Sjögren 症候群の臨床的，免疫学的研究

東京大学医学部内科物理療法学教室（主任 堀内淑彦教授）

鈴木 輝彦 勝田 保男

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON SJÖGREN'S SYNDROME

Teruhiko SUZUKI and Yasuo KATSUTA

Department of Internal Medicine and Physical Therapy

Faculty of Medicine, Tokyo University

概要 1933年スウェーデンの眼科医，Henrik Sjögren¹⁾は乾性角結膜炎，耳下腺腫脹に慢性関節リウマチ（以下RAと略す）の合併することを発表した。その後，このような症候群をSjögren症候群と呼ばれるようになった。しかし近年になり，RAばかりでなく強皮症，慢性甲状腺炎，皮膚筋炎，SLE，その他各種の自己免疫疾患の合併例が報告され，さらに，LE細胞，抗核抗体，抗甲状腺抗体，抗胃抗体，抗筋抗体等の血清自己抗体の存在も証明されるようになり，一症候群としての自己免疫疾患と考えられるようになった。またLeventhalは末梢血のリンパ球のPHA添加によるblastoid cell transformationを行ない，本症ではその低下がみられたと報告して以来，細胞性免疫能の面からのアプローチもされつつある。そこでわれわれは，本症候群26例について，臨床的，免疫学的検討を行なった。とくに臨床的には，他の自己免疫疾患の合併についての検討を行なった。その結果，慢性甲状腺炎11例，強皮症6例，SLE3例，RA13例の合併を認めた。以上の事実からSjögren症候群は単なるRAの一亜型ではなく，独立したsicca syndromeがRAをはじめその他の自己免疫疾患を合併しやすい症候群であると考えの方がより妥当であると考ええる。免疫学的検討を行なった結果では，高γグロブリン血症を示す例が多く，IgG，IgA，IgMの各免疫グロブリン値すべて増加を示した。リウマトイド因子，LE細胞，抗核抗体，抗サイログロブリン抗体は高率に認められ，抗耳下腺抗体，抗筋抗体も陽性を示す例があつた。また，補体価は低値を示す症例も認められたが，多くの症例では正常値を示した。細胞性免疫にかんしては，ツベルクリン皮内テスト，末梢血リンパ球のPHA添加によるblastoid transformationを行なった結果，ツベルクリン反応の陰性率は16例中14例で高い。PHA-blastoid transformationでは著明な低下を示す例はみられなかつたが，軽度の低下を認める例が有意に多いので，細胞性免疫能の低下を示唆するものと考えられる。以上の結果から，本症候群はその他の自己免疫疾患を合併しやすい疾患であり，また，各種血清自己抗体も多彩である点は，自己免疫疾患の中心的位置を占める疾患と考えられる。

I. 緒言

Sjögren症候群（以下SJSと略す）は唾液腺，涙腺等の外分泌腺の分泌能低下を来す疾患であ

り，その組織像には，主としてリンパ球浸潤，プラズマ細胞等の浸潤が認められ，さらに胚中心を有する場合もある。このような所見は，慢性甲状腺炎の組織像に類似していることから，本症候群の発症機転に自己免疫機序が働いているも

〔昭和47年8月21日受稿〕

のと考えられていた．従来，本症候群はrheumatoid arthritis (RA)の一亜型と考えられていた．

しかし，RAばかりでなく強皮症²⁾，systemic lupus erythematoses (SLE)⁸⁾，皮膚筋炎⁴⁾，自己免疫性溶血性貧血⁵⁾等の合併例が報告され，LE細胞，抗核抗体等の各種の血清自己抗体⁶⁾も認められることから，自己免疫疾患に包括されることに疑う余地はない．以上のようにRAばかりでなく，その他の自己免疫疾患の合併が多いということは，本症候群をRA+sicca syndromeと考えるよりは，sicca syndrome aloneを独立した一症候群と考える方が妥当と考えられる．そこでわれわれは，Sjögren's syndromeに他の自己免疫疾患がどのくらい合併しているかを臨床的見地より検討し，さらに各種自己抗体の検索を行なった．また，細胞性免疫の検査として末梢血リンパ球のblastoid cell transformationの検討およびツベルクリン皮内テストを行なった．

II. Sjögren症候群の診断基準

下記3症状のうち，二つ以上を有する場合を一般にSjögren症候群と診断しているのであるが，われわれの目的はsicca syndromeに，どのくらい他の自己免疫疾患の合併があるかを検討することにあるため，dry eyeおよびdry mouthの2症状のうち一つ以上を確認し得たものをSjögren's syndromeと診断した．なお対象は当科外来，および入院患者である．

1. dry eye
2. dry mouth
3. RA or other connective tissue diseases

なお，dry eyeはSchirmer test，fluorescein stainingで確認し得たもの，またdry mouthはsialographyで確認し得たもののみを陽性とした．なお，Schirmer testは，下眼瞼に細長い濾紙をはさみ，5分間にどの位濾紙が涙液のために浸み出しているかをみる方法で，5分間に10mm以下の場合を陽性と判定する．

III. その他の膠原病の診断基準

1. SLE： 本症の診断基準には各種のものがあるが，われわれはWHOの診断基準に従った．

2. 強皮症(以下PSSと略す)： 臨床的に皮膚の硬化症がみとめられ，あるいはRaynaud症状を有する場合に胸部X線像上線維症が認められるもの，あるいは消化管X線像上強皮症の場合に定型的に認められる食道拡張および食道ぜん動の低下が認められるものを本症と診断した．すなわち，WHOの診断基準にあてはまるものである．

3. 皮膚筋炎および多発性筋炎(以下PMと略す)： 臨床的に定型的な筋症状を有し，CPK，GOT，GPTが明らかに高値を示すもので，WHOの診断基準にあてはまるもの．

4. RA： アメリカ，リウマチ協会の診断基準に従った．

5. 慢性甲状腺炎(以下CTと略す)： 甲状腺腫を有し，生検の結果，リンパ球の浸潤，あるいは胚中心等橋本甲状腺炎に準ずるもの，およびfocal thyroiditisの組織像を有するものを陽性とした．また，甲状腺腫を有し生検をしえなかつた症例は，臨床的および血清学的検査より診断した．

IV. 臨床像 (Fig. 1)

1. Dry eye, dry mouth, arthralgiaの三主徴はほとんどすべての症例に認められたのは当然の結果であるが，患者の訴えなしに，客観的な検査でsicca syndromeと判明した症例もこの中に含まれている．このsilent sicca syndromeについては後述する．

またarthralgiaは，arthritisを含めた陽性率である．すなわちarthralgiaを訴えている患者のうち，半数しかRAが存在しなかつた．また膠原病の合併していない症例でarthralgiaも訴えている症例が1例認められたが，その他の症例はすべてPSS，ないしはSLEの合併が認められた．

2. 甲状腺腫は21例中11例(52%)と非常に高率に認められ，触診では硬い甲状腺腫であり，その大きさは症例によつてまちまちで，一見してそれとわかるものから，注意深い触診でわかるものまであつた．そのためか初診時に見逃がされていた症例が半数以上を占めた．諸検査および生検により甲状腺腫はすべてchronic thyroiditisないしは

Fig. 1. Clinical features of Sjögren's syndrome.

focal thyroiditisであつた。

3. 薬物アレルギーは21例中8例(38%)に認められ、薬物としてはpyrin, phenylbutazone, その他の消炎薬,あるいは金製剤による皮疹であつた。

4. Raynaud's phenomenonは21例中7例(33%)に認められ、そのうち4例がPSS, 3例がSLEの合併であつた。

5. 脱毛の認められた症例も比較的多く、21例中6例(29%)であり、そのうち1例がSLE, 2例にPSS, 3例にRAの合併があり, sicca syndrome alone,あるいはsicca syndrome+CTの症例には1例も認められなかつた。

6. リンパ節腫脹は21例中6例に認められたが、恒常的に存在する例はなく、或る一定期間に消失してしまい, lymphoma様に存在する例は、わたくしどもの症例では1例も認められなかつた。

7. 心疾患としては心包炎, 心筋炎の合併が21例中5例(24%)に認められ、1例はSLE, 2例はPSS, 残りの2例はRA, CTの合併が認められた。本症状が合併している他疾患によるものか, sicca syndromeに合併してくるものか判然

としない。なおPSSを合併していた1例はこのため死亡している。また本症状は一過性に出現し, steroid投与で改善された症例が多い。

8. 筋症状として四肢の脱力, 筋痛を訴えるものは21例中4例(19%)に認められた。本症状もすべての症例が一過性に出現したものであり, CPKの軽度上昇の認められたものが1例あるのみであり, 定型的なpolymyositisを合併した例は1例も認められなかつた。

9. 腎症状は21例中1例も認められず, SLEの合併が見られた3例でも一過性の蛋白尿が認められたにすぎず, SJSとSLEの合併という症例はこの点から, かなり特異的な存在と考えられた。

V. Silent sicca syndromeについて

SJS 24例のうち当初よりsicca syndromeと診断されていたのは半数の12例のみであつた。この12例はrecurrent parotid swellingないしはdry eyeを訴えてarthralgiaを合併していた症例であつた。残りの半数の12例はいずれもsicca syndromeを思わせる訴えをしていなかった症例である。では何故にこの様な症例についてsicca syndromeを疑つたかという問題であるが, Table 1に示すIM例がその最初のきっかけとなつた例である。すなわち本例はstage IVのRAであるが, LE細胞(++)、ANF(++)であつたため、当初SLE,あるいはPSSの合併例を考え、精査したところいずれも合併はなく, keratoconjunctivitis siccaおよびsialogramで定型的なapple tree lesionを示し, Sjögren症候群と判明した例である。以来, RAでANF(++), LE細胞(+)例について検討したところ, そのほとんどがsicca syndromeの合併が認められた。sicca syndromeではCTの合併が多いことから, RAでCTを合併している症例を精査してsicca syndromeと判明した例もあつた。またSLEで蛋白尿(+)の症例, LE細胞陽性で好酸球増多症が認められる症例等でも, sicca syndromeが認められた。Table 1がそのlist upした症例である。

Table 1. Silent sicca syndrome

	当初の診断	Sicca syndromeを疑った理由	最終診断
1.	RA, CT	LE cell (+), ANF (+) CTの合併がある	RA, CT, Sicca syndrome
2.	RA	LE cell (+), ANF (+)	RA, Sicca syndrome
3.	SLE	nephropathia (-)	SLE, Sicca syndrome
4.	RA	thyroglobulin antibody (+)	RA, Sicca syndrome
5.	RA, CT	CTの合併がある	RA, CT, Sicca syndrome
6.	PSS	parotid swelling (±)	PSS, Sicca syndrome
7.	RA	falling-out of hair	RA, Sicca syndrome
8.	RA	LE cell (+), ANF (+)	RA, Sicca syndrome
9.	RA	Raynaud's phenomenon (+) LE cell (+), ANF (+)	PSS, Sicca syndrome
10.	SLE	nephropathia (-), struma	SLE, CT, Sicca syndrome
11.	SLE, CT	eosinophilia (+), proteinuria (-)	RA, CT, Sicca syndrome
12.	RA, CT	CTの合併がある	RA, CT, Sicca syndrome

VI. その他の膠原病および慢性甲状腺炎との合併について

すでに述べてきたように、本症候群ではその他の膠原病ないしは慢性甲状腺炎の合併が多い。そこで本症候群25例を、上記診断基準に基づいてその他の自己免疫疾患の合併を検討した結果、Fig. 2のごとく、各種の自己免疫疾患の合併例が高率に認められ、sicca syndrome aloneは、わずか1例にとどまったことは、大変興味のあることである。合併のもつとも多い疾患は当然のことながらRAであり、25例中13例に認められた。しかし慢性甲状腺炎12例、強皮症6例とRA以外の疾患も高率に認められた。さらに、SLEの合併も3例みられたが、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎はわれわれの例では1例も認められなかった。Talal⁷⁾は、本症候群58例中にreticulum cell sarcomaが

3例認められたと報告しているが、われわれの症例では現在まで1例も発症を認めていない。

さて、このようにsicca syndromeが単独で存在することのまれである事実は、本症候群がその他の膠原病ないしは慢性甲状腺炎を合併しやすい位置に存在していると考えられる。

VII. 検査成績

1. 一般検査 (Fig. 3)

諸検査のうち膠原病にもつとも関連した検査についてのみ検討した。血沈はほとんどすべての症例で促進していた。白血球減少はそれほど多くなく21例中6例に認めたにとどまり、また貧血、血小板減少を示す例も少ない。これに反し、好酸球増多症は18例中7例(39%)と比較的多くの症例に認められた。肺機能検査ではA-C blockを示した例は11例中2例と比較的少ない。また蛋白尿は21例すべて陰性であった。なお本症候群ではrenal tubular acidosisを合併したという報告⁸⁾がなされているが、わたくし共の症例ではそれを思わせる症状を呈した症例がないため、検索は行なわれていない。

2. 血清学的検討

Immunoglobulinの定量: γ -globulinの定量は濾紙電気泳動法に従って行なった。またimmunoglobulinの定量はBehringwerke社のPartigenを使用

Fig. 2. Co-existence of sicca syndrome and other autoimmune diseases.

Table 2. Serological results in patients with Sjögren's syndrome.

No. cases	age	sex	γ-globulin (g/dl)	immunoglobulin (mg/dl)			C11s0
				Ig G	Ig A	Ig M	
1	55	♀	2.21	1.320	131	63	40.3
2	51	♀	3.18	1.910	120	110	38.9
3	32	♀	2.27	980	72	444	42.9
4	41	♀	2.34	1.600	168	245	42.9
5	47	♀	1.64	1.200	972	465	11.0 ↓
6	34	♀	1.80	1.120	464	204	30.1
7	35	♀	3.97	ND*	ND	ND	20.3
8	44	♀	2.93	1.160	414	48	30.5
9	55	♀	1.75	940	132	226	<10 ↓
10	61	♀	1.87	1.120	278	352	55.4
11	50	♀	1.96	2.020	212	80	29.8
12	26	♀	4.15	1.910	ND	75	22.4
13	22	♀	1.58	3.000	500	245	14.9 ↓
14	40	♀	2.99	960	172	73	33.0
15	36	♀	1.78	1.470	208	245	28.0
16	28	♀	1.46	1.860	168	443	35.8
17	62	♂	9.14	9.030	40	26	<10 ↓
18	50	♀	3.05	1.360	146	53	16.4 ↓
19	35	♀	2.80	2.580	174	171	24.8
20	23	♀	2.02	ND	ND	ND	ND
21	38	♀	2.76	ND	ND	ND	ND
22	53	♀	3.07	ND	ND	ND	ND
Average			2.46 ± 0.77	28.5 ± 12.5			

* ND: not done

し、IgG, IgA, IgMの定量を行なった。結果はTable 2にみられるごとく、ほとんどすべての症例がγ-globulin 1.5 g/dl以上を示し、3.0 g以上の例も22例中6例あり、SLEその他の自己免疫疾患よりも高値を示す例が多かった。このうち1

例は9.14 gと著しい高値を示した。この症例は monoclonal gammopathyの合併が認められ、今後 myelomaへの移行を注意している症例である。immunoglobulinはIgGが増加を示したが、IgA, IgMは症例によつてかなり変動を示し、一定の傾向は得られなかった。補体価は19例中5例が低値を示すにとどまり、全体的にみてSLEより高値と考えられる。

3. 血中自己抗体の検討

(1) 方法: Table 3の左にあげた自己抗体について右にあげた方法で検討した。なお組織による蛍光抗体法の一次血清は5倍希釈血清を用い、二次血清は抗ヒトγ-globulinウサギFITCラベル血清を使用した。

(2) 結果 (Fig. 4): リウマトイド因子は24例中18例(75%)に陽性であつた。報告者⁹⁾によつてはSJSはすべて陽性であると報告し、一般にもそのように考えられているが、わたくし共の症例では25%が陰性であつた。

DNA抗体は20例中5例(25%)に陽性であつた。なお、DNAはnativeとheat denatured DNA

Table 3. Methods for detecting auto-antibodies.

1. RF		latex fixation test
2. DNA-auto-antibody		denatured DNA-spot test
3. ANF		indirect immunofluorescence
4. LE cell		blood clot method
5. thyroglobulin auto-antibody		tanned red cell (TRC) hemagglutination
6. skeletal muscle auto-antibody		indirect immunofluorescence
7. salivary gland auto-antibody		indirect immunofluorescence
8. gastric parietal cell auto-antibody		indirect immunofluorescence

Fig. 4. Results of various auto-antibodies in patients with Sjögren's syndrome.

Fig. 5. ANF titer and its staining patterns of the sera in patients with Sjögren's syndrome.

を用いたが、denatured DNA陽性を示した5例中1例はnative DNAでも陽性を示した。DNA抗体はSLEに特徴的、あるいはPSS¹⁰⁾でも陽性を示す症例もあるが、SJSはSLEに次いで高率であるといえることができる。

ANFは26例中17例(65%)と高率に陽性を示した。ANFについてはFig. 5に示したごとく、peripheral, homogeneous, speckled patternsのいずれも認められた。その抗体価もSLEと同様に高抗体価を示す症例も認められた。また、SLE, PSS等ではほとんど認められないmixed patternが

写真 1. Mixed pattern (1000倍).

写真 2. 定型的なLE細胞5コが見られる

3例にみられた。このmixed pattern(写真1)とは上記三つのpatternの混じり合った状態に染色されるもので、血清希釈して検討してもその状態は不変であつた。mixed patternは本症候群に比較的特異的と考えられる。ANFにかんしてもDNA抗体と同様にSLEに次いで高率に陽性である。

写真 3. チリチリした封入体を有する異型LE細胞

写真 4. 抗耳下腺抗体 蛍光抗体間接法

LE細胞も26例中16例(61.5%)と高率に認められた。症例によつては顆粒白血球1000コ中にLE細胞9.6%と強陽性を示す例もあり、LE細胞検査のみではSLEとの差が認められない(写真2)。

またSJSでは他の膠原病には認められない異型の封入体を有するLE細胞(写真3)がみられることがあり、特徴的な現象であるといえる。またLE細胞とANFとの関係ではLE細胞数が多い症例では、ANF抗体価も高値を示す。この点からはSLEと同様の態度をとり、RAやCT¹¹⁾の場合のようにLE細胞陽性でANF陰性という症例はほとんど認められなかった。

抗耳下腺抗体(写真4)は20例中3例(15%)陽性で、予想に反して陽性率が低かった。target organである耳下腺に対する本抗体の陽性率が低

いことは、本症候発症機転に単純な免疫機序では説明がつかないとも言える。

抗筋抗体は20例中4例(20%)が陽性であつたが、いずれの症例も臨床的には筋炎の症状は認められなかった。

抗甲状腺抗体のうち抗サイログロブリン抗体について検討したところ、26例中11例(42.3%)が陽性であつた。このことはSJSにCTの合併が多いことから当然の結果と考えられる。

抗胃抗体も16例中6例(37.5%)とかなり陽性率が高く、実際にわたくし共のSJSでも慢性萎縮性胃炎の合併が3割に認められている。しかし悪性貧血の認められた例は1例も存在しなかった。

(3) 小括： 以上8種類の血清自己抗体の検討を行なつた結果、リウマトイド因子、ANF、LE細胞、抗サイログロブリン抗体、抗胃抗体の陽性率が高く、DNA抗体、抗筋抗体、抗耳下腺抗体の陽性率は低かつた。しかし程度の差はあるが、いずれの自己抗体も陽性であつたことを考えると、sicca syndromeは単なる臓器特異性疾患というよりは、SLEと同様に全身性疾患と考えることもできる。また、自己抗体の面からはLE細胞、抗核抗体、あるいは抗DNA抗体の態度はSLEと同様であり、リウマトイド因子はRAに、抗サイログロブリン抗体はCTに、抗胃抗体は悪性貧血、ないしは萎縮性胃炎に類似していることは、膠原病を含めたいわゆる自己免疫疾患の中で、かなり特異的な存在といふことができる。

4. 細胞性免疫

(1) ツベルクリン皮内反応： PPD2000倍液を用いて皮内反応を行ない、5×5mm以下を陰性と判定した結果、16例中14例(88.9%)が陰性であり、本症候群では細胞性免疫の低下があるものと考えられる。

(2) Phytohemagglutinin (PHA)添加による末梢血リンパ球のblastoid transformation：

PHAを末梢血リンパ球に添加し、培養すると幼若化することがNowell¹²⁾によつて報告され、免疫不全を示す症例ではしばしば幼若化率が低下す

るという報告が多数出されている。そこでわたくし共は本症候群の細胞性免疫能の検索を目的として、本法を行なった。

i) 方法； 被検者より10mlヘパリン採血し、800rpm 5分間遠沈後、血漿部分の下部 $\frac{1}{3}$ をテトロンファイバーに浸透させ、30分、37°C incubateする。その後、このテトロンファイバーをピンセットで取り出し、上から培養液(TC 199, Difco) 3ml滴下する。すなわち比較的多くのリンパ球のみをプレパレートする操作を行なうわけである。この操作により、500万前後の、98~100%近いリンパ球を含む血漿を得る。これをさらにおおよそ細胞数を $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ となるように、培養液および自己血漿を加える。細胞培養試験管(TD15, 池本理研) 3本に分注し、そのうち2本にPHAを2滴加え、1本を対照とする。これを37°C、72時間培養後、遠沈し細胞を集め、ギムザ染色を施し、細胞数300~500個中のblastoid cell(写真5)の割合を百分率であらわした。

ii) 結果； Fig. 6はSJSと、対照とした正常人の値である。SJSでは低値を示す症例が多く、正常人との比較では、単純平均値の推計学的検討で5%の危険率で有意差が認められた。本検査にかんしては、Leventhal¹³⁾はかなり低下している値を報告しているが、浅川¹⁷⁾は、幾分低下を示すにすぎないと報告している。わたくしどもは本

写真 5. PHA-blastoid transformation
(中央大型の2細胞が blast cell)

Fig. 6. PHA-blastoid transformation levels of Sjögren's syndrome.

検査をその他の膠原病についても行なつたが、いずれも正常人との間に有意差が認められず、SJSにのみ低下が認められた。しかしわたくし共の症例では、いわゆる免疫不全症候群の症状を呈したものは、1例も認められなかつた。

VIII. 本症候群の細胞性免疫と血清自己抗体との関係

上記のごとく、SJSではツ反陰性、およびblastoid transformationの低下があることは、delayed hypersensitivityの低下があると考えられる。しかし血清自己抗体は、その他の膠原病よりむしろ多彩であつた。そこでPHA-blastoid transformationを各血清自己抗体の陽性群と陰性群に分けて比較してみた。Fig. 7がその結果であるが、自己抗体陰性例ではいずれも低下している如くに見えるが、推計学的に有意差の検定をした結果では抗核抗体、抗サイログロブリン抗体のいずれも差がなく、LE細胞においてのみ、陰性群は陽性群に比べ5%の危険率で有意なblastoid transformationの低下が認められた。このように血清自己抗体と細胞性抗体の間には何ら関連は認められなかつ

Fig. 7. Relation between auto-antibodies and blastoid transformation in patients with Sjögren's syndrome.

た。すなわち、この両者の関連は別な方法で検討する必要があると考えられる。

IX. 考 案

当初、RAの一亜型と考えられていた本症候群は、その後次第にその他の自己免疫疾患を合併する症例が報告され、Blochら⁹⁾はRAの合併が57%と報告している。わたくしどもの症例も当初、RAと診断されていたものが24例中19例であり、RAの合併が高率に認められるのである。しかし、これらの症例をさらに詳細に検討した結果、RAではなく強皮症であつた例が19例中4例とかなり存在し、RAとの合併はそれほど多いものではないことがわかつた。すなわちRA+sicca syndrome=Sjögren's syndromeと診断されている症例にはPSS+Sjögren's syndromeである場合を考慮する必要がある。とくにRaynaud's phenomenon+arthralgiaの症状を有する症例では精査を要する。また、RA+慢性甲状腺炎と診断されていたわたくしどもの症例では、silent sicca syndromeが認められた例が本症候群の24例中3例ある。したが

つてこのような組合せの場合も sicca syndromeの有無を検索する必要があると思われる。さらにまた、RAでLE細胞、抗核抗体が強陽性を示した症例を精査した結果、sicca syndromeの認められたものも3例ある。これらのことはTable 1にあげたごとく、最初からSjögren症候群と診断された例は22例中12例しかなく、sicca syndromeはかなりsilentにその他の膠原病に存在する可能性を示すものである。このようにRA、PSS、CT、あるいはSLEを合併し、むしろsicca syndrome aloneは、わずかに1例であつたことは、本症候群をsicca syndromeと考え、その上にその他の膠原病ないしは自己免疫疾患を合併しやすい症候群であると考えの方が妥当と考えられる。

次にimmunoglobulinについてであるが、Gumpelら¹⁴⁾はIgG、IgMのみ増加が認められると報告しているが、わたくしどもの症例ではIgA、IgMは一定の傾向は示さず、IgGのみが増加している例が多く、他の膠原病に比較して特異な結果は得られなかつた。抗核抗体、LE細胞はBäumer¹⁵⁾、Ericson¹⁶⁾、浅川¹⁷⁾その他の報告があるが、わたくしどもの症例ではかなり陽性率が高かつた。すなわち一見してLE細胞がない標本でもたんねんに鏡検する必要があると考える。また、Beckら¹⁸⁾は本症候群のANFのpatternはhomogeneous or speckled patternしか示さないと報告しているが、わたくしどもの例では26例中の9例にperipheral patternを示した例があり、SLEのそれと何ら異なつた所見は得られなかつた。また、ANFでmixed patternが3例に認められ、ある程度の診断的価値があると考え。慢性甲状腺炎の合併の多い点も注目に値する。その観点から抗サイログロブリン抗体を検討した結果、4割に陽性を示した。外分泌腺の自己免疫疾患である本症候群に、内分泌疾患である慢性甲状腺炎の合併の多いことは興味ある。この二者の合併についてはかなり報告されており、Stoltze¹⁹⁾、Vanselow²⁰⁾らの報告がある。その他強皮症の合併も多く、3例ではあるがSLEの合併の認められたこと等考え合わせると、本症候群は自己免疫疾患相互間においてかなり特異的な位置をしめる疾患と考えられる。

細胞性免疫にかんしてPHA添加による末梢血リンパ球のblastoid transformationを行なった結果、軽度の低下が認められたが、Leventhal¹³⁾の報告のごとく高度低下を示したのは1例しかなかった。このblastoid transformationの軽度の低下が細胞性免疫能をどれほど反映しているか、という問題であるが、本検査の正常値が報告者によつてまちまちであるので確かなことは言えない。しかしわたくしどもの正常値よりも明らかに低下が見られたこと、およびツベルクリン皮内テスト陰性例が多数あることを考え合わせると、本症候群には広義の免疫不全が多少なりとも関連していると考えられる。この観点よりPHA-blastoid transformation levelと、もつとも普遍的な血清自己抗体としてANF, LE細胞, 抗サイログロブリン抗体, リウマトイド因子を各症例で比較してみたが、blastoid transformation低下との相互関係は得られなかった。

Sjögren症候群は以上述べた如く、1)他の自己免疫疾患を合併しやすいこと、2)SLEよりもむしろ自己抗体が多彩であること、および、3)細胞性免疫の低下のあること等の特徴を有する疾患であることから、本症候群は自己免疫疾患の本態を明らかにする上に重要な疾患であると考えられる。

X. まとめ

1) 臨床的に、当初よりSjögren症候群と診断されていた例は25例中わずかに12例であり、silent sicca syndromeがかなり存在した。

2) 本症候群25例中RA 13例、慢性甲状腺炎12例、強皮症6例、SLE 3例の合併が認められた。すなわち本症候群=sicca syndromeと考え、その上に他の膠原病を合併しやすい疾患があると考えられる。また、SLE, RA, あるいは強皮症のいずれもあてはまる症状を示す症例では、本症候群が最も疑われる。

3) 血清自己抗体は多彩であり、とくにリウマトイド因子, ANF, LE細胞, 抗サイログロブリン抗体の陽性率はいずれも高かった。

4) PHA添加によるblastoid transformationは正常人より幾分低下を示す症例が多く、またツベルクリン反応は16例中14例が陰性であり、細胞性

免疫の低下があると考えられた。

5) 本症候群について血清自己抗体と細胞性抗体との相関関係について検討したが、相関関係は認められなかった。

文 献

- 1) Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Kerato-Conjunctivitis sicca. Acta. Ophthal., suppl. 11: 1, 1933.
- 2) Shearn, M.A.: Sjögren's syndrome in association with scleroderma. Ann. Intern. Med. 52: 1352, 1960.
- 3) Ramage, J.H. and Kinnear, W.F.: Kerato-Conjunctivitis Sicca and the Collagen Diseases. Brit. J. Ophthal. 40: 416, 1956.
- 4) Silberberg, D.H.: Late-Life Myopathy Occuring with Sjögren's syndrome. Arch. Neurol. 6: 428, 1962.
- 5) Steinberg, A.D. et al.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Complicating Sjögren's syndrome. JAMA, 215: 757, 1971.
- 6) Whaley, K. et al.: Salivary duct autoantibody in Sjögren's syndrome. Clin. exp. Immunol. 4: 273, 1969.
- 7) Talal, N. and Bunim, J.J.: The Development of Malignant Lymphoma in the Course of Sjögren's Syndrome. Amer. J. Med. 36: 529, 1964.
- 8) Mason, A.M. and Golding, P.L.: Hyperglobulinaemic Renal Tubular Acidosis. British Medical Journal. 18: 143, 1971.
- 9) Bloch, K.J. and Bunim, J.J.: Sjögren's syndrome and its relation to connective tissue diseases. J. chron. Dis. 16: 915, 1963.
- 10) 柏崎禎夫ほか：抗核抗体と全身性進行性硬化症、臨床免疫, 2: 403, 1970.
- 11) 鈴木輝彦, 勝田保男：Sjögren 症候群と慢性甲状腺炎の合併および両疾患の抗甲状腺抗体, 抗耳下腺抗体, 抗核抗体の比較, リウマチ, 11: 199, 1971.
- 12) Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: an indicator of mitosis in culture of normal human leukocytes. Cancer Res., 20: 462, 1960.
- 13) Leventhal, B.G. et al.: Impaired lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Sjögren's syndrome. J. clin. Invest. 46: 1338, 1967.
- 14) Gumpel, J.M. and Hobbs, J.R.: Serum immune globulin in Sjögren's syndrome. Ann. rheum. Dis. 29: 681, 1970.
- 15) Beumer, A.: LE-Zellen und Sjögren-Zellen bei Arthropathien mit und ohne begleitendes Sjögren-syndrom. Z. Rheumaforsch. 25: 330, 1966.
- 16) Ericson, S. and Sundmark, E.: Studies on the Sicca syndrome in patients with rheumatoid arthritis. Acta. Rheum. Scand. 16: 60, 1970.
- 17) 浅川英男：Sjögren 症候群, 内科, 25: 841, 1970.
- 18) Beck, J.S. and Anderson, J.R.: Antinuclear and precipitating autoantibodies in Sjögren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 24: 16, 1965.
- 19) Stoltze, C.A. et al.: Keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. Arch. Intern. Med. 106: 117, 1960.
- 20) Vanselow, N.A. et al.: A clinical study of Sjögren's syndrome. Ann. Intern. Med. 53: 125, 1963.