

わかり易い 眼科講座

シェーグレン症候群

澤 充

(公財)日本アイバンク協会理事長・日本大学名誉教授

1. 病態と頻度

シェーグレン症候群は難病に指定されている眼科疾患の一つです。病態としては慢性の緩徐な進行性の自己免疫疾患で外分泌腺（涙腺、唾液腺など）へのリンパ球浸潤を特徴としています。そのためにドライアイ、口腔乾燥症（ドライマウス）を生じます。約1/3の症例で関節リウマチ（今回、日本大学医学部整形外科の李先生に解説いただいた）を中心とする全身性の膠原病がみられます。シェーグレン症候群は

- 1) 原発（ドライアイ、ドライマウスのみ）
- 2) 続発（全身性疾患を合併する）

に分けられます。シェーグレン症候群はいずれの年齢層にもみられますが、好発例は中年以上の女性（女性と男性との割合は9：1）

で頻度は0.5～1.0とされます。

2. 症状

眼科領域では涙液分泌の減少によるドライアイ症状が主体です。症状は早期には乾燥感、異物感が主体ですが、年単位での進行で点状表層角膜炎、角膜びらん、糸状角膜炎がみられるようになります。これらの病変は瞼裂部（開眼時の上眼瞼と下眼瞼との間の部位）のみならず角膜全体に拡大するようになります。また、極めて稀ですが症候群の頻度としては低い男性を中心に重症例として強膜が融解する例があります。難しい話になりますが、人間の体の発生は内胚葉（主に消化器など）、中胚葉（骨格など）、外胚葉（皮膚、神経など）の3成分で構成されます。眼球を発生学的に大まかに分けると角膜（中胚葉と

表1 シェーグレン症候群随伴症状・疾患

臨床症状	頻度 (%)	註記事項
関節痛／関節炎	60	
レイノー現象	37	冷水中などで手先が白色になる症状
リンパ腺腫	14	リンパ腫以外のもの
肺疾患	14	小気管病変が主体
血管炎	11	皮膚浸潤性紫斑が主体
腎疾患	9	間質性腎疾患は通常無症候性、クリオグロブリン血症を伴う糸球体腎炎
肝疾患	6	原発性胆汁性肝硬変
リンパ腫	6	粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (MALT) が主体

(Harrison 内科学書 17 版から改変)

外胚葉)、強膜(中胚葉)、網膜(外胚葉)となります。続発シェーグレン症候群では関節リウマチなど膠原病を合併しており、これらの病態は主に中胚葉性であるために強膜の融解なども共通する病態と考えることができます。

ドライマウスは唾液分泌の低下が生じるために口腔内での食物の咀嚼に支障をきたし、乾いた食物を食べにくい、食事中に液体をとりたくなる、などの問題や虫歯(齲歯)を生じやすいなどの問題がみられます。

続発シェーグレン症候群でみられる随伴症状、疾患を表1に示します。

3. 検査

眼科的検査としては涙液分泌量を測定するシルマーテストと細隙灯顕微鏡検査とがあります。

1) シルマーテスト(図1)

涙液分泌量は年齢によって低下することと、テスト結果に変動がみられます。シルマーテストは点眼麻酔を使用せずにおこなう方法(検査法1)での測定正常値は5分間に10 mm 以上とされますが、5 mm 以下を異常としています。この場合は刺激に対する反射性涙液分泌量ということになります。点眼麻酔下でテストする場合は涙液の基礎分泌量の測定ということにされています。シルマーテストでの刺激を抑制する目的での綿糸法が日本では実施される場合もあります。

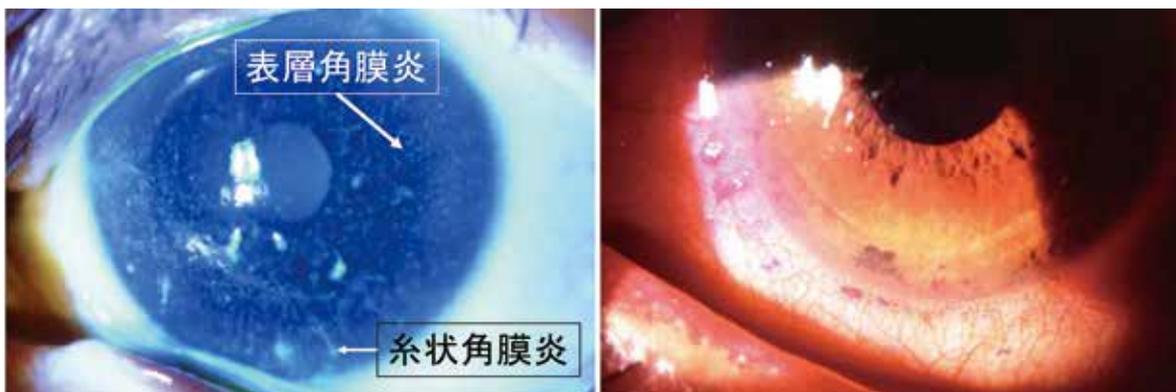
2) 細隙灯顕微鏡検査

a. 細隙灯顕微鏡検査ではフルオレセインまたはローズベンガル染色を併用して眼球結膜、角膜での点状染色の状態、糸状角膜炎の有無などを診ます(図2)。



下眼瞼に5 mm 幅のろ紙を挿入し5 分間検査を行う

図1 シルマーテスト



フルオレセイン染色
多数の点状表層角膜炎と糸状角膜炎

ローズベンガル染色
眼球結膜の上皮傷害部分が赤色点状にみられる

図2 シェーグレン症候群症例の前眼部細隙灯顕微鏡写真

b. 涙膜層破壊時間検査は涙液全体の健全性の検査になります。角膜前涙液層は均一に一定時間形成され、その均一性が破綻すると瞬目により涙液層が再度均一に形成されます。この涙液層の均一性が破綻するまでの時間です。

口腔内症状、所見については詳細を省略しますが、唾液腺分泌量、唾液腺画像検査、病理組織検査があります。

また血液内の抗原検査（Ro/SS-A または La/SS-B 抗原）があります。

4. 分類

専門的になりますが、上記の症状、検査項目にもとづいてのシェーグレン症候群の国際分類を表2に示します。

表2 シェーグレン症候群国際分類基準

I. 眼症状	以下の項目の少なくとも一つに該当する 1. 3か月以上毎日持続するドライアイ 2. 再発する目のざらつき感 3. 1日3回以上人工涙液を使用
II. 口腔症状	以下の項目の少なくとも一つに該当する 1. 3か月以上ドライマウス症状がある。 2. 成人で唾液腺の再発性または持続する腫脹がある。 3. 乾燥した食材を呑み込むのにしばしば飲み物を飲む
III. 眼所見	以下の2つの他覚的検査のすくなくとも1つが陽性 1. シルマーテストIが5分間5mm以下 2. ローゼンガルスコア又は他の眼ドライスコアがフォンビスタフェルド分類による4以上
IV. 病理組織	小唾液腺での局所的リンパ球性唾液腺炎スコア1以上
V. 唾液腺病変	以下の診断検査の少なくとも一つが陽性 1. 安静時全唾液量（15分間で1.5mL以下）*註参照 2. 唾液腺造影検査 3. 唾液腺シンチグラフィ
VI. 血液検査	Ro/SS-A または La/SS-B 抗原の一つ又は両者陽性

原発シェーグレン症候群

上記IV または VI が陽性を含むI から VI の6項目のうち4項目、またはIII、IV、V、VIの4項目のうちの3項目を満たすもの。

続発シェーグレン症候群

他の結合織疾患（膠原病）を併発している。

I または II があり III、IV および V の3項目のうちの2項目を満たすもの。

(Harrison 内科学書 17 版から改変)

*我が国で行われているガム試験は刺激性試験に属する

5. 治療

眼科的治療についてのみ記載します。

1) 人工涙液点眼

ドライアイを対象にした点眼薬が臨床で使用できるようになっています。医師の処方に従って処方薬を正しく使用し、乱用（頻回点眼等）は涙液膜を破壊するリスクがあります。なお、最近は減少しています

が手指の関節の拘縮、変形により点眼瓶の操作の難しさを訴える例もみられます。

- 2) 稀な重症の角膜、強膜の融解、壊死などには角膜層状移植が適応になります。
- 3) 関節リウマチ（次項の日本リウマチ学会専門医・李先生の解説を参照）などの膠原病に対する薬物療法により眼症状の改善がみられる例があります。続発シェーグレン症候群では併発疾患に対する適切な治療法の適応が推奨されます。

関節リウマチ

李 賢 鎬

日本大学板橋病院整形外科助教・日本整形外科学会専門医・
日本リウマチ学会専門医・指導医・評議員

病態・疫学

関節リウマチは、複数の遺伝的要因に環境因子が加わり自己免疫応答が惹起された結果、慢性炎症が複数の関節に生じ、進行性の破壊性関節炎に至る疾患です。そのため、適切な治療がなされないと、ムチランス変形というグニャグニャな関節変形に至ります。

有病率は約1%程であり、一般的に地域差は無いといわれています。つまり、人口1000万人の都市には約10万人ものリウマチ患者さんがいる計算になります。例えば、糖尿病の有病率は約10%といわれており、パーキンソン病の有病率は約0.1%といわれていることを考えると、関節リウマチは糖尿病ほどの頻度はないものの、パーキンソン病の10倍ほどの頻度であり、関節リウマチは決して稀な病気ではないことがわかります。男女比は1:4ほどとされており、女性に多い疾患の一つといえます。また、関節リウマチの多発する家系が存在すること、一卵性双生児における発生一致率が高いことなどから、遺伝的な要因があるほか、環境因子として喫

煙が重要な危険因子であることや、ウイルス感染との関連も報告されています。

診断

関節リウマチの診断基準としては、1987年にアメリカリウマチ学会の分類基準が使用されていたが、この中には関節リウマチの病期が進んでから認められるリウマトイド結節なども含まれており、早期診断には向かないという欠点がありました。また、関節リウマチにおける関節破壊は、発症後2年で大きく進むということが明らかになってきました。そのため2010年からは、関節炎の分布、血液検査、炎症の持続期間の項目からなる関節リウマチの新しい分類基準が用いられるようになってきました。この分類基準は関節リウマチの早期診断に重きを置いているため、関節リウマチ以外の疾患との鑑別が重要な点に注意が必要です。例えば、加齢による骨軟骨変性が基となる変形性関節症でも関節リウマチに類似の症状を呈することがあります。

治療・予後

日本では全国各地に温泉がありますが、その温泉の効能効果の欄に「リウマチ」と記載があることを目にした方も多くいらっしゃると思います。このことから、関節リウマチは昔から認識されていた病気であることがわかりますが、古くは紀元前 4500 年頃の人骨から、関節リウマチが疑われる病変が認められています。また、紀元前 4 世紀に医学の父「ヒポクラテス」の時代にロイマ (Rheuma) という関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis) の基となる概念が誕生したと言われています。印象派画家として有名なルノワールが関節リウマチを罹患していたことはよく知られており、晩年は手指のムチランス変形により、筆を持つことが難しくなったことから、筆を自分の手指にくくりつけながら創作活動を続けていました。そのほか、国内外のたくさんの書物・絵画などからも、関節リウマチは昔から我々人間を悩ませ続けていた病気であることがわかります。

そのような関節リウマチに対する治療は、19 世紀末にアスピリンの登場、20 世紀中旬にステロイドの登場によって進歩してきました。特にステロイドは、その優れた抗炎症効果により、寝たきりの少女を一夜にして踊れるようになるほど劇的に症状を回復させたりと、従来の治療薬では考えられない効果が得

られたことから、その開発者達にはノーベル生理学・医学賞が授与された程でした。しかし、その優れた抗炎症効果とは裏腹に、種々の重篤な合併症も報告され、「夢の薬」とは言い切れないこともわかってきました。その後、20 世紀末になり、関節リウマチに対する治療薬としてメトトレキサート、さらには生物学的製剤が使用できるようになり、リウマチ患者の予後は大きく改善してきました。つまり、近年においては、メトトレキサートが関節リウマチ治療の中心となり、TNF- α 阻害薬、IL-6 阻害薬、JAK 阻害薬などの分子標的薬を適宜組み合わせることで、関節破壊の抑制と、寛解達成・維持が可能となってきました。一方で、メトトレキサートや分子標的薬の使用には、間質性肺炎、感染症、骨髄抑制といった重篤な副作用のリスクもあり、これらの発生に注意しながらの治療が肝要です。

また、関節リウマチは骨粗鬆症のリスクファクターの一つとして知られています。加えて、上述した、関節リウマチの治療薬の一つであるステロイドもまた、骨粗鬆症のリスクファクターの一つです。そのため、ステロイドを使わざるを得ないリウマチ患者さん、特に閉経後の女性患者さんでは、リウマチの薬物治療と並行して、骨粗鬆症に対する薬剤の使用が必須となります。

関節リウマチの疾患活動性 (病状) は、腫脹/圧痛関節数、全般的健康状態、CRP 値



近年ではこのような高度変形は激減しています。

左：術前、右：術後

図1 高度リウマチ変形膝に対する人工膝関節置換術

(C-reactive protein, 基準値: 0.30 以下) などから評価されますが、このような近年の治療薬の進歩により、以前は関節リウマチ患者さんの2割ほどでしか疾患活動性を低く抑えることができていませんでしたが、今では、半分以上の患者さんで疾患活動性を低く抑えることが可能となってきています。このような流れから、患者さんのQOLの維持・改善を目標に医師と患者さんが一緒になって進んでいこうという指針が世界的にも提唱されています。

しかし、メトトレキサートや生物学的製剤が治療の選択肢として増えはしたものの、合

併症の発生によりこれらの使用が困難な患者さん、これらを適正に用いても疾患活動性のコントロールに難渋する患者さんも未だに存在します。また、経済的な理由で生物学的製剤を使用することのできない患者さんもいます。そのため、現在においても、少なからず関節破壊が進行してしまう患者さんもいます。確かに、治療薬の進歩により、リウマチ患者さんに対する手術は国内外で減少傾向にあり、特に膝・股・肘・肩などの大関節に対する人工関節手術は減少してきています(図1)。

一方で、手指や足趾などの小関節の手術は



手指の変形に対する羞恥心のため、人前で手を出せないのが悩みでしたが、変形矯正術により機能とともに整容面の改善も得られ、御本人も非常に満足されています。

上：術前、下：術後

図2 中指・環指スワンネック変形に対する変形矯正術

現在においても一定数存在しています。リウマチ性手指変形に対する変形矯正術や、リウマチ性足趾変形に対する足趾形成術がこれにあたります（図2、3）。このことは、治療薬の進歩によっても変形を完全には抑えきれない患者さんがいるのと同時に、患者さん自身が外観の改善を含めたより高いレベルの生活を望んでいる結果ととらえることもできます。一昔前であればリウマチによる手指や足趾の変形があったとしても、それ以上に膝や肘が悪いので小関節の病変を気にしてはいらなかったのが、現在では大関節の問題がないからこそ、小関節の変形を治し機能さらには整容面の改善を目指すことで、患者さん自

身がより高いレベルの生活を望んでいるとも考えることができます。

また、一口に手指変形・足趾変形と言っても、実際には変形の種類・程度により手術方法は様々です。また、手術時期を逃してしまい関節が固くなってしまうと手術方法の選択肢は少なくなってしまうので、適切な時期に適切な方法での手術が非常に重要です。例えば、手指の変形には、手指が白鳥の首のような変形を呈するスワンネック変形や（図2）、2-5指が尺側（小指側）に寄ってしまう、尺側偏位という変形があります。眼科の患者さんは、点眼薬や眼鏡を使うことが多いと思われませんが、これらの変形が進むと点眼薬や眼



変形と有痛性の胼胝（たこ）による歩行障害がありましたが、足趾形成術により変形の改善と胼胝の消失が得られ、御本人も非常に満足されています。

上：術前、下：術後

図3 リウマチ性足趾変形に対する足趾形成術

鏡をつまむことが困難になります。こういった変形に対して、関節の動きが保たれている場合は、腱を調整して御自分の関節を残す手術方法での治療が可能ですが、関節が固くなってしまった場合には、人工関節置換術や関節固定術術式、つまり御自分の関節を残すことのできない方法を選択せざるを得なくなってしまいます。そのため、手指や足趾の変形が気になるような方は、内科医だけでなく整形外科医（リウマチ専門医）に相談するのも重要です。

日本では、整形外科医もリウマチの薬物治療に携わっていますが、これは世界的に珍しく、欧米においては整形外科医は薬物治療を行っていません。しかし、日本においては、リウマチ患者さんのQOLの維持・改善のため上述したように、整形外科医と膠原病内科医が一緒になってリウマチ診療を行っていくことで、リウマチ患者さんに、より良いおもてなしができるというアドバンテージがあると強く信じております。

公益財団法人日本アイバンク協会 賛助会員加入のお願い

公益財団法人日本アイバンク協会では、現在、賛助会員（個人または法人）を募集しております。

年会費は個人5,000円（法人1口30,000円）です。ご承知のように本協会では一人でも多くの方が、失明から視力を回復できるよう昭和40年4月設立以来活動を続けて参りました。この事業を更に充実させ、円滑に運営するためには、財政的な基盤の強化が急務であり、そのため、賛助会員の募集を積極的におこなっております。本協会の事業目的および趣旨にご理解とご賛同を頂き、ご加入頂ける場合は、本誌に折込みの払込取扱票（申込書とさせていただきます）でお申込み下さるようお願い申し上げます。企業の方ならびに一般の方のご加入をお待ちします。

賛助会員には、本協会が発行する広報誌「Eye Bank Journal」、その他冊子等をお送りいたします。

なお、当協会の公益財団法人化に伴い、賛助会費についても寄付金と同様に税の優遇措置を受けることができるようになりました。（詳しくは、事務局にお問い合わせ下さい）

令和2年10月

理事長 澤 充

公益財団法人 日本アイバンク協会 事務局

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-2 三基ビル4階
TEL (03) 3293-6616 FAX (03) 3293-5140