

# シェーグレン症候群 —最近の知見—

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

シェーグレン症候群は、他の膠原病に比べ疾患自体が重篤でないこと、また治療法もあまり有効なものがないことより、従来患者の訴えの割には注目されていない印象があった。しかしながら、1999年厚生省の研究班で新しい診断基準が作成され、また2001年にはムスカリン受容体刺激剤であるセビメリン（サリグレン、エボザック）が発売され、診断治療の大きな進歩が見られた。

## 1. シェーグレン症候群改定診断基準 (1999年)<sup>1)</sup>

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - (A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が4mm<sup>2</sup>あたり1focus（導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤）以上
  - (B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が4mm<sup>2</sup>あたり1focus（導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤）以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - (A) 唾液腺造影でstage I以上の異常所見
  - (B) 唾液分泌量低下（ガムテスト10ml/10分以下、又はsaxonテスト2g/2分以下）があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - (A) Schirmer試験で5mm/5分以下で、かつローズベンガル染色試験（Van Bijsterveldスコア）で3以上
  - (B) Schirmer試験で5mm/5分以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - (A) 抗SS-A抗体陽性
  - (B) 抗SS-B抗体陽性

以上の4項目うち、いずれか2項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する。

	感度 (%)	特異度 (%)	精度 (%)
改訂診断基準 (1999) の有用性 <sup>2)</sup>	96.0	90.5%	94.5

## 2. 病因、病理

ウイルス感染などで唾液腺上皮細胞の活性化がおこるとHLA分子の発現によって自己抗原が提示され、CD80/86分子の発現と相俟ってT細胞が活性化される。次に活性化T細胞とB細胞によるCD40L-CD40相互作用や種々のサイトカイン等によりB細胞が活性化され自己免疫反応が進行し、Fas、パーフォリン、グランザイム等を介しアポトーシスが引き起こされ、腺細胞や導管細胞の破壊に到ることが推察されている。

病理学的には涙腺、唾液腺における導管周囲の著明なリンパ球浸潤が観察される。当初はCD4<sup>+</sup>T細胞が主体であるが、次第にB細胞が濾胞構造をとって浸潤する。

## 3. 臨床症状

### 1) 眼の乾燥症状

眼がこころする、眼が痛む

- 2) 口腔乾燥症状  
からから感、ねばねばする、ものが飲み込みにくい、外出の時、水筒を持っていく  
声がかすれる、会話が続けられない、虫菌が増える口内炎、味覚障害、口角炎
- 3) その他の腺性症状  
萎縮性胃炎、低酸症、乾性咳嗽、皮膚乾燥症、膣乾燥症
- 4) 腺外症状・合併症  
関節炎、発熱、全身倦怠感、  
間質性肺炎（LIP、NSIP）  
間質性腎炎、尿細管アンドーシス、糸球体腎炎  
末梢神経障害（多発単神経炎、三叉神経痛）、中枢神経障害、精神症状（うつ状態）  
血管炎、紫斑、環状紅斑  
原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎、慢性甲状腺炎  
悪性リンパ腫、マクログロブリン血症  
薬剤過敏症

#### 4. 検査所見

白血球減少	30～60%
高γグロブリン血症	69.9%
抗核抗体	88.5%
リウマトイド因子	68.6%
抗SS-A/Ro抗体	73.4%
抗SS-B/La抗体	18.7%

眼科：Schirmer 試験、ローズベンガル試験、蛍光色素試験

口腔外科：唾液腺生検、唾液腺造影、唾液腺MRI、唾液腺シンチグラフィ

#### 5. Rubin および Holt による唾液腺造影像のグレード分類

- |                       |                                 |
|-----------------------|---------------------------------|
| Stage 1 (Punctate)    | 腺内に1mm以下の点状陰影が散在性に認められる         |
| Stage 2 (Globular)    | 腺内に1mmから2mm程度の顆粒状陰影が散在性に認められる   |
| Stage 3 (Cavitary)    | 顆粒状陰影の大きさや分布がより不均一となり、嚢胞状拡張を呈する |
| Stage 4 (Destructive) | 腺実質内に造影剤が漏洩したような破壊像を呈する         |

#### 6. 治療

- 1) 眼球乾燥  
人工涙液（ヒアレインミニ、ティアレフ、マイティアドライアイミニ、ソフトサンティア等）…防腐剤ぬきの使い切り目薬が望ましい  
ドライアイ保護用眼鏡（ドライカットオアシス、アシストグラスYK-4）  
ドライアイ保護用カバー（モイスターエイド）  
涙点プラグ、涙点閉鎖術  
自己血清点眼<sup>3)</sup>

## 2) 鼻腔乾燥

生理食塩水噴霧

## 3) 口腔乾燥

シュガーレスガム、人工唾液（サリベート）、耳下腺マッサージ

オーラルバランス（モイスチャライジングジェル）

オーラルウェット（ヒアルロン酸含有洗口液）、バイオティーンマウスウォッシュ

## 4) 内服薬

塩酸プロムヘキシシ（ピソルボン）

アネートトリチオン（フェルビテン）

塩酸セビメリン（サリグレン、エボザック）

塩酸ピロカルピン（治験中：サラゲン）

漢方薬：人参養栄湯、麦門冬湯、白虎加人参湯

IFN  $\alpha$ （1日300単位経口、未市販）

【塩酸セビメリン（サリグレン、エボザック）】<sup>4)</sup>

(1) ムスカリン受容体 M3 に特異的に作用して唾液分泌を促進

(2) 2001年6月承認、9月発売

(3) 投与禁忌：重篤な虚血性心疾患、気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患、消化管および膀胱頸部の閉塞、てんかん、パーキンソニズムまたはパーキンソン病、虹彩炎

(4) 副作用：嘔気、嘔吐、下痢、多汗、腹痛、頻尿

(5) 使用法：副作用が比較的多いので、低容量（30mg/日）から開始したり、胃腸機能調整薬（セレキノなど）を併用する。内服困難な場合はうがい（含嗽）を試してみる。

5) 乾燥症状を悪化させる薬剤<sup>5)</sup> に注意

抗うつ薬、抗精神薬、抗不安薬、抗アレルギー薬、抗コリン薬、降圧薬、他多数

6) 腺外症状<sup>6)</sup>

多発関節痛	NSAID
Raynaud 症状	ビタミンE、Ca拮抗薬、プロスタグランディン製剤
環状紅斑	副腎皮質ステロイド軟膏
甲状腺機能低下症	甲状腺ホルモン剤
間質性肺炎（LIP、NSIP）	副腎皮質ステロイド剤
原発性胆汁性肝硬変症	ウルソデオキシコール酸
自己免疫性肝炎	副腎皮質ステロイド剤
腎尿細管アシドーシス	アルカリ療法（重曹）
低K血症	アスパラK
間質性腎炎	副腎皮質ステロイド剤
末梢神経障害	副腎皮質ステロイド剤、ビタミンB12

## 7. シェーグレン症候群と副腎皮質ステロイド剤

一般に腺症状だけの場合は副腎皮質ステロイド剤の適応とならないが、活動性の高い腺外症状がある場合は使用される。進行性の間質性肺炎、糸球体腎炎、自己免疫性肝炎、中枢神経障害、持続する発熱、全身リンパ節腫脹、反復する唾液腺腫脹、高 $\gamma$ グロブリン血症やクリオグロブリン血症に伴う高粘稠度症候群などに対して用いられる。

## 8. シェーグレン症候群と悪性リンパ腫

シェーグレン症候群における悪性リンパ腫の発生率は欧米では約5%であり、その相対危険度は40～90倍に上るとされているが、日本ではそれほど多くはない。しかし原発性シェーグレン症候群では約25%に何らかの単クローン性病変があることが知られている<sup>7)</sup>。シェーグレン症候群に合併した悪性リンパ腫は自己免疫性の慢性炎症状態を母地として、臨床的には良性の経過をとるMALTリンパ腫(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)を発症し、長年の経過で高度悪性型に移行する段階的な進行が推察されている。しかし実際には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫などの通常のタイプのリンパ腫も多く、抗CD20抗体(rituximab)を含むR-CHOP療法などの化学療法が行われる。

## 9. ウイルス疾患とシェーグレン症候群

ウイルス感染がシェーグレン症候群発症の契機となる可能性が指摘されている。HTLV-1感染者は被感染者に比して本症を発生する危険度が高いことが報告されている。小唾液腺組織にHTLV-1ゲノムのLTR、gag、pol、pX領域がPCR法で検出され<sup>8)</sup>、唾液中にはIgG、IgA型の抗HTLV-1抗体が検出される。またEBウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの関与も指摘されている。さらに最近ではHIV感染者に乾燥症状を呈する例が多いことが報告されている<sup>9)</sup>。

## 10. 妊娠とシェーグレン症候群

抗SS-A/Ro抗体や抗SS-B/La抗体陽性の母親から生まれた新生児に、環状紅斑をはじめとする皮疹や房室ブロックなどの新生児ループスが発現することが知られている<sup>10)</sup>。特に抗52kDaの抗SS-A/Ro抗体が本症に関係すると言われている。皮疹はほとんどの場合生後6カ月までには消失し、児の血清学的異常も消失する。一方、房室ブロックは5～7%の頻度で妊娠4～5カ月以降に生じ、胎児除脈として発見されることが多い。流産、死産も多く、生産児も半数はペースメーカを必要とする。治療として母親への副腎皮質ステロイド剤、 $\gamma$ グロブリン大量療法、血漿交換療法なども試みられるが、確立した有効な治療法はない。

### 【文献】

- 1) 藤林 孝司, 菅井 進, 宮坂 信之 他: シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班, 平成10年度研究報告書 p135-p138, 1999.
- 2) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N et al: Revised Japanese criteria for Sjogren syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* 14: 425-434, 2004.
- 3) Tsubota K, Goto E, Fujita H et al: Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmology* 83: 390-395, 1999.
- 4) 長岡 章平: シェーグレン症候群に対する塩酸セビメリンの上手な使い方. *リウマチ科* 31: 548-551, 2004.
- 5) 齊藤 一郎: ドライマウスの診断と治療. *Dental Diamond* 27 (16): 138-147, 2002.
- 6) 小川 法良: シェーグレン症候群—診断のポイントとベストの治療ガイドライン—*内科* 93: 254-258, 2004.
- 7) 菅井 進: Sjogren 症候群とリンパ増殖性疾患. *日本内科学会雑誌* 89 (9): 242-250, 2000.
- 8) Mizokami A, Eguchi K, Moriuchi R et al: Low copy numbers of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-like DNA detected in the salivary gland of seronegative patients with Sjogren's syndrome in an HTLV-I endemic area. *Scand J Rheumatol* 27: 435-440, 1998.
- 9) Yamamoto M, Nakao R, Higuchi Y et al: Sicca syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Mod Rheumatol* 12: 333-337, 2002.
- 10) 白田 俊和: 新生児エリテマトーデスと先天性房室ブロック. *新膠原病 診断と治療社* p148-149, 2002.