

総 説

シェーグレン症候群を診る

奈良県立医科大学 総合医療・病態検査学教室

藤 本 隆

ASPECTS OF SJÖGREN'S SYNDROME

TAKASHI FUJIMOTO

Department of General Medicine and Clinical Investigation

Nara Medical University

Received June 23, 2003

抄録：シェーグレン症候群は、1933年に Sjögren により原因不明の乾燥性角結膜炎と耳下腺腫脹を合併するリウマチ性疾患と報告されたのを端緒とする。本症候群は、涙腺や唾液腺などの外分泌腺に限局した臓器特異的自己免疫疾患を特徴とするが、同時に間質性腎炎・間質性肺炎・原発性胆汁性肝硬変症などの系統的自己免疫疾患を随伴することが少なくない。その発症には何らかの免疫異常が誘発されることが引き金になるものと考えられるが、その機構は解明されていない。現在、本症の病因に関連する自己抗原の同定・標的臓器における腺破壊の機序・自己反応性T細胞の制御などに関して研究が進められている。本稿では本症の診断・発症機序・多彩な臓器病変について概説したい。

Key words : Sjögren's syndrome, etiology, autoimmune disease, interstitial nephritis, renal tubular acidosis

はじめに

シェーグレン症候群は、口腔乾燥・眼乾燥を主症状とする疾患で、その発症にはおそらく自己免疫を基盤としており、慢性唾液腺炎や乾燥性角結膜炎などがおもな病態と考えられている。しかし、本症候群は、唾液腺、涙腺だけでなく、胃、気道、膵、汗腺などの全身の外分泌腺が系統的に障害されることがあり、さらに関節炎、筋炎、間質性腎炎、間質性肺炎、神経障害や種々のリンパ系・血液系の異常を伴う多彩な症候群である。本症候群の原因がいまだ不明であることから、その自己免疫応答のメカニズムを解明する必要があるだけでなく、リンパ増殖性の機序、悪性リンパ腫の成立機転のメカニズムなど、研究面においても今後解決しなければならない多くの課題が残されている。また、実際の治療に際しても、どのように症候群自体を診断するのか、あるいは腺外症状を

いかに的確に見つけ診断するのかなど種々の問題点がある。さらに原因療法のない現在、多彩な症状をどのように治療・コントロールするかに関してもさまざまな試みがある。

本稿では、まず本症候群の診断、および発症機構について概説し、つぎに外分泌腺以外の臓器病変を訴えて受診した症例を紹介して本症に合併した多彩な臓器病変にアプローチしたい。

1. 診断

1) シェーグレン症候群の歴史

シェーグレン症候群は、1933年にスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren により「関節リウマチ患者に原因不明の乾燥性角結膜炎と耳下腺腫脹を高頻度に合併する」と初めて報告された¹⁾。Sjögren は、1899年にストックホルムの郊外の町で生まれ、Karolinska Institute で医学博士

号を取得した。その後、病理学教室で助手として数ヵ月勤務してから、眼科医の道を選んだ。彼は、眼球と口腔の乾燥症状を訴える女性に関節リウマチ患者が多いことに気づき、“Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca”として発表した。Sjögren は、本疾患が中年女性患者に好発する全身性疾患であり、眼球乾燥症状がその一症状であることを明らかにした。

2) 病型と頻度

シェーグレン症候群の病型は、一次性(primary)と、ほかの膠原病を合併する二次性(secondary)とに大別される。さらに一次性には、涙腺・唾液腺のみに病変が限局する腺型(glandular form)と、病変がリンパ節・肺・肝・腎などに波及する腺外型(extraglandular form)とがある。

本症の頻度は、厚生省特定疾患シェーグレン症候群病調査研究班の1976年の調査によると、シェーグレン症候群有病率は10万人あたり31人で(男女比約1:20)、全国推定患者数は約37万人である。さらに、1993年の調査では、シェーグレン症候群年間受療患者数は約1万7千人と推計され、その発症率は女性10万人あたり25.6人であった。

3) 診断と予後

病理組織学的には、涙腺・唾液腺などの導管周囲の著しいリンパ球浸潤を特徴とする(図1)。浸潤するリンパ球は、当初はCD4⁺T細胞が主体であるが、やがてB細胞が濾胞様構造をとって浸潤する。炎症が進展すると、腺房の破壊・線維化により乾燥症(sicca syndrome)を呈する。臨床症状は、眼球と口腔の乾燥が特徴的である。

眼乾燥症状は「眼がゴロゴロする」、「まぶしい」などと表現されることが多い。口腔乾燥症状は「水がないと食事ができない」、「虫歯が多くなった」などとさまざまな表現

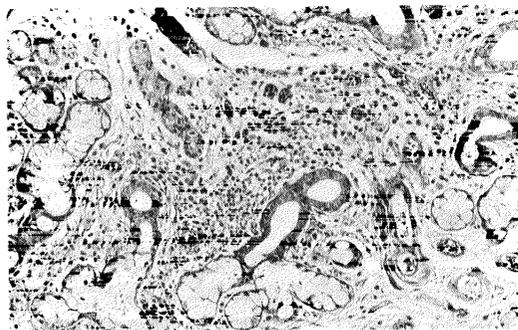


図1. シェーグレン症候群患者における小唾液腺組織像腺房および導管の周囲にリンパ球の巣状の浸潤が認められる(HE, ×100)。

をされる。このほか、腺外型では間質性肺炎、慢性甲状腺炎、遠位型尿管管性アシドーシス、原発性胆汁性肝硬変症などの多様な臓器病変を呈することもある。二次性シェーグレン症候群では、関節リウマチをはじめとする膠原病を合併する。

1999年に改訂された本症の診断基準²⁾を表1に示す。この改訂診断基準は全国より集められた823例のシェーグレン症候群症例を対象として作成されたものであり、旧厚生省診断基準³⁾やヨーロッパ診断基準⁴⁾よりも感度と特異度のすぐれたものとなっている。また、本基準は、乾燥症状の有無は問わず、客観的な臨床検査のみで診断できるようになっている。

原因不明の乾燥症状が中年の女性にみられたとき、本症の存在を疑う。また、若年女性の場合には、腺機能がまだ保持されていることが多く、あまり強い乾燥症状は訴えないことが多い。このほか、持続する関節痛、微熱、全身倦怠感、紫斑、リンパ節腫脹などがみられることもある。検査成績では、原因不明の赤沈の促進、高γグロブリン血症、リウマトイド因子陽性などが本症の診断のきっかけとなることが多い。

検査の手順としては、非侵襲的なものからおこなうことを原則とする。血液検査では血算、血液生化学検作などのルーチン検査のほかに、血清学的検査では抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の検索が必要である。高γグロブリン血症が認められたときは、

表1. シェーグレン症候群の改訂診断基準²⁾ (1999年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で4mm²あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
 - B) 涙腺組織で4mm²あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影でStage I(直径1mm未満の小粒状陰影)以上の異常所見
 - B) 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはSaxonテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) Schirmer試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上
 - B) Schirmer試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
 - B) 抗La/SS-B抗体陽性

<診断基準>

上の4項目のうち、いずれか2項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する。

蛋白電気泳動で泳動パターンよりポリクローナルか否かを推測することができる。単クローン性が疑われたときは特異抗血清を用いた免疫電気泳動をおこなうことが必要となる。

眼乾燥症状の検索は、まずシルマー試験をおこない、涙液分泌の低下があるときにローズベンガル試験あるいは蛍光色素試験がおこなわれる。口腔乾燥症状の検索では、まずガム試験あるいはサクソン試験をおこなう。唾液分泌に低下がみられる場合には唾液腺シンチグラフィをおこない、口唇小唾液腺生検と唾液腺造影を専門医に依頼する。実際の診断手順や検査方法については別解説書⁵⁾があるので参照されたい。

2. 発症機構

シェーグレン症候群の発症には、唾液腺や涙腺などの炎症局所に浸潤した自己反応性T細胞が病因として重要な働きをしている(図2)。自己抗原に特異的なT細胞が主要組織適合抗原(major histocompatibility complex: MHC)に結合した抗原(5mer前後のアミノ酸)にT細胞受容体(TCR)を介して認識されて活性化されることが、本症の自己免疫応答の引き金となっている。活性化され

る自己反応性T細胞のT細胞受容体Vβ鎖にはオリゴクロナリティが存在することから、本症において標的臓器に浸潤する自己反応性T細胞は標的となる自己抗原エピトープを特異的に認識して活性化されている可能性が示唆されてきた⁶⁾。Hayashiら⁷⁾は、本症の疾患モデルマウスで唾液腺炎を誘導する自己抗原としてα-フォドリンが重要であることを見だし、さらにヒトのシェーグレン症候群においてもα-フォドリンに対する自己抗体の存在を確認しており、本症の発症に関連する自己抗原の候補としてα-フォドリンを挙げている。筆者ら⁸⁾も抗核抗体の基質細胞であるヒトHeLaあるいはHepG2細胞のcDNAライブラリーを組み込んだ蛋白発現λファージ(λfoo)を用いて本症患者血清に特異的に反応する新規の自己抗原を報告している。しかしながら、本症でどの抗原をT細胞が認識して自己反応性T細胞が増殖するのかが未解決である。

また、本症における小唾液腺での抗原認識とT細胞の活性化には、CD80、CD86などのcostimulatory分子が重要な役割を果たしているとする報告もある⁹⁾。このように活性化されたT細胞からは種々のサイトカインが産生され、さらにT細胞の増殖・分化が惹起され、また、

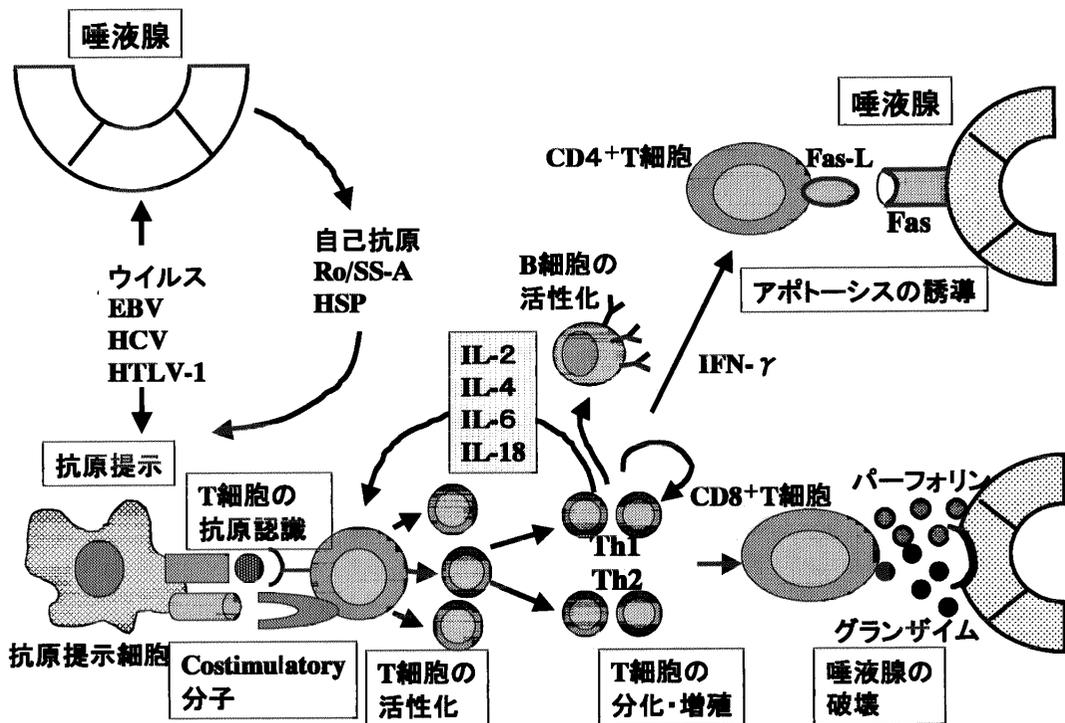


図2. シェーグレン症候群の発症機構

抗原非特異的に炎症細胞が誘導される。筆者ら¹⁰⁾は本症患者の末梢血リンパ球における Th1/Th2 分化に主要な役割を果たすサイトカインである IL-4, INF- γ , IL-12, IL-18 の mRNA の発現をリアルタイム PCR 法により定量し、本症患者の末梢血 T 細胞は Th1 優位に分化していることを見だしており、他の自己免疫疾患と同様に本症の免疫異常に Th1/Th2 分化の変動が関与していることを報告している。ついで、腺破壊には腺房あるいは腺上皮細胞のアポトーシスが重要な役割を果たしている。その機序としては、パーフォリン、グランザイム、Fas リガンド (Fas-FasL) などを経た細胞障害性 T 細胞や蛋白分解酵素の誘導が挙げられる¹¹⁾。

唾液腺の破壊以外に唾液分泌障害の原因を示唆する報告もあり、それは、本症患者の唾液分泌障害と唾液腺炎の組織学的重症度(腺上皮の破壊の程度)とが必ずしも平行しないことから裏付けられる。一つは、唾液腺上皮細胞における水チャンネル蛋白であるアクアポリン-5 (AQP5) の apical 側への分布異常がシェーグレン症候群の唾液分泌障害の一因とするものである^{12, 13)}。もう一つは、主として唾液腺に存在し唾液分泌を促進させるムスカリン性アセチルコリン受容体(M3R)に対する阻害型抗体(抗 M3R 抗体)がシェーグレン症候群患者の血清中に見いだされることから、これらの阻害型抗体が唾液腺上皮における AQP5 の分布異常を惹起して唾液分泌障害を来すとする報告である(図 3)¹⁴⁾。

以上のように、シェーグレン症候群の病因に特異的に結びつく事項が解明されつつある。今後の治療の方向性として、より病因・病態に即した治療戦略を立てることを求められており、より一層の本症の発症機構に関する研究の発展を期待したいところである。

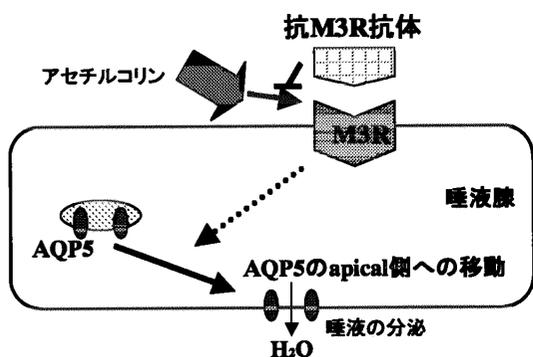


図 3. シェーグレン症候群における唾液分泌障害の機序

3. 腺外臓器病変

若年例では外分泌腺の予備力が比較的保たれているので、口腔乾燥症状や眼乾燥症状の訴えがほとんどみられないことが多い。したがって、腺外臓器病変による諸症状を前面に訴えて受診して、血清学の異常などから本症候群の存在が明らかになる場合を少なからず経験する。下記に、まず各腺外臓器病変の症状を訴えて受診した症例を呈示し、ついで基礎に存在するシェーグレン症候群によく辿り着いた過程を考えることにより、本症候群に合併する代表的な腺外臓器病変についての概説を試みた。著者の専門領域上、腎病変を合併した症例を中心に、シェーグレン症候群の診断も含めて本症に合併する腎間質尿管病変について大部分を割かせていただいた。

1) 腎病変

(1) 間質尿管病変

(A) 症例呈示

症例：27 歳，女性

主訴：四肢の筋力低下

現病歴：24 歳頃から両腕の脱力感と眼球異物感を感じるようになった。25 歳時には長距離の歩行後や階段の昇降時に両下腿に脱力感を自覚するようになったが、筋肉痛、関節痛、および知覚異常を自覚したことはなかった。受診の 1 週間前から咽頭痛と発熱が出現したが 2 日前に同症状は改善した。昨日から両下肢の脱力と両大腿と下腿の筋肉痛が増強したので受診した。

身体所見：呼吸は浅く胸式で 22/分。結膜に貧血と黄染を認めない。甲状腺の腫大はない。神経学的には、意識は清明、言語障害・失行・失認は認めず、深部反射の病的反射、知覚異常もみられない。運動系では、四肢近位筋に中等度の筋力低下(2-3/5)を認めるが、筋萎縮、筋線維性攣縮は認めない。

検査成績：検尿は、pH が 7.5 に上昇していた以外に異常がなかった。血液学検査に異常はなかった。赤沈は、35 mm/1 時間であり、軽度促進していた。血液生化学検査では高度の低 K 血症(1.4 mEq/l)と高 Cl 血症(114 mEq/l)が認められた。他の電解質は、Na138, Ca8.2, P 2.2 mEq/l であり正常範囲にあった。胸部レ線像には異常所見はみられず、心電図では T 波平低と U 波増高の所見を示した。腹部レ線像では左の腎陰影に一致した部位に結石像が確認された(図 4)。

(B) 四肢麻痺の診断

四肢麻痺は両上下肢ともに麻痺を呈するものをいう。上下肢に相応する両側性の錐体路障害や末梢神経障害、筋障害、神経節接合部位障害などでみられる。急性に発症し、その後回復しないものに前脊髄動脈症候群、多発

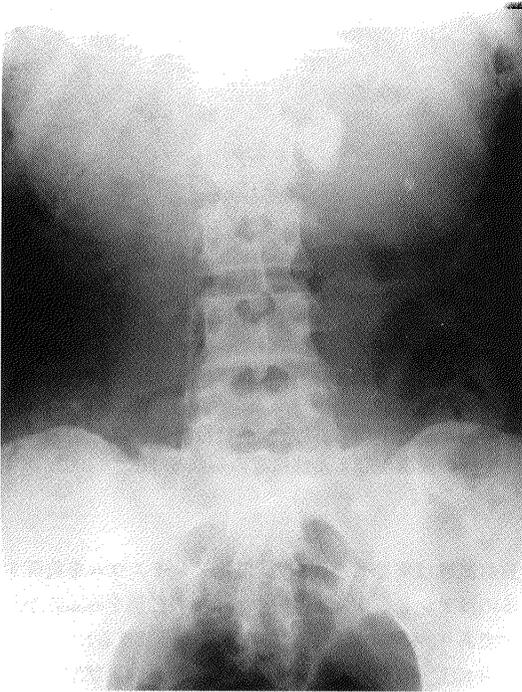


図4. シェーグレン症候群に合併した腎石灰化症
腹部単純X線像で左腎に一致した(第2腰椎の高さ)石灰沈着像が認められる。

性硬化症, 急性脊髄炎, 脳幹梗塞, 脳幹出血, Guillain-Barre 症候群, 重症筋無力症などある。発症が慢性的で麻痺が進行する疾患としては, 脊髄空洞症, 脳幹腫瘍, 筋萎縮性側索硬化症, 脊髄性進行性筋萎縮症, 多発性筋炎が挙げられる。麻痺が発作性で一過性のものはまず周期性四肢麻痺を考える。

(C) 低K血症の鑑別診断

低K血症では, まずKの細胞内外の分布の異常か, あるいはKの欠乏によるものかを鑑別する必要がある。Kを細胞外から細胞内に移行させる疾患として高インスリン血症, 低K型周期性四肢麻痺が挙げられる。一方, Kの欠乏によるものは, さらに非腎性と腎性に分類される。非腎性としては嘔吐, 下痢, 下剤乱用, 発汗多量などであり, 腎性としては利尿薬, Fanconi 症候群, 遠位型・近位型尿管管性アシドーシス(RTA), 糖尿病性ケトアシドーシス, 急性腎不全利尿期, ペニシリンの投与が挙げられる。

本例の動脈血ガス分析は, pH 7.28, PO_2 115 mmHg, PCO_2 24 mmHg, HCO_3^- 12.2 mEq/l, Cl 114 mEq/l であり, 高Cl血症性代謝性アシドーシスと呼吸性代償が認められた。Naが正常, Clの増加から, 本例は代謝性アシ

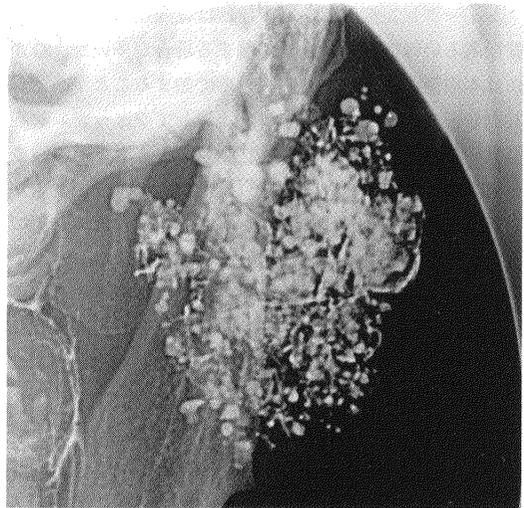


図5. シェーグレン症候群における耳下腺造影像
腺実質部に直径1から数mm大の顆粒状陰影が認められる。一部に顆粒状陰影の融合もみられcavitary型(stage 3)に相当する。

ドーシスを伴う低K血症で, 下痢, RTAが原因として考えられる。低K血症の治療は原則として内服でKの補充を行うべきであり, 急を要する場合塩化カリウムの点滴をしなければならないが, 濃度は40 mEq/l以下, 毎時20 mEq以下, 1日投与量100 mEq以下にする必要がある。急速な塩化カリウムの補充は心停止をきたすおそれがある。内服の場合, 徐放錠で1錠中8 mEqのKを含有するスローケー4錠分2で, 1日30-40 mEqの補充が必要である。代謝性アシドーシスを伴う場合, 重碳酸塩, リン酸塩を併用する。本例では, 40 mEq/日の塩化カリウム経口投与によって, 血清K値は3.4 mEq/lまで改善し, 四肢の麻痺も消失した。

(D) シェーグレン症候群の診断

本例のRTAの原疾患を考える上で現病歴の眼球異物感に着目した。シルマーテストは左右とも3 mmに低下しており, ローゼベンガルテストも陽性であった。唾液腺造影では径1 mm以上の大小不同の点状・球状陰影を認め(図5), 口唇生検では小唾液腺導管周囲に多数のリンパ球浸潤を確認した(図1)。また, 免疫血清学検査では, 抗核抗体(320倍; speckled型), 抗SS-A抗体(256倍), 抗SS-B抗体(4倍), およびリウマチ因子(1040 IU/ml)が陽性を示した。以上の所見から本例をシェーグレン症候群と診断した。

(E) 尿細管機能障害と間質性腎炎

(a) 尿管管性アシドーシスの診断

シェーグレン症候群の臨床症状は乾燥症状であり、眼乾燥あるいは口腔乾燥症状が始まる場合が多いが、なかには本症例のごとく四肢の脱力感が始まることもある。したがって既往症や症状をよく聴取してシェーグレン症候群が疑われた場合、RTAの合併を考え、まず尿検査を実施する。尿検査でpH 6.5以上のアルカリ性尿か否かを調べる。アルカリ尿にもかかわらず、血液ガス分析でアシドーシスであればRTAが強く示唆される。つぎに、Fishberg濃縮試験を行い、飲水制限後の尿浸透圧を計測する。本例では尿pHが7.5に上昇しており、Fishberg尿濃縮試験による尿最大浸透圧が294 mOsm/kg・H₂Oに低下していた。

正常の腎臓では近位尿細管において重炭酸イオン(HCO₃⁻)の再吸収と遠位型尿細管で水素イオン(H⁺)の排出によって体内の酸塩基平衡が調節されている。RTAは、尿細管におけるHCO₃⁻再吸収障害か、H⁺排泄障害により代謝性アシドーシスをきたす疾患である。したがって、糸球体機能が低下している場合や、乳酸やケトン酸などのクロール以外の陰イオンを伴った酸が多量に負荷もしくは貯留した場合などは除外しなければならない。このようなCl以外の陰イオンが貯留した場合にはアニオンギャップは増大するのでRTAと鑑別できる。

近位型RTAではHCO₃⁻再吸収障害が生じているため多量のNaHCO₃が遠位尿細管に達し、遠位尿細管におけるK排泄が増加する。遠位型RTAでは、遠位尿細管でのH⁺排泄障害のため細胞内H⁺が増加し、K排泄が増加する。したがって、近位型・遠位型RTAは両型ともに低K血症をきたす。低K血症性RTAで、近位型RTAと遠位型RTAの鑑別には炭酸水素ナトリウム負荷試験と酸負荷試験を実施する。

炭酸水素ナトリウム負荷試験：炭酸水素ナトリウム500 mEq/lを3 ml/分の割合で静脈内投与し、血中、尿中pH、HCO₃⁻濃度を測定する。酸血症が補正され、血中HCO₃⁻濃度がほぼ正常域に達した時の尿中HCO₃排泄率が15%以上であれば、近位型RTAが考えられる。また、遠位型RTAでは、尿中のPCO₂と血中のPCO₂の差(U-BPCO₂)が炭酸水素ナトリウム負荷時にも20 mmHg以上に上昇しない(H⁺分泌障害が存在すると、尿中のCO₂排泄は低下する)。

酸負荷試験：3日間塩化アンモニウム100 mg/kgを服用させる。試験前後で、血液ガス分析、尿pH、尿中NH₄⁺・滴定酸排泄量を調べる。正常では尿pHは5.4以下に低下し、尿中NH₄⁺・滴定酸はそれぞれ35-100 mEq/分/1.73m²、20-50 mEq/分/1.73m²排出される。本例では、負荷前にすでにアシドーシスが認められたので、酸

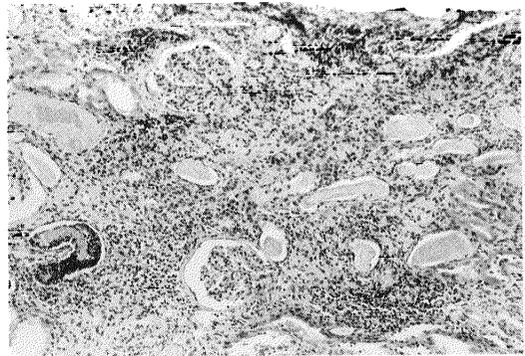


図6. シェーグレン症候群患者に認められた間質性腎炎の腎生検組織像
尿細管上皮の萎縮、間質には形質細胞とリンパ球の浸潤がびまん性に認められる(HE, ×100)。

負荷試験は実施しなかった(塩化アンモニウムを負荷するのはアシドーシス時の尿酸排泄の動態をみるのが目的であり、本例では負荷前の検査で評価できる)。本例の尿中NH₄⁺排泄量は4.2 mEq/分/1.73m²および尿滴定酸は3.5 mEq/分/1.73m²であり、著しく減少していた。加えて、炭酸水素ナトリウム負荷試験でのU-BPCO₂較差が17.5 mmHgにすぎず、本例は遠位型RTAと診断された。

(b) RTAの病因と間質性腎炎

本例ではシェーグレン症候群に合併した遠位型RTAと周期性四肢麻痺と診断された後に経皮的腎生検が実施された。腎生検所見は尿細管上皮の変性と萎縮、および間質に形質細胞とリンパ球を主体とするびまん性の炎症細胞浸潤を示しており、慢性間質性腎炎と診断された(図6)。一次性シェーグレン症候群108例の腎組織病変を検討した著者らの成績¹⁵⁾では、腎間質尿細管に病変の認められなかった症例は51例(47%)であり、残る57例(53%)には形質細胞を混じた種々の程度のリンパ球浸潤に加えて尿細管上皮の萎縮や尿細管腔の拡大が認められた。

低K血症性遠位型RTAを呈したシェーグレン症候群患者の腎生検の免疫組織学的検討から、本症候群に合併する遠位型RTAの病因として集合管でのH⁺ATPaseの欠損が挙げられている¹⁶⁾。著者らの成績¹⁵⁾では、間質の炎症細胞浸潤の程度とRTAの出現頻度との間に有意の正相関が認められた。したがって、シェーグレン症候群におけるRTAの病因の一因に間質性腎炎の進展とともに腎尿細管細胞のH⁺ATPaseが障害されることが挙げられよう。

(F) 腎結石とCa代謝

RTAのような慢性のアシドーシスでは骨の脱灰および尿細管でのCaの再吸収の低下が生じ、尿中のCa濃度が上昇する。加えて、尿の酸性化障害のため尿pHが上昇するためCaの溶解度が低下し、リン酸Caの結石が生じやすいため腎臓に石灰化や結石を認めることが多い。Brennerら¹⁷⁾は、腎石灰化症は遠位型RTAの56%に認められたが、遠位型RTAでは骨にほとんど異常なく、近位型RTAで約70%に骨萎縮が認められたと報告している。骨軟化症の診断は、骨X線でLooser帯すなわち偽骨折を見出すことである。Looser帯は骨軟化症に特異的な所見であり、疲労骨折の治療過程に生じた類骨組織と考えられている。

(2)糸球体病変

(A) 症例呈示

症例：46歳，男性

主訴：蛋白尿，全身倦怠感

現病歴：40歳時に尿路結石を指摘されたが、以後無症状であり放置していた。この頃から上気道炎に罹患した際には耳下腺の腫張をくり返すようになった。1年前から全身倦怠感が出現し、近医で蛋白尿と腎機能低下を指摘された。その後、多飲，多尿を自覚するようになったので受診した。

身体所見：下腿に軽度の浮腫を認める以外に異常はない。

検査成績：1日尿量が3000ml以上あり、明らかな多尿を認めた。尿蛋白は強陽性を示し、1日尿蛋白量は2.5gであった。また、Fishberg濃縮試験が339 mosm/kg・H₂Oで高度な尿濃力の低下を示した。動脈血ガス分析でpHは7.29、重炭酸濃度は15 mEq/lであり、加えて血清Cl値の上昇とK値の低下が認められており、高クロール血症性代謝性アシドーシスに一致した。腎機能はCCrが56 ml/分で中等度の低下を示した。

腎生検所見：糸球体係蹄壁の高度の肥厚とPAM染色では著明なスパイク形成が認められ、蛍光抗体法でIgGが係蹄壁に沿って顆粒状に沈着していた(図7)。つまり、これらの所見は膜性糸球体腎炎に一致する。加えて、間質では高度の慢性間質性腎炎の所見を呈していた。

(3)腎病変の概説

一次性シェーグレン症候群での腎病変は、糸球体病変と尿細管間質病変に大別される。その中で高頻度に認められる腎病変は尿細管間質病変に関連する尿細管機能障害であり、尿濃縮能障害がシェーグレン症候群患者の35~82%、顕性または潜在的遠位型RTAがシェーグレン症候群患者の15~50%に認められると報告されている^{15,18-20)}。また、遠位型RTAに起因するCa代謝異常と

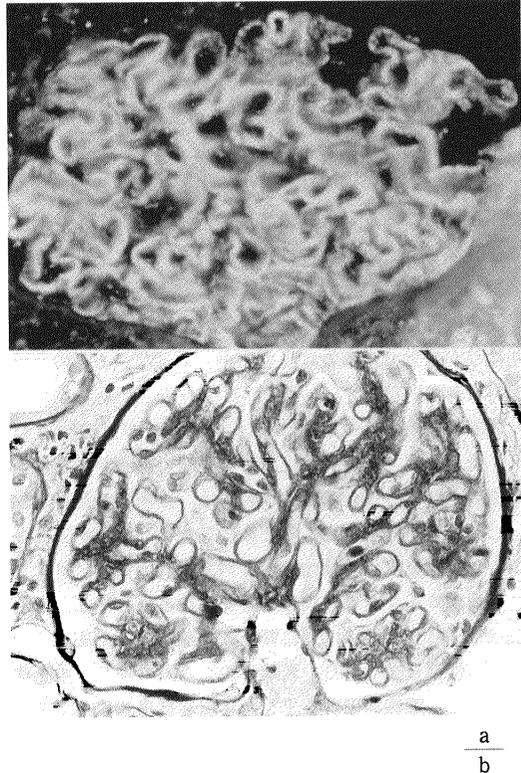


図7. シェーグレン症候群に合併した膜性糸球体腎炎の腎生検組織像

a. 蛍光抗体法では糸球体係蹄壁に沿ってIgGが顆粒状に沈着している(IgG, ×350). b. 糸球体係蹄壁の高度の肥厚が認められる(PAS, ×350).

して、骨軟化症あるいは腎石灰化症がシェーグレン症候群患者の18~33%に認められる⁷⁾。尿濃縮能障害の臨床症状として、多飲，多尿，口渇などの症状を訴えるようになる。さらに尿濃縮能障害が高度に進展すると、腎性尿崩症を呈してくる。病理学的所見の主体は種々の程度の慢性間質性腎炎であり、間質での単核球浸潤あるいは尿細管萎縮が本症候群の約半数に認められる¹⁵⁾。

つぎに、糸球体病変の頻度については、1日尿蛋白量が0.5g以上を示す一次性シェーグレン症候群は、症例の3%未満にすぎない²¹⁾。つまり、本症候群に認められる明らかな糸球体病変の合併は非常にまれであり、膜性腎症などの合併例についての報告が散見されるにすぎない。

また、慢性腎不全に移行した症例は、高度の間質性腎炎の合併に起因する糸球体硬化が進展したためと考えられる。

(4)腎病変に対する治療

腎病変を合併したシェーグレン症候群患者で治療を必

要とするのは、次のような進行性の腎機能障害が認められる場合である。つまり、1)膜性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎などの糸球体腎炎、2)広汎な間質性腎炎、3)腎石灰化症などの病態に対して、それぞれの臨床所見に応じた適切な治療が必要とされる。

糸球体腎炎については、腎生検による組織病変の確認が不可欠になる。腎機能障害が進行する症例やネフローゼ症候群を呈する症例には副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が積極的に投与される。

間質性腎炎に対して、少量の副腎皮質ステロイドの長期投与が有効であるとする報告²²⁾もあるが、一定の見解が得られていない。

尿管機能障害の治療は、重炭酸イオンが20mEq/l以下・低K血症・腎石灰化症・骨軟化症の存在が治療開始の指標となる。遠位RTAの治療は、骨病変の進行を阻止し、低K血症を防止するためにアルカリ治療が主体となる。また重度の骨軟化症合併例では、活性型ビタミンDや乳酸カルシウムの投与が必要になる。しかし、血清Caが正常化した後は、逆に腎石灰化症の危険を高めるので、活性型ビタミンDや乳酸カルシウムの投与を中止する。また、腎機能障害を呈した本症候群患者に対する造影剤や非ステロイド系消炎薬などの使用は、腎血流を低下させるので、細心の注意を必要とする。

2) 肺病変

(1) 症例提示

症例：51歳，女性

主訴：咳嗽

現病歴：40歳頃から口腔乾燥感，眼球乾燥感，およびレイノー症状を自覚していた。45歳時に，口唇生検所見からシェーグレン症候群と診断され，経過が観察されていた。1年前頃から咳嗽が出現し，近医で胸部レ線像に多発性の結節性結節状陰影を指摘され，カンジダ肺炎を疑われて抗真菌薬が投与されていた。3カ月前から手指の関節痛が出現し，加えて咳嗽が増悪してきたので，当科に紹介された。

身体所見：呼吸音は正常肺音であるが，両側肺底部に捻髪音を聴取する。

検査所見：生化学検査では， γ -グロブリン値の著増を認めており(TP(9.4 g/dl)，Alb(4.0 g/dl)， γ -グロブリン(3.6 g/dl))，血清学検査では，IgA，IgG，IgMの増加を認め，抗核抗体(10,240倍)，抗SS-A抗体(500 U/ml)の陽性を示した。

口唇生検組織所見では，リンパ球と形質細胞の高度な浸潤がみられ，筋上皮島の形成を認められた。また，シルマー試験は右が2ミリ，左が5ミリ，ローズベンガル

試験は両側ともに(+++)で，乾燥性角結膜炎が確認された。治療前の胸部CT像(図8a)では両側中から下肺野に，径1～2cmの多発性の結節性陰影を認めた。肺生検組織病理像は，気管支および細気管支周囲にリンパ球を主体とする高度の炎症細胞浸潤を認め，細気管支壁の構築は破壊されており，器質性肺炎を伴った肉芽腫性気管支炎および細気管支炎と診断された。

プレドニゾロン20 mg/日投与の8週間後に，入院時に認められた両下肺野の多発性結節性陰影は消失し，5mg/日に漸減された後も肺野に異常陰影は出現していない(図8b)。

(2) 肺病変の概説

膠原病の肺病変はびまん性間質性肺疾患の病態をとる

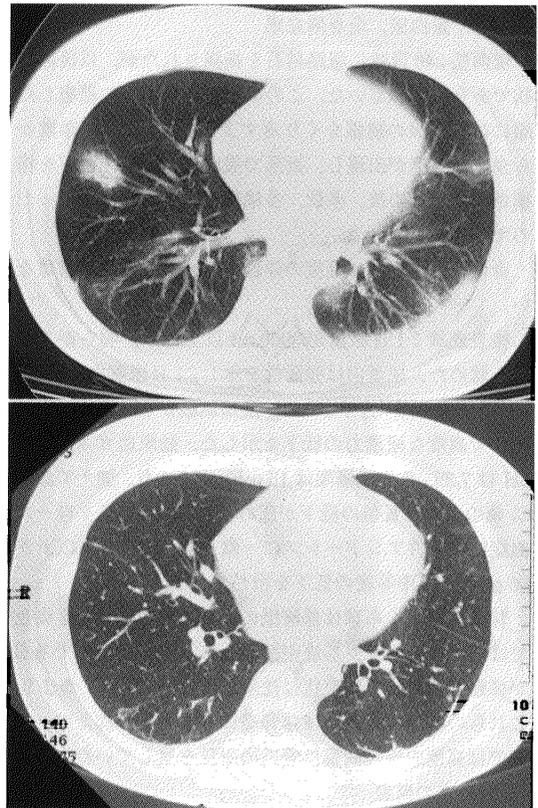


図8. シェーグレン症候群患者にみられた結節性陰影を示す胸部CT像

a. 入院時には両側の中・下肺野に多発性の結節性陰影が認められた。

b. プレドニゾロン投与8週後の胸部CT像では結節性陰影は消失していた。

ことが多い。シェーグレン症候群でも同様であり、その肺病変は間質性肺炎・肺線維症とリンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP) の2群に大別される²³⁾。間質性肺炎・肺線維症の主なものとして CIP (cellular interstitial pneumonia), UIP (usual interstitial pneumonia), DIP (desquamative interstitial pneumonia), BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) などの病態が単独あるいは混在する。LIP は提唱者である Liebow ら²⁴⁾ が原因疾患の一つとしてシェーグレン症候群を挙げたことから本症候群の代表的肺疾患として受け入れられている。

肺病変の治療に関しては、LIP, CIP, BOOP の場合は副腎皮質ステロイド薬の効果が期待できる。一方、UIP 病変のように肺構築に明らかな変化を来した線維化に対しては病変の回復は期待できない。

3) リンパ増殖性病変

(1) 症例提示

患者: 43 歳, 女性

主訴: 意識消失発作

現病歴: 約 10 年前から続く眼乾燥感と口渇を主訴として受診した近医で、抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体の陽性からシェーグレン症候群を疑われたが、乾燥症状が軽度であったので放置されていた。昨日の昼食時に、突然、約 1 分間の意識消失発作が出現した。意識の回復後も全身の脱力感が持続したので、近医に入院した。頭部 CT 検査に異常は認められなかった。しかし、小球性低色素性貧血と抗核抗体の陽性、および IgG と IgA の著しい高値が認められたので、精査を目的に紹介された。

身体所見: 眼結膜は貧血様である以外に異常はない。

検査成績: 血液学検査では、赤血球が 319 万 / μ l, Ht が 24.7%, Hb が 8.2g/dl, 白血球が 1,700/ μ l であり、小球性低色素性貧血と白血球減少症が認められた。また、赤血球の連鎖形成が確認された。生化学検査では、TP(12g/dl) と γ -グロブリン (4.0g/dl) は著増しており、 γ 分画に M 蛋白が認められた。血清学検査では IgA (3,539 mg/dl) と IgG(4,463 mg/dl) が著増しており、血清蛋白の免疫電気泳動検査では IgA- λ 型 M 蛋白が確認された。骨髄所見では、形質細胞は 1% 以下の正常範囲にあり、異常細胞も認められなかった。

口唇生検組織所見: 小唾液腺の導管および腺房周囲にリンパ球と形質細胞の著明な浸潤が認められたが、浸潤細胞のモノクローナリティは認められなかった(図 9)。

血漿交換とメチルプレドニン・パルス療法を施行し、同時にプレドニゾン 20 mg/日を開始した。 γ -グロブリン値は低下し、赤血球の連鎖形成も改善した。一過性

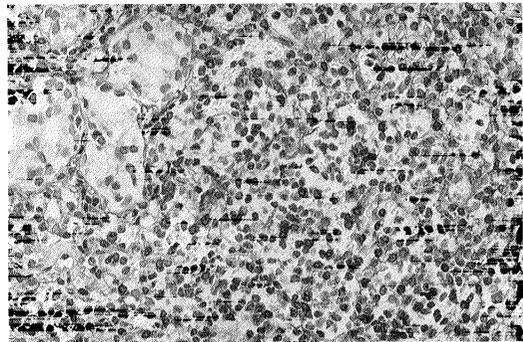


図9. シェーグレン症候群患者における小唾液腺の免疫組織染色像
腺房周囲にIgG陽性を示すB細胞の著しい浸潤が認められる (IgG, $\times 100$).

の意識消失発作は著明な高 γ -グロブリン血症による血漿粘度の上昇により惹起されたと推測された。

以上の所見から、本例は、IgA- λ 型 M 蛋白血症を合併した限局性のリンパ球系細胞の異常増殖と位置づけられている前リンパ腫状態にあるシェーグレン症候群と考えられた。

(3) リンパ増殖性病変の概説

シェーグレン症候群に発症するリンパ増殖性疾患は、慢性の抗原刺激により B リンパ球の多クローン性の増殖が生じ、さらに何らかの機序により単クローン性の増殖に変わり、リンパ腫が発症するものと考えられている²⁵⁾。つまり、上記の症例は、多クローン性の増殖期にある前リンパ腫状態にあったといえる。

Isaacson ら²⁶⁾ は、胃、唾液腺、肺あるいは甲状腺などの腺組織に、リンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion, LEL) を基盤として発生する B 細胞性リンパ腫には共通する病理学的・臨床的特徴があると報告し、粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-derived lymphoma (MALT lymphoma)) と称した。本リンパ腫は centrocyte-like cell の増生であり、好んで腺組織に定着し増殖するホーミング性格を有している。増殖力は弱く緩徐に進展して長期に局所に留まるが、進展する場合は主に腺組織を侵す低悪性度 B 細胞性リンパ腫である。シェーグレン症候群に合併する B 細胞性リンパ腫もこの観点から捉えられ、現在では、MALT リンパ腫の一つとされている。

4) 皮膚病変

(1) 症例提示

症例: 35 歳, 女性

主訴: 紫斑, 関節痛

現病歴：7年前より、手指のこわばりと関節痛が出現した。約1年前頃から、両下腿に点状紫斑が多発し、軽快と増悪をくり返すために受診した(図10)。

検査成績：高 γ グロブリン血症(3.0g/dl)とIgG(2,535mg/dl)の高値を認めた。血清学では、抗核抗体(1,280倍)、リウマチ因子、抗SS-A抗体、SS-B抗体が陽性を示した。口唇生検組織所見でシェーグレン症候群に特徴的な唾液腺炎が認められた。皮疹部組織所見は、真皮の細血管周囲に核塵を伴う小円形細胞の浸潤を認めた。

以上の所見から、本症をシェーグレン症候群に伴う高 γ グロブリン血症性紫斑病と診断した。安静のみで紫斑は消退したが、その後も紫斑は寛解・増悪をくり返した。プレドニゾン5mg/日の投与により紫斑は消退した。

(2)皮膚病変の概説

(A)高 γ グロブリン血症性紫斑病

高 γ グロブリン血症性紫斑病は、1952年にWaldenströmによって提唱された疾患で、多クローン性高 γ グロブリン血症を伴い、主として下肢に左右対称性に慢性再発性に紫斑を発症する。この紫斑は長時間の起

立や歩行、運動などにより誘発されて反復して出現し、皮疹消退後に色素沈着を残す。基礎疾患としてはシェーグレン症候群がもっとも多い。組織像では真皮の血管で壊死性血管炎やリンパ球性血管炎の像がみられるがその程度はさまざまである。免疫グロブリンや補体の沈着も観察される例が多い。

(B)環状紅斑

環状紅斑は、最近、非常に注目されている皮疹であり、抗SS-AあるいはSS-B抗体と関連することが多い。顔面に多く出現するが、上背部、四肢などにも生じる丘疹状または局面状の紅斑より始まり、遠心性に拡大して環状の軽い浸潤を触れる紅色から暗赤色の紅斑となる²⁷⁾(図11)。通常、表皮の変化は乏しく、鱗屑は認めないか軽度である。自覚症状はほとんどない。1~2ヵ月持続し、通常、色素沈着を残さず消退するが、再発をくり返すことが多い。組織学的には真皮の血管周囲性、および付属器とくに汗腺周囲に好中球を混じる密な単核球の浸潤がみられ、核塵をみることも多い。全身性エリテマトーデスの皮疹に特徴的な表皮基底層の変化やループスバンドテストの陽性所見(真皮表皮境界部の免疫グロブリン



図10. 下肢全体にわたる点状紫斑(宮川幸子氏より提供)

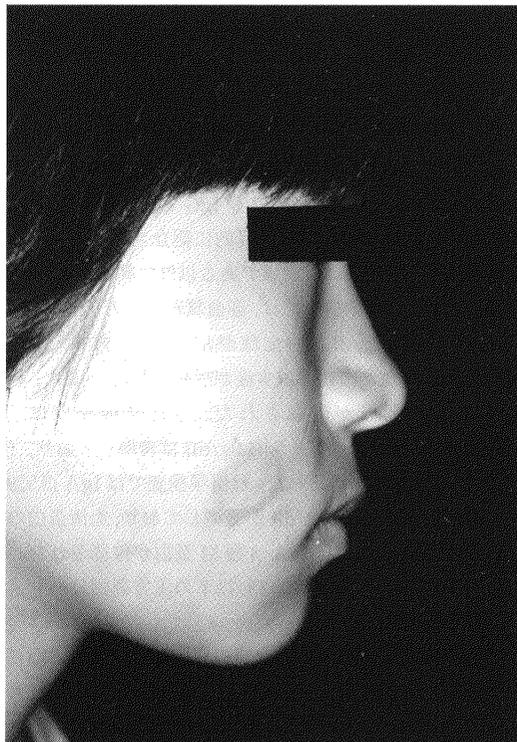


図11. 頬部の環状紅斑(宮川幸子氏より提供)

ン、補体の沈着所見)は通常みられない。シェーグレン症候群の特異疹とも考えられ、顔面などに環状紅斑をくり返して生ずる症例では積極的にシェーグレン症候群の検索をする必要がある。

シェーグレン症候群の腺外臓器病変の中で腎・肺・皮膚・リンパ増殖病変を主として概説した。末梢神経炎などの神経病変あるいは原発性胆汁性肝硬変症などの消化器病変については残念ながら割愛させていただいた。

各患者からいろいろなことを学ばせていただいたが、今後の研究の発展により本症をはじめとする自己免疫疾患の病態が明らかになり、新たな根治的治療法が登場することを期待している。

稿を終えるにあたり、当院でのシェーグレン症候群患者の診療に多大な御協力、御指導をいただいている第1内科学、耳鼻咽喉科学、口腔外科学、眼科学、総合医療・病態検査学各教室の諸先生方に深く感謝いたします。また、貴重な皮膚病変の図を提供いただき御指導いただいた皮膚科学の宮川幸子教授、ならびに研究に対して終始御指導いただいている第1内科学の齋藤能彦教授と総合医療・病態検査学の中村忍教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Sjögren, H. : Zur Kenntniss der Keratoconjunctivitis Sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunction der Tränendrüsen). Acta. Ophthalmol. 11 (Supl.2) : 1-151, 1933.
- 2) 藤林孝司 : シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10業績集, pp135-138, 1999.
- 3) 大藤眞 : シェーグレン症候診断基準. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究. 班昭和52年度研究業績集. p6, 1978.
- 4) Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H.M., Balestrieri, G., Bencivelli, W., Bernstein, R.M., Bjerrum, K.B., Braga, S., Coll, J., de Vita S., et al. : Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arth. Rheum. 36 : 340-347, 1993.
- 5) 土肥和紘 : シェーグレン症候群—各科別診療の実際—, p46-74, 南江堂, 東京, 1996.
- 6) Sumida, T., Yonaha, F., Maeda, T., Tanabe, E., Koike, T., Tomioka, H. and Yoshida, S. : T cell receptor repertoire of infiltrating T cells in lips of Sjögren's syndrome patients. J. Clin. Invest. 89 : 681-685, 1992.
- 7) Haneji, N., Nakamura, T., Takio, K., Yanagi, K., Higashiyama, H., Saito I, Noji, S., Sugino, H. and Hayashi, Y. : Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. Science 25 ; 276 : 604-607, 1997.
- 8) Niwa, M., Maruyama, H., Fujimoto, T., Dohi, K. and Maruyama, I.N. : Affinity selection of cDNA libraries by lambda phage surface display. Gene 256 : 229-236, 2000.
- 9) Umemura, Y. : Expression of CD80/CD86-CD28 costimulatory molecules by peripheral blood mononuclear cells and salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. J. Nara Med. Ass. 51 : 381-393, 2000.
- 10) 長崎宗嗣, 藤本 隆, 満元弘樹, 山田秀樹, 中村忍, 齋藤能彦 : シェーグレン症候群患者における末梢白血球のIL12, IL18, IFN- γ , IL-4mRNA 発現について. リウマチ. 43 : 350, 2003.
- 11) Fujihara, T., Fujita, H., Tsubota, K., Saito, K., Tsuzaka, K., Abe, T. and Takeuchi, T. : Preferential localization of CD8 α E beta 7 α T cells around acinar epithelial cells with apoptosis in patients with Sjögren's syndrome. J. Immunol. 163 : 2226-2235, 1999.
- 12) Steinfeld, S., Cogan, E., King, L. S., Agre, P., Kiss, R. and Delporte, C. : Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. Lab. Invest. 81 : 143-148, 2001.
- 13) Tsubota, K., Hirai, S., King, L.S., Agre, P. and Ishida, N. : Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. Lancet 357(9257) : 688-689, 2001.
- 14) Nguyen, K. H., Brayer, J., Cha, S., Diggs, S., Yasunari, U., Hilal, G., Peck, A.B. and Humphreys-Beher, M. G. : Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. Arth. Rheum. 43 : 2297-306, 2000.
- 15) 藤本 隆 : シェーグレン症候群の腎間質病変について. 構造と機能の関係. 奈医誌. 39 : 472-480, 1988.
- 16) DeFranco, P.E., Haragsim, L., Schmitz, P.G.

- and **Bastani, B.** : Absence of vacuolar H⁺-AT-Pase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **6** : 295-301, 1995.
- 17) **Brenner, R.J., Spring, D.B., Sebastian, A., McSherry, E.M., Genant, H.K., Palubinskas, A.J. and Morris, R.C. Jr.** : Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N. Engl. J. Med.* **307** : 217-21, 1982.
- 18) **Talal, N., Zisman, E., and Schur, P.H.**:Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arth. Rheum.* **11** : 774-786, 1968.
- 19) **Shearn, M.A. and Tu, W.H.** : Latent tubular acidosis in Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **27** : 27-32, 1968.
- 20) **Shioji, R., Furuyama, T., Onodera, S., Saito, H., Ito, H. and Sasaki, Y.** : Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am. J. Med.* **48** : 456-463, 1970.
- 21) **Winer, R.L.** : Sjögren's syndrome. : The kidney in collagen-vascular diseases. (ed by Grishman E et al) p179-187, Raven Press, New York, 1993.
- 22) **El-Mallakh, R.S., Bryan, R.K., Masi, A.T., Kelly, C.E. and Rakowski, K.J.** : Long-term low-dose glucocorticoid therapy associated with remission of overt renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome. *Am. J. Med.* **79** : 509-514, 1985.
- 23) **Hunninghake, G.W. and Fauci, A. S.** : State of the art : pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Ann. Rev. Resp. Dis.* **119** : 471-503, 1979.
- 24) **Liebow, A.A. and Carrington, C.B.** : Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. Symposium on chronic respiratory disease. *Med. Clin. North. Am.* **57** : 809-842, 1973.
- 25) **Schmid, U., Lennert, K. and Gloor, F.** : Immunosialadenitis (Sjögren's syndrome) and lymphoproliferation. *Clin. Exp. Rheumatol.* **7** : 175-180, 1989.
- 26) **Isaacson, P. and Wright, D.H.** : Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* **53** : 2515-2524, 1984.
- 27) **Teramoto, N., Katayama, I., Arai, H., Eto, H., Kamimura, K. and Uetsuka, M., Kondo, S., Nishioka, K. and Nishiyama, S.** : Annular erythema : a possible association with primary Sjögren's syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* **20** : 596-601, 1989.