

シェーグレン症候群における肝病変

奈良県立医科大学第1内科学教室

梅村康義, 土肥和紘, 藤本隆, 石川兵衛

奈良県立医科大学第3内科学教室

辻井正

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

松永喬

奈良県立医科大学眼科学教室

西信元嗣

国立金沢病院内科

杉岡五郎

金沢大学医学部第2病理学教室

中沼安二

HEPATIC COMPLICATIONS IN SJÖGREN'S SYNDROME

YASUYOSHI UMEMURA, KAZUHIRO DOHI,
TAKASHI FUJIMOTO and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

TADASU TSUJII

The Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

TAKASHI MATSUNAGA

The Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University

MOTOTSUGU SAISHIN

The Department of Ophthalmology, Nara Medical University

GORO SUGIOKA

The Department of Internal Medicine, National Kanazawa Hospital

YASUNI NAKANUMA

The Second Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University

Received July 21, 1989

Summary : Sjögren's syndrome (Sjs) may be complicated with hepatic diseases, such

as chronic persistent hepatitis, chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. We examined 14 cases of Sjs complicated with hepatic injury diagnosed by laboratory data. The pathological study of liver biopsies from 13 patients revealed 4 with chronic persistent hepatitis, 4 with chronic active hepatitis and 5 with primary biliary cirrhosis. Abnormal salivary gland lesions were found in 11 of 12 patients with Sjs accompanied with hepatic complications, whereas they were found in 50 of 103 patients with Sjs unaccompanied with hepatic complications. These findings suggest that the development of hepatic complication is associated with that of abnormal salivary gland lesions.

Index Terms

hepatic complication, liver biopsy, salivary gland lesion, Sjögren's syndrome

はじめに

Sjögren 症候群 (Sjs) は涙腺・唾液腺などの外分泌腺を中心とする原因不明の炎症性疾患であり、乾燥性角結膜炎患者に口腔乾燥症の合併を頻回に認めるというスウェーデンの眼科医 Sjögren¹⁾ の報告に始まっている。当初、本症は眼科的疾患の1つとみなされていたが、慢性関節リウマチ (RA) などの膠原病を重複すること、各種の自己免疫現象を示すことなどから自己免疫疾患の1つと考えられるようになった。さらに本症候群は外分泌腺以外の多臓器障害を合併することも明らかにされており、現在では全身性疾患として把握されている。とくに肺・肝・腎などの障害は臨床的に重要であり、ときに本症の予後を左右する。

Sjs に合併する肝障害としては慢性持続性肝炎 (CPH)、慢性活動性肝炎 (CAH) や原発性胆汁性肝硬変 (PBC) などが知られている。しかしながら現在でも Sjs に合併する肝病変の全容については明らかにされていないといえないようである。本邦における報告については、剖検例を検討した武田²⁾ によるものに限られており、国外においても少数の報告³⁾⁴⁾ をみるにすぎない。そこで、われわれは Sjs に合併する肝病変の実態を明確にする目的で自験例について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は、昭和 52 年 3 月から 55 年 6 月の期間に国立金沢病院内科、昭和 55 年 7 月から 63 年 3 月の期間に奈良県立医科大学第 1 内科を受診した厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班の診断基準⁵⁾ を満足する Sjs 確実例 161 例中、臨床検査でトランスアミナーゼ上昇などの肝機能障害を示すが、B 型肝炎ウイルス表面抗原

(HBsAg) 陰性の 14 例である。対象の年齢は 42 から 78 歳 (平均 55 歳)、性別は男性 1 例、女性 13 例であった。

2. 方法

(1) 肝機能検査

肝機能検査は、GOT (Wroblewski-Karmen 法、正常値; 6~44 IU/l)、GPT (Wroblewski-Karmen 法、正常値; 4~33 IU/l)、 γ -GTP (γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 基質法、正常値; 3~62 UI/l)、Al-P (Kind-King 法、正常値; 4.3~12.5 KAU) および ICG (15 分血中停滞率、正常値; 10%未満) を測定した。

(2) 血清学的検査

血清学的検査としては、RA テスト、LE 細胞、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体および抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体について検討した。各検査項目の測定法は以下に示すとうりである。LE 細胞は Magath-Winkle 変法の凝血法を用いて May-Giemsa 染色により鏡検した。RA テストは変性ヒト IgG を吸着させたポリスチレンラテックス粒子の凝集反応を用いた。抗核抗体はヒト喉頭癌由来 HEp2 細胞、抗ミトコンドリア抗体および抗平滑筋抗体は Wistar 系ラットの胃・腎を抗原組織として患者血清と反応させ、FITC 標識抗ヒト免疫グロブリン (生物医学研究所製) を用いて測定した。抗 SS-A 抗体はヒト脾臓抽出物、抗 SS-B 抗体は家兎胸腺抽出物を抗原に、ANA Reference Laboratory (Immunology Branch, CID, Center for Disease Control, Atlanta) より入手した標準血清を使用して二重免疫拡散法により測定した。

抗核抗体は 10 倍未満、抗ミトコンドリア抗体および抗平滑筋抗体はそれぞれ 10 倍以下、20 倍以下を陰性とした。

(3) シャーマー・ローズベンガル試験

1) シャーマー試験: 涙流量は耳側眼瞼に 5 分間添付し

た 35×5 mm のワットマン No. 41 濾紙が濡れた長さとした。

2) ローゼンガル試験：1% ローゼンガル液点眼後、生食液で洗浄して細隙灯顕微鏡で結膜を鏡検し、つぎの4段階に分類した。

- (-)：染色されない、
- (+)：瞼裂部のみが染色される、
- (#)：瞼裂部およびそれより下方球結膜が染色される、
- (#)：上方球結膜まで染色される。

乾燥性角結膜炎の診断は、厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班診断基準⁹⁾にもとづいてシャーマー試験が10 mm 以下、かつローゼンガル試験(+)以上のものとした。

(4) 唾液腺管造影

唾液腺管造影は耳下腺開口部にブジーを挿入し、Lipiodol ultra fluid (Laboratoire Guerbet 社製) 1.5 ml を注入して行った。造影所見は Rubin & Holt¹⁰⁾ の分類に従い、つぎの5段階に区分した。

stage 0：正常像、

stage I (punctate)：直径1 mm 以下の小斑点が腺内にびまん性にみられる小斑点像、

stage II (globular)：直径1 mm から2 mm までの顆粒が腺内にびまん性にみられ、太い導管は正常であるが、末梢の導管は造影されない顆粒像、

stage III (cavitary)：顆粒が癒合し、さまざまな大きさとなり全体の数は減少する嚢胞形成像、

stage IV (destructive)：不規則な形の造影剤の貯留がみられる破壊像。

stage II 以上の唾液腺管造影所見が、厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班診断基準⁹⁾の特異的な異常に該当する。

(5) 唾液腺生検

唾液腺生検は下口唇部および顎下腺から得られた組織について検討した。本生検は対象群14例以外に対象群として肝機能障害を伴わない Sjs 103 例にも実施した。病理組織学的所見は Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色標本について石川らの報告⁸⁾を参考にして主にリンパ球の浸潤程度で、以下の5段階に分類した⁹⁾。

- (-)：変化のみられないもの、
- (±)：小葉内にごく少数のリンパ球の浸潤を示すとどまるもの、
- (+)：小葉内導管周囲にリンパ球の小集簇(約50~100個の細胞の集まり)が小葉内の1~2ヵ所にみられるもの、
- (#)：多数のリンパ球の小葉内導管周囲への浸潤ある

いは腺組織内へのびまん性浸潤をみるが、その範囲は小葉の半分以下にとどまるもの、

(#)：(+)にみられる変化が小葉の半分をこえるもの、

(+)以上が厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班診断基準⁹⁾の唾液腺組織に特徴的な異常所見に該当する。

(6) 唾液腺シンチグラム

1 M 酒石酸 1 ml の内服で前処置した後、10 mCi の^{99m}TcO₄ (Dainabot 社製) を静注してガンマカメラで10分毎に50分間撮影した。つづいて1 M 酒石酸 1 ml を再内服させてから再び撮影した。唾液腺シンチグラム所見は唾液腺内への RI 取り込み状況から得られた最大集積像で良と不良の2段階に区分して評価した。

(7) 肝生検

肝生検は腹腔鏡下で Vim-Silverman 針を用いて施行した。1例(症例番号10)については試験開腹して外科的肝生検を施行した。病理学的観察は H-E 染色、Azan 染色および鍍銀染色標本について検討した。

1) 慢性肝炎：慢性肝炎は国際分類¹⁰⁾に従い、CPH、CAH および慢性小葉性肝炎 (CLH) に区分した。

CPH：門脈域に慢性炎症性細胞浸潤が認められるが、小葉構築は保たれており、線維化や限界板の破壊もほとんど認められないもの。

CAH：門脈域と門脈域周辺に慢性炎症性細胞浸潤がみられ、巣状壊死や架橋壊死や多小葉壊死などの肝細胞壊死を示し、線維化と限界板の破壊を伴って小葉構築が歪んでいるもの。

CLH：小葉内に急性肝炎様の炎症と肝細胞壊死が6ヵ月以上持続するもので、Glisson 鞘(グ鞘)の炎症性変化は軽度で限界板の破壊と壊死性連絡が認められないもの。

2) PBC：PBC は Scheuer の分類¹¹⁾に従い、つぎの4病期に区分した。

stage I (florid duct lesion)：肝内小型胆管の退行変性、胆管周囲の細胞浸潤ときにリンパ濾胞の出現が認められ、グ鞘の線維性拡大に乏しいもの、

stage II (ductular proliferation)：細胆管増殖、肝実質細胞の変化、軽度の限界板の破壊およびグ鞘の線維性拡大が認められるが、橋形成性ではないもの、

stage III (scarring)：グ鞘は線維性にさらに拡大して橋形成性を示し、しばしば小葉改築傾向を伴うもの、

stage IV (nodular cirrhosis)：高度の線維化と再生結節の形成をみるもの(肝硬変期)。

成 績

1. 患者背景

対象とした 14 例の性別は男性 1 例, 女性 13 例であり, 男性の年齢は 42 歳, 女性の年齢は 44 から 78 歳(平均 56 歳)であった (Table 1).

初発症状は, トランスアミナーゼの上昇などの肝機能障害で発見されたものが 4 例, レイノー症状が 3 例, 不明熱が 3 例, 蛋白尿, 蝶形紅斑, かゆみが各 1 例であり, Sjs を特徴づける眼球乾燥症は 1 例にすぎなかった。ま

た他の自己免疫疾患の合併については, 3 例に慢性甲状腺炎, 1 例に慢性関節リウマチが合併していた。つまり, 肝機能障害を伴った Sjs は sicca alone が 10 例, 自己免疫疾患合併例が 4 例であったことになる (Table 1).

2. Sjs の診断

(1) シャーマー試験・ローズベンガル試験

本検査から Sjs と診断された症例の頻度は 50% (14 例中 7 例) にすぎなかった (Table 2).

(2) 唾液腺管造影

本検査から Sjs と診断された症例の頻度は 25% (12

Table 1. Clinical features in 14 patients with Sjs and hepatic complications

Case No.	Sex & Age on admission	Initial symptom	Age at onset of initial symptom	Age at onset of hepatic injury	Complication	Liver biopsy
1	M 42	fever of unknown origin	42	42	—	CPH
2	F 45	fever of unknown origin	41	42	chronic thyroiditis	CPH
3	F 65	proteinuria	45	65	—	CPH
4	F 67	Raynaud's phenomenon	64	66	RA	CPH
5	F 44	hepatic injury	43	43	—	CAH
6	F 48	malar rash	48	48	—	CAH
7	F 54	fever of unknown origin	44	44	—	CAH
8	F 66	hepatic injury	61	61	chronic thyroiditis	CAH
9	F 44	Raynaud's phenomenon	20	42	—	PBC(SchII)
10	F 47	Raynaud's phenomenon	42	47	—	PBC(SchIII)
11	F 51	hepatic injury	46	46	—	PBC(SchII)
12	F 64	hepatic injury	64	64	—	PBC(SchI)
13	F 78	itching	75	78	chronic thyroiditis	PBC(SchII)
14	F 57	dry eye	56	57	—	not done

Table 2. Clinical evaluation of sicca complications in 14 patients with Sjs and hepatic complications

Case No.	Schirmer's test (mm)		Rose-bengal test		Sialography	Salivary gland biopsy	Uptake of RI in sialoscintigram
	rt.	lt.	rt.	lt.			
1	6	5	(+)	(+)	normal	not done	good
2	11	12	(-)	(-)	punctate	(+)	poor
3	4	6	(-)	(-)	punctate	(+)	poor
4	2	2	(+)	(+)	punctate	(+)	not done
5	3	3	(-)	(-)	not done	(+)	good
6	6	9	(-)	(-)	normal	(+)	not done
7	3	3	(-)	(-)	cavitary	(+)	poor
8	1	4	(+)	(+)	punctate	(±)	poor
9	10	5	(+)	(+)	normal	(#)	good
10	5	6	(-)	(-)	normal	(+)	poor
11	3	0	(-)	(-)	not done	(+)	not done
12	2	5	(+)	(+)	globular	(+)	poor
13	2	6	(+)	(#)	globular	not done	good
14	10	6	(+)	(+)	punctate	(+)	poor

例中3例)であった (Table 2).

(3) 唾液腺生検

唾液腺生検は12例に施行されており、(±)が1例、(+)が8例、(+)が2例、(##)が1例であった (Table 2)。つまり、唾液腺生検からSjsと診断された症例の頻度は92% (12例中11例)であった。

一方、肝機能障害を伴わないSjsの中で、唾液腺生検実施例は103例であるが、その内訳は(-)が12例、(±)が41例、(+)が28例、(+)が18例、(##)が4例であった。つまり唾液腺生検からSjsと診断された症例の頻度は49% (103例中50例)にすぎなかった。肝機能障害合併の有無と唾液腺病変合併の関連については、肝機能障害を合併するSjsは、それを合併しないSjsに比して唾液腺病変合併の頻度が有意に高かった ($p < 0.005$)。

(4) 唾液腺シンチグラム

本法はSjs診断基準の検査項目に含まれないが、唾液腺シンチグラムで取り込み不良を示す症例の頻度は64% (11例中7例)であった (Table 2)。

3. Sjsに合併する肝病変

(1) 肝機能障害

肝機能障害の発症年齢は42から78歳 (平均53歳)であった。肝機能障害の出現時期については、肝機能障害を初発症状とするものあるいは初発症状の出現と同時期に肝機能障害の認められたものが14例中7例 (50%)、初発症状の出現から1年以内が2例 (14%)、1年以上5年以内が2例 (14%)であり、残る2例はともに20年以上であった (Table 1)。

肝機能検査異常値の出現頻度については、GOTが10例 (71%)、GPTが11例 (78%)、 γ -GTPが7例 (50%)、Al-Pが5例 (36%)であった。ICGは13例中9例 (69%)が高値を示したが、異常高値を示した症例2はビリルビンの上昇を欠くので、体質性ICG排泄異常症と考えられた (Table 3)。

(2) 肝組織所見

肝生検は161例のSjsの中で、対象の14例中13例に施行された。肝生検所見については、CPHが4例 (2.5%)、CAHが4例 (2.5%)、PBCが5例 (3.1%)であった。PBC5例の病期については、1例がScheuer分類のstage I、3例がstage II、1例がstage IIIであった (Table 1)。なお、症例14は腹腔鏡下での肝生検を試みたが、術後の腹腔内癒着のために施行できなかった。

(3) 肝生検所見と唾液腺組織所見の対比

肝生検所見と唾液腺組織所見の対比については、CPHは3例全例が(+)の所見を示すにとどまっていた。しかしCAHの4例については、2例が(+)の所見を呈し

Table 3. Hepatic function tests in 14 patients with Sjs and hepatic complications

Case No.	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	Al-P (KAU)	ICG (%)
1	73	50	128	7.1	12.0
2	65	91	13	4.7	71.1
3	47	39	108	13.8	13.2
4	16	11	29	17.4	7.9
5	44	38	17	5.6	4.9
6	69	73	53	7.6	29.7
7	81	86	14	11.0	16.0
8	39	34	38	8.0	21.4
9	129	69	346	32.3	13.1
10	31	24	87	10.3	5.6
11	67	50	440	35.4	12.0
12	75	157	246	11.4	not done
13	48	31	113	21.0	6.1
14	62	58	9	8.6	5.7

たが、残る2例はそれぞれ(+)と(-)の所見を示した。さらにPBCの4例については、3例が(+)の所見を示すにとどまったが、1例が(##)の高度異常所見を呈した。つまり、CPHでは組織所見分類の(+)を超える異常所見を示す症例が存在しなかったのに対し、CAHおよびPBCには(+)や(##)を示すものも認められたことになる。

4. 血清学的検査

(1) 陽性率

LE細胞は検査施行例の13例全例が陰性であった。RAテストは14例中4例 (29%)、抗核抗体は14例中2例 (14%)、抗ミトコンドリア抗体は12例中4例 (33%)、抗平滑筋抗体は13例中2例 (15%)が陽性を示した。抗SS-A抗体は11例中1例 (9%)が陽性を示したが、抗SS-B抗体は11例中全例が陰性であった (Table 4)。

(2) 肝病変別にみた陽性率

RAテストについてはCAHに陽性例がみられず、CPHの4例中2例 (40%)、PBCの5例中2例 (40%)が陽性を示した。抗核抗体についてもCAHに陽性例がみられず、CPHの4例中1例 (25%)、PBCの5例中1例 (20%)が陽性を示した。抗ミトコンドリア抗体と抗平滑筋抗体の陽性例はPBCに限られており、それぞれ5例中4例 (80%)、5例中2例 (40%)であった。一方、抗SS-A抗体と抗SS-B抗体については、PBCの1例 (8%)が抗SS-A抗体陽性を示したにすぎない (Table 4)。

5. 症例

つぎに代表的な症例を示す。

(1) 症例1

Table 4. Serological tests in 14 patients with Sjs and hepatic complications

Case No.	LE cell	RA	ANF	AMA	ASMA	SS-A	SS-B
1	(-)	(+)	(-)	not done	not done	not done	not done
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	(-)	(+)	10×diffuse	(-)	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(-)	(-)	not done	(-)	dot done	not done
6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
10	not done	(-)	320×speckled	(+)	(-)	(-)	(-)
11	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	not done	not done
12	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
13	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
14	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 5. Laboratory data on admission of case No. 2

Urinalysis			α_1 -gl	2.0 %
protin		(-)	α_2 -gl	7.9 %
sugar		(-)	β -gl	6.1 %
ESR		10 mm/1h	γ -gl	14.9 %
Hematology			T. Chol	234 mg/dl
RBC		449×10 ⁴ /mm	Serology	
Hgb		13 g/dl	IgG	1324 mg/dl
Hct		42 %	IgA	122 mg/dl
WBC		4700 /mm	IgM	167 mg/dl
stab		4 %	TPHA	(-)
seg		57 %	HBsAg	(-)
eos		3 %	CRP	(-)
baso		0 %	Microsome test	≥25600 ×
lymph		25 %	Thyroid test	100 ×
mono		11 %	RA	(-)
Plts		22×10 /mm	LE cell	(-)
Blood chemistry			C3	86 mg/dl
T. Bil		0.8 mg/dl	C4	17 mg/dl
D. Bil		0.3 mg/dl	CH50	39 U/ml
TTT		6 MU	ANF	(-)
ZTT		11 MU	anti-DNA Ab	16 (-)
Al-P		4.7 KAU	anti-ENA Ab	(-)
Amy		191 U/l	anti-mitochondrial Ab	(-)
GOT		65 IU/l	anti-smooth muscle Ab	(-)
GPT		91 IU/l	anti-SS-A Ab	(-)
LDH		312 IU/l	anti-SS-B Ab	(-)
ChE		0.72 ΔPH	Schirmer's test	rt. 11 mm
LAP		62 U/l		lt. 12 mm
γ -GTP		13 IU/l	Rose-bengal test	rt. (-)
TP		7.2 g/dl		lt. (-)
Alb		69.1 %	ICG	71 %

症例番号 2: 45 歳, 女性.

主訴: 肝機能障害.

家族: 父, 脳卒中で死亡. 母, 糖尿病.

既往歴: 15 歳, 甲状腺機能亢進症. 20 歳, 乳腺炎.

現病歴: 40 歳頃から眼球異物感が出現していた. 41 歳, 関節痛と微熱が持続するために某病院を受診した. 慢性甲状腺炎と診断されたが, 抗 DNA 抗体高値が認められたことから他の自己免疫疾患の合併を疑われて昭和 58 年 7 月当科に入院した. 唾液腺および甲状腺生検所見から慢性甲状腺炎を合併する Sjs と診断され, 以後は当科外来に通院していた. 昭和 59 年頃からトランスアミナーゼの上昇が持続するようになり, 肝機能障害の検査を目的として昭和 63 年 3 月に入院した.

入院時身体所見: 身長 153.5 cm, 体重 45.5 kg. 結膜に黄染や貧血は認められない. 頸部リンパ節は触知されない. 右葉, 左葉ともに各 4×2.5 cm の甲状腺が触知される. 胸・腹部に異常所見は認められない.

入院時検査成績: 検尿, 検便および末梢血検査に異常所見や血沈の促進は認められず, 甲状腺機能検査も正常範囲にあった. 血液生化学検査では, GOT と GPT がそれぞれ 65, 91 IU/l と上昇し, ICG (15 分値) は 71 % の異常遅延を示した. 自己抗体はマイクロゾーム試験が 25, 600 倍に上昇していたが, それ以外のものはいずれも陰性あるいは正常範囲にあった. シャーマー試験・ローズベンガル試験は陰性であった (Table 5).

唾液腺造影: 造影所見は punctate に相当した.

唾液腺生検所見: 下口唇の小唾液生検所見は腺管周囲に軽度のリンパ球浸潤が認められ, 病期分類 (+) に相当した.

唾液腺シンチグラム: 取り込み不良.

肝生検所見: 肝小葉構造は保たれ, 門脈域に軽度のリンパ球浸潤が認められた. 胆管は軽度の変性像を示すが, 非化膿性破壊性胆管炎の像はなく, また限界板の破壊や線維化も認められなかった. 肝実質域には少数の細胞壊死もみられるが, 軽微であった. 本例の肝生検所見は CPH に相当すると判断された (Fig. 1).

甲状腺生検所見: リンパ濾胞の形成が認められ, 慢性甲状腺炎の像に一致するものと判断された.

入院後経過: 退院後もトランスアミナーゼの軽度上昇が持続している.

(2) 症例 2

症例番号 9: 44 歳, 女性.

主訴: 肝機能障害.

家族歴: 父, 脳卒中で死亡.

既往歴: 26 歳, 帝王切開.

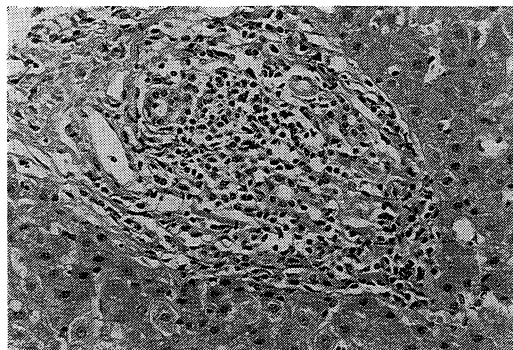


Fig. 1. Liver biopsy specimen from case No. 2, showing mild infiltration of lymphocytes in Glisson's sheath. (H-E stain, ×100)

現病歴: 20 歳頃からレイノー症状が出現, 35 歳から皮膚硬化を伴わない手指のソーセージ様腫脹が加わっている. 42 歳の献血時に AI-P の高値を指摘されたが, 放置していた. 以後も AI-P 高値が持続しており, PBC と進行性全身性硬化症 (PSS) の合併を疑われて当科に紹介された.

入院時身体所見: 身長 152.5 cm, 体重 49.5 kg. 手指はソーセージ様を呈し, 指端部にチアノーゼが認められるが, 皮膚硬化はない. 顔面両頬部に毛細血管拡張が認められる. 結膜に黄染や貧血は認められない. 頸部リンパ節は触知されない. 胸・腹部に異常所見は認められない.

入院時検査成績: 検尿に異常はないが, 便潜血は陽性であった. 血沈は 1 時間値 85 mm の促進を示した. 末梢血検査では軽度の貧血と軽度の血小板減少が認められた. 血液生化学検査は, AI-P が 323 KAU, γ -GTP が 346 IU/l, GOT が 129 IU/l, GPT が 69 IU/l であり, いずれも中等度の上昇を示した. 血清学的検査は, IgG が 2, 546 mg/dl, IgM が 300 mg/dl の高値を示した. 自己抗体は抗ミトコンドリア抗体が 320 倍の陽性を示したが, 抗平滑筋抗体をはじめとする他の自己抗体はいずれも陰性であった. シャーマー試験は右 10 mm, 左 5 mm, ローズベンガル試験は左右ともに (++) であった (Table 6).

唾液腺造影: 正常像.

唾液腺生検所見: 顎下腺の生検所見は腺管周囲に高度のリンパ球浸潤が認められ, 病期分類 (++) に相当した.

唾液腺シンチグラム: 取り込み良好.

肝生検所見: グラ翰は線維性に拡大し, 門脈域相互間および門脈中心静脈間に少数の隔壁形成がみられた. しかし, 肝小葉構造は概ね保たれていた. 特徴的な所見としては小葉管胆管が欠如しており, 細胆管の増生があった. また残存する胆管には, 非化膿性胆管炎像が認められ,

に食道静脈瘤破裂の合併をみたが、内視鏡的硬化療法により軽快し、以後の2年間は順調に経過している。

考 察

1. 自己免疫疾患の合併について

SjsはRA、全身性エリテマトーデス(SLE)¹²⁾、PSS¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、慢性甲状腺炎¹⁴⁾¹⁶⁾など種々の自己免疫疾患を合併するとされる。Sjs 49例の剖検例を検討した武田ら²⁾によると、自己免疫疾患の合併頻度は9例(18.2%)であり、その内訳はRAが2例(4.1%)、SLEが3例(6.1%)、PSSが2例(4.1%)、慢性甲状腺炎、強皮症、皮膚筋炎が各1例(2.0%)であったと報告している。今回対象とした14例については、自己免疫疾患の合併頻度は4例(28.5%)であり、その内訳は、RAが1例(7.1%)、慢性甲状腺炎が3例(21.4%)であった。自己免疫疾患の内訳は異なるが、今回対象とした症例の合併頻度は、武田らの報告²⁾に比して高い傾向を示している。

2. Sjsの診断根拠について

シャーマー試験およびローズベンガル試験、唾液腺生検、唾液腺管造影からSjsと診断された症例の頻度はそれぞれ50%、92%、25%であった。Sjsの診断根拠は唾液腺生検所見の異常を認める頻度が最も高く、ついでシャーマー試験およびローズベンガル試験であり、唾液腺管造影が最も低かった。つまり今回の成績からは、Sjsの診断には唾液腺生検が欠かせないことになる。

3. Sjsに合併する肝病変について

(1) 肝機能障害

1) 肝機能障害の出現時期：Sjsに合併する肝病変の報告例^{12)~25)}を検討すると、肝機能障害を初発症状とするものあるいは初発症状出現時に肝機能障害の認められたものが14例中8例(57%)で、残る6例(43%)は2年から27年後の間に肝機能障害が発見されている。今回の成績でも初発症状が肝機能障害であった症例は半数にすぎず、残る半数のうち、肝機能障害の出現は1年以内から22年後の長期にわたっていた。以上の成績から、Sjsに合併する肝機能障害については、晩発性のものもあることを念頭に入れた注意深い観察が不可欠といえる。

2) 肝機能検査値：今回の検査では、GOTあるいはGPTが100 IU/lを示した症例はそれぞれ1例にすぎなかった。森藤ら²⁶⁾は膠原病における肝障害を検討しているが、トランスアミナーゼの上昇は中等度にとどまるものが多いとしており、今回の成績と一致する。

ICGについては、同じく森藤ら²⁶⁾は肝病変を合併するSjsの7例中4例(43%)に高値例が認められたと報告している。今回の成績では、13例中9例(69%)というや

や高い頻度で高値例が認められた。

(2) 肝病変の合併頻度

Sjsに対する肝病変の合併は比較的稀とされてきたが、CPH¹⁶⁾、CAH¹³⁾¹⁷⁾、PBC^{12)14)15)18)~25)}が知られている。武田ら²⁾によればSjsの剖検49例中、肝硬変が2例(4.1%)、PBCが1例(2.0%)、慢性肝炎が2例(4.1%)に認められたという。Whaley, et al.³⁾は、Sjsの50例中3例(6%)に肝病変が認められたと報告している。今回の成績では、Sjs 161例中、肝生検組織の得られた13例(8.1%)はCPHが4例(2.5%)、CAHが4例(2.5%)、PBC 5例(3.1%)であった。つまり、著者らの成績は諸家の報告²⁾³⁾と概ね一致しており、Sjsの肝病変合併頻度は10%前後と考えてよいようである。一方、CAHとPBCにおけるSjs合併頻度については、Golding, et al.²⁷⁾はPBC 18例中13例(72%)、CAH 24例中10例(42%)がSjsを合併していたという。さらにMcFarlane, et al.²⁸⁾も、PBC 26例中20例(77%)、CAH 22例中10例(45%)がSjsの合併例であったという成績を示している。これらの成績からは、CAHやPBCにおいてはSjsの存在が無視できないことになる。

4. 自己抗体について

(1) 抗SS-A抗体・抗SS-B抗体

肝機能障害合併のSjsにおける自己抗体に関する報告は少ない²⁹⁾³⁰⁾。Bernstein, et al.²⁹⁾は、PBC合併のSjsには抗SS-A抗体と抗SS-B抗体の両者が陰性であったと報告している。さらに同報告²⁹⁾は、Sjs非合併のPBC 110例中5例(4.5%)に抗SS-A抗体が陽性であったが、抗SS-B抗体陽性例は1例も認められなかったとしている。今回の検討では、抗SS-B抗体陽性例は存在しなかったが、抗SS-A抗体陽性例が1例認められた。つまり、今回の成績はBernstein, et al.の報告²⁹⁾と異なっているが、いずれにしてもPBCに合併するSjs例では抗SS-A抗体・抗SS-B抗体の陽性率は低いとみなしてさしつかえないようである。

(2) 抗ミトコンドリア抗体

Doniasch, et al.³⁰⁾は、PBC 41例中40例(98%)、CAH 43例中12例(28%)に抗ミトコンドリア抗体が陽性であったという。ただし、彼らの報告ではSjsについての記載がないので、Sjsの合併頻度は不明である。著者らの検討では、PBC 5例中4例(80%)に抗ミトコンドリア抗体が陽性であったが、CAHの3例はいずれも抗ミトコンドリア抗体が陰性であった。そこで今回の成績からは、PBCは抗ミトコンドリア抗体陽性率が高いが、CAHは抗ミトコンドリア抗体が検出されないといえる。

5. Sjs に合併する肝病変の病因について

(1) CAH と PBC の関連

Klöppel, et al.³¹⁾ は CAH と PBC の病理組織像が重なりあうことを明らかにし, CAH-PBC 混合型と名づけている。また Berg, et al.³²⁾ は, PBC ではミトコンドリア内膜に対する抗ミトコンドリア抗体 M₂, 混合型では M₂ とミトコンドリア外膜に対する抗ミトコンドリア抗体 M₄ の両者が出現することを明らかにしている。混合型が独立疾患であるのか重複症候群であるのか興味を引かれるところであるが, Sjs においては CAH・PBC 両者が合併するので, 混合型の存在は Sjs における肝病変の病因を考えるうえで大変興味深い。

(2) 自己免疫性肝炎との関係

自己免疫性肝炎診断基準³³⁾³⁴⁾は, 本邦においても Mackay, et al.³⁵⁾³⁶⁾ の自己免疫性肝炎の診断基準を参考にして厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班・自己免疫性肝炎分科会によって作成された。CAH は自己免疫性肝炎 (HBs 抗原陰性・抗核抗体陽性), 非ルポイド・非 B 型 (HBs 抗原陰性・抗核抗体陰性) および B 型 (HBs 抗原陽性) の 3 型, さらに自己免疫性肝炎はルポイド肝炎 (LE 細胞陽性) とルポイド型 (LE 細胞陰性) の 2 型に分類される。今回の検討では 4 例が CAH 組織所見を呈しており, 病型分類では非ルポイド・非 B 型に該当する。

さて肝細胞に対する自己免疫反応については, 肝特異リポ蛋白 (LSP) および抗肝細胞膜抗体 (LMA) を介するものが知られている³⁷⁾。LSP については, Miller, et al.³⁸⁾ は CAH 16 例中 11 例 (69%), PBC 12 例中 6 例 (50%) に白血球遊走阻止, Thestrup-Pedersen, et al.³⁹⁾ は CAH と CPH 10 例中 8 例 (80%), 非アルコール性肝硬変 5 例中 2 例 (40%), 急性肝炎 19 例中 6 例 (31%) にリンパ球幼若化を認めたという。LMA は, Hopf, et al.⁴⁰⁾ によって自己免疫性 CAH に特異的であるとされてきた。しかし, Wiedmann, et al.⁴¹⁾ は, IgG 型 LMA が自己免疫性 CAH 23 例中 12 例 (52%) の高頻度に認められるが, PBC 43 例中 14 例 (32%) に陽性であり, さらに B 型肝炎ウイルスによる CAH の一部にも検出されたと報告している。したがって LSP と LMA の両者は自己免疫性 CAH に特異的指標であるとはいえない。

(3) ductilitis の関与

McFarlane, et al.²⁸⁾ は, PBC には Sjs 合併頻度の高いことを明らかにしており, その病因として胆管上皮由来抗原の重要性を示唆している。つまり彼ら²⁸⁾ は, 唾液と胆管上皮由来抗原が交叉反応する事実を明らかにし, この免疫学的機序を介して胆管破壊が惹起されるものと考

えた。また Epstein, et al.⁴²⁾ は, 腺房と腺管構造からなる肝・膵・唾液腺・涙腺などを傷害する一連の疾患を dry gland 症候群と総称しており, PBC をその一つとしている。彼ら⁴²⁾ は, その病因として ductilitis を考えており, ductilitis が上皮細胞組織適合抗原の抗原性変化あるいは T 細胞の認識機構の崩壊によって惹起されるものと推論している。

さて現在では, Sjs の病変は腺房腺管構造を有する臓器の肝・膵・唾液腺・涙腺・皮膚にとどまらず, 腎, 肺, 甲状腺などにもおよぶことが明らかにされている。今回の検討では, 厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班診断基準⁶⁾ の唾液腺組織に特徴的な所見を示す症例の頻度は, 対照群の肝機能障害を伴わない Sjs では 103 例中 50 例 (49%) であったのに対して対象群である肝機能障害を伴う Sjs では, その頻度が 12 例中 11 例 (92%) であった。つまり肝病変を合併する症例は, 合併しない症例に比して唾液腺病変の合併頻度が有意に高かったといえる。

Sjs に合併する肝病変ことに CPH と CAH については, ductilitis という疾患概念に包括されない。一方, Sjs を lymphoproliferative disorder と考えて系統的臓器疾患として扱う見解があるが, それでもなお CPH, CAH および PBC を包括する病因論とはいえないようである。今後は肝病変の出現を含む Sjs に対する病因論の確立が望まれる。

結 語

1. Sjs 161 例中, 肝機能障害が認められた 14 例のうち 13 例に肝生検を施行したが, CPH が 4 例 (2.5%), CAH が 4 例 (2.5%), PBC が 5 例 (3.1%) に認められた。
2. 厚生省特定疾患「シェーグレン病」調査研究班診断基準の唾液腺組織に特徴的な所見を示す症例の頻度は, 肝機能障害を伴わない Sjs では 103 例中 50 例 (49%) であったのに対し, 肝機能障害を伴う Sjs では 12 例中 11 例 (92%) であった。つまり, 肝病変合併例は, 非合併例に比して唾液腺病変の合併頻度が有意に高かったといえる。

文 献

- 1) **Sjögren, H.:** Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthal. (Kbh) 11: 1-151, 1933.
- 2) **武田泰典, 尾関雅彦, 小守昭, 石川梧朗:** Sjögren 症

- 候群の剖検例. 口病誌. 47: 359-371, 1980.
- 3) Whaley, K., Goudie, R. B., Williamson, J., Nuki, G., Dick, W. C. and Buchanan, W. W.: Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Lancet* I: 861-863, 1970.
 - 4) Vogel, C., Wittenborg, A. and Reichart, P.: The involvement of the liver in Sjögren's syndrome. *Oral Surg.* 50: 26-29, 1980.
 - 5) シェーグレン病診断基準: 厚生省特定疾患・シェーグレン病調査研究班 昭和52年度調査研究業績. p 6, 1978.
 - 6) Rubin, P. and Holt, J. F.: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am. J. Roentgenol.* 77: 575-598, 1957.
 - 7) 谷本潔昭: 膠原病の耳下腺造影. 厚生省特定疾患・シェーグレン病調査研究班 昭和51年度調査研究業績. p 109-118, 1977.
 - 8) 石川裕朗, 小守昭, 武田泰典: Sjögren 症候群における口唇腺生検の診断的価値. 口科誌. 28: 1-8, 1979.
 - 9) 田中治: Sjögren 症候群における診断および成因に関する臨床的研究—第1編 唾液腺造影像と唾液腺病理組織像の関係について. 日耳鼻. 92: 362-373, 1989.
 - 10) International group: Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* II: 914-919, 1977.
 - 11) Scheuer, P. J.: Primary biliary cirrhosis. *Proc. R. Soc. Med.* 60: 1257-1260, 1967.
 - 12) 森川玲子, 根本治, 金子史男, 三浦祐晶, 杉浦丹, 小笹茂: Sjögren 症候群に全身性エリテマトーデス, 肝障害を伴った1例. 皮膚病診療 6: 993-996, 1984.
 - 13) 植原政弘, 山田昇司, 竹澤二郎, 長嶺竹明, 下條宏, 市川邦男, 新井孝之, 高木均, 高橋仁公, 桜井誠司, 阿部毅彦, 佐伯俊一, 山田俊彦, 湯浅圭一朗, 竹原健, 茂木一通, 須賀勝久, 小林節雄: 進行性全身性硬化症と Sjögren 症候群を合併した慢性活動性肝炎の1例. 肝臓 27: 953-958, 1986.
 - 14) 田中栄司, 今井俊輔, 野沢敬一, 鈴木陽一, 赤羽賢浩, 清沢研道, 古田精市: 進行性全身性硬化症, 橋本病, シェーグレン症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例. 肝臓 22: 1473-1479, 1981.
 - 15) 大宮司有一, 泉並木, 服部光治, 川田健一, 蓮村靖, 武内重五郎: 皮膚肉芽腫を伴う不全型 CREST 症候群, Sjögren 症候群, 原発性胆汁性肝硬変症を合併した1例. 肝臓 23: 72-76, 1982.
 - 16) 中村元行, 折祖清蔵, 浦辺堅次, 小幡田宏, 那須雅孝, 伊藤利治, 金沢重俊, 加藤攻孝, 山崎潔, 門間信博: Sjögren 症候群, 橋本病および慢性肝炎を伴った遠位型腎尿細管性アンダーシスの1例. 日腎誌. 17: 1459-1466, 1985.
 - 17) 山脇忠晴, 川部正己, 杉江開, 小坂稔男子: 慢性甲状腺炎, Sjögren 症候群を合併した自己免疫性肝炎の1例. 肝臓 25: 104-108, 1984.
 - 18) 加藤誠一, 森岡博昭, 神田光悦, 松尾慎二, 谷本浩一, 今岡友紀, 中山健二, 赤間宏, 細田岩雄, 長廻鍊: Sjögren 症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の1例. 島根県中病医誌 12: 124-128, 1985.
 - 19) 前田栄樹, 仲宗根和則, 坪内博仁, 山口幸一, 橋本修治: 原発性胆汁性肝硬変症と思われる肝硬変を呈した Sjögren 症候群の1例. 臨床と研究 62: 880-882, 1985.
 - 20) 目野宏, 山本匡介, 平田哲郎, 古賀俊逸, 井林博: Sjögren 症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変の1例と文献的考察. 臨床と研究 58: 3627-3631, 1981.
 - 21) 奥田新一郎, 宮島真之, 柴崎敏昭, 美田誠二, 酒井紀, 宮原正: Sjögren 症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例. 臨床成人病 13: 2073-2078, 1983.
 - 22) 小松真史, 増田久之, 井上修一, 荒川弘道, 向島信, 戸堀文雄, 八木沢仁, 太田弘昌, 伊藤善信, 安保七三郎, 三浦秀男, 当真秀夫, 中村正明: D-Penicillamin 投与により黄疸の改善をみ, 組織学的に経過を観察しえた原発性胆汁性肝硬変. 診断と治療 71: 2540-2543, 1983.
 - 23) 山崎潔, 佐藤俊一, 中沢一臣, 吉田俊巳, 班目健夫, 石川和克, 鈴木一幸, 海藤勇, 武田泰典: Sjögren 症候群に合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例—生検による脾病変の検索. 肝臓 25: 1461-1467, 1984.
 - 24) 竹原健, 小暮道夫, 赤須文彰, 吉永輝夫, 湯浅圭一朗, 大嶋寛, 土岐宗利, 松崎勉, 竹沢二郎, 長嶺竹明, 西岡利夫, 山田昇司, 関口利和, 小林節雄: Sjögren 症候群, 原発性胆汁性肝硬変症を合併した Barrett 食道の1例. 日消誌. 82: 1756-1760, 1985.
 - 25) 種市幸二, 今野孝彦, 芝木秀俊: 無症候性原発性胆汁性肝硬変, 潜在性尿細管性アンダーシスを合併した Sjögren 症候群の1例. リウマチ 26: 29-34, 1986.
 - 26) 森藤隆夫, 渡辺進, 七宮実, 齊藤孝一, 西間木友衛, 吉田浩, 粕川禮司: 膠原病における肝障害について. 肝臓 22: 422-429, 1981.
 - 27) Golding, P. L., Bown, R., Mason, A. M. S. and

- Taylor, E.** : Sicca complex in liver disease. *Br. Med. J.* **4** : 340-342, 1970.
- 28) **McFarlane, I. G., Wojcicka, B. M., Tsantoulas, D. C., Funk, C., Portmann, B., Eddleston, A. L. W. F. and Williams, R.** : Cellular immune responses to salivary antigens in autoimmune liver disease with sicca syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **25** : 389-395, 1976.
- 29) **Bernstein, R. M., Neuberger, J. M., Bunn, C. C., Callender, M. E., Hughes, V. and Williams, R.** : Diversity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* **55** : 553-560, 1984.
- 30) **Doniach, D., Roitt, I. M., Walker, J. G. and Sherlock, S.** : Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their implications. *Clin. Exp. Immunol.* **1** : 237-262, 1966.
- 31) **Klöppel, G., Seifert, G., Lindner, H., Dammermann, R., Sack, H. J. and Berg, P. A.** : Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Virchows Arch. [A]* **373** : 143-160, 1977.
- 32) **Berg, P. A., Wiedmann, K. H., Sayers, T. and Klöppel, G.** : Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. *Lancet* **II** : 1329-1332, 1980.
- 33) 門奈文之, 黒木哲夫, 山本祐夫 : 自己免疫性肝炎の診断規準・病型分類. *内科* **55** : 1096-1098, 1985.
- 34) **Monna, T., Kuroki, T. and Yamamoto, S.** : Autoimmune hepatitis; the present status in Japan. *Gastroenterol. Jpn.* **20** : 260-272, 1985.
- 35) **Mackay, I. R., Taft, L. I. and Cowling, D. C.** : Lupoid hepatitis. *Lancet* **II** : 1323-1326, 1956.
- 36) **Mackay, I. R., Weiden, S. and Hasker, J.** : Autoimmune hepatitis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **124** : 767-780, 1965.
- 37) **Vento, S., Nouri-Aria, K. T. and Eddleston, A. L. W. F.** : Immune mechanisms in autoimmune chronic active hepatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* **114** : 91-103, 1985.
- 38) **Miller, J., Smith, M. G. M., Mitchell, C. G., Reed, W. D., Eddleston, A. L. W. F. and Williams, R.** : Cell-mediated immunity to a human liver-specific antigen in patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Lancet* **II** : 296-297, 1972.
- 39) **Thestrup-Pedersen, K., Karinladedoged and Anderson, P.** : Lymphocyte transformation test with liver-specific protein and phytohaemagglutinin in patients with liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* **24** : 1-8, 1976.
- 40) **Hopf, U., Meyer zum Büschenfelde, K. H. and Arnold, W.** : Detection of a liver-membrane autoantibody in HBs Ag-negative chronic active hepatitis. *N. Engl. J. Med.* **294** : 578-582, 1976.
- 41) **Wiedmann, K. H., Bartholemew, T. C., Brown, D. J. C. and Thomas, H. C.** : Liver membrane antibodies detected by immunoradiometric assay in acute and chronic virus-induced and autoimmune liver disease. *Hepatology* **4** : 199-204, 1984.
- 42) **Epstein, O., Thomas, H. C. and Sherlock, S.** : Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet* **I** : 1166-1168, 1980.