原 著

シェーグレン症候群の各種診断基準に関する比較検討

藤 林 孝 司 後 藤 聡 森 田 浩 章
目 黒 こ ず え* 榎 本 昭 二*

抄録：口腔乾燥の自覚症状または他覚的症状を有しシェーグレン症候群の診断のための各種検査を行った74例を対象として、シェーグレン症候群の各種診断基準を比較検討した。診断基準としてはわが国の厚生省基準、コペンハーゲン基準、カリフォルニア基準、ギリシャ基準、ヨーロッパ基準を用いた。診断の陽性率は厚生省基準とヨーロッパ基準が55.4%と最も高く、カリフォルニア基準は12.2%で最も低かった。検査法の感度と特異度をみるといずれの基準でもおしなべて両者ともに高く精度がよいのは口唇腺生検であり、次いで唾液腺造影撮影も比較的良好であった。多変量解析の結果からみると、診断基準の相互関係はヨーロッパ基準と次いで厚生省基準が最も易しい基準であり、さらにコペンハーゲン基準、ギリシャ基準の順で、カリフォルニア基準は最もきびしい基準と考えられた。

キーワード：シェーグレン症候群、診断基準、感度、特異度、多変量解析

緒 言

シェーグレン症候群 Sjögren's syndrome（以下 SS と略記）は唾液腺、涙腺、粘液腺などの外分泌腺へのリンパ球浸潤と、腺細胞の破壊、腺実質の萎縮による乾燥症状を主体とする自己免疫疾患である。口腔乾燥と眼乾燥を二大主要症状とするが、慢性関節リウマチをはじめとする膠原病を合併することもしばしばである。

口腔乾燥の自覚的ないし他覚的症状を有する患者のなかから、SS の可能性を考慮して、種々の検査や診察をおこない、最終的に SS と診断するかどうかは SS の診断基準によることになる。SS の診断基準としてはわが国では厚生省のシェーグレン病調査研究班による基準がよく用いられているが、世界的にみると種々の診断基準が発表され、検討されている。これらの動きを反映して最近ではわが国の厚生省班の基準についても国際性を考慮して再検討の試みもあり、国際的な各基準を比較検討することも重要であると考えられる。

今回われわれは口腔乾燥の自覚的ないし他覚症状を有する患者で SS の可能性を考えて、診断のための各種検査を行った患者について、SS 診断のための種々の診断基準を適用し、各診断基準の比較検討を行ったのでその結果を報告する。

対 象

検討対象とした患者は1991年から1994年までの4年間に、口腔乾燥の自覚症状や他覚症状を有し、東京医科歯科大学歯学部附属病院第2口腔外科を受診し、SS 診断のための診察や検査を行った74例である。性別は男性6例、女性68例で、年齢別では最少23歳から最高80歳までにわたり、40歳未満が7例、40歳代6例、50歳代25例、60歳代30例、70歳以上6例であった。

方 法

1. SS 診断のための各種検査

SS 診断のための検査および診察の項目としては口腔乾燥自覚症状、口腔乾燥他覚症状、唾液分泌量測定、唾液腺シンチグラフィー、唾液腺造影撮影、口唇腺生検、免疫血清学的検査、乾燥性角結膜炎の診断、合併自己免疫疾患の有無について以下のごとく行った。

1) 口腔乾燥自覚症状

口腔乾燥の自覚症状を1. 口腔内乾燥感、2. 唾液の粘稠感、3. 口腔内灼熱感、4. 飲水切望感、5. 夜間の口内疼痛、6. 味覚異常、7. 食物摂取困難の7項目について患者に問診を行い、その評価については従来からわれわれが報告している方法¹⁾に従ってスコア化して判定した。すなわち各事項の症状がないものを0点、軽度1点、中等度2点、強度3点とし、7項目の合計スコアが21-15点を高度、14-8点を中等度、7-1点を軽度、0点をなしとして4段階に評価した。

2) 口腔乾燥他覚症状

獨協医科大学口腔外科学講座（主任：藤林孝司教授）

* 東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科学講座

（主任：榎本昭二教授）

〔受付：4月21日, 1996, 受理：5月8日, 1996〕

口腔乾燥の他覚的な臨床状態の評価については、口腔内の診察を口腔粘膜を中心に行い、1. 口腔内乾燥、2. 口腔内発赤、3. 舌乳頭萎縮、4. 歯牙・口腔の汚染、5. 口角びらの5項目について、これら従来の報告¹⁾に従ってスコア化を行った。なし0点、軽度1点、中等度2点、強度3点として5項目の合計スコアが15-11点を高度、10-6点を中等度、5-1点を軽度、0点をなしとして4段階に評価した。また口腔以外にも関連する症状たとえば再発性あるいは持続性の耳下腺腫脹などについても診察した。

3) 唾液分泌量測定

唾液分泌量の測定は厚生省の診断基準に用いられているガム試験(ガムテスト)により行った。10分間の分泌量が0-3.0mlを高度減少、3.1-7.0mlを中等度減少、7.1-10mlを軽度減少、10.1ml以上は年齢と測定量を勘案して年齢相当、正常範囲内と判定した。

コペンハーゲン基準やヨーロッパ基準では唾液分泌量測定は無刺激時の全唾液量で15分間で1.5ml以下を唾液分泌減少と判定するが、今回の対象症例はヨーロッパ基準発表以前の症例も含まれるため、ガムテスト値10分間10ml以下が無刺激時15分間1.5ml以下に相当するものとして判定することとした。

4) 唾液腺シンチグラフィ

^{99m}Tc pertechnetate による唾液腺シンチグラフィは両側耳下腺、顎下腺の経時的な定性画像とともに、time-activity curveを描画させ、約45分後に口中にレモン汁を滴下して刺激し、集積のピーク時間、最大蓄積率、最大分泌率を測定した。定性画像とこれらのtime-activity curveよりの測定値とを総合し、唾液腺機能を無機能状態、高度機能低下、中等度機能低下、軽度機能低下、正常範囲内の5段階で評価した。

5) 唾液腺造影撮影

唾液腺造影は耳下腺または時には顎下腺に対して行い、判定はRubinら²⁾の分類に従って正常範囲内をStage 0、1mm以下の小点状陰影が腺内にびまん性にみられるものをStage I、1-2mmの顆粒状陰影をStage II、嚢胞状拡張像をStage III、漏洩、貯留、破壊像をStage IVと5段階に評価した。

6) 口唇腺生検

口唇腺生検は通常は下口唇の小唾液腺を数個摘出して病理組織学的検査を行い、判定はChisholmら³⁾の分類に従って4mm²あたりの導管周囲性のリンパ球様細胞浸潤について検索し、細胞浸潤のないものGrade 0、ごくわずかの細胞浸潤Grade 1、50個未満の細胞浸潤Grade 2、50個以上の細胞浸潤Grade 3、導管周囲に50個以上の細胞浸潤の病巣が2ヶ所以上Grade 4と5段階に評価した。

7) 免疫血清学的検査

採血して末梢血清中の自己抗体を中心に検査し、リウマチ因子、抗核抗体、抗DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗RNP抗体、抗平滑筋抗体、免疫複合体、高 γ -グロブリン血症の有無、血清補体価(CH₅₀)について、これらの10項目中異常値のないもの、1項目陽性、2項目陽性、3項目以上陽性の4段階に評価した。

8) 乾燥性角結膜炎の診断

乾燥性角結膜炎 KCS (kerato-conjunctivitis sicca) の診断は眼乾燥の自覚症状のほか、Schirmer 試験、Rose-Bengal 試験、Fluorescein 試験、BUT などの諸検査の結果を総合して、KCS なし、KCS 疑い、KCS 確実の3段階とした。

9) 合併自己免疫疾患

SSに合併しやすい膠原病として慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎/皮膚筋炎、混合結合組織病、オーバーラップ症候群などに注目し、これらの膠原病の合併のないものとあるものに区別した。これら膠原病の診断は内科主治医の判断に従った。

2. 比較検討した各種のSS診断基準

今回、対象症例に適用し、その症例がその診断基準でSSと診断されるかどうか検討したのはわが国の厚生省基準、コペンハーゲン基準、カリフォルニア基準、ギリシャ基準、ヨーロッパ基準の計5種類であった。

1) 厚生省基準

厚生省の特定疾患調査研究班としてシェーグレン病班がまとめた診断基準が1978年に公表され⁴⁾、その後現在までわが国では広く用いられている。原因不明の乾燥症状の存在を前提としており、その点で特色がある。

2) コペンハーゲン基準

1986年第1回国際SSシンポジウムがコペンハーゲンで行われた際に、スウェーデン、デンマークなどの北欧諸国からコペンハーゲン基準⁵⁾として報告されたもので、乾燥自覚症状の存在は前提としておらず、1次性と2次性を区別している。

3) カリフォルニア基準

米国カリフォルニアのスクリップス研究所のFoxらによって発表された診断基準⁶⁾で、米国を中心に用いられている。KCS、口腔乾燥症、口唇腺病理組織像で2 focus以上、免疫血清学的検査陽性の4条件が全てそろってはじめてSS確実例と診断される。

4) ギリシャ基準

これも1986年の第1回国際SSシンポジウムにギリシャのグループから報告されたもの⁷⁾で、口唇腺生検病理組織像では2 focus以上が条件である。

5) ヨーロッパ基準

1993年ヨーロッパ11ヶ国とイスラエルを加えた12ヶ国で検討されまとめられた SS 診断基準が発表された⁸⁾。1 次性 SS の診断基準は6項目中4項目以上陽性であれば確実例とする。

3. SS 診断のための各種検査法の感度と特異度の検定

今回適用した上記5種類の診断基準において、1 に述べた SS 診断のための各種検査法の精度を検定した⁹⁾。その方法は当該する診断基準にて陽性の場合に検定する検査法が陽性の場合には真の陽性 TP (true positive), 診断は陽性だが検定する検査法では陰性の場合には偽陰性 FN (false negative), 一方診断基準で陰性と判定されるが検定する検査法では陽性の場合には偽陽性 FP (false positive), 基準で陰性で検定する検査法でも陰性の場合には真の陰性 TN (true negative) として対象症例の74例を区分し、次式により検査法の感度と特異度を求めた。

感度 sensitivity (%) = $(TP / (TP + FN)) \times 100$

特異度 specificity (%) = $(TN / (TN + FP)) \times 100$

4. 多変量解析による検討

今回適用した5種類の SS 診断基準において、各診断基準のそれぞれの SS 診断に際して1で示した9項目の検査法や診察項目がどのように寄与しかつ影響を与えているかを知る目的で多変量解析プログラム¹⁰⁾を用いて、林の数量化理論2類によって分析した。

また5種類の SS 診断基準の相互間の近親性の相関を知る目的で同じ多変量解析による林の数量化理論4類によって分析を行った。

結 果

1. 各種検査結果

対象患者74例において9項目の検査ないし診察による結果は次のとおりであった。

1) 口腔乾燥自覚症状

7項目について症状を聴取し、自覚症状スコアを21点満点で算定し4段階に評価した結果は、なし2例、軽度44例、中等度20例、高度8例であった。

2) 口腔乾燥他覚症状

5項目の口腔乾燥他覚症状合計スコアの4段階評価の結果は、なし1例、軽度51例、中等度21例、高度1例であった。

3) 唾液分泌量測定 (ガムテスト)

ガムテストでの評価結果は正常13例、年齢相当19例、軽度減少13例、中等度減少15例、高度減少14例であった。

4) 唾液腺シンチグラフィ

唾液腺シンチグラフィによる総合的な唾液腺機能の評

価は正常範囲内14例、軽度機能低下26例、中等度機能低下12例、高度機能低下18例、無機能状態4例であった。

5) 唾液腺造影撮影

Stage 0 : 37例, Stage I : 7例, Stage II : 23例, Stage III : 5例, Stage IV : 2例であった。

6) 口唇腺生検

口唇腺の生検病理組織の評価は Grade 0 : 14例, Grade 1 : 17例, Grade 2 : 10例, Grade 3 : 20例, Grade 4 : 13例であった。

7) 免疫血清学的検査

10項目の血清検査の結果は異常値なし37例, 1項目陽性12例, 2項目陽性13例, 3項目以上陽性12例であった。陽性頻度の高いのはリウマチ因子, 抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, 高 γ -グロブリン血症などであった。

8) KCS

KCS なし48例, KCS 疑い8例, KCS 確実9例であった。

9) 合併自己免疫疾患

合併なし58例, 合併あり16例であり, 合併膠原病として最も多いのは慢性関節リウマチであり, 16例中11例であった。

2. 各種 SS 診断基準の適用結果

対象とした74例に対して、厚生省基準、コペンハーゲン基準、カリフォルニア基準、ギリシャ基準、ヨーロッパ基準を適用した結果は表1に示したとおりである。

SS 診断確実例を SS 診断陽性と考えると74例中の診断陽性率は厚生省基準で55.4%, コペンハーゲン基準33.8%, カリフォルニア基準12.2%, ギリシャ基準20.3%, ヨーロッパ

Table 1 Result of diagnosis (positive rate) by each classification criteria for Sjögren's syndrome (SS).

	厚生省 基準	コペンハー ゲン基準	カリフォル ニア基準	ギリシャ 基準	ヨーロッパ 基準
陰性例 (%)	21例 (28.4%)	49 (66.2%)	57 (77.0%)	1 (1.4%)	33 (44.6%)
疑い例 (%)	12 16.2%)	—	8 (10.8%)	58 (78.4%)	—
確実例 (%)	41 (55.4%)	25 (33.8%)	9 (12.2%)	15 (20.3%)	41 (55.4%)
1次性SS (%)		13 (17.6%)		12 (16.2%)	29 (39.2%)
2次性SS (%)		12 (16.2%)		3 (4.1%)	12 (16.2%)
合計	74例 (100%)	74 (100%)	74 (100%)	74 (100%)	74 (100%)

Table 2 Sensitivity and specificity of each clinical examination of classification criteria for SS of Japan.

	感 度		特 異 度	
	TP/TP+FN	%	TN/TN+FP	%
口腔乾燥自覚症状				
軽度以上	39/39+ 2	95.1	0/ 0+33	0
中等度以上	16/16+25	39.0	21/21+12	63.6
高度	7/ 7+34	17.1	32/32+ 1	97.0
口腔乾燥他覚症状				
軽度以上	41/41+ 0	100	1/ 1+32	3.0
中等度以上	17/17+24	41.5	28/28+ 5	84.8
高度	1/ 1+40	2.4	33/33+ 0	100
唾液分泌量（ガムテスト）				
年齢相当以上	38/38+ 3	92.7	10/23+10	30.3
軽度減少以上	31/31+10	75.6	22/22+11	66.7
中等度減少以上	24/24+17	58.5	28/28+ 5	84.8
高度減少	14/14+27	34.1	33/33+ 0	100
唾液腺シンチグラフィー				
軽度機能低下以上	37/37+ 4	90.2	10/10+23	30.3
中等度機能低下以上	29/29+12	70.7	28/28+ 5	84.8
高度機能低下以上	21/21+20	51.2	32/32+ 1	97.0
無機能状態	4/ 4+37	9.8	33/33+ 0	100
唾液腺造影撮影				
Stage I 以上	33/33+ 8	80.5	29/29+ 4	87.9
Stage II 以上	30/30+11	73.2	33/33+ 0	100
Stage III 以上	7/ 7+34	17.1	33/33+ 0	100
Stage IV	2/ 2+39	4.9	33/33+ 0	100
口唇腺生検				
Grade 1 以上	40/40+ 1	97.6	13/13+20	39.4
Grade 2 以上	38/38+ 3	92.7	28/28+ 5	84.8
Grade 3 以上	33/33+ 8	80.5	33/33+ 0	100
Grade 4	13/13+28	31.7	33/33+ 0	100
免疫血清学的検査				
1 項目以上	32/32+ 9	78.0	28/28+ 5	84.8
2 項目以上	25/25+16	61.0	33/33+ 0	100
3 項目以上	12/12+29	29.3	33/33+ 0	100
KCS				
疑い以上	21/12+20	51.2	28/28+ 5	84.8
確実	18/18+23	43.9	33/33+ 0	100
合併自己免疫 あり	12/12+29	29.3	29/29+ 4	87.9

基準55.4%であった。厚生省基準とヨーロッパ基準の陽性率は同じであり、一方最も陽性率の低いのはカリフォルニア基準であり、コペンハーゲン基準とギリシャ基準の陽性率はそれらの中間に位置していた。

コペンハーゲン基準、ギリシャ基準、ヨーロッパ基準は膠原病の合併のない1次性SSと合併のある2次性SSに区別されるが、1次性と2次性を比較するといずれの基準

においても1次性SSの方が多かった。

3. SS診断のための各種検査法の感度と特異度

9項目の検査法についてSS診断のための各検査法の感度と特異度を検討したが、各検査法での陽性とする基準をどこに置くかによって異なるので、各検査法の陽性基準を各段階に変化させて検討した。厚生省基準をはじめヨーロッパ基準まで各診断基準について測定したが、厚生省基準で

Table 3 Sensitivity and specificity of each clinical examination of various classification criteria for SS.

検査法	診断基準	厚生省基準		コペンハーゲン基準		カリフォルニア基準		ギリシャ基準		ヨーロッパ基準	
		感 度 %	特異度 %	感 度 %	特異度 %	感 度 %	特異度 %	感 度 %	特異度 %	感 度 %	特異度 %
口腔乾燥 自覚症状		95.1	0	96.0	2	100	3.1	100	3.4	95.1	0
口腔乾燥 他覚症状		100	3	100	2	100	1.5	100	1.7	100	3
唾液分泌量 (ガムテスト)		75.6	66.7	80	85.1	100	49.2	93.3	52.5	73.2	63.6
唾液腺シンチ グラフィー		90.2	30.3	100	28.6	100	21.5	93.3	22	95.1	36.3
唾液腺造影		73.2	100	80	79.6	100	67.7	86.7	71.2	68.3	93.9
口唇腺生検		80.5	100	76	71.4	88.9	92.3	86.7	100	73.2	90.9
免疫血清学的 検 査		78.0	84.8	84	67.3	100	56.9	73.3	55.9	80.5	87.9
KCS		43.9	100	68	98	88.9	84.6	66.7	86.4	58.5	93.9
合併自己免疫		29.3	87.9	48	91.8	33.3	80	20	78	29.3	87.9

の成績を表2に示す。

その結果、たとえば厚生省基準では唾液腺造影撮影で Stage II 以上の所見があるものは SS と診断されるが、この検査法で Stage II 以上の所見を陽性とするれば、この検査法の感度は73.2%であり、特異度は100%となっている。つまり厚生省基準で SS と診断される症例の73.2%がこの検査法のこの基準で同定され、またこの基準で合格した陽性症例は100%全て SS と確定診断されることを示している。

各診断基準によって各検査法での陽性と判定する基準は多少微妙に異なるので、このような条件を考慮に入れて、各種診断基準に対する各検査法のその陽性判定限界を加味した感度と特異度をまとめたものが表3である。

口腔乾燥自覚症状や他覚症状はいずれの診断基準においても感度は高いが、特異度は極めて低いことがわかる。唾液分泌量測定はコペンハーゲン基準では感度、特異度ともに80%以上と比較的高いが、カリフォルニア基準では特異度が49.2%と低かった。唾液腺シンチグラフィーは一般に感度は高いが特異度は低い。唾液腺造影撮影では感度、特異度とも概ね良好であり、口唇腺生検は9項目の検査法のなかで最も感度、特異度のバランスがとれており、かつその値も一般に比較的高いものであった。免疫血清学的検査はヨーロッパ基準や厚生省基準では比較的良好なバランスがとれており、また KCS ではカリフォルニア基準で感度、特異

度ともに良好であった。合併自己免疫疾患の有無は一般に感度は低く、特異度においては高いものであった。

4. 多変量解析による結果

1) 各診断基準における各種検査法の寄与率

各診断基準において診断は単一の検査法によって決定されるのではなく種々の検査法の結果の組合せによって診断することになる。そこで各診断基準で9項目の検査の診断決定に及ぼす寄与率を多変量解析の数量化理論2類によって検索した結果を図1に示す。

9項目の検査法をアイテムとし、検査結果の各段階を数量化し、分析した各アイテムのレンジの値を縦軸に示している。レンジの値が大きいほど寄与率が高いと考えることができる。厚生省基準では口唇腺生検が最もレンジが高く、コペンハーゲン基準では KCS、合併自己免疫の有無、口腔乾燥自覚症状が比較的レンジが高い。カリフォルニア基準では唾液腺造影撮影、口唇腺生検、免疫血清学的検査がレンジの値が高く、ギリシャ基準では口唇腺生検のみが著明に高かった。ヨーロッパ基準では口唇腺生検、次いで唾液腺造影撮影と KCS、その次に唾液腺シンチグラフィーであった。

2) 各診断基準の近親性の相関

次に9項目の検査法や診察項目が診断基準にそれぞれに寄与していることを前提に、これら5種類の診断基準の近親性の相関を多変量解析の数量化理論4類によって検討し、

Fig. 1 Result of multivariate analysis by mathematical quantification method II. The contribution rate of each clinical examination in each classification criteria. The columns are expressed in terms of range of each item.

Fig. 2 Result of multivariate analysis by mathematical quantification method IV. The result of correlation analysis of similarity of each classification criteria is illustrated as the distance of each item.

個体間の距離として表現した結果を図2に示す。

各診断基準が内容的に近似しているほど、個体間の両者の距離は短く、内容的に隔っているほど両者の距離は長くなって示されている。厚生省基準から考えると最も近い位置にあるのはヨーロッパ基準であり、逆に最もかけはなれた遠い位置にあるのはカリフォルニア基準であり、ギリシャ基準はカリフォルニア基準に次いで遠い位置であった。カリフォルニア基準からみると最も遠いのはヨーロッパ基準であり、次いで厚生省基準である。またコペンハーゲン基準は他の4者からちょうど中間的な位置にあることが示されている。従って5種の診断基準を直線的な位置に並べて相互の近親性を示すとすれば、順番としてはヨーロッパ基準、厚生省基準、コペンハーゲン基準、ギリシャ基準、カリフォルニア基準であることを示している。

考 察

SS の診断基準としてはわが国では1978年以来厚生省基準が広く使用されており、いわば定着しているということもできる。口腔乾燥症状という面からみると、歯科や口腔外科で診察する患者のなかには口腔乾燥の自覚やある程度 of 他覚的症状を有するものの、諸種の検査を行った結果、SS と診断される場合やまた SS の診断基準は満たさず、SS とは診断できない場合もある。後者の場合は一般には口腔乾燥症として考えられているのが実情であると思われる。眼乾燥についても眼科サイドにおいて同様な状況があり、単なるドライアイ（眼乾燥症）から SS と診断されるものまであり、SS の診断は口腔と眼の両者の乾燥程度を検査で組合せて判定することから複雑なものとなっている。一方内科的な自己免疫疾患としての膠原病患者のなかには SS 様の乾燥症状を合併することがあり、口腔や眼の検査の結果、SS 合併と診断される場合やまたは SS 合併は否定される場合など種々である。

一般に疾患の診断基準というのはたとえば特定のウイルス感染症などのように原因となるウイルスとその結果としての病変が明らかであるような場合には、そのウイルスが分離同定され、同時にそれに該当する臨床病変があれば診断は明解である。これに対して一般に原因が不明で、症候群といわれるごとく種々の症状の組合せから診断がなされる場合には一定の診断のための基準を設定し、その基準を満たしてはじめて診断されるようにするのは診断技術上やむをえないところであろう。その場合その診断の合格基準の線をどこで引くかは重要なポイントとなる。とくにシェーグレン症候群のように症状の発現と診断が専門の異なる他領域にまたがり、また難病や特定疾患など社会的または行政的問題もそれによって影響を受ける可能性のある場合は、

とりわけ学術的にみて何をもって SS と診断すべきかは重要な問題であると考えられる。

SS 診断のわが国の厚生省基準は自覚的乾燥症状の存在を前提としており、学問的な診断の基準が自覚症状によって左右されることへの批判が以前からされている^{11, 12)}。また1次性 SS と2次性 SS の区別のないこと、血清学的な自己抗体の有無を問題にしていないことなども問題点であると考えられている。これに対してコペンハーゲン基準は1次性と2次性の区別を明確にし、自覚症状は除外し、口腔と眼乾燥の判定基準も各3項目中2項目以上陽性とするなどいわば客観性を重視したものと考えられる。カリフォルニア基準とギリシャ基準ではともに口唇腺病理組織での陽性基準が focus score で2以上つまり Chisholm の Grade では Grade 4であることが条件となっており、いわば診断基準としてはきびしいものと考えられることができる¹²⁾。今回の自験例74例の検討でも陽性率はカリフォルニア基準で12.2%と最も低く、次いでギリシャ基準も20.3%と低いものであった。このことは多変量解析においても確認され、数量化理論4類の個体間の距離においてもカリフォルニア基準とギリシャ基準とは近い関係にあることを示していた。

ヨーロッパ基準は EC 諸国の共同研究の結果がまとめられたもので、時間的経過からみれば北欧のコペンハーゲン基準も南欧のギリシャ基準もヨーロッパ基準として改変包含されたとみることにもできる。ヨーロッパ基準では口腔も眼の乾燥の自覚症状も各3項目にまとめられ、3項目中1項目以上症状があれば症状ありと判定される。これらが診断のため6項目中2項目を形成し、6項目中4項目以上あれば SS 確実例とされるのでヨーロッパ基準は比較的ゆるやかな自覚症状をも考慮した診断基準といえることができる^{13, 14)}。今回の74例でも陽性率は厚生省基準と同じく55.4%であった。多変量解析で数量化理論4類の結果も厚生省基準と近い関係にあることを示したが、SS 基準として最もきびしいカリフォルニア基準からみると最も遠い位置にあるのはヨーロッパ基準であったので、ヨーロッパ基準がなかでは最も容易なやさしい基準で、次いで厚生省基準であることが示されたと考えられる。

自覚症状というのは検査法の感度と特異度で検討した結果ではどの診断基準においても感度としては95%以上と高いのであるが、特異度としては極めて低く、乾燥自覚症状の存在だけでは SS 以外の疾患を含んでしまうことを示していた。このことから自覚症状の存在は SS 診断基準の条件から除外した方がよいとも考えられるが、多変量解析で数量化理論2類の結果は図1にみるごとく、自覚症状の有無は問題にしていないコペンハーゲン基準において自

覚症状の寄与率がかえってかなり高いことが示された。これはコペンハーゲン基準の口腔乾燥の条件となる唾液量、口唇腺生検、唾液腺シンチの3項中2項以上陽性という条件が口腔乾燥自覚と連動しており、結果的に自覚症状の寄与率が高くなっているものと推測される。

9項目の検査法および診察項目のなかではどの診断基準においても感度、特異度ともにおしなべて高いのは口唇腺生検であり、次いで唾液腺造影撮影であった。唾液腺シンチは比較的侵襲的であり、定量的判定も可能性があることから、近年有用視されてはいるが、感度は高いものの特異度については生検や造影にくらべるとかなり低いものであった。生検の寄与率が極めて高いのはギリシャ基準であり、図1にみるごとくギリシャ基準では生検の結果がその判定を大きく左右すると思われる。カリフォルニア基準は最も厳格な基準ながら、寄与する条件は単一ではなく造影、生検、免疫血清が比較的影響が強いことが考えられる。

国際的な診断の統一性の観点から、各診断基準の相違も議論があり¹¹⁻¹⁵⁾、また近年わが国の厚生省基準についても国際性を考慮に入れて改訂試案の試み¹⁶⁾もあるが、改訂にあたっては以上考察したような諸点を視野に入れて慎重に進めていくことが大切であると思われる。

結 論

口腔乾燥の自覚および他覚症状を有し、SS 診断のための各種検査を行った74例を対象として、SS 診断基準の比較検討を行った。その結果、SS 診断の陽性率は厚生省基準とヨーロッパ基準で最も高く、コペンハーゲン基準がこれに次ぎ、ギリシャ基準で低く、最も低いのはカリフォルニア基準であった。多変量解析の結果からこれら5種のSS 診断基準の条件の容易性から厳格性までの序列を考えると、ヨーロッパ基準、厚生省基準、コペンハーゲン基準、ギリシャ基準、カリフォルニア基準の順序であった。

検査法の感度と特異度をみると両者ともに高く、従ってSS 診断のために精度の高い検査法と考えられるのは口唇腺生検であり、唾液腺造影撮影も比較的良好と思われた。

文 献

- 1) 藤林孝司, 後藤 聡, 榎本昭二: シェーグレン病および口腔乾燥症に対する薬物療法 日口外誌 35: 2420-2438, 1989.
- 2) Rubin, P. and Holt, J.F.: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. Am J Roentgenol 77: 575-598, 1957.
- 3) Chisholm, D. and Mason, D.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol 21: 656-660, 1968.
- 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年度研究業績集: 6-6, 1978.
- 5) Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J.U. et al: The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 61 (Suppl): 19-21, 1986.
- 6) Fox, R.I., Robinson, C.A., Curd, J.G. et al: Sjögren's syndrome, proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 29: 577-585, 1986.
- 7) Skopouli, F.N., Drosos, A.A., Papaioannou, T. et al: Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 61 (Suppl): 22-25, 1986.
- 8) Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H.M. et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome, Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 36: 340-347, 1993.
- 9) Dawson-Saunders, B. and Trapp, R.G.: 第7章診断方法の評価, 森田茂穂監訳: 医学統計データを読む, 第1版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 1994, pp. 127-142.
- 10) 長谷川勝也: 第5章数量化理論, 石原辰雄, 長谷川勝也, 川口輝久著: Lotus 1-2-3 活用多変量解析, 初版, 共立出版, 東京, 1992, pp. 169-225.
- 11) Manthorpe, R., Jacobsson, L. and Manthorpe, T.: Overview of classification criteria for Sjögren's syndrome. Homma, M., Sugai, S. Tojo, T. et al: Sjögren's syndrome, state of the art, Proceedings of the 4th International Symposium, Tokyo, Japan, August 11-13, 1993. Kugler Publications, Amsterdam, 1994. pp.69-72.
- 12) 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.
- 13) 宮脇昌二, 西山 進: シェーグレン症候群の診断基準—厚生省基準(1977年)とヨーロッパ基準(1993年)の感度と特異性の検討—. 日本臨床 53: 2371-2375, 1995.
- 14) 藤林孝司: シェーグレン症候群—その診断基準を中心に—. 歯科ジャーナル 40: 829-837, 1994.
- 15) Oxholm, P. and Asmussen, K.: Classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: present status and a new proposal. Clinical Rheumatol. 14 (Suppl. 1): 3-7, 1995.
- 16) 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之ほか: シェーグレン症候群診断基準の改訂試案. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成7年度研究業績. 頁未定, 1996 (発行予定)

別刷請求先: 藤林孝司 〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 口腔外科学講座

Comparative Study on Various Classification Criteria of Sjögren's Syndrome

Takashi FUJIBAYASHI, Satoshi GOTOH, Hiroaki MORITA,
Kozue MEGURO* and Shoji ENOMOTO*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo University

School of Medicine (Chief: Prof. Takashi FUJIBAYASHI)

**Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,*

Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shoji ENOMOTO)

J. Jpn. Oral Muc. Membr. 2 : 60~68, 1996

Abstract: Comparative studies on several diagnostic classification criteria for Sjögren's syndrome were performed on seventy-four patients complaining of dry mouth as either subjective or objective symptom. Japanese criteria by the Ministry of Health and Welfare, Copenhagen criteria, California criteria, Greek criteria and European criteria were used.

The positive rate in the diagnosis of Sjögren's syndrome was highest in Japanese criteria and European criteria, indicating 55.4% and lowest in California criteria showing 12.2%. As for sensitivity and specificity of clinical examinations, lip biopsy showed generally high accuracy in both sensitivity and specificity with various criteria, and was followed by sialography.

The result of multivariate analysis revealed that European criteria and Japanese criteria were the easiest criteria and were followed sequentially by Copenhagen criteria, Greek criteria, California criteria, which was considered as the most severe criteria.

Key words: Sjögren's syndrome, classification criteria, sensitivity, specificity, multivariate analysis

Reprint requests to Takashi FUJIBAYASHI, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-02, Japan.

[Received April 21, 1996 : Accepted May 8, 1996]