

—臨 床—

口腔カンジダ症を伴った Sjögren 症候群の一例

茂 木 健 司

新潟大学歯学部口腔外科学第二教室（主任：大橋 靖教授）

（昭和52年7月5日受付）

Sjögren's syndrome with candidiasis —A case report—

KENJI MOGI

Second Department of Oral Surgery, Niigata University, School of Dentistry

(Director : Prof. Yasushi Ohashi)

緒 言

乾性角結膜炎，唾液分泌障害，および関節リウマチを合併する症例を H. Sjögren が1933年に症候群として記載して以来¹⁾，これらの症状を伴う疾患は Sjögren 症候群と呼ばれている。

著者は58才，女性で乾性角結膜炎，口内乾燥症を有し，リウマチ熱の既往をもち，唾液腺検査をはじめ各種検査により，真性例と考えられる本症候群を経験した。本症候群には多くの合併症が報告されているが²⁾，本症例は口腔カンジダ症を合併しており，本症候群との関係についても考察を加えたので報告する。

症 例

患者：石○フ○，58才，女性，無職。

初診：昭和52年2月10日

主訴：口腔内がかわき，舌，口腔粘膜にすっぱいものがしみて痛い。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：33年前，虫垂炎のため手術を受く

30年前，胸やけがあり，某院内科で低酸症と診

断された。現在も時々，胸やけがあるという。

19年前，子宮筋腫のため手術を受け，その後，閉経したという。

約4年前，リウマチ熱に罹患した。

現病歴：約10年前，舌にすっぱいものがしみることを自覚。義歯のためと思い某歯科を受診し，下顎義歯の再製作を受けた。同時に某内科も受診し，半年以上も投薬を受けたが舌にすっぱいものがしみる感じは改善しなかった。そこで，他の内科に転医し，投薬を受けたが症状はかわらなかったという。かぜに罹患した時は舌のしみる感じは増悪し，又，自然に緩解することもあったという。

4年前，某耳鼻科を受診し，しばらく経過観察の後，軟膏を処方され症状は一時，軽快したという。その後も同医へは最近まで時々通院していたという。

2年前より羞明があらわれ，某眼科を受診し，涙が少ないとの指摘を受けた。その後，舌のしみる感じが口腔粘膜全体に拡大したため，某皮膚科を受診し，投薬を受けたが症状はかわらなかった。

約8カ月前より口内乾燥感を自覚するようになり、某院耳鼻科を受診し、唾液が少ないとの指摘を受けた。その後、義歯のためと考え、自らその使用をやめていた。

約2カ月前、突然、口腔粘膜に白苔が出現し、口腔粘膜のしみる感じも増したため、某内科を受診し、歯科受診をすすめられた。ただちに某歯科を受診し、5日間、リゾチーム、ハイシーの投薬を受けたが症状はかわらず、当科を紹介され来院した。

現 症

全身所見：身長144.5cm，体重50.5kg.

全身状態は良好で、肝腫、脾腫なく、腋下、鼠径リンパ節は触れない。

局所々見：口腔外所見：顔色正常、顔貌左右対称。

耳下腺部、顎下腺部、甲状腺部に異常はみられない。

淡褐色のサングラスを常時着用しており、両内眼角部に眼脂が付着している。

尚、本学眼科での診査では、Schirmer testは右0mm，左1mmと著明な減少を示し、又、Rose-Bengal染色試験では角膜の下半分に点状の上皮病巣がみられ、乾性角結膜炎の所見であるとの報告を得た。

鼻下部および両側口角部に糜爛があり、周囲に発赤がみられる。赤唇は乾燥している。

リンパ節所見：右顎下リンパ節は示指頭大のもの一ヶを触れ、圧痛なく、可動性であり、左側は触れない(図1)。

口腔内所見：口腔粘膜全体が乾燥し、発赤しているが、接触痛はない(図2)。両側頬唾液乳頭、舌下小丘部には発赤、腫脹などの異常はないが、唾液の流出はみられない。

舌も乾燥状態を示し、乳頭はやや萎縮し、軽度の溝舌を呈している(図3)。口臭はない。

歯牙所見は図2、4の如く、上下臼歯は喪失し



図1 初診時、顔貌所見
(鼻下部、両側口角部に糜爛がみられ、サングラスを着用している)

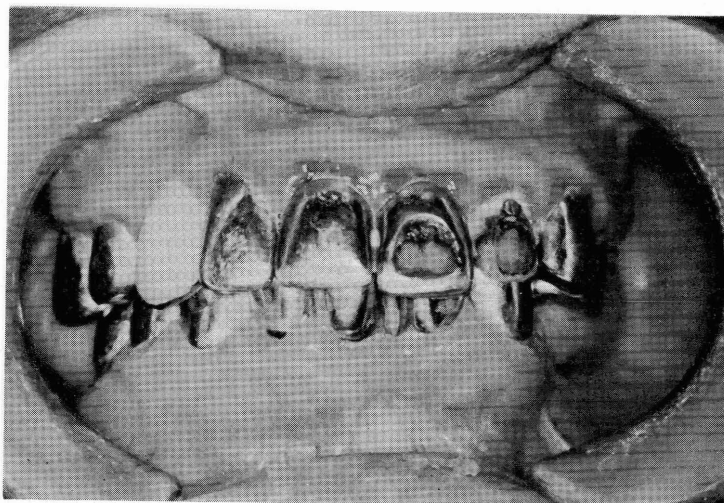


図2 初診時、口腔内所見
(口腔粘膜全体が乾燥し、発赤がみられる)

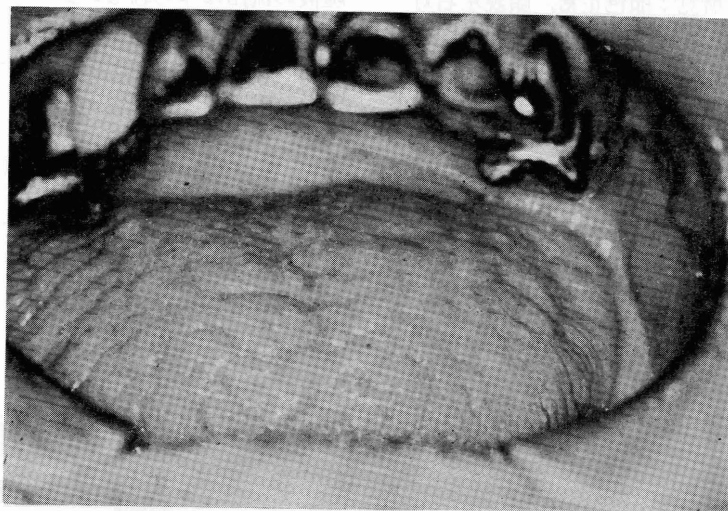


図3 初診時、舌所見
(舌は乾燥し、乳頭はやや萎縮し、軽度の溝舌がみられる)

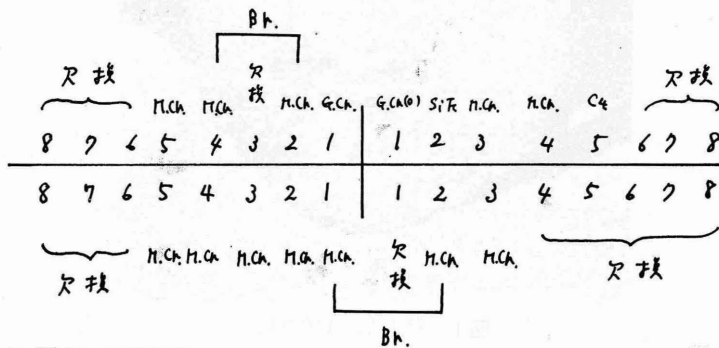


図4 歯牙所見

検査所見(1)

Blood 2/10		Serum 2/12		Electrophoresis 6/3	
Hb	13.1g/dl	T.P.	8.1	Alb	58.4
R	391×10 ⁴	Na	139	α ₁	2.2
Ht	32%	K	4.6	α ₂	7.0
Color index	1.0	Cl	104	β	7.0
B.P.	23×10 ⁴	Ca	4.8	γ	25.4*
W	2100*	I.P.	3.6	A/G	1.40
St	11	UN	14		
Seg	42	U.A.	4.4		
Bas	0	GOT	23	Serum 2/22	
Eos	0	GPT	11	CRP	±
Lym	46	Al-P	7.8	RA	-
Mon	1	LDH	225	ASLO	less than 100 Todd I.U.
BSR 2/22		T.B.	0.7	Serum iron 51 μg/dl*	
30min	10mm*	TTT	1.8	Wassermann R. -	
1h	33 *	ZTT	12.4		
2h	75 *	T.C.	230		
		β-lip	760		

表1 検査所見(1)

(各検査の右の数字は検査施行日を示し, ※は異常値を示す)

検査所見(2)

Urine 2/10		眼科 2/25	
Color	yellow	涙液分泌速度測定	
Specific gravity	1.026	Schirmer test { r Omm *	
pH	alkalinuria	{ 1 1 *	
Protein	-	Rose-Bengal 染色試験 *	
Glucose	-	角膜下半分に点状の) +	
Urobilinogen	n+	上皮病あり。	
Chest X-P 2/22	n.p.	一内科 4/21	
唾液分泌速度測定(はき出し法) 6/3 *	0.01 ml/min	E.C.G. n.p.	
耳下腺造影所見 3/1 *	fruits-laden tree pattern	Immunoglobulin 4/4	
口唇腺の生検所見 6/3 *	漿液腺の萎縮	IgG 2740mg/dl*	
	導管周囲のリンパ球浸潤	IgA 198.4	
		IgM 218.2	
		骨髓穿刺 4/21 *	
		全体として成熟障害の傾向?	

表2 検査所見(2)

(各検査の右の数字は検査施行日を示し, ※は異常値, 異常所見を示す)

ているが, 残存歯は|5 C₄, |2 SiFをのぞき, すべて金属冠で補綴されている。歯肉炎が上顎前歯部を中心にほぼ全歯に亘って認められ, 口腔衛生状態は極めて不良である。

尚, 唾液分泌速度をはき出し法³⁾により測定すると0.01ml/minと著明な減少がみられた。

臨床検査所見: 表1の如く, 血液所見では白血球数は2,100と著明に減少している。白血球数減少に対し, 骨髓穿刺を行い, 成熟障害の傾向があると診断された(第一内科)。赤沈値は1時間値33mm, 2時間値75mmと亢進している。

血清生化学的検査では, 肝機能, 腎機能, 電解

質, その他に特に異常を認めないが, 電気泳動では γ -グロブリンは25.4%と, 正常値の2倍弱の増加を示した。CRP(+)、RA(-)、ASLOは100 Todd単位以下であった。血清鉄は $51\mu\text{g}/\text{dl}$ と減少していた。

表2の如く, 尿, 胸部X線写真には異常を認めない。

耳下腺造影所見: 図5の如く, 管系は萎縮性で細く, 導管の末梢部には点状陰影が腺全体に描出され, **fruits-laden tree pattern**を示した(4, 5)。

口唇腺生検所見: 図6の如く, 口唇腺漿液腺房の軽度の萎縮と, 導管周囲に限局性のリンパ球浸潤を認め, 明らかな筋上皮島の所見はないが, 導管上皮の一部の破壊がみられ, Sjögren症候群を疑わせる所見であった。

臨床診断: Sjögren症候群

処置および経過: 表3の如く, Sjögren症候群に対しては唾液腺ホルモンの内服と, 1, 4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン水溶液による含嗽を行わせた。又, 乾性角結膜炎に対しては眼科より人工涙液が処方された。



図5 耳下腺造影所見
(管系は萎縮性で細く, 導管末梢部には点状陰影がみられる)

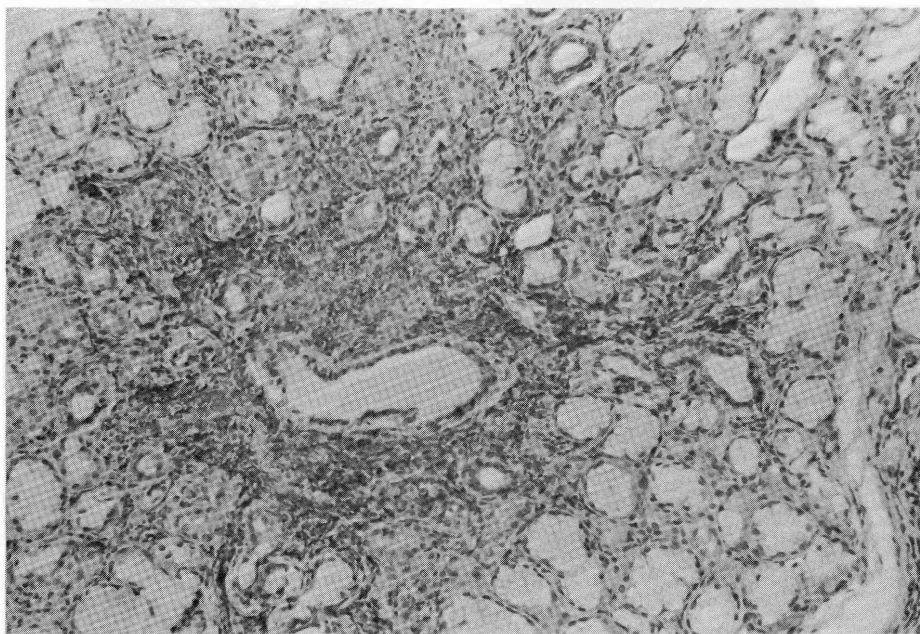


図6 口唇腺生検所見(H-E染色, 100倍)
(漿液腺房の萎縮, 導管周囲のリンパ球浸潤, 導管上皮の一部破壊がみられる)

症例.石〇七〇 58才 女性 Sjögren 症候群 (口腔カンジダ発症例)

厂日	S52	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	5	6
		2初	2	2	3	3	3	4	4	4	4	5	6
		10野	18	22	26	1	8	12	1	13	21	26	24
差明	[Redacted]												
口内乾燥感	[Redacted]												
しみる感じ	[Redacted]												
唇下部(口角部)	[Redacted]												
口角皸	[Redacted]												
頬粘膜白斑	[Redacted]												
口腔粘膜発赤	[Redacted]												
W	2100	1500	肥満				2500	2000	一内科				1700
BSR			20' 60' 120'					20' 60' 120'					
血清鉄			10 33 75 mm					4 17 70					
CRP			51 mg/dL					55					
RA			+					-					
ASLO			-					-					
			100 Todd IU 以下					100 Todd IU 以下					血球 沈澱測定
パロチン	6Tab												
ナイロピタン	4Tab												
合嗽	アスノール イソジアン マイコスタチン懸濁液												
子供の軟膏	[Redacted]												
マイコスタチン	150 IU 70 [Redacted] マイコスタチン軟膏												
ハマトン	[Redacted]												
人工涙液	[Redacted]												
マイティア	[Redacted]												
								6Tab					
								ミマイシン 100mg					エリスロシン 1.2
								タービシン 6Tab					

表3 処置および経過



図7 初診後8日の口腔内所見(頬粘膜部に白苔がみられる)

一方、舌、口腔粘膜のしみる痛み、および、口角皸爛に対してはビタミンB複合剤の内服と、口腔粘膜にデキサメタゾン含有軟膏(口腔用)を塗布させた。8日後の来院日には口内乾燥感、羞明は自覚的にはやや改善したというが、他覚的には特に変化はみられなかった。口腔内のしみる感じは同様に存続しており、あらたに、主に頬粘膜に

広範な白苔の出現がみられた。図7はその時の口腔内所見であるが、主に両側頬粘膜に斑状あるいは点状の多数の境界明瞭、やわらかく、軽度に隆起した白苔がみられ、周囲粘膜は発赤している。白苔は鑷子により容易に剝離されるが、皸爛面を残し、出血をみる。この様な臨床症状の推移からデキサメタゾン含有軟膏(口腔用)の塗布を中止

し、ナイスタチンを内服させた。尚、この白苔の細菌検査ではカンジダが検出され、口腔カンジダ症の合併と診断した。

本剤投与により主に頬粘膜にみられた白苔、口腔粘膜の発赤、鼻下部および口角部の糜爛は1～2週間でほぼ消失した(図8,9)。しかし、鼻下部、口角部に発赤が存在したため、ナイスタチン軟膏を塗布せしめ、その後、発赤も消失した。

一方、舌、口腔粘膜のしみる感じは軽快はしたが、なお存続したため、ナイスタチン懸濁液を用いて含嗽させ、徐々に消失した。

以上の如く、上記療法により口腔カンジダ症の症状は消失したが、口内乾燥症は自覚的に改善したのみで、他覚的には軽度の改善をみたにすぎなかった。

羞明についても自覚的には改善したという。

尚、3月1日、耳下腺造影を行ったが、その後、当該耳下腺の腫脹、疼痛を生じ、抗生物質および消炎剤を投与し、治癒した。

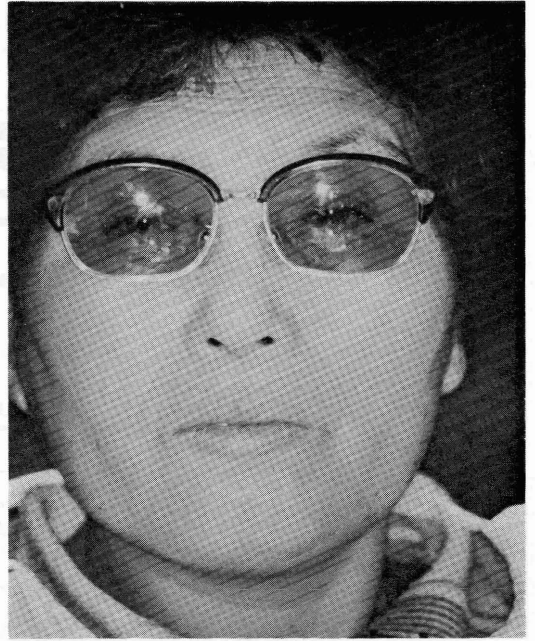


図8 初診後19日の顔貌所見
(鼻下部、両側口角部の糜爛の消失を示す)



図9 初診後約2カ月の口腔内所見(頬粘膜の白苔の消失を示す)

現在、Sjögren 症候群に対する全身所見精査のため、本学第一内科に入院中であり、当科においては経過観察中である。

考 按

乾性角結膜炎、唾液分泌障害および関節リウマチを合併する症例を H. Sjögren が1933年に症候群として記載して以来¹⁾、これらの症状を伴う

疾患は Sjögren 症候群と呼ばれている。その診断基準に関してはなお議論があり、近年、我国でも厚生省指定特定疾患の一つとして取り上げられ、種々なる面から検討されている²⁾。現在は一応、次のような基準が考えられている⁶⁾。

即ち、

- 1) Keratoconjunctivitis sicca
- 2) Xerostomia
- 3) 慢性関節リウマチ、そのほかの膠原病の3つが臨床診断上の基礎になるが、1), 2)だけでも十分であるという⁷⁾。

本症例は明らかに1), 2)をそなえ、既往歴にリウマチ熱があり、現在も γ -グロブリンの増加がみられることなどから本症候群と診断した。

本症候群の性年令別頻度は中年以後の女性に多いといわれている^{2), 8), 9), 10)}。著者の症例も女性で、年令は58才であったが、現病歴から、約10年前に発症した長期の経過を経た症例であった。

また、本症例では血液検査所見で著明な白血球数減少を認めたが、この点について厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス、シェーグレン病調査研究班、昭和50年度研究業績²⁾でも23.8%～50.0%の症例に白血球数減少を認めたと報告されている。

耳下腺腫脹、および甲状腺腫脹は本症例では共に認められなかったが、前者は本症候群では高率に発現するとされ^{8), 9)}、後者は発現頻度は比較的低い診断上重要ともいわれている⁹⁾。

又、本症例では歯牙疾患が多くみられたが、う歯発生と本症候群発症との時間的關係を明らかにすることはできなかった。又、本症例では歯周炎がみられ、装着されている補綴物との関連も考えられるが、唾液分泌減少との関係も否定できない。浅川(1977)⁶⁾、本間ら(1975)²⁾もこれらう歯の存在を本症候群の口腔内症状の一つとして取り上げている。

本症例においては唾液腺検査として耳下腺造影、および、口唇小唾液腺の生検を行った。本症候群の診断にあたって、唾液腺の病態像を明らかにするため、耳下腺造影および耳下腺、顎下腺、口唇小唾液腺のいずれかの生検が推奨されている

が¹⁰⁾、鈴木ら(1972)¹¹⁾、奥田(1976)¹²⁾によれば、これらの検査は自覚症状を欠如した症例の発見にも有用であるとされている。

著者の症例では耳下腺造影所見は、本症候群における諸家の報告と同じく^{4), 5), 8)}、管系は細く萎縮性で、導管末梢部には明瞭な顆粒状陰影が腺全体に描出され、鈴木ら(1973)⁴⁾のいう *fruits-laden tree pattern* と考えられる明らかな変化がみられ、本検査は患者に対する苦痛も少ないことから、諸家の推奨する如く、診断上有要である。

次に、下口唇小唾液腺の生検所見では、唾液腺房の萎縮がみられ、導管周囲に限局性のリンパ性細胞浸潤がみられた。また、Sjögren 症候群患者の耳下腺にみられるという明らかな筋上皮島の所見はないが、導管上皮の一部破壊がみられた。これら口唇腺の所見は小守ら(1976)¹³⁾の報告と同様の所見であった。

口唇腺の生検の意義について考察すると、これらの所見は口唇腺が混合腺であるにもかかわらず、唾液腺房に特に萎縮像が認められており、本症候群で最も著明な障害を受けるとされている耳下腺の障害を示唆するものである。このことから口唇腺の生検はその手技をも含めて、本症候群の診断上、極めて有用なものと考えられる。この点について Cummings ら(1971)¹⁴⁾、Enomoto ら(1974)¹⁰⁾も同様の考えを述べており、その有用性を強調している。

一方、こうした唾液腺検査における耳下腺造影 X線所見と、小唾液腺の生検病理組織像とは必ずしも相関を示さない場合があるともいわれ¹²⁾、また、判定基準が未だ確立されていないなど⁹⁾、尚、今後の問題が残されている。

唾液腺検査後の不快事項として、本症例では耳下腺造影後、当該耳下腺に炎症々状を認めたが、通常はこうした合併症はほとんど生じない。また生検後、感染予防として抗生物質を投与したにもかかわらず、1週間後の抜糸時にも創部に発赤、圧痛がみられ、創の治癒は遅延していた。これらは唾液分泌減少、および、白血球数減少などの影響と考えられ、そのため、本症候群患者ではこうした検査の際は、感染に対する十分な配慮が必要

と考えられる。

口内乾燥症を客観的に把握するために、はき出し法³⁾により唾液分泌速度を測定した。浅川(1977)⁶⁾はガム試験, Lashley cup 法を推奨している。本症例では高度の唾液分泌減少がみられたため、その判定は容易であった。しかし、乾燥症の存在を他覚的に証明することは重要であり^{7),15)}、今後、より客観的な唾液分泌量測定法の確立が望まれる。

本症候群の治療としては、全身的にはリウマチ性関節炎の治療法に準じるともいわれるが⁸⁾、根本的に完治させる治療法は現在、尚、存在しないため、対症的療法が主になるという¹⁶⁾。本症例では唾液腺ホルモンを投与し、自覚的には症状の緩解をみた。この点について浅川(1977)⁶⁾、今野ら(1970)⁸⁾も本剤投与の有効性を報告している。

対症療法の一つとして、本症例では含嗽を実行させ効果がみられたが、硼砂グリセリン、2% methylcellulose 塗布⁸⁾、単に水を摂取させる、レモンジュースを与える⁶⁾などの療法も行なわれている。

また、初診時には自覚症状として、口腔粘膜にすっぱいものがしみる感じがあり、他覚的には口腔粘膜全体の発赤、口角糜爛がみられたのみであったが、現病歴で約2カ月前に口腔内に白苔が出現したこと、および、初診時投与した副腎皮質ホルモン剤含有軟膏(口腔用)の塗布により、頬粘膜を中心に白苔が出現したことから、口腔カンジダ症の合併を考え、白苔の細菌検査を施行し、カンジダを確認した。

口腔カンジダ症は病型により、粘膜表層性カンジダ性口内炎、および肉芽腫性カンジダ症とに分けられるが¹⁷⁾、本症例は臨床所見^{17),18)}から前者と考えられた。カンジダは健康者においても比較的高率に検出されるとされ^{17),19),20)}、内因性疾患と考えられている^{20),21)}。そのため、本症の発症には何らかの要因が必要とされており¹⁷⁾、これらの要因として白板症、年令的素因、生理的要因、局所的素因(唾液分泌量減少など)、全身的障害などが注目されている¹⁷⁾。本症例においては唾

液分泌量減少および、白血球数減少がその要因と考えられた。しかし、この点について Sjögren 症候群に口腔カンジダ症が好発するとの報告は、著者が渉猟した限りではみられなかったが、今後、この点についても臨床所見を精査することが必要であろう。

本症に対する療法としては、抗真菌剤の経口投与および、同剤あるいは各種消毒剤の含嗽が行なわれるが、^{19),20)} 本症例ではナイスタチンの経口投与を行ない、ほぼ口腔粘膜病変が消失した時点で、同剤の含嗽および口角糜爛への同剤の軟膏塗布により、何ら副作用もみられず、比較的速かに治癒せしめ得た。

結 語

著者は、58才、女性にみられた乾性角結膜炎、唾液分泌減少、関節リウマチの既往を有する Sjögren 症候群の一例を経験した。本症について諸種の臨床検査を施行したが、すべて特有の所見を呈し、真性例と考えられる。特に、口唇腺の生検は唾液腺の生検として比較的手技も簡便であり、有用な方法である。

又、本症例は口腔カンジダ症を合併していたが、本症候群は多くの全身的症状を合併することから考えて、この点、今後、更に精査が必要であろう。

療法として、主に唾液腺ホルモン投与、および含嗽、人工涙液の投与を行ない、口内乾燥症、羞明に関しては自覚症状の緩解をみたが、他覚的にはほとんど変化を認めなかった。口腔カンジダ症はナイスタチンの経口投与、同剤の含嗽、同剤の軟膏塗布により比較的速かに治癒した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った口腔外科学第二教室、大橋靖教授に感謝の意を表します。また、各種御教示いただきました口腔病理学教室、福島祥紘助教授、本学医学部眼科学教室、大石正夫助教授、同内科学第一教室、桜川信男講師に御礼申し上げます。

本論文の要旨は、新潟歯学会昭和52年度第一回例会において報告した。

文 献

- 1) Sjögren, H. : Zur Kenntnis der Keratocconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol. (Suppl. 2), **11** : 1-151, 1933.
- 2) 厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス, シェーグレン病調査研究班。昭和50年度研究業績。p. 332-342.
- 3) 覚道幸男 : 歯と口腔の臨床生理。p. 376, 永末書店, 京都, 1969.
- 4) 鈴木宗治, 神田重信 : 唾液腺疾患のX線診断。診断と治療, **8** : 1481-1490, 1973.
- 5) G. Stewart Blair : Salivary gland radiology. Brit. dent. J., **140** : 15-21, 1976.
- 6) 浅川英男 : Sjögren 症候群。日本臨床, **35** : 868-869, 1977.
- 7) Block, K. J., Buchanan, W. W., & Wohl, M. J. : Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. Medicine, **44** : 187-231, 1965.
- 8) 今野昭義, 北村武, 石川喙, 神田敬, 山口宗彦, 飯田義信, 内藤準哉 : 反覆性耳下腺腫脹を来たす疾患の臨床。—Sjögren 症候群及びその不全型について—。日耳鼻, **73** : 397-407, 1970.
- 9) 大藤真 : Sjögren 病, 総合臨床, **26** : 935-939, 1977.
- 10) Enomoto, S., Hamada, K., & Iwasa, T. : Histopathology of labial salivary glands in Sjögren syndrome. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., **21** : 141-153, 1974.
- 11) 鈴木輝彦, 勝田保男 : Sjögren 症候群の臨床的, 免疫学的研究。日内会誌, **61** : 1511-1520, 1972.
- 12) 奥田正治 : Sjögren 症候群における今日の新たな臨床上の問題点。—診断困難であった自験症例からの考察—。最新医学, **31**, 1199-1209, 1976.
- 13) 小守昭, 那須道世, 岡田憲彦, 石川梧朗 : 良性リンパ上皮性疾患と Sjögren 症候群における唾液腺の病理組織学的検討。口病誌, **43** : 1-12, 1976.
- 14) Cummings, N. A., Schall, G. L., Asofsky, R., Anderson, L. G., & Talal, N. : Sjögren's syndrome. -Newer aspects of research, diagnosis, and therapy. Ann. Intern. Med., **75** : 937-950, 1971.
- 15) Vanselow, N. A., Dodoson, V. N., Angell, D. C. et al : A clinical study of Sjögren's syndrome. Ann. Intern. Med., **58** : 124-135, 1963.
- 16) 浅川英男 : Sjögren 症候群。内科, **25** : 841-848, 1970.
- 17) 石川梧朗, 秋吉正豊 : 口腔病理学Ⅱ。p. 662-665, 永末書店, 京都, 1971.
- 18) Bhaskar, S. N. : Synopsis of oral pathology. 3rd ed. p. 338-340, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1969.
- 19) 下里常弘, 伊藤実, 輿石隆 : 嗄声を伴った重症口腔カンジダ症の一例。日口外誌, **12** : 165-168, 1966.
- 20) 小川邦明, 藤岡幸雄, 大橋靖, 茂木健司 : 口腔カンジダ症の3例。日口外誌, **18** : 131-139, 1972.
- 21) 清水文彦, 広木彦吉, 堀川高大, 大西正男 : 歯学微生物学。p. 352-355, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1963.