

関節リウマチに合併しやすい膠原病 1

— シェーグレン症候群 —

九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座

新納 宏昭

(2019 年 第 20 回博多リウマチセミナー)

はじめに

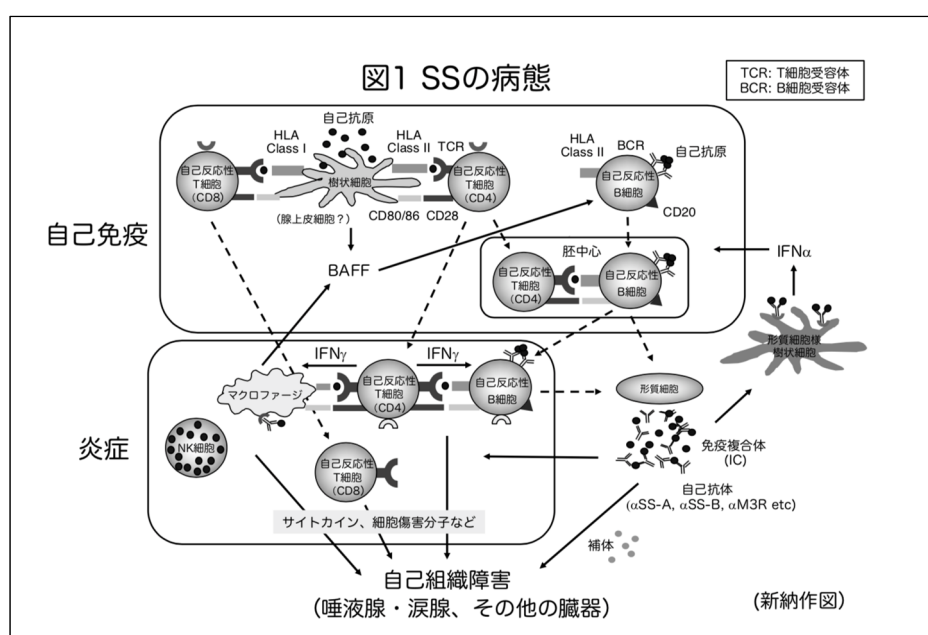
シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SS)は、眼や口腔内の乾燥症状を主徴とし、関節リウマチと最も合併することの多い膠原病である。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業による調査研究の成果にて、SS は 2015 年から指定難病に認定され、重症度分類で重症と認定される場合は医療費助成の対象となる。また、「シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版」も最近発刊され、本邦を含め SS 診療における診断・治療の標準化が今後世界的にも進んでいくことが期待される。ここでは、SS の分類・疫学、病因・病態の説明に続き、診療ガイドラインを中心にしながら、SS の診断・治療について概説する。なお、以下で記載の SS とは原則として一次性 SS であることに注意いただきたい。

SS の分類・疫学

SS は 1933 年スウェーデン眼科医 Henrik Sjögren が乾燥性角結膜炎 19 例 (2 例は大唾液腺腫脹あり)を報告したことにはじまる¹⁾。SS は、主に涙腺、唾液腺、耳下腺といった外分泌腺が自己免疫によって傷害され、その結果として眼や口腔内の乾燥症状をきたす進行性の自己免疫疾患の一つである。

SS の分類には、他の膠原病の合併がない一次性 SS と、他の膠原病を合併する二次性 SS がある。さらに、一次性 SS は病変が涙腺、唾液腺などのみの腺型 SS と、病変が全身臓器におよぶ腺外型 SS に分類される。

「自己免疫疾患に関する調査研究」班による一次調査(2010 年 1 年間)にて患者数は 68,483 人 (有病率 0.05%) とされ、二次調査にて平均年齢 60.8±15.2 歳、男性/女性 1/17.4、一次性/二次性 SS 58.5%/39.2%、二次性 SS では関節リウマチ (RA) 38.7%、全身性エリテマトーデス(SLE) 22.2%の順に合併が多かった^{2,3)}。



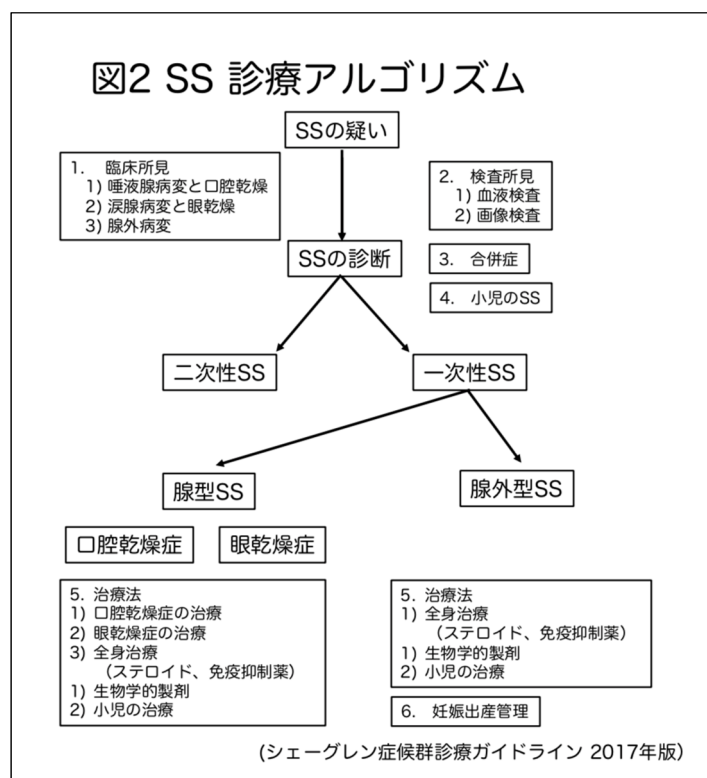
SS の病因・病態

SS は、他の膠原病と同様、遺伝要因に環境要因が加わることによって発症すると想定される。

SS の遺伝要因については、ゲノムワイド関連解析(GWAS)にて疾患感受性遺伝子が数多く同定されたが、大部分が RA や SLE などの膠原病と共通のものである。実際、SS 患者の家族内での SS や他の膠原病の発症リスクは高いとされる。最大の遺伝因子はヒト白血球抗原(HLA) class II 遺伝子の多型であるが、non-HLA 遺伝子として IRF5, STAT4, IL12A, BLK, TNFSF13B (BAFF), TNFRSF13C(BAFF-R), CXCR5, TNIP1, TNFAIP3 遺伝子などが報告されており、これらの遺伝子は他の膠原病との関連も知られている⁴⁾。

SS の環境要因には、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、成人 T 細胞白血病ウイルス、C 型肝炎ウイルスなどの微生物感染の関与が示唆されているが、未だ不明な部分が多い。SS は女性に多い疾患ではあるが、女性ホルモンの関与は否定的とされている⁵⁾。

SS 病態の中心は、上記の遺伝要因と環境要因の相互作用により自己免疫が誘導されることである(図1)。唾液腺局所に浸潤する細胞の大部分は活性化 CD4+T 細胞(70%)と B 細胞(20%)であり、残りを形質細胞、CD8+ T 細胞、NK 細胞、マクロファージや樹状細胞などが占める⁶⁾。T 細胞の多くは IFN- γ などのサイトカインを産生している。興味深いことに、病初期は T 細胞優位だが、病期の進展に伴い B 細胞が増加する。また、唾液腺上皮細胞も CD80, CD86, CD40 などを発現している^{7,8)}。末梢血では IFN signature と BAFF の高発現がみられ、上述の疾患感受性遺伝子との関係から興味深い。後述する疾患活動性の指標 ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)と血中 BAFF レベルは正の相関がある⁹⁾。SS においては、ポリクローナルな高 γ グロブリン血症が高頻度に認められ、病期の進展に伴いオリゴクローナル、リンパ腫合併ではモノクローナルとなる。SS では抗核抗体やリウマトイド因子(RF)も陽性になることが多く、しばしば認める特徴的自身抗体には抗 SS-A 抗体(約 70%)と抗 SS-B 抗体(約 30%)がある。また、SS において唾液腺上皮細胞上に発現している抗 M3 ムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (M3R)に対する自己抗体が報告されている¹⁰⁾。唾液腺・涙腺の組織障害機序については、細胞傷害性 T 細胞の関与なども示唆されている。



冒頭でも述べたように、「シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版」が最近発刊され、本邦の SS 診療における診断・治療の標準化が可能となった。SS の診療アルゴリズムを図 2 に示す。ここでは、このアルゴリズムに沿った形で SS の診断・治療について、以下に概説する。なお、今回は小児についての部分は割愛する。

SS の診断

SS において口腔乾燥症状は特徴的とされるが、それ自体の診断としての特異度は低い。したがって、SS の診断、治療方針を決定する上で口腔検査は重要である。有用とされている検査として、吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検などがある。後述する SS の厚生省改訂診断基準 (JPN) (1999 年)ではガムテストとサクソンテストが採用されているが、この二つの検査は有意に相関したという報告がある¹¹⁾。口唇腺生検は組織採取率が良好で、SS の腺外病変、リンパ腫発症の予測因子としても有用である。一方、耳下腺生検では顔面神経損傷などのリスクもあり注意を要するが、こちらもリンパ腫の検出に有用な可能性はある。

SS の眼乾燥に対して有用な検査としては、シルマーテスト、BUT (breakup time: 涙液層破壊時間)、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色がある。ただ、侵襲性を考えた場合、フルオレセイン染色、リサミングリーン染色、ローズベンガル染色検査の順で優先される。

SS の腺外病変の存在は予後に影響するリスク因子となる¹²⁾。皮膚症状としては環状紅斑や皮膚血管炎、腎病変としては間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎がある¹³⁾。末梢神経障害としては、多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎があり、中枢神経障害としては脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変があり、症状としては頭痛、認知障害、気分障害が多い¹⁴⁾。肺病変では、気道病変、間質性肺疾患が多く¹³⁾、関節病変では、罹患関節数 5 関節未満、X 線写真上の骨びらんや抗 CCP 抗体を伴わない対称性多関節炎が多い¹³⁾。

SS の血液検査で有用なものとしては、上述したように抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体があり、いずれかが陽性の場合の感度 83.7%、特異度 91.5%とされる¹⁵⁾。これらの自己抗体は乾燥症状を有する患者の SS 診断に有用である。抗核抗体陰性でも抗 SS-A 抗体陽性の場合があるため注意する。その他の所見として、血球減少や高 γ グロブリン血症があり、前者では SLE の合併なども考慮する。

SS の腺病変に対する画像検査としては、超音波検査、MRI 検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査があり、診断ならびに重症度の評価に有用とされる。超音波検査は、唾液腺造影検査や口唇腺生検と同等の診断能を有していた¹⁶⁾。唾液腺 MRI 検査についても唾液腺造影検査と同等の重症度分類能があるとされている。

SS の予後に影響する合併症としては、悪性リンパ腫が最も重要であり、辺縁帯リンパ腫(MALT リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)が多いとされ^{17,18)}、一般に比べ死亡率が高いとされる。悪性リンパ腫のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑、血清 C3 低下、血清 C4 低下などがある。その他の予後に関与する合併症としては、多発性骨髄腫、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症などがある。

本邦では SS の診断基準として表 1 の厚生省改訂診断基準 (JPN) (1999 年)がある¹⁹⁾が、その後、国際的には分類基準として米国・ヨーロッパ改訂分類基準(AECG)や米国リウマチ学会分類 (ACR)が発表され臨床研究などで用いられている。そこで、「自己免疫疾患に関する調査研究」班にて参加施設の 694 症例を用い 3 つの診断基準・分類基準の検証が行われた。その結果、感度は JPN 基準、特異度は JPN 基準、AECG 基準、正確度は JPN 基準が優れていた²⁰⁾。以上より、指定難病の診断基準としては JPN 基準が採用されている。

最近、米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会による新分類基準 (ACR/EULAR)が発表された²¹⁾が、日本人の一次性 SS 患者にて JPN 基準を含む 3 つの基準との比較検証が行われた結果、ACR/EULAR 分類基準の感度は他の 3 つの基準より有意に高かったが、特異度は JPN 基準、AECG 基準に比較して有意に低かった²²⁾。

SS は乾燥症状を主徴するが、時に重篤な全身症状をきたしステロイドや免疫抑制剤といった強力な治療を必要とする。これらの全身症状を含む活動性評価のために欧州リウマチ学会が中心になり 2 つの疾患活動性指標 ESSPRI (EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Report Index)と ESSDAI (EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index)が作成された。ESSPRI は SS 患者自身による自覚症状の評価であり、ESSDAI は医師による全身症状の評価²³⁾である。2 つについては日本語版も作成(日本シェーグレン症候群学会ホームページ)されている。本邦の指定難病における重症度基準でも ESSDAI が採用 (表 2) され、ESSDAI 5 点以上が助成対象とされている。注意点として、ESSDAI は一次性 SS の活動性を評価するための指標である。

表1 厚生省SS改訂診断基準 (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) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm² 当たり 1focus 以上
- B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm² 当たり 1focus 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(直径 1mm 以下の小点状陰影)以上の異常所見
- B) 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下、またはサクソテスト 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
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/5min 以下で、かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)で陽性
- B) Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)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
- 診断
- 以上 1、2、3、4 のいずれか 2 項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。
- (厚生労働省HP 指定難病 概要、診断基準)

表2 SSの重症度分類
ESSDAI (EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index)

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 0□ 低 1□ 中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腺症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□	
関節症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
皮膚症状	3	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
肺病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腎病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
筋症状	6	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 高 3□	
血液障害	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
生物学的所見	1	無 0□ 低 1□ 中 2□	
ESSDAI (合計点数)		0 点 ~ 123 点 EULAR の疾患活動性基準 中・高疾患活動性 (5 点 ≤) 低疾患活動性 (<5 点)	

一次性 SS、二次性 SS ともに ESSDAI により軽症、重症に分類する。

ESSDAI ≥ 5 点 → 重症

ESSDAI < 5 点 → 軽症

(厚生労働省HP 指定難病 概要、診断基準)

SS の治療

SS の口腔乾燥症状には、セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩にて症状改善や唾液分泌量の改善がみられる。ただ、有害事象として嘔気、多汗、悪寒、動悸などがあり、注意が必要である。眼症状については、レバミピド点眼液²⁴⁾、ジクアホソルナトリウム点眼液、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液²⁵⁾が、角結膜障害、眼乾燥症などの改善効果があり、涙点プラグは涙液量、角膜上皮障害、眼乾燥症を改善するとされている²⁶⁾。SS においては、ステロイドの全身投与は唾液分泌量・涙液分泌量の改善効果に乏しく、感染リスクを上げる可能性がある。免疫抑制剤については、ミゾリピンは唾液分泌量・乾燥症状²⁷⁾を、メトトレキサートは乾燥自覚症状を改善²⁸⁾させる可能性がある。

SS の再発性唾液腺腫脹に対しては、抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法では改善効果に加えて再発抑制効果が期待できる²⁹⁾。

SS の腺外病変に対しては、ステロイドは関節、筋、皮膚病変を改善³⁰⁾、免疫抑制薬シクロフォスファミドは、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性がある。

SS に対する生物学的製剤については、リツキシマブ (抗 CD20 抗体)とアバタセプト(CTLA4-Ig 蛋白)は腺病変ならびに腺外病変を改善させる可能性があり^{31,32)}、ベリムマブ (抗 BAFF 抗体)については腺外病変を改善させる可能性がある³³⁾。一方、TNF 阻害薬であるインフリキシマブやエタネルセプトでは腺病変や腺外病変の改善に有用でないとされている^{34, 35)}。

SS 女性患者の妊娠出産管理

抗 SS-A 抗体陽性例では、胎児心ブロックの発症に留意が必要だが、スクリーニング検査、予防治療、胎児心ブロック発症後の治療は確立されておらず、内科・産科・小児科が連携した上での、厳重な管理が必要である。

おわりに

SS の分類・疫学、病因・病態、診断・治療について、最近作成された本邦の診療ガイドラインなど中心に概説した。SS は RA に合併しやすい膠原病の一つだが、RA 自体も様々な関節外病変をきたすことから、二次性 SS における腺外病変の評価には十分に注意が必要である。

文献

- 1) Sjögren H: Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol.* 1933;(Suppl 2):1-151.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班 (研究代表者: 住田孝之)、平成 25 年度 総括・分担研究報告書
- 3) Tsuboi H, Asashima H, Takai C, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol* 2014;24:464-470.
- 4) Teos LY and Alevizos I. Genetics of Sjögren syndrome. *Clin Immunol* 2017;182:41-47.
- 5) Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, et al. Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res.* 51:601-604 2004.
- 6) Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34:400-407.
- 7) Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland

epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42: 229-239.

- 8) Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, et al. CD40 on salivary gland epithelial cells: high constitutive expression by cultured cells from Sjögren's syndrome patients indicating their intrinsic activation. *Clin Exp Immunol.* 2002;127:386-392.
- 9) Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, et al. BLyS upregulation in Sjogren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52:276-281.
- 10) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, et al. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:510-511.
- 11) 後藤聡、渡辺八州郎、武田真由美ら シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討. 日本口腔粘膜学会雑誌 2002;8:20-28.
- 12) Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55:450-460.
- 13) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54:2230-2238.
- 14) Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011;30:485-490.
- 15) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:475-487.
- 16) Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1977-1983.
- 17) Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One.* 2015;10:e0116189.
- 18) Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer.* 2009;125:398-405.
- 19) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, et al. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol.* 2004; 14:425-434.
- 20) Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol.* 2013;23:219-225.
- 21) Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9-16.
- 22) Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1980-1985.
- 23) Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1103-9.
- 24) Arimoto A, Kitagawa K, Mita N, et al. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome patients with or without punctal occlusions. *Cornea.* 2014;33:806-811.

- 25) McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, et al. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye (Lond)*. 2002;16:601-607.
- 26) Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, et al. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int*. 2013;33:2543-2548.
- 27) Nakayamada S, Saito K, Umehara H, et al. Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2007;17:464-469.
- 28) Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, et al. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:555-558.
- 29) Shacham R, Puterman MB, Ohana N, et al. Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:476-481.
- 30) Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, et al. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*. 2010;20:123-129.
- 31) Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-968.
- 32) Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1393-1396.
- 33) Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:526-531.
- 34) Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-1276.
- 35) Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2240-2245.