 54) Hornbarker, J. H., et al.: Sjögren's syndrome and nodular reticulum cell sarcoma. Arch. Intern. Med., 118: 449-452, 1966.
- 55) Talal, N., et al.: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia). Am. J. Med., 43: 50-64, 1967.
- 56) Bark, C. J. and Porzik, S. L.: Mikulicz's disease, sialoangiectasis and autoimmunity based upon a study of parotid lesion. Am. J. Clin. Path., 49: 683-689, 1968.
- 57) Pinkus, S. G. and Dekker, A.: Benign lymphoepithelial lesion of the parotid glands associated with reticulum cell sarcoma. Cancer, 25(1): 121-127, 1970.
- 58) Anderson, I. and Talal, N.: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Immunol., 10: 199-221, 1971.
- 59) Faguet, G. B., et al.: Immunologically diagnosed malignancy in Sjögren's pseudolymphoma. Am. J. Med., 65: 424-429, 1978.
- 60) Whitehouse, A. C., et al.: Macroglobulinemia and vasculitis in Sjögren's syndrome. Experimental observation relating to pathogenesis. Am. J. Med., 43: 609-619, 1976.
- 61) Miller, D. G.: The association of immune disease and malignant lymphoma. Ann. Intern. Med., 66: 507-521, 1976.
- 62) 吉永徹夫: 悪性腫瘍を合併した Sjögren 症候群の2例. 日本臨床, 26: 2161-2165, 1968.