

原発性および続発性シェーグレン症候群の比較検討

中村 葉, 横井 則彦, 稲富 勉, 高田 葉子

小室 青, 杉田 二郎, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

要 約

目 的：シェーグレン症候群(Sjögren's syndrome, SS)の原発性と続発性における重症度の比較検討。

対象と方法：対象は原発性 SS 31 例, 続発性 SS 18 例, 全例女性で, 平均年齢は 58.0 歳である。ドライアイ検査として, フルオレセイン染色スコア, ローズベンガル染色スコア, 涙液油層グレード, フルオレセイン breakup time, 綿糸法, シルマー I 法を行い, これらに加えて自己抗体陽性率を検討項目とした。

結 果：ドライアイ検査, 自己抗体の陽性率のいずれにおいても両群に有意な差はなかった。しかし, 原発性

SS においてはローズベンガル染色スコアと抗 SS-A 抗体陽性率との間に有意な相関($p=0.044$)があった。

結 論：原発性 SS と続発性 SS との間にドライアイの重症度の違いはなかった。原発性 SS では, 抗 SS-A 抗体と眼表面の障害との関連が推定された。(日眼会誌 104:110—113, 2000)

キーワード：シェーグレン症候群, 原発性, 続発性, 自己抗体

Comparison of Primary and Secondary Sjögren's Syndrome

Yo Nakamura, Norihiko Yokoi, Tsutomu Inatomi, Yoko Takada,

Aoi Komuro, Jiro Sugita and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

Purpose : We studied the difference in severity between primary and secondary Sjögren's syndrome (SS).

Subjects and Methods : Two groups of patients (all females, mean age : 58 years), 31 with primary SS and 18 with secondary SS were studied. We performed the following dry eye tests : fluorescein score and Rose Bengal staining, grading of tear lipid layer interference patterns, measurement of fluorescein break up time, cotton thread test, and Schirmer-I test. Auto antibodies were also investigated.

Results : There was no significant difference be-

tween primary and secondary SS with respect to any dry eye tests or auto antibodies. In primary SS, however, the presence of anti SS-A antibody was significantly correlated with Rose Bengal scores ($p=0.044$).

Conclusion : The severity of SS is independent of the primary or secondary type. In primary SS, the presence of anti SS-A antibody may be correlated with the severity. (J Jpn Ophthalmol Soc 104 : 110—113, 2000)

Key words : Sjögren's syndrome, Primary, Secondary, Autoantibodies

I 緒 言

シェーグレン症候群(Sjögren's syndrome, SS)は, 涙腺, 唾液腺などの腺組織の導管, 腺房周囲にリンパ球が浸潤する自己免疫疾患であり, リウマチなどを合併する続発性と合併しない原発性とに分類される。原発性と続発

性を比較した報告としては, 自己抗体陽性率が原発性に比べて続発性で高いという報告¹⁾²⁾や, 長期経過において原発性に比べて続発性の方がより正常化しやすいという報告³⁾がある。SSの診断基準には厚生省の診断基準⁴⁾が採用されることが多いが, それによると, ①原因不明の乾燥性角結膜炎(keratoconjunctivitis sicca, KCS), ②涙

別刷請求先 : 602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 中村 葉

(平成 11 年 5 月 28 日受付, 平成 11 年 8 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to : Yo Nakamura, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan

(Received May 28, 1999 and accepted in revised form August 27, 1999)

表1 原発性シェーグレン症候群(SS)と続発性SSの各検査値の比較

	フルオレセイン スコア (area)	フルオレセイン スコア (density)	ローズベンガル スコア	BUT (秒)
原発性	2.10±0.98	2.13±0.92	6.03±2.50	1.03±0.84
続発性	1.78±0.94	1.78±1.00	5.33±3.05	1.17±1.15

	涙液油層 グレード	シルマーI法 (mm)	綿糸法 (mm)
原発性	3.81±1.11	4.77±6.07	10.07±4.81
続発性	3.33±1.24	3.44±2.94	10.78±5.19

BUT: break up time 平均値±標準偏差

腺, 唾液腺組織の特徴的な病理所見, ③ 唾液腺造影の異常所見の3項目のうち, 1項目以上があればSSと確定診断される。したがって, この基準に従えばKCSがあり, 眼科でSSと診断された場合と内科で唾液腺所見を主体にSSと診断された場合とでは内容が異なってくる可能性がある。SSが自己免疫疾患として認識されるに従い, 内科では自己抗体の有無を診断の指標に加えるようになってきた⁵⁾。つまり, 血清学的検査を加えたFoxの基準⁶⁾はSSの自己免疫疾患としての特徴をより強調した点で有用であると考えられる。これによると, ① KCS, ② 口腔内乾燥症の存在および唾液分泌量低下, ③ 唾液腺の病理組織所見, ④ 血清学的検査, すなわち, リウマチ因子(RF), 抗核抗体(ANA), 抗SS-Aあるいは抗SS-B抗体のいずれか1つが陽性の4項目のすべてを満たす時に確診例としている。

今回, 我々はFoxの基準を用いて診断されたSS症例において, 原発性と続発性の比較検討を行ったので報告する。

II 実験方法

対象は, Foxの診断基準に基づいてSSと確定診断された49例であり, 全例女性で, 平均年齢は58.0歳(27~84歳)であった。KCSの診断はドライアイ研究会によるドライアイの診断基準⁷⁾に準じて, フルオレセイン染色は既報に基づく分類⁸⁾でA1D1(A: area, D: density)以上のものとした。症例の内訳は, 原発性31例(平均59.4歳), 続発性18例(平均56.9歳)であった。続発性の原因疾患は慢性関節リウマチ(RA)9例, 全身性エリテマトーデス(SLE)5例, 橋本病, 原発性胆汁性肝硬変(PBC)がそれぞれ2例, 混合型結合織病(MCTD), 特発性血小板減少性紫斑病(ITP), 多発性皮膚筋炎(PN)がそれぞれ1例であった。なお, これらの中には重複例が含まれている。

検査として, フルオレセイン染色スコア, ローズベンガル染色スコア, 涙液油層の観察, フルオレセイン break up time (BUT), 綿糸法, シルマーI法, 自己抗体(抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, RF, ANA)を行い, これらを検査項目とした。全例で右眼を検討対象とした。

フルオレセイン染色による角膜上皮障害の評価は area

and density (AD) 分類⁹⁾に基づいて, フルオレセインの範囲 (area), 密度 (density) をそれぞれを1~3の3段階に分類して行った。ローズベンガル染色スコアは, 耳側球結膜, 鼻側球結膜, 角膜のそれぞれを0~3で評価し合計したものをスコアとした⁹⁾。涙液油層のグレードはDR-1 (興和社製)の高倍モードで観察されたものを1~5の5段階に分類して評価した¹⁰⁾¹¹⁾。自己抗体については, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体はオクタロニー法¹²⁾を用いて判定した。RFに関しては, rheumatoid arthritis particle agglutination (RAPA), すなわち免疫凝集反応法¹³⁾による判定を用いた。ANAは免疫蛍光抗体法により判定した。自己抗体については, さらにローズベンガル染色スコアと抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体陽性率についての検討も行った。

それぞれの検定はMann-Whitneyの検定法を用い, 危険率(p)が5%以下の場合を有意差ありとした。また, ローズベンガル別自己抗体陽性率の検定はSpearmanの順位相関係数法を用いて行った。

III 結果

フルオレセイン染色スコア, ローズベンガル染色スコア, 涙液油層グレード分類, BUT, 綿糸法, シルマーI法,

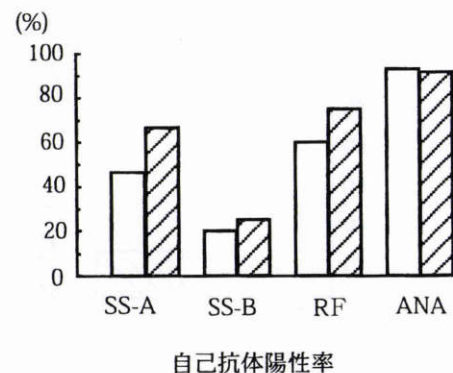


図1 原発性シェーグレン症候群(SS)と続発性SSの自己抗体陽性率の比較。

抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, リウマチ因子(RF), 抗核抗体(ANA)それぞれの陽性率を示した。いずれの抗体においても有意差はなかった。p値はすべて $p > 0.1$ であった。□: 原発性, ▨: 続発性

自己抗体(抗SS-A抗体,抗SS-B抗体,RF,ANA)のいずれにおいても原発性,続発性の間に有意な差はなかった(表1).自己抗体についても陽性率を原発性と続発性で比較した結果,有意差はなかった(図1).抗SS-B抗体は原発性で20.0%,続発性で25.0%と最も陽性率が低く,ANAは原発性で93.3%,続発性で91.7%といずれにおいても高い陽性率を示した.ローズベンガル染色スコアと抗SS-A抗体,抗SS-B抗体陽性率についての検討では,ローズベンガル染色スコアが高い例では抗SS-A抗体陽性率が有意に高かった($p=0.044, r=0.526$)(図2).

IV 考 按

今回の検討では,フルオレセイン染色スコア,ローズベンガル染色スコア,涙液油層グレード,BUT,綿糸法,シルマーI法といったKCSの重症度を反映するいずれの項目においても原発性と続発性の間に有意な差はなかった.Kruizeら³⁾による長期経過の既報では我々と同様,Foxの基準に基づいてSSの診断が行われている.彼らによれば,経過観察前には原発性が続発性に比してローズベンガル染色スコアは高値を示したが,シルマーI法では有意差がみられず,原発性,続発性間で重症度の差はないとしており,今回の結果は彼らの報告に一致している.

自己抗体について,これまでの報告と今回の結果を比較すると,原発性における抗SS-A抗体陽性率,抗SS-B抗体陽性率はそれぞれ46.7%,20.0%と,ともに既報とほぼ一致していた^{14)~16)}.ANAについては,これまでの報告では原発性においては80%の陽性率となっているが¹⁵⁾,今回の結果では93.3%とやや高値を示した.一方,続発性SSは内科において何らかの自己抗体の陽性が確認された後,背景の自己免疫疾患の診断がつくため,検討項目に挙げたANA,RF,抗SS-A抗体,抗SS-B抗体が既に含まれている可能性が高い.このため,これまでの報告¹¹⁾²⁾では原発性より続発性の方が自己抗体陽性率が高く出ていたものと考えられる.これに対し,今回はSSの診断基準にFoxの基準を用いたことにより,原発性SSと診断されている症例でも既に何らかの自己抗体陽性が証明されているため,原発性,続発性間における自己抗体陽性率に有意差がでなかったものと考えられる.

抗SS-A抗体,抗SS-B抗体は,ともに乾燥病態との関連性が指摘されている抗核抗体である¹⁷⁾.SSにおいては球結膜の広範なローズベンガル染色陽性が特徴的であるといわれているため⁹⁾,重症度の指標としてはローズベンガルスコアを用いて,抗SS-A抗体,抗SS-B抗体陽性率とKCSの重症度との関連についての検討を行った.そ

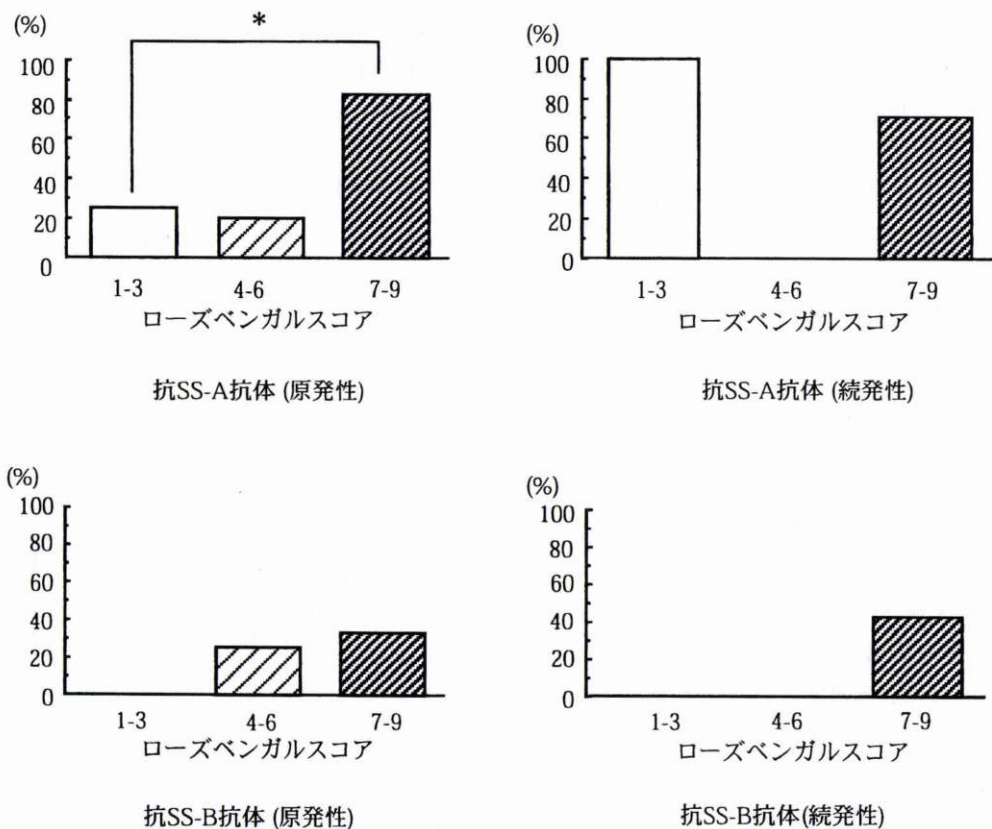


図2 ローズベンガル染色スコアと抗SS-A抗体,抗SS-B抗体陽性率との関係.

ローズベンガル染色スコアを1~3,4~6,7~9の3段階に分類し,それぞれについて自己抗体陽性率を示した.原発性においてローズベンガル染色スコアと抗SS-A抗体陽性率との間に有意の相関がみられた.*: $p=0.044$

の結果、抗 SS-A 抗体でのみローズベンガル染色スコアと有意な関連があった。抗 SS-A 抗体は膠原病で一般に最も高頻度にみられ、特異性は低いとされている自己抗体であり、SLE で 40~50%、強度症で 20~30% が陽性を示すが、最も高率に陽性を示すのは SS であり、その陽性率は 50~70% であるといわれている¹²⁾。また、近年 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いた同抗体の診断上の有用性の検討がなされ、IgA 抗体価では続発性においても診断的意義が確認されている¹⁸⁾。今回、原発性 SS において抗 SS-A 抗体が KCS の重症度と相関していたことは以前の報告²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾とも一致している。しかし、抗 SS-B 抗体は SS に特異性が高く、常に抗 SS-A 抗体とともに発現する¹⁶⁾とされている抗体であるが、今回の検討で重症度との相関はなかった。今後、抗 SS-A 抗体を KCS の重症度の指標と考えてよいかについては、さらに検討が必要であると思われる。

今回、Fox の基準を用いて行った検討において、原発性、続発性間の重症度に有意差はなかった。また、今回の検討では厚生省の診断基準より厳しい Fox の診断基準を用いているため、他の報告例より重症例を選択した可能性はある。しかし、少なくともある程度の重症例においては、他の膠原病の合併の有無は疾患の重症度に影響を与えないと考えられた。

文 献

- 1) Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T, Fujii H, Tsukatani Y, Kubo A, et al: Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 22: 1-9, 1993.
- 2) 篠崎和美, 高村悦子: ドライアイを伴うシェーグレン症候群と自己抗体の検討. *眼紀* 48: 62-65, 1997.
- 3) Kruize AA, van Bijsterveld OP, Hene RJ, de Wilde PCM, Felkamp TEW, Kater L, et al: Long term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 81: 435-438, 1997.
- 4) 大藤 真: シェーグレン病診断基準, 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和 52 年度研究業績: 6, 1979.
- 5) 東條 毅, 秋谷久美子: Sjögren 症候群の診断基準. *医学のあゆみ* 163: 29-34, 1992.
- 6) Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV: Sjögren's syndrome: Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 29: 577-585, 1986.
- 7) 島崎 潤: ドライアイの定義と診断基準. *眼科* 37: 765-770, 1995.
- 8) 宮田和典, 澤 充, 西田輝夫, 三島 弘, 宮本裕子, 大鳥利文: びまん性表層角膜炎の重症度の分類. *臨眼* 48: 183-188, 1994.
- 9) van Bijsterveld OP, Holland U: Diagnostic tests in sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82: 10-14, 1969.
- 10) Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S: Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 122: 818-824, 1996.
- 11) 八田葉子, 横井則彦, 西田幸二, 中山万里, 鈴木孝佳, 木下 茂: ドライアイにおける涙液油層の観察. *臨眼* 49: 847-851, 1995.
- 12) 三森経世: 抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体, 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体. *臨床医* 19: 438-439, 1993.
- 13) 谷本潔昭: リウマチ因子 (RF). *臨床医* 19: 428-430, 1993.
- 14) 吉野健一, 坪田一男, 小野真史, 山田昌和: 涙液分泌減少症における免疫学的考察. *臨眼* 45: 1199-1202, 1991.
- 15) 北川和子, 甲田倫子, 菅井 進, 小川淑美: 原発性シェーグレン症候群の角結膜障害と唾液腺障害, 自己抗体との関連. *臨眼* 51: 1913-1917, 1997.
- 16) 三森経世: Sjögren 症候群と自己抗体. *医学のあゆみ* 163: 17-20, 1992.
- 17) 宮脇昌二: Sjögren 症候群と血清学的検査. 抗核抗体からの分析. *医学のあゆみ* 163: 49-53, 1992.
- 18) 秋谷久美子, 東條 毅: シェーグレン症候群の診断に対する抗 SS-A (Ro) 抗体 ELISA の有用性の再検討. *日本臨床免疫学会誌* 19: 407, 1996.
- 19) 壇上幸孝, 濱野 孝: シェーグレン症候群におけるドライアイと唾液腺組織および自己抗体との関連. *臨眼* 48: 1639-1643, 1994.