



# シェーグレン症候群

秋谷久美子 牛窪真理 松本弘俊 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 2 (114-119) 2011

キーワード：シェーグレン症候群，診断基準，治療，合併症

## 概念・定義

シェーグレン症候群 (Sjögren syndrome) は唾液線および涙腺の慢性炎症により分泌障害をきたし、口腔眼乾燥症状を主症状とする自己免疫性疾患である。他の膠原病を合併する二次性とシェーグレン症候群単独の一次性に分類される。厚生労働省の調査によると、わが国における平成20年度の年間受療患者数は79,000人であった。男女比は1:14で、発症年齢は40-60歳代である。

涙腺・唾液腺腫脹を特徴とするミクリッツ病 (Mikulicz disease) と類似していることから、異同が議論されてきた。しかし、近年の Mikulicz 病は免疫組織学的に IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められることなどから、シェーグレン症候群とは異なる疾患であることが明らかとなってきた (図1)。

## 症状

### 1. 口腔・眼症状

眼症状としては乾燥感，異物感，易疲労感，眼脂の増加があり，口腔症状としては，口が乾く，ねばねばする，う歯の増加，進行した症例では「食事の際に水分をとりながらでないと飲み込みにくい」，「口をうるおすために水分を持ちあわしている」，「長く会話すると乾いてしゃべりにくい」などが特徴的である。このほか，気道乾燥による乾性咳嗽，

鼻腔の乾燥感，皮膚乾燥による掻痒感，腔乾燥などの症状もみられる。また，約3分の1の症例で経過中に唾液腺・涙腺の腫脹が認められる。

### 2. 腺外症状

唾液腺および涙腺以外に他の臓器障害を併発することがあり，それらは腺外症状と呼ばれ，表1に示す病変が知られている。

## 検査所見

自己抗体のうち，抗SS-A抗体は本症の約80%と高率に認められるが，他の膠原病にも検出されるため疾患特異性は低い。抗SS-B抗体は陽性率が40-50%と劣るが特異性が高い。また抗セントロメア抗体が単独陽性の症例も存在する。リウマトイド因子や高γグロブリン血症が約70%に，白血球減少が30-60%に認められる。眼科的な検査では涙液分泌量の評価としてシルマー (Schirmer) 試験 (図2)，角結膜上皮障害の評価であるローズベンガル試験，蛍光色素試験となる。唾液分泌能低下の評価としてはガムテスト (図3) で唾液分泌量の減少，唾液腺シンチグラフィーで両側耳下腺・顎下腺の摂取率および集積率の低下が認められる (図4)。口唇腺 (小唾液腺) 生検で導管周囲への単核球浸潤，進行例では腺房細胞の萎縮，消失，導管上皮細胞の増殖などによる内腔の狭窄などが認められる (図5)。組織

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科

別刷請求先：秋谷久美子 東京医療センター 膠原病内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1  
(平成22年12月10日受付，平成23年3月11日受理)

Sjögren's Syndrome

Kumiko Akiya, Mari Ushikubo, Hirotohi Matsumoto and Hisaji Ohshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: Sjögren's syndrome, criteria, treatment, complication

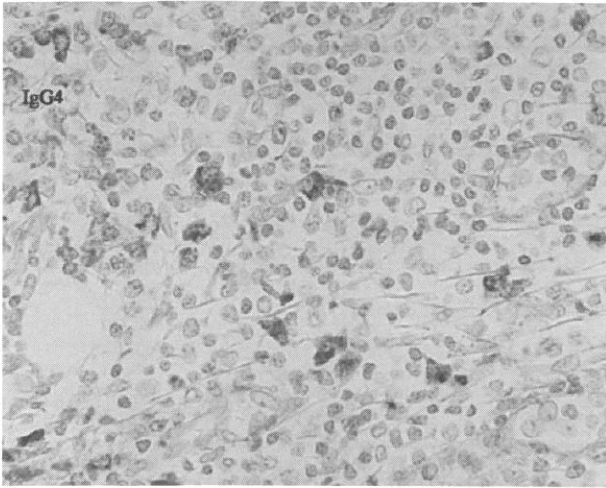


図1 ミクリッツ病患者における顎下腺生検所見  
IgG4陽性単核球浸潤が認められる

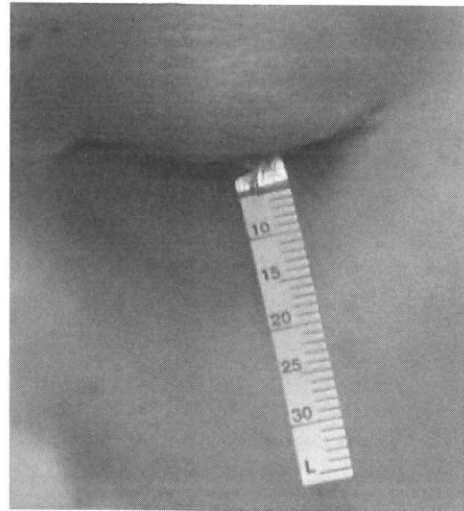


図2 シルマー試験

幅5mmの濾紙を片側5mmのところまで折り、被検者の耳側1/3の下眼瞼に置く。その後、自然な瞬きをさせて5分後濾紙を外す。折ったところから涙でぬれたところまでの長さを測定する。正常では10mm以上であり、5mm以下はドライアイの可能性が高い。

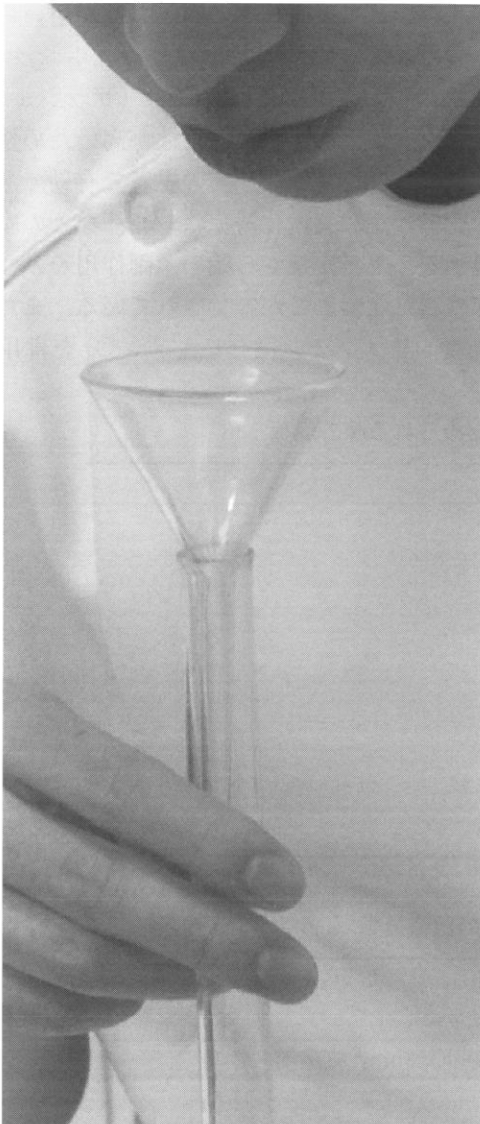


図3 ガムテスト

被検者に刺激の少ないガムを噛ませ、10分間唾液を採取する。正常では10ml以上である。

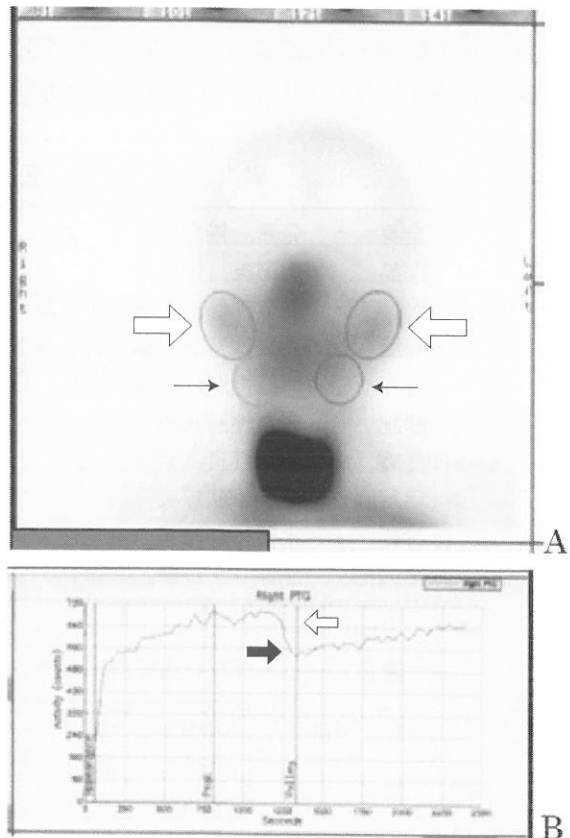


図4 シェーグレン症候群患者における唾液腺シンチグラフィー所見例

耳下腺・顎下腺ともに集積率(⇔)・排泄率(→)の低下を認める

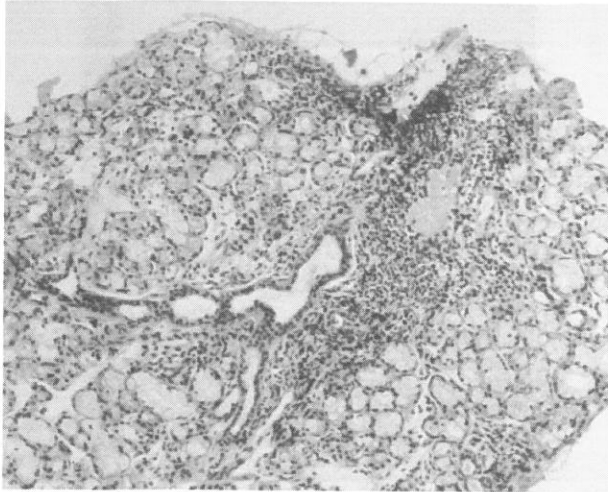


図5 口唇腺生検

小葉内導管周囲に単核球浸潤の集簇が認められる。  
Greenspan grade 3に相当する

分類としては Greenspan 分類が広く用いられており，grade 3 以上をシェーグレン症候群として有意な所見として判断される<sup>1)</sup> (表2)。

## 診断基準

1999年の日本の厚生省研究班による改訂診断基準 (表3) や2002年のアメリカ・ヨーロッパ改訂分類

基準 (表4) が現在用いられており，アメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準では自覚症状が基準項目に採用され，一次性と二次性の基準が異なるなどの点で日本の基準と異なっている<sup>2)-5)</sup>。これまでに国際的に統一された基準が存在しなかったことから，国際シェーグレン症候群登録ネットワークプロジェクト (SICCA) により国際診断基準を確立するための作業が進められている。

## 治療

対症療法としての局所療法は表5に示したようにさまざまな方法が試みられている。

内服薬では分泌促進を目的として塩酸ブロムヘキシシン，アネトールトリチオン，麦門冬湯，塩酸セビメリン，塩酸ピロカルピンの内服などが用いられてきた。一方，近年塩酸セビメリン (エボザック<sup>®</sup>，サリグレン<sup>®</sup>)，塩酸ピロカルピン (サラジェン<sup>®</sup>) はそれまでの薬剤に比べて有用性が高いため使用されるようになったが，約60%の患者で有効である一方，約30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。1日1錠から始め，副作用をみながら1錠ずつ増量することが推奨されている。また，マレイン酸トリメブチン (セレキノ<sup>®</sup>) を併用する

表1 シェーグレン症候群において認められる腺外症状

全身	発熱，倦怠感
関節	関節炎，関節痛
肺	間質性肺炎，気道の乾燥による慢性気管支炎
腎臓	間質性腎炎，尿細管アシドーシス
肝	原発性胆汁性肝硬変症，自己免疫性肝炎
膀胱	間質性膀胱炎
皮膚	環状紅斑，紫斑
甲状腺	慢性甲状腺炎
神経	末梢神経障害 (感覚性失調型ニューロパチー，三叉神経痛)，脊髄炎
その他	悪性リンパ腫，マクログロブリン血症

表2 シェーグレン症候群における小唾液腺生検の組織分類 (Greenspan 分類)

grade0	: 変化のみられないもの
grade1	: 軽度の細胞浸潤をみるもの
grade2	: 中等度の細胞浸潤で1focus/4mm <sup>2</sup> 未満
grade3	: 1focus/4mm <sup>2</sup>
grade4	: 1focus/4mm <sup>2</sup> 以上

1 focusとは小葉間導管周囲に50個以上の単核細胞 (リンパ球，大食細胞，形質細胞) 浸潤のみられることをいう。

表3 シェーグレン症候群の日本改訂診断基準 (1999年)

<p>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</p> <p>A) 口唇腺組織で4mm<sup>2</sup>当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上</p> <p>B) 涙腺組織で4mm<sup>2</sup>当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上</p> <p>2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること</p> <p>A) 唾液腺造影でStage I (直径1mm未満の小点状陰影) 以上の異常所見</p> <p>B) 唾液分泌量低下 (ガム試験にて10分間10ml以下またはサクソテストにて2分間2g以下) があり, かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見</p> <p>3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること</p> <p>A) Schirmer試験で5mm/5分以下で, かつローズベンガル試験 (van Bijsterveldスコア) で3以上</p> <p>B) Schirmer試験で5分間に5mm以下で, かつ蛍光色素試験で陽性</p> <p>4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること</p> <p>A) 抗Ro/SS-A抗体陽性</p> <p>B) 抗La/SS-B抗体陽性</p>
<p><b>【診断基準】</b></p> <p>上の4項目のうち, 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。</p>

表4 アメリカ・ヨーロッパの合同検討グループ (American-European Consensus Group) によるシェーグレン症候群改訂分類基準

<p>I. 眼症状: 少なくとも下記の問いの1つに, 肯定 (陽性) の回答があること.</p> <p>1. 毎日, 持続する鬱陶しい眼の乾燥感が3カ月以上続きましたか.</p> <p>2. 眼に砂が砂利が入ったような感じが繰り返しありますか.</p> <p>3. 日に3回以上, 人工涙液を点眼しますか.</p> <p>II. 口腔症状: 少なくとも下記の問いの1つに肯定の回答があること.</p> <p>1. 口内乾燥感を毎日, 3カ月以上感じましたか.</p> <p>2. 成人になってから, 再発性か, あるいは持続性の唾液腺腫脹がありましたか.</p> <p>3. 乾燥した食物を嚥下するために, 頻回に飲み物を飲むことがありますか.</p> <p>III. 眼の他覚所見: 下記の2つの検査の少なくとも1つで陽性の結果がえられ, 眼障害の他覚的所見がえられること.</p> <p>1. 麻酔薬を用いずに施行したシルマー1テストで陽性 (5分間で5mm以下).</p> <p>2. ローズ・ベンガル試験あるいはその他の色素試験で陽性 (van Bijsterveldスコアで4以上)</p> <p>IV. 病理組織所見: 小唾液腺の巣状のリンパ性唾液腺炎. 正常に見える口腔粘膜部位から生検された小唾液腺で, 熟練した病理医が診断し, リンパ球フォーカス・スコア (正常に見える粘液腺腺房に隣接して, 50個以上のリンパ球集簇がみられる病巣の数) が腺組織4mm<sup>2</sup>当たり1以上であること.</p> <p>V. 唾液腺障害: 下記の診断検査の少なくとも1つで陽性の結果がえられ, 唾液腺障害の他覚的所見がえられること.</p> <p>1. 無刺激な状態での総唾液分泌量が15分間で1.5ml以下.</p> <p>2. 耳下腺造影撮影で, 主導管には閉塞がなく, びまん性の唾液腺導管拡張 (点状, 嚢胞状, あるいは破壊性の形状) がみられること.</p> <p>3. 唾液腺シンチグラフィーで, トレーサー集積の遅延, 濃度の低下, および (あるいは) 排出の遅延がみられること.</p> <p>VI. 自己抗体: 以下の血清自己抗体の存在.</p> <p>1. Ro (SSA) 抗原あるいはLa (SSB) 抗原に対する抗体, あるいはその両者.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

I. 一次性シェーグレン症候群

関連疾患の合併がない患者では、以下の場合、一次性SSと定義される。

- a. 項目Ⅳ（病理組織所見）あるいは項目Ⅵ（血清抗体）が陽性であるならば、6項目中のいずれか4項目が満たされれば、一次性SSとされる。
- b. 他覚的所見の4項目（すなわち、項目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ）の中、いずれかの3項目が満たされること
- c. 分類ツリー法も他の有効な分類法である。しかし、臨床疫学的な調査のためにはより慎重に用いなければならない。

II. 二次性シェーグレン症候群

関連疾患（たとえば他の明らかな結合組織疾患）の合併している患者で、項目Ⅰ、あるいはⅡが陽性に加えて、項目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴの中のいずれかの2項目が満たされれば二次性SSといえる。

III. 除外基準

頭頸部の放射線治療の既往

C型肝炎

後天性免疫不全症（AIDS）

先行しているリンパ腫

サルコイドーシス

移植片対宿主病

抗コリン薬の使用（その薬剤半減期の4倍の時間以内に服用した場合）

5) より改変引用

と吐き気などの副作用を軽減するとの報告もある。  
また、副作用軽減のために塩酸セビメリンを水に溶かして含嗽するリンス法も試みられている。

シェーグレン症候群の唾液腺・涙腺病変の進行を抑制するための治療として、最近では免疫抑制剤のミゾリピン（ブレディニン®）の有効性が報告されており、とくに発症早期からの投与による効果が期待される。

ステロイド剤の適応となるのは、反復する難治性の唾液腺腫脹、進行性の間質性肺炎、間質性腎炎などの病態である。

## 予後

一般に慢性の経過をとるが、予後は良好である。  
生命予後は合併した他の膠原病や腺外症状により左右される。

## [文献]

- 1) Greenspan JS, Daniels TE, Talal N et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974 ; 37 : 217-29.
- 2) 藤林孝司 菅井進, 宮坂信之ほか. 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, 1999, p135-8.
- 3) 藤林孝司. シェーグレン症候群の改訂診断基準 (1999年). 江口勝美編. シェーグレン症候群診断の手技・手法マニュアル. 日本シェーグレン症候群研究会, 2000, p9-15.
- 4) T Fujibayashi, S Sugai, N Miyasaka et al. Revised Japanese criteria for Sjogren's syndrome 1999 : availability and validity. Mod Rheumatol 2004 ; 14 : 425-34.
- 5) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002 ; 61 : 554-8.

表5 シェーグレン症候群の局所療法一覧

ドライマウス			
種類	商品名	主な成分	備考
人工唾液	サリベート®	塩化ナトリウム, 塩化カリウム, 塩化カルシウム, 塩化マグネシウム, リン酸二カリウム	
保湿剤	オーラルバランス®	ポリグリセリルメタクリレート, ラクトフェリン, リゾチーム, ラクトパーオキシダーゼ	市販
洗口液	オーラルウエット®	ヒアルロン酸ナトリウム	市販
含嗽薬	含嗽用ハチアズレ®, ノズレン®	アズレン製剤	
	イソジンガーグル®	ポビドンヨード	甲状腺機能異常では禁忌
	ネオステリングリーン®	塩化ベンゼトニウム	
抗真菌薬	ファンギゾン® シロップ	アムホテリシンB	
	フロリードゲル経口用®	ミコナゾール	併用薬に注意
ステロイド	デキササルチン®	デキサメタゾン	
	ケナログ®	トリアムシノロンアセトニド	
抗生剤含有ステロイド	テラ・コートリル® 軟膏	塩酸オキシテトラサイクリン, ヒドロコルチゾン	口角亀裂などに有効
	リンデロンVG® 軟膏	吉草酸ベタメタゾン, 硫酸ゲンタマイシン	
塩酸セビメリンリンス法	エボザック®, サリグレン®	塩酸セビメリン	
ドライアイ			
種類	商品名	有効成分	備考
人口涙液など	マイティア® ドライアイミニ	塩化ナトリウム, 塩化カリウム, 乾燥炭酸ナトリウム, リン酸水素ナトリウム	防腐剤無添加, 市販
	ソフトサンティア®	塩化カリウム, 塩化ナトリウム	防腐剤無添加, 市販
	コンドロン® 点眼液	コンドロイチン硫酸ナトリウム	
	ヒアレイン® 点眼液	ヒアルロン酸ナトリウム	
	ヒアレイン・ミニ®	コンドロイチン硫酸ナトリウム	防腐剤無添加
ステロイド点眼薬	フルメトロン® 点眼液等	フルオロメトロン	
血清点眼			
ドライアイ保護用眼鏡	モイスターエイド		
涙点プラグ, 凝固法, 閉鎖術			