

53 シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathyとも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器に及ぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの自己抗体が出現する。

2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

3. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿管管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症療法が中心となる。眼乾燥症には人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、レバミピドの点眼が行われる。強度の眼乾燥症に対しては、涙点プラグが有効である。口腔乾燥症には人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいや歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。内服薬では唾液分泌促進薬であるセビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩が用いられる。約60%の患者で有効であるが、約30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。その他、麦門冬湯、ブロムヘキシン塩酸塩なども用いられる。また、免疫抑制薬のミゾリビンの有効性が報告されている。腺外病変を伴う場合はその治療を行う。関節痛や関節炎には非ステロイド抗

炎症薬が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には、甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは、重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には、速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者のQOLは必ずしも良好とはいえなかったが、唾液分泌促進薬や新規点眼薬(ジクアホソルナトリウム、レバミピド)の登場でQOLが改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や悪性リンパ腫の併発、合併した他の膠原病による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
18,118人(研究班による)
2. 発病の機構
不明(自己免疫性の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養
必要(一般に慢性の経過である。)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等あり。)
6. 重症度分類
厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。
重症(5点以上)を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 北海道大学病院 病院長 渥美達也

<診断基準>

シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999年)

Definite を対象とする。

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4mm² 当たり1focus 以上
 - b. 涙腺組織でリンパ球浸潤が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 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. シルマー(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)でスコア 3 以上
 - b. シルマー(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(角膜に染色あり)

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

<診断のカテゴリー>

Definite: 以上1、2、3、4のいずれか2項目が陽性である

<重症度分類>

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症(5点以上)を対象とする。

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□ 中2□ 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

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少</p> <p>2 高熱(>38.5℃)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)</p>
リンパ節腫脹	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 リンパ節腫脹: 領域不問≥ 1cm 又は単径≥ 2cm</p> <p>2 リンパ節腫脹: 領域不問≥ 2cm 又は単径≥ 3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか)</p> <p>3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患</p>
腺症状	<p>0 腺腫脹なし</p> <p>1 耳下腺腫脹(≤ 3cm)、あるいは限局した顎下腺又は涙腺の腫脹</p> <p>2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺又は涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)</p>
関節症状	<p>0 現在、活動性の関節症状なし</p> <p>1 朝のこわばり(>30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛</p> <p>2 28 関節のうち1~5個の関節滑膜炎</p> <p>3 28 関節のうち6個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)</p>
皮膚症状	<p>0 現在、活動性の皮膚症状なし</p> <p>1 多型紅斑</p> <p>2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCLE を含む限局した皮膚血管炎</p> <p>3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (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。)</p>
肺病変	<p>0 現在、活動性の肺病変なし</p> <p>1 以下の2項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常</p> <p>2 中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の2項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%>DLCO\geq40%、あるいは 80%>FVC\geq60%)</p>

	<p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、\geqの2項目のいずれかを満たす 安静時息切れあり(NYHA III、IV) 呼吸機能検査以上(DLCO<40%、あるいは FVC<60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿<0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR\geq60mL/分) 尿細管アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変 腎不全(GFR<60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない 組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変 糸球体病変で蛋白尿(>1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める 組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の2項目の両方を満たす 脱力はない CK は基準値(N)の2倍以下($N < CK \leq 2N$)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の2項目をいずれかを満たす 脱力(MMT\geq4) CK 上昇を伴う($2N < CK \leq 4N$)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の2項目のいずれかを満たす 脱力(MMT\leq3) CK 上昇を伴う($CK > 4N$) (ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害</p>

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害$\leq 3/5$を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害$\leq 3/5$、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする。)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中枢神経障害なし</p> <p>2 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢性の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か証明された知的障害のみ伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎又は一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする。)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($1000 < \text{好中球} < 1500/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($10 < \text{Hb} < 12\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($10 \text{万} < \text{血小板} < 15 \text{万}/\text{mm}^3$)を伴う あるいはリンパ球減少($500 < \text{リンパ球} < 1000/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($5 \text{万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{万}/\text{mm}^3$)を伴う あるいはリンパ球減少($\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($\text{好中球} < 500/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($\text{Hb} < 8\text{g/dL}$)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板<5万)を伴う (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く。)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める クローン成分 低補体(低 C4、低 C3 又は低 CH50) 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症($1600 \leq \text{IgG} \leq 2000 \text{mg/dL}$)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症($\text{IgG} \geq 2000 \text{mg/dL}$) 最近出現した低 γ グロブリン血症、低 IgG 血症($\text{IgG} < 500 \text{mg/dL}$)</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。