

Studies on Clinical Application of the Measurement of Salivary Lactoferrin Levels and its Significance II. Clinical Significance of Parotid Salivary Lactoferrin in Sjögren's Syndrome

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8056

唾液中ラクトフェリン測定 of 臨床応用とその意義に関する研究

II. シェーグレン症候群における耳下腺唾液中ラクトフェリン測定 of 臨床的意義

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

竹 森 康 弘

(昭和63年8月9日受付)

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, SjS) における耳下腺唾液中のラクトフェリン (lactoferrin, LF) を測定し、従来の診断法であるシャーマー試験、唾液腺管造影および口唇腺組織所見と対比し、さらに、SjS 疑診群やステロイド治療群においても検討を加え、唾液腺 LF 測定 of 臨床的意義を明らかにしようとした。唾液中 LF 濃度とシャーマー試験 of 成績との間には、特定な関連性は認められなかった。しかし、唾液中 LF 濃度と耳下腺管造影所見との間には、異常所見が高度になるにつれて LF 濃度は高値をとる傾向がみられ、stage II 以上ではほとんど全例に LF 濃度 of 上昇がみられた。同様に、口唇腺組織との関係では、リンパ性細胞浸潤が高度になるにつれて LF 濃度は高値をとる傾向がみられ、grade 2 以上では全例に LF 濃度 of 上昇がみられた。また、SjS 疑診群においても、対照群に比して LF 濃度は有意に高値で、その異常上昇率は40~60%であった。一方、SjS 確診治療群は未治療群に比して、LF 濃度は有意に低値であった。以上の結果より、唾液中 LF 濃度は、従来の SjS における唾液腺 of 病変を診断する方法に比べて、勝るとも劣らない鋭敏な診断法と考えられる。また、その病勢を反映した定量的診断法としても、役立つ可能性があると思われる。

Key words lactoferrin, Sjögren's syndrome, シャーマー試験, 唾液腺管造影, 口唇腺生検

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, SjS) は、全身 of 外分泌腺 of 慢性炎症所見を主徴とする自己免疫疾患と考えられており、その診断は、臨床症状ならびに各種検査成績によりなされている¹⁻³⁾。検査法として、涙腺については、シャーマー試験やローズベンガル試験が行われているが、いずれも半定量的であり境界域 of 判定には問題が多い。唾液腺については、唾液腺管造影所見や生検による組織学的所見によりなされているが、いずれも形態学的検査法であり、他に一般的に行われている有用な機能的検査法はない。

一方、著者⁴⁾はすでに第 I 報において、各種疾患における唾液中ラクトフェリン (Lactoferrin, LF) を測定し、SjS で著増する場合が非常に多く、その診断に有用なことを報告した。本稿では、SjS における唾液中 LF 測定 of 診断的意義をさらに明らかにしようとして、従来の検査法であるシャーマー試験、唾液

腺管造影および口唇腺組織所見との対比より、その診断的意義を検討した。さらに、SjS 疑診群や SjS 治療群においても唾液中 LF を測定し、その病型や病態との関連についても検討を加えた。

対象および方法

I. 対 象

第 I 編⁵⁾で対象とした SjS 17例 (確診群) の他に、SjS が疑われた10例 (疑診群) および LF 測定時既にステロイド治療を開始していた SjS 7例 (確診治療群) を対象とし、また、第 I 編と同様の20例を比較対照として用いた。SjS は「厚生省シェーグレン病研究班」の診断基準⁶⁾により確診または疑診と診断された症例で、表1に SjS 確診群17例と SjS 疑診群10例の一覧を提示した。これらはいずれも今回初めて SjS と診断され、未治療 of 症例であった。また、SjS 確診治療例はプレドニゾロンに換算して初回量15-40

Abbreviations: LF, lactoferrin; SjS, Sjögren's syndrome.

(平均22.5) mg/日, 維持量10-20 (平均15) mg/日, 投与期間10カ月-4年7カ月 (平均2年6カ月) であった。21症例において, 唾液採取とほぼ同時期に唾液腺管造影が行われ, 同様に18例で口唇腺生検が行われた。なお, SjS 診断基準項目のうち, 乾燥性角結膜炎のみが認められる涙腺単独障害例は No. 4 の1例のみであった。

II. 唾液採取法

第I編⁹⁾で述べたごとく, 同様の方法で行った。

III. LF 濃度, 総蛋白濃度, アミラーゼ活性の測定

第I編⁹⁾と同様に, LF 濃度は著者が開発した2抗体法による酵素免疫測定法にて, 総蛋白濃度は Folin-Lowry 法で, アミラーゼ活性はアミラーゼヨード法で測定した。

IV. シャーマー試験, 唾液腺管造影, 唾液腺組織像

の判定

シャーマー試験は第I法⁷⁾で行った。すなわち, ワットマン No.41 濾紙 (Schirmer Tear Test Strips, Alcon Labo., U.S.A.) を下眼瞼耳側に懸け, 開瞼の上瞬目運動は自由にさせ5分間放置し, 濾紙の濡れを測定し, 結果は左右の平均をもって指標とした。

唾液腺管造影はステノン氏管にカニューレーションし, ヨード造影剤を注入し撮影を行った。造影所見は Rubin & Holt の分類⁹⁾に従い, stage 0 は正常, stage I は1mm 以下の点状陰影 (punctate), stage II は顆粒状陰影 (globular), stage III は嚢胞状陰影 (cavitary), stage IV は破壊像 (destructive) と分類した。

唾液腺組織は口唇腺生検により得られ, リンパ球

Table 1. List of patients with Sjögren's syndrome.

1) Definite cases

Case No.	Age	Sex	Associated diseases*	Dry eye	Dry mouth	Schirmer (mm/5min.)	Stage of sialogram**	Grade of biopsy***
1	65	F	PBC,CT	(+)	(+)	7.5	I	ND
2	53	F	PBC	(+)	(+)	3.5	0	2
3	52	F	PBC	(+)	(+)	1.5	IV	3
4	64	F	PBC	(+)	(-)	2.0	0	0
5	55	F	(-)	(+)	(+)	4.0	I	2
6	57	F	RA,CAH,CT	(+)	(+)	2.0	III	3
7	56	F	(-)	(+)	(+)	1.0	III	3
8	46	M	RTA	(+)	(+)	1.0	II	ND
9	48	F	SLE,CT	(+)	(+)	3.0	II	4
10	65	F	CT	(+)	(+)	1.0	ND	2
11	65	M	CT	(-)	(+)	5.0	ND	ND
12	50	F	CAH	(+)	(+)	4.0	I	1
13	52	F	CT	(+)	(+)	6.0	II	1
14	59	F	(-)	(+)	(+)	8.5	II	1
15	46	F	(-)	(+)	(+)	4.0	I	2
16	44	F	(-)	(+)	(+)	3.0	ND	ND
17	54	F	(-)	(+)	(+)	2.5	IV	ND

2) Probable cases

1	47	F	(-)	(+)	(-)	3.0	0	1
2	68	F	(-)	(+)	(+)	6.0	ND	0
3	46	F	SLE	(+)	(-)	10.0	ND	ND
4	53	F	(-)	(-)	(+)	11.0	0	1
5	50	M	CT	(-)	(+)	13.0	0	1
6	59	F	PBC	(+)	(+)	2.0	ND	ND
7	69	F	RA,CT	(-)	(+)	5.0	0	1
8	61	M	CAH	(-)	(+)	1.5	0	ND
9	42	F	RA	(+)	(+)	5.0	0	ND
10	54	F	CAH	(-)	(-)	3.0	0	2

* PBC, primary biliary cirrhosis; CT, chronic thyroiditis; RA, rheumatoid arthritis; CAH, chronic active hepatitis; RTA, renal tubular acidosis; SLE, systemic lupus erythematosus.

** Classification by Rubin and Holt.

*** Classification by Chisholm and Mason.

F, female; M, male; ND, not done.

細胞浸潤の程度を Chisholm & Mason の分類⁹⁾に従い判定した。すなわち、grade 0 は正常、grade 1 は軽度浸潤、grade 2 は中等度浸潤で50個未満の巣状浸潤、grade 3 は50個以上の巣状浸潤、grade 4 は、高度の浸潤とした。

V. 推計学的処理

推計学的検討は LF 濃度、LF 排出量、LF・総蛋白濃度比、LF・アミラーゼ活性比において対数変換を行い、平均値の差の検討は分散分析後、Duncan の多重比較を行った。相関係数の検定は Fisher の γ 表にて行った。危険率 5% 未満をもって有意差ありとした。

成 績

I. 唾液中 LF 濃度の推移

対照群と SjS 確診群における各分画の平均 LF 濃度の推移は、第 I 編⁶⁾で報告したごとく第 I 分画で最高値を示し、第 II 分画以後は減少し、ほぼプラトーとなる分泌パターンを呈した。SjS 疑診群および SjS 確診治療群においても、対照群や SjS 確診群と同様の分泌パターンを示した (図 1)。SjS 疑診群においては平均 $10.8 \rightarrow 5.8 \rightarrow 5.2 \rightarrow 5.0 \rightarrow 5.0 \mu\text{g/ml}$ と推

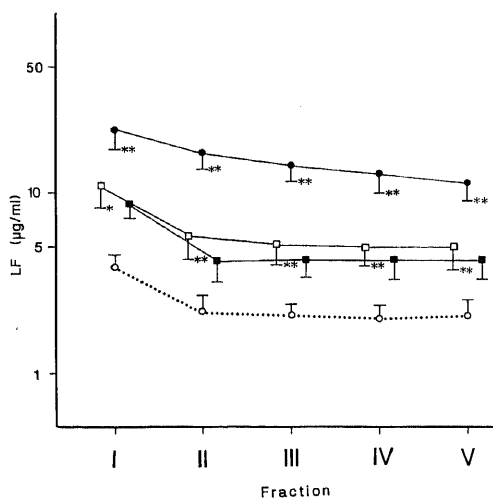


Fig. 1. Secretory profile of LF concentration in saliva.

●—●, definite group of Sjögren's syndrome; □—□, probable group of Sjögren's syndrome; ■—■, treated group of Sjögren's syndrome; ○—○, control group. Each point represents mean \pm S.E.M.

* , $p < 0.05$; ** , $p < 0.01$ vs. control by ANOVA followed by Duncan's multiple comparison test.

移し、SjS 確診群と同様に対照群に比して全分画を通じて有意な高値を示した。さらに、SjS 確診治療群は、平均 $8.6 \rightarrow 4.1 \rightarrow 4.2 \rightarrow 4.1 \rightarrow 4.1 \mu\text{g/ml}$ と推移し、SjS 確診群と比較すると全分画を通じて明らかに有意な低値を示した。

LF 排出量として検討しても、SjS 確診群のみならず SjS 疑診群においても対照群に比して全分画を通じて有意に高値であった。一方、SjS 確診治療群は SjS 確診群に比べ有意に低値であった。

II. 第 I 分画 (ウォッシュアウト相) および第 III 分画 (分泌相) における LF 濃度

図 2 に第 I 分画および第 III 分画における LF 濃度の分布を各疾患群別に示す。すでに報告するように、第 I 分画の対照群の平均値 $+ 2 \times$ 標準偏差である $13.3 \mu\text{g/ml}$ をカットオフ値とすると、SjS 確診群で 17 例中 12 例 (71%) が陽性であったが、SjS 疑診群でも 10 例中 4 例 (40%) が陽性と判定された (表 2)。

第 III 分画で同様に $5.2 \mu\text{g/ml}$ をカットオフ値とすると、SjS 確診 17 例中 15 例 (88%)、SjS 疑診 10 例中 6 例 (60%) が陽性であった (表 2)。

III. LF・総蛋白濃度比

第 I 分画の対照群における平均は $1.28 \times 10^{-4} \%$ であり、SjS 確診群では平均 $6.51 \times 10^{-4} \%$ と対照群に比し明らかに有意の高値を示すことはすでに報告した⁶⁾が、図 3 に示すごとく、SjS 疑診群でも平均 $3.19 \times 10^{-4} \%$ と対照群に比し明らかに有意の高値を示した。一方、SjS 確診治療群では平均 $1.91 \times 10^{-4} \%$ と SjS 確診群に比して明らかに有意の低値を示した。

第 III 分画では、対照群における平均は $0.41 \times 10^{-4} \%$ で、SjS 確診群の平均は $4.28 \times 10^{-4} \%$ で、SjS 疑診群の平均は $1.02 \times 10^{-4} \%$ と対照群に比し明らかに有意の高値を示した。一方、SjS 確診治療群では $0.83 \times 10^{-4} \%$ と SjS 確診群に比して明らかに有意の低値を示した。

また、図には示さなかったが、LF・アミラーゼ活性比で検討しても、第 I、第 III のいずれの分画においても SjS 確診群のみならず SjS 疑診群でも対照群に比して有意な上昇がみられた。一方、SjS 確診治療群は SjS 確診群に比して有意な低値を示した。

IV. LF 濃度とシャーマー試験との関連

SjS 確診 17 例と疑診 10 例において、LF 濃度とシャーマー試験の成績との関連をみると (図 4)、第 I 分画および第 III 分画のいずれにおいても、両者間には有意な相関関係は認められなかった。

V. LF 濃度と耳下腺造影所見との対比

SjS 確診 14 例および疑診 7 例において、LF 濃度

と耳下腺管造影所見とを対比すると (図5), 第I分画および第III分画いずれにおいても, 耳下腺管造影所見が進行するにつれ, LF濃度の平均値は高くなる傾向がみられた. 第III分画で判定すると, stage II以上では全例に異常高値となり, stage Iでも4例中3

例が異常高値と判定された. また, 耳下腺管造影所見に異常が認められない stage 0の症例においても, LF高値を示す症例がみられ, 特に第III分画の判定でより多くみられた.

VI. LF濃度と口唇腺病理所見との対比

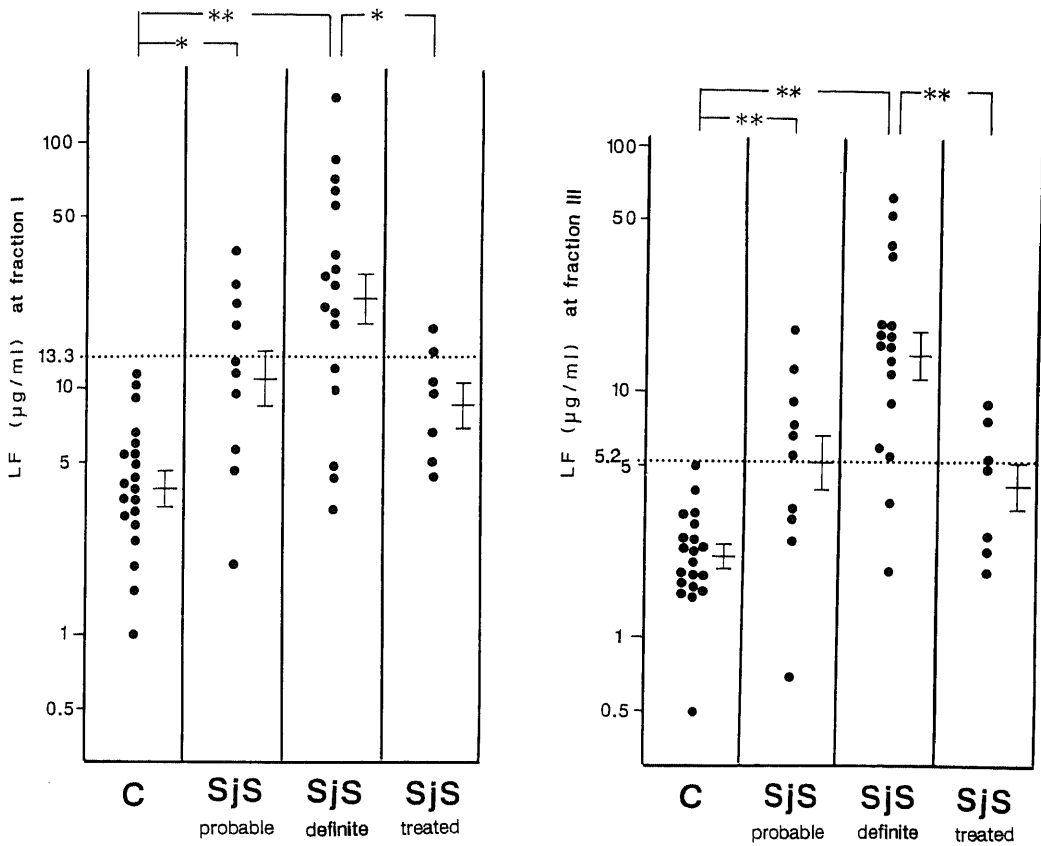


Fig. 2. Distribution of LF concentration at fraction I and III. Dotted line indicates LF levels of mean+2S. D. in controls. C, control; SjS, Sjögren's syndrome. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. control by ANOVA followed by Duncan's multiple comparison test.

Table 2. Prevalence of lactoferrin concentration in subgroups of patients with sjögren's syndrome.

Disease	No. of cases	Fraction I (LF $\geq 13.3 \mu\text{g/ml}$)	Fraction III (LF $\geq 5.2 \mu\text{g/ml}$)
Sjögren's syndrome (Definite)	17	12 (71%)	15 (88%)
Sjögren's syndrome (Probable)	10	4 (40%)	6 (60%)
Sjögren's syndrome (Treated)	7	2 (29%)	3 (43%)
Control	20	0	0

SjS 確診12例と疑診例6例において、LF 濃度と口唇腺病理所見とを対比すると(図6), 第I分画および第III分画いずれにおいても、口唇腺病理所見が進行するにつれ、LF 濃度の平均値は高くなる傾向がみられた。さらに、grade 2 以上ではいずれの分画でも、すべての症例で LF は明らかに上昇していた。また、grade 1 でも確診例で3例中2例、疑診例で4例中2例が異常と判定された。なお、grade 0 で LF の正常値を示した症例は No.4 の涙腺単独障害例であった。

考 察

SjS の診断基準には、Shearn をはじめとしていくつもの診断基準が報告されているが¹¹⁻¹⁴⁾、本邦では、

厚生省シェーグレン病研究班の診断基準¹⁵⁾に基づき、乾燥状態を客観的に証明することよりなされている。すなわち、シャーマー試験、ローズベンガル試験、唾液腺管造影、唾液腺生検が用いられている。全国集計によれば、各検査法の SjS における陽性率は、それぞれ79.1%、66.4%、83.5%、87.5%、とかなり高い異常出現率がみられる¹⁰⁾。しかし、これら検査法にも種々の問題点がある。まず、唾液腺管造影では逆流性注入による苦痛がみられたり、過敏症状や耳下腺炎を合併することもある。また、唾液腺生検も被検者にとって侵襲的である。そのため、より簡便な検査法として抗唾液腺管抗体¹¹⁾、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体などの¹²⁾¹³⁾自己抗体による血清学的検討や、唾液腺シンチグラフィの検討も¹⁴⁾¹⁵⁾行なわれている

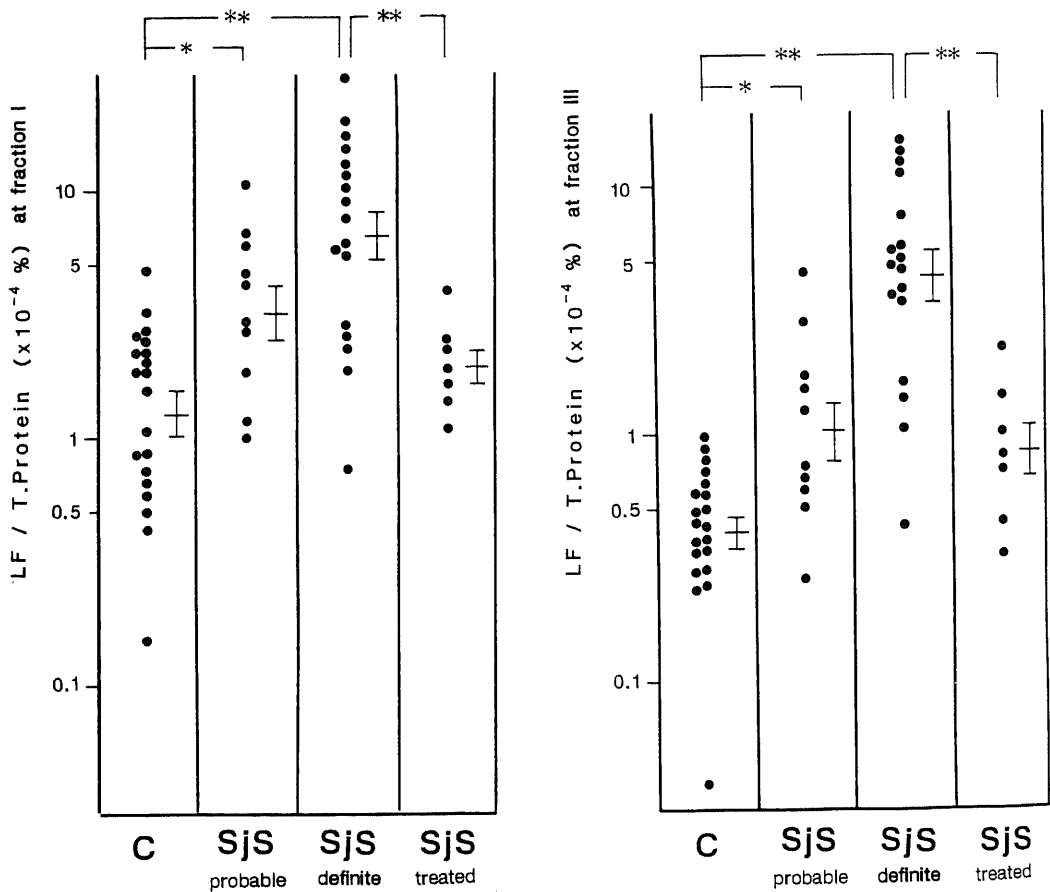


Fig. 3. Distribution of LF to total protein ratio at fraction I and III. Each bar represents mean \pm S.E.M.

C, control; SjS, Sjögren's syndrome.

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. control by ANOVA followed by Duncan's multiple comparison test.

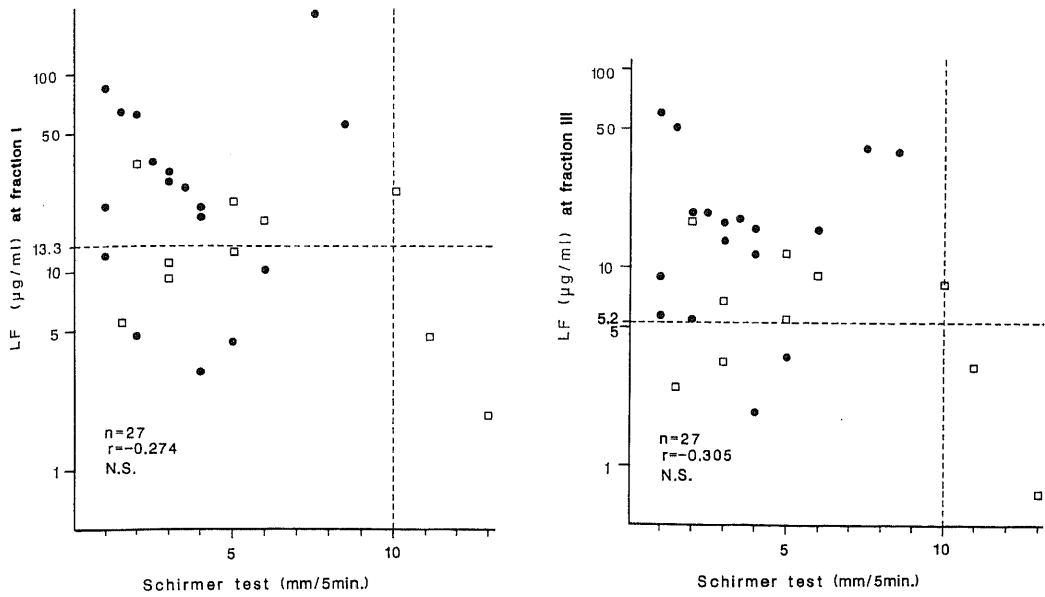


Fig. 4. Correlation between LF concentration and Schirmer test.

●, definite case of Sjögren's syndrome; □, probable case of Sjögren's syndrome.

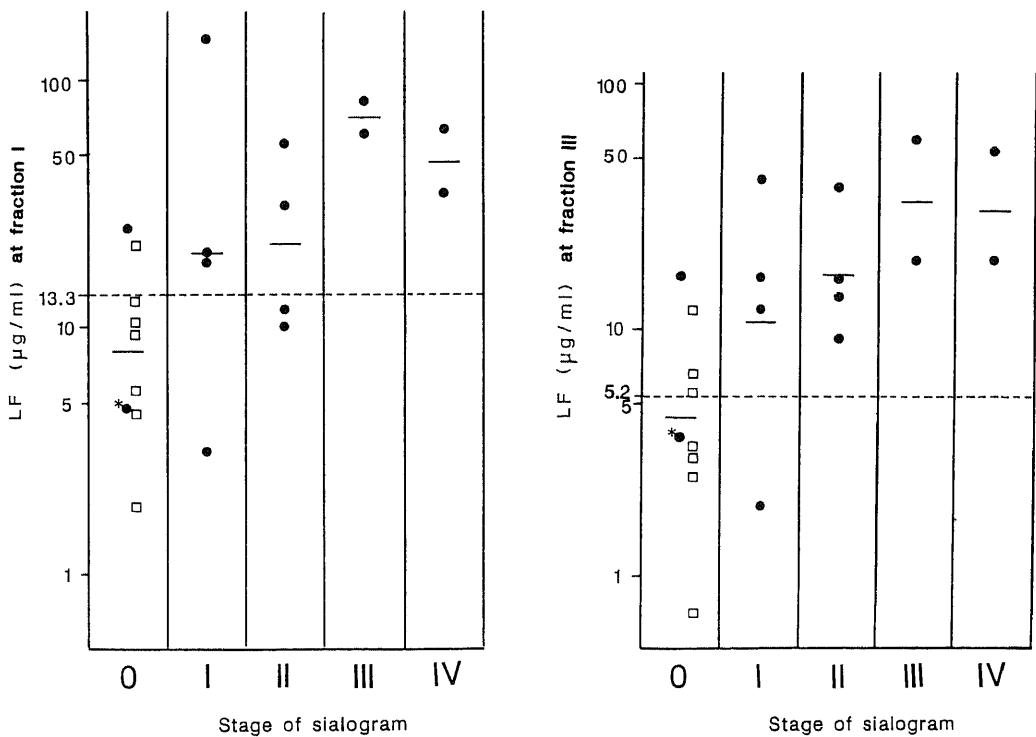


Fig. 5. Relationship between LF concentration and stage of sialogram.

Stage 0, normal; stage I, punctate; stage II, globular; stage III, cavity; stage IV, destructive.

●, definite case of Sjögren's syndrome; □, probable case of Sjögren's syndrome.

が、陽性率や特異性に優れているとはいえない。一方、著者はすでに、比較的容易に唾液を採取し、その LF 濃度を測定すると、SjS では著増する場合が多く、特に第Ⅲ分画では88%もの高い陽性率を示し、その診断に有用性の高いことを報告した⁹⁾。本稿では、唾液中 LF と SjS の診断法として用いられている各種検査法とを比較検討し、さらに、SjS 疑診群や SjS 治療群においても唾液中 LF を測定し、その病型や病態との関連について検討を加え、その診断的意義をさらに明らかにしようとした。

シャーマー試験は測定値にばらつきがみられ、信頼性に多少乏しいことが指摘されてはいるが、涙液分泌量を反映する簡便な測定法として一般に広く行われている。Jensen ら¹⁰⁾は白内障術後患者において、涙液中 LF 濃度とシャーマー試験との間には負の相関関係がみられ、局所の炎症との関連性について言及しているが、シャーマー試験と唾液中 LF 濃度との関係を検討した成績は報告されていない。著者の

検討では、SjS において唾液中 LF 濃度とシャーマー試験との間に特定の関連性は認められなかった。SjS では涙腺と唾液腺での病変の進行度が異なる場合も多々あることが知られており¹¹⁾、Shearn の診断基準¹²⁾や厚生省研究班の診断基準⁹⁾においても涙腺または唾液腺のいずれか一方に明かな異常所見が認められれば本症候群と診断するとされている。このように、涙腺と唾液腺との病変の程度が必ずしも平行しないことが、両者間に明らかな相関関係が認められなかった理由として、関与しているものと思われる。

SjS の唾液腺病変の診断法として耳下腺管造影は重要な位置をしめている。その典型的異常像は導管の拡張狭窄像と腺房破壊を示唆する大小不同顆粒状陰影である¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。著者は Rubin & Holt の分類⁹⁾により、耳下腺管造影所見と唾液中 LF 濃度との関係を検討したところ、造影所見の進行度に平行して LF 濃度は高値をとる傾向がみられた。したがって、

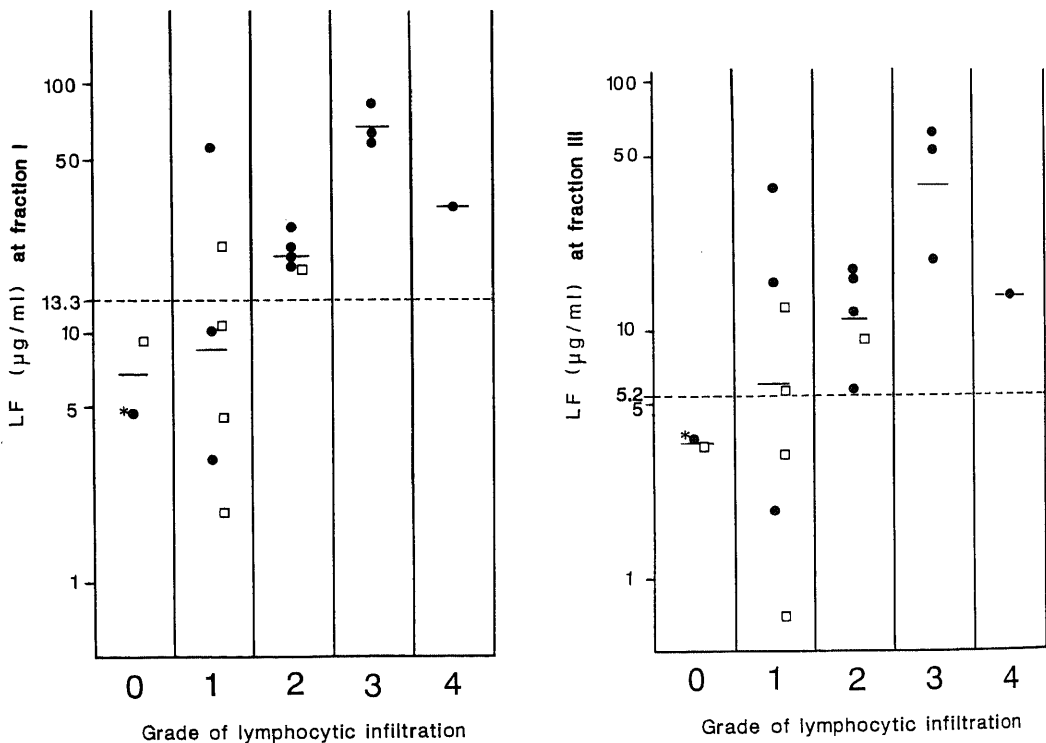


Fig. 6. Relationship between LF concentration and grade of lymphocytic infiltration. Grade 0, normal; grade I, slightly infiltrate; grade II, moderate infiltrate; grade III, one focus; grade IV, more than one focus.
●, definite case of Sjögren's syndrome; □, probable case of Sjögren's syndrome.
*, lacrimal gland damage was only observed in No. 4 case.

SjS の唾液腺病変が進行するにつれ唾液中 LF が高値をとると考えてよいであろう。一般に、造影所見と組織像はよく対応すると言われている²⁰⁾が、組織像で明らかな異常が認められる症例の中にも造影では異常とは判定されない場合も知られている。今回の検討でも、組織像で細胞浸潤が認められるにもかかわらず、耳下腺造影所見に何ら異常のみられない症例(症例2)において、唾液中 LF が高値を示したことは注目すべき事であろう。

ところで、口唇腺病理組織像が SjS における唾液腺全体の病態や病理組織像を的確に反映しているかどうかは議論の多いところではあるが、Talal ら²¹⁾をはじめとして多くの研究者⁹⁾²²⁾²³⁾により SjS における口唇腺病理所見の有用性が支持されてきた。そして、SjS の組織診断として、より安全な口唇腺生検が大唾液腺生検に代わるものとして一般に用いられている。また、Chisholm ら⁹⁾は口唇腺と顎下腺とのリンパ性細胞浸潤の程度はかなり相関すると述べるとともに、リンパ性細胞浸潤の程度を5段階に分類した。以来、この分類が一般に用いられており、今回の検討でも、これに従ってリンパ性細胞浸潤を5段階に分類し、唾液中 LF との関係を検討した。その結果、grade 2 以上では全例に唾液中 LF の上昇が認められ、第III分画で判定すると、病理学的に軽度の異常しか示さない grade 1 においても、確診例では3例中2例、疑診例では4例中2例が異常上昇と判定された。このように、唾液中 LF は軽度の病変でも上昇する場合がかなりみられ、ある程度の病変では全例に異常上昇を示すことが示唆される。さらに、現在の診断基準⁹⁾では grade 3 以上が SjS 確診とされているので、唾液中 LF 測定すれば、現在の診断基準で SjS 確診とされるものは全例が陽性ということになる。このように、本法は SjS の鋭敏な診断法になり得るものと考えられる。

SjS は慢性関節リウマチをはじめとして様々な膠原病や自己免疫疾患を合併することが多い²⁴⁾ため、これら合併疾患に対する治療法としてステロイドの投与が試みられている。また、涙腺、唾液腺の局所炎症を抑え、乾燥症状の改善をはかる効果も期待されている。唾液腺の治療判定指標として自覚症状に加えて、大藤¹⁰⁾はガムテストによる唾液分泌量と小唾液腺組織像を、Tabbara ら²⁵⁾も生検組織像を用いそれぞれにかなりの改善がみられたとしている。また、有森ら²⁶⁾は耳下腺造影所見を、鳥飼ら²⁶⁾は唾液電解質や β_2 ミクログロブリンを指標として報告している。しかし、涙腺、唾液腺障害に対する治療効果につ

いては十分検討されているとは言えず、その治療効果の判定指標にも確立されたものはない。著者は SjS 確診治療例において唾液中 LF 濃度の検討したところ、SjS 治療群は SjS 確診群に比べ全分画を通じて有意に低値で、また、陽性と判定されるものも低率であった。したがって、ステロイド投与ないし投与の既往のある症例では、唾液中 LF の判定に際して注意する必要がある。今回の検討では、ステロイド治療の前後で唾液中 LF の変動や他の所見の推移を経時的に検討していないので、治療効果の判定因子になるかどうかは明らかではない。しかし、ステロイド投与群では明らかに低値で、陽性と判定されるものも少ないので、治療効果を判定する上でも、良好なマーカーになり得る可能性もあると思われる。

結 論

SjS における唾液中 LF 濃度を測定し、従来の診断法であるシャーマー試験、唾液腺管造影および口唇腺組織所見と対比検討を行った。さらに、SjS 疑診群や治療群の病態との関連についても検討を加え、以下の結論を得た。

1. 唾液中 LF 濃度とシャーマー試験との間には、一定の関連性は認められなかった。
2. 唾液中 LF 濃度と耳下腺管造影所見との関連では、stage II 以上ではほとんど全例に、stage I でも高頻度に LF 濃度の上昇がみられた。
3. 口唇腺組織所見との対比では、grade 2 以上で全例に LF 濃度の上昇が見られた。
4. SjS 疑診群においても、LF 濃度は明らかに有意な上昇がみられ、その陽性率は40~60%であった。
5. ステロイド治療を受けた SjS 治療群では非治療群に比して LF 濃度は明らかに有意に低値であった。

以上の結果から、唾液中 LF 濃度の測定は従来の SjS における唾液腺の病変を診断する方法に比べて、勝とも劣らない鋭敏な診断法と考えられ、また、その病勢を反映しうる可能性も期待される。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師服部信教授並びに、直接御指導戴いた本学がん研究所内科澤武紀雄教授に深甚なる謝意を捧げます。また、終始御協力戴いた本学第1内科消化器グループ並びに本学がん研究所内科の諸先生方に深謝致します。更に、本研究に御協力戴いた本学耳鼻咽喉科学並びに眼科学教室の諸先生方に厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は、第25回日本消化器病学会大会(1983年、山口)および第83回日本内科学会講演会(1986

年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Shearn, M. A.: Sjögren's syndrome. In L. H. Smith (ed.). Major Problems in Internal Medicine, p38-53, p89-103, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1971.
- 2) Vanselow, N. A., Dodson, V. N., Angell, D. C. & Duff, I. F.: A clinical study of Sjögren's syndrome. *Ann. Intern. Med.*, **58**, 124-135 (1963).
- 3) Bloch, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J. & Bunim, J. J.: Sjögren's syndrome. A clinical pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine*, **44**, 187-231 (1965).
- 4) Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F. & Howell, F. V.: Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.*, **29**, 577-585 (1986).
- 5) 大藤 眞: 昭和52年度研究報告総括. 昭和52年度研究業績 (厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班編), 3-6頁, 厚生省, 東京, 1978.
- 6) 竹森康弘: 耳下腺唾液中ラクトフェリンの変動に関する研究. I. 各種疾患における唾液中ラクトフェリン値の検討. *十全医会誌*, **97**, 789-801 (1988).
- 7) Schirmer, O.: Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. *Graefe Arch. Ophthal.*, **56**, 197-291 (1903).
- 8) Rubin, P. & Holt, J. F.: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am. J. Roentgenol.*, **77**, 575-598 (1957).
- 9) Chisholm, D. M. & Mason, D. K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Path.* **21**, 656-660 (1968).
- 10) 大藤 眞: シェーグレン症候群の臨床. *リウマチ*, **23**, 50-58 (1983).
- 11) 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).
- 12) Alspaugh, M. A. & Tan, E. M.: Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, **55**, 1067-1073 (1975).
- 13) Alspaugh, M. A., Talal, N. & Tan, E. M.: Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, **19**, 216-222 (1976).
- 14) Schall, G. L., Anderson, L. G., Wolf, R. O., Herdt, J. R., Tarpley, T. M., Cummings, N. A., Zeiger, L. S. & Talal, N.: Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *J. A. M. A.*, **216**, 2109-2116 (1971).
- 15) Daniels, T. E., Powell, M. R., Sylvester, R. A. & Talal, N.: An evaluation of salivary scintigraphy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, **22**, 809-814 (1979).
- 16) Jensen, O. L., Glud, B. S. & Birgens, H. S.: The concentration of lactoferrin in tears during post-operative ocular inflammation. *Acta Ophthalmol.*, **63**, 341-345 (1985).
- 17) Kassan, S. S. & Gardy, M.: Sjögren's syndrome. An update and overview. *Am. J. Med.*, **64**, 1037-1046 (1978).
- 18) Blatt, I. M.: On sialectasis and benign lymphosialadenopathy. (The pyogenic parotitis, Gougerot-Sjögren's syndrome, Mikulicz's disease complex.) A ten-year study. *Laryngoscope*, **74**, 1684-1746 (1964).
- 19) Mackenzie, A. H., Parker, W. & Gonzalez, L.: New sialographic criteria for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, **12**, 679 (1970).
- 20) 大藤 眞, 宮脇昌二, 景山ケイコ, 小豆沢秀夫: 口唇腺生検像の検討. 昭和52年度研究業績 (厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班編), 53-65頁, 厚生省, 東京, 1978.
- 21) Talal, N., Asofsky, R. & Lightbody, P.: Immunoglobulin synthesis by salivary gland lymphoid cells in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, **49**, 49-54 (1970).
- 22) Greenspan, J. S., Daniels, T. E., Talal, N. & Sylvester, R. A.: The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg.*, **37**, 217-229 (1974).
- 23) Tarpley, T. M., Anderson, L. G. & White, C. L.: Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg.*, **37**, 64-74 (1974).
- 24) Tabbara, K. F. & Frayha, R. A.: Alternate-day steroid therapy for patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann. Ophthalmol.*, **15**, 358-361 (1983).
- 25) 有森 茂, 高屋正敏, 市川幸延: Sjögren 症候

群に対する副腎皮質ホルモン剤の効果. 昭和55年度研究業績 (厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班編), 197-209頁, 厚生省, 東京, 1981.

26) 鳥飼勝隆, 杉浦元隆: シェーグレン症候群にお

ける副腎皮質ステロイド剤の治療効果の検討. 昭和54年度研究業績 (厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班編), 251-257頁, 厚生省, 東京, 1980.

Studies on Clinical Application of the Measurement of Salivary Lactoferrin Levels and its Significance (II) Clinical Significance of Parotid Salivary Lactoferrin in Sjögren's Syndrome Yasuhiro Takemori, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 97, 802—811 (1988)

Key words: lactoferrin, Sjögren's syndrome, Shirmer test, sialogram, labial salivary gland biopsy

Abstract

In order to elucidate the clinical significance of the measurement of parotid salivary lactoferrin (LF) in patients with Sjögren's syndrome (SjS) and probable SjS, their LF concentrations were measured and the results were compared with those of conventional diagnostic examinations, such as Shirmer test, sialogram, and histopathology. In addition, the concentration of LF in patients receiving corticosteroids therapy were determined to clarify the relation between the LF level and the corticosteroids therapy. There was, however, no relationship between the LF concentration and the results of Shirmer test. But, the mean LF concentrations tended to elevate in proportion to the extent of the disease in the sialographic findings, and especially almost all patients with more than stage II showed an elevated LF concentration. Similarly, the mean LF concentrations of the SjS patients showed a tendency to elevate as the lymphoid infiltrations advanced on labial salivary gland biopsy. All cases with more than grade 2 indicated abnormally high levels of LF concentration. Also, the LF concentrations were significantly higher in probable cases than in the control group, with the abnormal elevation of LF concentration standing at 40 to 60 percent. On the other hand, the LF concentrations in the patients treated with corticosteroids were lower compared with the non-treated patients. The result of this study suggests that the measurement of salivary LF in patients with SjS is as useful as conventional diagnostic examinations and becomes a trace marker reflecting disease activity or therapeutic effect.