

原 著

順天堂医学 48 (4)
p. 495~504 (2003)

シェーグレン症候群における中国の診断基準の検討

— 感度と特異度について他の診断基準との比較 —

許 志 泉*

ZHIQUAN XU

戸 叶 嘉 明*

YOSHIKI TOKANO

松 平 蘭*

RAN MATSUDAIRA

金 井 美 紀*

YOSHINORI KANAI

竹 内 健*

KEN TAKEUCHI

高 崎 芳 成*

YOSHINARI TAKASAKI

橋 本 博 史*

HIROSHI HASHIMOTO

目的と方法：シェーグレン症候群（Sjögren's Syndrome：SS）における診断基準はまだ国際的に統一されていない。現在各国に広く使われている Daniels-Talal 基準（D-T 基準）・ヨーロッパ基準・日本基準（厚生省改訂基準）と中国診断基準（中国基準）の4基準の2基準以上を満たす96例をSS症例とし、1基準以下を満たす19例をコントロール症例として、各基準の感度と特異度を検討したうえ、抗SS-A/B抗体の観点から中国基準の妥当性を検討した。

結果：原発性SSの検討では、感度は日本基準100%・中国基準98.3%・ヨーロッパ基準98.3%・D-T基準78.9%で、D-T基準は有意に低かった。コントロールの検討では、特異度は日本基準100%・D-T基準100%・中国基準94.7%・ヨーロッパ基準89.5%であった。中国基準を満たす原発性SSはコントロールと比べ、シャーマー試験・ローズベンガル試験・蛍光色素試験・口唇唾液腺生検・ガムテスト・リウマトイド因子（RF）、高 γ -グロブリン血症・腎機能障害・白血球減少・貧血が有意に多かった。抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれも陰性例に比べ、いずれか陽性例のRF、高 γ -グロブリン血症がより多く、尿異常・腎機能障害がより少ないことを認めた。この結果をもとにして、抗SS-A/B抗体および涙腺と唾液腺に関連する検査を含めて中国基準の改訂試案を作成し、感度と特異度を検討したところ、いずれも100%を示した。

結論：中国基準は日本基準に次いで感度と特異度が優れていたが、特異性の高い項目を組み合わせることにより、より少ない項目数で高い感度と特異度を有する基準に改訂することができた。

キーワード：感度、シェーグレン症候群、中国診断基準、特異度

緒 言

シェーグレン症候群（Sjögren's Syndrome：SS）は、慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴

* 順天堂大学医学部内科学教室膠原病内科学講座

* Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[Sept. 18, 2002 原稿受領] (Nov. 21, 2002 掲載決定)

とし、全身の外分泌腺さらに多臓器に及ぶ機能障害を呈し、加えて多彩な自己抗体の出現や高 γ -グロブリン血症をきたす自己免疫疾患の一つである。本症は未だ原因不明であるが、近年SSの病因病態が次第に明らかにされてきているに伴い、診断基準も順次に変遷している。現在国際的に統一された診断基準はまだない。1996年に董怡らは中国のSSは腺外症状がより多く、また口唇唾液腺生検が普及していないことを考慮して、中国

独自の診断基準（中国基準）¹⁾を作成した。中国基準には抗SS-A抗体または抗SS-B抗体陽性の1大基準項目と、腺外症状を含む9小基準項目が含まれている。他国の診断基準と比べ、抗SS-A/B抗体と腺外症状を重要視することが中国基準の特徴とも言える。今回、自験例を用いて中国基準と他国で用いられている代表的な診断基準であるDaniels-Talal基準（D-T基準、1987）²⁾・ヨーロッパ基準（1993）³⁾・日本基準（厚生省改訂基準、1999）⁴⁾で感度および特異度を比較検討した。

そのうえで、中国基準項目にかかげられている抗SS-A/B抗体および腺外症状の重要性に関して、さらなる改訂の余地があるかどうかを検討したので報告する。

症例および方法

1. 検討症例と背景因子

1981年12月より2001年8月までの間に順天堂医院膠原病内科を受診し、前述した4基準のうち

表-1 検討症例の背景

	原発性 SS (n=60)	二次性 SS (n=36)	SS 症例 (n=96)	コントロール症例 (n=19)
男性/女性 (例)	3/57	1/35	4/92	2/17
男女比	1 : 19	1 : 35	1 : 23	1 : 8.5
発症(受診)年齢範囲 (歳)	22~66	15~72	15~72	22~79
平均発症(受診)年齢 (歳)	49.8±10.1	43.3±14.3	47.4±12.2	45.9±13.8
発症(受診)年齢				
10歳~	0	3(8)	3(3)	0
20歳~	3(5)	4(11)	7(7)	3(16)
30歳~	5(8)	5(14)	10(10)	3(16)
40歳~	19(32)	10(28)	29(30)	4(21)
50歳~	22(37)	10(28)	32(33)	6(32)
60歳~	11(18)	3(8)	14(15)	2(11)
70歳~	0	1(3)	1(1)	1(5)
発症(受診)ピーク(40~59歳)	41(68)	20(56)	61(64)	10(53)
経過年数範囲 (年)	5~37	5~23	4~37	1~14
<5年	0	0	0	14
5年~	25	12	37	2
10年~	15	12	27	3
15年~	13	10	23	0
>20年	7	2	9	0
平均経過年数 (年)	12.4±5.8	11.9±4.7	12.2±5.4	4.05±3.9
各基準を満たす症例数				
D、C、E、J	29	22	51	0
C、E、J	22	4	26	0
D、C、J	0	1	1	0
D、C、E	0	1	1	0
D、E、J	1	0	1	0
C、E	6	4	10	0
D、C	0	3	3	0
D、E	0	1	1	0
C、J	2	0	2	0
E	0	0	0	2
C	0	0	0	1

D: D-T基準 C: 中国基準 E: ヨーロッパ基準 J: 日本基準

2基準以上を満たす症例96例をSSとした。SSの症例には、原発性SS60例と二次性SS36例が含まれていた。二次性SSの基礎疾患の内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) 13例・関節リウマチ (RA) 11例・強皮症4例・SLE+RA3例・リウマチ性多発筋痛症2例・SLE+ベーチェット病1例・混合性結合組織病1例・多発性筋炎/皮膚筋炎1例であった。一方、1991年3月より2001年8月までの間に当院膠原病内科を受診し、SSが疑われ、4基準のうち1基準以下を満たす19例をコントロール症例とした。検討症例の背景因子を表-1に示す。コントロール症例で経過年数の短い症例が多く認められたが、それ以外は大きな相違はなかった。

2. 診断基準

中国基準 (表-2)・D-T基準・ヨーロッパ基準・日本基準を用いた。

3. 自己抗体の測定方法

- 1) 抗核抗体 (Antinuclear antibodies : ANA) フルオロヘパナ (fluoro HEPANA test) スライ

表-2 中国基準 (1996年)

大基準項目
1. 抗 SS-A/Ro 抗体あるいは抗 SS-B/La 抗体陽性
小基準項目
2. 眼の乾燥あるいは口腔乾燥 (3ヶ月以上)
3. 多発性う歯
4. 耳下腺腫脹 (繰り返す性, あるいは持続性)
5. シャーマーテスト < 5mm/5分, あるいは角膜蛍光色素染色陽性
6. 自然唾液分泌流量 < 0.03ml/分, あるいは唾液腺 (耳下腺) 造影異常
7. 口唇唾液腺生検異常
8. 尿細管性アシドーシス (RTA)
9. 高 γ -グロブリン血症, あるいは高 γ -グロブリン血症性紫斑
10. RF 陽性 (>1:20), あるいは ANA 陽性 (>1:20)
除外項目: 他の膠原病, リンパ腫, 後天性免疫不全症候群, アミロイドーシス, 移植片対宿主病など
確実例
大基準項目+小基準項目の3個以上, あるいは小基準項目の5個以上

ド (MBL社, 名古屋) を用いて検体を20倍以上希釈し, 明らかに核全体あるいは核内局所に特異蛍光が観察された場合, 陽性と判定した。

- 2) リウマトイド因子 (Rheumatoid factor : RF)

ラテックス凝集法 (latex fixation test : LFT) で, ヒト IgG 被覆ラテックスの凝集を比濁測定し, 20IU/ml以上を陽性とした。

- 3) 抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体

抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体のスクリーニング検査は二重免疫拡散法 (double immunodiffusion : DID) で行った。ウサギ胸腺アセトン抽出物をリン酸緩衝液で可溶化したものを抗原とし, 寒天内での患者血清との沈降線を判定した⁵⁾。

また, 49例の原発性SS, 19例コントロール症例の血清を用いてウェスタンブロット法 (Western Blotting : WB) を行い, 個々のSS-A/Ro抗原およびSS-B/La抗原に対する反応性を検討した。WB法はMOLT-4細胞から可溶性抗原を抽出し, Laemmliらの方法に準じてSDS-PAGE (sodium dodecyl sulfatepoly-acrylamide gel electrophoresis) およびニトロセルロース膜への転写を行った⁶⁾⁷⁾。ニトロセルロース膜と患者血清を反応させた後, アルカリフォスファターゼによる発色で反応性を確認した。

4. 検討方法

検討症例を用いて4基準に含まれる項目と主な腺外症状について比較すると共に, 各基準の感度・特異度を検討した。さらに, 抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれか陽性例といずれも陰性例の臨床像を比較したうえ, 中国基準の妥当性およびさらなる改訂の可能性を検討した。統計解析は χ^2 検定を使用した。

結 果

1. 4つの診断基準の感度と特異度

まず, 2基準以上を満たす96例SSを用いて各基準の感度と特異度を検討した (表-3)。各基準の感度は, 日本基準100%・中国基準97.9%・ヨー

表-3 四診断基準における感度と特異度

感 度			特異度
原発性 SS (n=60)	二次性 SS (n=36)	SS 症例 (n=96)	コントロール症例 (n=19)
D 30/38(78.9%)▲▲	28/30(93.3%)	58/68(85.3%)▲	19(100%)
E 58/59(98.3)	32/33(97.0)	90/92(97.8)	17(89.5)
C 59/60(98.3)	35/36(97.2)	94/96(97.9)	18(94.7)
J 54/54(100)	27/27(100)	81/81(100)	19(100)

D: D-T 基準, E: ヨーロッパ基準, C: 中国基準, J: 日本基準

他の3基準と比べ、▲ $p < 0.01$, ▲▲ $p < 0.005$ (陽性例・陰性例/判定可能例)

ロッパ基準97.8%・D-T基準85.3%で、D-T基準の感度が、他の基準に比べ、有意に低いことを認めた。原発性SS60例の検討では、日本基準100%・中国基準98.3%・ヨーロッパ基準98.3%・D-T基準78.9%の感度で、D-T基準の感度は他の基準に比べ有意に低いことを認めた。

コントロール19例を用いて特異度を検討すると、日本基準・D-T基準ともに100%、中国基準94.7%・ヨーロッパ基準89.5%であったが、4基準間で有意差が見られなかった。

2. 中国基準を満たす原発性SSとコントロール症例の臨床像の比較

前述の96例から中国基準を満たす原発性SS59例を抽出し、コントロール症例と臨床像の比較を行った。表-4に示す如く、涙腺と唾液腺に関わる検査では、シャーマー試験・ローズベンガル試験・蛍光色素試験・口唇唾液腺生検・ガムテスト陽性はそれぞれコントロール症例に比べ、中国基準を満たすSS症例に有意に多かった。免疫異常では、SS症例の抗SS-A抗体・抗SS-B抗体(DID法)の陽性、高 γ -グロブリン血症・RF陽性はいずれもコントロール症例に比べ有意に多かった。腺外症状については、SS症例で腎機能障害・白血球減少・貧血がコントロール症例に比べそれぞれ有意に多く見られた。

3. DID法とWB法による抗SS-A/B抗体の陽性例と陰性例の臨床像の比較

前述の中国基準を満たすSSに関して、DID法およびWB法を用いた抗SS-A/B抗体との関連

表-4 中国基準を満たす原発性SSとコントロール症例の臨床像

	原発性 SS (n=59)	コントロール (n=19)
眼球乾燥	51(86)	16(84)
口腔乾燥	44(75)	11(58)
唾液腺腫脹	23(39)	2(11)
咀嚼困難	5(9)	1(5)
多発性う歯	2(3)	1(5)
シャーマー試験	54/56(96)★	7/19(37)
ローズベンガル試験	46/50(92)★	3/14(21)
蛍光色素試験	17/18(94)★	2/10(20)
BUT 短縮	19/20(95)	7/11(64)
口唇唾液腺生検	34/41(83)★	2/18(11)
ガムテスト	34/39(87)★	1/19(5)
唾液腺シンチグラム	12/13(92)	1/2(50)
唾液腺造影	19/24(79)	--
ANA	58(98)	16(84)
高 γ -グロブリン血症	45(76)★	4(21)
RF	33(56)★	0
抗SS-A抗体/DID法	41(69)★	0
抗SS-B抗体/DID法	15(25)△	0
抗SS-A抗体/WB法	29/48(60)★	0
抗SS-B抗体/WB法	10/48(21)	0
関節痛/炎	33(56)	10(53)
尿異常	29(49)	4(21)
腎機能障害	17(29)▲	0
RTA	4(7)	0
白血球減少	17(29)▲	0
貧血	16(27)△	0
皮膚病変	9(15)	3(16)
レイノー症状	9(15)	1(5)
多発性神経炎	9(15)	1(5)
リンパ増殖性病変	7(12)	1(5)
発熱	5(9)	0
血小板減少	4(7)	0
中枢神経/精神病変	4(7)	0
筋力低下/筋肉痛	3(5)	2(11)
間質性肺炎	3(5)	0

コントロールと比べ、△ $p < 0.05$, ▲ $p < 0.025$, ★ $p < 0.005$

(陽性例/検査施行例)

性を検討した。表-5に示す如く、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれか陽性の症例ではDID法・WB法いずれでも陰性の症例と比べ、高 γ -グロブリン血症・RF陽性が有意に多く認められた。DID法で抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれも陰性の症例では尿異常と腎機能障害がいずれか陽性の症例に比べ有意に多いことが認められた。

4. 中国基準についての検討

コントロール症例はすべて乾燥症状を有するこ

とから、中国基準を満たす59例のSSからさらに乾燥症状を有する55例を抽出し、抗SS-A/B抗体および涙腺と唾液腺に関する検査の各項目を組み合わせによる感度、特異度を検討した。その結果を表-6に示す。

まず、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれか陽性的場合について検討した(表-6左側)。1項目の検討では、他の項目の感度はすべて100%であったが、口唇唾液腺生検およびガムテストの感

表-5 中国基準を満たす原発性SSにおける抗SS-A/B抗体の陽性例と陰性例の臨床像

	WB法(n=48)		DID法(n=59)	
	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体 いずれも陰性 (n=19)	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体 いずれか陽性 (n=29)	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体 いずれも陰性 (n=18)	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体 いずれか陽性 (n=41)
眼球乾燥	18(95)	23(79)	17(94)	34(83)
口腔乾燥	15(83)	21(72)	14(78)	30(73)
唾液腺腫脹	9(47)	10(35)	8(44)	15(37)
咀嚼困難	1(5)	4(14)	1(6)	4(10)
多発性う歯	2(11)	0	2(11)	0
シャーマー試験	18/19(95)	27/27(100)	15/17(88)	39/39(100)
ローズベンガル試験	14/17(82)	25/25(100)	13/15(87)	33/35(100)
蛍光色素試験	7/7(100)	6/6(100)	6/7(86)	11/11(100)
BUT短縮	4/5(80)	13/13(100)	3/4(75)	16/16(100)
口唇唾液腺生検	13/17(77)	14/16(88)	14/17(82)	20/24(83)
ガムテスト	14/15(93)	15/17(88)	13/15(87)	21/24(88)
唾液腺シンチグラム	2/3(67)	8/8(100)	2/2(100)	10/11(91)
唾液腺造影	8/11(73)	9/10(90)	6/9(67)	13/15(87)
ANA	17(90)	29(100)	17(94)	41(100)
高 γ -グロブリン血症	7(37)###	27(93)	7(39)###	38(93)
RF	5(26)###	24(83)	3(17)###	30(73)
関節痛/炎	12(63)	16(55)	10(56)	23(56)
尿異常	12(63)	13(45)	14(78)#	15(37)
腎機能障害	8(42)	7(24)	9(50)##	8(20)
RTA	1(5)	3(10)	1(6)	3(7)
白血球減少	4(21)	11(38)	3(17)	14(34)
貧血	3(16)	11(38)	2(11)	14(34)
皮膚病変	3(16)	6(21)	2(11)	7(17)
レイノー症状	5(26)	3(10)	4(22)	5(12)
多発性神経炎	6(32)	4(14)	4(22)	5(12)
リンパ増殖性病変	2(11)	4(14)	2(11)	5(12)
発熱	2(11)	2(7)	1(6)	4(10)
血小板減少	1(5)	2(7)	1(6)	3(7)
中枢神経/精神病変	0	1(3)	1(6)	3(7)
筋力低下/筋肉痛	2(11)	1(3)	1(6)	2(5)
間質性肺炎	0	2(7)	1(6)	2(5)

同方法の抗SS-A/B抗体陽性例と比べ、# $p<0.01$ ## $p<0.025$ ### $p<0.005$

(陽性例/検査施行例)

度だけがそれぞれ80%・85.7%と低かった。しかしながら、口唇唾液腺生検またはガムテストのいずれかを陽性とした場合には感度は96%に上がった。

2項目の組み合わせでは、唾液腺に関する検査同志の組み合わせの感度が62.5～83.3%と低いものに対して、乾燥性角結膜炎に関する検査同志の組み合わせの感度がより高かった。一方、唾液腺と乾燥性角結膜炎に関わる検査の項目を一つずつ組み合わせると、涙液膜破壊時間（bear break up time：BUT）を含めた組み合わせの感

度は低かったが、他の項目を含めた組み合わせの感度はより高かった。

次に、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれも陰性例について3項目と4項目の組み合わせによる感度を検討した。BUTを含めた組み合わせの感度は0～20%と低かったが、それ以外のシャーマー試験・ローズベンガル試験または角膜蛍光色素染色・口唇唾液腺生検・ガムテスト・唾液腺造影、または唾液腺シンチグラムを含めた組み合わせの感度は高かった。特異度に関する検討では、乾燥性角結膜炎に関わる3項目の組み合わせは

表-6 乾燥症状を有する症例における有意項目の組み合わせの感度と特異度

項目		感度	特異度	
1. 抗SS-A/Ro抗体あるいは抗SS-B/Lo抗体陽性 2. 乾燥性角結膜炎に関する検査 A. シャーマーテスト<5mm/5分間 B. ローズベンガル、または角膜蛍光色素染色陽性 C. BUT短縮 3. 唾液腺に関する検査 D. 口唇唾液腺生検異常 E. ガムテスト陽性 F. 唾液腺造影異常、または唾液腺シンチグラフ異常	項目			
	1 陰性の場合			
	A+B+D	60% (9/15)	100%(19/19)	
	A+B+E	64.3(9/14)	100(19/19)	
	A+B+F	70(7/10)	100(15/15)	
	A+C+D	25(1/4)	100(18/18)	
	A+C+E	50(2/4)	100(19/19)	
	A+C+F	50(1/2)	100(12/12)	
	B+C+D	0(0/5)	100(19/19)	
	B+C+E	25(1/4)	100(19/19)	
	B+C+F	33.3(1/3)	100(11/11)	
	D+E+A	50(7/14)	100(19/19)	
	D+E+B	57.1(8/14)	100(19/19)	
	D+E+C	0(0/6)	100(19/19)	
	D+F+A	50(5/10)	100(18/18)	
	D+F+B	60(6/10)	100(19/19)	
	D+F+C	0(0/4)	100(16/16)	
	E+F+A	60(6/10)	100(19/19)	
	E+F+B	66.7(6/9)	100(18/18)	
E+F+C	25(1/4)	100(19/19)		
A+B+C	50(1/2)	88.2(15/17)		
D+E+F	44.4(4/9)	100(19/19)		
二項目の組み合わせ	A+D	80(16/20)	100(19/19)	
	A+E	85.7(18/21)	100(19/19)	
	A+F	100(19/19)	100(19/19)	
	B+D	80(16/20)	100(19/19)	
	B+E	85.7(18/21)	100(19/19)	
	B+F	100(19/19)	100(19/19)	
	C+D	66.7(8/12)	100(19/19)	
	C+E	70(7/10)	100(19/19)	
	C+F	100(5/5)	100(19/19)	
	A+B	93.5(29/31)	100(19/19)	
	A+C	100(13/13)	100(19/19)	
	B+C	100(14/14)	100(19/19)	
	D+E	62.5(10/16)	100(19/19)	
	D+F	66.7(8/12)	100(19/19)	
	E+F	83.3(15/18)	100(19/19)	
	四項目の組み合わせ	A+B+D+E	42.9(6/14)	100(19/19)
		A+B+D+F	55.6(5/9)	100(19/19)
		A+B+E+F	55.6(5/9)	100(19/19)
		A+C+D+E	0(0/7)	100(19/19)
A+C+D+F		0(0/5)	100(18/18)	
A+C+E+F		20(1/5)	100(19/19)	
B+C+D+E		0(0/7)	100(19/19)	
B+C+D+F		0(0/5)	100(19/19)	
B+C+E+F		20(1/5)	100(19/19)	
A+D+E+F		30(3/10)	100(19/19)	
B+D+E+F		40(4/10)	100(19/19)	
C+D+E+F		0(0/6)	100(19/19)	
D+A+B+C		0(0/6)	100(19/19)	
E+A+B+C	16.7(1/6)	100(19/19)		
F+A+B+C	25(1/4)	100(15/15)		

表-7 中国基準の改訂試案

1. 抗 SS-A/Ro 抗体あるいは抗 SS-B/Lo 抗体陽性
2. 乾燥性角結膜炎に関する検査
a. シャーマーテスト陽性 (<5mm/5 分間)
b. ローズベンガル試験陽性、または 角膜蛍光色素染色陽性
3. 唾液腺に関する検査
c. 口唇唾液腺生検異常、またはガムテスト陽性
d. 唾液腺 (耳下腺) 造影異常、または 唾液腺シンチグラム異常
確定診断
1+a、b、c、d のいずれか、または a、b、c、d の三つ以上
原発性 SS とコントロールにおける 感度 100(53/53)と特異度 100(14/14)

88.2%と低い値を示したが、他の組み合わせはすべて100%であった。

以上のように、BUTを含めた組み合わせの感度が低いことを認めたため、BUTの項目を除く中国基準の改訂試案を表-7のごとく作成した。この改訂試案を用いて、感度と特異度を再度検討すると、いずれも100%を示し、従来の中国基準よりも簡潔で有用であると考えられた。

考 察

SSにおける診断基準はまだ国際的に統一されていないが、1987年から1999年にかけて、D-T基準・ヨーロッパ基準・中国基準・日本基準の4つの代表的な診断基準が提唱された。今回、4基準の2基準以上を満たす症例をSSとし、1基準以下を満たす症例をコントロールとし、各基準の感度と特異度をまず検討した。その結果、日本基準は感度・特異度がともに高く、最も優れていた。D-T基準は特異度が高いが、感度が低いことが難点である。中国基準は、日本基準に次いで感度・特異度ともに優れていることが認められたが、基準項目の妥当性が問題点として提起された。4つの診断基準の基準項目をみると、①乾燥症状、②涙腺と唾液腺に関する検査、③自己抗体、④腺外

症状の4つの事項に関する位置付けに相違があるように思われる。中国基準では、これらの4つの事項がすべて含まれているが、その中でも特に自己抗体と腺外症状が重要視されている。そこで、本研究ではさらに今回この4つの事項に関連する項目と共に、自己抗体と腺外症状の基準項目が診断基準の感度と特異度にいかに寄与しているかについて検討した。その結果、以下の4つの事項が判明した。

まず乾燥症状は基準項目に含めることの妥当性が問題視された。すなわち、眼球乾燥と口腔乾燥はSSの主要症状であるが、個人差も大きく、健康人でも加齢とともにしばしば認められるものである。また、低い湿度の環境、パソコン作業、スモッグやダストなどの刺激、抗コリン作動性薬などは乾燥症状の原因となりうる⁸⁾。そのため、乾燥症状を診断基準に含めるか否か、意見が分かれるところである。中国基準とヨーロッパ基準には乾燥症状として、眼球乾燥・口腔乾燥・唾液腺腫脹・咀嚼困難(ヨーロッパ基準)・多発性う歯(中国基準)で含まれているが、日本基準とD-T基準には乾燥症状は含まれていない。日本の厚生省による1997年の診断基準は乾燥症状を必須項目にしたが、1999年の改訂では基準項目から除外されている。近年、低湿度の環境でパソコンを使う仕事のため、ドライアイを訴える人が急速にふえるといわれている⁹⁾。本研究では、コントロール症例がすべて乾燥症状を有していることから考えると、乾燥症状によってSSとの鑑別される意義は少ないと思われた。

次に、涙腺と唾液腺の検査の妥当性であるが、涙腺検査に関しては、SSではコントロールと比べ、シャーマー試験・ローズベンガル試験・蛍光色素試験の陽性率が有意に高く認められた。D-T基準にはBUT短縮と涙三角低下が含まれているが、本研究では前者は有意差が認められず、後者は無施行で検討できなかった。唾液腺検査に関しては、コントロール症例で唾液腺造影検査と唾液腺シンチグラムを行った症例が少ないため、検討できなかったが、口唇唾液腺生検とガムテストの

陽性はSS症例で有意に多くみられた。このうち、口唇唾液腺生検は4つの診断基準の共通した基準項目で、特にD-T基準では必須項目にあげられている。しかしながら、口唇唾液腺生検は必ずしもSSの診断の決め手となるわけではなく、また、侵襲的な検査でもあり、すべての医療機関が行えるわけでもないため、施行されない場合も少なくない。本研究の原発性SS60例のうち、この検査の施行率は70%、陽性率は83.3%であった。D-T基準でSSを否定された8例のうち、7例が非典型的な口唇唾液腺生検所見を示し、1例がローズベンガル試験陰性によるものであり、本検査の陽性を必須項目とすることがD-T基準の感度を低下させている主な原因と考えられた。

次に、自己抗体に関しては、中国基準では、抗SS-A抗体または抗SS-B抗体陽性は1大基準項目に、ANAかRF陽性は1小基準項目にあげられ、ヨーロッパ基準では、抗SS-A抗体または抗SS-B抗体とANAとRFのいずれかの存在が1項目にあげられている。抗SS-A抗体または抗SS-B抗体陽性が1項目としてあげられているのは日本基準のみであった。中国基準を満足する原発性SS症例では、コントロール症例に比べ、高 γ -グロブリン血症・抗SS-A抗体・抗SS-B抗体(DID法)・RFの陽性率が有意に高かったが、抗SS-A抗体または抗SS-B抗体の有無から検討すると、いずれも陰性の症例で高 γ -グロブリン血症・RF陽性がいずれか陽性例に比べ有意に低かった。すなわち、SSではRFと高 γ -グロブリン血症は抗SS-A抗体または抗SS-B抗体と相関すると考えられ、SSではより非特異的と考えられるRFと高 γ -グロブリン血症は必ずしも基準項目に含める必要はないと考えられた。

最後に、腺外症状に関しては、本研究では原発性SSの腎機能障害・白血球減少・貧血がコントロール症例に比べ有意に多く見られた。中国基準では尿細管アシドーシス(renal tubular acidosis: RTA)が小基準項目の1つにあげられているが、腎機能障害がこの病態をどの程度反映しているのか定かではない。DID法で抗SS-A抗体・

抗SS-B抗体のいずれか陰性例の尿異常・腎機能障害が、陽性例に比べ有意に多い結果になったが、DID法で抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれも陰性の18例を分析すると、BUN上昇8例・血尿5例・尿比重低下3例・Cr上昇3例・蛋白尿3例・N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ(NAG)上昇1例・円柱尿1例・尿糖陽性1例・白血球尿1例が認められた。しかしながら、これらの所見は軽微で、SSの腎病変を特異的に示す所見でもないため、SSによるか、ほかの疾患によるものかの鑑別の必要があると思われた。また、これらの陰性例では尿異常・腎機能障害の頻度がそれぞれ78%・50%で、涙腺と唾液腺に関する検査項目の陽性率より低い傾向を認めた。この点から、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれか陽性を大基準項目とした時には、いずれも陰性の場合に尿異常・腎機能障害を小基準項目にする必要性はないと思われた。

以上の結果をふまえ、有意差の得られた項目の組み合わせによる感度と特異度から中国基準の再検討を行った。その結果、中国基準の眼球乾燥、口腔乾燥・多発性う歯・耳下腺腫脹・ANA・RTAの項目は、コントロールとの間に有意差がみられず、基準項目に含めることの妥当性に問題が残ると考えられた。また、コントロールと比べ、腎機能障害・白血球減少・貧血が有意に多く見られたが、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体のいずれか陽性の症例の尿異常・腎機能障害および陰性例の白血球減少・貧血は多く認められなかったため、基準項目として扱うことも適応しないと思われた。

これらの結果から、従来の中国基準を見直し、表-7のごとく改訂試案を提唱した。そして、従来よりも簡潔にもかかわらず、高い感度と特異度を示すことが認められた。また、抗SS-A抗体および抗SS-B抗体と腺外症状に重きをおくことは必ずしもSSの診断基準の感度と特異度をあげることに繋がらないことが判明した。特に、腺外症状に関しては、本研究で提唱した改訂試案では除くことになった。実際、中国のSSは従来、腺

外症状が多いとされてきたにもかかわらず、中国基準に含まれたRTAに関する文献を比較してみると、それほど顕著な差を認めていない。すなわち、その陽性率は中国基準を作った時に用いられた中国症例（北京の医療4施設）が34%（39/116）¹⁾であったが、種市らによる日本症例の28%（15/55）¹⁰⁾、フィンランド症例の33%（18/55）¹¹⁾、スペイン症例の23%（11/48）¹²⁾と中国以外でも高い陽性率を示していた。一方、慢性的な病態を呈するSSは尿異常の軽い場合が多いため、RTAの検査は施行されないことも少なくなく、RTAの診断は施設間で異なる可能性が高い。以上の理由から、改訂試案は腺外症状を削除しても問題ないと思われた。

一方、前述のようにSSの地域差は少ないと判明したため、今回は日本人の症例を用いて中国基準について検討し、問題点を指摘しつつ、さらに改訂版を提示した。今後はこの改訂基準が中国人に適用するかどうか、同じ感度と特異度が得られるかどうかをさらに検討する必要がある。

結 語

中国基準を他国で使用されている代表的な3つの基準と比較した結果、日本基準に次いで感度と特異度に優れていた。しかしながら、基準項目をより簡潔にすることにより、より有用性の高い診断基準の設定が可能と考えられた。また基準項目として自己抗体および腺外症状に重きをおくことは必ずしも診断基準の感度と特異度をあげることはつながらないと考えられた。

文 献

- 1) Dong Yi, Zhao Yan, Guo Xiaoping *et al.* : Preliminary diagnostic criteria for primary Sjögren's syndrome in China. *Chin J Intern Med.*, 1996 ; **35** : 114 ~ 116.
- 2) Daniels TE, Talal N : 1. Diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's syndrome. In *Sjögren's*

- syndrome, clinical and immunological aspects.* Springer-Verlag, New York., 1987 ; 193 ~ 199.
- 3) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, *et al.* : Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis Rheum.*, 1993 ; **36** : 340 ~ 347.
- 4) 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之 : シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 1999 ; 135 ~ 138.
- 5) Tan EM, Kunkel HG : Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.*, 1966 ; **96** : 464 ~ 471.
- 6) Laemmli UK : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.*, 1970 ; **227** : 680 ~ 685.
- 7) Towbin H, Staehelin T, Gordon J : Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets ; procedure and some application. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1979 ; **76** : 4350 ~ 4354.
- 8) Robert I. Fox, Paul Micbelson, Jyrki Törywall : Approaches to the treatment of Sjögren's syndrome. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Saunders., 2001 ; 1027 ~ 1038.
- 9) Bekker M : Dry eyes : an emerging epidemic. *Ophthalmol Manag.*, 1999 ; **10** : 4 ~ 7.
- 10) 種市幸二, 芝木秀俊 : Primary Sjögren's syndromeにおける臨床的検討. *日内会誌*, 1988 ; **77** : 1540 ~ 1545.
- 11) M. Pretovaara, M. Korpela, T. Kouri, *et al.* : The occurrence of renal involvement in primary Sjögren syndrome : a study of 78 patients. *Rheumatology*, 1999 ; **38** : 1113 ~ 1120.
- 12) Bjorn Lindvall, Ann Bengtsson, Jan Ernerudh, *et al.* : Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheum.*, 2002 ; **29** : 717 ~ 725.

Summary

Study on chinese diagnostic criteria for Sjögren's syndrome — Comparison of sensitivity and specificity with other diagnostic criteria —

Objective : This study will examine the validity, sensitivity and specificity of Chinese diagnostic criteria for Sjögren's syndrome (SS) in comparison with Daniels-Talal's criteria (D-T criteria), European criteria, and Japanese criteria proposed by the Ministry of Health and Welfare of Japan.

Materials and Methods : Ninety-six cases fulfilling at least two of the above cited criteria comprised the SS patients' group. Nineteen cases that met at most one criterion were used as the controls' group. The validity of Chinese criteria was also examined in relation to findings of anti-SS-A/B antibodies, in addition to comparative studies of sensitivity and specificity among the above four criteria.

Results : From sixty cases of primary SS, we found that the order of sensitivity was 100% for Japanese criteria, 98.3% for Chinese criteria, 98.3% for European criteria, and 78.9% for D-T criteria, which showed significantly lower sensitivity than the first three. In contrast, the specificity was 100% for Japanese criteria, 100% for D-T criteria, 94.7% for Chinese criteria, and 89.5% for European criteria in the controls' group. When the primary SS patients fulfilled Chinese criteria were compared with controls, we found the former was significantly associated with Schirmer test, rose bengal staining, fluorescein staining, lower lip biopsy, gum test, rheumatoid factor (RF) positivity, hyperglobulinemia, renal failure, leukopenia and anemia. By investigating whether any clinical features of primary SS might correlate with presence of anti-SS-A or SS-B antibodies, we found the patients with anti-SS-A or SS-B antibodies showed significantly increased RF positivity and hyperglobulinemia, significantly decreased urinary abnormalities and renal failure compared with those in the seronegative group. A revision of the Chinese criteria to include the items of anti-SS-A or SS-B antibodies and tests of the lacrymal and salivary glands was proposed, and its sensitivity and specificity were 100% in our cases.

Conclusion : Chinese criteria showed high sensitivity and specificity compared to the Japanese criteria. By studying of the combination of highly specific items, criteria that have not only fewer items but also higher sensitivity and specificity could be developed.

Key words : Chinese diagnostic criteria, Sensitivity, Sjögren's syndrome, specificity