

## 特別講演

## Sjögren 症候群, Mikulicz 病および

## その周辺疾患をめぐる問題点

今野 昭義\* 伊藤 永子\* 岡本 美孝\*

## I. はじめに

Sjögren 症候群, Mikulicz 病は共に古くから多くの研究者の興味をひきつけてきた疾患ではあるが, 臨床所見および組織像の解釈, 診断基準, 治療法, 両者の本態的な違い, 周辺疾患との関連において, 今日でも検討すべき多くの問題が残されている。

本稿では過去12年間に秋田大学医学部耳鼻咽喉科唾液腺外来において経験した Sjögren 症候群, Mikulicz 病および周辺疾患をもとに, これら唾液腺疾患をめぐる問題点を臨床的に, また光顕および電顕組織学的に整理してみたい。

## II. Sjögren 症候群

## 1. Sjögren 症候群の診断をめぐる問題点

## —subclinical Sjögren 症候群と成人慢性耳下腺炎—

Sjögren 症候群は外分泌を広範囲におかす自己免疫疾患であり, 口内乾燥, 乾燥性角結膜炎に関節リウマチまたは他の膠原病の合併を三大主徴とする。本症は中年女性の疾患とされるが, 著者が千葉大学(昭和37~44年)および秋田大学(昭和48~59年)で経験した Sjögren 症候群65例のうち, 反復性耳下腺腫脹を伴った41症例を対象として, その初発年齢を検討すると, 10歳代, 20歳代に初発する症例も少なくはない(表1)。しかし, 10歳代, 20歳代の本症において口内乾燥感を自覚する症例は少なく, 発症後, 本症の典型的な症状がそろうまでには長期の経過をとるものと考えられる。

表2に従来の Vanselow<sup>1)</sup> および Block<sup>2)</sup> による本症の診断基準, 表3に厚生省 Sjögren 病研究班による診断基準<sup>3)</sup>を示す。本症を症候群としてとらえ, 典型的な症状が完成した症例のみを対象とすると, 以上の診断基準で本症の診断は容易である。

しかし, 本症には唾液腺, 涙腺の病変の程度に依じて, 口内乾燥感を自覚するに至らない種々の程度の分泌障害を示す症例も多いはずである。我々はこれらのいわゆる subclinical Sjögren 症候群をも包括し診断するために昭和45年以来, 表4に示す診断基準を用いてきた<sup>4)</sup>。昭和48から59年までの12年間に秋田大学医学部耳鼻咽喉科外来を受診した Sjögren 症候群症例は28例であり, うち24例は definite Sjögren 症候群, 7例は probable Sjögren 症候群であった。唾液分泌障害は28例中25例で, 乾燥性角膜炎の所見は26例で認められた(表5)。

口内乾燥症状, 唾液分泌障害, 眼症状および乾燥性角結膜炎の所見はないが典型的な唾影像所見と免疫血清学的異常(血沈値亢進, IgG, IgM 値上昇, RA 陽性)のために probable Sjögren 症候群とされた2例および口内乾燥症状, 唾液分泌障害, 眼症状はないが RA 陽性, 膠原病の合併, 典型的な唾影像, 乾燥性角結膜炎の存在から definite Sjögren 症候群とされた1例の合計3例は厚生省 Sjögren 病研究班の診断基準では Sjögren 症候群から除外されることになる。

Probable Sjögren 症候群と診断された症例が将来典型的な Sjögren 症候群に進展するか否かは確言できないが, 反復性耳下腺炎で初発した Sjögren 症候群症例の病歴を検討すると, 反復性耳

\* 秋田大学医学部耳鼻咽喉科

表 1 Sjögren 症候群における反復性耳下腺腫脹の初発年齢 (1962~1969および1973~1984)

年齢 (歳)	1	3	5	10	20	30	40	50	60
男	0	0	0	0	1	0	0	0	0
女	0	0	0	1	9	2	11	13	5

表 2 Sjögren 症候群の診断基準

## ○BLOCK (1965)

- 1) 乾燥性角結膜炎
  - 2) 口内乾燥症
  - 3) リウマチ性関節炎
- 3症状の内2つ, 特に前2者が揃えば S. S.

## ○VANSELOW (1963)

## Major Criteria

- 1) リウマチ性関節炎の客観的所見
- 2) 乾燥角結膜炎の客観的所見
- 3) 耳下腺または顎下腺腫脹の客観的所見

## Minor Criteria

- 1) リウマチ性関節炎の病歴
  - 2) 耳下腺・顎下腺腫脹の病歴
  - 3) 口内乾燥症の自覚的, 他覚的所見
  - 4) 乾燥感・発赤・熱感
- Major criteria 3つを Definite S. S.  
Major criteria 2つを Probable S. S.  
Major criteria 1つ, Minor criteria  
2つ以上を Possible S. S.

下腺腫脹発症後5~10年を経て, 口内乾燥症状, 眼症状が出現した症例は少なくない. Subclinical Sjögren 症候群の診断に際して最も問題となるのは成人慢性耳下腺炎症例との鑑別である. 成人慢性耳下腺炎は主に唾影像所見から①腺全体に分布する点状陰影を認める唾液管末端拡張症(図1), ②両側主導管に著明な対称性の拡張像を認め, 腺の炎症性変化は組織学的にみても強くない唾液管拡張症(図2), ③唾影像で導管系には明らかな異常所見を認めない狭義の慢性耳下腺炎, に分けることができる. 過去12年間に当科にて経験した成人慢性耳下腺炎症例を表6に示す. これらは成人以降に発症したものであり, 小児期における反復性耳下腺炎が成人慢性耳下腺炎に移行したものはない. 15歳以降には通常臨床症状は消失する小児反復性耳下腺炎(小児唾液管末端拡張症および慢

表 3 Sjögren 症候群診断基準 (厚生省シェーグレン病調査研究班)

## &lt;確実例&gt;

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎を認めること(注-1)
2. 涙腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見(注-2)を認めること
3. 唾液腺管造影に特異的な異常所見(注-3)を認めること

以上3項目のうち, 1項目以上が認められた場合

## &lt;疑い例&gt;

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎が疑われること(注-4)
2. 唾液腺分泌機能低下(ガム試験が10分間に10ml以下)を認めること
3. 反復性または慢性に経過し, ほかに原因を求め得ない唾液腺腫脹

以上3の項目のうち, 1項目以上が認められた場合

## &lt;注釈&gt;

注-1: ローゼベンガル試験(+)以上で, かつシャーマー試験10mm以下, または蛍光色素試験(+)を認めること

注-2: 小葉内導管周囲に50個以上の単核細胞の浸潤が, 同一小葉内に少なくとも1カ所以上認められること

注-3: 直径1mm以上の大小不同の点状・斑状陰影が腺内にびまん性に認められること

注-4: ローゼベンガル試験(+)で, かつシャーマー試験10mm以下, または蛍光色素試験(+)を認めること

表 4 Sjögren 症候群の診断基準

- 1) リウマチ性関節炎または他の膠原病
- 1') またはリウマチ因子陽性, IgG, IgM 値増加等の免疫血清学的所見
- 2) 唾液分泌減少(sialometry)
- 2') または両側耳下腺, 顎下腺同時に認められる唾影像の変化
- 3) 乾燥性角結膜炎

(ROSE-BENGAL test, Schimer-test)

以上の所見の内, 3つ揃っている症例を definite S. S., 2つ揃っている症例を probable S. S. とする.

今野・北村(1970)

性耳下腺炎)とは異なつた疾患であろうと考えられる. 導管系に著明な変化を認める成人唾液管末端拡張症および唾液管拡張症には明らかな性差が

表 5 Sjögren 症候群症例にみられる異常所見の出現頻度 (1973~1984)

	唾液分泌異常	涙液分泌異常	免疫血清学的異常	唾 影 像	症 例 数
definite S. S	+	+	+	+	24
probable S.S	+	+	-	+	4
	-	+	+	+	1
	-	-	+	+	2

みられ、全例女性である。これは Sjögren 症候群にみられる性差と一致する。

狭義の慢性耳下腺炎においても唾液管末端拡張症、唾液管拡張症ほどではないが発症頻度に性差がみられ、また疾患の経過にも男性と女性で差が認められる。すなわち、治療後の経過を観察すると男性症例では3年以内に症状はほぼ完全に消失しているが、女性症例では5~10年後にも症状が

図 1 唾液管末端拡張症の唾影像  
腺全体に分布する点状陰影を認める。

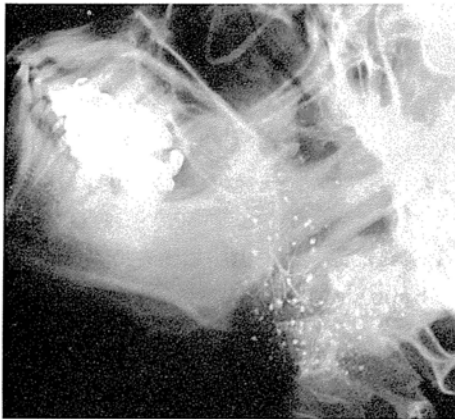
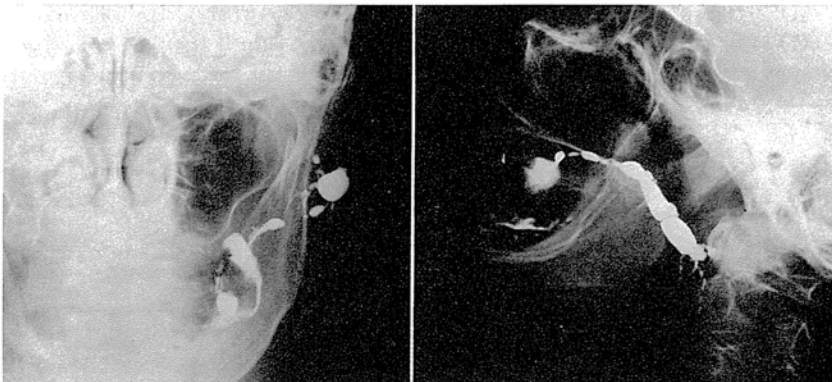


図 2 唾液管拡張症の唾影像  
両側主導管に对称性の著明な拡張像を認める。



持続するものまたは一過性ではあるが高度の血沈値亢進と耳下腺腫脹の時期に一致して関節痛を訴え、病巣感染の関与が示唆されるものもある。

成人女性にみられる唾液管末端拡張症は表4の possible Sjögren 症候群に含まれ、Sjögren 症候群との本態上の違いについて問題が残る。しかし表6に示す唾液管末端拡張症症例を対象として5~10年間の経過を追跡してみると、これらの症例が時間の経過と共に probable または definite Sjögren 症候群の診断基準を満たす他の異常所見を合併するに至った症例はない。Blatt<sup>5)</sup> は成人慢性耳下腺炎と Sjögren 症候群を病因的に一連の疾患と考えている。確かに成人唾液管末端拡張症は

表 6 Sjögren 症候群および成人慢性耳下腺症例にみられる性差 (1973~1984)

	男	女	計
Sjögren	0	28	28
慢性耳下腺炎	9	24	33
慢性耳下腺炎 (狭義)	9	16	25
唾液腺末端拡張症 (Sialoangiectasis)	0	4	4
唾液管拡張症 (Sialodochitis)	0	4	4

subclinical Sjögren 症候群にみられる典型的な性差、唾影像および組織像を伴うことから、本症の発症過程の少なくとも一部では Sjögren 症候群と共通の因子の影響を受けていると考えられるが本態的には Sjögren 症候群とは異なつた疾患である。

これまで我々の臨床において Sjögren 症候群の診断上、最も問題となつた症例は Mikulicz 病の中の一部の症例（後述の Mikulicz 病第1症例）である。Mikulicz 病および Mikulicz 症候群症例においては基礎疾患が何であれ、小唾液腺を含めて唾液腺が広範囲に侵されると高度の唾液分泌障害、口内乾燥症状が認められることがある。

さらに Mikulicz 病の一部では経過中に RA 陽性化、血清 IgG 値上昇、血沈値亢進などの免疫血清学的異常所見を伴う症例があり、これらの症例は表2～4に示す Sjögren 症候群の診断基準を満たすことになる。しかしこれらの Mikulicz 病および Mikulicz 症候群症例においては Sjögren 症候群にみられる典型的な唾影像が認められることはない。稀ではあるが文献的には Sjögren 症候群においても両側耳下腺、顎下腺、涙腺の持続性腫脹がみられることがあり、これらと Mikulicz 病との鑑別には唾影像が参考になる。

## 2. Sjögren 症候群にみられる唾影像と臨床像との相関

Sjögren 症候群にみられる唾影像は腺全体に分布する点状陰影を伴うもの（A型、図3A）、腺全体の導管系にび慢性漏洩像を認めるもの（C型、

図3B）、点状陰影と漏洩像が混在するもの（B型、図3C）の3つの型に分けることができる。唾影像上の病変は両側耳下腺、顎下腺に同時に認められるが、顎下腺に認められる変化は常に漏洩像であり、点状陰影がみられることはない（図3A）。A型唾影像は反復性耳下腺腫脹を伴う症例にみられ、発症年齢の多くは15～30歳であり、唾影像および組織像からは成人唾液管末端拡張症との鑑別が困難である。C型は反復性耳下腺腫脹を伴わず、35歳以降に唾液分泌障害で初発する症例にみられることが多い。C型唾影像は他の唾液腺疾患においてみられることはなく、本症に特異的な変化である。漏洩像は腺および導管系が高度に変性消失している唾液腺に造影剤を定量注入することにより、過剰の造影剤が導管系より漏出したものである。しかし同じように腺および導管系が消失する中年女性にみられる唾液腺萎縮症候群においては定量注入法によつて同じ漏洩像が認められることはない。本症にみられる漏洩像は本症に特異的な導管系の脆弱化に大きい原因があると思われる。A型唾影像にみられる点状陰影は末梢導管終末と連続した囊状拡張腔の存在による。顎下腺において点状陰影が認められないのは、顎下腺では病変の経過と共に間質に結合組織増殖が起こり、末梢導管の囊状拡張は成立し難いためである。

## 3. Sjögren 症候群の組織像をめぐる問題点

### 1) Sjögren 症候群における唾液腺試験切除

Sjögren 症候群の臨床診断のために唾液腺組織検査は必須ではない。多くの subclinical Sjögren

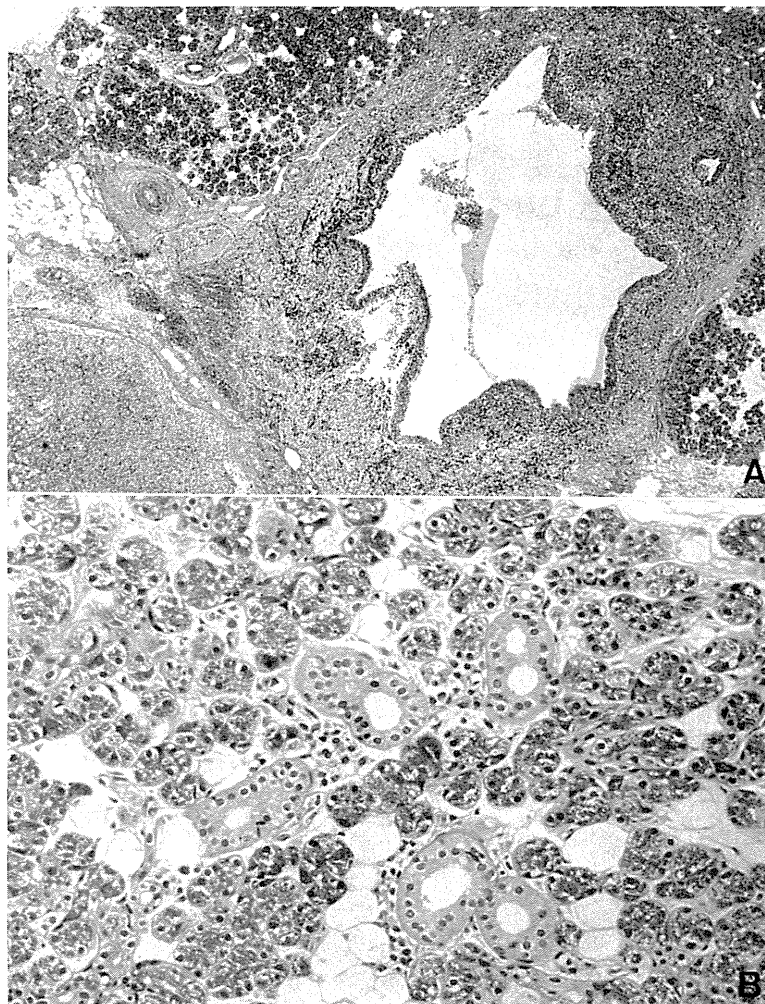
図3 Sjögren 症候群の唾影像

- A) 腺全体に分布する点状陰影を認める。唾液管末端拡張症との唾影像上および組織学的な鑑別は不可能である（A型）。  
 B) 点状陰影と漏洩像が混在する（B型）。  
 C) 腺全体の導管系にび慢性漏洩像を認める（C型）。



図 4 Sjögren 症候群耳下腺の組織像

- A) 病変の小葉差が大きく、嚢状拡張腔が右 $\frac{1}{2}$ を占める。小円形細胞浸潤、腺胞変性消失が著明な、右下の病変高度な腺小葉に隣接して、左上に病変軽度な腺小葉を認める (HE 染色,  $\times 10$ )。
- B) 病変軽度な腺小葉の拡大像。(HE 染色,  $\times 64$ )

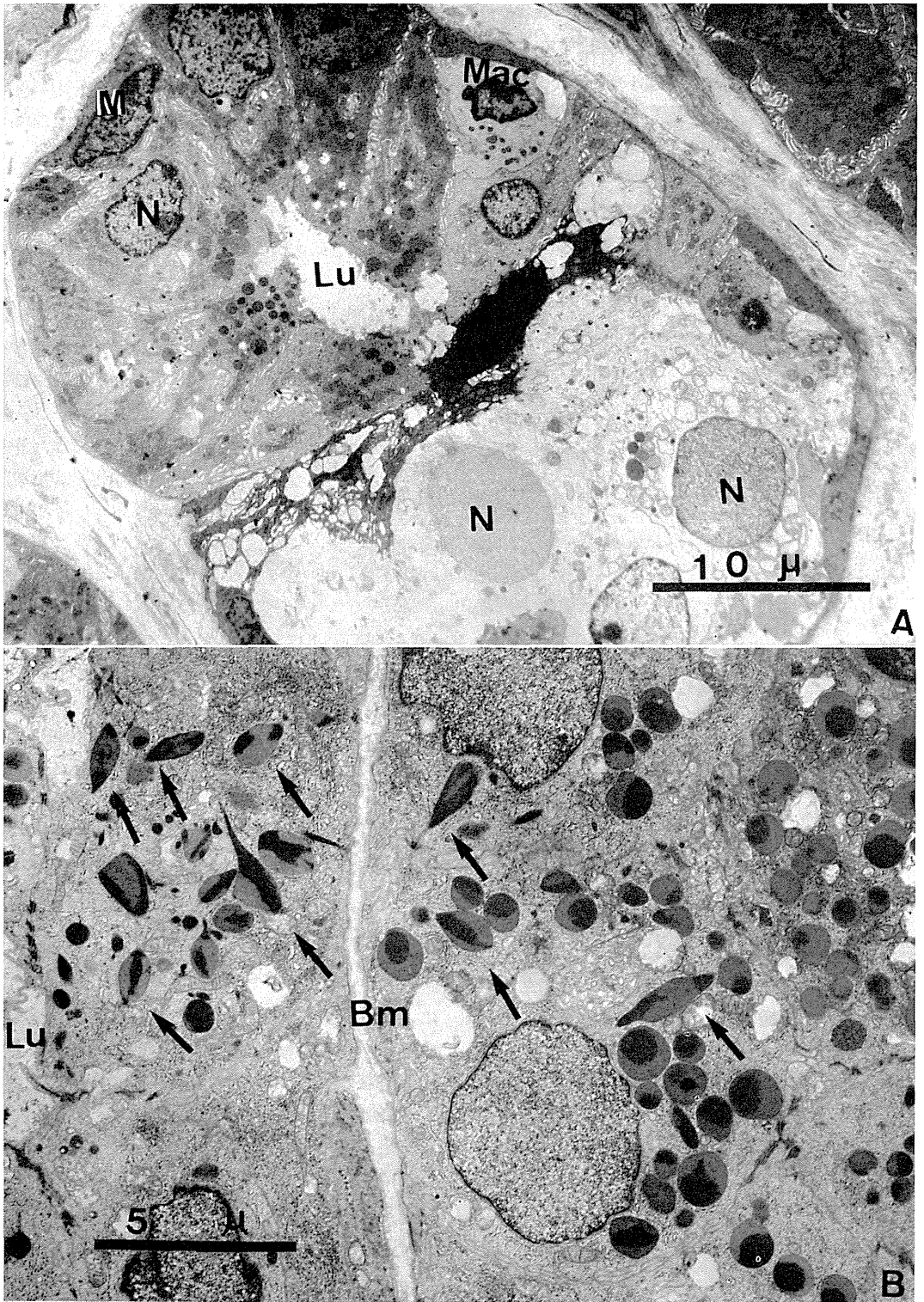


症候群症例では組織像から成人慢性耳下腺炎との鑑別は困難であり、また乾燥症状が明らかな典型的な症例においては、病理組織学的に特異的な所見は認められるが、先に示した診断基準のみから本症の診断は可能である。しかし高度の唾液分泌障害を訴える他の疾患、特に中年女性に好発する原因不明の唾液腺萎縮症との鑑別のために組織検査を必要とすることがある。また Sjögren 症候群症例の治療法および将来の臨床経過を予測するためには、唾液腺の病変の程度（腺萎縮、変性の程度、残存腺の状態、細胞浸潤の程度）を試験切除

によつて把握しておく必要がある。

近年一般的には小唾液腺（口唇粘膜）の試験切除が行なわれているが、細胞浸潤の程度だけでなく、治療により回復可能な腺胞細胞残存の程度、脂肪組織増殖の程度、導管系病変の程度を知るためには耳下腺試験切除によつてより多くの情報を得ることができる。Sjögren 症候群の組織像は教科書的にはいわゆる筋上皮島の増殖を特長とするが、典型的な筋上皮島が認められる症例は病変高度な症例に限られる。唾液腺病変の程度に応じて本症の組織像は多彩である。

図 5



## 2) 組織像と臨床像との相関

同一症例においても耳下腺の部位によつて病変の程度はさまざまであり、細胞浸潤、腺胞変性、消失が著明な病変高度の腺小葉に隣接して、病変軽度な腺小葉がしばしば存在する(図4A, B)。病変の強い小葉における腺胞細胞は光顕的には正常にみえても、電顕的には種々の程度の変性過程にある(図5A)。一方病変軽度な腺小葉における腺胞細胞は電顕的にみると、細胞の変性の程度は軽度であるが、原形質内には種々の異常な形態を示す分泌顆粒が認められる。形態学的には明らかな細胞構造の破壊を示すまでは至らなくても、腺細胞における蛋白合成が障害されているものと考えられる(図5B)。Sjögren 症候群における唾液分泌能が治療により、または時期により大きく変化することがあるが、これは腺の再生によるよりも、これら可逆的な状態にある腺細胞の機能回復によるものであろう。しかしおおまかに見れば組織像は臨床像によく一致する。高度の唾液分泌

障害が持続し、反復性耳下腺腫脹がなく、C型唾影像を示す症例の組織像は高度の腺細胞の変性消失と腺実質の脂肪組織による置換を示す。円形細胞浸潤は脂肪組織の間に散在性に残存する拡張した末梢導管周囲に局限して強く認められる(図6)。さらに腺、末梢導管の変性が進行し、残存する末梢導管上皮細胞が完全に消失すると、いずれ唾液腺における円形細胞浸潤も消失し、中年女性にみられる唾液腺萎縮症との鑑別は少なくとも耳下腺組織像からはいずれ困難になるであろうと思われる症例さえある。

中等度から高度の唾液分泌障害を示し、持続性の、または反復性の耳下腺腫脹を示す症例では腺細胞の変性消失が著明で、間質にび漫性に高度の小円形細胞浸潤を認める。また末梢導管上皮細胞の増殖によるいわゆる筋上皮島の形成(図7A, B)と種々の程度の末梢導管の拡張を認める。持続性耳下腺腫脹を伴う症例では特に小円形細胞浸潤、筋上皮島形成が著明である。

図6 C型唾影像を示す Sjögren 症候群耳下腺の組織像(HE染色,  $\times 64$ )  
腺胞の変性消失と腺実質の脂肪組織による置換を示す。小円形細胞浸潤は、散在性に残存する拡張末梢導管周囲に局限して強くみられる。

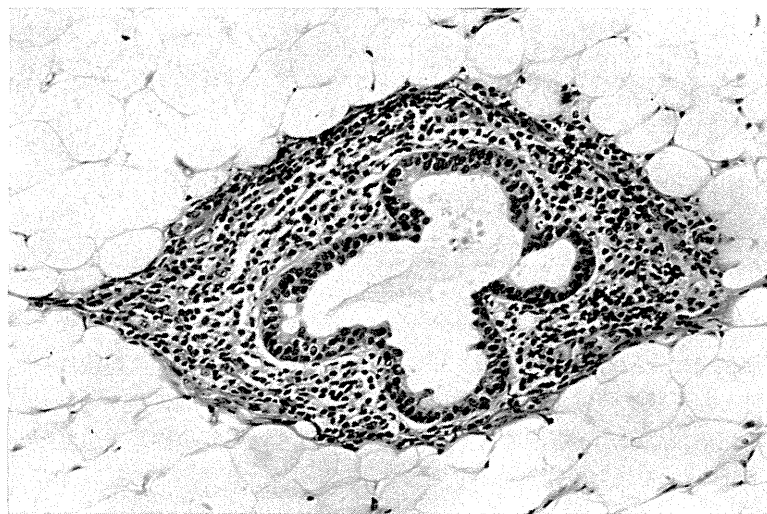
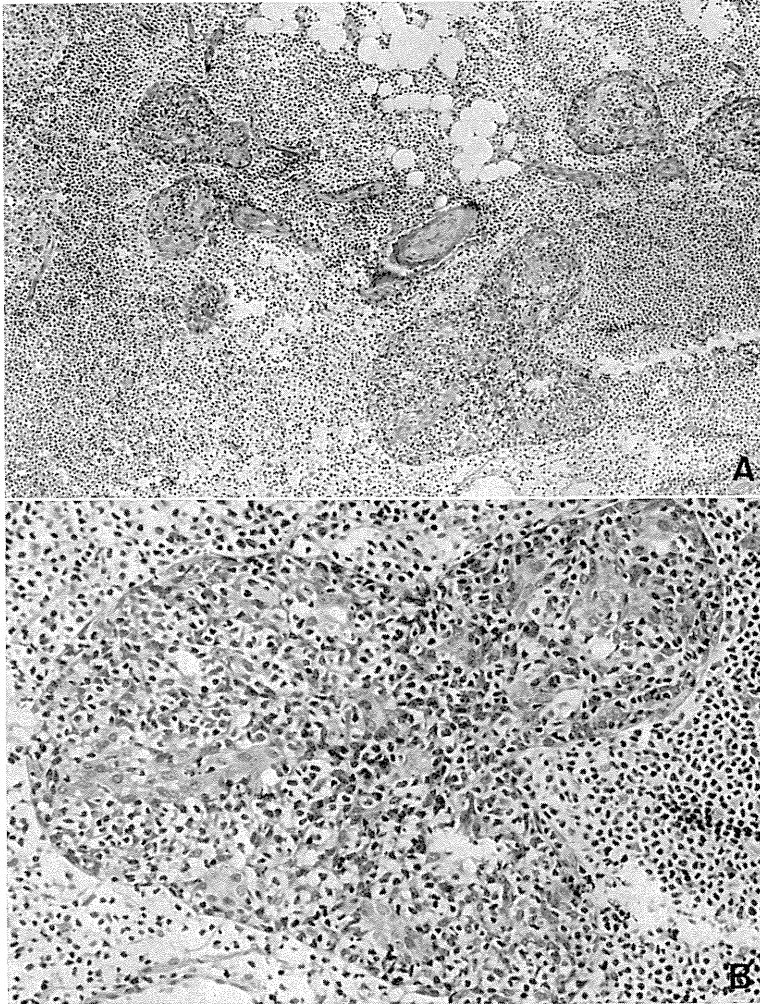


図5 Sjögren 症候群耳下腺の電顕像

- A) 病変の強い腺小葉における残存腺胞を示す。腺細胞の変性および壊死(↑)は腺胞の右下 $1/2$ で強い。腺細胞と筋上皮細胞の間に大喰細胞の浸入を認める( $\times 3400$ )。  
Lu—拡大した腺胞腔, N—核, M—筋上皮細胞
- B) 病変軽度な腺小葉における腺胞を示す。原形質内には電子密度の高い、しばしば core の変形したラグビーボール状分泌顆粒(↑)を多数認める( $\times 6000$ )。  
Lu—腺胞腔, Bm—基底膜

図 7 持続性耳下腺腫脹を伴う Sjögren 症候群の組織像 (HE 染色)

- A) 腺細胞は小円形細胞浸潤によって置換され、散在性に筋上皮島を認める (×25).  
 B) 拡大像 (×64).



唾液分泌減少は軽度から中等度であり、反復性耳下腺腫脹を伴う症例では末梢導管腔の拡張と、末梢導管終末と連続した嚢状拡張腔を認める。嚢状拡張腔周囲では小円形細胞浸潤と腺胞の変性消失が著明である (図 4 A)。これらの症例にみられ

る反復性耳下腺腫脹は口内常在菌の上行性二次感染によるものであり、嚢状拡張腔の存在が密接に関係する。これは小児または成人唾液管末端拡張症にみられる反復性耳下腺腫脹と同じように、拡張腔における分泌物のうっ滞と分泌障害が上行性

図 8 筋上皮島の電顕像

- A) 筋上皮島は増殖した末梢導管上皮細胞とその間に浸潤した多数の大喰細胞 (Mac) から構成される。上皮細胞は互に desmosome で結合している。上皮細胞間にはしばしば膠原線維様物質の塊 (Co) を認める (×4,000).  
 Lu—小導管腔  
 B) 小導管腔 (Lu) を囲む細胞は比較的立方形を示し、管腔に面する細胞表面には microvilli を認める (×6,600).  
 Mac—大喰細胞



図 8

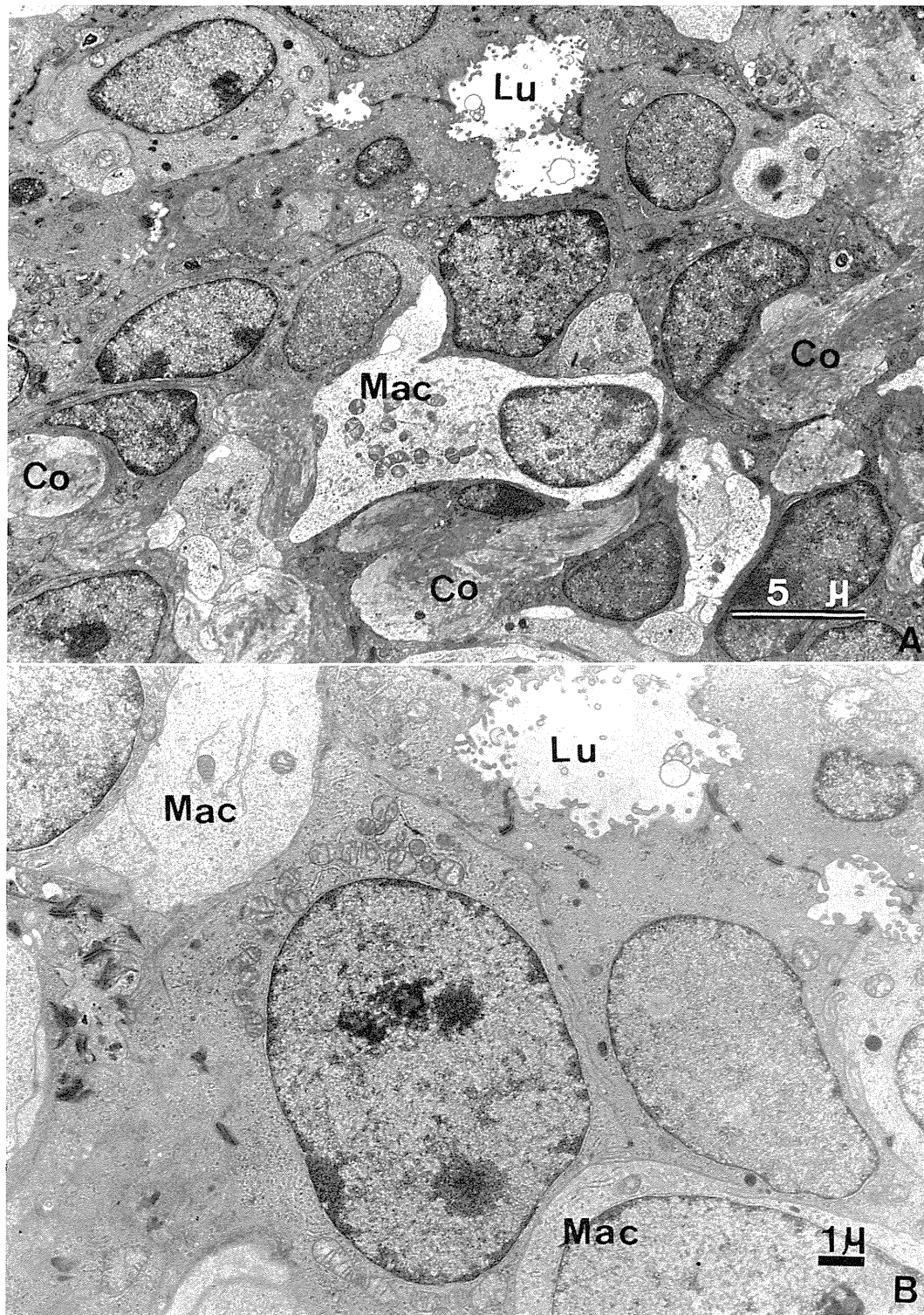
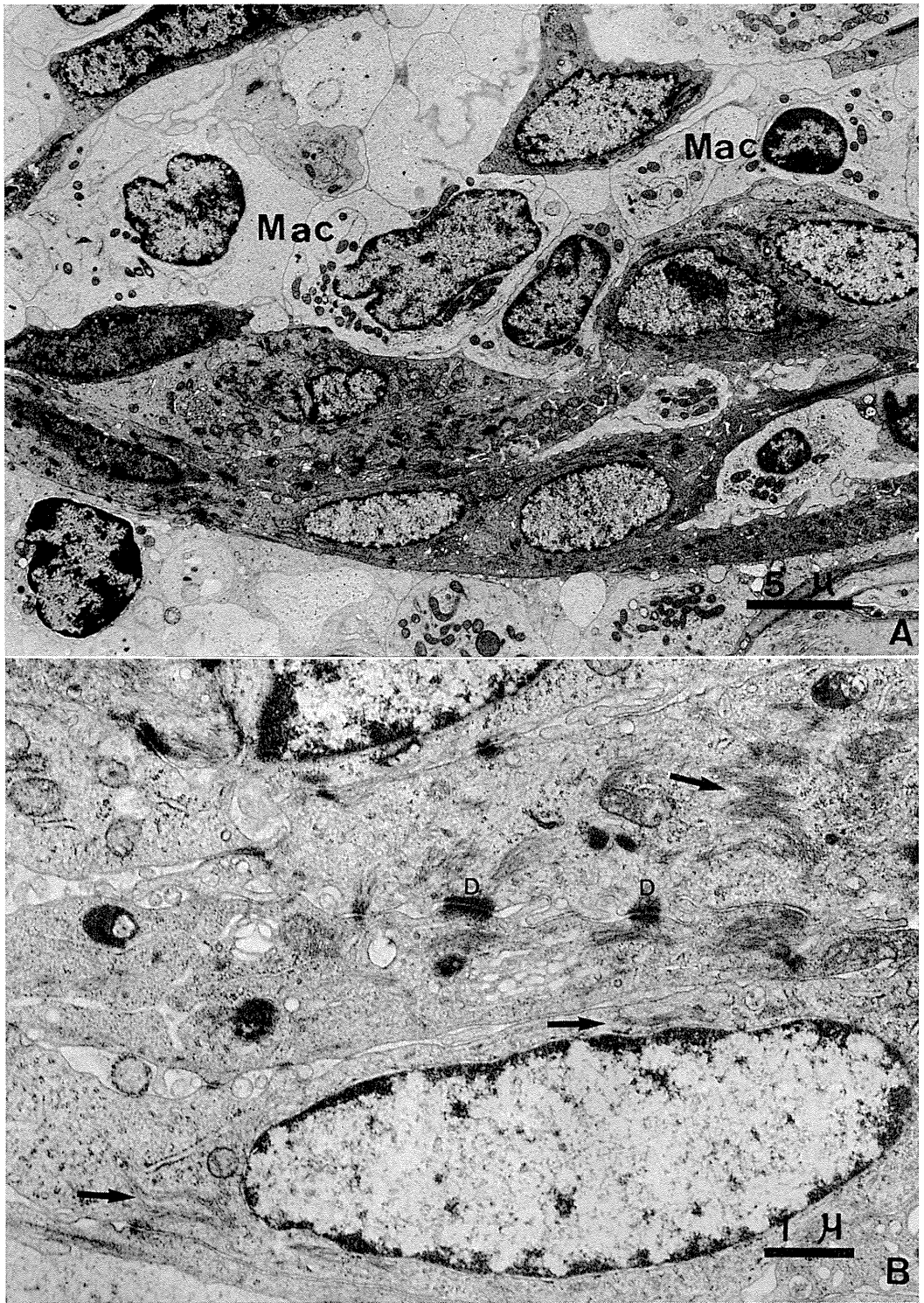


図 9



細菌感染の原因となっている<sup>6)</sup>。

### 3) いわゆる筋上皮島の超微形態

筋上皮島の構成細胞についてはその成立機序とも関連して末梢導管上皮細胞由来か<sup>7)</sup>、または筋上皮細胞由来か<sup>8)</sup>の議論がある。生検標本を2.5% カコジレイド緩衝グルタルアルデヒド液で前固定、1% カコジレイド緩衝オスミウム酸で後固定後にエポキシに包埋し電顕的に観察した。染色は酢酸ウラニウムとクエン酸鉛を用いた2重染色による。電顕的にみると筋上皮島は増殖した上皮細胞の集団とその間に浸潤した多数の大喰細胞から構成される(図8A)。上皮細胞は多数の desmosome で互いに結合している。上皮細胞は多彩な形態を示す細胞からなるが、比較的立方形に近い

細胞と紡錘形、扁平その他複雑な形を持つ細胞に大別される。立方形の細胞はしばしば小導管腔を囲み(図8B)、多くは円形、卵円形または辺縁やや不規則な形の核を持つ。核クロマチンは比較的少なく、円形または卵円形のミトコンドリアと多数の遊離リボゾームを持ち、粗面小胞体、ゴルジ装置の発達は不良である。一方紡錘形、扁平または不規則な形を示す細胞は筋上皮島の辺縁近くに存在し、長円形または卵円形の核を持つ(図9A)。核クロマチンは比較的良く発達しており、原形質内には円形、卵円形のミトコンドリア、ライソゾーム、多数の遊離リボゾームをみる。粗面小胞体、ゴルジ装置の発達は不良であり、原形質内には多数の細線維が束状に集団をなして存在する(図

図10 筋上皮島の電顕像(×40,000)

原形質内に認められる細線維束はしばしば desmosome (D) 周辺の tonofilament から連続性に移行している(↓↓↓)。

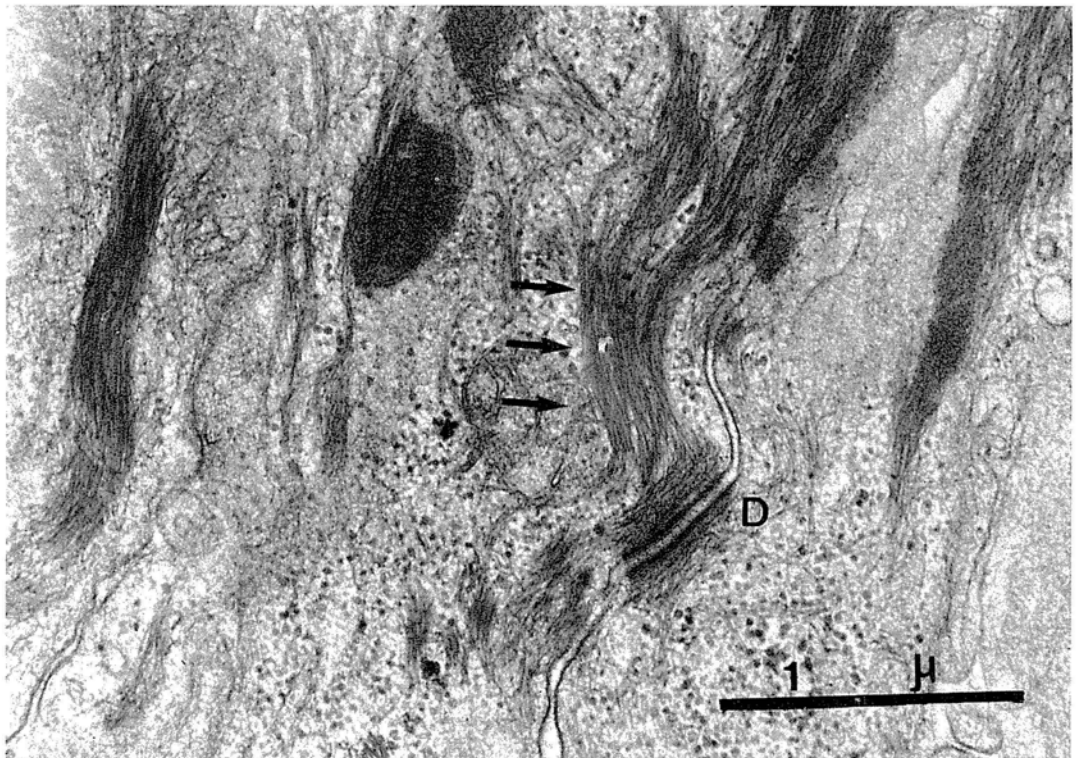
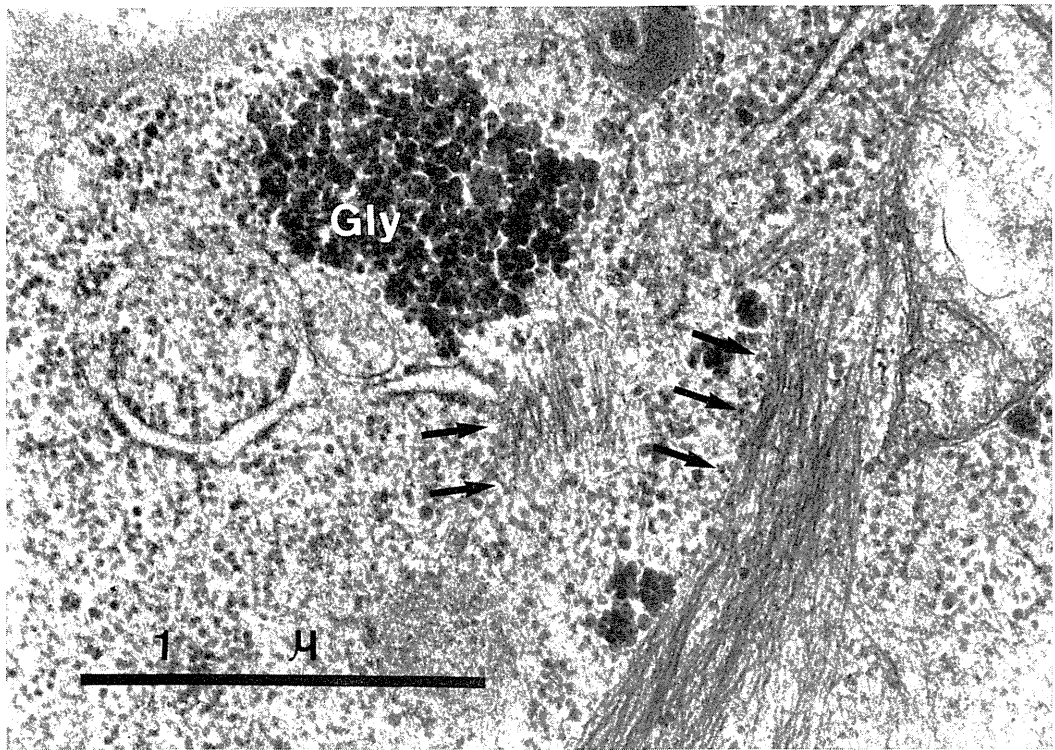


図9 筋上皮島の電顕像

- A) 筋上皮島周辺部には紡錘形、扁平または不規則な形を示す細胞が配列する(×32,00)。Mac—大喰細胞  
 B) 拡大像、原形質内には遊離リボゾーム、ライソゾームの他に多数の細線維が束状に集団(↑)をなして存在する(×13,600)。  
 D—desmosome

図 11 筋上皮島の電顕像 (×53,000)  
筋上皮島の辺縁部細胞原形質に認められた細線維束 (↓ ↓, ↓ ↓ ↓) とグリコーゲン顆粒 (Gly).



9 B).

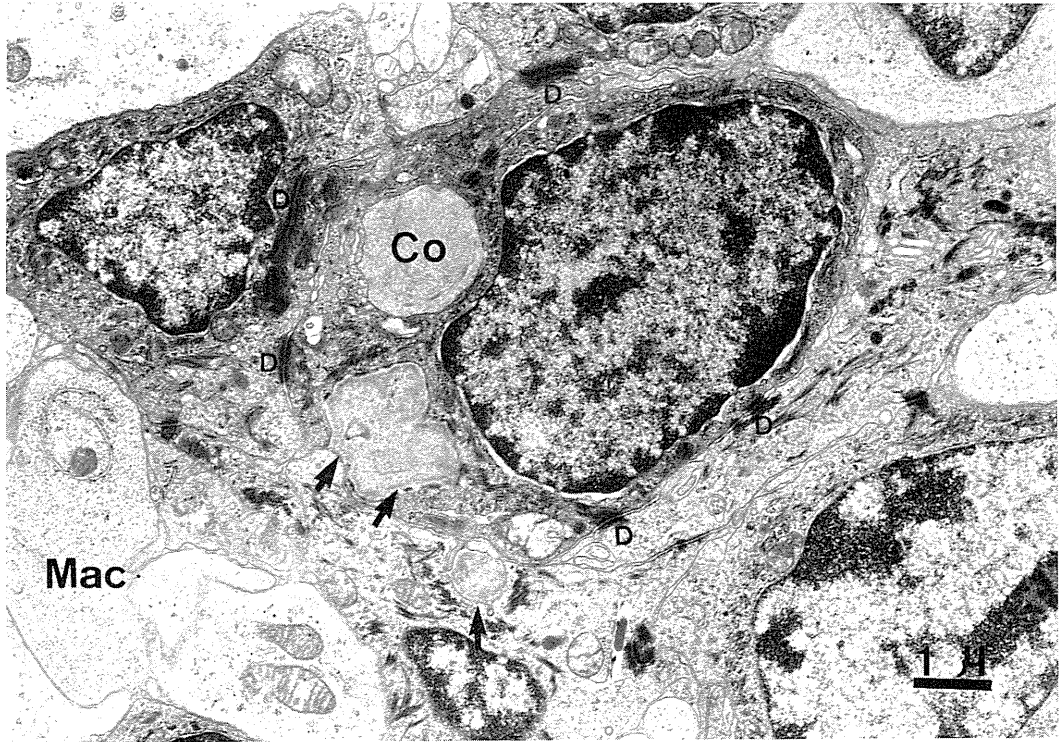
筋上皮細胞における myofilament の形態学的特長は原形質内で細胞の長軸に平行して走行する直径 5 ~ 7 nm の細線維束であり, dense patch を伴うものとされているが, 筋上皮島構成上皮細胞にみられる細線維の多くは以上の myofilament の条件を満たさず, むしろ tonofilament であろうと思われる. しばしば desmosome 周辺の tonofilament との連続または移行が認められる (図 10). 同じ形態を示す細線維は唾液管末端拡張症における嚢状拡張腔を被覆する扁平上皮細胞にも<sup>6)</sup>, また耳下腺組織培養による培養細胞においても認めることができ<sup>9)</sup>, 周囲環境の変化に対する反応として, 増殖末梢導管上皮細胞の原形質内に tonofilament が増したものと考えられる.

確かに一部には myofilament であることを否定できない細線維増殖を伴う細胞もあるが (図 11), 非生理的条件下に増殖した細胞内におけるこれらの細線維が, myofilament であるか否かの確実な鑑別は形態学的には困難である. 上皮細胞

間にはしばしば膠原線維様物質の塊りがみられ (図 12, 13), 一部の上皮細胞では細胞境界が不明瞭のまま, 原形質が基底膜様物質, さらに collagen 様物質に移行する像も認められる (図 13B).

このような唾液腺上皮細胞由来の細胞が基底膜様物質を分泌しつつある像は耳下腺多形性腺腫においては一般的に認められる所見であり<sup>9)</sup>, 多形性腺腫が筋上皮細胞由来か, 末梢導管上皮細胞由来かの議論の元になっている. しかし従来間葉性ムチンといわれた粘液多糖類やコラーゲンが上皮細胞によつても分泌されることが培養細胞によつて確認されており<sup>10,11)</sup>, 正常上皮細胞にみられる基底膜は基底部に位置する上皮細胞の間質方向への分泌活動によるものと考えられている<sup>12,13,14)</sup>. 筋上皮島にみられる基底膜様物質の分泌活動を示す細胞の由来も筋上皮細胞もしくは小葉内および小葉間導管上皮の基底部に位置する細胞に由来するものと思われる. さらに胎児耳下腺の組織像を経時的に観察すると 2 層の上皮細胞で構成される末梢導管の基底部に位置する細胞が一部は筋上皮

図 12 筋上皮島の電顕像 (×10,000)  
 上皮細胞間にみられるコラーゲン様物質の集塊 (Co) と基底膜様物質 (↑).  
 Mac—大喰細胞, D—desmosome



細胞に分化する可能性もあり<sup>9)</sup>, 両者の形態学的鑑別は細胞増殖の環状条件によつては必ずしも明確でない。

先に述べたように導管腔をとり囲む筋上皮島中心部では構成細胞は形態学的に末梢導管上皮細胞に類似した立方形を示し, 周辺部では筋上皮細胞または基底細胞に類似した紡錘形, 扁平な細胞が多い組織構築とこれを構成する上皮細胞の形態学的な多彩さを考え併せると, 筋上皮島の成立には2層の上皮細胞からなる小葉内および小葉間導管を構成する全ての上皮細胞の反応性増殖が関与するものと思われる。

#### 4) 唾液腺破壊後の組織修復と筋上皮島の成立機序

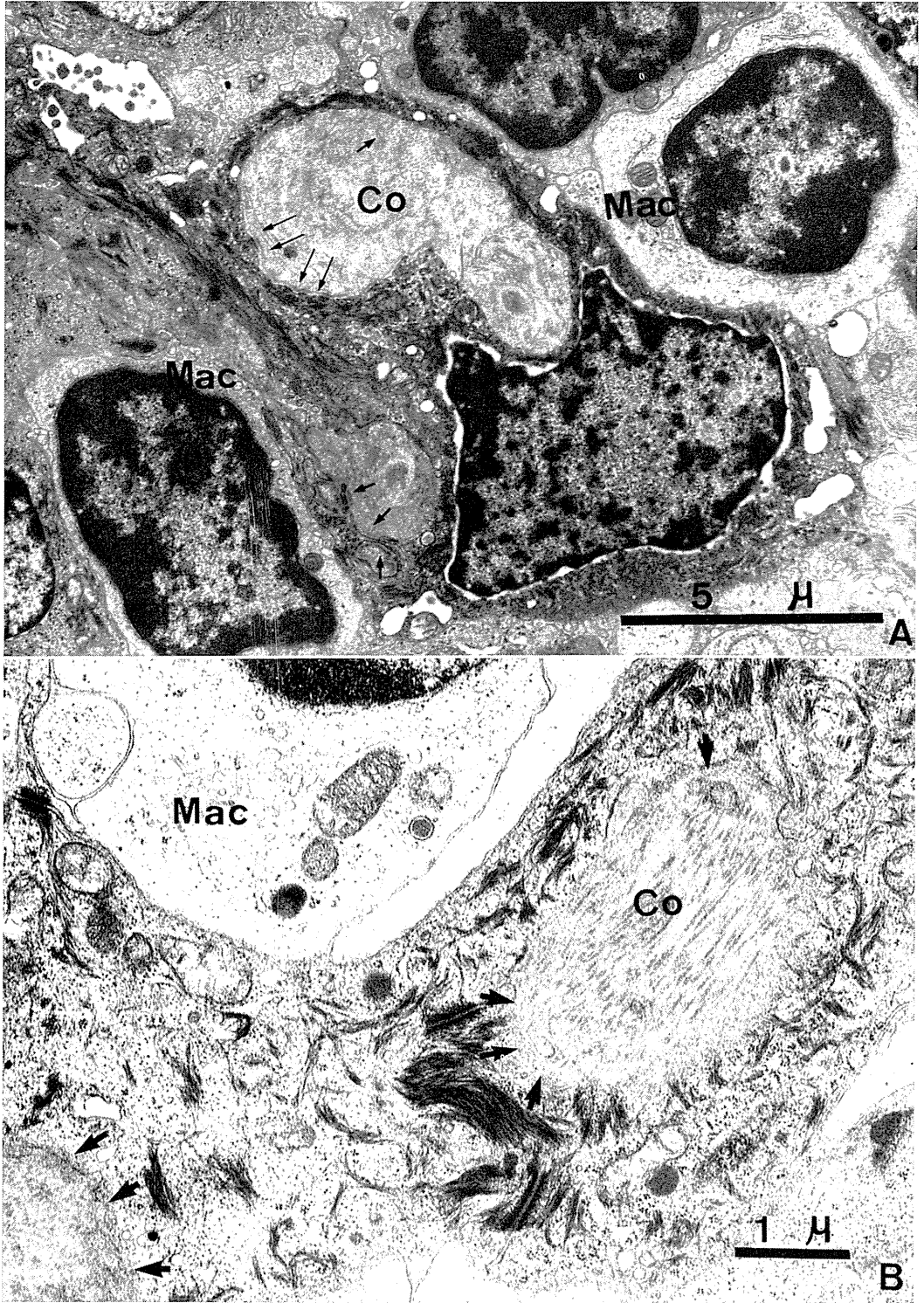
##### (1) 唾液腺破壊後の組織修復

筋上皮島および嚢状拡張腔の成立も, さらには青年期に初発した Sjögren 症候群症例と中高年期に初発した Sjögren 症候群症例の臨床像, 組織像の違いも原病変による唾液腺破壊後の組織修復過

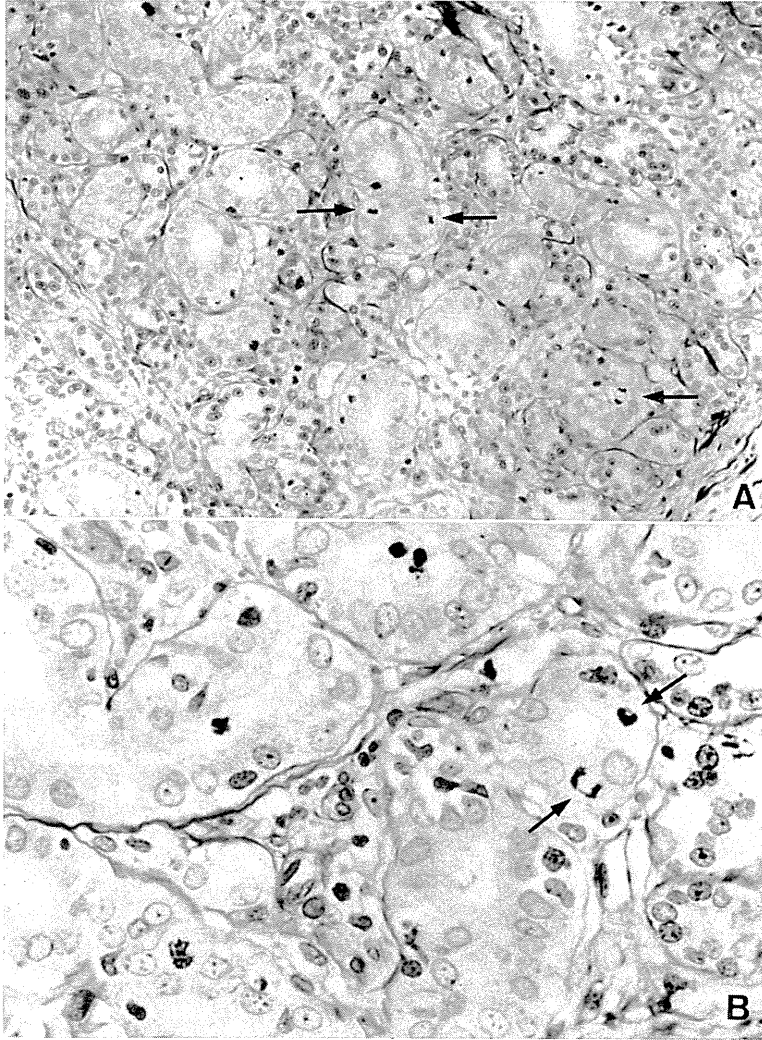
程の異常によつて説明される。Mumps 罹患直後の唾液腺組織像を観察すると末梢導管系の変化は比較的少ないが, 腺胞細胞は種々の程度に変性消失している。しかし mumps 罹患後長期間経過した唾液腺組織像にはかつての腺破壊の名残りは全く認められない。唾液腺破壊後の腺胞の再生は主として末梢導管上皮細胞の増殖によつて起こるが, 一部には腺胞細胞そのものの細胞分裂による増殖過程も関与する可能性があることが以下の動物実験および臨床例から示される。

生後8~10週の Fisher 系雄ラット (体重120~130g) にレセルピン 5 mmole/kg を連日7日間, さらに隔日に5週間腹腔内投与し, 摘出顎下腺を光顕的に観察した。5週間レセルピン投与後一週間放置してから摘出した顎下腺の PAM 染色像を図14A, B に示す。間質には小円形細胞浸潤がみられ, 腺胞細胞は変性消失しているが, 介在部上皮細胞は増殖し, 増殖した介在部上皮細胞にしばしば細胞分裂像が認められる。レセルピン投与に

図 13



- 図 14 レセルピン投与によるラット顎下腺破壊後の組織修復 (PAM 染色)
- A) レセルピン長期投与による腺胞の変性消失, 間質における小円形細胞浸潤と介在部細胞の増殖. 矢印は核分裂像を示す ( $\times 64$ ).
- B) 拡大像 ( $\times 160$ ) 矢印は核分裂像を示す.



よる唾液濃縮, 唾液中電解質の変化が唾液腺炎, 唾液腺破壊の原因と考えられるが, 腺胞破壊後の介在部上皮細胞にみられる細胞分裂像は末梢導管および腺胞の再生にあずかっているものであ

ろう.

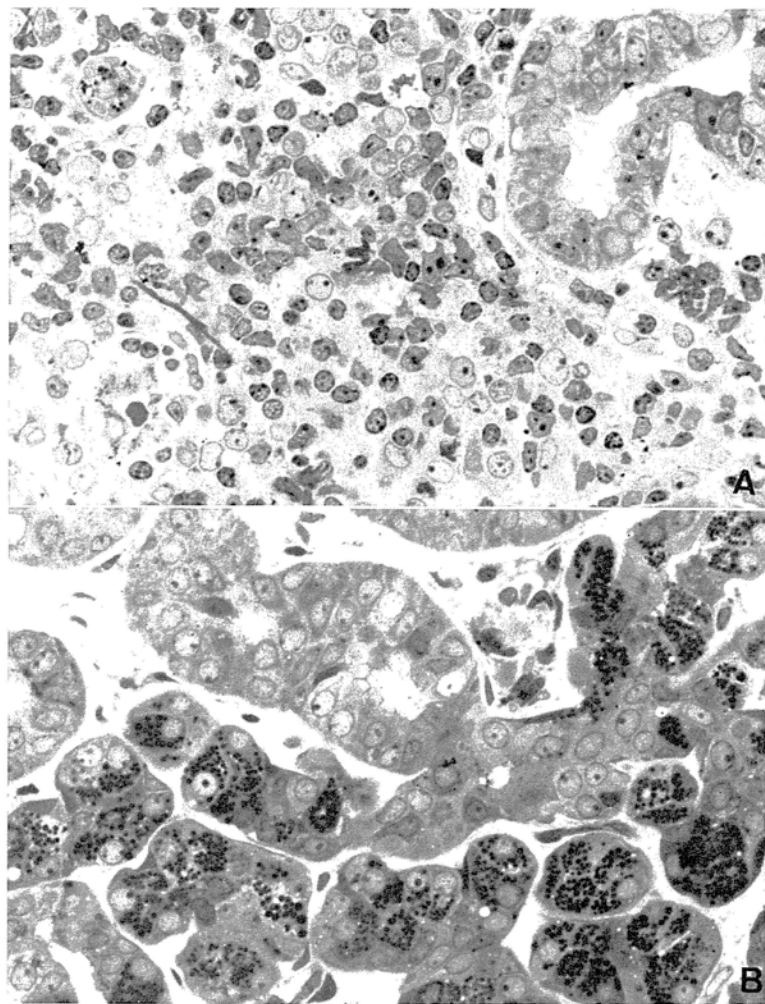
図15A に急性骨髄性白血病による Mikulicz 症候群症例の治療前の耳下腺組織像を示す. 治療前の耳下腺では高度の腫瘍細胞浸潤と共に腺胞細胞

図 13 筋上皮島の電顕像

- A) 上皮細胞間にみられたコラーゲン様物質の集塊 (Co). 周囲は基底膜様物質 ( $\downarrow\downarrow$ ) でとり囲まれている ( $\times 7,800$ ).  
Mac—大食細胞
- B) 境界不明瞭のまま原形質がコラーゲン様物質塊 (Co) に移行している. 部分的に基底膜様物質 ( $\downarrow$ ) を認める. 原形質内には tonofilament が著明に増加し, 細胞周囲は大食細胞 (Mac) でとり囲まれている ( $\times 17,000$ ).

図 15 Mikulicz 症候群症状を示した急性骨髄性白血病症例，治療前後の耳下腺組織像（トルイジンブルー染色）

- A) 治療前，腺胞は高度に変性消失し，浸潤した腫瘍細胞の間に拡張した末梢導管（介在部）を認める（ $\times 160$ ）。
- B) 治療後，腫瘍細胞の消失と共に分泌顆粒を持つ細胞が著明に再生している（ $\times 160$ ）。



は著明に変性消失し，び漫性に浸潤した腫瘍細胞の間に末梢導管が散在性に認められる．電顕的に残在する腺胞を観察しても腺細胞間には多数の大喰細胞が侵入し，残存した一部の腺細胞の原形質

内に電子密度の高い小さい分泌顆粒をごくわずかに認めるにすぎない（図16A）．この時期には臨床的にも高度の唾液分泌障害が認められている．図15Bに同じ症例における治療2カ月後の耳下腺組

図 16 Mikulicz 症候群症状を示した急性骨髄性白血病症例，治療前後の耳下腺腺胞の電顕像

- A) 治療前，筋上皮細胞（M）と腺胞細胞の間には大喰細胞（Mac）が混入し，残存腺胞細胞内には小型分泌顆粒がごくわずかに認められる（ $\times 3,200$ ）。
- Leu—白血病細胞，Cap—毛細血管
- B) 治療後，腺胞細胞原形質内には粗面小胞体，遊離リボソーム，ゴルジ装置が発達し，多数の分泌顆粒が認められる（ $\times 3,200$ ）。
- M—筋上皮細胞



図 16

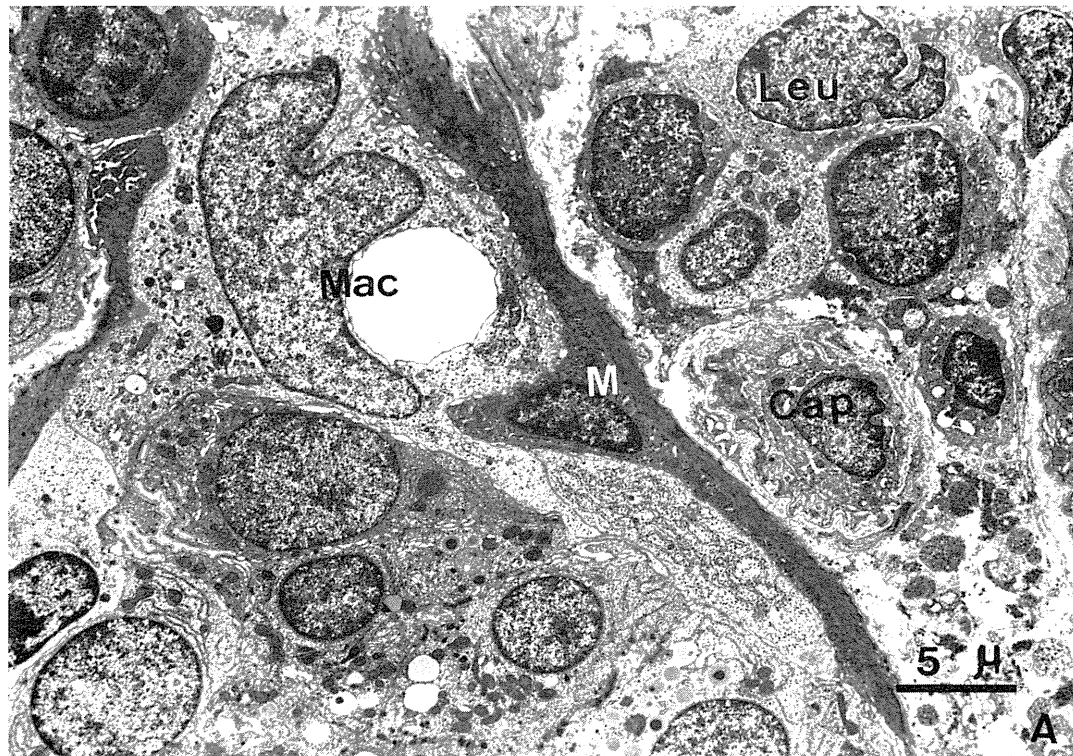


図 17 Mikulicz 症候群症状を示した急性骨髄性白血病症例，治療後の耳下腺電顕像  
分泌顆粒を持ち，よく分化した耳下腺腺胞細胞に核分裂像（↑↑）を認める（×6,200）.  
gr—分泌顆粒，Lu—腺腔

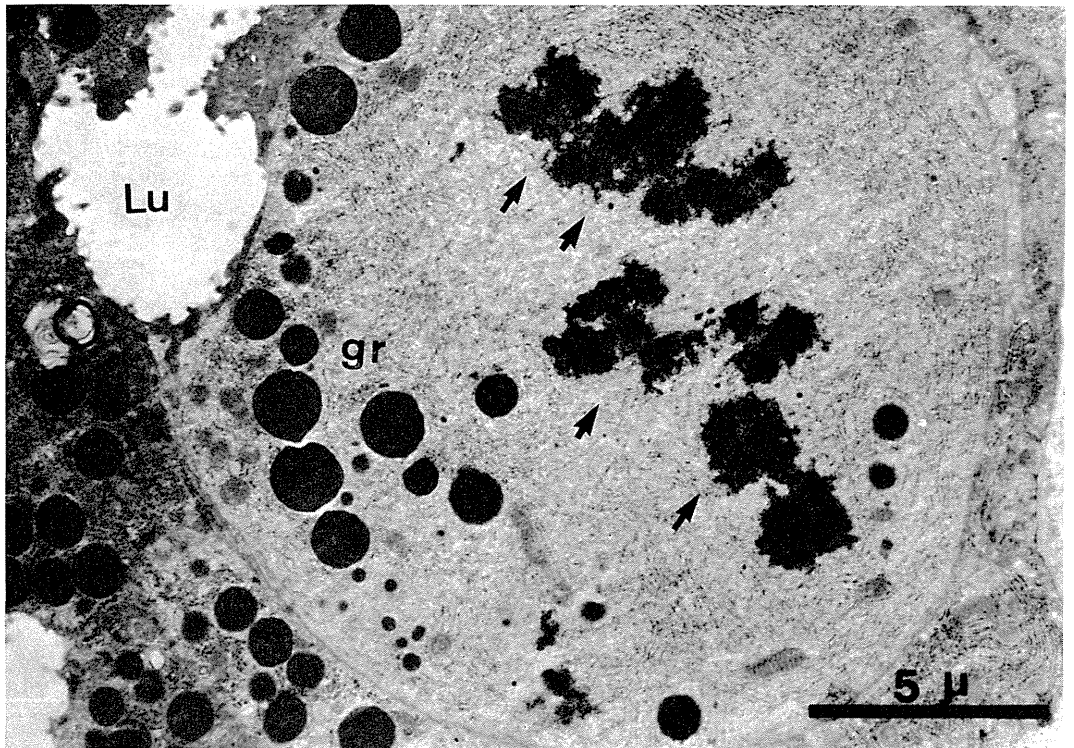
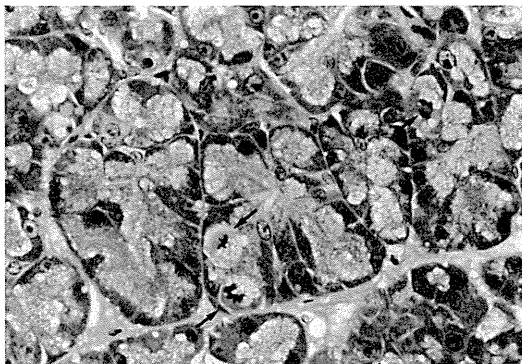


図 18 イソプロテレノール投与後，ラット顎下腺腺胞細胞に認められる核分裂像（↑）（HE 染色，×160）.



織像を示す。分泌顆粒を伴った腺胞細胞が著明に再生し，電顕的にも腺胞細胞は正常な形態を示す（図16B）。臨床的にも唾液分泌能は正常範囲に回復している。この時期における耳下腺腺胞細胞を電顕的に精査すると分泌顆粒を持ち，分化した腺胞細胞に細胞分裂像を認めることができる（図

17）。腺胞細胞における核分裂像は実験的に生後8～10週の Fisher 系雄ラットに塩酸イソプロテレノール3 mmole/kg を4日間連続腹腔内投与した際にも著明に認められるものであり（図18），条件によつては腺胞細胞の分裂も腺胞再生に関与するものと考えられる。

唾液腺破壊後に腺胞がどの程度再生されるかは加齢とも関連した唾液腺細胞の持つ再生能と破壊的病因の強さと持続の程度によつて左右される。腺胞再生能の旺盛な10歳代，20歳代においては Sjögren 症候群においても，慢性耳下腺炎症例と比較して，腺破壊の程度は特に強いわけではないが，Sjögren 症候群においては破壊的病因が持続するために，いずれ腺胞再生は起こり難くなる。

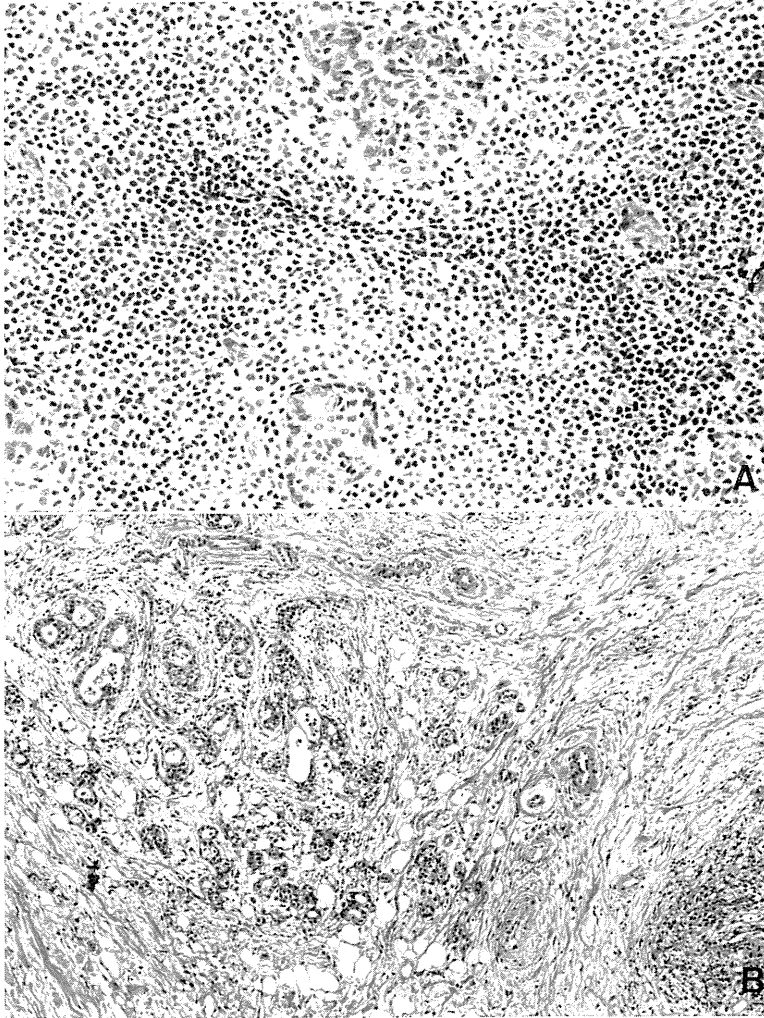
#### (2) 筋上皮島の成立機序

筋上皮島は Sjögren 症候群の特徴的な病理組織学的所見とされているが，Sjögren 症候群のみに特異的なものではない。

図19A に白血球遊走能低下，殺菌能低下などの

図 19 白血球機能障害による慢性耳下腺炎，顎下腺炎症例における唾液腺組織像 (HE 染色)

- A) 耳下腺では腺胞の変性消失，小円形細胞浸潤が著明にみられ，病変が強い部位では典型的な筋上皮島が認められる (×64)。  
 B) 同一症例の顎下腺では腺胞の変性消失，小円形細胞浸潤と共に著明な結合線維の増殖がみられ，小葉構造は認め難い (×25)。



白血球機能障害があるために，両側慢性耳下腺炎，顎下腺炎，慢性副鼻腔炎，慢性気管支炎，気管支肺炎，慢性腎盂腎炎など全身的に種々の慢性炎症を伴った59歳女性症例の耳下腺組織像を示す。耳下腺では腺胞の変性消失，小円形細胞浸潤，末梢導管腔の拡張などがみられ，特に病変の強い一部の小葉では典型的な筋上皮島が認められる。一方同一症例の顎下腺の組織像をみると小円形細胞浸潤，腺胞変性消失，末梢導管腔拡張の他に著明な結合組織の増殖が認められ，これは硬化

性唾液腺炎の組織像に一致する (図19B)。耳下腺である程度強い破壊の病因が持続すると腺胞細胞，介在部細胞，線条細胞が順次破壊され，抵抗性の強い小葉内および小葉間導管上皮細胞は残存する。ここまで組織破壊が起これると，これら末梢導管上皮細胞の増殖は起これるものの，腺胞細胞までの再生分化は起これる難く，導管上皮細胞は局部的に塊状に増殖し，いわゆる筋上皮島を形成すると思われる。筋上皮島の成立には，唾液管末端拡張症における囊状拡張腔の成立機序<sup>6)</sup>と同じよう

に耳下腺末梢導管上皮細胞の著明な再生増殖能力が関与する。

#### 4. Sjögren 症候群の治療および予後をめぐる問題点

組織学的に腺が脂肪組織に置換され、残存腺胞および細胞浸潤も少ない症例では口内乾燥に対する対症療法が主となる。口内乾燥症状が強い症例では人口唾液、人口涙液を用いざるを得ない。反復性耳下腺腫脹を伴う症例では耳下腺腫脹出現時に抗生物質療法を行う。反復性耳下腺腫脹は2次的な上行性細菌感染によるものであり、2次的な感染は唾液腺破壊をさらに進行させるために、可及的早期に、十分に治療する必要がある。

持続性耳下腺腫脹を伴う症例は頻度は稀ではあるが、数年の経過の後に悪性リンパ腫に変化する可能性があり<sup>15)</sup>、治療上最も大きい問題となる。組織学的には高度の小円形細胞浸潤、高度の腺胞変性消失、筋上皮島形成を伴う症例であり、これらの症例では治療による唾液分泌能の回復はほとんど期待できない。抗生物質、ステロイド内服による効果は少なく、または一時的であり、照射療法はかえって将来の悪性リンパ腫の発生を促進させる危険がある<sup>15)</sup>。一般的には Sjögren 症候群に対する手術療法の適応はないが、耳下腺の持続性腫脹を伴う症例では浸潤細胞の間に埋没残存し、本来の唾液排出機能を喪失した末梢導管上皮

細胞そのものが、炎症性または自己免疫疾患としての唾液腺病変増悪の原因になっている可能性もある。図20は10年以上の経過を臨床的にまた組織学的に追跡している症例であるが、経過と共に浸潤リンパ球の大型化、核分裂像の増加が認められている。このような症例に対しては悪性リンパ腫への変化を予防するためにも顔面神経を保存した耳下腺全摘術の適応があると考えられる。

最近の12年間に秋田大学医学部耳鼻咽喉科で経験した Sjögren 症候群28例中2例で2次的に発癌(舌癌、子宮癌)がみられた。舌癌の1例は hypergammaglobulinemia, 尿管管性アシドーシスを合併するものであり、原発巣は  $T_1N_0M_0$  と初期癌であつたにもかかわらず、早期に両側頸部リンパ節転移さらに遠隔転移を起こして死亡している。経過の詳細は別報<sup>16)</sup>にて報告したが、同じ期間中に当科で治療した他の舌癌55症例の治療経過と比較して本症例にみられた癌の進展経過には免疫異常の関与があつたものと思われる。しかしこれまで多発性筋炎と癌との関連は認められているが、Sjögren 症候群において癌が多発するという報告はなく、本症における発癌率および発癌後の経過にコントロールと比較して有意差があるか否かは、今後症例を重ねて検討する必要がある。

### III. Mikulicz 病

#### 1. Mikulicz 病とは

Mikulicz 病は1888年に Mikulicz が最初の一症例を報告して以来、Mikulicz 病または Mikulicz 症候群の名のもとに多くの症例が報告されているが、その本態については未だ議論が多い。本症は Schaffer および Jacobson<sup>17)</sup> によつて基礎疾患が明らかな Mikulicz 症候群と基礎疾患不明の Mikulicz 病に分類され、さらに Morgan および Castleman<sup>18)</sup> は基礎疾患不明で従来 Mikulicz 病とされてきた症例は Sjögren 症候群の亜型であると報告した。これが今日、欧米における一般的な見解であろうと思われる。

しかし過去22年間に著者が経験した Sjögren 症候群65例中一例が著明な両側耳下腺の持続性腫脹を示しており、Sjögren 症候群の本態を考えると両側顎下腺、両側涙腺腫脹を伴った Sjögren 症候

図 20 両側耳下腺の持続性腫脹を伴った Sjögren 症候群症例

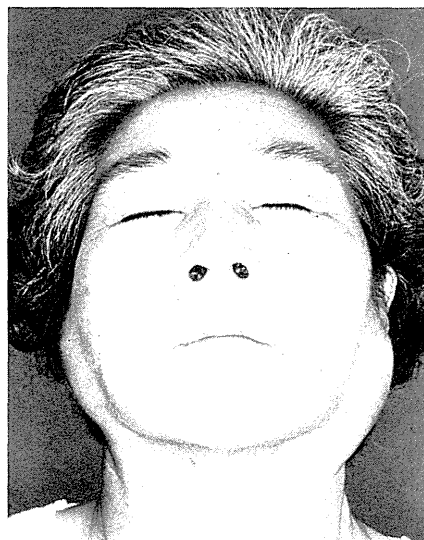


表 7 Mikulicz 病 (第1症例) の 臨 床 経 過

	48年			49年				50年			52年	53年	54年	58年						
	I/19	II/9	V/4	VI/6	VII/19	VIII/29	XI/6	II/7	V/18	VII/23	I/8	VI/5	IX/2	V/31	II/21	VII/19	X/10			
治 療 経 過	-----  ステロイド			-----  照射				-----		-----		-----  ステロイド								
臨 床 経 過											↑ 乳腺腫瘍 出現		↑ 妊娠 眼球突出 出現							
血 沈 値	38/73			61/98				43/82		47/89		37/74			28/58		33/67		24/46	
血清 IgG (mg/dl)	4,200						1,450			2,550			1,740							
血清総蛋白 (mg/dl)	9.0				8.3		8.9			8.7			8.6		8.5					
$\gamma_1$ -globulin (%)	21.9				26.2		29.7			24.9			23.2		21.8					
RA	(-)			(-)		(+) (H)		(H) (-) (-)			(-) (-) (-)		(-) (-) (-)		(-) (-) (-)		(-) (-)			
CRP	(-)			(-)		(-)		(-)			(-) (-) (-)		(-) (-) (-)		(-) (-) (-)		(-) (-)			
涙 腺・顎 下 腺	(H)			(+) (-)				(+) (-)			(+)		(-)		(-) (-)		(-) (-)			
耳 下 腺 腫 脹	(H)			(H)				(+) (-)			(+) (-)		(-)		(-) (-)		(-) (-)			
唾 液 分 泌 量 (ml)	1.4/5.0			0.8/1.0				0.6/5.0			1.5/6.5		1.6/5.4		1.8/6.7		1.9/7.4			
涙 液 分 泌 量 (ml)	10/15			3/8		2/7		1/9		7/7		18/18		8/11		15/13		15/24		
Rose-Bengal テスト	(±)			(±) (±)		(-)			(-)			(-)		(-) (-)		(-) (-)				

群症例も存在し得るが、涙腺腫脹まで伴った本症の自験例はない。またこれまで我々が経験した Mikulicz 病および Sjögren 症候群症例の経過を長期に観察すると、両者間には臨床像上、いくつかの大きい相違が認められ、今日においても基礎疾患不明で Mikulicz 病と診断せざるを得ない症例が存在する。

Mikulicz 症候群を両側耳下腺、顎下腺、涙腺腫脹のうち、少なくとも2組以上の外分泌腺の対称性腫脹を伴い、慢性の経過をとる疾患と定義した場合、過去12年間に我々が経験した Mikulicz 症候群症例は11例(表8)である。基礎疾患を明らかにできた Mikulicz 症候群症例は急性骨髄性白血病2例、慢性リンパ性白血病1例、類肉腫症1例、軟部好酸球肉芽腫症2例、白血球機能低下を伴った両側慢性耳下腺、顎下腺炎1例の合計7例である。基礎疾患を明らかにできず Mikulicz 病と診断せざるを得なかつた症例は4例あるが、3例は血清 IgG 値上昇、血沈値亢進を伴い、背景に免疫血清学的異常を起こす病因の存在が示される。残りの1例では免疫血清学的異常所見は認められず、腫脹した両側顎下腺を手術的に切除することにより、6カ月後には涙腺腫脹も自然に消した。

Mikulicz 病と診断された症例の内容も単一ではなく、自験例をみても、免疫血清学的異常を伴うものと、伴わないものに大別される。本症の本態を今後明らかにするためには症例の集積と長期の注意深い臨床経過の追跡を必要とする。自験例4症例のうち、免疫血清学的異常所見を伴った3症例の臨床経過の概略を以下に示す。

## 2. 症 例

第1症例 渡○冷○, 14歳, 女性

初診日: 昭和48年1月19日

主訴: 両側眼瞼腫脹, 両側耳下腺, 顎下腺腫脹

現病歴: 昭和47年11月初旬, 誘因なく両側涙腺部腫脹出現。同年12月初旬, 両側耳下腺, 顎下腺が無痛性, 左右対称性に腫脹した。口腔乾燥感, 関節痛, 発熱はない。

初診時所見: 両側涙腺は示指頭大に, 両側顎下腺は超鶉卵大に, 両側耳下腺はび漫性に腫脹しており, いずれも弾性硬で圧痛はなかつた。口腔粘膜湿度はほぼ正常であつた。両側頸部および腋

下部に弾性軟の小指頭大から示指頭大のリンパ節を多数触れた。肝脾腫大はなかつた。

検査成績: 一般尿, 一般血液, 末血像, 骨髓像, 胸部X線像いずれも正常であつた。血沈値<sup>38/72</sup>, ZTT18 (正常値4~12) と高値を示したが, 抗核抗体, 抗DNA抗体, LEテスト, マイクロゾームテスト, トキソプラズマLA反応, Coombsテスト, CRP, およびRAテストはいずれも正常であつた。総唾液量(10分間)は安静時1.4ml,  $\frac{1}{4}$ M 酒石酸2.0ml 刺激時5.0ml 涙液分泌量 (Schirmer I 法) は右10mm, 左15mm であり, 唾液, 涙液分泌障害は明らかでなかつた。しかしRose-Bengal テストで軽度ながら角膜下半および結膜に糜爛を認めた。唾影像では導管系に変化を認めず, 腺陰影は耳下腺では斑紋状, 顎下腺では細顆粒状陰影を示した。

病理組織学的所見: 耳下腺ではリンパ球, 形質細胞からなる小円形細胞浸潤が著しく, 小葉構造は認め難かつた。腺胞は高度に変性消失し, 浸潤細胞の間に残存した腺胞および軽度に拡張した末梢導管が散在性に認められた(図21)。腋下リンパ節では2次小節の発達した著明なリンパ濾胞の増生があり, 洞の拡張, 細網細胞増殖など反応性的変化が認められた。

臨床経過: 治療はステロイド内服を間歇的にを行い, また両側涙腺, 顎下部にベータートロン照射1000 rads(1回200rads, 1週1回, 計5回)を昭和48年8月および49年7月に合計2回行った。ステロイド休薬期間中にはインドメダシン内服を行った。

表7に治療前後の唾液腺, 涙腺腫脹, 唾液および涙液分泌量, 血沈値, 血清総蛋白量, IgG 値,  $\alpha_1$  globulin 値, RA テスト, の経時的変化を示す。ステロイド内服によつて唾液腺, 涙腺腫脹はすみやかに消失したが, 休薬により唾液腺, 涙腺腫脹は容易に再発した。腺腫脹は照射療法にもよく反応し, 照射後腫脹は著明に減退したが, 数カ月後には照射前の $\frac{1}{2}$ 程度の腺腫脹再発がみられている。ステロイド休薬中の昭和50年1月には右乳腺内に肉芽腫と思われる腫瘍が生じたが, ステロイド内服再開によつてすみやかに消失した。以来少量のステロイド(デキサメサゾン, リンデロン0.5~1.0mg)をインドメサジンと交互に用い, 唾液腺, 涙腺腫脹はごく軽度または無いままに経過

図 21 Mikulicz 病 (第 1 症例) の耳下腺組織像  
腺胞は高度に変性消失し、著明な小円形細胞浸潤の間に、わずかに  
残存した末梢導管が散在性に認められる (HE 染色,  $\times 64$ )。

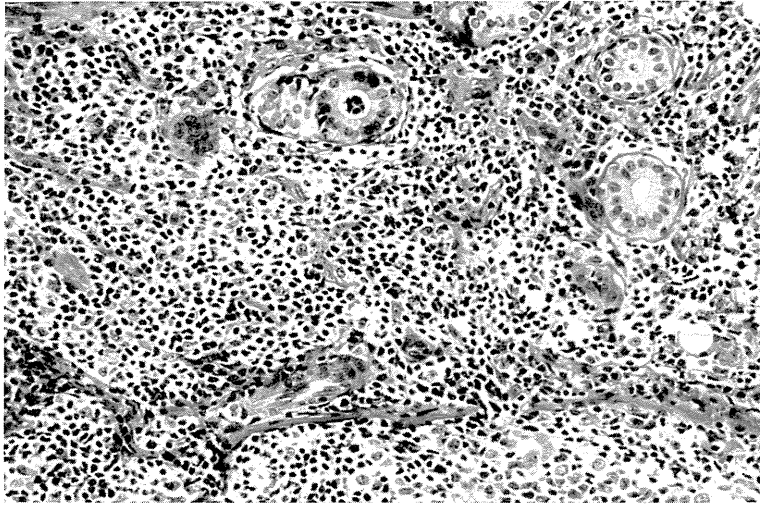


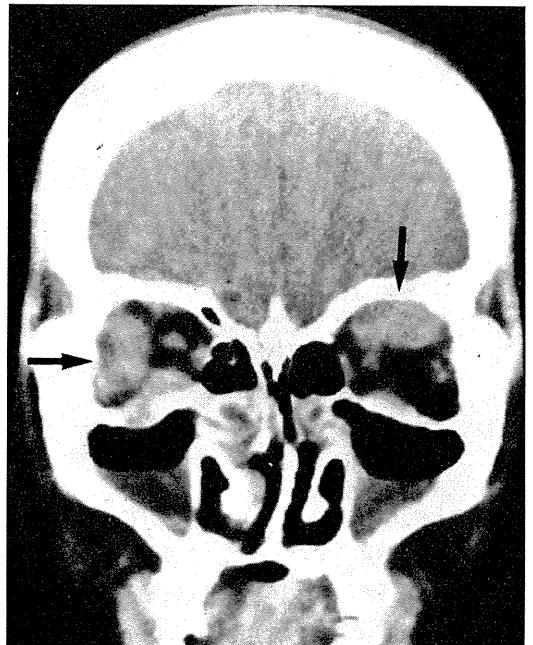
表 8 Mikulicz 病および Mikulicz 症候群

Mikulicz 症候群 (基礎疾患明らかなもの)	
急性骨髄性白血病	2 例
慢性リンパ性白血病	1 例
類肉腫症	1 例
軟部好酸球肉芽腫症	2 例
白血球機能低下を伴った慢性耳下腺、 顎下腺炎	1 例
Mikulicz 病 (基礎疾患不明のもの)	
免疫血清学的異常所見あるもの	3 例
免疫血清学的異常所見ないもの	1 例

した。昭和52年5月、両側特に左眼球突出を訴えて来院した。CTにて左眼窩外側部および右眼窩上部に肉芽腫の存在を示す腫瘤を認めた(図22)。当時妊娠3カ月であつたが、患者の強い希望で妊娠を継続し、昭和52年12月に満期で出産するまでの間、原疾患に対する薬物療法は全く行わなかつた。妊娠期間中、眼球突出の増悪はみたまもの、唾液腺、涙腺腫脹の再発は認められなかつた。現在は東京在住のために某医にて非ステロイド性消炎剤を主とする薬物療法を受けているが、唾液腺、涙腺腫脹の増悪はなく、口内乾燥、関節痛の訴えもない。但し眼球突出は持続している。

経過中の免疫血清学的所見の変化をみると初診時陰性であつたRAテストは昭和48年6月から50年1月までの間陽性化し、同時期に一致して血

図 22 Mikulicz 病 (第 1 症例) の眼窩 CT 像  
右側眼窩外側部および左側眼窩上部に腫瘍(↑)を認める。



沈値亢進、血清  $\alpha_1$  globulin 値の上昇を認めている。血清 IgG 値も昭和48年6月には4,200mg/dlに上昇している。しかし唾液腺、涙腺腫脹が消失した昭和50年6月以降は再び陰性化し、血清 IgG もほぼ正常値を示している。血清  $\alpha_1$  globulin 値、

血沈値はなお亢進しているものの、昭和48~49年に比較すると著明に低下している。以上の血清学的所見の変化にほぼ一致して、唾液および涙液分泌能も変化し、昭和50年6月以降はほぼ正常値を示している。

第2症例 東○林○治, 81歳, 男性

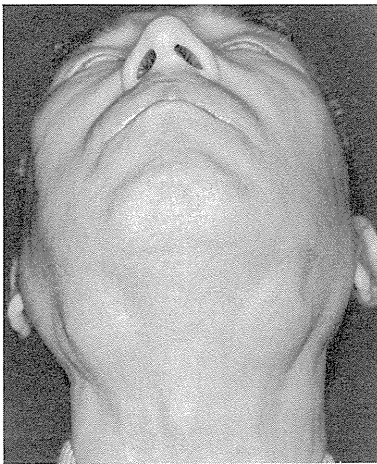
初診日: 昭和58年10月8日

主訴: 両側耳下腺, 顎下腺腫脹

現病歴: 昭和59年4月誘因なく左顎下腺腫脹が出現し、同年5月には右顎下腺, 両側耳下腺腫脹が出現した。同じ頃より口内乾燥あり、特に夜間に強かった。眼症状, 関節痛, 発熱はなかった。

初診時所見: 両側耳下腺はび慢性に弾性硬, 左右対称性に腫脹し, 両側顎下腺はこれも左右対称性に小鶏卵大に硬く腫脹していた(図23)。皮膚との癒着はなかった。肝脾腫大なく, 頸部リンパ節腫脹も明らかでなかった。

図 23 Mikulicz 病 (第2症例) の顔貌  
両側耳下腺, 顎下腺はび慢性, 弾性硬, 左右対称性に腫脹している。



検査成績: 一般尿, 一般血液, 末血像, 骨髓像, 胸部X線像いずれも正常であった。血沈値<sup>86</sup>/<sub>31</sub>, 血清 IgG 2631mg/dl (正常値600~1,680 mg/dl), 血清総蛋白 9.8mg/dl (正常値6.6~8.2 mg/dl), 血清 $\alpha_1$  globulin 41.9% (正常値9.2~23.5%), 抗平滑筋抗体40倍 (正常値20倍以下), 血清補体値 C<sub>3</sub> 27mg/dl (正常値59~120mg/dl), C<sub>4</sub> 10mg/dl (正常値12~39mg/dl), CH<sub>50</sub> 14.3U/ml (正常値30~40U/ml) と異常値を示した。Coombs テストは直接法 (+), 間接法 (-) であつ

た。CRP, RA テスト, 血清 IgA, IgM, IgE, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, サイロイドテスト, マイクロゾームテスト, LE テストはいずれも正常であった。総唾液分泌量 (10分間) は安静時0.6 ml, 1/4M 酒石酸2.0ml 刺激時4 ml と明らかに減少していたが, 涙液分泌量 (Schirmer I 法) は右16mm, 左18mm と異常なく, 乾燥性角結膜炎の所見も認められなかった。

唾影像では導管系に変化を認めず, 腺陰影は耳下腺では大斑紋状陰影, 顎下腺では浸潤状漏液像を示した。

病理組織学的所見: 耳下腺では全体的に脂肪組織が増加し, 残存耳下腺組織の間には著明なリンパ球および形質細胞浸潤を認めた。腺胞細胞は萎縮消失し, 浸潤細胞の間に軽度に拡張した末梢導管腔が散在した (図24A, B)。顎下腺組織は著明なリンパ球および形質細胞浸潤と膠原線維の増殖に置換され, 既存の小葉構造は認め難かった。腺胞は高度に変性消失し, 拡張した末梢導管が浸潤細胞および膠原線維の間に散在性に認められた (図25A, B)。わずかに残存する腺胞を電顕的に観察すると, 腺胞細胞原形質内には大小さまざまな形態を示す分泌顆粒を認めるものの, 腺胞は膠原線維束と大喰細胞に密にとり囲まれている (図26A)。周囲に浸潤する多くの形質細胞の原形質は, 嚢状に拡張した粗面小胞体で充満し, 高度の活動状態にあるものと思われる (図26B)。顎下腺リンパ節では形質細胞の増加が著明であり, 小血管の増生, 血管内皮の腫脹など反応性リンパ腺炎の像を示した。

臨床経過: 昭和58年11月7日に両側顎下腺を手術的に摘出し, 以来薬物療法を行うことなく経過を観察している。耳下腺腫脹の程度に変化なく, また涙腺腫脹, 涙液分泌障害もみられない。しかし, 術後6カ月の昭和59年5月10日には血沈値<sup>100</sup>/<sub>130</sub>, 血清 IgG 5272mg/dl, 血清総蛋白11.0mg/dl と免疫血清学的異常所見はさらに亢進している。抗平滑筋抗体, 血清補体値 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> は手術前とほとんど変化なく, CRP, RA テスト, 抗核抗体は現在も陰性である。

第3症例 土○米○, 72歳, 男性。

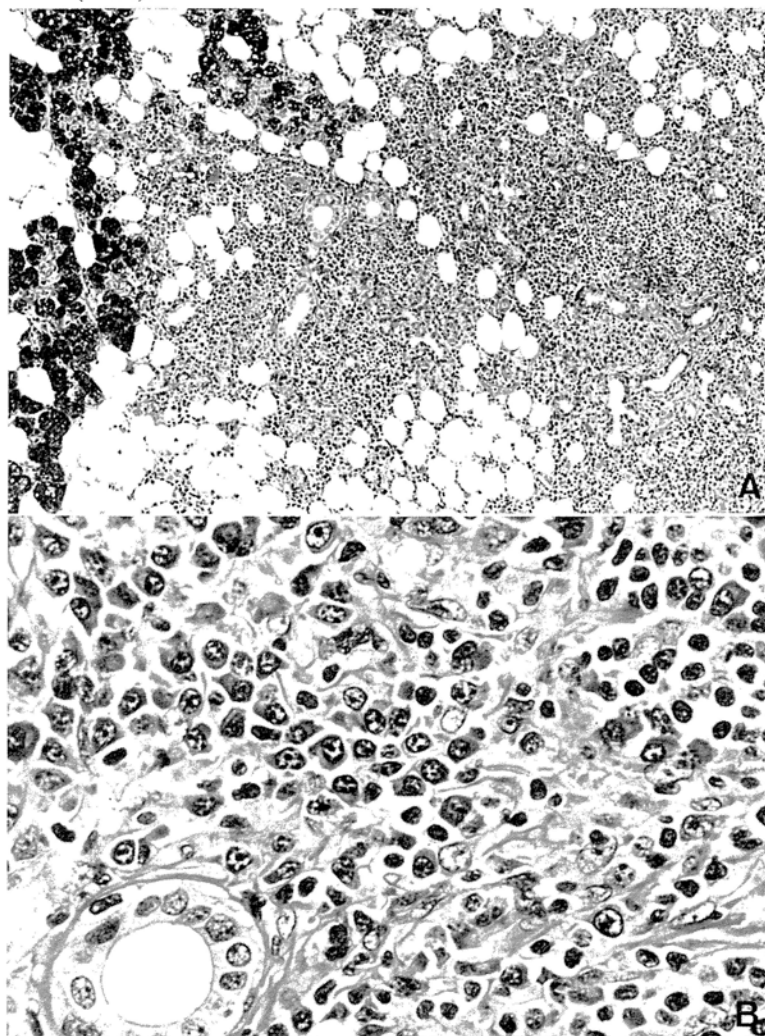
初診日: 昭和55年9月1日

主訴: 両側眼瞼, 顎下腺腫脹



図 24 Mikulicz 病 (第 2 症例) の耳下腺組織像 (HE 染色)

- A) 腺細胞は変性消失し、浸潤小円形細胞の間に拡張した末梢導管を散在性に認める ( $\times 25$ ).
- B) 拡大像, 腺細胞は変性消失し形質細胞, 小リンパ球浸潤に置換されている ( $\times 160$ ).



現病歴：昭和54年8月，誘因なく両側眼瞼腫脹が出現した。昭和55年6月，両側特に左側眼球突出と複視に気付く。同じ頃から左顎下腺の軽度腫脹が出現している。口内乾燥，関節痛，発熱はない。

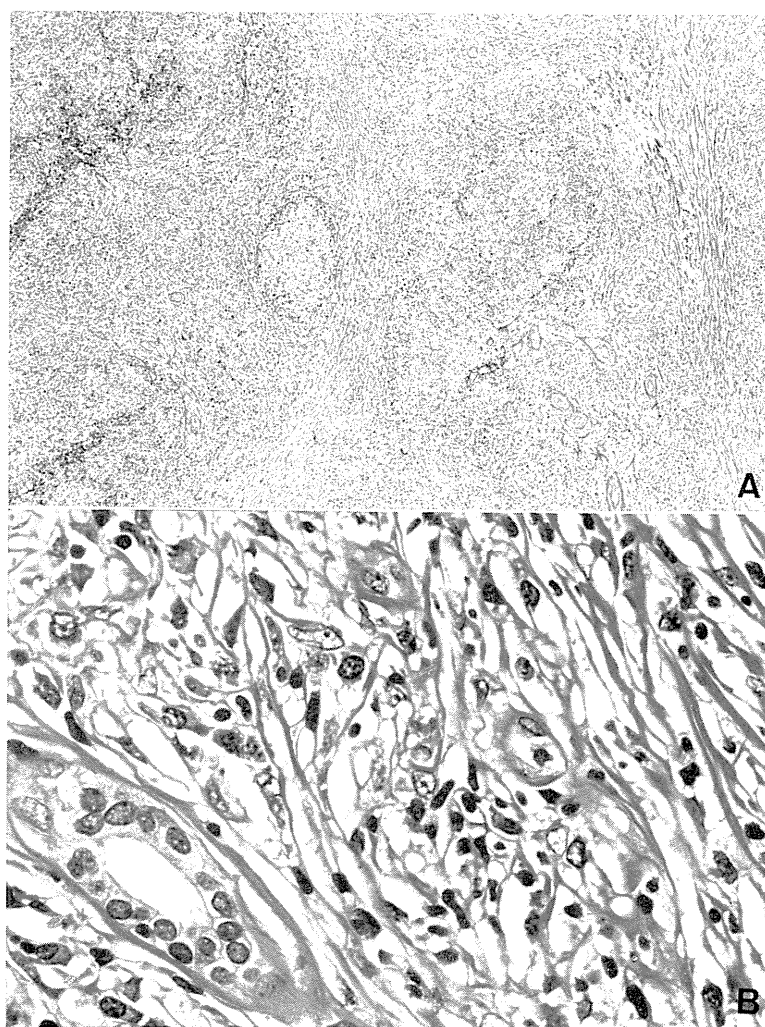
初診日所見：両側涙腺に一致して左右対称性，弾性硬の拇指頭大の腫瘤あり。耳下腺腫脹はないが両側顎下腺がごくわずかに弾性硬に腫脹していた(図27A)。頸部リンパ節腫脹，肝脾腫大はなかった。

検査成績：一般尿，一般血液，末血像，骨髓像，胸部X線像いずれも正常であつた。血沈値<sup>41</sup>/<sub>78</sub>，血清 IgG 3009mg/dl，血清総蛋白 8.7mg/dl と異常高値を示したが，抗核抗体，抗 DNA 抗体，Coombs テスト，CRP，RA テストは正常であつた。

総唾液分泌量 (10日間) は安静時1.8ml， $\frac{1}{4}$ M 酒石酸2.0ml 刺激時6.7ml と正常であり，涙液分泌能 (Schirmer I 法) は右 5 mm，左 5 mm と減少していた。眼科的には眼球突出度は右18mm，左

図 25 Mikulicz 病 (第2症例) の顎下腺組織像 (HE 染色)

- A) 顎下腺組織は著明な結合線維増殖, リンパ濾胞形成を伴った小円形細胞浸潤に置換され, 小葉構造は認め難い (×10).  
 B) 拡大像, 残存した末梢導管周囲に増殖した結合線維と浸潤細胞 (×160).



17mm (100mm) であり, 両側外転障害, 左下転障害を伴った. CT にて両側眼窩上外側部に眼窩縁より眼窩先端部にまで達する腫瘤を認めた (図 28).

唾影像では導管系に異常を認めず, 腺陰影は耳

下腺では正常, 顎下腺では浸潤状漏洩像を示した.

病理組織学的所見: 涙腺腺胞は高度に変性消失し, 拡張した末梢導管がび漫性に浸潤したリンパ球, 形質細胞を主とする小円形細胞の間に散在的

図 26 Mikulicz 病 (第2症例) の顎下腺電顕像

- A) 残存腺胞原形質内には粗面小胞体, 遊離リボソーム, 大小種々の形を持つ分泌顆粒を認める. 腺胞は大喰細胞 (Mac) および膠原線維 (Co) でとり囲まれている (×4,600).  
 pla—形質細胞  
 B) 多数の形質細胞 (pla) の浸潤を認めるが, 原形質はしばしば囊状に拡張した粗面小胞体で充満している (×4,300).  
 Mac—大喰細胞, Lym—リンパ球

図 26

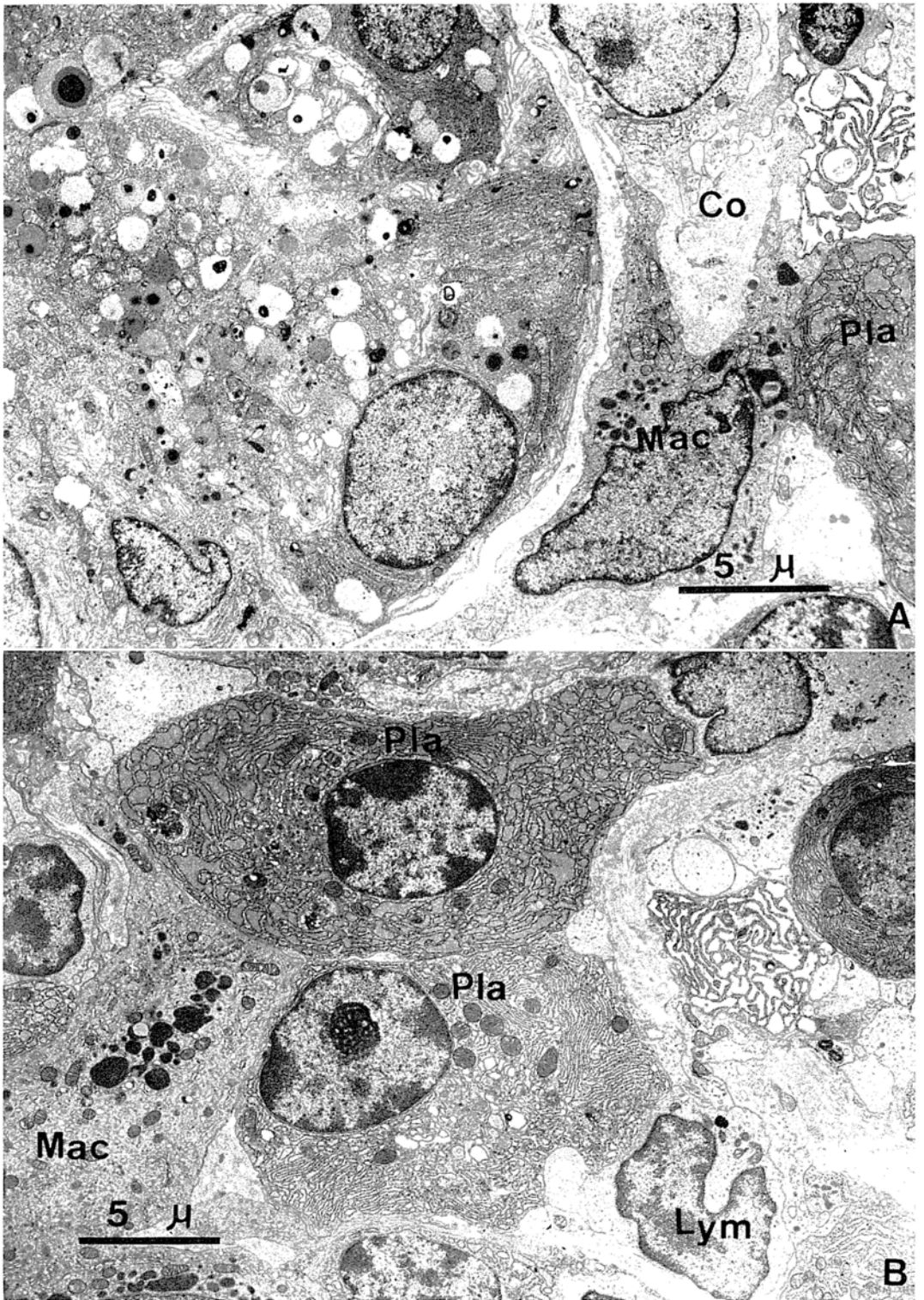


図 27 Mikulicz 病 (第3症例) の顔貌

- A) 初診時 (昭和55年9月1日), 両側涙腺が左右対称性に腫張している. 両側眼球突出を伴う.  
 B) 再診時 (昭和56年12月1日), 両側顎下腺に左右対称性, 弾性硬の腫脹をみる.

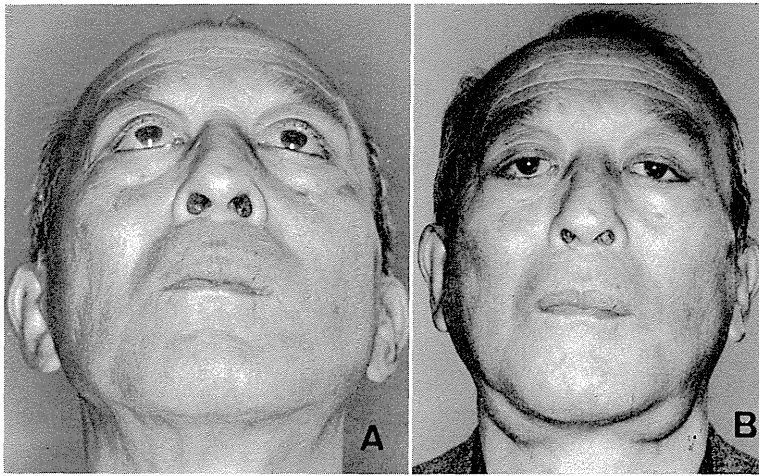
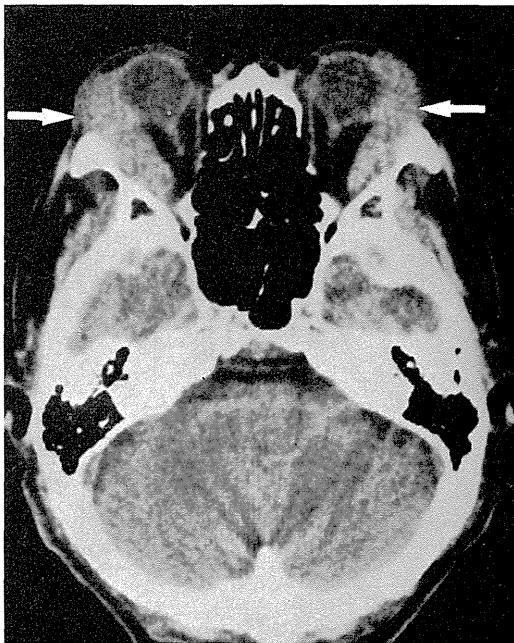


図 28 Mikulicz 病 (第3症例) の CT 像  
 両側眼窩上外側部に眼窩縁より眼窩先端に達する腫瘤 (↑) を認める.



に認められる (図29). 電顕的に観察すると残存腺細胞原形質内では分泌顆粒は著明に減少し, またはほとんど認められず, 腺細胞末梢導管上皮細胞と筋上皮細胞の間に, しばしば大喰細胞, リンパ球の浸潤をみる. 浸潤リンパ球の多くは2つの核小体を持ち, しばしば核分裂像を認める (図

30).

臨床経過: 薬物療法を行うことなく経過観察を行つたが, 昭和56年12月7日誘因なく両側顎下腺が著明に腫脹した. 再診時両側顎下腺は小鶏卵大, 弾性硬に腫脹し (図27B), 総唾液分泌量 (10分間) は安静時 0 ml,  $\frac{1}{4}$ 酒石酸 2 ml 刺激時 3 ml と著明に減少していた.

以来, ステロイド内服を開始し1カ月後には顎下腺, 涙腺腫脹は完全に消失し今日に至っている. 治療開始2年後 (昭和58年11月17日) の総唾液分泌量 (10分間) は安静時4.3ml,  $\frac{1}{4}$ 酒石酸刺激時6.8ml, 涙液分泌量 (Schirmer I 法) は右16 mm, 左14mm であり, 唾液腺および涙腺分泌機能共に正常に回復している. 血沈値は $\frac{6}{24}$ とわずかに亢進しているが血清 IgG 値 (1109mg/dl) は正常にもどっている.

### 3. 臨床像からみた Mikulicz 病と Sjögren 症候群および他疾患との関連

以上に示した免疫血清学的異常を伴う Mikulicz 病と, これまで経験した Sjögren 症候群の間には次のようないくつかの臨床像上の相違点がある.

① Sjögren 症候群では明らかな性差があり, 過去12年間に秋田大学にて経験した28症例は全て女性であった. しかし, Mikulicz 病症例は女性1例, 男性3例であり, 性差は明らかでない.

図 29 Mikulicz 病 (第3症例) の涙腺組織像  
び漫性に浸潤したリンパ球、形質細胞の間に高度に変性した腺胞、拡張した末梢導管を散在性に認める (HE 染色,  $\times 160$ ).

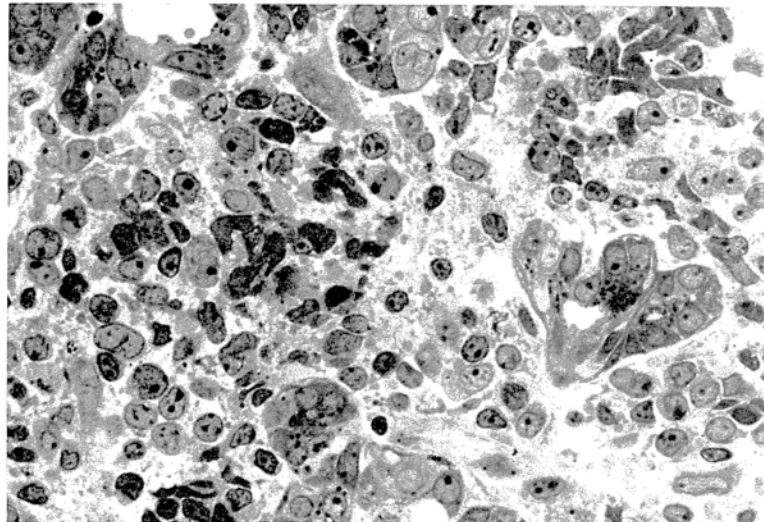
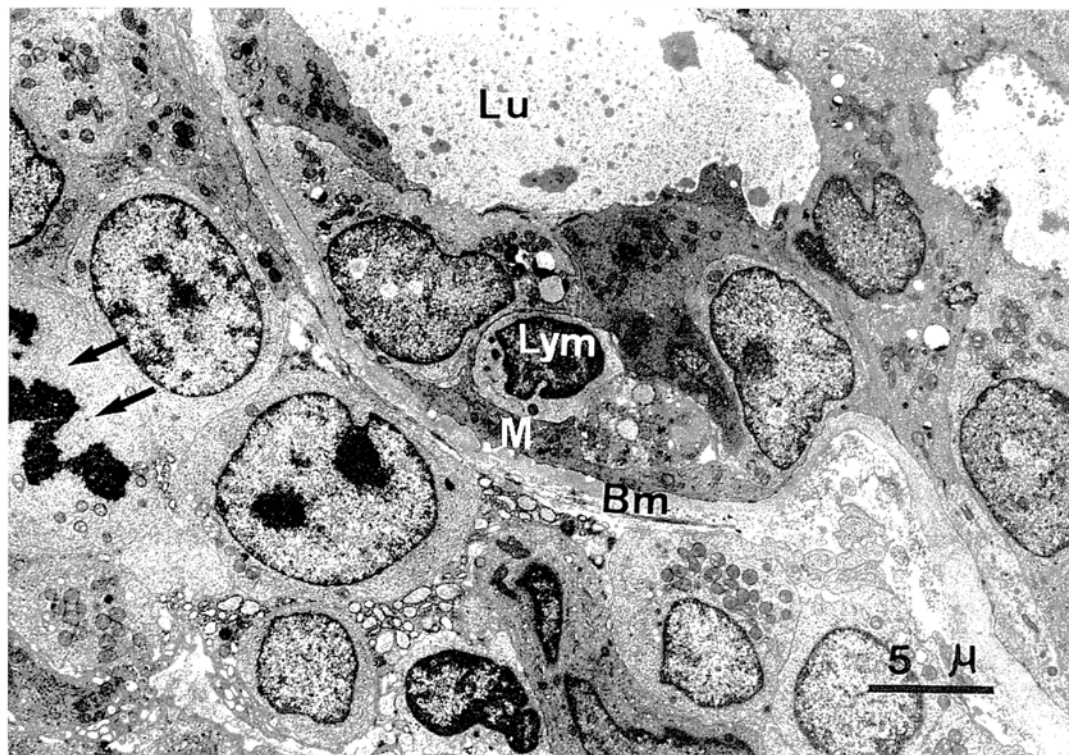


図 30 Mikulicz 病 (第3症例) の涙腺電顕像  
残存した末梢導管腔 (Lu) は拡張し、上皮細胞間にリンパ球 (Lym) の浸入をみる。周囲組織に浸潤したリンパ球は、しばしば2つの核小体をもち、また核分裂像 ( $\uparrow$ ) を示す ( $\times 3,200$ ).



② Mikulicz 病では唾液腺腫脹、涙腺腫脹が離れた時期に出現することがある。唾液分泌、涙液分泌障害は唾液腺腫脹、涙腺腫脹の臨床症状の程

度とかなり平行して変動し、治療により唾液腺腫脹、涙腺腫脹が消失すると腺機能もほぼ正常に回復する (第1および第3症例)。また腫脹してい

る腺の組織学的変化は非常に強いにもかかわらず、同じ症例の腺腫脹を認めない腺の機能は正常に近い(第2および第3症例)。病変高度の Sjögren 症候群においては臨床的に認められる腺腫脹の有無にかかわらず、程度の差こそあれ腺機能障害がある。また組織学的に腺病変が著しい症例では治療によつて腺機能が正常に回復することはない。さらに一つの腺の組織学的病変が高度である場合、他の腺の分泌機能が正常であることはない。

③ Sjögren 症候群は経過の長い徐々に進行する疾患であり、この経過が唾液腺造影上の典型的な所見を作るものと思われるが、Mikulicz 病においては Sjögren 症候群に典型的な点状および漏洩像がみられることはない。

④ Mikulicz 病における免疫血清学的異常所見は病理組織学的変化が強いわりに Sjögren 症候群と比較すると軽度である。RA 陽性化は第1症例において一過性に認められたにすぎない。

⑤ 病理学者である Morgan, Castleman は臨床的に Mikulicz 病と診断された症例の組織像の共通点はいわゆる筋上皮島の存在であつたことから、Mikulicz 病は Sjögren 症候群の亜型と考えるに至つた。しかし前述のように病因が何である、耳下腺である程度の破壊的病因が持続すると、末梢導管上皮細胞の増殖によつて筋上皮島形成が認められる。筋上皮島は Sjögren 症候群に特異的なものではない。

一方、自験 Mikulicz 病 4 例中 3 症例では高度の血沈値亢進、血清 IgG 値上昇が認められ、1 例は抗平滑筋抗体価上昇、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、CH<sub>50</sub> の血清補体価の低下を伴っている。また、いずれも病理組織学的には唾液腺および涙腺腺胞細胞の変性消失と同時に間質における高度のリンパ球、形質細胞、大食細胞浸潤を特長としており、immunoblastic lymphosialoadenopathy という点では Mikulicz 病と Sjögren 症候群の間には共通点はある。しかし、以上の臨床像の違いから Mikulicz 病は Sjögren 症候群と同一疾患とは考え難い。

自験例 4 例中の 2 症例(第2症例および既報告の 1 例<sup>19)</sup>)で臨床的に腫脹している顎下腺を切除し、組織学的に検索したがいずれも硬化性唾液腺炎(いわゆる Küttner 腫瘍)の組織像であつた。

硬化性唾液腺炎(Seifert<sup>20)</sup>)とは疾患名ではなく組織像を表現したものにすぎず、背景に種々の基礎疾患を持つ症例が含まれる。両側性の硬化性唾液腺炎(いわゆる Küttner 腫瘍)症例の中には基礎疾患不明で、血清 IgG 値上昇、血沈値亢進などの免疫血清学的異常を伴う症例があるが、これらの一部は Mikulicz 病と同じ病因を持つ可能性がある。

また、自験 4 例中 2 症例で臨床的に眼球突出と、CT にて眼窩内腫瘤を認めたが、いわゆる眼窩内偽リンパ腫との関連についても今後検討を要する。

#### IV. おわりに

過去12年間に経験した成人慢性耳下腺炎、Sjögren 症候群、Mikulicz 病、硬化性唾液腺炎症例を臨床的に、また組織学的に検索し、以下の結果を得た。

① Sjögren 症候群の診断のためには唾影像所見が最も重要であり、唾影像、免疫血清学的所見、乾燥性角結膜炎の臨床像を組み合わせることによつて、乾燥症状出現以前の Subclinical Sjögren 症候群の診断が可能である。

② 成人慢性耳下腺炎の中で導管系に異常を認める唾液管末端拡張症、唾液管拡張症は女性にみられ、明らかな性差がある。Sjögren 症候群とは異なつた本態を持つ疾患ではあるが、発症過程の少なくとも一部では Sjögren 症候群と共通の因子の影響を受けている可能性がある。特に前者は唾影像上も、組織学的にも subclinical Sjögren 症候群との鑑別上問題となる疾患ではあるが、5～12年の経過中に Sjögren 症候群に移行した症例はない。

③ Sjögren 症候群における唾影像は点状陰影、漏洩像に大別される。点状陰影は35歳以前に発症し、反復性耳下腺腫脹で発症した症例に認められ、漏洩像は中年以降に口内乾燥症で発症した症例に多くみられる。唾影像上の点状陰影は組織学的には嚢状拡張腔の存在によるものであり、嚢状拡張腔の有無は反復性耳下腺腫脹の有無に密接に関係する。

④ Sjögren 症候群における腺破壊は多くは長期の経過を経て完成するものであり、乾燥症状が

完成するのは中年以降でも、10歳代、20歳代で初発する症例も少なくはない。

⑤ 唾液腺破壊後の腺胞の再生は末梢導管（介在部）上皮細胞の細胞分裂と一部は腺胞細胞の分裂によつて起こる。Sjögren 症候群における腺胞消失の程度、嚢状拡張腔、筋上皮島形成の有無は病因による腺破壊の程度と加齢に関連した腺再生能に左右される。

⑥ Sjögren 症候群における分泌障害は組織学的にみると、一部は腺の変性消失、すなわち腺胞の数の減少によるものであり、一部は残存腺細胞の機能障害、特に蛋白合成障害によるものと考えられる。形態学的には明らかな腺細胞の変性、破壊はみられなくとも、原形質内に種々な異常な形態を示す分泌顆粒を認めることが多い。治療による腺分泌能の回復は腺再生と同時にこれら reversible な状態にある腺細胞の機能回復による。

⑦ 筋上皮島の組織構築およびこれを構成する上皮細胞の形態学的多彩さを考慮すると、筋上皮島の形成には2層の上皮細胞よりなる小葉内および小葉間導管を構成する全ての上皮細胞の反応性増殖が関与するものと考えられる。

⑧ Sjögren 症候群症例の中でも耳下腺の持続性腫脹を示すものは、組織学的には著明な小円形細胞浸潤、腺胞変性消失、筋上皮島形成を伴う症例であり、治療による腺再生、腺機能回復は期待できない。浸潤細胞の間に残存増殖した末梢導管上皮細胞そのものが炎症性または自己免疫疾患としての唾液腺病変増悪の原因になっている可能性がある。一般的には Sjögren 症候群における手術療法の適応はないが、悪性リンパ腫への変化を予防するためにも、症例によつては耳下腺切除術の適応を考える必要がある。

⑨ Mikulicz 病は免疫血清学的異常所見を伴う症例と、これを伴わない症例に分けられる。組織学的にはいずれも著明なリンパ球、形質細胞、腺胞変性消失を特徴とし、immunoblastic lymphoadenopathy という点では Sjögren 症候群と共通点がある。しかし、臨床像上の上ではさまざまな大きい違いがあり、一連の疾患とは考え難い。良性の経過を示すリンパ腫との関連についても今後検索する必要がある。

## 謝 辞

本論文は第28回日本唾液腺シンポジウムにおける特別講演「反復性耳下腺腫瘍の臨床」の講演内容に加筆したものである。特別講演の機会をお与え下さいました青沼繁学会会長、司会の労をおとり下さいました千葉大学学長井出源四郎教授に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Vanselow, N. A., Dodson, V. N., Angeli, D. C., et al: A clinical study of Sjögren's syndrome. *Ann. Int. Med.*, 58, 124-135, 1963.
- 2) Block, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J., et al: Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of 62 cases. *Medicine*, 44, 187-231, 1965.
- 3) 厚生省特定疾患シエーグレン病調査研究班(班長大藤眞), 昭和52年度研究業績, p. 6, 1978.
- 4) 今野昭義, 北村 武, 神田 敬, 他: 反復性耳下腺腫脹をきたす疾患の臨床(シエーグレン症候群及びその不全型について), *日耳鼻*, 73, 397-408, 1970.
- 5) Blatt, I. M.: On sialectasis and benign lymphoadenopathy. *Laryngoscope*, 74, 1684-1746, 1964.
- 6) Konno, A. and Ito, E.: A study on pathogenesis of recurrent parotitis in childhood. *Annals Otol Rhinol & Laryngol*, 83: Suppl. 63, No 6, Part 4, 1-20, 1979.
- 7) Boquist, L., Kumlien, A., Östberg, Y.: Ultrastructural findings in a case of benign lymphoepithelial lesion (Sjögren's syndrome). *Acta oto-laryng.* (Stockh.), 70, 216-226, 1970.
- 8) Donath, K. und Seifert, G.: Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis. Über das Vorkommen von Myoepithelzellen bei der benignen lymphoepithelialen Läsion. *Virchows Arch. Abt. A Path.*, 356, 315-329, 1972.
- 9) 今野昭義, 伊藤永子, 飯塚桂司: 唾液腺多形性腺腫の組織発生をめぐり問題点. *耳展*, 23, 249-266, 1980.
- 10) Suzuki, S., Kojima, K. and Utsumi, K.: Production of sulfated mucopolysaccharides by established cell lines of fibroblastic and non-fibroblastic origin. *Acta Biochem. Biophys.*, 222, 240-243, 1970.
- 11) Langness, U. and Udenfriend, S.: Collagen syntheses in nonfibroblastic lines. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 50-51, 1974.
- 12) Pierce, G. B., Jr. Midgley, A. R. and Sri Ram, J.: The histogenesis of basement

- membranes. *J. Expt. Med.*, 117, 339-348, 1963.
- 13) Pierce, G. B. and Nakane, P. K.: Basement membranes, synthesis and deposition in response to cellular injury. *Lab. Invest.*, 21, 27-41, 1969.
  - 14) Ooshima, A.: Immunohistochemical localization of prolyl hydroxylase in rat tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 25, 1297-1302, 1977.
  - 15) Talal, N., and Bunim, J. J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Amer. J. Med.*, 36, 529-540, 1964.
  - 16) Endo, Y., Miura, A., Hanazawa, S., et al: Sjögren syndrome with carcinoma of the tongue. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 12, 387-390, 1982.
  - 17) Schaffer, A. J., and Jacobsen, A. W.: Mikulicz's disease. A report of ten cases. *Amer. J. Dis. Child.*, 34, 327-346, 1927.
  - 18) Morgan, W. S., and Castleman, B.: A clinicopathologic study of "Mikulicz's Disease". *Amer. J. Pathol.*, 29, 471-503, 1953.
  - 19) 今野昭義, 伊藤永子, 戸川 清, 他: Mikulicz病とその周辺. *耳鼻喉科*, 47, 837-844, 1975.
  - 20) Seifert, G., and Donath, K.: Zur pathogenese des Küttner-Tumors des Submandibularis. *HNO*, 25, 81-92, 1977.

The clinical, histopathological and electronmicroscopical study of chronic parotitis, Sjögren syndrome and Mikulicz disease

Akiyoshi KONNO, Eiko ITO and  
Yoshitaka OKAMOTO  
(Dept. of Otolaryngology, Akita  
University, School of Medicine)

Through clinical, histopathological and electronmicroscopical analysis of cases of chronic parotitis, Sjögren syndrome and Mikulicz disease which we have treated in this 12 years we have reached the following conclusions.

1. By combination of sialographic, immunoserological and ophthalmological analysis, the diagnosis of subclinical Sjögren syndrome is possible, for which the sialographic findings is most valuable.

Adult type sialoangiectasis, which is predominant in female is sometimes difficult to be differentiated from subclinical Sjögren syn-

drome with recurrent parotid swelling either by sialographic or by histopathological findings.

However no cases of sialoangiectasis have developed secondarily the immunoserological and/or ophthalmological abnormality characteristic of Sjögren syndrome during the course of 5-12 years.

2. The glandular destruction in most cases of Sjögren syndrome is assumed to proceed slowly to be completed after 50 or 60 years old. In 28 % of cases of Sjögren syndrome in which their initial symptoms were recurrent parotid swelling, the onset age of parotid swelling was at their 10th and 20th.

3. The regeneration of the acinus after glandular destruction can be caused by cell division mainly of the intercalated duct epithelial cells and partially of the residual or regenerated acinus cells themselves. Degree of regeneration of the acinus and a process of formation of the cystic cavity and the epi-myoe epithelial island are affected much by degree of glandular destruction and degree of regenerability of glandular epithelium related with aging.

4. Secretory impairment in Sjögren syndrome is caused mostly by decrease of the number of the acinus due to glandular destruction and partially by functional impairment of the residual acinus cells. Electronmicroscopically examined, various abnormally shaped secretory granules suggesting impairment of parotid synthesis of the acinus cells are observed without apparent morphological findings of cell degeneration. Recovery of secretion induced by therapy in Sjögren syndrome is caused mostly by functional recovery of these residual acinus cells.

5. Judging from the histopathological architecture and the morphological diversity of the epithelial cells composing the epi-myoe epithelial islands, the islands are assumed to be formed by regeneration of all components of the epithelium of the interlobular and the interlobar ducts or by regeneration of the basal cells in these peripheral duct system which can develop either into the myoe epithelial cells or into the ductal lining cells.

6. The parotid gland with persistent swell-



ling in Sjögren syndrome is characterized histopathologically by marked lymphocyte and plasma cell infiltration together with glandular destruction.

In most cases with long-standing persistent parotid swelling, the recovery of glandular function can hardly be anticipated by any therapy.

The residual and regenerated ductal epithelium embedded in the round cell infiltration may aggravate the inflammatory or the autoimmune disorders in Sjögren syndrome. Generally speaking there are no places of parotidectomy in the treatment of Sjögren syndrome. But in some of these rare cases which resist to any therapy, parotidectomy may be indicated to prevent the development of malignant lymphoma.

7. In view of immunoblastic lymphosialoadenopathy, Mikulicz disease has histopathological and immunoserological common characteristics with Sjögren syndrome.

However judging from the long-term clinical courses of the diseases, there are too many different clinical findings to assume Mikulicz disease as a variant of Sjögren syndrome.

付議 長尾 孝一 (千葉大病理)

小児の反復性耳下腺炎にはじまり Sjögren's syndrome, Mikulicz's syndrome, Küttner's disease にわたる広範囲の御研究ありがとうございます。とくに Morgan and Castleman の考え方に対する反論には興味をひきました。

そこで、次の2点について御教示下さい。

1) 小児反復性耳下腺炎の duct 周囲に lymphoid cell, lymph follicle を認めます。この局所における免疫組織学的検索を行いましたか。

2) Sjögren's syndrome のときの epimyoeptithelial island 内の epithelial cell に dysplasia の所見がみられましたでしょうか。

回答 今野 昭 義

1) 免疫組織学的検索は行っておりません。  
2) 筋上皮細胞を構成する上皮細胞に稀に核分裂像を認めますが、異形成はみられません。

付議 小守 昭 (徳島大歯学部口腔病理)

1) 小児の反復性耳下腺炎では epi-myoeptithelial island は全く認められなかつたか。  
2) Sjögren syndrome で epi-myoeptithelial island 内に筋上皮細胞の増殖がみられたか否か。  
3) epi-myoeptithelial island の形成機序について。

回答 今野 昭 義

1) 小児反復性耳下腺炎では筋上皮島はみられません。年齢とも関係して腺再生能が大きく、比較的容易に腺胞再生が起こるためと考えます。小児では腺胞再生にまで至らない場合には、小葉内および小葉間導管上皮細胞の増殖によって囊状拡張形成がみられます。

2) 筋上皮島を構成する上皮細胞の形態は多彩ですが、多くの上皮細胞原形質内に著明な細線維を認めます。これらの多くは膠原線維と思われませんが、一部の細胞は細線維の太さ、走行、glycogen 顆粒の蓄積より筋上皮細胞であろうと思われます。さらに細胞間または原形質内に膠原線維様物質を持つ上皮細胞もあり、これらは筋上皮細胞か、筋上皮細胞にも導管腔被覆上皮細胞にも分化し得る基底細胞由来の細胞と考えられます。小葉間導管、小葉内導管を構成するすべての上皮細胞の増殖が筋上皮島形成に関与しているものと考えます。

3) 唾液腺末梢導管上皮細胞の再生能は非常に強いのですが、破壊的病因が強く、持続性の時、または小葉間導管まで破壊された時には腺胞再生は起こり得ず、末梢導管上皮細胞は局所的に増殖し、塊状の上皮島を作るものと考えます。筋上皮島の形成機序は末梢神経切除後の断端神経腫と同じものと考えます。

追加 奥田 稔 (日本医大耳鼻咽喉)

唾液腺における管周辺のリンパ球浸潤は、刺激に対する非特異的反応のように思われる。このリンパ球浸潤に腺実質の破壊を伴う場合 (Sjögren 症候群) と伴わない場合 (小児慢性耳下腺炎) がある。