

シェーグレン症候群自験 216 例における 自己抗体と臨床像の検討

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

嶋 宏子, 池田祐貴子

藤本 隆, 土肥和紘, 石川兵衛

CLINICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES IN RELATION TO AUTOANTIBODIES IN 216 PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

HIROKO SHIMA, YUKIKO IKEDA,

TAKASHI FUJIMOTO, KAZUHIRO DOHI and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 22, 1992

Summary : This study aimed to ascertain the correlation between clinical symptoms and serological abnormalities in patients with Sjögren's syndrome (SS), and to make a comparison between the criteria advocated by Fox et al. (Fox's criteria) with those established by the SS study Group of The Ministry of Health and Welfare (Japanese criteria).

The subjects enrolled in this study were 216 patients diagnosed as having SS according to Japanese criteria. Autoantibodies determined in this study were antinuclear antibody (ANA), anti SS-A/Ro antibody, and anti SS-B/La antibody. ANA was detected by indirect immunofluorescence staining method. Anti SS-A/Ro antibody and anti SS-B/La antibody were detected by double immunodiffusion method.

ANA was positive in 51.0% of all SS patients, in 40.6% of primary SS, and in 57.1% of secondary SS, respectively. Anti SS-B/La antibody was positive in 16.4% of all SS patients, in 13.8% of primary SS, and in 22.9% of secondary SS, respectively. The patients who exhibited xerophthalmia and/or xerostomia as initial symptoms showed significantly higher incidence of anti SS-A/Ro antibody than the cases which demonstrated other initial symptoms. Those cases which demonstrated a focus score of 1 or greater in histological changes of the salivary gland showed significantly higher incidence of positive ANA than cases with a focus score of less than 1.

These results indicate that the Fox's criteria are more specific for xerophthalmia and/or xerostomia than Japanese criteria, but Japanese criteria are more specific for the histological changes of the salivary gland than Fox's criteria.

Index Terms

antinuclear antibody, anti SS-A/Ro antibody, anti SS-B/La antibody, Sjögren's syndrome

緒 言

シェーグレン症候群(以下, SS)は, 涙腺や唾液腺などの外分泌腺に慢性炎症性病変を示す自己免疫疾患であり, 涙液や唾液の分泌低下をはじめとする種々の臨床症状を呈することで知られている. 本邦では1977年に厚生省シェーグレン病調査研究班によって診断基準(以下, 厚生省診断基準)¹⁾が作成されたが, 国外においては1986年にFox ら²⁾により新しい診断基準が提唱されている. 今回著者らは, SSの臨床症状と自己抗体の関連について調査し, 厚生省診断基準とFox らの診断基準を比較したので報告する.

対象と方法

1. 対象

対象は, 昭和56年から平成2年までの期間に奈良県立医科大学付属病院第1内科外来を受診した患者中, 厚生省診断基準¹⁾からSS 確定例と診断された原発性SS 150例と二次性SS 66例の計216例である. 対象の性別は女性193例, 男性23例, 年齢は14から79歳である. なお, 今回の対象216例中, Fox らの診断基準を満たす症例は, 原発性SS 77例, 二次性SS 60例の計133例であった(Fig. 1).

2. 測定項目

抗核抗体は間接蛍光抗体法, 抗SS-A/Ro抗体と抗SS-B/La抗体はMBL社のENA-2テストを用いる二重免疫拡散法で測定した.

成 績

1. 二次性SSの基礎疾患

二次性SS 66例の基礎疾患の内訳は, 慢性関節リウマチ 25例, 全身性エリテマトーデス 25例, 多発性筋炎あるいは皮膚筋炎 6例, 強皮症 3例, 結節性多発動脈炎 1例, 混合性結合織病 4例および重複症候群 2例である.

2. SSの合併症

主要合併症は, 尿細管性アシドーシス 78例(36.1%), 慢性甲状腺炎 48例(22.2%), 胆汁うっ滞型肝硬変 8例(3.7%), 高 γ -グロブリン血症性紫斑病 4例(1.9%), および悪性リンパ腫 2例(0.9%)であった.

3. 自己抗体陽性率

厚生省診断基準を満たす症例とFox らの診断基準を満たす症例における抗核抗体, 抗SS-A/Ro抗体および抗SS-B/La抗体の陽性率を調査した(Fig. 2).

抗核抗体: 抗核抗体は, 厚生省診断基準を満たす202例中103例(50.9%), Fox らの診断基準を満たす137例中103例(75.2%)で検出された. 厚生省診断基準を満たす症例についての原発性と二次性の比較では, 二次性の抗核抗体陽性率は, 73.4%(64例中47例)であり, 原発

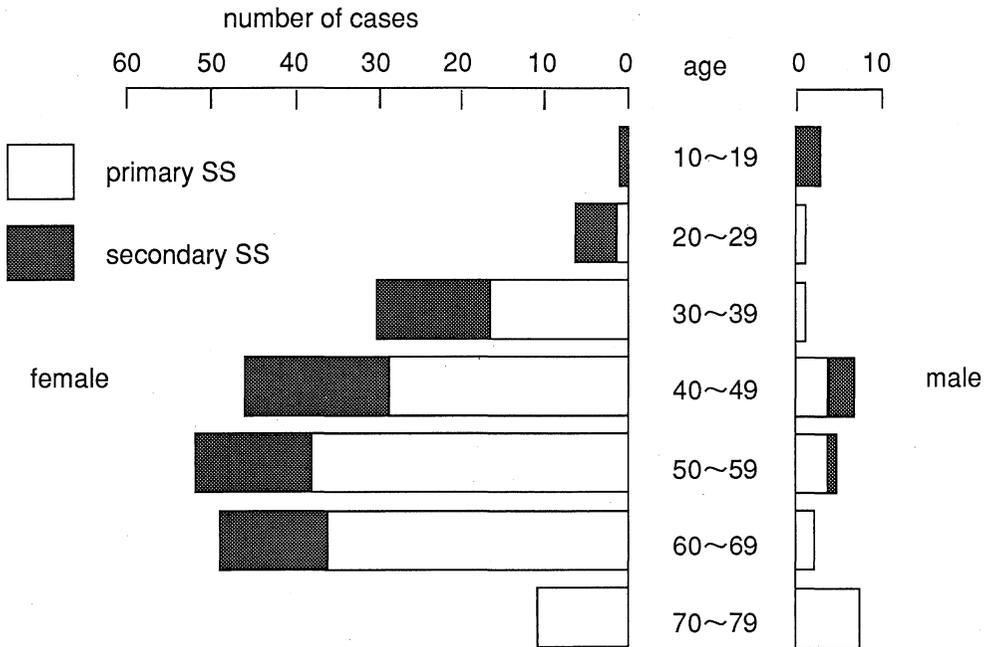


Fig. 1. Age and sex distribution of the 216 patients.

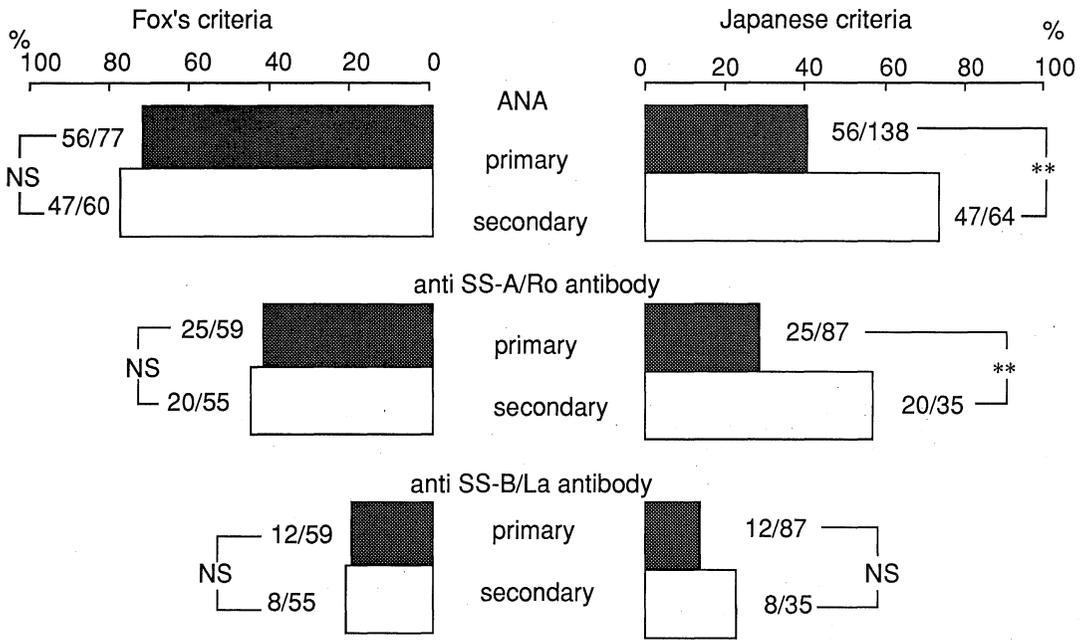


Fig. 2. Positive ratio of each autoantibodies.

性での 40.5% (138 例中 56 例) に比して有意に高かった ($p < 0.01$).

抗 SS-A/Ro 抗体：抗 SS-A/Ro 抗体は、厚生省診断基準を満たす 122 例中 45 例 (36.9%)、Fox らの診断基準を満たす 114 例中 45 例 (39.5%) で検出された。厚生省診断基準を満たす症例についての原発性と二次性の比較では、二次性の抗 SS-A/Ro 抗体陽性率は、57.1% (35 例中 20 例) であり、原発性の 28.7% (87 例中 25 例) に比して有意に高かった ($p < 0.01$).

抗 SS-B/La 抗体：抗 SS-B/La 抗体は、厚生省診断基準を満たす 122 例中 20 例 (16.4%)、Fox らの診断基準を満たす 114 例中 20 例 (17.5%) に検出された。厚生省診断基準を満たす症例についての原発性と二次性の比較では、二次性の抗 SS-B/La 抗体陽性率は、14.5% (55 例中 8 例) であり、原発性の 20.3% (59 例中 12 例) と差を示さなかった。

4. 初発症状と自己抗体

対象全例における初発症状については、口内乾燥症状が 57 例 (26.4%) の最も高頻度であり、ついで関節症状 45 例 (20.8%)、眼球乾燥症状 43 例 (19.9%) やレイノー症状 19 例 (8.8%) などであった。

つぎに乾燥症状を初発症状とした例と、それ以外の症状で発症した例に分けて乾燥症状と自己抗体の関連を調査した (Fig. 3)。

抗核抗体：厚生省診断基準を満たす症例では、抗核抗体陽性率は、乾燥症状を初発症状とした症例が 37.4% (99 例中 37 例)、それ以外の症状で発症した症例が 38.8% (49 例中 19 例) であり、両群間に差を示さなかった。Fox らの診断基準を満たす症例についても、抗核抗体陽性率は、乾燥症状を初発症状とした症例が 72.5% (51 例中 37 例)、それ以外の症状で発症した症例が 80.8% (26 例中 21 例) であり、両群間に差を示さなかった。つまり、初発症状と抗核抗体陽性率の間に認められた関係は、診断基準が異なっても変化しなかったことになる。

抗 SS-A/Ro 抗体：厚生省診断基準を満たす症例では、乾燥症状を初発症状とした症例の抗 SS-A/Ro 抗体陽性率は、33.4% (62 例中 21 例) であり、それ以外の症状で発症した症例の 16.0% (25 例中 4 例) に比して有意に高かった ($p < 0.05$)。Fox らの診断基準を満たす症例では、乾燥症状を初発症状とした症例の抗 SS-A/Ro 抗体陽性率は、58.3% (36 例中 21 例) であり、それ以外の症状で発症した症例の 43.5% (23 例中 10 例) に比して有意に高かった ($p < 0.05$)。つまり、乾燥症状を初発症状とした症例は、それ以外の症状で発症した症例に比して抗 SS-A/Ro 抗体の出現頻度が高かったことになる。しかも、乾燥症状と抗 SS-A/Ro 抗体陽性率の間に認められた関係は、診断基準が異なっても変化しなかった。

抗 SS-B/La 抗体：厚生省診断基準を満たす症例で

は、乾燥症状を初発症状とした症例の抗 SS-B/La 抗体陽性率は、12.9 % (62 例中 8 例)、それ以外の症状で発症した症例が 16.0 % (25 例中 4 例)であり、両者間に差を示さなかった。Fox らの診断基準を満たす症例では、乾燥症状を初発症状とした症例の抗 SS-B/La 抗体陽性率は、22.2 % (36 例中 8 例)であり、それ以外の症状で発

症した症例 0 % (23 例中 0 例)に比し有意に高かった ($p < 0.01$)。つまり、初発症状と抗 SS-B/La 抗体陽性率の両者間には、診断基準による差が認められた。

5. 疾患重症度と自己抗体陽性率

次に著者らは、Chisholm & Mason⁹⁾の唾液腺生検所見分類を疾患重症度の指標に用いて、疾患重症度と自己抗

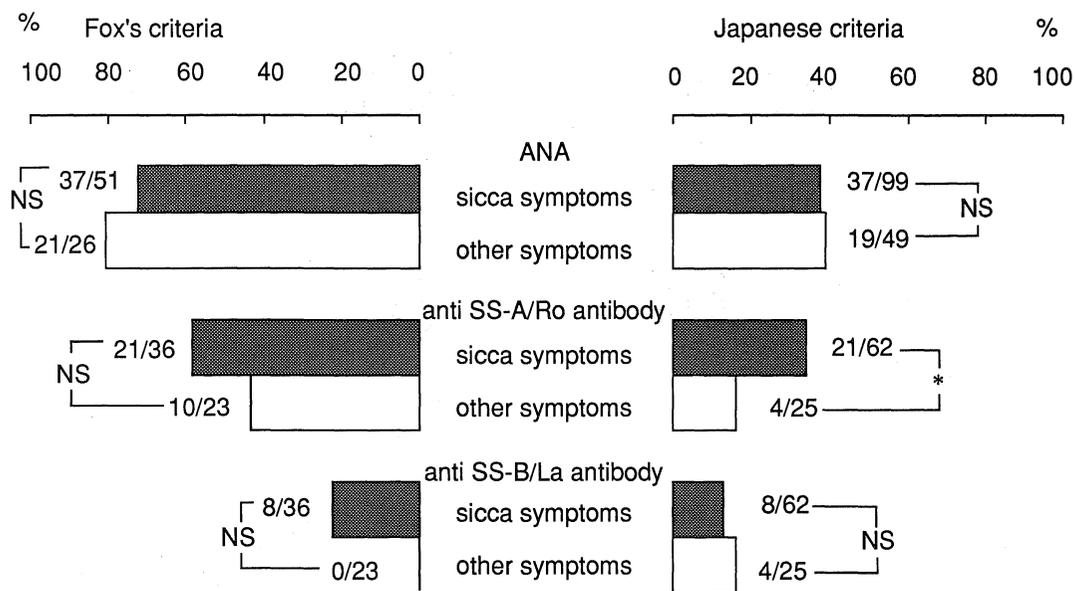


Fig. 3. Correlation between the initial symptoms and positive ratio of each autoantibodies.

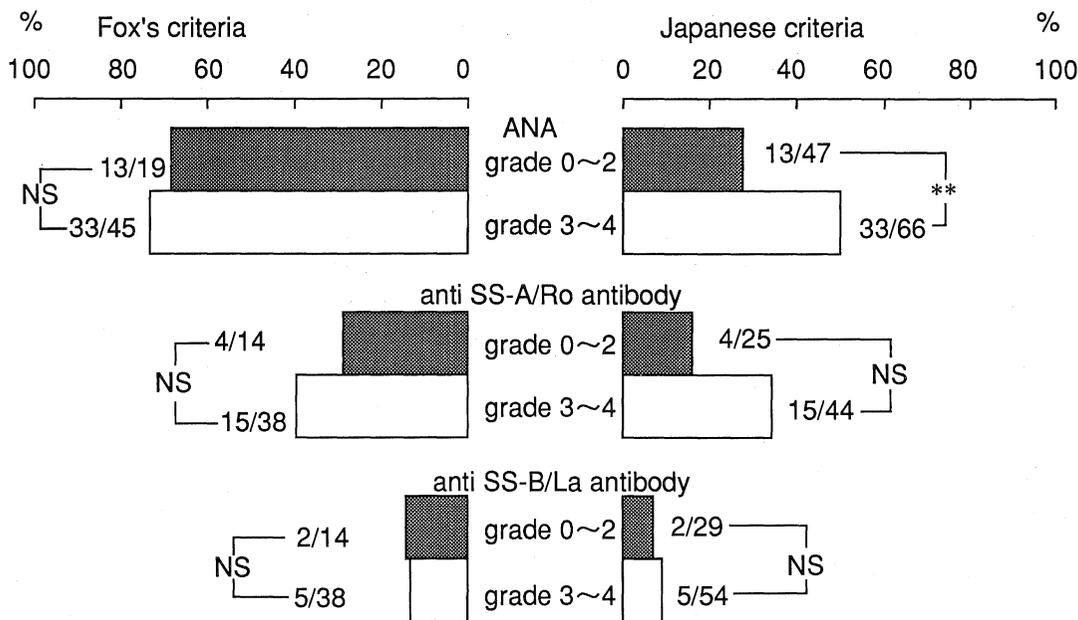


Fig. 4. Correlation between the histological changes of salivary gland and positive ratio of each autoantibodies.

体陽性率の関係を検討した。なお、今回の検討では Chisholm & Mason scale⁹⁾の grade 3 以上の症例、つまり focus score⁴⁾が 1 以上の症例を重症例、grade 2 以下の症例、つまり focus score⁴⁾が 1 未満の症例を軽症例とした。

抗核抗体：唾液腺生検所見と自己抗体出現頻度を Fig. 4 に示した。抗核抗体陽性率は、厚生省診断基準を満たす症例では重症例が 50.0% (66 例中 33 例)、軽症例が 27.7% (47 例中 13 例)、Fox らの診断基準を満たす症例では重症例が 73.3% (45 例中 33 例)、軽症例が 68.4% (19 例中 13 例)であった。つまり、抗核抗体陽性率は、focus score 1 以上の症例が focus score 1 以下の症例に比して、厚生省診断基準を満たす症例においてのみ有意に高値 ($p < 0.01$) を示したことになる。

抗 SS-A/Ro 抗体：抗 SS-A/Ro 抗体陽性率は、厚生省診断基準を満たす症例では重症例が 34.1% (44 例中 15 例)、軽症例が 16.0% (25 例中 4 例)、Fox らの診断基準を満たす症例では重症例が 39.5% (38 例中 15 例)、軽症例が 28.6% (14 例中 4 例)であった。つまり、厚生省診断基準を満たす症例と Fox らの診断基準を満たす症例の両者において、focus score は抗 SS-A/Ro 抗体陽性率と有意の相関を示さなかった。

抗 SS-B/La 抗体：抗 SS-B/La 抗体陽性率は、厚生省診断基準を満たす症例では重症例が 9.3% (54 例中 5 例)、軽症例が 6.9% (29 例中 2 例)、Fox らの診断基準を満たす症例では重症例が 13.2% (38 例中 5 例)、軽症例が 14.3% (14 例中 2 例)であった。すなわち、厚生省診断基準を満たす症例と Fox らの診断基準を満たす症例の両者において、focus score は抗 SS-B/La 抗体陽性率と有意の相関を示さなかったといえる。

考 察

1. SS の診断基準

SS の診断基準は、欧米では Bloch (1965)⁵⁾、Shearn (1971)ら⁶⁾によって提唱されてきた。本邦では、乾燥性角結膜炎 (KCS)、あるいは涙腺または唾液腺の特徴的病理所見のいずれかが存在すれば確定例とする Shearn の診断基準⁶⁾を参考にし、1977 年に厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班による診断基準¹⁾が作製された。同診断基準は、1) KCS、2) 唾液腺造影による特徴的破壊像、3) 唾液腺の特徴的病理所見の 3 項目のうち 1 項目以上を満たすものを確定例としている。1986 年に Manthorpe ら⁷⁾によって提唱された The Copenhagen Criteria は、原発性 SS の診断基準については本邦のものと大差がなく、膠原病合併例を二次性 SS と定義している。また現在

では、SS は、SLE について多彩な自己抗体が検出されることから、SLE や RA と対等に並ぶ全身性自己免疫疾患に位置されている。そこで 1986 年に Fox ら²⁾は、SS が全身性自己免疫疾患であることを加味し、従来の診断基準に加えて、1) リウマチ因子陽性、2) 抗核抗体陽性、3) 抗 SS-A/Ro 抗体陽性あるいは抗 SS-B/La 抗体陽性のうちのひとつが必要としている。

そこで今回著者は、厚生省診断基準と Fox らの診断基準の有用性を比較した。

2. 合併症

Wojcicka ら⁸⁾は、胆管上皮由来の抗原が唾液腺、甲状腺、腎尿管と免疫学的交差反応を示すという成績を動物実験で報告している。今回の検討は、尿細管性アシドーシス 36.1%、慢性甲状腺炎 22.2% および胆汁うっ滞型肝硬変 3.7% の合併を明らかにしており、臨床的に Wojcicka ら⁸⁾の実験成績を実証したといえよう。また SS の一部には、リンパ節腫脹、肝脾腫などを呈して、リンパ腫に移行する症例があることも知られている^{9,10)}。今回の調査でも、2 例が経過中に悪性リンパ腫を併発した。

3. 自己抗体陽性率

抗 SS-A/Ro および SS-B/La 抗体は、1975 年に Alspaugh & Tan¹¹⁾により報告された非ヒストン核蛋白に対する自己抗体である。原発性 SS における抗 SS-A/Ro および抗 SS-B/La 抗体の陽性率は、欧米のみならず本邦においても比較的高率であると報告されている。Alspaugh¹²⁾、Moutsopoulos¹³⁾、東條^{14,15)}、宮脇¹⁶⁾の報告をまとめると、抗 SS-A/Ro および抗 SS-B/La 抗体の陽性率はそれぞれ 66.7~88%、17~71% の範囲にあることになる。また Harley ら¹⁷⁾は、ELISA 法で抗 SS-A/Ro 抗体と抗 SS-B/La 抗体を測定し、抗 SS-A/Ro 抗体が症例の 96%、抗 SS-B/La 抗体が症例の 87% に検出されたとしており、この両抗体の陽性率がきわめて高率であったという。今回の検討では、抗 SS-A/Ro 抗体陽性率は、厚生省診断基準を満たす原発性 SS では 36.9%、Fox らの診断基準を満たす原発性 SS では 39.5% であり、従来の報告に比して低かった。この相違については、使用した抗原の種類、標準血清や反応時間などに差異があるものと推測される。一方、抗 SS-B/La 抗体の陽性率は、厚生省診断基準を満たす原発性 SS では 16.4%、Fox らの診断基準を満たす原発性 SS では 17.5% であり、従来の二重免疫拡散法での報告とほぼ同等であった。

今回の調査は、厚生省診断基準と Fox らの診断基準との比較を目的としている。厚生省診断基準を満たす症例では、抗核抗体と抗 SS-A/Ro 抗体の陽性率は原発性に

比して二次性で有意に高かったが、抗 SS-B/La 抗体陽性率は両者間で差を示さなかった。抗 SS-A/Ro 抗体の陽性率については、Harmon ら¹⁹⁾は SLE の 64% に陽性であり、宮脇ら¹⁹⁾も乾燥症状を伴う SLE 重複群の 86.7%、MCTD 重複群の 85.7%、それ以外の膠原病重複群でも症例の 40% 以上に陽性であるという。つまり、抗 SS-A/Ro 抗体は、原発性 SS に特異的であるとはいえない。著者らの成績もこれらの報告に一致するものといえる。また抗核抗体と抗 SS-A/Ro 抗体の陽性率は、Fox らの診断基準を満たす症例が厚生省診断基準を満たす症例に比し有意に高値であった。この理由は、Fox らの診断基準が、自己抗体陽性を必須条件としているからにはほかならない。

4. 初発症状と自己抗体

乾燥症状を初発症状とした症例における抗 SS-A/Ro 抗体の出現頻度は、いずれの診断基準においても、それ以外の症状を初発症状とした症例に比して有意に高率であった。しかし、乾燥症状を初発症状とした症例の抗 SS-B/La 抗体出現頻度については、以下のようである。厚生省診断基準を満たす症例では、乾燥症状を初発症状とした症例とそれ以外の症状を初発症状とした症例との間に抗 SS-B/La 抗体出現頻度は差がなかった。一方、Fox らの診断基準を満たす症例では、乾燥症状を初発症状とした症例は、それ以外の症状を初発症状とした症例に比して抗 SS-B/La 抗体出現頻度が有意に高率であった。つまり、抗 SS-A/Ro 抗体と抗 SS-B/La 抗体は、乾燥症状に対する症状特異性を示すと考えられる。当初に乾燥症状を認めない抗 SS-B/La 抗体陽性例も、大半が経過中に乾燥症状を呈していることがすでに知られており²⁰⁾、今回の検討からも抗 SS-B/La 抗体と乾燥症状の関連が示唆された。

5. 疾患重症度と自己抗体

唾液腺組織所見からみた SS の重症度と各抗体陽性率との関係については、Shah ら²¹⁾は抗 SS-A/Ro 抗体と focus score の間に有意の相関が認められることを報告している。しかし今回の検討では、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の陽性率と唾液腺生検による SS 重症度の間には有意の相関が認められなかった。一方、厚生省診断基準を満たす症例では、抗核抗体陽性率が focus score と有意の相関を示した。したがって唾液腺組織所見に対する特異性は、Fox らの診断基準に比して厚生省診断基準が優れていると考えられた。

結 語

シェーグレン症候群 216 例の臨床像と自己抗体陽性率

から、厚生省診断基準と Fox らの診断基準の有用性を比較した。

(1) 初発症状が乾燥症状である症例は、抗 SS-A/Ro 抗体あるいは抗 SS-B/La 抗体陽性例のことが多かった。

(2) 唾液腺組織所見の重症度は、抗核抗体陽性率と相関を示すが、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体陽性率と相関を示さなかった。

(3) Fox らの診断基準は、乾燥症状に対して特異性が高かったが、唾液腺組織所見による疾患重症度に対しては特異性が低かった。むしろ唾液腺組織所見による疾患重症度に対する特異性は、厚生省診断基準が優れていた。

以上から、厚生省のシェーグレン症候群診断基準は、Fox らの診断基準に比して遜色がないと思われる。

稿を終えるにあたり、抗 SS-A/Ro 抗体と抗 SS-B/La 抗体の同定に関して、奈良県立医科大学皮膚科学教室の宮川幸子助教授の御協力に感謝します。

本論文の要旨は、第 35 回日本リウマチ学会総会(1991 年 4 月、東京)および第 19 回日本臨床免疫学会総会(1991 年 6 月、長崎市)において発表した。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班(班長大藤 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, p 6, 1978.
- 2) Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F. and Howell, F. V.: Sjögren's syndrome proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 29: 577-585, 1986.
- 3) Chisholm, D. M. and Mason, D. K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Pathol.* 21: 656-660, 1968.
- 4) Daniels, T. E.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 27: 147-156, 1984.
- 5) Bloch, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J. and Bunim, J. J.: Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study 62 cases. *Medicine* 44: 187-231, 1965.
- 6) Shearn, M. A.: Connective tissue diseases associated with Sjögren's syndrome. Chap. 7, Sjögren's syndrome, p 1-10, 1985.

- gren's syndrome. Vol. 2, *in* Major problems in internal medicine (Smith, L. H., ed.). Philadelphia, Sanders, p104-124, 1971.
- 7) **Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J. U. and Schiødt, M.** : The copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* [Supl] **61** : 19-21, 1986.
 - 8) **Wojcicie, B.** : Separation and characterization of bile antigens. *Immune reactions in disease*, Pitman Medical Massachusetts, p154, 1979.
 - 9) **Anderson, L. G. and Talal, N.** : The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren' syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **9** : 199, 1971.
 - 10) 宮坂信之, 佐藤和人, 橋爪久美子, 山岡國士 : シェーグレン症候群. *綜合臨牀* **36** : 1751-1753, 1987.
 - 11) **Alsbaugh, M. A. and Tan, E. M.** : Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.* **55** : 1067-1073, 1975.
 - 12) **Alsbaugh, M. A.** : Precipitating antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, and other organ and nonorganspecific autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **37** : 244-246, 1978.
 - 13) **Moutsopoulos, H. M.** : Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **23** : 36-20, 1980.
 - 14) 東條 毅, 高野 慎, 山県 元 : Sjogren 病における特異自己抗体. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班, 昭和 51 年度研究業績. p 191-200, 1977.
 - 15) 東條 毅, 山県 元, 宮地清光 : シェーグレン病における酸性核蛋白抗体 第 3 報, SS-A 抗体の検討成績. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班, 昭和 53 年度研究業績. p 173-178, 1979.
 - 16) 宮脇昌二, 大藤 真, 小豆沢秀夫, 河本紀一, 古田嘉男, 景山ケイコ : シェーグレン病における抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体の検討. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班, 昭和 54 年度研究業績. p 191-200, 1980.
 - 17) **Harley, J. B., Alexander, E. L., Bias, W. B., Fox, O. F., Provost, T. T., Reichlin, M., Yamagata, H. and Arnett, F. C.** : Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **29** : 196-206, 1986.
 - 18) **Harmon, C., Peebles, C. and Tan, E. M.** : Disease specificity of the SS-A antibody(abstr). *Arthritis Rheum.* **23** : 687-688, 1980.
 - 19) 宮脇昌二, 小豆沢秀夫 : 抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体. *臨床免疫* **14** : 127-132, 1982.
 - 20) 秋月正史 : 抗 SSA 抗体, 抗 SSB 抗体. *臨床検査* **35** : 197-198, 1991.
 - 21) **Shah, F., Rapini, R. P., Arnett, F. C., Warner, N. B. and Smith, C. A.** : Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* **33** : 1682-1687, 1990.