特集 眼と全身性疾患 —眼科医の立場から—

順天堂医学 45 (3)
p. 329~335 (1999)

シェーグレン症候群**

Sjögren's syndrome

中 安 清 夫*

Kiyoo NAKAYASU

眼科的疾患を合併する膠原病には様々なものがある。そのなかで最も患者数の多い疾患は、Sjögren症候群である。特に近年、〈ドライアイ〉という概念が一般にも普及し、Sjögren症候群と診断される症例も増加しているように思われる。そこで今回は、膠原病のなかでもSjögren症候群にまとをしぼって、眼科医の立場から、本症候群の概念・臨床症状・眼科的検査・血清学的検査・病理学的所見と病因・診断基準・治療について記述した。特に、眼科医以外の臨床医にとって、非常になじみの薄い眼科的検査については、詳細に説明した。Sjögren症候群の患者に対して、眼科医が日頃どのような検査を行い、どのように対応しているのか、少しでもご理解頂ければ幸いである。

キーワード：シェーグレン症候群，膠原病，ドライアイ，涙液，シルマーテスト

Key words : Sjögren's syndrome, collagen disease, dry eye, tear film, schirmer test

概 念

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、全身の乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患である。病態は、涙腺・唾液腺などの外分泌腺の系統的慢性炎症疾患であり、しばしば慢性関節リウマチ (RA) など他の膠原病を合併する。

本症候群は、1933年スウェーデンの眼科医であるHenrik Sjögrenによって、原因不明の乾性角結膜炎 (Keratoconjunctivitis sicca) を有する19症例として報告されたのが初めてである¹⁾。この19症例は、全例女性で、9例に口腔乾燥症を、2例に耳下腺腫脹を、13例にRAを合併していた。

その後、RAのみでなく、全身性エリテマトーデス (SLE)・全身性硬化症・多発性筋炎・慢性甲状腺炎 (橋本病) などの膠原病との合併例が報告されている。一方、乾燥症状のみで全身合併症を全く伴わない症例も多数報告され、これらを一次性または原発性SS (primary SS) と呼び、他の膠原病を合併するものを二次性あるいは続発性SS (secondary SS) と呼ぶこともある。

近年、〈ドライアイ〉という疾患名または病態名が一般にも普及しつつある。しかし、ドライアイの診断基準としてはいまだに確固たるものはない。従って、本症候群とドライアイとの関係もあいまいである。しかし、一般には本症候群は、ドライアイのなかでも涙液分泌が高度に障害された症例、ドライアイの重症例と考えられている。

* 順天堂大学医学部眼科学講座助教授

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第289回順天堂医学会学術集会 [May 20, 1999 開催]
[Nov. 8, 1999 原稿受領]

臨床症状

一次（原発）性SSの患者には、圧倒的に40～50歳代の女性が多い。男女比は約1：9である。一次性と二次性の比率は約1：1で、両者の臨床症状に基本的な差はない。臨床症状は腺症状と腺外症状に大別される（表-1）。腺症状は慢性外分泌腺炎による症状で、ドライアイ（眼乾燥）・ドライマウス（口腔乾燥）・ドライノーズ（鼻腔乾燥）・ドライスキン（皮膚乾燥）・ドライバジャイナ（腔乾燥）・気管（支）乾燥・消化管乾燥などがある。このうち、眼科領域の症状としては、涙液分泌減少に伴う眼乾燥感・異物感・眼痛・充血・眼脂・羞明などがある。また、軽症例では、眼が疲れやすい、不快感などの眼精疲労様症状を自覚することが多い。他覚所見は、結膜の浮腫・充血、点状表層角膜症、糸状角膜炎などを認める。

表-1 Sjögren症候群の臨床症状

臨床症状

腺症状・・・慢性外分泌腺炎による

ドライアイ（眼乾燥）
ドライマウス（口腔乾燥）
ドライノーズ（鼻腔乾燥）
ドライスキン（皮膚乾燥）
ドライバジャイナ（腔乾燥）
慢性肺炎
慢性胃炎
慢性気管支炎

腺外症状

リンパ節腫脹、脾腫、慢性肝炎
高γグロブリン血症性紫斑病、間質性肺炎
腎尿細管性アシドーシス、レイノー現象、
多関節炎

RAの合併する二次性SSは重症例が多く、上強膜炎・強膜炎・辺縁部角膜潰瘍・角膜穿孔・虹彩炎などを認めることもある。

眼科的検査

SSに対する眼科的検査法は、涙液の貯留量や分泌能を測定する方法と角結膜上皮の障害を観察する方法に分けることができる。

1. シルマーテストⅠ法（図-1）

涙液量の測定法として極めて簡便であり、最も頻用されている方法である。この方法には点眼麻酔薬を使用せず、開瞼したままで行う原法と、麻酔薬（ベノキシール®）を点眼して行う変法とがある。いずれも、シルマー試験紙（昭和薬品）の一端から5mm部分に折り目をつけ、下眼瞼の外側3分の1付近にかける。両者ともに測定時間は5分間である。原法は、涙液の基礎分泌とともに反射性分泌も反映しており、涙液貯留量と刺激に対する涙腺分泌機能の両者を見ていると考えられる。変法は主に基礎分泌を反映しているが、点眼麻酔で除ききれないシルマー試験紙による反射性分泌もわずかながら影響を与えている。両者ともに結果の再現性が悪い。特に原法では、反射性分泌の影響が強く、測定誤差は一層大きくなる²⁾。そのため最近では、点眼麻酔を行う変法が主流になっている。結果の評価は、10mm以上が正常、5～10mmではドライアイ疑い、5mm以下になると明らかなドライアイと診断される。また、原法に

図-1 シルマーテストⅠ法

図-2 シルマーテストⅡ法

比べ変法の結果は、約40%減少するとされている。

2. シルマーテストⅡ法（鼻刺激シルマーテスト）

鼻腔粘膜を綿棒で刺激しながらシルマーテストを施行する³⁾。反射性涙液分泌、すなわち、涙腺の分泌機能を測定する方法である。実際には、鼻腔内にペビー綿棒（ジョンソン&ジョンソン）を図-2のように挿入し、10秒間綿棒を鼻腔内でゆっくり動かした後、シルマーテストⅠ法（原法）を行う。シェーグレン症候群のように涙腺組織が破壊された重症ドライアイでは、10mm以下に低下する。

3. 綿糸法

綿糸法は、濾紙の代わりにフェノールレッドで染色した綿糸を用いる方法である⁴⁾。通常点眼麻酔なしで、シルマーテストⅠ法と同様に綿糸の一端から長さ5mm部分を折り曲げ、下眼瞼に外側3分の1に入れ込む（図-3）。測定時間は15秒間と短く、涙液が染み込んだ部分のフェノールレッドが黄色から赤色に変色するので測定評価が容易である。試験中の刺激が少なく、反射性の分泌はほとんど無いと考えられ、基礎分泌時の涙液貯留量を反映している。測定時間が短く刺激が無く、患者への負担が少ないなどの長所があるものの、シルマーテスト同様この方法も再現性に乏しい。結果の評価は、20mm以上が正常、10～20mmは涙液分泌減少疑い、10mm以下では明らかな涙液分泌減少と診断される。

4. 涙液クリアランス

涙液のクリアランスとは、涙の浄化能のことで

図-3 綿糸法

ある。涙液循環の良し悪しを示すとも言える。方法は0.5%フルオレセイン液10 μ lを結膜囊に入れ、5分後のフルオレセイン濃度を比色基準紙（図-4）と比較して稀釈倍率を測定する方法である⁵⁾。正常では8倍以上、異常値は4倍以下である。涙液の分泌量・蒸発量・排出量などが関与している。涙液分泌機能が低下している場合でも、涙道閉鎖や狭窄があって排出量が低下していれば、シルマーテストは正常となる。しかし、本法ではこのような場合でも異常値を示す。シルマーテストと同時に行って、両者の結果を比較することでより確実な診断が可能となる。

5. 涙三角（ティアメニスカス）

下眼瞼縁と角膜表面との間に貯留している涙液を涙三角といい、その高さを観察する。細隙灯顕微鏡のみで観察可能であり、非常に手軽であるが、観察をより容易にするために涙液をフルオレセインで染色し、ブルーフィルターを通して行うこともある（図-5）。この場合にはフルオレセイン液による刺激のため反射性分泌が亢進している可能性を考慮に入れる必要がある。正常者のメニスカスは0.1～0.2mmで、涙液量の少ない場合には、それより低くなる。

図-4 涙液クリアランス測定用比色基準紙

6. 涙液層破綻時間（BUT：break-up time）

開瞼後、涙液層ににじみが出現するまでの時間が涙液破綻時間（BUT）である。涙液をフルオレセインにて染色し、瞬目を2～3度した後、開瞼を継続させ、ブルーフィルターを通して、涙液がにじむ（破綻する）（図-6）までの時間を測定する。開瞼後5秒以内に破綻する場合はドライアイと診断される。正常者では10秒以上である。主に涙液量とムチン層の状態を反映していると考えられている。また、角膜最表層上皮の状態、たとえば角化や結膜上皮の侵入、点状表層角膜症、表面の凹凸などにも影響される。

7. インプレッションサイトロジー

インプレッションサイトロジーは、結膜上皮表面にセルロースアセテートを素材としたミリポアフィルター（ $0.22\mu m\phi$ ）をはりつけ、結膜上皮の表層細胞をフィルター上に採取し（図-7）、Pe-

riodic acid Schiff（PAS）染色やヘマトキシリン染色を行って観察する。ムチン産生細胞であるゴブレット細胞はPASで赤染される。また、上皮細胞の角化・異形成などが観察可能である。また、免疫組織化学的染色にも応用可能である。実際の検査時には点眼麻酔後、結膜上の涙液をできるだけ除去し、ミリポアフィルター（約 $3\times 5mm$ ）の rough surface を結膜表面に圧迫しながらはりつける。フィルターが結膜上皮に十分付着しているのを確認しながら、鑷子にて引き剥がす。ヘマトキシリンエオジン染色、PAS染色など必要に応じた染色を行う。染色後キシレンにて白色フィルターを透明化した後、封入し光学顕微鏡で観察する。

8. フルオレセイン染色

角膜上皮細胞の障害を観察するのに有用である。角膜上皮の欠損部分が細胞単位で染色される。軽症のドライアイでは、瞼裂部に一致した角膜上

図-5 涙三角（涙液メニスカス）

図-7 インプレッションサイトロジー

図-6 涙液層破綻時間（BUT）：
測定時の涙液層のにじみ

図-8 角膜上皮のフルオレセイン染色

皮のみが障害されフルオレセインに染色されるが、重症になるにつれ上皮障害は角膜下方へ、さらに上方へと拡がる(図-8)。ドライアイ研究会によるドライアイ診断基準(1995)では角膜を上・中・下に3分割し、それぞれの領域にフルオレセイン染色が観察されれば1点、無ければ0点とし、合計3点満点で1点以上が陽性としている。フルオレセイン染色は、点状の表層角膜障害のみならず角膜上皮が面状に欠損した場合、さらに病変が実質に及んだ角膜潰瘍の病変領域を明瞭に表すことができる。さらに染色後、やや時間をおいて角膜実質や前房内に移行した染色液を観察すれば、角膜上皮層や角膜全層のバリア機能を推測することが可能である。

9. ローズベンガル染色

ローズベンガル液は、従来変性または壊死した上皮細胞やムチン索状物を染色すると考えられていた。しかし、近年ローズベンガル液はムチンに被覆されていない正常角結膜上皮細胞に対しても染色性があることが明らかとなり、角結膜上皮が産生しているであろう膜結合型ムチンの欠損細胞の評価に有用であると考えられるようになった(図-9)。さらに染色された細胞が障害を受ける、すなわち、細胞毒性を有することも報告された。従って、臨床的に用いられるローズベンガル液は、可能な限り低濃度であるべきであるが、染色後すみやかに観察し、その後すぐに洗眼し染色液を洗い流す必要がある。われわれは1%のローズベンガル液を硝子棒の先につけて点眼し、点眼量をで

きるだけ少なくしている。また観察後は生理食塩水を必ず点眼している。また、刺激性が強いため、検査前に点眼麻酔をするべきである。ローズベンガル染色のスコア化にはいくつかの方法がある。その1つはvan Bijsterveldのスコアで、角結膜を耳側結膜・角膜・鼻側結膜の3ヵ所に分け、それぞれの領域で0～3点の点数をつけ合計9点満点で、3点以上を異常としている。

血清学的検査

種々の自己抗体が出現する。リウマチ因子・抗核抗体・抗DNA抗体・LE細胞・抗甲状腺抗体・抗唾液腺抗体・抗Sjögren症候群(SS)-A/Ro抗体・抗Sjögren症候群(SS)-B/La抗体などが陽性となる。このうち抗SS-A/Ro抗体は、SS患者の50～80%に陽性と、高率に出現する。しかし特異性はそれ程高くない。逆に抗SS-B/La抗体の陽性率は、5～40%と低い。特異性はかなり高い。抗核抗体はSS患者の約80%に陽性となり、陰性の場合SSは否定的である。また、リウマチ因子も60～90%に陽性を示すが、SSの診断的意味は低い。その他、時に高 γ グロブリン血症を認めることもある。

病理学的所見と病因

涙液や唾液腺には、リンパ球の浸潤、リンパ濾胞の形成と腺房の萎縮、腺細胞の破壊像などが観察される(図-10)。また、腺小葉間の結合組織は増殖していることが多い。このうちSSに比較的特異的な所見は、リンパ球の浸潤像であり、その他の所見は腺組織の非特異的な慢性炎症像である。

SSの病因に関し、その詳細はいまだに不明であるが、遺伝的素因・環境要因などいくつかの病因論が議論されている。遺伝的素因については、HLAクラスⅡ領域遺伝子のDQ β 1やHLAクラスⅢ領域遺伝子のC4AQ0が、SS患者に発現していることが見出され、遺伝的素因の関与が示唆され

図-9 結膜上皮のローズベンガル染色

ている。

また、SSが女性に多いことから、エストロゲン・プロラクチンなどの性ホルモンが注目されている。これらの性ホルモンは、種々の細胞が産生するサイトカイン量を調節していることが知られているが、SS患者の涙腺では、IL-1 β ・IL-6・TNF- β ・IFN- γ などのサイトカインが過剰に産生されており、SSの発症に性ホルモンの関与が疑われている。

さらに、環境因子として近年最も注目されているのが、Epstein Barr Virus：(EBV)の感染・再活性化である。EBVは、潜伏感染の非常に多い普遍的なウィルスであることから、SSの病因として疑問視する考えもあるが、EBVの関与を示唆する傍証も多数示されている。

図-10 主涙腺の病理所見

リンパ球の浸潤、腺房の腺細胞の破壊像を認める。
H.E.染色、 $\times 50$

診断基準

本邦において最も良く使用されている診断基準は、1977年に厚生省シェーグレン病調査研究班の作製した『シェーグレン病診断基準』である(表-2)。この診断基準では、原因不明の乾燥症状があり、1)原因不明の乾燥性角結膜炎を認めること、2)涙腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見を認めること、3)唾液腺管造影に特異的な異常所見を認めること、の3項目のうち、1項目以上が認められた場合を確実例としている。この診断基準は、注釈や参考が多い点、乾燥症状の自覚症状に重点が置かれている点、眼所見の取り方が複雑で眼科医以外には理解し難い点、合併する他の膠原病に関する記載がない点、自己抗体検査に対する評価がない点、などの問題点も指摘されている。

欧米における診断基準には、1986年の『コペンハーゲン診断基準』や『Foxによる診断基準』、1993年の『ヨーロッパ診断基準』などが発表されている。

治療

SSの病因が明らかにされていない現在、原因療法は不可能である。従って眼科領域におけるSSの治療法は、涙液分泌量の減少、貯留量の低

表-2 厚生省による『シェーグレン病診断基準』(1977)

Sjögren症候群厚生省診断基準

確実例

原因不明の乾燥症状があり

- 1)原因不明の乾燥性角結膜炎を認めること*
- 2)涙腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見を認めること**
- 3)唾液腺管造影に特異的な異常所見を認めること***

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

疑い例

原因不明の乾燥症状があり

- 1)原因不明の乾燥性角結膜炎が疑われること****
- 2)唾液腺分泌機能低下(ガムテストが10分間10ml以下)を認めること
- 3)反復性または慢性に経過し、ほかに原因を求めえない唾液腺腫脹

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

*：ローズベンガル試験(++)以上でかつSchirmer試験10mm以下、または蛍光色素試験(+)を認めること

**：小葉内導管周囲に50個以上の単核細胞の浸潤が同一小葉内に少なくとも1カ所以上認められること

***：直径1mm以上の大小不同の点状、斑状陰影が腺内にびまん性に認められること

****：ローズベンガル試験(+)でかつSchirmer試験10mm以下、または蛍光色素試験(+)を認めること

備考：乾燥性角結膜炎の検査法

a)Schirmerテスト(第1法)：Whatman No.41濾紙35 $\times$ 5mm使用、下眼瞼耳側に5分間かける、開眼瞼、瞬目自由

b)蛍光色素試験：2%フルオレスチン点眼後、生理食塩水を点眼し細隙灯顕微鏡で検査

1)びまん性表層角膜炎 2)点状表層角膜炎 3)糸状角膜炎のいずれを認めても本テスト(+)とする

c)ローズベンガル試験：1%ローズベンガル液点眼後、生理食塩水を点眼し、細隙灯顕微鏡で検査(-)染色されず、(+)瞼裂部のみ染色、(++)瞼裂部およびそれより下方の球結膜の染色、(+++)上方球結膜までの染色

表-3 Sjögren症候群の眼科的治療

治療

- 涙液の補給
防腐剤無添加人工涙液の頻回点眼 (10回/日)
- 涙液蒸発・排出の防止
 - ・ 涙点プラグ
 - ・ 涙点閉鎖
 - ・ ドライアイ眼鏡
- 角膜創傷治癒促進
 - ・ 自己血清点眼
 - ・ ヒアルロン酸 (ヒアレインミニ®) 点眼
 - ・ ソフトコンタクトレンズ装用
- 感染症予防
 - ・ 抗菌剤、抗生物質点眼 (最小限)

図-11 涙点プラグと装着装置

下に対する補給と、それによって発症する角結膜障害に対する対処法の2つに分けられる (表-3)。

涙液分泌量の低下に対する治療法として、まず人工涙液の点眼が挙げられる。乾燥感を自覚する毎に点眼するため、頻回点眼にならざるを得ない。従って、防腐剤の添加されていない人工涙液が良い。近年、1回毎に使い捨てる防腐剤無添加のデイスポーザブル人工涙液点眼剤が数種類市販されている。また、涙液の蒸発や排出をできる限り少なくするために、ドライアイ眼鏡の装用や、涙点プラグの挿入 (図-11)、さらには涙点閉鎖術などが行われている。また、障害を受けた角結膜上皮の創傷治癒促進のために、自己血清やヒアルロン酸製剤などの点眼、ソフトコンタクトレンズのメディカルユースなどが試みられている。上皮障害からの感染を予防するために抗生物質・抗菌剤の点眼も処方される。また、RA合併例で強膜炎・角膜辺縁部潰瘍などを併発した症例に対しては、ステロイド、シクロスポリンAなどの投与も併用される。

ドライアイ以外の乾燥症、腺外症状に対する治療法については、他の成書を参照していただきたい。

文 献

- 1) Sjögren H : Zur Kenntniss der keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol, 1993 ; Suppl II : 1~151.
- 2) Wright JC, *et al.* : A review of the Schirmer test for tear production. Arch Ophthalmol, 1962 ; **67** : 564~565.
- 3) Tsubota K : The importance of the Schirmer test with nasal stimulation (letter). Am J Ophthalmol, 1991 ; **111** : 106~108.
- 4) Hamano T, *et al.* : Tear secretion test. J Jpn Contact Lens Soc., 1982 ; **24** : 103~107.
- 5) 小野眞央, 他 : 涙液クリアランステスト. 臨眼, 1991 ; **45** : 1143~1147.