

---

 総 説
 

---

## シェーグレン症候群の臨床～シェーグレン症候群は最も身近な膠原病～

白田 俊和\*

### はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, 以下SjS) は、1933年にスウェーデンの眼科医Henrik Sjögren (1899-1986) が19例の乾燥性角結膜炎に関する報告を行ったことに由来している。本症は涙腺、唾液腺をはじめとする全身の外分泌腺に、リンパ球を主体とする慢性炎症を生じることを主徴とする疾患であり、臓器特異的な自己免疫疾患として現在位置付けられている。SjSにおいては従来「乾燥症状」があまりにも重視されすぎてきたため、かえって疾患の本質が見落とされてしまっていた面がある。SjSは膠原病・リウマチ性疾患の中で最も症例数の多い疾患であり、中高年の女性のみならず若い女性にも数多く存在している。さらには、小児においても稀な疾患ではないことが明らかにされつつあり、SjSの発症時期はかなり低年齢時期にあるものと考えられるようになっている。

1999年に改訂された本邦診断基準(表1)では、従来必須であった「乾燥症状の自覚」は診断において重要ではなくなっており、新たな観点からSjSの臨床的意義が注目されている。

### 1. シェーグレン症候群の歴史と診断基準の変遷

古くは19世紀から、眼や口腔の乾燥症状を主徴とする症例が報告されているが、多数の症例を体系的にまとめて、乾燥症状は全身性疾患の一症状であることを初めて指摘したのは、1933年のH.

Sjögrenの報告<sup>1)</sup>である。この報告では、乾燥性角結膜炎、耳下腺腫脹を伴った関節リウマチ(Rheumatoid arthritis, 以下RA) 症例として記載されていたこともあって、SjSとRAの関係が当初は重視され、SjSの診断においてもRAの存在が不可欠のものとなっていた。多くの症例が集積されるにつれ、RA以外の膠原病・リウマチ性疾患との合併も稀ではないことが明らかになり、診断基準も

表1 Sjögren症候群の改訂診断基準(文献3より引用)

シェーグレン症候群の改訂診断基準

(厚生省研究班、日本シェーグレン症候群研究会 1999年)

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4mmあたり1 focus  
(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上
  - B) 涙腺組織で4mmあたり1 focus  
(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 1 (直径1mm未満の小点状陰影) 以上の異常所見
  - B) 唾液分泌量低下(ガム試験で10分間に10ml以下またはSaxonテストで2分間に2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィで機能低下の所見
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5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上
  - B) Schirmer試験で5分間に5mm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Ro/SS-A抗体 陽性
  - B) 抗La/SS-B抗体 陽性

【診断基準】

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

表2 シェーグレン症候群の乾燥症状と健康障害（文献5,12より改変）

乾燥症状	健康への悪影響
口の乾燥症状（ドライマウス） 口が渇く、口が渋い、口の中の痛み、 唾液が出ない、味がわからない、虫歯の増加、 夜間に水を飲む、唇が荒れる、舌の乾燥、 パンやクッキーが食べられない、舌がもつれる、 長くしゃべることができない	睡眠障害（夜間飲水、頻尿） 食欲低下、体重減少、虫歯の多発、倦怠感、 会話の障害、口唇炎
眼の乾燥症状（ドライアイ） 涙が出ない、眼が痛い、目が充血しやすい、 眼がゴロゴロする、まぶしい、眼が熱い、 眼がかすむ、眼やにが多い、眼瞼炎	眼精疲労、頭痛、視力障害、霧視、疲れやすい、 食欲低下
鼻の乾燥症状 鼻が乾く、鼻出血しやすい、鼻炎になりやすい	カゼをひきやすい、鼻炎を繰り返す、倦怠感
その他 咳が出やすい、声がかすれる、胃がもたれる、 肌が乾燥しやすい	痰が出にくい、肺炎になりやすい、消化不良、 腹部膨満感、疲れやすい、肌のかゆみ

表3. Sjögren症候群診断基準の比較（文献3より引用）

	厚生省改訂基準 (1999)	厚生省旧基準 (1977)	ヨーロッパ基準 (1993)	カリフォルニア基準 (1986)
乾燥自覚症状	なくてもよい (無視できる)	必須	一次性はなくても よい二次性は必須	必須小項目
感度 (%)	82.8	82.3	71.4	17.3
特異性 (%)	94.6	93.2	93.2	100
精度 (%)	87.9	87.0	80.8	53.3

新たな知見から見直されて改訂がかさねられてきた<sup>2)</sup>。

乾燥症状はSjSを特徴づける症状として重視されてきたが、自覚的乾燥症状はきわめて不確定な要素が多く、診断の際にしばしば混乱を生じる要因となってきた。この原因は、乾燥症状が非常に多彩（表2）で乾燥症状の自覚の程度は個人差が大きいことに起因している。このため乾燥症状の客観的評価法が重要と考えられるようになり、客観的検査所見に重きを置いた診断基準が提唱されるようになった。

本邦における診断基準は、1977年に厚生省研究班によりはじめて提示されて以来、20年以上の長期間にわたり用いられてきた。しかし「原因不明の乾燥症状があり…」という前提条件があったた

め、自覚的乾燥症状を欠如するものの、客観的検査所見ではSjSに典型的な異常を認める症例の取扱いを巡り、論争が続いてきた。1999年に提示された改訂基準（表1）<sup>3)</sup>では、乾燥症状の有無は診断に際して不要となり、客観的検査所見のみによってSjSの診断ができるようになった。また、国際的にも通用しうる基準として期待されている。1999年基準の比較を表3に示した。

## 2. シェーグレン症候群の疫学的特徴

1990年代前半に行われた厚生省研究班の疫学調査<sup>4)</sup>によれば、男女比は1：13.7と圧倒的に女性に多く、受療患者数は15,000-20,000人、発症率は15人/10万人となっている。しかしながら、この調査はSjS診断基準の厚生省旧基準（1977）を

表4. シェーグレン症候群の病因

1. 遺伝的要因	家族内発症や家族内の膠原病患者が多い
2. 環境要因	ウイルス感染 (EBウイルス、HTLV-1、HCVなど) 感染症による熱ショックタンパク
3. 免疫学的機序	自己反応性T細胞
4. 内分泌異常	エストロゲンの減少
5. その他	紫外線、薬剤、加齢など
6. 動物モデル	胸腺摘除マウス 抗 $\alpha$ -フodリン抗体

用いて行われたものであり、改訂基準（1999）を用いて調査すれば、はるかに患者数は増えるものと推測されている。実際のところ、厚生労働省統計表データベースの平成14年患者調査を見ると、患者数は78,000人となっており、全身性エリテマトーデス（SLE）の約2倍近くの数となっている。欧米における有病率においては数%とする報告もみられるように、SjSの実際の有病率はかなり高率なものと考えられる。今まで有病率を見かけ上低くしてきた原因としては、SjSに対する医師の認識度が十分ではなかったことに加え、旧診断基準の感度・精度にも問題があったといえよう。

疫学的に特徴あるもう一つの点は、家族歴に膠原病を高率に有することである。前述の疫学調査では、SjS患者においては家族内にもSjS患者を有する比率は2.2%、他の膠原病患者を認める率は8.8%と高い数値を示して、SjS発症への遺伝的因子の関与を強く示唆している<sup>5)</sup>。

### 3. シェーグレン症候群の病因と発症年齢

本症の明確な病因は現時点では不明であるが、

遺伝的要因と環境要因に加えて、その他の因子が複雑に関与し合って発症してくるものと考えられている（表4）。また、本症は単一・均質なものではなく、heterogenousな疾患である可能性も指摘されている。

一般的に本症は、中高年特に閉経期前後の女性に好発する疾患と考えられてきたが、最近では若い女性や小児例の報告も増加しており、SjSの発症時期はかなり低年齢である可能性が示唆されている。本邦の小児例においては、3歳児のSjSも報告されている<sup>6)</sup>。乾燥症状は加齢とともに明確となる傾向があり、若い女性や小児では乾燥症状を訴えない場合が多いため、ややもすると本症は見逃されやすい。膠原病症状を認める症例では、乾燥症状が明確ではなくても、積極的にSjSに関する検査を行うことが大切である。

### 4. 病型分類

SjSでは、RAのみならずSLE、強皮症などの膠原病としばしば合併することはよく知られているが、橋本病や原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫疾患との合併頻度も高いのが特徴である。他の疾患を合併している場合には、合併疾患とSjSのどちらを主疾患として把握すべきかの判断は困難なことも多く、明確な定義もないのが現状である。

病型分類では、他の膠原病・リウマチ性疾患との合併を認めないものは一次性SjS（原発性；primary SjS）、合併が認められるものは二次性SjS（続発性；secondary SjS）として分類される。近年では、一次性SjS症例が極めて多数存在することが明らかにされつつあり、SjSの病因や全身症状の詳細を解明する面からも注目されている。

### 5. シェーグレン症候群の臨床症状

臨床症状は極めて多彩で個人差も大きいですが、腺症状と腺外症状とに大別される。

#### ①腺症状（乾燥症状）

涙腺、唾液腺を代表とする外分泌腺の慢性炎症（リンパ球浸潤）の結果として生じてくるが、乾燥症状の自覚の仕方は個人差が著しく、訴え方も

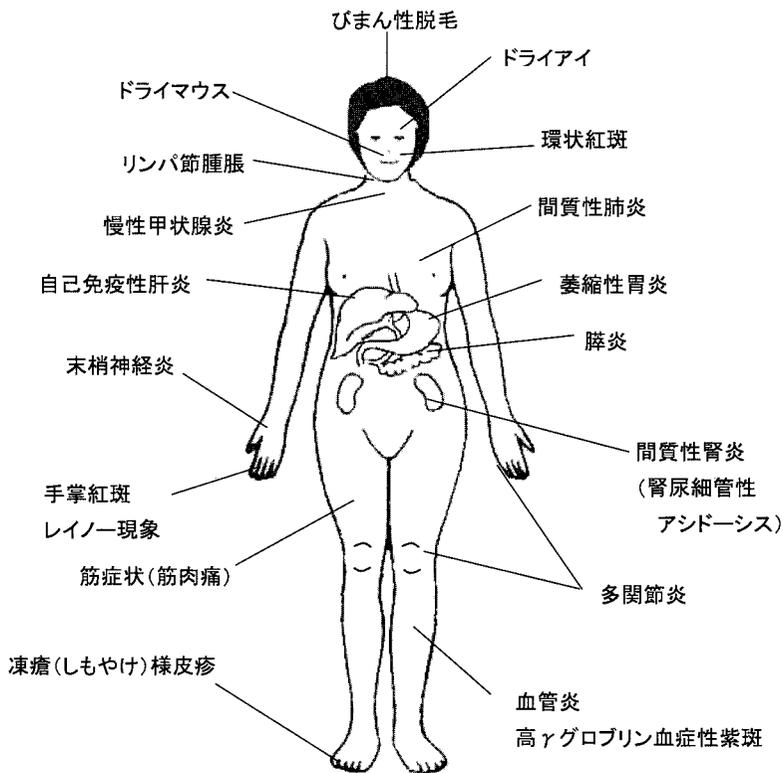


図1 シェーグレン症候群に伴った症状、臓器障害（腺外症状）（文献12より改変）

多様である。外分泌腺の障害の程度と自覚的乾燥症状とは、必ずしも一致しないことも大きな特徴である。

代表的な乾燥症状はドライアイ、ドライマウスであるが、単に「眼や口が乾きますか?」といった問診のみでは把握することが困難であり、表3に示した症状を参考にして確認することが必要である。厳密な意味では乾燥症状を認めない症例は皆無に近い。

広い意味での乾燥症状としては、胃、膵臓などの消化器系の分泌機能低下に伴って、消化不良や腹部膨満感を訴える症例も稀ではない。また、欧米では膣の分泌機能低下に伴った性交時障害（dyspareunia）もクローズアップされてきている。

## ②腺外症状（多臓器障害、図1）

倦怠感や微熱が一般的の症状として高頻度に認め

られるほか、多臓器におよぶ多岐な症状が認められる。二次性SjSにおいては、これらの多臓器障害がSjS固有の症状なのか合併する他の膠原病・疾患に由来するののかの区別が問題となるが、明確に判別するのは困難な場合も多い。一次性SjSに伴った腺外症状としては、多関節炎、Raynaud現象が高頻度に認められ、間質性腎炎、間質性肺炎もしばしば認められる。注意を要するものとしてはリンパ増殖性病変があり、頻度は低いものの悪性リンパ腫へと進展する場合もあるので、常に念頭に置いておくべきであろう。薬剤過敏症状を高頻度に認めることも注意を要する点である<sup>9)</sup>。

## ③皮膚症状

腺外症状の一つである皮疹・皮膚症状は、1980年代から皮膚科領域で急速に注目されるようになった症状である。表5に示したように、乾燥病態に伴った皮疹と、免疫学的異常に関連した皮疹に

表5 原発性SjSに伴った皮疹、皮膚症状(文献5より改変)

- (1)乾燥病態に関連するもの  
口唇炎、口角炎、舌炎、眼瞼炎、  
乾皮症、(発汗減少)
- (2)免疫異常に関連すると考えられるもの  
再発性遠心性環状紅斑、結節性紅斑、  
手掌紅斑、凍瘡様皮疹、網状皮斑、  
レイノー現象、光線過敏症、  
(高 $\gamma$ -グロブリン血症性)紫斑
- (3)薬剤と関連したもの  
薬疹・薬剤過敏、  
接触皮膚炎(点眼剤皮膚炎など)
- (4)そのほか、原因不明なもの  
女子顔面黒皮症様皮疹、扁平苔癬、  
サルコイドーシス、皮膚アミロイドーシス、  
びまん性脱毛



図2 シェーグレン症候群の環状紅斑 49歳, 女性

分けて考えると理解しやすい。多彩な皮疹のうち、SjSの特異疹と考えられているものは環状紅斑(再発性遠心性環状紅斑, 図2)であり、抗SS-A/抗SS-B抗体との密接な関連性を有している<sup>5,7,8)</sup>。

## 6. シェーグレン症候群の診断に必要な検査

表1に示したように、SjSの診断は1999改訂基

図3 耳下腺造影所見(25歳, 女性)  
Rubin&Holt分類のStage II

準に従って検査を進めればよいが、具体的手技の要点は「シェーグレン症候群診断の手技・手法マニュアル」(日本シェーグレン研究会、2000年9月刊)がわかりやすい。

涙液や唾液の分泌は、周囲の環境や刺激、被検者の精神的状態によって変動しやすいので、検査者にはある程度の熟練を要し、検査環境を一定にしておくことも大切である。耳下腺造影(図3)や小唾液腺生検はやや侵襲的な検査であるため、最近ではMR sialographyや唾液腺シンチグラフィが行われることも多くなっている。

血液検査所見では、白血球数減少、リウマトイド因子陽性、抗核抗体陽性が高頻度に認められるが、低補体、抗2本鎖DNA抗体、多量のタンパク尿は通常認められない。疾患特異性抗体としては、抗SS-A(RO)抗体、抗SS-B(LA)抗体があるが、ELISA法では偽陽性、偽陰性を呈する場合もあるので、免疫二重拡散法(オクタローン法)による確認を行うことが大切である<sup>8,9)</sup>。

## 7. 鑑別診断

口の渇きを訴える病態、疾患としては表6に示すものがあり、まずこれらとの鑑別が必要である。ドライアイもVDTなどの注視を要する作業にたずさわる人達を中心に頻度が高い。この際注意を

表6 ドライマウスを生じる原因、疾患（文献5より引用）

1. 一時的、一過性のもの
  - ・脱水（熱射病、熱傷、糖尿病など）
  - ・ウイルス感染症（ムンプスなど）
  - ・精神的緊張、興奮
  - ・薬剤性（抗ヒスタミン剤など）
2. 持続的なもの
  - ・Sjögren症候群
  - ・サルコイドーシス
  - ・C型肝炎
  - ・うつ病
  - ・薬剤性（抗うつ剤、ある種の降圧剤など）

要することとしては、どんなに著明な乾燥症状が認められる場合でも、血液検査所見で自己抗体が全く検出されない症例は、SjSとは異なった症候群として理解しておいた方がよいことであろう。

鑑別上最も問題になるのは、SLEとの異同あるいは合併の有無である。SjSとSLEは類似点があり共通する症状も多いが、低補体、抗DNA抗体高値、多量の蛋白尿などがなく、SLEに特異的な病理組織検査所見も認められない場合は、SjSと考えた方が疾患概念や病因を考える上で合理的なケースが多い。亜急性皮膚エリテマトーデス（SCLE）との異同もしばしば論争点となっているが、SCLEは疾患名というよりは皮疹名・症状名であり、診断名として用いるのは適切ではないと考えられる<sup>5,8)</sup>。

サルコイドーシスや悪性リンパ腫にも乾燥病態を伴うことがあり、欧米のSjS診断基準では除外規定の対象となっている。しかし、本邦の基準では除外規定にはなっておらず、著書らの検討でも除外する理由は見当たらないので、両者の合併として扱っても問題はないと思われる<sup>10)</sup>。

## 8. シェーグレン症候群の治療

対症療法が主体であり、根本的治療法はないのが現状である（表7）。副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）の投与については賛否両論があり結論は出ていない。腺外症状が強い場合には、少量のステロイド剤を投与した方がQOLの観点から

表7 Sjögren症候群の治療（文献5より改変）

- 1) 局所対症療法
  - ①ドライマウス
    - 含嗽、マスク、トローチ、ガム（キシリトール）、飴、人工唾液（スプレー）、オーラルバランス<sup>®</sup>
  - ②ドライアイ
    - 点眼薬（無防腐剤）、自己血清点眼薬、フード付き眼鏡、涙点プラグ
- 2) 外分泌促進剤
  - アネトールトリチオン、塩酸セビメリン水和物、麦門冬湯
- 3) 腺外症状、合併症
  - 副腎皮質ホルモン剤、
  - 非ステロイド系鎮痛消炎剤、
  - 免疫抑制剤、免疫調整剤

はよいと考えられる。SjSでは高率に薬剤過敏症状を示し、時には投与開始後1-2週してから初めて過敏症状を呈してくることもあるので、NSAIDsやDMARDsの投与は慎重に行うべきであろう。いずれにしても、SjSの薬剤治療中には、常に薬剤過敏症状に注意を払うべきであろう<sup>5)</sup>。

ムスカリン受容体作動薬の塩酸セビメリン水和物（サリグレン<sup>®</sup>、エボザック<sup>®</sup>）が本邦でも2001年より保険適用となっているが、比較的安全性の高い薬剤であり、一定の効果も得られている。

対症療法として用いる人工唾液や点眼剤としては、防腐剤などを含まないものを選ぶことが大切である。

## 9. 予後・経過

慢性の経過を辿る難治性の疾患であるが、生命予後は一般的には良好である。合併症として注意を要するものには、間質性肺炎、腎尿細管性アシドーシス、悪性リンパ腫などがある。上気道粘膜が乾燥して抵抗力が減弱しているので、上気道炎を生じやすく肺炎へと進展しやすいことも注意を要する点である。

抗SS-A/抗SS-B抗体陽性の妊婦では、先天性心ブロック児や新生児エリテマトーデス児を出産するリスクを有しているため、注意深い経過観察を要する<sup>11)</sup>。

## 10. 増悪因子の予防

増悪因子としては過労、寝不足、ストレス、カゼ、日光、薬剤などが代表的なものであり、生活指導上の注意点となる。

増悪時には入院安静と輸液療法（脱水防止）のみで軽快する症例が多いので、安易な薬剤治療に頼らず経過観察の方が賢明で、SjSを治療・観察する上でのポイントの一つとなる。

### おわりに

～どんな時にSjSを疑うべきか～

以上述べてきたように、SjSは膠原病・リウマチ性疾患の中で最も症例数が多く、日常診療においても接する頻度の高い疾患となっている。軽度の関節炎症状、日光過敏、顔面や手掌の淡い紅斑、Raynaud現象などの、膠原病を疑わせる症状を呈する場合には、血液検査で抗核抗体、リウマトイド因子、白血球数減少などの、SjSに高頻度に出現する異常所見の有無を調べ、異常があれば抗SS-A抗体、唾液腺検査、眼科的検査へとさらに検索を進めるべきであろう。

乾燥症状についても“歳のせい”と思い込んでいて、自分からは訴えない症例も多いので、上手な問診が必要である。早期に診断して適切な指導・治療を行えば、SjS患者のQOLと予後を大きく改善させることも不可能ではないと考えている。

### 〔文 献〕

- 1) Sjögren H. Zur Kenntnis der Kerato-conjunctivitis Sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunction der Tränenrösen). Acta Ophthalmol Copenh; 11 (suppl 2) : 1-151, 1933.
- 2) 白田俊和: Sjögren症候群診断基準(1999年版)の意義、臨床皮、57(5増):76-80, 2003.
- 3) 藤林孝司(江口勝美): シェーグレン症候群の改訂基準(1999年)、シェーグレン症候群の手技・手法マニュアル、3-15、日本シェーグレン研究会、長崎、2000.
- 4) 若井建志、大野良之、川村 孝ほか、シェーグレン症候群・成人スチル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、18-24、1995.
- 5) 白田俊和(玉置邦彦ほか): Sjögren症候群、最新皮膚科学大系第9巻、142-154、中山書店、東京、2002.
- 6) 小田真喜子、雄山瑞栄、清島真理子: 環状紅斑を伴った小児シェーグレン症候群、日皮会誌; 114: 1781-1786, 2004.
- 7) 白田俊和、川出初子、青山 久ほか、いわゆるAuto-immune annular erythema様の皮疹を伴ったSjögren's syndrome、臨床皮; 35: 457-462, 1981.
- 8) 白田俊和. 抗SS-A/抗SS-B抗体陽性シェーグレン症候群と再発性遠心性環状紅斑、日本臨床; 53: 2557-62, 1995.
- 9) 白田俊和、小寺雅也: シェーグレン症候群、MB Derma, 63; 27-35, 2002.
- 10) 小寺雅也、白田俊和、柳田邦治. サルコイドーシスとシェーグレン症候群の合併に関する臨床的検討、日皮会誌; 110: 35-39, 2000.
- 11) 白田俊和、長嶋正實. 先天性完全房室ブロックとSjögren症候群、皮膚病診療; 15; 69-72, 1993.
- 12) 白田俊和、小寺雅也(竹原和彦、近藤啓文): 3. シェーグレン症候群、2) 症状・診断、インフォームドコンセントのための図解シリーズ、3. その他の膠原病、医薬ジャーナル社、大阪、50-53, 2004.