

## 《症例報告》

非特異的症状で発症した、濃厚な家族歴が疑われる  
シェーグレン症候群の一例

古本哲朗, 高橋一平, 品原久美, 中山智孝

**要旨:** 症例は8歳女児。5歳頃より出血傾向を認め発熱と右耳下腺腫脹を反復していたが、医療機関を受診していなかった。今回、発熱と右耳下腺腫脹を主訴に初めて近位小児科を受診したところ、血液検査で血小板数の低値を指摘され精査加療目的に当院紹介となった。シェーグレン症候群の血清学的診断基準を満たし、プレドニゾロンの経口投与を行い軽快退院した。原因不明の慢性的な出血傾向、発熱、耳下腺腫脹を認めた場合は、シェーグレン症候群を鑑別に挙げる必要があると考えられた。また同胞3人、母方叔父、母方従姉妹も出血傾向を有するため濃厚な家族歴が疑われ、今後解析を進めていく予定である。

**キーワード:** シェーグレン症候群, 紫斑, 片側性耳下腺腫脹, 反復性発熱, 慢性甲状腺炎

## はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren症候群, 以下SS) は、全身の外分泌腺が系統的に障害されることを特徴とする、全身性の自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。小児期SSは典型的な乾燥症状を認めることが少なく、ほとんどが発熱や全身倦怠感などの腺外症状で発症するため診断に苦慮するが多い。またSSが同一家族内に発症する確率は2%程度とされるが、国内において濃厚な家族歴を有する報告は少ない。

今回、腺外症状で発症し、濃厚な家族歴が疑われるSSの1例を経験したため報告する。

## 症例

**患者:** 8歳女児

**主訴:** 発熱, 右側耳下腺腫脹

**現病歴:** 第1病日より発熱と右耳下腺の腫脹が出現し、第2病日に近医小児科を受診した。血液検査を施行されたが血小板数  $1.3$  万/ $\mu$ Lと著明な低下を認めたため、精査加療目的に当院紹介となった。

**出生歴:** 特記事項なし

**予防接種歴:** 肺炎球菌, Hib, B型肝炎, 4種混合, BCG, 麻疹風疹, 日本脳炎ワクチン接種済み

**既往歴:** 5歳頃より鼻出血しやすい, 止血に10分以上かかる, 痣ができやすいなどの出血傾向があった。同時期より発熱, 耳下腺腫脹を反復していた。耳下腺腫脹は初回のみ両側性で, 以降は右側のみであった。しかし医療機関で血液検査を施行されたことは全く無かった。

**家族歴:** 同胞 (長女, 次女, 三女), 母方叔父, 母方従姉妹にも鼻出血しやすい, 痣ができやすいなどの出血傾向あり。

**現症:**

身長 129.4cm, 体重 25kg

体温 39.9℃, 脈拍 80回/分, SpO<sub>2</sub> 100% (room air)

活気乏しい

**頭頸部:** 項部硬直なし, 眼球結膜充血なし, 咽頭発赤あり, 扁桃白苔なし, 口腔内粘膜異常なし, ステノン管からの排膿なし, 右耳下腺に腫脹・圧痛あり, リンパ節は小豆大のものを複数触れる

**胸部:** 呼吸音清, 心音純・整

**腹部:** 平坦・軟, 肝脾腫なし, 圧痛なし, 腸蠕動音正常

**皮膚:** 両下肢に径5cmまでの出血斑多数あり

表 1

【血算】	【凝固】	【尿検査】	【生化学】
WBC 7960 / $\mu$ L	PT 14 秒	pH 7.5	GOT 38 U/L
Neut. 34.9 %	APTT 35.2 秒	比重 1.023	GPT 14 U/L
Baso. 0.0 %	Fib 376 mg/dL	糖 (-)	LDH 259 U/L
Lymph. 59.4 %	AT 104 %	潜血 (-)	T-Bil 0.3 mg/dL
Mono. 5.7 %	FDP 2.4 $\mu$ g/dL	蛋白 (-)	ALB 4.7 g/dL
Eos. 0.0 %	D-dimmer 1.1	白血球 (-)	CPK 43 U/L
RBC $397 \times 10^4$ / $\mu$ L		亜硝酸塩 (-)	BUN 10.9 mg/dL
網状赤血球 1.84 %			CRE 0.37 mg/dL
網状赤血球数 $7.42 \times 10^4$ / $\mu$ L			Na 135 mEq/L
Hgb 11.1 g/dL			K 4.1 mEq/L
Hct 34.2 %			Cl 103 mEq/L
MCV 86.1 fl			AMY 292 U/L
MCHC 32.5 %			Serum 93.6 %
PLT $1.1 \times 10^4$ / $\mu$ L			Pancreas 6.4 %
IPF 26.5 %			Glu 83 mg/dL
MPV 13.3			フェリチン 253.4 ng/mL
			CRP 0.59 mg/dL
			IgG 3120 mg/dL
			IgA 259 mg/dL
			IgM 124 mg/dL
			IgE 50 IU/mL
			C3 127 mg/dL
			C4 27 mg/dL
			CH50 >71 U/mL
			ANA 2560 倍
			SPECKLED型 2560 倍
			抗SS-A抗体 $\geq 240$ U/mL
			抗SS-B抗体 $\geq 320$ U/mL
			抗ds-DNA抗体 3.2 IU/mL
			抗Sm抗体 2.7 U/mL
			抗RNP抗体 1.7 U/mL
			抗核グロブリン抗体 10 U/mL
			FT3 1.37 pg/mL
			FT4 1.19 ng/mL
			TSH 0.579 $\mu$ IU/mL
			TgAb 10.1 IU/mL
			Mumps IgG 3.9
			Mumps IgM 0.06
			H. pylori IgG <3.0 U/mL

### 血液検査所見 (表1):

血球減少は血小板1系統のみであり、幼若血小板比率が増加していた。破碎赤血球は認めなかった。凝固能異常は認めなかった。唾液腺型優位のアマラーゼ上昇、IgG 著明高値を認めた。

### 耳下腺、頸部エコー:

右耳下腺は腫大し、両耳下腺内部に小径の低エコー域を多数認めた。実質エコーはやや不均一であった。両側耳下腺周囲には径3cmまでの腫大したリンパ節を多数認めた。

### 頸部 CT:

右耳下腺は腫大し、左耳下腺は萎縮していた。左耳下腺内部に微細な石灰化を認めた。唾石は認めなかった。

### 入院後経過

耳下腺腫脹は片側のみ反復していた経過、およびエコー所見より反復性耳下腺炎と考え、SBT/ABPC 150mg/kg/day の投与を開始した。血小板減少は幼若血小板比率 (immature platelet fraction, IPF) が上昇していたことより、耳下腺炎を契機とした特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura) と暫定診断し、免疫グロブリン大量静注療法 (1g/kg) を行った。また、幼児期より鼻出血を反復する、止血時間が長い、痣ができやすいといった出血傾向を認めていた経過から慢性 ITP も念頭に入れ、抗核抗体や補体価などを提出した。発熱・右耳下腺腫脹が持続するため第3病日に頸部 CT を施行したが、唾液腺結石、膿瘍形成、咽後膿瘍などは否定的であった。第4病日に血液検査を再検したところ WBC 2120/ $\mu$ L, PLT 3.1万/ $\mu$ L と血小板数の回復に乏しく、新たに白血球減少も認められた。悪性疾患や血球貪食症候

群も鑑別に挙がったが、ご家族の希望などにより骨髄検査は保留された。第7病日に抗核抗体 2560 倍と判明し、染色パターンが SPECKLED 型であったことから全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus, SLE), SS などの膠原病が強く疑われた。同日眼科にコンサルテーションを行い、眼病変の無いことを確認した。同日よりプレドニン (PSL) 2mg/kg/day の経口投与を開始したところ、速やかな解熱が得られ白血球、血小板数ともに正常化した。第13病日に抗 SS-A 抗体  $\geq 240$  倍、抗 SS-B 抗体  $\geq 320$  倍と著明高値が判明し、SS の血清学的診断基準を満たした。抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン抗体は陰性であり、SLE は否定的と考えられた。Schirmer 試験、Saxon 試験、眼球結膜染色はいずれも陰性だったが、PSL 投与中であること、小児では腺症状が出づらいことから、PSL 投与が終了したタイミングで唾液腺生検も含めた再検査を試みる予定とした。甲状腺合併症の精査も行い、甲状腺機能および甲状腺エコー所見は正常だったが TgAb 10.1IU/mL と上昇を認め、慢性甲状腺炎の発症リスクがあると判断し、定期的にフォローを行う予定とした。PSL は 20mg/day (=0.74mg/kg/day) まで減量でき、第36病日に退院した。以降再燃なく経過している。

### 考察

2000 年の厚生労働科学研究班による小児膠原病相談会に登録された患者数からは小児 10 万人あたり 0.71 人<sup>2)</sup>、1988 年～2004 年に小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された患者数からは小児 10 万人あたり 0.53 人の患者数が推定される<sup>3)</sup>。しかし実際

には、都道府県別の患者数は最も多い県で小児10万人あたり2.76人である一方、20の都道府県で患者数が0であり<sup>4)</sup>、非常に地域差が大きい。また、小児リウマチ専門医が存在する都道府県では患者数が多い傾向にあり、相当数が診断のつかないまま見逃されていると考えられる。これは、成人期SSの85%が典型的な乾燥症状を呈するのに対し、小児期SSでは0～52%と低頻度に留まることが一因と思われる<sup>5)</sup>。本症例でも発熱、出血傾向と非特異的な症状が主であり、反復性耳下腺腫脹も幼児期からの経過を通じて右側のみであったため、診断難度が高かった。耳下腺腫脹は成人35.0%に対して小児14.3～72.5%と小児でも比較的多く認められる所見であり<sup>5)</sup>、SS診療ガイドライン2017年版でも反復性耳下腺腫脹は診断感度を上昇させる所見として推奨されているものの<sup>6)</sup>、あくまでも両側対称性の腫脹とされている。本症例の腫脹が右側片側のみであった理由としては頸部CT所見より、発症の初期段階で左側耳下腺が破壊され萎縮した可能性が示唆された。SSでは慢性の経過をたどる過程で耳下腺萎縮が起こることはあるが、発症初期より急速かつ左右非対称性に萎縮が進行した機序は不明である。同様の報告は論文検索でも見つけることができなかった。反復性耳下腺腫脹が片側の場合には、小児であっても対側が萎縮している可能性を考慮し、CTなどで評価すべきだと考えられた。

SS患者の同一家族内に膠原病が発症する確率は8.8%、SSが発症する確率は2.2%と高率で、遺伝的因子の関与が強く示唆されてきた<sup>7)</sup>。最近TRF5とSTAT4の遺伝子多型が病因として確認されるなど責任遺伝子の解明も進んでいる<sup>8)</sup>。同一家族内でのSS発症例は散発的な報告があるのみだが、本症例のように8名の血縁者に発症が疑われるケースは非常にまれと考えられる。血縁者のうち成人に関しては、現在乾燥症状を認めていないが潜在性SSである可能性はある。外来で血液検査を行い、もしSSと判明した場合には遺伝子検査なども考慮される。

## 結語

慢性的な原因不明の易出血性、反復性の発熱、耳下腺腫脹を認める小児では、SSを鑑別する必要がある。耳下腺腫脹は片側性であってもCTなどで萎縮所見の有無を確認すべきである。また、血縁

者における発症についても留意するべきである。

## 参考文献

- 1) Fox PC: Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann NY Acad Sci*, 1098:15-21, 2007.
- 2) 横田俊平：若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案，平成12年度厚生科学研究補助金研究報告書，612-613, 2000.
- 3) 武井修治，加藤忠明：小児慢性特定疾患(小慢)のデータベースを利用した稀少膠原病の検討—小児シェーグレン症候群，平成18年度厚生労働省科学研究費補助金分担研究報告書，20-23, 2007.
- 4) 富板美奈子，河野陽一：小児のシェーグレン症候群。シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル，p163-171，診断と治療社，2009.
- 5) 謝花幸祐：小児シェーグレン症候群の特徴と治療，臨床リウマチ，30:15～22, 2018
- 6) 住田孝之：シェーグレン症候群診療ガイドライン2017年版。p72-79, 99-110, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班，2017.
- 7) 岩井健志，大野良之，川村孝，他：シェーグレン症候群・成人Still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年度研究業績集，p.18-24, 1995.
- 8) Low HZ, Witte T, et al: Aspects of innate immunity in Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 13:218

