

シェーグレン症候群について

慶応大学医学部内科 東條 毅 先生

前回の機関紙でもお知らせしましたように、皆さんからのご要望にお応えして「シェーグレン症候群について」の講演内容をお届けします。

これは、昨年秋、膠原病友の会東京支部十周年総会で行なわれ、機関紙「膠原とうきょう」に掲載されたものを、東京支部様のご好意により転載させていただきました。

ここで紙面をかりて、東京支部様に厚くお礼申し上げます。

シェーグレン症候群について

東 條 毅 先生（慶応大学医学部内科）



東 條 毅 先生

この病気は、シェーグレン症候群（以下、略してSSと書きます）という聞きなれない病名なので、どういう病気なのか、全然見当がつかない方が、たくさんおられます。本日は、SSとはどういう病気なのか、という事をお話いたします。

昭和八年（一九三三年）、スウェーデンの眼科医、ヘンリー・シェーグレンという人が、この病気を初めて報告いたしました。SSの名前の由来は、初めてこの病気を発表した、医師の名前からきたものです。

その先生は、自分の病院の外に、眼が乾いて、涙が出ないために、角膜の障害をきたす患者さんがたくさんあり、その患者さんは、関節が痛くて、なかには、耳下腺が腫れる人もいる事に気付きました。そこで、関節リウマチを伴って、耳下腺が腫れて、眼に乾燥性の角膜炎及び、結膜炎を起こすような病

気があることを、初めて報告しました。それ以後、これは、関節リウマチの亜型の一つのよう、理解されました。とくに日本では、リウマチ性疾患の知識が薄かったので、SSという聞き慣れない名前を、関節リウマチの特殊な型というように、多くの人が理解していたのです。

その後、SSには、関節リウマチが合併しているだけではなくて、他の膠原病、たとえばエリテマトーデスとか、強皮症だとかを合併している事もあるということが判ってきて、どうも、関節リウマチの亜型ではなさそうだということが、段々に理解されてきました。

しかし、昭和八年くらいに、初めて見つけられた病気なので、なかなか診断が困難であり、しかも、その病気の本体がよく判らないために、いろいろな診断基準が出されました。一番最初

に出た基準は、関節リウマチがあり、そして、目が乾くか、口が乾く、この三つのうち二つがあればよい、というようなことであったのです。

ところが、その後、シャーンという人が、必ずしも、関節リウマチとか膠原病の合併は必要ではない、ということを強く主張しました。むしろ、この病気の本体は、涙腺、あるいは唾液腺を中心とする、全身の外分泌腺の、慢性的炎症であろうと主張したのです。

従って、膠原病はあっても無くても構わない。外分泌腺、特に涙腺あるいは唾液腺の分泌障害が中心となる病気である。という理解で、この病気を、正しく把握することができました。それ以来、学会などでも、SSの研究報告が非常に増えました。そして、それまでは、ある先生は関節リウマチの亜型のように捉え、ある人は別に捉えると

いうことで、なかなか噛み合わなかつた研究報告が、その基準ができて噛み合うようになり、日本のSSの把握が、正しいものになってきました。

これが、厚生省で決めましたSSの診断基準です。

二覧のように、確実例では、原因不明の乾燥症状があること、さらに、次の三つのうちのいずれかの症状があることです。

一つは、目に乾燥性角結膜炎があること。これは、眼科の先生がよくみないと判らないので

もう一つは、涙腺・唾液腺の病理組織です。これには、リップバイオプシー、口唇腺の生検が必要です。下唇を少し引っ張って、鏡でご覧になりますと、粟粒みたいなブツとした腺がみられます。そこを少し強く引きあげて、眼科用の小さいメスで、ほんのわずかカットしますと、その腺が、粟粒みたくに飛

びあがってきます。その腺を、

一ミリか二ミリくらい摂る。そのあとは、縫っても縫わなくてもいい。口唇腺は、涙腺とか唾液腺、あるいは顎下腺と非常によく似た組織をもっていますので、その病理的所見を見れば、

耳下腺の状態が判るのです。耳下腺を直接に生検しますと、これは顔面神経が入っていますから顔面麻痺を起こす危険があり

ます。

さらにもう一つは、シアログラム、これは耳下腺の造影です。これをやられた方は、たくさんおられると思いますが、造影剤を口の中から入れて、写真を撮るのです。

この三つのうちの、いずれかが陽性であれば、SSとして確定である。という診断基準になっています。この病気の本

シエーグレン症候群の診断基準 (厚生省SJS班・一九七七)

確実例

- 原因不明の乾燥症状があり、次のいずれかが陽性
1. 乾燥性角結膜炎 (KCS)
 2. 涙腺・唾液腺病理陽性
 3. シアログラム陽性

疑い例

- 原因不明の乾燥症状があり、次のいずれかが陽性
1. KCSの疑い
 2. ガム試験陽性
 3. 涙腺・唾液腺腫脹

体というのは、合併する膠原病ではなくて、外分泌腺の慢性の炎症であります。その基礎にあるのは、免疫の異常です。もっと詳しく言いますと、自己免疫病ということになります。自己免疫というのは、エリテマトーデスをはじめとする、各種の膠原病の原因と、目下、考えられている病態です。

そこで、SSの診断基準の前提となります。乾燥症状についてですが、この診断は、非常に問題が多いのです。その理由は乾燥症状を出す原因が、いろいろあるからです。たとえば、胃が痛いときに胃痙攣の薬を飲みますと、副交感神経を遮断するために、胃の痛みが止まります。この、痛みを止める作用は、腺の分泌も同時に止めますから、そういう薬を飲みますと、目が乾いたり、口が乾いたりします。また、偉い人の前に出て面接を受けますと、口がカラカラにな

るなんていう事がありますが、腺の分泌調節には、そういう精神的な問題が非常に強いのです。それから、糖尿病の方は、口がよく乾く。など、いろいろなことがあります。それから、一般に高年齢者になると、分泌が低下することはよく知られていますが、同じような病気があっても、若い人ほど、そういう症状を訴えないのです。乾燥症状を、二十歳代では訴えないけれども、八十歳代では訴えるという事があります。

このように、自覚的な症状だけでは、SSとは言えないので、ですから、検査を行って、どこかで他覚的に、本当にSSなのかどうかという事を、調べておく必要があるとされています。最近では、アイントロップの検査が、よく行われるようになりました。胸のレントゲンを撮ると同じように、耳下腺のレントゲンを、安全なアイントロップ

で、痛く無く撮るという事も行われるようになり、割合、検査もし易くなってきております。

いずれにしても、こういう診断基準に合うものは、外分泌腺の異常が、ある免疫の状態で起こる。それだけだったら、あんまり問題無いんじゃないかとお考えだと思えますが、実はこれは全身の外分泌腺に起こるものから、そこが大きな問題になってくるわけです。

SSの診断基準のなかに、角膜膜炎という項目があります。この検査は、眼科の先生にお願いするわけですが、眼科の先生が何をなさるかというところ、ローズベンガル色素という赤い色素を、眼にポットとたらしめてすぐ眼を洗い検査をします。涙が出ませんと潤いが無いものですか、球結膜に細かいキズがたくさんできるのです。そのために図のように色素が残ってしまいます。全くキズが無ければきれ

いなのですが。これをスコアにして、1が一番軽い、9が一番重いというふうにしますと、SSの場合はスコアが高いのです。5か6、8位にピークがあつてつまり、眼にたくさん細かいキズが見えるという訳です。

もう一つ眼科でやられるテストに、シャーマー試験というものがあります。これも人の名前です。試験紙がありまして、これは、ワットマンの何番というふうに厚さ・幅が世界的に決められているろ紙です。この無菌のろ紙を下眼瞼に掛けて、五分間眼を動かさないようにします。眼瞼にかけると痛いものですか、涙が自然にたまって、ずうっと降りてくるわけです。このろ紙の長さは三センチくらいですが、何分間で何ミリというように検査をします。五分経つとそれをとって、涙のしみたところの長さを計るのですけれども、だいたい、正常な人は涙がポロ

ポロ出て、長さいっぱい涙が出てしまう。ところが、涙が出ない方は、数ミリ、あるいはゼロに近いような方もあるというわけです。SSの方ですと、平均して大体十ミリより少ないのです。これは簡単な検査なんですけれども、涙が出ない事を客観的にみるよい方法なので、よく使われています。

ただ、ご注意ください。ただ、ご注意ください。これは、例えば、クーラーのある所ですと、非常に値が変わってしまいます。やる方が乱暴にやったりしますと、痛いものですか、涙が余計に出たりします。これを麻酔してやったほうが良いのか、あるいはいけないのかというような問題もあります。このように簡単な検査ですから、シャーマー試験が何ミリだったというところを、そうオーバーにお考えにならないほうがいいだろうと思います。

次は口唇腺のスライドです。

唾液腺の導管周囲に小さいリンパ系の細胞がいっぱい集まっているという組織所見が、Sの診断に一番確実な役に立つので、痛いですけれど一遍はやっておいていただきたいと思います。

SSの約三分の一の方が、耳下腺が腫れます。両側の腺が腫れることが多いのです。しかし、耳下腺の腫れる病気がすべてSかという点、そうではないので、おたふくかぜが一番よく腫れる病気です。それから、いろんなアレルギーで腫れますし、お酒を飲む方とか、糖尿病の方でも腫れます。なかには、耳下腺が腫れる腫瘍もあります。そこで、SSに特徴的な腺の破壊の所見を確認する事が必要なのです。日本では、外国の教科書にあるように、非常に腫れて困るという事は無いようです。外国では非常に腫れる方がいます。



以上が、診断基準に含まれているいろいろな検査です。この他に、最近、ここ七、八年でしようか、SSに特異的な抗SS・A抗体とか抗SS・B抗体が血液中に見つかりまして、これが、今、たいへん診断に役に立っております。特に早期診断には役に立つだろうと思っております。スライドは、これらの血清反応を示します。うすい寒天の中央と回りに穴をあけておいて、そこに患者さんの血清と抗原を入れておくと、抗原抗体反応が起って白い線が出るので

す。この線は、SSの患者さんだけに出来るということが判ってきました。

このスライドは、私が拝見していた患者さんの例です。この方はSSと診断がついたのほって五年と、診断がついてからの五年と、結局、計十年間の経過です。我々の教室は、採血しますと、血清をマイナス三十度の冷蔵庫に保存しておきます。

この保存してあった血清で、抗体の検査をやりますと、この方は、診断のつく一年半前に既にこの反応は陽性であることが判りました。こちらの方は、たまたま、慶応での初診が四年前だったのですが、一年半前の血清が残っていたものだから、調べてみますとこれも抗体が陽性でした。さらに別のこの方はですね、五年前の血清が残っていたので、調べましたらやはり陽性でした。したがって、も

っと早い時期にこの検査をしてさえいれば、SSの診断はもっと早くついていたのではないかと、いうふうに反省しているわけです。

この血清中の抗体を調べるという方法を使ってやりますと、普通に、眼科の先生、耳鼻科の先生に依頼して診断がついた時期よりも、五年も前にこの診断がつくか、少くともSSの疑いという警戒信号が出せたんじゃないかと思えます。そうすればもう少し早く点眼薬を使うとかして、角膜の破損を防ぐ事ができたんじゃないかと考えているわけです。したがって、この抗体の検査は早期診断につながっていくんじゃないかという事を、さかんに強調しているわけです。抗体の検出方法は、今、ラジオアイソトープでもっと鋭敏に調べる事ができます。細かい事は省略しますが、この方法で調べますと、SSでは非常に高い値

を示すわけです。

このスライドは、膠原病の患者さんの血液中の抗体を、アイソトープを使って調べた結果です。SLEでは、総計百二十二人中陽性反応を示した人が十七名です。強皮症では、四十三名中五名が陽性。筋炎では、二十三名中一名が陽性なのです。こういう方は、乾燥症状が少いから、臨床的にSSの疑いはあまり高くないのですけれども、もう少し積極的に検査をすると、眼科なり耳鼻科なりの所見があるだろうと思います。

今、SSが一番問題になっているのは、潜在性のSSが、膠原病患者の中になりに居るだろうということなのです。ある大学では、患者さんの訴えの有る無しに関わらず、積極的に検査をやってみますと、かなり陽性の方がいたという事なのです。SLEの方は、一般的に若い方ですから、若い時は乾燥症状は無

いのですね。その方が、二十年以上経ってから乾燥症状が出てくるのではないかとそういうような感じを持っています。

次に、膠原病との合併率ですが、三百八十二名のうちで、膠原病と合併したものが35%、膠原病の疑いが合併したものが14%、ですから、これを足しますと、約半分、50%の方が何らかの膠原病を合併、あるいは合併の疑いがあるわけです。あとの半分の方は、膠原病の合併の無い方なのです。つまり、SSは半分は膠原病を合併している。あとの半分は、合併していないSSです。それを、乾燥症候群単独症例と言ったり、あるいは、一次性のSSと言います。それに対し、合併しているものを二次性のSSと言ったりします。この病気の本質は、一次性のSSにあるのだらうと思います。合併はどういう病気に多いのかと云いますと、慢性関節リウ

マチが35%くらいです。その次に多いのがエリテマトーデスで、約10%です。多い順でいきますと、関節リウマチ、エリテマトーデス、強皮症、筋炎、多発性動脈炎です。この順番は膠原病全般の頻度に相当しますから、何も、特別の膠原病に多いというのではないようです。

慢性関節リウマチの方は、

日本に約三十万〜五十万いると言われておりますから、圧倒的に多いわけですね。エリテマトーデスは、昨年の調査で、二万五千〜六千でしょうか。強皮症は、七千、筋炎は、ちょっと少いということですから、この頻度で、一定の割合でSSが合併していることになりました。これは、判った例だけです。から、かくれているSSはもっと高率だと思えます。

それから、性別ですが、ご覧になりますように、三百八十二例のうち、三百六十一例が女性

でございます。何と、94・5%が女性で、男性は5・5%にすぎません。したがって、圧倒的に女性に多いわけです。男性のSSは、非常にまれです。男性のSSは、よほど確実な診断、客観的な診断がない限り、誤診が多いと思えます。したがって、SSは中年の女性に多い病気ということになりました。

次に、入院と通院の別を調べてみますと、65%の方が通院だけの患者さんです。入院している方、あるいは入院したことのある患者さんを足しますと、25%です。このあたりが、他の膠原病と少し違いますね。エリテマトーデスの方は、必ず一回は入院されますが、SSでは、通院だけの方が65%を占めているという事でありませぬ。この中で、半分は膠原病を合併しているわけですから、膠原病を合併していない方にしほると、通院だけの比率はもっと高くなると思

ます。

次は、SSの全国推定の患者数です。その当時調べたものは、全国で一万余りです。その半分が膠原病の合併例ですから、合併していない一次性のSSは、八千七百という数字を出したのです。しかし、この時の調査で、我々が非常に驚いたのは、いくつかの県です。患者数ゼロという県があったのです。これは考えられない事なのです。それは、いかにSSの知識が普及していないかという事でもあります。SSを研究している岡山地区、東京、京都とかは、比較的正しい疫学調査ができています。しかし、そういう研究施設の無い県だと、患者数ゼロなんていう事になります。これは、初回の調査で、まだまだ正確な成績とは言えないと思います。もし、現在もう一回こういう調査をやればですね、推定患者数はもっと高くな

るだろうと思います。しかし、現在のところ、科学的に信頼できる調査は、これが唯一のものです。

最後に、治療ですが、何らかの形でステロイドを使っている方が、54%あります。ただし、この場合、半数は膠原病の合併ですから、エリテマトーデスの合併なんかであれば、当然、ステロイドの適用になるわけですから、そこを差し引かなければいけません。この点を無視して、SSとしてとらえた場合に、半数はステロイドを使っているというわけがあります。

SSについては、今、治療が一番問題になっております。その理由の一つは、ステロイドを、本当に使っていないのかどうかというところが、まだまだ、決まっていない点にあります。

膠原病を合併している場合は、ステロイドは勿論いいわけです。

しかし、膠原病の合併がはっきりしていない場合でも、SSで特に、内科にかかっている方の中には、膠原病に似た症状が出る方がたくさんございます。その方々には、エリテマトーデスに似たような症状がでます。紅斑が出る、レイノー現象がある、関節が痛む、などです。そういう場合に、ステロイドを使うと非常によくなるのは確かなのです。しかし、慢性的病気で、いつまで使うかという事が問題になってくるわけです。

ステロイドを使うべきであると考える方と、少量ならいいだろうと考える方と、なるべく使わないでおこうと考える方とがあって、まだ、充分な結論が出ておりません。確かに、一時的には非常に良く効きます。

それとは別に、必ず使わなければいけない治療は、点眼薬です。点眼薬で、涙が出ない事を人工的に補ってやれば、角膜

炎とか結膜炎を起こさないですむわけです。単なる角膜炎・結膜炎だけだと、軽く考えられるかも知れませんが、これに、もし感染が加わりますと、失明の危険がでてくるわけです。非常に直りにくい感染症もあるようです。

したがって、普段から目薬を人工的な涙液と言いますが、そういうものをお使いになることを、お勧めします。市販の目薬でもよろしいんですけれども、頻繁に、長年にわたって使われますと、あの中に入っている防腐剤を長いこと使うことになり、よろしくないんだそうです。それで、やっぱり、防腐剤の入らない、市販でないものを使うことが勧められています。

口が喝くことについては、いろいろ工夫がなされていますが、今だに、あんまりいい方法は無いようです。

治療上で、我々が一番注意し

ているのは、SSの患者さんには、非常に、薬物アレルギーが多いことです。しかも、一つだけ、たとえば、ベニシリン・アレルギーだけじゃなくて、この薬もだめだ、あの薬もだめだ、という方が多いようです。この理由は、よくわからないのですけれども、SSのある方、膠原病でSSを伴った方は、風邪をひかれても、やたらに市販のお薬をお買いにならないように、この点は、ご注意ください。たほりがよいと思えます。我々は、ひどい例をたくさん診ております。で、よく調べるとSSがあって、やっぱりそうだったのかという事があります。

SSの原因療法については、今は、適格な治療は無いのですけれども、外分泌腺を回復させるような、また、その免疫異常を元に戻すような、いろいろな新しい試みがなされています。

昭和八年に、ヘンリー・シエ

ーグレンによって初めて報告されてから、現在までそんなに長い時間が経っていないのですが、免疫の異常や、検査の異常などを手掛りとして、SSの実態が少しずつ判りかけています。ですから、あと十年以内には、治療の確立したものができくるのではないかと思っております。

