

シェーグレン症候群の基本

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2024 年 第 23 回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は涙腺および唾液腺の慢性炎症によりドライアイ、ドライマウスを主症状とする自己免疫疾患である。病理学的に涙腺、唾液腺への著しいリンパ球浸潤と血中に多彩な自己抗体産生を特徴とする。1933 年にスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren が、乾燥性角結膜炎に多関節炎をきたす症例を報告し、眼乾燥症状を全身疾患の部分症状としてとらえるとともに、臨床病理学的所見を詳細に記述した。SS は外分泌腺を中心とする臓器特異的自己免疫疾患であると同時に、多彩な免疫異常を呈する全身性自己免疫疾患である¹⁾。全身性疾患である SS は、あらゆる臓器系に関与する可能性があり、極めて多様な臨床症状を引き起こす。SS が生活の質に及ぼす影響に関しては、疲労、うつ病、不安、身体能力の低下が高率に発生するため、患者の日常活動に悪影響を及ぼす。本稿では SS の疾患の基本について解説する。

2. 疫学

2014 年の厚生労働省「自己免疫疾患に関する調査研究班」拡大 SS 分科会の調査では、発症ピークは 50 歳代で、推定患者数は 68,483 人、男女比は 1 : 17.4 であった²⁾。小児 SS では自己抗体陽性率は成人と差がないものの、乾燥症状が少ない。一方、欧州では使用した分類基準によっても異なっているが、有病率は 0.25 ~ 4% 程度と多く、SS が潜在性に小児期から成人期にかけて発症することを考慮すると、真の有病率はさらに高い可能性が示唆される。

原発性 SS 患者 7,888 人を対象とした 10 件の研究を分析した系統的レビューにおいて、SS の死亡の原因と予測因子を検討されている。主な死因は感染症、心血管疾患、固形臓器および血液の悪性腫瘍であったが、SS 患者では一般集団と比較して死亡リスクの増加が認められた。死亡率の増加と潜在的に関連する危険因子は、診断時の年齢の高さ、男性、耳下腺肥大、異常な耳下腺シンチグラフィー、腺外病変、血管炎、抗 SS-B 抗体陽性、低補体血症、クリオグロブリン血症であった³⁾。

3. 病型分類

SS は、他の自己免疫疾患を合併していない原発性 (primary) SS と関節リウマチ (RA) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの他の自己免疫疾患を合併する二次性 (secondary) SS に大別され、原発性が約半数以上を占める。二次性は RA や SLE のほか、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎、混合性結合組織病、慢性甲状腺炎、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性胆管炎などがある。二次性 SS の頻度は報告者によって違いがあるが、RA で 10~24%、SLE で 5~10%、強皮症で 3~8%、多発性筋炎・皮膚筋炎で 3%、混合性結合組織病で 2~3%とされている。

原発性 SS の中で涙腺や唾液腺などの外分泌腺のみが障害されているものを腺型 (glandular form)、間質性肺炎や間質性腎炎などの腺以外の組織障害を伴うものを腺外型 (extraglandular form) と区別する。また、眼・口腔の乾燥症状を自覚しないものを潜在型という。

4. 病因・病態

SS の病発はいまだ不明であり、疾患感受性遺伝子に環境因子が加わって発症すると予測されている。いくつかの自己抗原が自己免疫応答を誘導する候補として同定されており、自己反応性 T 細胞による腺組織浸潤と、これに引き続く B 細胞の活性化により自己抗体が産生され、獲得免疫系が優位な疾患と考えられる⁴⁾。

4.1. 遺伝的要因と疾患感受性遺伝子

SS の発症には遺伝的要因が重要な役割を果たしていると考えられている。台湾で行われた全国規模の 2,000 万人超の解析では、SS 患者一親等における SS 発症リスクは 12.37 倍であり、他の自己免疫性疾患を発症するリスクも高かった。また、双生児に絞った解析により家族内伝達率は 0.54 と高いものであり、SS の遺伝性を強く示唆するものであった⁵⁾。

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、SS 疾患感受性遺伝子多型の網羅的解析が行われた。ヨーロッパ人 SS の GWAS では、MHC が最も関連が深く、その他 IRF5、STAT4、PDE8、NACC2、LOC105370283-PTMAP5、SHISA9 の 3 つの領域が同定されたが、アジア人とは疾患感受性遺伝子の偏りに差がみられた⁶⁾。

SS の発病機構の中で、IRF5 遺伝子多型の研究がある。IRF5 は I 型 IFN シグナル伝達と STAT4 に関与しており、II 型 IFN 経路を制御することで SS の免疫発病機構における重要なリスク遺伝子と考えられている⁷⁾。

4.2. 環境因子：ウイルス感染

さまざまな感染因子、特にウイルスが SS の病因となる可能性がある。中でも EBV は涙腺生検、唾液および唾液腺標本から検出され、EBV の存在、疾患の重症度、腺外症状との間に相関関係があると報告されている⁸⁾。EBV は唾液腺上皮細胞のアポトーシスおよび分子相同性を介して自己抗原 (Ro/SS-A および La/SS-B) の放出を促進する。EBV は自然免疫応答を活性化し、エンドソームの TLR-3、7、および 9 との相互作用を通じて IFN 発現を増強することが報告されている。その他、HTLV1 は疫学的に SS と関連があり、T リンパ球や唾液腺上皮細胞にも直接感染し、炎症性サイトカインなどを誘導することは報告されている。

4.3. 腺組織破壊と自己抗体産生

SS の免疫組織学的特徴は、涙腺・唾液腺などの導管、腺房周囲の著しい CD4 陽性 T 細胞を主体としたリンパ球浸潤である。SS の発症機序について、唾液腺、涙腺、腎間質に浸潤した TCR の解析がなされ、臓器浸潤 T 細胞の一部はクローナルに増殖して抗原提示細胞上の HLA 分子上に提示された抗原ペプチドを認識していることが判明した。臓器非特異抗原として Ro/SS-A52kD、TCR、熱ショック蛋白、唾液腺特異的抗原として α -フodリン、 α -アミラーゼ、抗 M3 ムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (M3R) が報告されている。SS の発症機序には、前半は抗原特異的免疫応答が関与し、後半は抗原非特異的免疫応答が関与していると考えられる。細菌やウイルスなどの感染症が引き金となり一部の唾液腺組織が壊れることで炎症が誘導される。その結果、壊れた細胞よりさまざまな自己抗原が流出し、抗原提示細胞や唾液腺上皮細胞などに抗原ペプチドが提示され、抗原特異的な T 細胞が活性化される。活性化された T 細胞は IL-2 などのサイトカインを産生しポリクローナルな T 細胞の増殖を惹起する。一方、産生された IL-6 などによりポリクローナルな B 細胞の活性

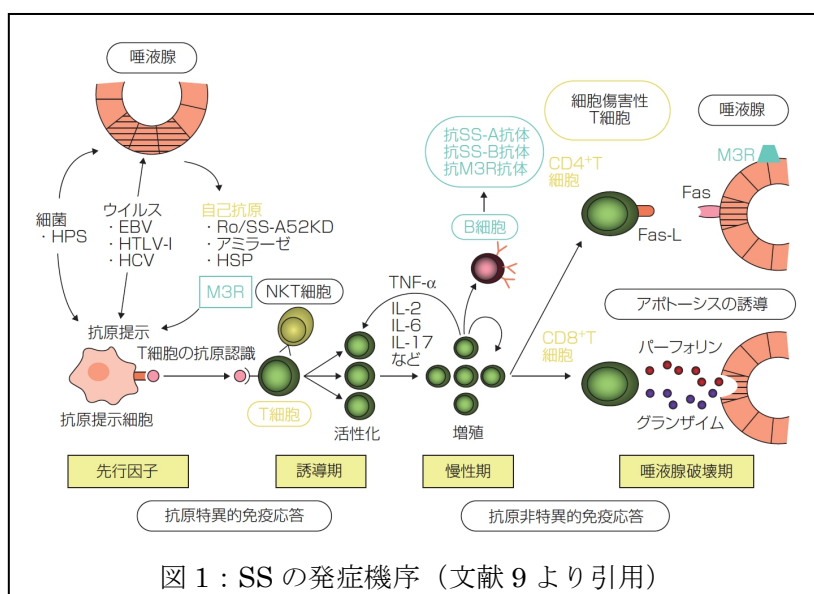


図 1 : SS の発症機序 (文献 9 より引用)

化が誘導され、自己抗体産生やリンパ増殖性病態を引き起こす。最終的には、細胞障害性 T 細胞が誘導される。CD4 陽性細胞障害 T 細胞は Fas リンガンドを介して、CD8 陽性障害 T 細胞はパーフォリン、グランザイムを介して、唾液腺上皮細胞をアポトーシスに陥らせる。SS においては、このような流れにより唾液腺炎、唾液腺破壊が惹起され、結果として唾液分泌低下が起こると考えられる（図 1）⁹⁾。

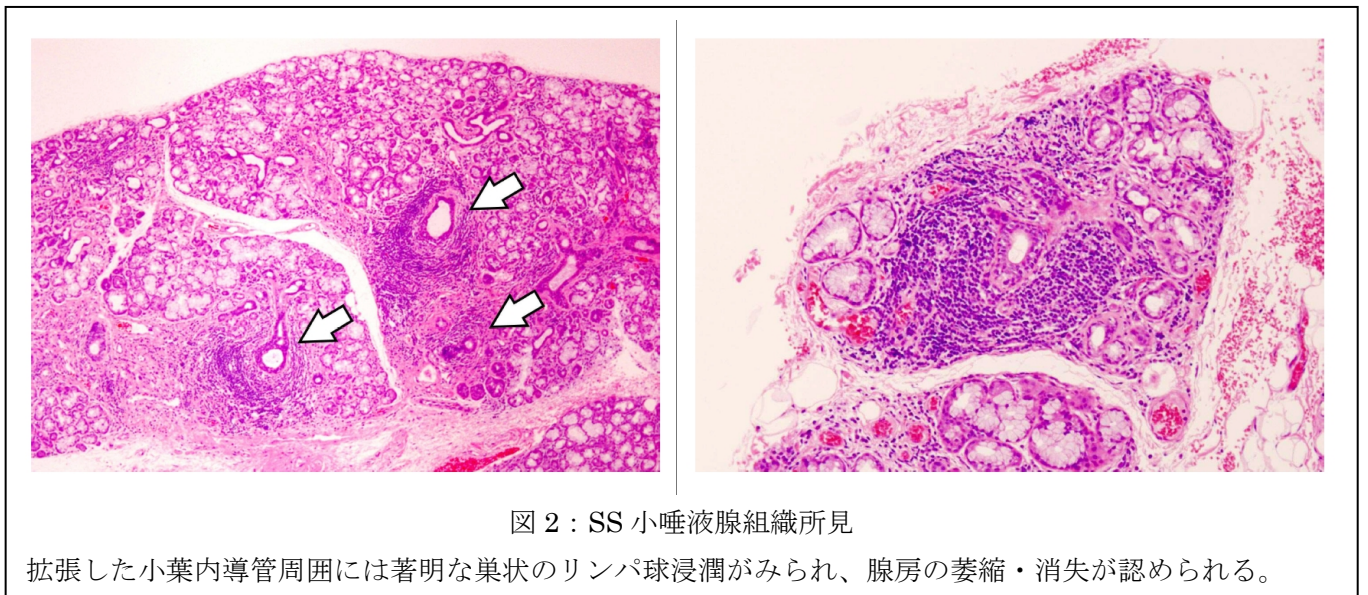
4.4. 自然免疫系の関与

SS 唾液腺や形質細胞様樹状細胞における toll 様受容体などの自然免疫受容体の関与が散見される¹⁰⁾。微生物感染後に自然免疫の活性化が生じ、獲得免疫活性化につながるが、自然免疫受容体の活性化により I 型 IFN を介した直接の腺障害が生じる可能性がある。

さらに、BAFF と I 型 IFN の有意な相関関係が SS で報告されており、今後の治療標的となる可能性が報告されている¹¹⁾。

4.5. 病理所見

唾液腺や涙腺では、拡張した小葉内導管周囲には著明な巣状のリンパ球浸潤がみられ、腺房の萎縮・消失が認められる。導管周囲に CD4 陽性リンパ球を主体とした単核球浸潤がみられ、良性リンパ性上皮性病変（benign lymphoepithelial lesion）を形成する（図 2）¹²⁾。耳下腺においては、導管の増殖と内腔の拡張と狭窄により筋上皮島を生じる。腺周囲には CD8 陽性 T 細胞もみられる。細胞浸潤が強くなると B 細胞浸潤も観察されるようになり、異所性に B 細胞が二次濾胞構造をとる。異所性二次濾胞は SS の 10～20%に観察さ



れる。

5. 臨床症状

5.1 腺症状

ドライアイとドライマウスは SS でもっとも多い症状であり、すべての患者（98%）がいずれかの少なくとも 1 つを示し、89%は両方の症状を示す¹⁾。眼症状としては異物感、ゴロゴロ感、目の疲れなどがあり、乾燥性角結膜炎、表層性角膜びらん、角膜潰瘍が認められる。口腔乾燥症状では、口渇、クラッカーやパンなどの食べにくさ、食事時の水分摂取の増加、味覚低下などの症状がある。齲歯が多発し、舌表面は乾燥して糸状乳頭が委縮する。耳下腺の腫脹は約 1/3 の症例に認められ、一般的には両側性であるが、高度の腫脹は稀である。鼻腔、咽喉頭、膣などにも乾燥症状が出現する。

5.2 腺外症状

● 筋・骨格系

筋肉痛、関節痛、朝のこわばりは、SS の大多数に見られる。炎症の兆候を伴わない関節痛の頻度は約 53% で報告されているが、明らかな関節炎は約 16% と少ない¹³⁾。関節炎は主に対称性で、単関節または乏関節であり、PIP、MCP、手関節が多い。SS の関節炎の大部分は非びらん性であり、滑膜炎と骨びらんの存在は RA に関連する続発性 SS の特徴である。SS では筋炎はまれだが、筋肉痛や筋力低下、筋脱力感などは比較的頻繁に発生する。筋脱力感の原因として、間質性腎炎に起因する尿細管性アシドーシスによる低カリウム血症性ミオパチーも念頭に入れる必要がある。

● 皮膚

SS の最も一般的な皮膚症状である皮膚の乾燥に加えて、環状紅斑、レイノー現象、紫斑などの皮膚病変も比較的頻繁に見られる¹⁴⁾。環状紅斑は、瘢痕化せず、萎縮を生じない皮膚疾患であり、顔面、上肢、背部などの光にさらされた領域に発生し、広く盛り上がった辺縁部と中央の蒼白領域を特徴としている。SS の環状紅斑は、抗 Ro/SS-A 抗体や抗 La/SS-B 抗体と強く関連する。皮膚の血管炎性病変は主に触知可能な紫斑で、一般的には下肢に分布するが、皮膚潰瘍、蕁麻疹性血管炎、結節性紅斑などの他の皮膚症状も報告されている。診断には皮膚生検は必須ではないが、皮膚生検を行うとほとんどの場合に白血球破砕性血管炎が認められる。血管炎患者は抗 Ro/SS-A 抗体や抗 La/SS-B 抗体の保有率が高く、その約 1/3 がクリオグロブリン検査陽性である。レイノー現象は、SS 患者の 10~20% で報告されており、ほとんどの場合乾燥症状の発症に先行する。

● 呼吸器

原発性 SS における肺病変の有病率は 9~24% と推定されており、呼吸器病変の合併頻度は比較的多い。SS 患者の約 50% が気管の乾燥やそれによる粘膜纖毛運動の機能低下や軌道過敏性に起因する慢性的な乾性咳嗽を認める。さらに、気道の乾燥により、無気肺、気管支拡張症、気道感染症の再発を起こしやすくなる¹⁵⁾。

胸部 X 線や CT で評価した肺病変の頻度は、胸部 X 線で 22%、CT では 58% に異常が認められる¹⁶⁾。特に間質性肺炎の合併頻度は高い。CT 画像上の分類では、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) の頻度が最も多く、その他 organizing pneumonia (OP) も認められるが、歴史的に多いとされていた lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) の頻度は少ない。

● 消化器

慢性的な唾液の分泌低下により、嚥下障害や胸やけなどの食道炎症状がみられる。慢性萎縮性胃炎の頻度は高く、腹痛や上腹部不快感などの自覚症状を伴わない症例でも、胃粘膜生検では唾液腺組織と同様のリンパ球浸潤が認められる。胃の mucosa associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫の発生頻度が高い。また、蛋白漏出性胃腸症の報告が認められる。

血中胆道系酵素の上昇は SS で高頻度に見られ、特に原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は SS と関連が深い。SS における PBC の頻度は 3~9% であるが、PBC 側から見た SS 合併の頻度は 69~81% と高い¹⁷⁾。

● 腎臓

SS における腎病変の有病率は約 5% と報告されているが、過小評価の可能性が指摘されている¹⁸⁾。慢性尿細管間質性腎炎は、SS 関連腎病変の主な形態であり、臨床的には主に遠位 (I 型) 尿細管アシドーシス (RTA) となる。遠位 RTA は低カリウム血症による筋力低下・麻痺を呈し、頻度は低いが腎結石や骨軟化症を伴うこともある。血清クレアチニンの軽度の上昇と軽度の蛋白尿が認められる。一方、糸球体病変の合併頻度は少ない。SS 関連糸球体腎炎は、免疫複合体の沈着を特徴とする非感染性クリオグロブリン血症血管炎によって引き起こされる膜増殖性糸球体腎炎となる。したがって、糸球体腎炎がある場合には、SLE やクリオグロブリン血症合併の有無について検討する必要がある。

● 神経系

SSにおける神経障害の合併頻度は報告によりさまざまであるが、約20%と報告されている¹⁹⁾。SSの神経障害で最も頻度が高いものは末梢神経障害であり、典型的には感覚性失調性神経障害または有痛性小線維性神経障害を呈する。発症機序は神経細胞への炎症細胞浸潤や血管炎による機序が想定されている。

一方、中枢神経障害は末梢神経障害に比し頻度は少ない。多発性脳梗塞、無菌性髄膜炎、横断性脊髄炎、多発性硬化症様症状などがみられる。近年、SSと視神経脊髄炎(NMO)との関連が報告された。NMOは、アクアポリン-4に対する自己抗体の存在に関連した視神経炎、脊髄炎と脱髄を特徴とする。NMOの臨床症状は、視神経炎による痛みのない急性の視力喪失であり、最終的には両側性の視野喪失や四肢の衰弱、感覚喪失、膀胱機能不全などの横断性脊髄炎を示唆する症状に至る。診断は、MRI、脳脊髄液、アクアポリン-4抗体の陽性によって確認される。

● リンパ増殖性疾患

リンパ腫はSSの最も重篤な合併症の1つであり、実際、SS患者の約5%がリンパ腫を発症する。最近のメタ解析では、SS患者のリンパ腫発症の相対リスクは13.76(95%CI: 8.53~18.99)と報告された²⁰⁾。通常、低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)、特に約60%はMALTリンパ腫、リンパ節辺縁帯リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であり、唾液腺が好発部位である。SSを合併するNHLは、B症状(発熱、寝汗、体重減少)を伴わない緩徐な経過をたどる傾向があり、約10%で未分化型に変化する可能性がある。リンパ腫発症の危険因子は、唾液腺の持続的な腫れ、リンパ節腫脹および紫斑、クリオグロブリン血症、リンパ球減少症、低補体血症などが報告されている。さらに、唾液腺生検における胚中心様構造の検出は、SS関連リンパ腫を高度に予測する。

一方、偽リンパ腫とは、リンパ系細胞が腫瘍様に集簇しているが病理組織学的に悪性リンパ腫の診断に至らないものをさす。発生部位によっては臓器障害に至ることもある。偽リンパ腫と悪性リンパ腫の鑑別はしばしば非常に困難である。

● 妊娠合併症

SS患者の妊娠合併症については注意を要するSSに罹患した女性では、流産や早産の率が高くなり、低出生体重児、妊娠合併症を起こす頻度が高い。特に、SS-A/RoまたはSS-B/La陽性の患者は、新生児ループス症候群(NLS)に罹患した乳児を出産するリスクが高くなる²¹⁾。NLSは、母体の抗SS-A/Roまたは抗SS-B/La抗体が胎盤を経て胎児に移行することによって引き起こされる後天性自己免疫疾患である。NLSの臨床症状には、一過性の皮膚発疹、血球減少症、肝臓病変、先天性心ブロック(CHB)がある。CHBは妊娠の2%未満で発生し、全死亡率22.9%、79.1%でペースメーカー植込みが必要となるため、最も重篤な胎児合併症である。CHBは無症候性の自己抗体陽性女性の妊娠で発症するため、SSの発症に先立って起こる可能性がある。CHBは、妊娠約16週目から超音波によって検出できるため、自己抗体陽性の妊婦は、妊娠中に心エコー検査によって厳密な監視が必要になる。

6. 検査

6.1. 血液生化学検査

一般検査では軽度の貧血が25%、白血球減少が10%に認められるが、血小板減少の頻度は比較的少ない。80~90%で赤沈値が亢進するが、CRPは正常である。抗γ-グロブリン血症が80%に認められる。

SSでは多彩な自己抗体が検出される。抗核抗体は80%以上で陽性であり、リウマトイド因子は約70%の症例で認められる。抗Ro/SS-A抗体は原発性SSの40~60%に出現し、抗SS-B抗体/Laは20~30%に認められる。抗SS-A/Ro抗体は単独でも検出されるが、抗SS-B抗体/Laは抗SS-A抗体/Roとともに検出される場合がほとんどである。このほかに、抗セントロメア抗体や抗RNP抗体も検出されることがある。

6.2. 眼科検査

● Schirmer 試験

涙液の分泌量を簡便に測定する。専用の濾紙を耳側 1/3 の下眼瞼結膜に 5 分間かけておき 5 mm以下の涙液分泌を陽性としている。

● 角結膜染色検査（ローズベンガルテスト・フルオレセインテスト）

角結膜上皮障害を評価するための染色検査である。ローズベンガル液あるいはフルオレセイン液を点眼し、細隙灯顕微鏡で検査する。

6.3. 唾液腺検査

● 唾液分泌量の測定

唾液分泌能低下の評価法である。ガムテストは、ガムをかむことによって唾液の分泌を刺激し 10 分間に分泌される唾液を測定する。10 分間で 10ml 以下であれば唾液分泌量が減少していると判定する。一方、saxon テストは、乾燥したガーゼを 2 分間噛んで、吸湿した唾液重量を測定する方法である。2 分間で 2g 以下を陽性と判定する。2016 年の ACR/EULAR 分類基準では無刺激下での唾液分泌量が採用されている。15 分間に 1.5ml 以下を陽性と判定する。

● 画像診断

耳下腺造影、唾液腺シンチグラフィ、唾液腺エコー、MR sialography がある。病理学的検査として口唇小唾液腺生検があり、診断において重要な検査である。導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤が認められることが陽性所見となる。

7. 診断

わが国の基準は、1999 年の厚生労働省改訂診断基準がある（表 1）²²⁾。海外では、2016 年に ACR と EULAR の合同で国際的コンセンサスに基づいた原発性 SS の新しい分類基準（表 2）が発表されている²³⁾。わが国の基準には乾燥症状は含まれず、4 項目中 2 項目を満たせば SS と診断する。一方、ACR/EULAR 分類基準はスコア化され、唾液腺炎と抗 Ro/SS-A 抗体の存在が 3 点と重み付けが大きく、4 点以上で SS と分類する。

鑑別診断として、サルコイドーシス、慢性移植片対宿主病、アミロイドーシス、HIV、HTLV-1、HCV などによるウイルス感染、Mikulicz 病があげられる。その他、ドライアイをきたす眼疾患やドライマウスを起こす糖尿病、唾液腺萎縮症、薬剤の副作用、高年齢などが鑑別される。

坪井らは、日本人コホート 499 例を用いて厚生労働省診断基準を含む 3 つの過去の分類基準と 2016 年 ACR/EULAR 分類基準の感度・特異度を比較検討し、ACR/EULAR 基準が厚生労働省基準と比べ感度は有意に高いが特異度が低いことを報告している²⁴⁾。

項目	Score
口唇唾液腺の巣状リンパ球性唾液腺炎でfocus score≥1	3
抗SS-A/Ro抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOcular Staining Score(眼染色スコア)≥5 (あるいはvan Bijsterveld≥4)	1
少なくとも一方の目でシルマー試験≤5mm/5min	1
無刺激唾液分泌量≤0.1mL/min	1
合計4点以上で一次性SSと分類	

<除外基準>

頭頸部の放射線治療の既往、活動性のC型肝炎、AIDS、サルコイドーシス、アミロイドーシス、移植片対宿主病、IgG4 関連疾患

表 2：ACR/EULAR シェーグレン症候群
改訂分類基準（2016 年）

- 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
 - 口唇腺組織でリンパ球浸潤が4mm²当たり1focus 以上
 - 涙腺組織でリンパ球浸潤が4mm²当たり1focus 以上
 - 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - 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
 - 唾液分泌量低下(ガムテスト10分間で10mL以下、又はサクソテスト2分間2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
 - 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - シルマー試験で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
 - シルマー試験で5mm/5min以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
 - 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - 抗SS-A抗体陽性
 - 抗SS-B抗体陽性
- 診断のカテゴリー
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

表 1：シェーグレン症候群改訂診断基準
(厚生労働省研究班、1999 年)

グレン症候群学会ホームページ
(<http://sjogren.jp/menus/index/00044>)よりダウンロード可能である。

8.1.ESSPRI (表 3) ²⁵⁾

患者が 3 つの質問に 0～10 の 11 段階で自己評価を行い、3 つの平均スコアを求めるもので、最高点は 10 点になる。この際の自己評価は、最近 2 週間のうちで最も症状が強かった時の状態で行う。日本シェーグレン症候群患者の会 202 名の協力を得て、日本語版の評価を行い問題なく使用できるとの評価を得ている。

8.2.ESSDAI (表 4) ²⁶⁾

医師が 12 の臓器の領域（臓器特異的病変）におけるそれぞれ固有の重み（係数）に、活動性の程度（0～3）をかけてその総和を求めた全身評価のスコアで、最高点は 123 点である。評価は高疾患活動性（≥14 点）、中等度疾患活動性（5～13 点）、低疾患活動性（<5 点）で行い、3 点以上低下した場合を臨床的に意味のある改善とする。ESSDAI における各領域の活動性の評価基準は詳細に定められており、詳細については、日本シェーグレン学会ホームページ（<http://sjogren.jp/menus/index/00044>）に記載されているため参照されたい。日常診療において評価に使用される Clinical ESSDAI では、生物学的所見（免疫グロブリン、補体など）を除いたものをいう。なお、厚生労働省指定難病の公費適応となるのは、わが国の診断基準を満たしたうえで、ESSDAI による重症度分類で中等度疾患活動性以上（5 点以上）の場合とされている。

8. 疾患活動性

SS ではドライアイ、ドライマウスという乾燥症状のみの症例が多いが、中には全身症状を呈する症例もある。このため、EULAR が中心となり 2 つの疾患活動性指標、EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index（ESSPRI）と EULAR Sjögren's syndrome disease activity index（ESSDAI）を作成した ^{25, 26)}。これらは SS の自覚症状と全身症状を独立して評価しており、両者のスコア化が重要とされている。日本語版が日本シェー

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか？

乾燥症状 はない	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	考える 最大の乾燥症状	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか？

疲労は 感じない	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	考える 最大の疲労感	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか？

痛みは 感じない	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	考える 最大の痛み	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

ご協力ありがとうございました

患者が3つの質問に0～10の11段階で自己評価を行い、3つの平均スコアを求めるもので、最高点は10点となる。この際の自己評価は、最近2週間のうちで最も症状が強かった時の状態で行う。

表 3：ESSPRI

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□ 中2□ 高3□	
血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	

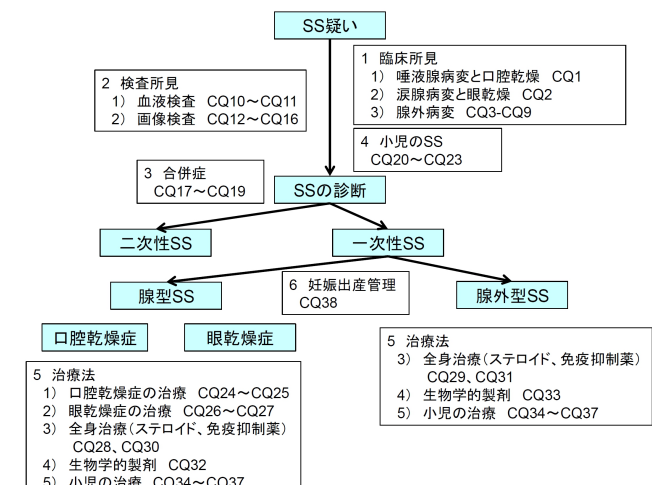


図 3：SS 診療アルゴリズム（文献 26 より引用）

9. 治療

腺症状と腺外症状で治療法が異なる。

標準的医療を確立するため『シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年度版』が刊行され、わが国の診断・治療指針となっている（図 3）²⁷⁾。また、わが国の診療ガイドライン以外にも欧州から EULAR 推奨が発表されている²⁸⁾。

9.1. 腺症状の治療

ドライアイに対しては、人工涙液、ドライアイ保護用ゴーグル、点眼プラグ、ジクアホソルナトリウム点眼液が使用される。

口腔乾燥に対しては、含嗽、人工唾液、口腔内湿潤剤とともに、定期的な歯科受診による口腔内の清掃保持を行う。腺乾燥症の場合には産婦人科紹介を行う。

塩酸セビメリンや塩酸ピロカルピンは、嘔気、下痢、発汗などの副作用があり、少量から開始する。重篤な虚血性心疾患、気管支喘息などがあると使用禁忌になる。麦門冬湯などの漢方薬も補助的に使用される。

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が、反復性耳下腺炎の場合は、プレドニゾン 10～15mg/日の短期投与も行うこともある。

9.2. 腺外症状の治療

環状紅斑や抗γグロブリン血症性紫斑などの皮疹に対しては、ステロイド外用剤を使用することがある。

間質性肺炎や間質性腎炎、血管炎、神経障害があれば、ステロイド全身投与を考慮する。重症の間質性肺炎、間質性腎炎、血管炎に対してはプレドニゾン 0.5～1mg/kg の内服やメチルプレドニゾンパルス療法やシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬も投与する。

9.3. 生物学的製剤の治療

いずれの薬剤もわが国では保険適応はない。海外ではリツキシマブの有効性を示唆する所見が報告されたが²⁹⁾、メタ解析では有用性が証明されなかった³⁰⁾。ベリムマブは腺症状、腺外症状に対し一定の効果が認められたと報告されている³¹⁾。また、RA に合併した SS に対するわが国の共同研究では、アバタセプトにより患者の乾燥自覚、涙液分泌量、唾液腺経度炎症群における刺激唾液分泌量改善が報告された（図 4）³²⁾。しかし、原発性 SS に対する RCT 解析では、腺症状、ESSDAI にプラセボ群との有意差を証明できないと報告されている³³⁾。最近の報告で、活動性 SS に対するリツキシマブ、ベリムマブの併用療法の腺病変、腺外病変に対する有効性が報告されており³⁴⁾、今後の展開が期待される。

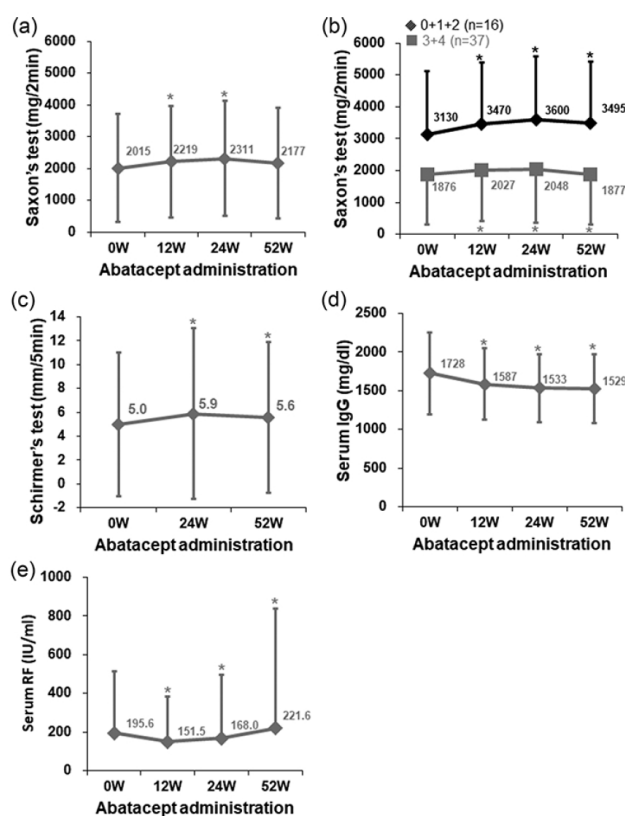


Figure 2. Effects of abatacept on SS involvement. (a) Effects of abatacept treatment on saliva volume assessed using the Saxon's test in 66 patients. Data deficits were compensated for by use of the LOCF method. * $p < .05$ vs 0 weeks (baseline), Wilcoxon signed-rank test. The

図 4 : Abatacept の有効性（文献 32 より引用）

10. おわりに

SS の分類・疫学、病因・病態、診断・治療について概説した。SS は RA に合併しやすい膠原病の一つであり、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) Negrini S, Emmi G, Greco M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. Clin Exp Med. 2022; 22: 9-25.
- 2) 住田孝之. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服事業)自己免疫疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告. 2014; 3-12.
- 3) 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: 450-60.
- 4) Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2020; 126: 3-9.
- 5) Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 1904-12.
- 6) Taylor KE, Wong Q, Levine DM, et al. Genome-Wide Association Analysis Reveals Genetic Heterogeneity of Sjögren's Syndrome According to Ancestry. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 1294-1305.
- 7) C, Bowman S, Lester S, Eriksson P, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. Nat Genet. 2013; 45: 1284-92.
- 8) Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, et al. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with Sjögren's syndrome: differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. Am J Pathol. 1996; 149: 1511-7.
- 9) 住田 孝之. Sjögren 症候群の病態と治療. 日本内科学雑誌, 2011; 100: 3055-63.
- 10) Kiripolsky J, Kramer JM. Current and Emerging Evidence for Toll-Like Receptor Activation in Sjögren's Syndrome. J Immunol Res. 2018: 1246818.
- 11) Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 728-35.
- 12) Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36: 222-233.
- 13) Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford). 2014; 53: 839-44.
- 14) 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: 2230-8.
- 15) Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13: 354-60.
- 16) Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, et al. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. Br J Radiol. 2003; 76: 880-4.
- 17) Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2018; 44: 143-151.

- 18) Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1541-8.
- 19) Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol*. 2014; 14: 14-22.
- 20) Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 :1151-6.
- 21) Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*. 2017; 21: 16-47.
- 22) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, et al. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol*. 2004; 14: 425-34.
- 23) 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. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 35-45.
- 24) 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.
- 25) Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 968-72.
- 26) 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; 69: 1103-9.
- 27) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班（編），住田孝之（研究代表者）. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版. 診断と治療社. 2017.
- 28) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 3-18.
- 29) Chiche L, Berthelot JM, Gombert B, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1026-31.
- 30) Letaief H, Lukas C, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85: 15-22.
- 31) 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: 526-31.
- 32) Tsuboi H, Toko H, Honda F, et al. Abatacept ameliorates both glandular and extraglandular involvements in patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Findings from an open-label, multicentre, 1-year, prospective study: The ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial Toward Sjögren's Syndrome Endocrinopathy) and ROSE II trials. *Mod Rheumatol*. 2023; 33: 160-168.
- 33) Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 339-348.
- 34) Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022; 7: e163030.