

図2 年齢とサクソテスト値の比較 (n=23)

サクソテスト値がある 23 例のうち陽性群 (2.0 mg/2 min 以下) と陰性群 (2.0 mg/2 min 以上) に分けて比較したところ, 有意差は認められなかった。(p: Mann-Whitney U-test one tail 太線は中央値)

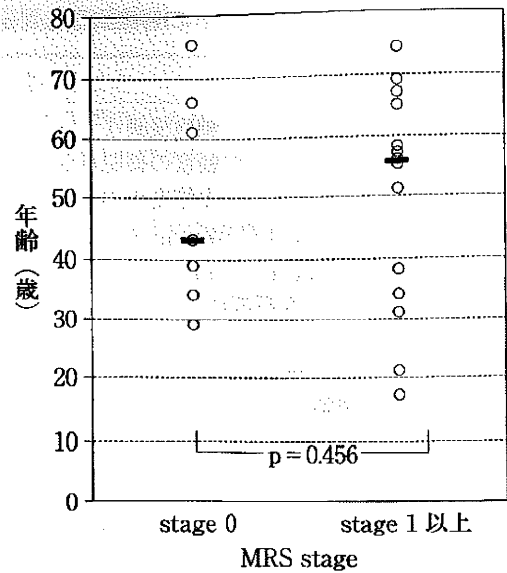


図4 年齢と MRS 所見との比較 (n = 21)

MRS 所見がある 21 例のうち, 陰性群 (stage 0) と陽性群 (stage 1 以上) に分けて比較したところ, 年齢による有意差は認められなかった。(p: Mann-Whitney U-test one tail 太線は中央値)

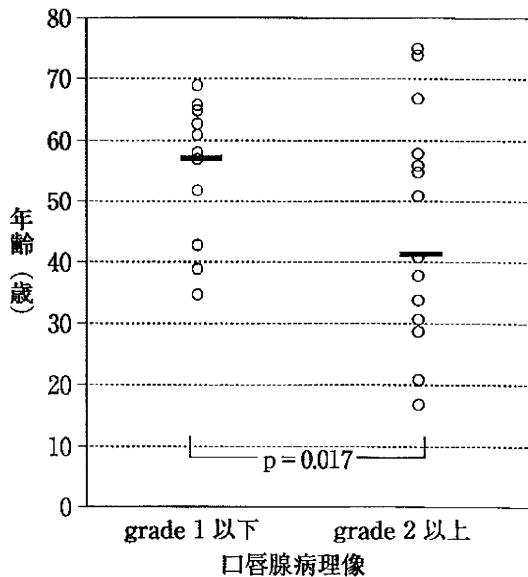


図3 年齢と口唇腺病理像との比較 (n=27)

口唇腺病理像の grade が高い群に若年者が集中する傾向がみられた。(p: Mann-Whitney U-test one tail 太線は中央値)

歳), 続発性 SS が 5 名 (平均年齢 53.0 歳), また, 原発性 22 例のうち, 腺性, 腺外性ともに 11 名であった (表 2)。各分類群での年齢における有意差はみられなかったが, 若年群で続発性および腺外症

状のある例が多く認められた。

2. 諸検査と年齢との関連

諸診査項目の中で年齢との関連性を調べた。刺激唾液分泌量は測定値のあった 23 例で平均 1.58 g/2 min であり, 2 g 未満と 2 g 以上の年齢による有意差は認められなかった (図 2)。一方で, 口唇腺病理像は 27 例のうち grade 1 以下の陰性が 12 名, grade 2 以上の陽性が 15 名で, 年齢との間に有意差を認め (p=0.017), 口唇腺病理像の grade 1 以下の群で年齢が高い傾向がみられた (図 3)。

対象群のなかで MRS 所見があった 21 例のうち, stage 0 の陰性は 7 名, stage 1 以上の陽性は 14 名, 平均年齢は両群とも 49.5 歳で, 年齢による有意差は認められなかった (図 4)。

考 察

1. 加齢と口腔乾燥

口腔乾燥症の原因の一つに加齢があげられる。高齢者の 30% 近くがいつも口腔乾燥感を自覚しており, 軽度の乾燥感自覚者を含めると約 60% の高率であると報告されている^{17,18)}。今回, 口腔乾燥を主

徴とするSSにおける加齢の影響を、刺激唾液分泌量、口唇生検病理像、MRS所見から考察した。

刺激唾液分泌量（サクソテスト値）については、2分あたり2g未満の陽性群と2g以上の陰性群との年齢による有意差は認められなかった。また、原発性、続発性、腺性と腺外性の分類でも陽性群と陰性群における有意差は認められなかった。この理由として、SS診断基準においては唾液分泌量の測定は刺激唾液分泌量の測定が基準となっており、本法による刺激唾液分泌量の測定方法では、義歯の有無・咬合支持の状態・咬合力などにより分泌量が影響される可能性があると考えられた。この点においては安静時唾液測定のほうが安定していると思われ、2002年改訂ヨーロッパ・アメリカ合同改訂分類基準¹⁹⁾においては安静時唾液分泌量測定（吐唾法による15分間の測定で1.5ml以下を陽性とする）が採用されていることから、診断基準としての唾液分泌量測定には改善の余地があると思われた。

口唇腺病理像からは小唾液腺の炎症の程度を知ることができるが、今回の対象群では口唇腺病理像のgradeによる陽性、陰性群と年齢との間に逆相関の傾向が認められ、SSによる唾液腺炎においては年齢の関与は少ないことが示唆された。

若年者SSの口唇腺病理像ではリンパ球浸潤が高度に進行し、視診でも口腔乾燥所見を認めたものの、自覚症状および刺激唾液分泌量では乾燥所見は乏しい傾向にあった。そのほかの全身所見および血液検査所見も加えると、この若年群はSSの疾患活動性が高い傾向にあり^{20,21)}、中にはステロイド薬や免疫抑制薬の投与が行われている症例もみられた。なお、ステロイド投与継続例での経過においてもステロイド投与前後で刺激唾液分泌量に大きな変化は認められず、刺激唾液分泌量に関してはステロイド投与の影響は少ないと考えられた。

一方で、高齢者においても口唇腺病理像ではリンパ球浸潤が高度に進行した症例が散見された。また、何らかの治療や薬剤の修飾が加わったりした場合は、リンパ球浸潤よりもむしろ線維化や脂肪変性の目立つ症例も多いことや、今回萎縮症例は便宜的にgrade 0に含めた点も考慮すると、加齢因子を完全には排除できないと考え、罹病期間による検討も

試みたが有意差は得られなかった。高齢者は当科受診に至るまでの経緯が長期な場合が多いうえ、口腔乾燥を自覚した時期が曖昧なことが理由として考えられた。

MRSは1996年にLomasらにより唾液腺の導管構造を、heavy T2シーケンスを用いて生体内の静止した水成分を選択的に描出する方法として報告された²²⁾。1999年診断基準項目にはMRSは入っていないが、唾液腺造影検査結果とMRSの結果には相関があることが報告されているため¹⁶⁾、当外来では侵襲の少ないMRSを用いて大唾液腺の病態の評価を行っている。また、MRIのT1強調画像で脂肪沈着を評価するとSS患者の唾液腺において腺組織の破壊に伴い脂肪変性が進んでいることが確認されており^{23,24)}、MRSを含むMRIがSSにおける大唾液腺の病態評価に有用であると考えている。

今回の対象群のなかでMRSがstage 1以上の陽性だった14例において、年齢による有意差は認められなかった。

続発性SSの5例では、所見のない1例を除いてMRSは陽性で、いずれも口唇生検のgrade分類も高かったことより、唾液腺における慢性炎症性変化はより重症であると考えられた。また、腺外症状のある腺外性SSと続発性SSで陽性が多い傾向が認められたことより、侵襲の少ないMRSは口腔乾燥の自覚症状が乏しいSS症例に対しても有用な診査方法であることが示唆された。

2. 加齢に伴う自己免疫現象と唾液腺炎

免疫系の加齢変化は、T細胞系の機能低下とB細胞系の種々の自己抗体産生機能の増強として認められ、生体内での自己免疫現象の自然発生を促進するものと考えられる²⁵⁻²⁸⁾。

高齢者剖検例の唾液腺にはCD4陽性T細胞の巣状リンパ球浸潤がしばしばみられ、加齢に伴う免疫調節異常に関連した潜在的な自己免疫性唾液腺炎である可能性が示唆されている。しかし、唾液腺の他にも甲状腺、副腎皮質、腎間質などに同様のリンパ球浸潤が認められ、加齢に伴う自己免疫現象の大半は生理的現象で病的な意味合いは強くはないと思われる^{29,30)}。そこに他の因子、例えばSSのような全身性自己免疫疾患、脱水、消耗、薬物などによる唾

液腺機能低下に伴い、二次的に生じる感染性の唾液腺炎や糖尿病などの全身性疾患などの因子が加わったときに病的意義がもたらされると考える。

SSでは唾液腺組織への浸潤細胞は、初期はCD4陽性T細胞が中心であるが、浸潤巣が大きくなるとB細胞が浸潤・増殖して濾胞様構造となる。この変化は加齢に伴うB細胞の自己抗体産生の増加と類似する部分があるため、鑑別には末梢血や唾液腺浸潤細胞での抗SS-A・B抗体産生の確認など他の免疫学的検討が必要になってくると考えている^{14,31)}。SSなどの自己免疫疾患の発症には遺伝要因や環境要因、ホルモンなどの複数の要因が絡むとされているが³²⁾、SSの唾液腺炎による口腔乾燥所見では、それに加えて加齢がもたらす形態的および免疫学的変化も重要な病態修飾因子であると考えられる。

今回の対象群では、口唇生検病理像のgrade 1以下の群で年齢が高い傾向を認め、これは前述した加齢に伴う自己免疫性変化と矛盾するよう思えるが、このことは、SSの唾液腺炎においては加齢に伴う生理的現象関連のリンパ球浸潤よりも、SSの病態の基本となるリンパ球浸潤の影響が強いことを示唆している。今回散見されたようなリンパ球浸潤が高度に進行した高齢者の症例を、自己免疫反応の観点から、より詳細に検討してみる必要性があると考えられた。

3. 若年で発症するSSと高齢者のSSについて

今回の対象群において、若年例は続発性および腺外症状がみられる例が多く、口腔乾燥よりも腺外症状の発現から診断に至った例も多数あった。一方で、高齢者例では口腔乾燥が主訴であることが多く、口唇生検病理像およびMRS所見でも萎縮が認められる所見が散見された。このことより、SSによる唾液減少はリンパ球浸潤が長期にわたることにより生じる唾液腺の萎縮、線維化、脂肪変性などの退行性変化が原因で、このような変化は早期には起こりにくいことが考えられた。これは、若年者のSSにおける自覚症状および刺激唾液量での乾燥所見の乏しさからも示唆された。

今後、口腔乾燥症の認知度の広がりとともに、高齢者の口腔乾燥例においてSSの可能性がある症例

が増加すると思われ、口腔内診査において、より正確な口腔乾燥所見が得られ、かつ高齢者にも負担の少ない診査法が必要となる。その一つとしてMRSを含むMRIは有用な診査方法となり得ると考えられた。

また、若年で発症したSS症例に対しては、病態の進行を抑え唾液腺の分泌機能低下を防ぐ治療の確立が必要になると考えている。そのためにも若年例の唾液腺炎の経過をたどり加齢による経時的変化を解明するだけでなく、多彩な症状をもたらす自己免疫疾患としてのSSの病態と唾液腺炎との関連を解明することも必要になってくると考えられた。

結 語

シェーグレン症候群における唾液腺炎への加齢の関与を明らかにするために、当院においてSSと診断された27例のSS診断時に行った、刺激唾液分泌量、口唇生検病理像、MRS所見と年齢との相関を解析した。

年齢との相関では、サクソテスト値、MRS所見との間には有意差は認められなかったが、口唇腺病理像において陰性群で年齢が有意に高かった。病型による分類では、年齢における有意差は認められなかったものの、若年群で腺外症状のある例が多く認められた。これらのことより、シェーグレン症候群による唾液腺病変の進行は必ずしも加齢に伴うものではなく、免疫学的変化や環境因子など複数の病態修飾因子が関与することが考えられた。

謝 辞

シェーグレン外来を通じて御指導・御協力をいただいた北海道大学医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学分野・第2内科の片岡 浩先生・小池隆夫先生をはじめとする第2内科膠原病グループの先生方にこの場を借りて御礼を申し上げます。

本研究の一部は科学研究費(20791367,H20-21年度)の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Fox, R. I.: Sjögren's syndrome, *Lancet*, **366**: 321~331, 2005.
- 2) 若井建志: シェーグレン症候群・成人ステイラ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年度研究事業集, p. 34~40, 1995.
- 3) Moutsopoulos, H.M., Webber, B.L., Vlagopoulos, T. P., Chused, T.M. and Decker, J.L.: Differences in the

- clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis, *Am. J. Med.*, **66** : 733~736, 1979.
- 4) Moutsopoulos, H.M., Mann, D.L., Johnson, A.H. and Chused, T.M. : Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome, *N. Engl. J. Med.*, **301** : 761~763, 1979.
- 5) Skopouli, F.N., Dafni, U., Ioannidis, J.P. and Moutsopoulos, H.M. : Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome, *Semin. Arthritis Rheum.*, **29** : 296~304, 2000.
- 6) Youinou, P. : Sjögren's syndrome : a quintessential B cell-induced autoimmune disease, *Joint Bone Spine*, **75** : 1~2, 2008.
- 7) Youinou, P., Taher, T.E., Pers, J.O., Mageed, R.A. and Renaudineau, Y. : B lymphocyte cytokines and rheumatic autoimmune disease, *Arthritis Rheum.*, **60** : 1873~1880, 2009.
- 8) Stott, D.L., Hiepe, F., Hummel, M., Steinhäuser, G. and Berek, C. : Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, *J. Clin. Invest.*, **102** : 938~946, 1998.
- 9) Larsson, A., Bredberg, A., Henriksson, G., Manthorpe, R. and Sallmyr, A. : Immunohistochemistry of the B-cell component in lower lip salivary glands of Sjögren's syndrome and healthy subjects, *Scand. J. Immunol.*, **61** : 98~107, 2005.
- 10) Pers, J.O., Le, Pottier, L., Devauchelle, V., Saraux, A. and Youinou, P. : B lymphocytes in Sjögren's syndrome, *Rev. Med. Interne.*, **29** : 1000~1006, 2008.
- 11) Diss, T.C., Wotherspoon, A.C., Speight, P., Pan, L. and Isaacson, P.G. : B-cell monoclonality, Epstein Barr virus, and t (14 : 18) in myoepithelial sialadenitis and low-grade B-cell MALT lymphoma of the parotid gland, *Am. J. Surg. Pathol.*, **19** : 531~536, 1995.
- 12) Sugai, S., Saito, I., Masaki, Y., Takeshita, S., Shimizu, S., Tachibana, J. and Miyasaka, N. : Rearrangement of the rheumatoid factor-related germline gene Vg and bcl-2 expression in lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **72** : 181~186, 1994.
- 13) Jonsson, R., Moen, K., Vestreim, D. and Szodoray, P. : Current issues in Sjögren's syndrome, *Oral Dis.*, **8** : 130~140, 2002.
- 14) 中川靖子, 片岡 浩, 保田晋助, 深江 淳, 堀田哲也, 瀧美達也, 柏崎晴彦, 小池隆夫, 井上農夫男 : シェーグレン症候群の B 細胞における転写因子 E2A・Id3 の発現異常, *北海道歯誌*, **28** : 27~35, 2007.
- 15) Fujibayashi, T., Sugai, S., Miyasaka, N., Hayashi, Y. and Tsubota, K. : Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999) : availability and validity, *Mod. Rheumatol.*, **14** : 425~434, 2004.
- 16) Tonami, H., Ogawa, Y., Matoba, M., Kuginuki, Y., Yokota, H., Higashi, K., Okimura, T., Yamamoto, I. and Sugai, S. : MR sialography in patients with Sjögren syndrome, *AJNR*, **19** : 1199~1203, 1998.
- 17) 山本 健, 山近重生, 今村武浩, 木森久人, 塩原康弘, 千代情路, 森戸光彦, 山口健一, 長島弘征, 山田浩之, 斎藤一郎, 中川洋一 : ドライマウスにおける加齢の関与, *老年歯学*, **22** : 106~112, 2007.
- 18) 伊藤加代子, 竹石英之, 浅妻真澄, 渡部 守, 船山さおり, 五十嵐敦子, 野村修一, 山田好秋 : くちのかわき (ドライマウス) 外来における初診患者の臨床統計的検討, *新潟歯学*, **34** : 59~61, 2004.
- 19) Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H.M., Alexander, E.L., Carsons, S.E., Daniels, T. E., Fox, P.C., Fox, R.I., Kassan, S.S., Pillemer, S.R., Talal, N. and Weisman, M.H. : Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group, *Ann. Rheum. Dis.*, **61** : 554~558, 2002.
- 20) Seror, R., Mariette, X., Bowman, S., Baron, G., Gottenberg, J.E., Boostma, H., Theander, E., Tzioufas, A., Vitali, C. and Ravaud, P. : Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjögren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, *Arthritis Care Res.*, **62** : 551~558, 2010.
- 21) Campar, A. and Isenberg, D.A. : Primary Sjogren's syndrome activity and damage indices comparison, *Eur. J. Clin. Invest.*, **40** : 636~644, 2010.
- 22) Lomas, D.J., Carroll, N.R., Johnson, G., Antoun, N.M. and Freer, C.E. : MR sialography. Work in progress, *Radiology*, **200** : 129~133, 1996.
- 23) Izumi, M., Eguchi, K., Ohki, M., Uetani, M., Hayashi, K., Kita, M., Nagataki, S. and Nakamura, T. : MR imaging of the parotid gland in Sjögren's syndrome : a proposal for new diagnostic criteria, *AJR*, **166** : 1483~1487, 1996.
- 24) Izumi, M., Eguchi, K., Nakamura, H., Nagataki, S. and Nakamura, T. : Premature fat deposition in the salivary glands associated with Sjögren syndrome : MR and CT evidence, *AJNR*, **18** : 951~958, 1997.
- 25) Weiskopf, D., Weinberger, B. and Grubek-Loebenstein B. : The aging of the immune system. *Transpl. Int.*, **22** : 1041~1050, 2009.
- 26) Miller, R.A. : The aging immune system : primer and prospectus, *Science*, **273** : 70~74, 1996.
- 27) Lazuardi, L., Jenewein, B., Wolf, A.M., Pfister, G., Tzankov, A. and Grubek-Loebenstein, B. : Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes, *Immunology*, **114** : 37~43, 2005.
- 28) 柴田健一郎 : 自然免疫の加齢変化, *老年歯学*, **22** : 76~82, 2007.
- 29) Ishikawa, A., Tanaka, M., Ogawa, T. and Takagi, M. : Histometrical study of age changes of the arteries in autopsied submandibular glands, and

- relation with age changes of the glands, *Oral Med. Pathol.*, **8** : 105~115, 2003.
- 30) Maue, A.C. and Haynes, L. : CD4 + T cells and immunosenescence—a mini-review, *Gerontology*, **55** : 491~495, 2009.
- 31) Halse, A., Wahren-Herlenius, M. and Jonsson, R. : Ro/SS-A- and La/SS-B-reactive B lymphocytes in peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome, *Clin. Exp. Immunol.*, **115** : 208~213, 1999.
- 32) Porola, P., Laine, M., Virkki, L., Poduval, P. and Kontinen, Y.T. : The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1108** : 426~432, 2007.

Relationships between Salivary Gland Destruction and Aging in Patients with Sjögren's Syndrome

Yasuko Nakagawa^{1,2,3)}, Haruhiko Kashiwazaki¹⁾, Kazutaka Okada¹⁾
Takae Matsushita¹⁾, Akemi Matsuda³⁾ and Nobuo Inoue¹⁾

¹⁾Department of Gerodontology, Division of Oral Health Science,
Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University

²⁾Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine

³⁾JR Sapporo Hospital, Department of Dentistry and Oral Surgery

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disorder characterized by serious lymphocytic infiltration into the lacrimal and salivary glands. This chronic inflammatory process leads to diminished function of the glands, resulting in the symptoms of dry eyes or dry mouth. In this study, we examined the relationships between salivary gland destruction and aging in patients with SS.

The subjects were 27 patients referred to the Department of Medicine II in Hokkaido University Hospital for evaluation of xerostomia from 2005 to 2009 (24 females and 3 males, mean age 50.1 years, age range 17~75). All patients satisfied at least two of the four items in the 1999 revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome. The diagnostic methods were Saxon test, magnetic resonance sialography (MRS) of parotid glands and a labial salivary gland biopsy.

There was a significant negative correlation between aging and the severity of the histopathological findings of the labial salivary glands ($p=0.017$). The histopathological grading of the labial salivary glands was lower with aging. However, aging did not correlate with the salivary volume assessed by the Saxon test or the stage of MRS score.

These results suggest that the progression of salivary gland destruction in SS is not necessarily associated with aging but also with other factors, such as immunological changes or environmental factors.

Key words : Sjögren's syndrome, xerostomia, sialoadenitis, aging

編集後記

我が国は世界でも類を見ない超高齢社会となり、高齢者にみられる口腔症状も齶蝕や歯周病だけでなく、味覚異常や舌痛症、口腔乾燥症など、これまでの医療の現場で遭遇することの少なかった症状が増えてきている。これは、高齢者の日常生活動作や服用薬剤等の影響も大きいと考えられ、単に口腔内だけの問題として捉えることができなくなってきたといえる。とくに、誤嚥性肺炎が口腔清掃状態や嚥下機能とも関連していることが知られるようになり、また、ドライマウスも嚥下機能の低下に関連している可能性が高いことが示唆されるようになった。

本研究事業では、高齢者のドライマウスの実態調査と標準的ケア指針の策定を目的に、平成 22 年度から 3 年計画で総合的研究を開始した。今年度は 1 年目でもあり、実態調査を中心に研究を進めて、リスク要因の解析を進めることができた。これらの結果を次年度以降に活かして、研究を遂行していくことで、今後の医療体制のあり方についても貢献できたらと考えている。

この編集後記を書いているときにも、東日本大震災に関するニュースが耳に飛び込んでくる。被災者の方々の状況を拝見すると、大変な心労であると思われる。本研究事業の研究分担者や研究協力者にも被災された方や復興支援に関わられている方がいることを聞いて、身近に感じている。被災された方々に、心よりお見舞い申し上げます。

最後になりましたが、本研究事業にご協力いただきました関係各位の皆様方、ならびにご助言をいただきました皆様方に深謝申し上げます。

研究代表者 柿木 保明（九州歯科大学教授）

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者のドライマウスの実態調査及び標準的ケア指針の策定に関する研究

平成 22 年度総括・分担研究報告書

発行日 平成 23 年 3 月 31 日

発行者 研究代表者 柿木保明(九州歯科大学 教授)
事務局 〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1
九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野
TEL(093)582-1131 FAX(093)285-3074

