

マルホ皮膚科セミナー

2020年1月27日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑪

教育講演28-4 シェーグレン症候群の診断と病態」

名古屋大学大学院 皮膚科
准教授 室 慶直

はじめに

シェーグレン症候群（SS）は唾液腺や涙腺といった外分泌腺の炎症を主体とし、種々の自己抗体が陽性となる自己免疫疾患です。SSは他の膠原病の合併がみられない一次性SSと他の膠原病を合併する二次性SSに分類されるという考え方から、膠原病の中では時に従的な立場に置かれがちな疾患であったともいえます。しかし、本邦では2015年1月より新たに指定難病のひとつに認定され、これまで以上に社会的に認知されるべき疾患となっています。

国際統一分類基準について

SSの近年の話題としては、国内では厚生省自己免疫疾患調査研究班により診療ガイドライン2017年版が作成・発刊されたことが挙げられます。その内容に関して、ここでは触れませんが、日常診療に直結するもので、治療方法等非常に参考になるものです。一方、海外における話題はACR（アメリカリウマチ学会）/EULAR（ヨーロッパリウマチ学会）による2016一次性SS分類基準が発表されたことです¹⁾。本邦のSS改訂診断基準（図1）²⁾

シェーグレン症候群改訂診断基準

厚生省研究班 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4mm²あたり1focus以上
- b) 涙腺組織で4mm²あたり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、または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/5min 以下で、かつローズベンガルテスト染色テストで陽性
- b) Schirmer 試験で5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素テストで陽性

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

診断基準: 以上①～④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。

は以前の諸外国の診断基準と比べて、感度・特異度ともに優れた診断基準であることがわかっており、本邦指定難病の患者申請にも使用されています。この本邦診断基準に変更が加えられる予定は無く、実務的には本診断基準を活用できていればよい、ということになります。疾患に対する理解を深める目的で海外の診断基準にも目を通しておくことは良いことだと思います。また、海外誌に英語論文を投稿する際、国際統一基準を用いていないと受理されないという事例もあるので、学術的な面からもその理解は重要と言えるでしょう。今回の国際統一基準（図2）では、①から⑤までの具体的な乾燥症状を記載しています。本邦の基準では乾燥症状の有無は問われていません。留意したい点として、今回の国際基準でも①から⑤までの乾燥症状がなくても、EULAR Sjögren's syndrome disease activity index（ESSDAI：後述）で少なくとも一つの領域（ドメイン）が陽性である場合はSSを疑うことになっているので、必ずしも乾燥症状が無くてもSSの存在を考える、という基準になっています。

ACR/EULARによる一次性シェーグレン症候群分類基準 (2016)	
① 3か月以上、連日、持続的なドライアイで悩まされている	(2016)
② 目に砂のような異物感を頻回に感じている	
③ 一日に3回以上、点眼薬を使用する	
④ 3か月以上、連日、口腔乾燥を感じる	
⑤ 乾燥した食物を飲み込むときに飲み物を必要とする	
もしくは、ESSDAIで少なくとも一つのドメインが陽性である	
	スコア
1. 口唇腺組織で 1 focus / 4mm ² 以上	3
2. 抗SS-A/Ro抗体 陽性	3
3. 眼球染色 陽性 少なくとも片目 (染色スコア 5以上、van Bijsterveldスコア 4以上)	1
4. シルマーテスト 陽性 少なくとも片目 (5 mm / 5分 以下)	1
5. 無刺激唾液分泌量 0.1ml / 分以下	1
除外診断:	合計 4点以上
頭頸部放射線治療歴を有する者、活動性HCV感染者、 AIDS、サルコイドーシス、アミロイドーシス、GVHD、IgG4関連疾患	

図2

5項目からなる評価項目には、それぞれスコア（点数）が与えられており、それら陽性項目の合計スコアで最終的に評価します。中でも口唇腺組織所見と抗SS-A抗体については3点という高いスコアがついており、合計スコアが4点以上であればSSと分類するという基準です。また除外診断が挙げていることにも注意しなければなりません。抗SS-B抗体については分類のための感度・特異度の上昇に寄与しないという結果から、項目には含まれませんでした。また開発途上国でも使用できる基準という観点から、MRIなどの画像検査は一切含まれていません。

日本のSS患者で上記2基準の感度・特異度について比較した検討がすでに発表されています。499人のSSもしくはSS疑いの日本人患者を対象にした研究です³⁾。SS診断のゴールドスタンダードは専門医から成る主治医診断で、感度・特異度を算出したところ、本邦基準は82.1%・90.9%であったのに対して、ACR/EULAR基準では95.4%・72.1%と、感度はACR/EULAR基準が優れたものの、特異度は本邦基準がはるかに優る結果でした。そもそも分類基準というのは個々の症例の診断のための基準と異なり、臨床試験等において、より均一な患者集団を集めるための基準であるはずですが、このACR/EULAR基準をそのような目的で使用する際には注意を要するかもしれません。

活動性の評価～ESSDAI について～

診断を確定したら、次に行うべきことは活動性の評価・治療方針の決定です。SS の治療方針は臓器症状（内臓合併症）を伴うか否かによって大きく異なります。乾燥症状に対しては対症療法が主となりますが、腺外病変に対しては病状に応じてステロイド薬や免疫抑制薬を用いた治療を行いますので、合併症の検索が重要です。その際、EULAR が SS の活動性評価基準として発表した ESSDAI（図 3）が参考になります。健康状態、リンパ節腫脹など 12 の領域で各領域別に 0～3（もしくは 2）点の活動性評価をし、それぞれの領域に係数が設定されており、各領域の活動性に係数を積算し、それらを合計します。本邦の指定難病の重症度基準としても使用されており、5 点以上の場合に活動性あり、と判定されます。各領域の評価基準については難病情報センターのホームページや原著⁴⁾を参照して頂きたいのですが、皮膚症状については図 4 に示しました。主な評価対象皮疹は多型紅斑、蕁麻疹様血管炎を含む皮膚血管炎（それに関連する皮膚潰瘍）、紫斑、亜急性皮膚エリテマトーデス（subacute cutaneous lupus erythematosus : SCLE）です。その中でも SS に特徴的な皮膚病変として環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられます（図 5）。欧米では SS 患者における環状紅斑の報告は本邦に比べ圧倒的に少なく、欧米の場合、それらは SCLE と診断・報告されることが圧倒的に多くなっています。病理組織学的にループスとしての表皮変化を伴えば SCLE で、無ければ SS の環状紅斑といったように単純に鑑別

シェーグレン症候群の重症度分類 : ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

領域	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

図3

ESSDAI における皮膚領域の評価基準 (著者記)

活動性	評価基準
無 0	現在、活動性の皮膚症状なし*
低 1	多型紅斑
中 2	蕁麻疹様血管炎あるいは足首以遠の紫斑を含む限局性**皮膚血管炎、あるいはSCLE
高 3	蕁麻疹様血管炎あるいは広範囲の**紫斑を含むびまん性皮膚血管炎、あるいは血管炎関連潰瘍

*不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする。
**限局性、とは体表面積の18%未満、広範囲の、とは体表面積の18%以上を指す。

図4

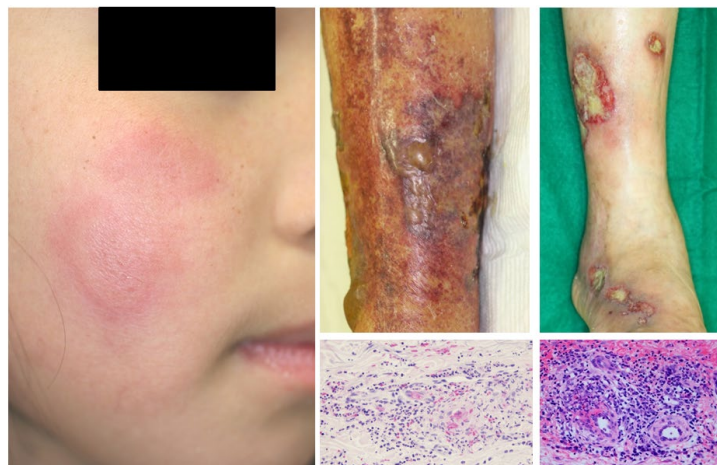


図5

できればよいのですが、明確に両者を分けられないこともしばしば経験します。皮膚血管炎については、クリオグロブリン血症によるクリオグロブリン血管炎が存在する場合や、抗リン脂質抗体を伴う皮膚血管炎の存在が報告されています。

ESSDAI が指定難病の重症度基準として使用されていることについての問題点としては、本来 ESSDAI は“一次性”SS に対して作成されたものですが、本邦指定難病制度では“二次性”SS も申請認可されていることです。つまり“二次性”SS の場合の重症度基準としても ESSDAI を用いることの是非については検討されていないのが現状です。

臨床フェノタイプとバイオマーカー

SS における免疫異常については、一般的には発症には Th1 細胞や Th17 細胞が大きく関与し、病期が進むにつれて Th2 細胞や濾胞性ヘルパー T 細胞が優位に関係してくると言われています。最近、それらの免疫異常については、患者間で非常に多様性に富んでいる、といったことがわかってきました。臨床フェノタイプとバイオマーカーについての研究データをいくつか紹介します。これらは外国のレジストリーによるものですが、末梢血単核球におけるインターフェロン誘導遺伝子の発現上昇と IgG 上昇・血沈亢進・抗 SS-A/B 抗体陽性率との相関や疲労感との逆相関⁵⁾、 $\beta 2$ ミクログロブリンや免疫グロブリン遊離 L 鎖 κ/λ 総和といった B 細胞マーカーと皮膚病変・腎病変の相関⁶⁾、さらには世界的なビッグデータ解析によるクリオグロブリン、低 C3・C4 値、リウマチ因子、抗 SS-A 抗体などと ESSDAI 平均値や皮膚症状、血液障害、生物学的所見異常などとの関連⁷⁾、など数々の報告がされています。今後、さらにバイオマーカーによる患者フェノタイプの分類が進み、治療標的分子の判明に伴って、SS における分子標的薬の開発が望まれています。

おわりに

環状紅斑や皮膚血管炎といった皮膚症状で発見される SS 患者も少なくないので、われわれ皮膚科医も積極的に SS 診療に関わっていくべきと考えます。

文献

- 1) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, et al: Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* **14**:425-434, 2004
- 2) 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* **76**:9-16, 2017
- 3) 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* **76**:1980-1985, 2017

4) Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* **69**:1103-1109, 2010

5) Bodewes ILA, Al-Ali S, van Helden-Meeuwsen CG, et al: Systemic interferon type I and type II signatures in primary Sjögren's syndrome reveal differences in biological disease activity. *Rheumatol (Oxford)* **57**:921-930, 2018

6) James K, Chipeta C, Parker A, et al: B-cell activity markers are associated with different disease activity domains in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol (Oxford)* **57**:1222-1227, 2018

7) Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al: How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol Suppl* **112**:102-112, 2018

図の説明

図1. 厚生省研究班による1999年シェーグレン症候群改訂診断基準文献1)より。厚生省は現在の厚生労働省。

図2. ACR/EULARによる一次性シェーグレン症候群分類基準(2016)文献2)より。

図3. ESSDAIによる重症度分類
各領域の評価基準については文献4)を参照のこと。

図4. ESSDAIにおける皮膚領域の活動性と評価基準
文献4)およびシェーグレン症候群学会ホームページより引用

図5. シェーグレン症候群における環状紅斑および皮膚血管炎による皮膚潰瘍