

《原 著》

Sjögren 症候群における 唾液腺シンチグラフィの有用性の再評価

小須田 茂* 鈴木 謙三** 川上 亮二** 秋田佐喜子**
目崎 高志** 猪熊 茂子*** 久保 敦司****

要旨 シェーグレン症候群 (SjS) が疑われた 95 例に対し、経時的唾液腺シンチグラフィを施行し、SjS 診断基準と対比した。時間放射能曲線を N, M₁, M₂, F の 4 つのパターンに分類できた。SjS 確実例では 4 腺がすべて F 型を示す典型例は少なく (3/38, 8%), 4 腺がそれぞれ異なるパターンを示した。F 型または M₂ 型を呈した唾液腺が全腺の 68.5% (98/143) を占め、4 腺のうち、2 腺以上が F または M₂ 型を示した場合を SjS の診断基準にすると、sensitivity, specificity, accuracy はそれぞれ、82.9%, 59.5%, 70.8% であった。

唾液腺摂取率では SjS 確実例と対象群間に有意差 (耳下腺 p < 0.05, 頸下腺 p < 0.01) がみられたが、SjS 確実例、SjS 疑い例、慢性唾液腺炎の各群間には有意差は認めなかった。結論として、時間放射能曲線のパターン分類が SjS 診断におけるスクリーニング検査として簡便で有用な方法であることが再評価された。

(核医学 30: 161-170, 1993)

I. はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, SjS) は全身の外分泌腺、とくに唾液腺、涙腺の慢性炎症に基づく乾燥症候群 (sicca syndrome) を主徴とする自己免疫疾患である^{1~3)}。SjS の診断には現在、厚生省研究班によるシェーグレン病診断基準が用いられているが、この基準は乾燥症状のあることを前提としている。しかし、この乾燥症状自体は客観性に乏しいのが難点である。

非侵襲的検査である唾液腺シンチグラフィ (sialoscan) は SjS のスクリーニング検査として用いられているが、その臨床的有用性に関して詳細

に検討した報告はきわめて少ない。都立駒込病院において過去 2 年間に SjS が疑われた患者または膠原病ないしその類縁疾患を有する患者 95 例に対して ^{99m}Tc-pertechnetate (^{99m}TcO₄⁻) による経時的唾液腺シンチグラフィを施行した。今回、その結果を retrospective に検討し、SjS 診断における唾液腺シンチの有用性を再評価し、いくつかの知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象患者は 95 例で、その内訳は乾燥症状を主症状とし原発性 SjS が疑われた 40 例と SjS 合併が疑われた膠原病および類縁疾患患者 55 例である。男性 9 例、女性 86 例、平均年齢 51.4 歳である。

方法は患者を仰臥位とし、頭部用シェルで固定し、シンチカメラを顔面部に指向した。前処置は行わなかった。検出器と耳下腺間距離は症例間で一定となるよう位置合わせを行った。^{99m}TcO₄⁻ 185 MBq ボーラス静注直後より 1 フレーム 15 秒にて 120 フレーム (30 分間)、64×64 のマトリッ

* 防衛医科大学校放射線医学講座

** 都立駒込病院放射線診療科

*** 同 内科

**** 慶應義塾大学医学部放射線医学教室

受付: 4 年 7 月 27 日

最終稿受付: 4 年 11 月 24 日

別刷請求先: 所沢市並木 3-2 (番 359)

防衛医科大学校放射線医学講座

小須田 茂

クスサイズにてデータ収集した。静注後15分で酒石酸0.5mlを経口投与し、分泌刺激を行った。両側耳下腺、頸下腺に矩形ROIを設定し、それぞれの時間放射能曲線を求めた。また、投与前の注射器内RIカウント数(注射器、針内の残存放射能を減算)より各唾液腺の摂取率を算出した。なお、摂取率算出にあたっては1腺の全体で評価する方法も考えられるが、今回われわれは1ピクセルあたり(ほぼ単位体積を反映すると思われる)の

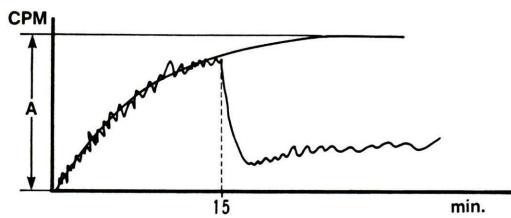


Fig. 1 Scheme of the time-activity curve of ROI created over the salivary gland. CPM; counts per minute.

Table 1 シェーグレン病診断基準
(厚生省 Sjögren 病調査研究班, 1977)

- (確実例)
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)
- (確実例)
2. 濕腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見を認めること。
(注-2)
3. 唾液腺造影に特異的な異常所見を認めること。
(注-3)

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合。

- (疑い例)
原因不明の乾燥症状あり
1. 原因不明の乾燥性角結膜炎が疑われること。
(疑い例)(注-1)
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、他に原因を求めて得られない涙腺、唾液腺腫脹。

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

- <注釈>
注-1: シャーマー試験10mm以下、または螢光色素試験陽性で、ローズベンガル試験(++)以上を乾燥性角結膜炎確実例、ローズベンガル試験(+)を疑い例とする。
注-2: 小葉内導管周囲に50個以上の單核細胞の浸潤が、同一小葉内に少なくとも1ヶ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、斑状陰影が腺内にビマン性に認められること。

平均カウント数を算出し、係数10を乗じて評価した。すなわち、

唾液腺摂取率 =

$$\frac{(1\text{画素あたりの平均飽和値 } A - BG) \times 10}{\text{投与前注射器内 RI カウント数} - BG} \times 100\%$$

ここで、BGはバックグラウンドであり、飽和値AはFig. 1に示すとく、15分までの時間放射能曲線を指數関数で近似した場合の飽和値(cpm)である。耳下腺、頸下腺のBGはそれぞれ前額部、甲状腺上方の頸部に設定した。唾液腺の大きさは症例により異なるものの、ほとんどの腺の大きさは10ピクセル前後と思われたため係数10を乗じた。

厚生省シェーグレン病調査研究班、シェーグレン病診断基準(Table 1)により対象95例をSjS確実例38例、SjS疑い例17例、SjS否定例40例に分類した。SjS確実例は原発性SjS24例と他の膠原病を伴った続発性SjS14例に分類できた。原発性は病変が涙腺、唾液腺のみに限局する腺型(glandular form)12例とリンパ球浸潤が肺、腎などの他臓器に浸潤する腺外型(extraglandular form)12例に分類された。SjS疑い例は膠原病合併例8例と非合併例9例に分類された。SjS否定例はその後の臨床経過より感染性の慢性唾液腺炎あるいは

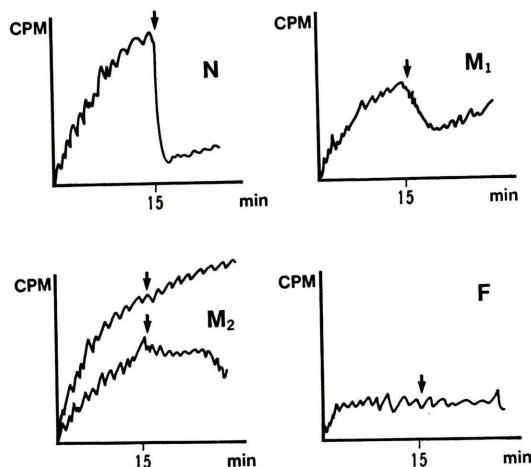


Fig. 2 Four-patterns classification of the salivary time-activity curve (N, M₁, M₂, F).

は唾液管炎と診断された症例が 5 例であった。また、膠原病を有するもののシェーグレン病診断基準に適合しない症例が 28 例、乾燥症状を有するものの唾液腺はほぼ正常と思われた症例が 7 例で、計 35 例を対象群とした。唾液腺がほぼ正常と思われた 7 例の乾燥症状の原因は糖尿病ないし加齢現象と思われた。

28 例に施行された唾液腺造影は唾液腺シンチ

後に施行し、唾液腺シンチで所見の強い耳下腺を対象に選んだ。

III. 結 果

対象 95 例の各唾液腺（総数 366 腺、耳下腺 187 腺、頸下腺 179 腺、術後の唾液腺と口腔内 RI と重なり合った頸下腺は除外した）の時間放射能曲線は次の 4 つのパターンに分類できた。すなわち、

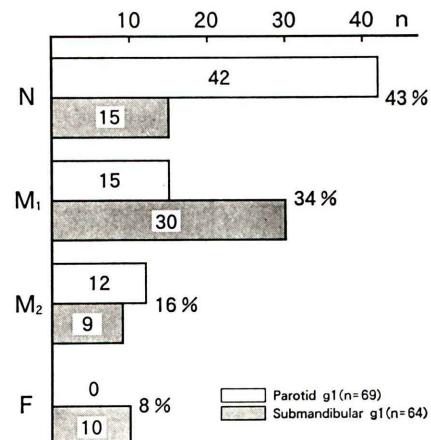
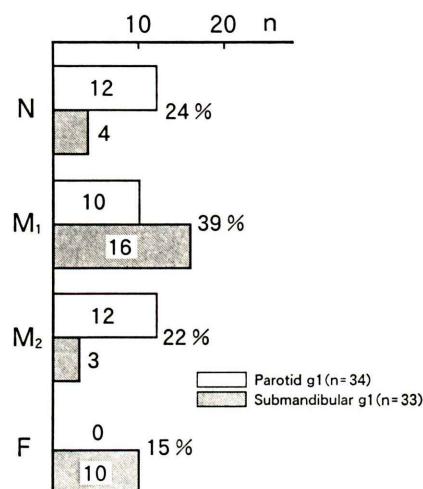
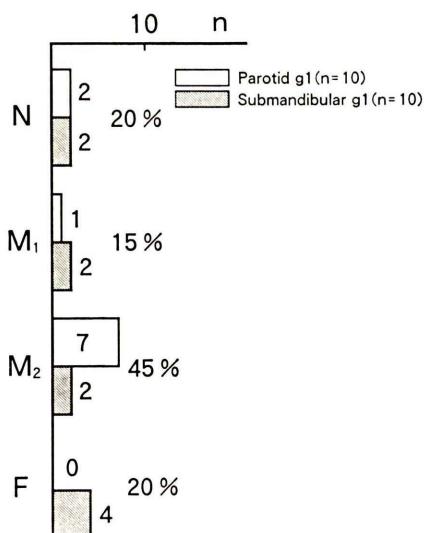
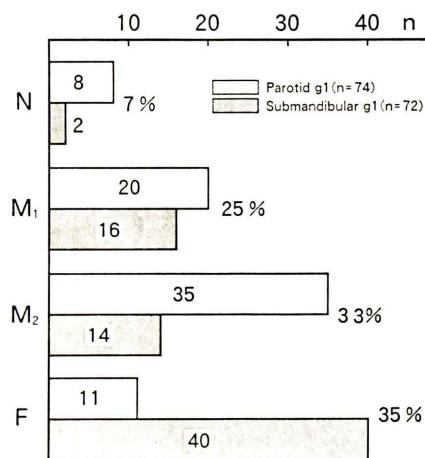


Fig. 3 Number of salivary glands with N, M₁, M₂, F pattern in each patient population.
Upper left; Sjögren's syndrome, Upper right; suspected Sjögren's syndrome,
Lower left; chronic sialoadenitis or sialodochitis, Lower right; control group
(no evidence of SjS).

N型(曲線の立ち上がりが急峻で、負荷テストで急激に下降), M₁型(曲線の立ち上がりが不良または負荷テストで下降不良), M₂型(負荷テストにほとんど反応せず、曲線がそのまま上昇するか平坦を示す), F型(曲線の立ち上がりがみられず、ほぼ平坦でバックグラウンドに近い)(Fig. 2).

各唾液腺のパターン分類を疾患別に分類すると、SjSではM₂, F型が多くを占めた。すなわち、M₂またはF型を示した唾液腺はSjS腺型、SjS腺外型、SjS膠原病合併、それぞれ66%(29/44), 72%(33/46), 64%(36/56)、SjS全体で68%(100/

146)であった。一方、SjS疑い例では膠原病合併、非合併、それぞれ28%(9/32), 46%(16/35)、SjS疑い例全体で37%(25/67)にM₂またはF型が認められた。また、慢性唾液腺炎、唾液管炎では65%(13/20)にM₂またはF型が認められたが、対象群(No evidence of SjS)のうち、膠原病合併、非合併はそれぞれ25%(27/106), 15%(4/27)、対象群全体で23%(31/133)であった(Fig. 3)。

4腺の唾液腺のうち、2腺以上の唾液腺がFまたはM₂型を示した症例の割合をFig. 4に示す。SjS確実例35例のうち、29例(82.9%)が2腺以

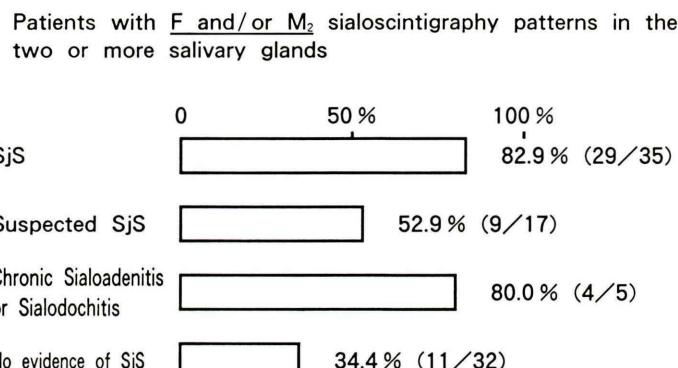


Fig. 4 Percent of patients with F and/or M₂ patterns in the two or more salivary glands.

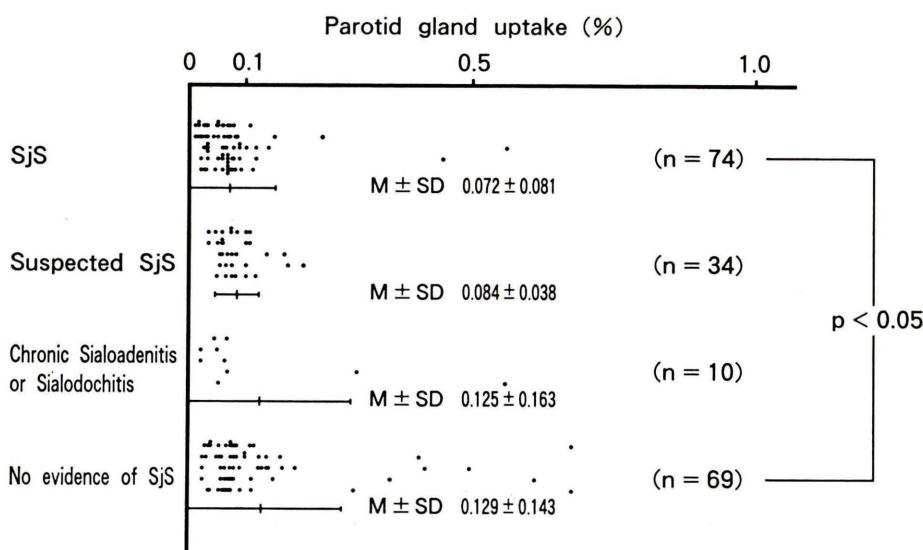


Fig. 5 Distribution of ^{99m}TcO₄⁻ uptake in each parotid gland in each patient group.

上に F または M₂ 型を示したのに対し, SjS 疑い例では 52.9% (9/17) であり, 対象群では 34.4% (11/32) であった。しかし, 慢性唾液腺炎または唾液管炎では 80.0% (4/5) と高率であった。2 腺以上に F または M₂ 型を示した場合を SJS の診断基準にすると, SjS 疑い例を除外した場合, 唾液

腺シンチの sensitivity, specificity, accuracy はそれぞれ 82.9%, 59.5%, 70.8% であった。

耳下腺および頸下腺の各腺の ^{99m}TcO₄⁻ 摂取率分布を各疾患群ごとに Fig. 5, Fig. 6 に示す。SjS 確実例, SjS 疑い例, 対象群の三者間に重なり合いがみられたが, 耳下腺摂取率に関しては SjS 確

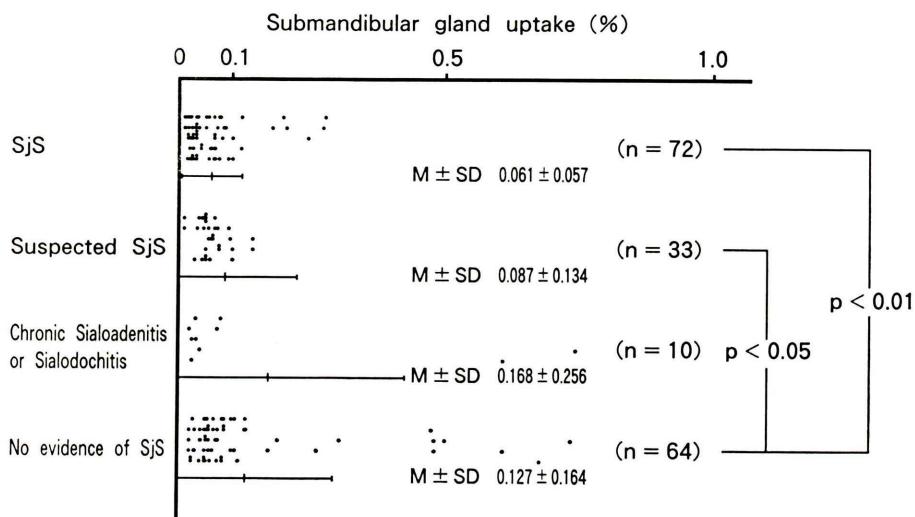


Fig. 6 Distribution of ^{99m}TcO₄⁻ uptake in each submandibular gland in each patient group.

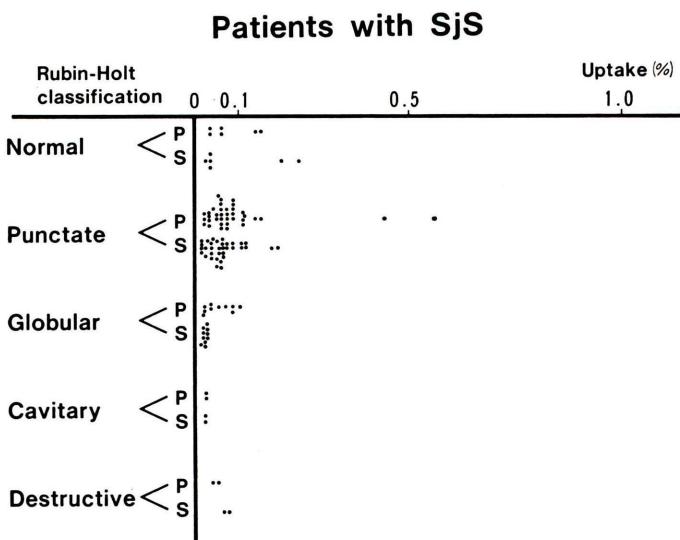


Fig. 7 Relationship between Rubin-Holt classification and distribution of ^{99m}TcO₄⁻ uptake in each salivary gland. P; parotid gland, S; submandibular gland.

実例と膠原病を合併しない対象群間に有意差がみられた($p<0.05$)。頸下腺摂取率に関しては SjS 確実例と膠原病を合併しない対象群間および SjS 疑い例と膠原病を合併しない対象群間に、それぞれ有意差が認められた($p<0.01$, $p<0.05$)。なお、正常ボランティアの摂取率は耳下腺 0.12~0.25% ($n=6$), 頸下腺 0.11~0.22% ($n=6$) であった。SjS 確実例のうち、集積増加例は摂取率 0.2% 以上とすると 3 例 (3/38, 8%) 7 腺であり、4 腺がすべて F 型を示す典型例は少なかった (3/38, 8%)。

唾液腺造影による Rubin-Holt 分類と各唾液腺摂取率との間には有意差は認められなかった (Fig. 7)。

IV. 症 例

1. 60 歳、女性、SjS、慢性関節リウマチ

口腔乾燥症状、乾燥性角結膜炎あり、ローズベンガル試験 (+), Schirmer 試験で左 1 mm, 右 2 mm, 唾液腺造影では Rubin-Holt 分類、globular pattern, 口唇生検では小円形細胞浸潤を多数認め

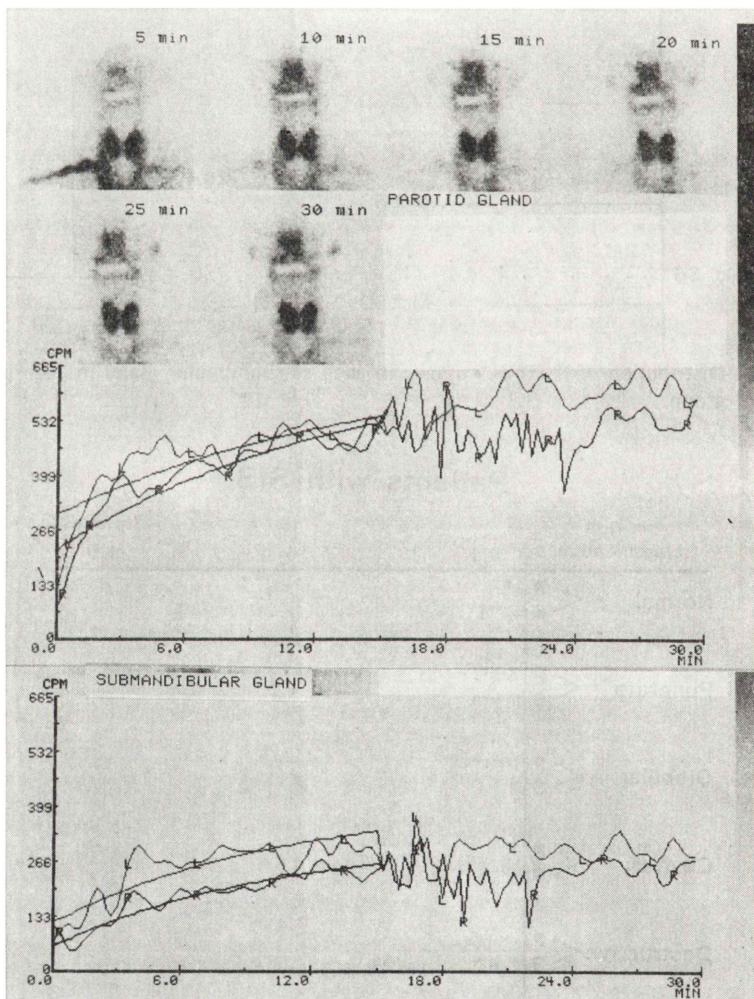


Fig. 8 Dynamic salivary scan and its time-activity curve in a 60-year-old female with Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis.

た。唾液腺シンチでは4腺の集積は著明に低下しており、耳下腺2腺、頸下腺2腺の時間放射能曲線はそれぞれ、M₂, M₂, F, F型に分類された。各腺の摂取率はそれぞれ 0.029, 0.029, 0.027, 0.020%で著明な低値であった(Fig. 8)。

2. 68歳、女性、SjS(腺型)

原因不明の乾燥性角結膜炎と唾液腺腫大を認めており、ローズベンガル試験(+)、Schirmer 試験で左右とも 2 mm、唾液腺造影では本管の拡張像のみであった。下口唇中央よりの小唾液腺生検で

は小円形細胞浸潤が 50 個以上認められ、SjS 確実例と診断された。唾液腺造影前の唾液腺シンチでは4腺の腫大像が認められ、耳下腺2腺、頸下腺2腺の時間放射能曲線はそれぞれ、M₁, M₂, M₁, M₁型に分類された。各腺の摂取率はそれぞれ、0.15, 0.14, 0.20, 0.24%であり、比較的高値であった。

V. 考 察

SjS は唾液腺と涙腺を中心とする全身の外分泌

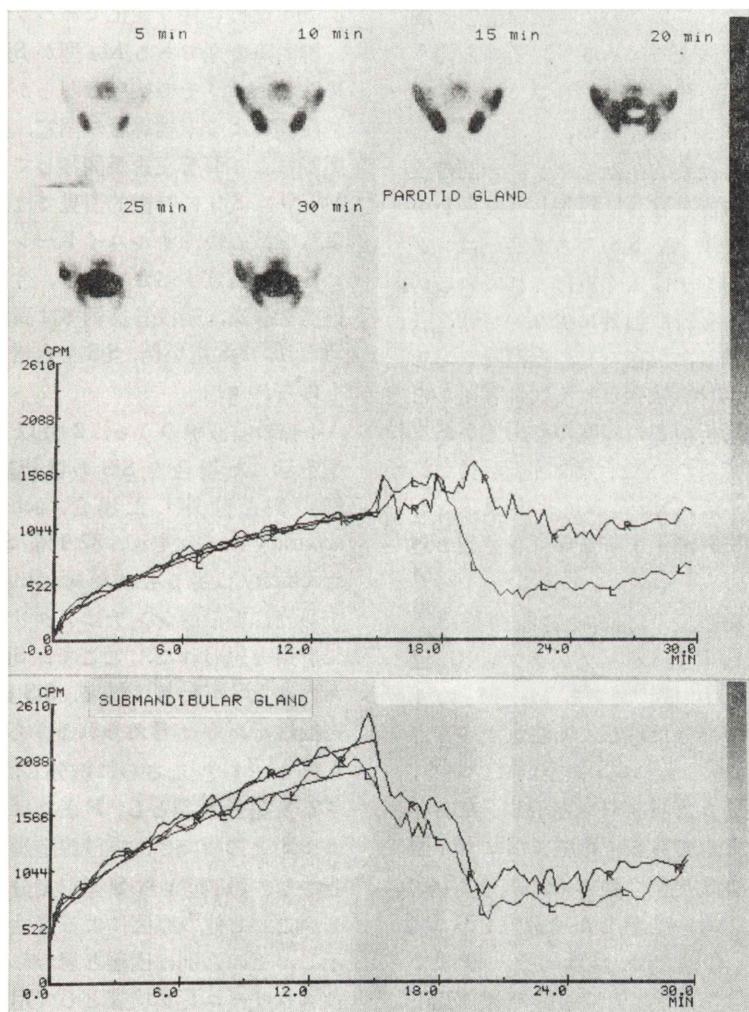


Fig. 9 Dynamic salivary scan and its time-activity curve in a 68-year-old female with primary Sjögren's syndrome (glandular type).

腺組織の慢性炎症を主徴とする病態であり、その原因は未だ明らかでない。慢性関節リウマチ等の多くの膠原病を合併することが知られており、SSA, SSB 等の抗核抗体陽性率が高く、自己免疫患者の中に位置づけされている。その診断には厚生省シェーグレン病診断基準が専ら用いられているが(Table 1), 主な診断基準である乾燥症状は非特異的所見であり、高齢者や糖尿病患者にしばしば認められる。診断基準の一つである組織像は生検が必要であり、スクリーニング検査には適さない。また、口唇生検のみでは必ずしも、すべての唾液腺の病態を反映していない。唾液腺造影は最も基本的かつ有用な検査ではあるが、苦痛を伴う点、手技にある程度の熟練を有する点でスクリーニング検査にはやはり不適である。

唾液腺シンチは非侵襲的検査であり、一回の検査で4つの唾液腺機能を容易に評価しうる。わが国でも日常診療において、SjS のスクリーニング検査として唾液腺シンチは広く施行されているが、その有用性に関する報告は意外に少ない⁴⁻¹⁰⁾。各施設で症例数が蓄積した現在でも、唾液腺シンチは SjS のスクリーニング検査として真に有用か否か、また、定量的解析がどの程度の有用性があるのかといった問題点について十分な評価が得られていない。したがって、SjS における唾液腺シンチの有用性について再評価することは有意義と思われる。

今回の検討で各唾液腺の時間放射能曲線は N型(正常パターン), F型(バックグラウンドに近い平坦型)およびその中間型である M₁, M₂ の4つのパターンに分類できた。ここで注意すべき点は4腺がすべてF型を示すSjS典型例は少なく、4腺がそれぞれ異なるパターンを示し、左右非対称例も認められた点である。F型またはM₂型を呈した唾液腺がSjS症例全腺の68.5%(98/143)を占めたが、N型、M₁型を呈した唾液腺も31.5%(45/143)みられた。F型、M₂型は同数、49腺であった。SjSでは唾液腺シンチで4腺の集積低下を示すことはよく知られているが、このような典型的なSjS症例はむしろ少なく、4腺がすべてF型

を示したのは8%であった。逆に、症例IIのように各唾液腺腫大と集積増加を示す症例が8%存在した。この原因はSjSは慢性炎症性疾患ではあるが、唾液管上皮細胞の破壊をきたさないSjS発症早期あるいは再燃時では急性反応も加わり、唾液腺腫脹、血流増加により^{99m}TcO₄⁻の集積増加をきたすと考えられる^{7,9,10)}。SjSの唾液腺に⁶⁷Gaが集積することが報告¹¹⁾されており、この場合は活動期の炎症状態、すなわち、急性反応を示していると思われる。なお、美田ら⁴⁾は罹病期間3年以上の症例にF型を示す症例が多いとし、F型はSjS進行に伴う変化であろうとしている。

排泄障害型であるM₂型がSjSに比較的多く認められたが、その機序は明らかでない。小円形細胞浸潤による末梢導管の閉塞、副交感神経障害、腫脹による導管圧迫が関与していると考えられる。M₂型はSjSに特徴的所見ではなく、他の原因による唾液腺炎やサルコイドーシス^{6,12)}でも認められる点は留意すべきである。今回の対象例でも慢性唾液腺炎、唾液管炎例では高頻度にM₂型が認められ、SjS疑い例、SjSを合併しない膠原病例にもみられた。

4腺の唾液腺のうち、2腺以上がFまたはM₂型を示した場合をSjSの診断基準にすると、SjS疑い例を除外した場合、sensitivity, specificity, accuracyはそれぞれ、82.9%, 59.5%, 70.8%で、specificityは劣るもの、sensitivityは比較的良好であり、唾液腺シンチはスクリーニング検査として有用と思われた。ここで、SjS疑い例を除外したのはSjS疑い例は将来、SjS確実例に移行する可能性があると考えられるからである。Sugiharaら¹³⁾はM₂型をさらに細分し、曲線の立ち上がり不良型をS型とし、FまたはS型を示した場合はSjSと診断でき、唾液腺造影は不要としている。しかし、M₂型からS型を細分する基準がむずかしいことと他の原因による慢性唾液腺炎もS型を示し、その鑑別は困難と思われる。唾液腺シンチはスクリーニング検査として用いられるべきであろう。

われわれの対象にはSjS否定例の中に、SjS合

併が初診時に疑われた膠原病患者が半数以上含まれていた。これらの症例も現在シェーグレン病診断基準を満たさないまでも将来、SjS に発展する可能性が考えられ、唾液腺シンチが Subclinical な病態を抱えていることも推測される^{14,15)}。この点を考慮すると、上記の specificity, accuracy は改善されるかもしれない。今後、唾液腺シンチにて経過観察する必要があろう。ことに、M₁ 型は軽度の RI 排泄障害が示唆され、ある時期において M₂ ないし F 型に移行する可能性は十分考えられる。

^{99m}TcO₄⁻ 摂取率に関しては SjS 確実例と対象群との間に有意差が認められた。しかし、SjS 確実例、SjS 疑い例、慢性唾液腺炎例、膠原病患者の各群間には有意差はみられなかった。この結果はパターン分類で示されたごとく、^{99m}TcO₄⁻ 摂取率低下は SjS に特異的所見ではない。安藤ら⁷⁾は摂取率低下は SjS の病態の進行度にほぼ相關するとしている。われわれは各腺の 1 ピクセルあたりの平均カウント数を用いて評価したが、4 腺の全カウント数の方が病態をより正確に反映する可能性もある。摂取率算出には今後、さらに検討を要すると思われる。

唾液腺造影における Rubin-Holt 分類と^{99m}TcO₄⁻ 摂取率との間に有意な相関は得られなかった。この理由として、空洞形成、破壊像を示した症例がそれぞれ 1 例のみであったことも一因であるが、唾液腺造影は形態診断であり、唾液腺シンチは機能診断であること、唾液腺造影は一側の耳下腺のみの検査であり、唾液腺シンチは 4 腺の評価をしていることも考えられる。唾液腺造影所見が高度になると摂取率が低下していくとの報告⁷⁾もあり、高度障害を有する症例をさらに加えて検討すべき点である。

最後に、唾液腺シンチにより SjS の確診、疑診、否定の三群間を明確に鑑別できなかつた一方、SjS の原因是未だ不明で、SjS の診断自体が確実性に乏しい印象をうける。また、その病態も実に多彩である。施設によってはシェーグレン病診断基準のうち、一項目以上ではなく、二項目以上の場合を SjS としているし、診断基準のほかに唾液

腺シンチ所見、SSB 陽性、唾液腺腫大の既往歴などを診断基準に加えている施設もある。今後、病態が解明されるにつれて診断基準も変更されるであろう。その前に全国規模の臨床トライアルによって唾液腺シンチを再評価してみる必要が十分ありそうである。

文 献

- 1) 鈴木輝彦 : Sjögren 症候群、高久史麿、水島 裕編、慢性関節リウマチ、東京、南江堂、1989, pp. 76-80
- 2) 笠田哲郎、宮坂信之 : Felty 症候群、Sjögren 症候群、Caplan 症候群、診断と治療 76: 283-285, 1988
- 3) 菅井 進 : Sjögren 症候群、診断と治療 79: 2629-2634, 1991
- 4) 美田誠二、河野通律、松岡康夫、入交昭一郎、藤森一平、福田純也 : Sjögren 症候群における RI-Sialography の診断的意義、リウマチ 21: 305-316, 1981
- 5) Mishkin FS, Freeman NMT: Salivary gland. Freeman & Johnson's clinical radionuclide imaging. 3rd eds, vol. 2, Orlando, Grune & Stratton, 1984, pp. 1431-1435
- 6) Mishkin FS: Radionuclide salivary gland imaging. Sem Nucl Med 11: 258-265, 1981
- 7) 安藤真姿子 : シェーグレン病における RI シアログラフィの診断的意義——唾液腺造影検査、口唇腺病理組織検査および眼科的検査との対比——。日耳鼻 91: 1054-1065, 1988
- 8) Pilbrow WJ, Brownless SM, Cawood JI, Dynes A, Hughes JD, Stockdale HR: Salivary gland scintigraphy—a suitable substitute for sialography? Br J Rad 63: 190-196, 1990
- 9) Chaudhuri TK, Stadalmik RC: Salivary gland imaging. Sem Nucl Med 10: 400-412, 1980
- 10) Schall GL, Smith RR, Barsocchini LM: Radionuclide salivary imaging: usefulness in a private otolaryngology practice. Arch Otolaryngol 107: 40-44, 1981
- 11) Logic JR, Ball GV, Tauxe WN: Uptake of 67-gallium in parotid glands of patients with Sjögren's syndrome. J Nucl Med 17: 530-532, 1976
- 12) Mishkin FS, Tanaka TT, Niden AH: Abnormal gallium scan patterns of the salivary gland in pulmonary sarcoidosis. Ann Intern Med 89: 933-934, 1978
- 13) Sugihara T, Yoshimura Y: Scintigraphic evaluation of the salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. International Journal of Oral Maxillofacial Surgery 17: 71-75, 1988
- 14) Alarcón-Segovia D, Ibáñez G, Hernández-Ortiz J: Salivary gland involvement in diseases associated

- with Sjögren's syndrome. Radionuclide & Roentgenographic studies. J Rheumatol 1: 159-168, 1974
 15) Alarcón-Segovia D, Ibáñez G, Hernández-Ortiz J: Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Amer J Med 57: 78-85, 1974

Summary

Reassessment of Usefulness of Salivary Scintigraphy in Diagnosis of Sjögren's Syndrome

Shigeru KOSUDA*, Kenzo SUZUKI**, Ryoji KAWAKAMI**,
 Sakiko AKITA**, Takashi MEZAKI**, Shigeko INOKUMA***
 and Atsushi KUBO****

*Department of Radiology, National Defense Medical College

**Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

***Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

****Department of Radiology, Keio University School of Medicine

Dynamic salivary scintigraphy using $^{99m}\text{TcO}_4^-$ was performed in 95 patients (a total of 366 glands) suspected of Sjögren's syndrome (SjS) and the results were compared with SjS diagnostic criteria by the Japanese Welfare Ministry. Time-activity curve of ROI created over each salivary gland was classified into four patterns, that is, N, M₁, M₂, F pattern, depending upon trapping, accumulation and secretion response to the tartaric acid.

In definite SjS patients, most of the patients had different patterns in the four glands, and classical F (flat) pattern in all of the four glands was uncommon (3/38, 8%). F and/or M₂ (no response to secretory stimulation) patterns were seen in 68.5% (98/143) of the all glands. Provided that F

and/or M₂ patterns in 2 or more glands is scintigraphic criteria for diagnosis of SjS, sensitivity, specificity and accuracy were 82.9%, 59.5%, 70.8%, respectively. As for salivary uptake of $^{99m}\text{TcO}_4^-$, there is a significant difference between the patients with definite SjS and control subjects (parotis p<0.05, submandibular gland p<0.01), but there is no significant difference among the patients with definite SjS, suspected SjS and chronic sialoadenitis. In conclusion, the four patterns classification may have potential in screening patients with SjS.

Key words: Sjögren's syndrome, Salivary gland, Sialoscan, Collagen disease, ^{99m}Tc -pertechnetate.