

抗 SS-A, SS-B 抗体の臨床的意義に関する研究

第 1 編

シェーグレン症候群における抗 SS-A, SS-B 抗体の臨床的意義について

岡山大学医学部第 3 内科学教室 (主任: 太田善介教授)

小豆澤 秀 夫

(昭和58年 7 月19日受稿)

Key words: anti SS-A, SS-B antibodies
Sjogren's syndrome
sicca features

緒 言

シェーグレン症候群は、涙腺および唾液腺などの外分泌腺の慢性炎症のため、涙液唾液などの分泌減少がおり、その結果眼および口腔をはじめとし乾燥症状を来す疾患である。また本症候群には、高頻度に慢性関節リウマチ (RA) をはじめとする膠原病を重複するという特徴を有している。さらに、患者血清中には、抗核抗体、抗唾液腺管抗体など種々の自己抗体が検出されることが知られている。以上の点よりシェーグレン症候群の病因には、自己免疫学的機序が深くかかわっていることが推定される。

1975年、Alspaugh, Tan はシェーグレン症候群、とくに sicca complex (乾燥症候群単独) に特異的に検出される抗核抗体として、抗 SS-A, SS-B 抗体を発表した¹⁾。その後、各方面よりの追試報告があい次いでいるが、これら抗体の持異性や疾患分布に関して見解の一致はなみられていない。

そこで著者らは、シェーグレン症候群ならびに各種膠原病の患者血清について、抗 SS-A, SS-B 抗体を検索し、本抗体の出現態度と乾燥病態との関連性について検討したので報告する。

対 象

乾燥症候群 (sicca complex) 102例、後に述

べる方法で、乾燥病態の有無を臨床的に検索し得た各種膠原病196例、合計298例を対象とした。

乾燥症候群は、確診の膠原病を持たず、シェーグレン症候群の乾燥病態を主症状とする患者群である。RA, 全身性エリテマトーデス (SLE) は米国リウマチ協会の各々の診断基準^{2,3)}にもとづいて診断した。全身性進行性硬化症 (PSS), 多発筋炎 (PM), 皮膚筋炎 (DM) は、Medger の診断基準^{4,5)}によって診断した。Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) は、Sharp の原著⁶⁾ および河本らの報告⁷⁾ にもとづいて診断した。Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD) は、抗 RNP 抗体が陽性で、膠原病の各診断基準を満たさず、また MCTD の如き膠原病の重複所見を認めない患者群である。

方 法

(1) シェーグレン症候群に関する臨床検査

シェーグレン症候群の眼、口腔乾燥症状について、対象の298症例全例に問診をおこなった。この際の間診項目は、厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班の診断基準⁸⁾ (以下厚生省基準と略す) に列挙されているものを参考とした。

シェーグレン症候群の他覚的所見として、各症例に、乾燥性角結膜炎 (Keratoconjunctivitis Sicca, KCS) に関する眼科的検査、口唇小唾液腺生検 (Lip Biopsy), 耳下腺造影のうち、

Table 1 Sicca features of Sjogren's syndrome in patients with various diseases

	Number of patients	Sicca features (+)		Sicca features (-)	
		Clinical (%)	Subclinical (%)		
Sicca complex without definite CTD	102	83 (80)	19 (19)	0 (0)	
Sicca complex alone	63	59 (94)	4 (6)	0 (0)	
UCTD with sicca features	39	24 (62)	15 (38)	0 (0)	
UCTD* without sicca features	7	0 (0)	0 (0)	7 (100)	
Rheumatoid arthritis	51	21 (41)	7 (14)	23 (45)	
Systemic lupus erythematosus	78	18 (23)	18 (23)	42 (54)	
Progressive systemic sclerosis	18	11 (61)	0 (0)	7 (39)	
Polymyositis or dermatomyositis	12	2 (17)	1 (8)	9 (75)	
Mixed connective tissue disease	30	12 (40)	6 (20)	12 (40)	
Total	298	147 (49)	51 (17)	100 (34)	

* :Undifferentiated connective tissue disease with anti RNP antibody

ひとつ以上を施行した。これらの検査の一項目以上に陽性を示した場合、シェーグレン症候群の乾燥病態 (Sicca Feature) ありと判定した。なお検査の方法は既報⁹⁾ のとおりおこない、判定基準は厚生省基準⁸⁾ に拠った。

(2)免疫学的方法

①抗 SS-A, SS-B 抗体の同定

0.45%アガロースを用いる免疫二重拡散法にて、沈降線の同定をおこなった。抗原はヒト脾臓抽出液 (Human Spleen Extract. HSE) を使用した。抗 SS-A, SS-B 抗体の陽性標準血清は、Dr. E.M. Tan より供与の標準血清と沈降線の一致する、当社シェーグレン症候群患者の稀釈血清を用いた。

②HSE の調製

切除直後のヒト脾臓を、低温下で、等張食塩水で洗滌後、等量の等張食塩水とともに homogenize した。この Homogenate を 105,000 xg 60分間超遠沈し、その上清を免疫二重拡散法の抗原として使用した。

③抗 RNP 抗体の同定

既報⁷⁾ のとおり、幼若家兎胸腺抽出液を抗原とする免疫二重拡散法を用いた。

(3)統計学的方法

各抗体の出現と、臨床所見との相関については、 X^2 検定および Fisher の直接確率計算法に

よる検定をおこない、危険率 (P) が 5% 以下の場合を有意の相関ありとした。

結 果

対象とした各種疾患々者298症例について、シェーグレン症候群の乾燥病態の有無を検討した (表1)。この際、乾燥症状を自覚し、かつ乾燥病態に関する諸検査にも異常を呈する症例を「Clinical」シェーグレン症候群とし、検査所見のみ陽性で、乾燥症状を欠く群を「Subclinical」シェーグレン症候群に分類した。その結果、298症例のうち Clinical 群は147例 (49%)、Subclinical 群は51例 (17%) 存在し、乾燥病態を合併していない症例は100例 (34%) であった。

疾患別にみると、まず乾燥症候群は全例が乾燥病態を有しており、その80%が Clinical、20%が Subclinical であった。このうち Clinical の83例中59例は、乾燥症候群単独群であり、残りの24例は抗 RNP 抗体が陽性の UCTD 群であった。また Subclinical 19例中の15例は UCTD 群で、残り4例は関節痛などを主徴とし、抗 SS-A 抗体陽性を呈した患者群であった。各種膠原病では25~60%の症例に乾燥病態が認められ、とくに PSS, MCTD, RA においては、50%以上の症例が乾燥病態を合併していた。これら3種の膠原病では、Clinical 群の方が Subclinical

Table 2 Incidence of anti SS-A antibody in patients with clinical or subclinical Sjogren's syndrome

	with clinical sicca features(%)	with subclinical sicca features(%)	Total (%)
Sicca complex without definite CTD#	54/83 (65)	14/19 (74)	68/102 (67)
Sicca complex alone	44/59 (75)	4/4 (100)	48/63 (76)
UCTD## with sicca features	10/24 (42)	10/15 (67)	20/39 (51)
Sicca features with			
Rheumatoid arthritis	10/21 (48)	3/7 (43)	13/28 (46)
Systemic lupus erythematosus	15/18 (83)	15/18 (83)	30/36 (83)
Progressive systemic sclerosis	6/11 (55)	0/0	6/11 (55)
Polymyositis or dermatomyositis	1/2	1/1	2/3
Mixed connective tissue disease	11/12 (92)	6/6 (100)	17/18 (94)
Total	97/147(66)	39/51(77)	136/198 (69)

#:Connective tissue disease

##:Undifferentiated connective tissue disease with anti RNP antibody

Table 3 Incidence of anti SS-B antibody* in patients with clinical or subclinical Sjogren's syndrome

	with clinical sicca features(%)	with subclinical sicca features(%)	Total (%)
Sicca complex without definite CTD#	28/83 (34)	2/19 (11)	30/102 (29)
Sicca complex alone	23/59 (39)	0/4 (0)	23/63 (37)
UCTD## with sicca features	5/24 (21)	2/15 (13)	7/39 (18)
Sicca features with			
Rheumatoid arthritis	0/21 (0)	0/7 (0)	0/28 (0)
Systemic lupus erythematosus	0/18 (0)	2/18 (11)	2/36 (6)
Progressive systemic sclerosis	2/11 (18)	0/0	2/11 (18)
Polymyositis or dermatomyositis	0/2	0/1	0/3
Mixed connective tissue disease	1/12 (8)	0/6 (0)	1/18 (6)
Total	31/147(21)	4/51 (8)	35/198 (18)

#:Connective tissue disease

##:Undifferentiated connective tissue disease with anti RNP antibody

*:Anti SS-B antibody was positive simultaneously accompanied with anti SS-A antibody

群より約2倍多数を占めていたが、SLEにおいては、両群は18例ずつ存在していた。

以上 Clinical, Subclinical 合わせて198例が乾燥病態を有しており、これらをシェーグレン症候群として一括してとりあつかい、以下の種々の検討をおこなった。

なお、ベーチェット病10例、慢性甲状腺炎25例、正常人39例につき抗 SS-A, SS-B 抗体の検索をおこなったところ、慢性甲状腺炎の1例に

のみ抗 SS-A 抗体が陽性であったが、これら症例について乾燥病態の検討はおこなっていない。

表2にシェーグレン症候群198例における抗 SS-A 抗体の出現頻度を示す。抗 SS-A 抗体は136例(69%)に陽性であったが、このうち Clinical 群には66%、Subclinical 群には77%の出現頻度を示し、本抗体の両群における出現率に有意差はなかった($X^2=1.9$, $P>0.05$)。病型別では、乾燥症候群では67%が抗 SS-A 抗体を

Table 4 Incidence of anti SS-A and SS-B antibodies in patients without sicca features of Sjogren's syndrome

	Number of patients	Number of positive anti SS-A antibody (%)	Number of positive anti SS-A, SS-B antibodies (%)
UCTD # without sicca features	7	4 (57)	0 (0)
Rheumatoid arthritis	23	0 (0)	0 (0)
Systemic lupus erythematosus	42	31 (74)	5 (12)
Progressive systemic sclerosis	7	3 (43)	1 (14)
Polymyositis or dermatomyositis	9	5 (56)	0 (0)
Mixed connective tissue disease	12	6 (50)	0 (0)
Total	100	49 (49)	6 (6)

: Undifferentiated connective tissue disease with anti RNP antibody

Table 5 Relationship between sicca features of Sjogren's syndrome and anti SS-A & SS-B antibodies

	Anti SS-A antibody		Total
	(+)	(-)	
Sicca features (+)	136	62	198
(-)	49	51	100
Total	185	113	298

 $\chi^2 = 10.9, p < 0.005$

	Anti SS-A & SS-B antibodies		Total
	(+)	(-)	
Sicca features (+)	35	163	198
(-)	6	94	100
Total	41	257	298

 $\chi^2 = 6.7, p < 0.05$

有していたが、各種膠原病を合併したシェーグレン症候群でも46~94%の高い陽性率を示した。とくにMCTD重複群およびSLE重複群では各々94%、83%ときわめて高い陽性率を示した。膠原病重複群全体では、96例中68例(70.8%)がSS-A抗体陽性で、乾燥症候群における陽性率との間に有意差は認められなかった($\chi^2=0.4, P>0.05$)。

つぎに同様に、シェーグレン症候群198例における抗SS-B抗体の出現頻度を検討した(表3)。抗SS-B抗体陽性例は全例抗SS-A抗体も陽性で、抗SS-B抗体単独陽性例は存在しなかった。

その出現率はシェーグレン症候群全体で35例(18%)を示し、抗SS-A抗体より低頻度であった。Clinical群では21%、Subclinical群で8%の症例が抗SS-B抗体を有しており、やや前群の方が高頻度であった($\chi^2=3.7, P>0.05$)。病型別には、乾燥症候群の29%で本抗体が陽性であったが、とりわけUCTDを除いた乾燥症候群63例では37%の陽性率を示した。膠原病を伴うシェーグレン症候群では、PSS重複群が18%とやや高値を示した以外はいずれも低頻度(0

~6%)であった。以上、膠原病重複群全体では96例中5例(4.2%)が抗SS-B抗体を有しており、これを乾燥症候群における陽性率(29%)と比較すると、本抗体が乾燥症候群に有意に出現することが判明した($\chi^2=18, P<0.001$)。

他方表1で述べたごとく、乾燥病態を認めない膠原病症例は100例存在したが、この群においても抗SS-A抗体は49例(49%)、抗SS-B抗体は6例(6%)に陽性であった(表4)。またすでに示したように(表2, 3)、乾燥病態を有する症例、すなわちシェーグレン症候群198例において、抗SS-A抗体は136例(69%)に、抗SS-B

Table 6 Anti non-histone protein antibodies in sicca complex patients without definite connective tissue disease (102 patients)

Combination of antibodies	Number of patients (%)	
Antibodies to		
SS-A	25	(25)
SS-A + SS-B	23	(23)
SS-A + SS-B + RNP	7	(7)
SS-A + RNP	13	(13)
RNP	19	(19)
Antibodies negative	15	(15)
Total	102	(100)

Anti SS-A antibody positive group	68	patients
Anti SS-B antibody positive group	30	
Anti RNP antibody positive group	39	
Antibodies negative group	15	

Table 7 Clinical and laboratory findings in sicca complex patients without definite connective diseases (102 patients)

Dry eye	54/97	(56%)
Dry mouth	53/97	(55)
Parotid swelling	30/97	(31)
Fever	28/96	(29)
Polyarthralgia	40/100	(40)
Raynaud's phenomenon	35/98	(36)
Goiter	18/79	(23)
Lymph node swelling	14/92	(15)

Abnormal lip biopsy	89/101	(88)
mild, moderate change	38/101	(38)
severe change	51/101	(51)
Abnormal sialography	40/54	(74)
Positive KCS **	51/76	(67)

Hypergammaglobulinemia(>1.5g/dl)	81/96	(84)
Leukopenia(WBC<4000)	17/75	(23)
Positive rheumatoid factor	62/93	(67)
Hypocomplementemia(CH50<25)	11/85	(13)
Elevated serum amylase	16/61	(26)

**Keratoconjunctivitis sicca

抗体は35例(18%)に検出されている。表5は抗 SS-A, SS-B 抗体のシェーグレン症候群への特異性を検定したものである。その結果抗 SS-A 抗体は危険率0.5%以下で、また抗 SS-B 抗体は同じく5%以下で、それぞれシェーグレン症候群へ有意に出現することが判明した。

以上の結果より、抗 SS-A, SS-B 抗体はともにシェーグレン症候群への特異性を有し、とくに抗 SS-A 抗体によりその傾向が顕著であるこ

とが判明したが、抗 SS-B 抗体はシェーグレン症候群内でも、乾燥症候群単独群との強い関連を有していることも結論づけることができた。

以上シェーグレン症候群ならびに各種膠原病における、抗 SS-A, SS-B 抗体の出現頻度と、乾燥病態との関連について検討してきたが、つぎに抗 RNP 抗体を含めたこれら非ヒストン核蛋白抗体が、シェーグレン症候群においてどのような臨床的意義を有するかを検討した。対象は表1でとりあつかった298症例のうち、確診膠原病をもたない乾燥症候群102例とした。

表6はこれら102例における、3種の非ヒストン核蛋白抗体、すなわち抗 SS-A, SS-B, RNP 抗体が、ど

のような組合せで出現しているかをみたものである。抗 SS-A 抗体は単独で25例、抗 SS-B 抗体とともに陽性が23例、抗 RNP 抗体とともに陽性が13例存在していた。3種の抗体全部陽性は7例であった。また抗 RNP 抗体単独陽性は19例認められた。なお抗 SS-B 抗体単独陽性例はなかった。以上合わせると、表5の下段の如く、抗 SS-A 抗体陽性群は68例、抗 SS-B 抗体陽性は30例、抗 RNP 抗体陽性は39例、これら

Table 8 Relationship between clinical, laboratory findings and anti non-histone protein antibodies in sicca complex patients without definite connective tissue disease (102 patients)

	non-histone protein antibodies		Anti SS-A		Anti SS-A & B		Anti RNP	
	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Number of patients	15	87	68	34	30	72	39	63
Dry eye	80%	51%	56%	55%	76% [#]	47%	29% [*]	70%
Dry mouth	53	55	56	52	69	49	35	65
Parotid swelling	27	32	33	26	54 [#]	22	24	36
Fever	14	32	29	30	31	29	49 [#]	16
Polyarthralgia	27	42	44	32	50	36	44	38
Raynaud's phenomenon	0 [*]	42	27 [*]	53	19 [*]	42	87 [#]	2
Goiter	13	25	21	26	23	23	38	16
Lymph node swelling	23	14	17	13	13	16	15	15
Abnormal lip biopsy	47 [*]	95	96 [#]	74	93	86	95	84
mild, moderate change	13	42	40	32	30	41	55 [#]	27
severe change	33	53	55	41	63	45	40	57
Abnormal sialography	33 [*]	82	84 [#]	50	95 [#]	62	84	69
Positive KCS**	93	61	67	67	73	64	32 [*]	81
Hypergammaglobulinemia(>1.5g/dl)	31 [*]	93	92 [#]	68	100 [#]	78	92	79
Leukopenia(WBC<4000)	0	25	24	21	38	17	32	13
Positive rheumatoid factor	15 [*]	75	81 [#]	35	89 [#]	57	64	68
Hypocomplementemia(CH50<25)	0	15	14	11	15	12	26 [#]	4
Elevated serum amylase	11	29	28	20	32	24	33	24

** Keratoconjunctivitis sicca , # significantly high incidence, * significantly low incidence (p<0.05)

3 抗体が陰性の症例が15例存在した。

表7にこれら乾燥症候群102例全体における、様々な臨床所見の出現頻度を示す。全症例とも、シェーグレン症候群の乾燥病態、すなわち口唇小唾液腺生検、耳下腺造影の異常、乾燥性角結膜炎の存在のうち、ひとつ以上の陽性所見を有していた。乾燥症状の自覚という面では、厚生省基準⁹⁾に挙げられた眼口腔乾燥症状のうち2項目以上を自覚していた症例は、眼乾燥症状56%、口腔乾燥症状55%にとどまっていた。残る40%あまりは、Subclinical群、または乾燥症状の軽い症例であった。また耳下腺腫脹は31%の症例に認められた。

どの症例もRA、SLE他の確認膠原病を合併していなかったが、膠原病様症状としては、関節痛が40%、レイノー現象は36%の症例に認められた。また発熱は29%、甲状腺腫は23%、リンパ節腫脹は15%に認められた。

シェーグレン症候群に関連した、口唇小唾液腺生検異常、耳下腺造影異常、乾燥性角結膜炎の3項目は各々88、74、67%と高頻度の発現が認められた。口唇小唾液腺の組織学的異常は、厚生省基準⁹⁾に従い、小唾液腺々管周囲の単核球浸潤が50個以上存在する場合を陽性としたが、浸潤細胞数が200個以上の高度の病変を呈する例が51例あったのに対し、200個未満の中等度または軽度の病変にとどまる例は38例とより少数であった。

血清学的異常所見としては、1.5g/dl以上の高ガンマグロブリン血症、リウマチ因子陽性は各々84、67%と高率に出現していた。さらに4000/mm³以下の白血球減少は23%、CH50が25単位以下の低補体価は13%、高アミラーゼ血症は26%に認められた。

次に表7に挙げた種々の臨床所見の出現頻度を、表6下段に示した各抗体陽性群ごとに算出

して表8に示した。この際同時に、それぞれの抗体陰性群における出現頻度を併記し、両群の X^2 検定をおこなった。

その結果、まず全ての非ヒストン核蛋白抗体が陰性の乾燥症候群15例は、いずれかの抗体陽性の87例と比べると、口唇小唾液腺生検、耳下腺造影異常など口腔乾燥に関する検査所見が有意に低率を示し、またレイノー現象の発現を認めなかった。また各抗体が陰性である点とともに、高ガンマグロブリン血症、リウマチ因子など血清学的異常所見も有意に低頻度であった。一方、有意差はないが、眼乾燥症状、乾燥性角結膜炎など眼症状に関する検査所見が比較的高率に認められた。

次に、抗 SS-A 抗体陽性の68症例は、同抗体陰性群に比べると、口唇小唾液腺生検、耳下腺造影に異常を示すものが有意に多く存在していた。また次に述べる抗 SS-B 抗体陽性群と同様に、高ガンマグロブリン血症、リウマチ因子も有意に高率に認められ、反面レイノー現象の発現が有意に低率であった。

抗 SS-B 抗体陽性群30例は、すでに述べたように、全例同時に抗 SS-A 抗体も陽性であるためか、各臨床所見とも抗 SS-A 抗体陽性群と類似した出現様式を示した。なお乾燥病態に関連した項目で、眼乾燥症状、耳下腺腫脹は、抗 SS-B 抗体陰性群に比べて、有意に高率に認められた。

次に抗 RNP 抗体陽性の39例は、発熱、レイノー現象および低補体価など、膠原病様所見が有意に高頻度に出現した。とくにレイノー現象は、他の群ではいずれも出現率がきわめて低く、抗 RNP 抗体との強い関連性を示した。また本抗体陽性群は、眼乾燥症状、乾燥性角結膜炎などの眼症状が有意に低率を示した他、口唇小唾液腺の病変も軽微な変化にとどまる例が有意に多数を占めた。

なお多発関節痛、甲状腺腫、リンパ節腫大、白血球減少、高アミラーゼ血症の各項目の出現率は、各群の間で有意差は認められなかった。

考 査

近年シェーグレン症候群の診断に口唇小唾液腺生検が広く用いられ、それにつれて乾燥症状

を殆ど自覚しない症例における、口唇小唾液腺の病変が目されるようになってきている⁹⁾。これらの Subclinical シェーグレン症候群は、膠原病または膠原病様症状を有する症例に多く認められ、その唾液腺の組織変化は、Clinical シェーグレン症候群の場合に比べ比較的軽微である⁹⁾とされている。しかし、これら症例の唾液腺組織の腺管周囲への浸潤細胞数は50個以上存在しており、これらは現在常用されている厚生省基準⁸⁾や Chisolm らが規定したシェーグレン症候群の唾液腺組織変化に該当するものと考えられる。さらに、乾燥症状を自覚するようになるためには、各症例の感受性、年齢など様々な要因に負うことが多く、単に乾燥症状を訴えないという理由で、唾液腺組織に異常所見を有する症例を、シェーグレン症候群から除外するのは適切ではないと考えられる。そこで筆者は、Subclinical 群を Clinical 群とともに、広く乾燥病態ありととらえ、シェーグレン症候群としてとりあつた。その結果、対象298症例のうち、198例、66%に乾燥病態を認めたが、うち Subclinical の病態は51例、17%を占めていた。各膠原病別にみると、RA、SLE、MCTDに Subclinical の病態を有する症例が多数存在していた。また乾燥症候群の中にも Subclinical の症例が認められ、これらには抗 RNP 抗体が陽性のUCTD群と、抗 SS-A 抗体が陽性の4例が該当した。

抗 SS-A, SS-B 抗体は、1975年 Alspaugh, Tan が乾燥症候群に特異的な自己抗体として報告したものである^{1,10)}。一方 Rechlin らはすでに抗核抗体陰性のSLE血清に、抗 Ro¹¹⁾、抗 La 抗体¹²⁾と称する、抗細胞質抗体を發表していたが、1979年になり、Alspaugh と Rechlin 門下の Maddison は、免疫二重拡散法にて Ro は SS-A, La は SS-B と各々沈降線が一致することを發表した¹³⁾。また、1961年 Anderson らがシェーグレン症候群において見出した SjT 沈降抗体^{14,15)}、さらに秋月らが發表した Ha 抗体^{16,17)}も、抗 SS-B 抗体と一致すると言われている。

最初の Alspaugh の報告⁹⁾によれば、抗 SS-A, SS-B 抗体の分布は乾燥症候群に限られており、RA など膠原病では全て0%という結果であつ

た。しかし、その後の報告をみると、両抗体とも乾燥症候群以外の膠原病、とくに SLE にも認められるとされるようになった。なかでも抗 SS-A 抗体の SLE における出現率に関しては、当初 Moutsopoulos¹⁸⁾ が 29%、Scopelitis¹⁹⁾ が 33% と報告したが、最近の Harman の発表²⁰⁾ では 64% と上昇しており、本抗体が SLE でも高頻度に出現することがわかってきている。SLE での乾燥病態と抗 SS-A 抗体の関連については、Moutsopoulos¹⁸⁾ が両者に強い相関を認めているのに対して、Harman²⁰⁾ は本抗体と乾燥病態とは SLE では関連がないと発表している。一方抗 SS-B 抗体は、Alspaugh が乾燥症候群において 48% の患者に認めたのをはじめ、その後の報告でも、本抗体の乾燥症候群への特異性が確認されている。ただし、秋月、Kassan らは抗 SS-B 抗体に相当する Ha 抗体を、乾燥病態を有する SLE において高頻度に認めている¹⁶⁾。

以上の各報告と比較しつつ筆者らの成績を検討すると、乾燥病態の有無を調査し得た 298 症例における抗 SS-A 抗体の出現頻度は、シェーグレン症候群で 69% に達したが、乾燥病態を欠く膠原病では 49% にとどまり、本抗体のシェーグレン症候群への優位性が改めて確認された。しかし各膠原病の立場からみれば、乾燥病態を重複しているか否かで、抗 SS-A 抗体の出現頻度に差を認める疾患と認めない疾患とがあり、多様であった。すなわち、乾燥病態を有する RA では 46% が本抗体陽性であるのに比べ、乾燥病態を持たない RA は全例が本抗体陰性を示した。一方 SLE では、乾燥病態あり群 83% に対し、なし群も 74% と殆ど同様に、高率に抗 SS-A 抗体を認めた点が注目された。またシェーグレン症候群内における抗 SS-A 抗体の出現様式は、乾燥症候群と膠原病重複群との間に差を認めず、乾燥症候群への特異性については否定的であった。以上の成績を要約すれば、抗 SS-A 抗体は膠原病全体において乾燥病態と関連して広く、かつ高率に存在するが、元来主張されてきたような乾燥症候群への特異性を欠いているという結果になり、これは近年の SS-A 抗体に関する報告²⁰⁾ に近似している。

つぎに抗 SS-B 抗体は、抗 SS-A 抗体に必ず随伴して検出され、抗 SS-B 抗体単独陽性例は存在しなかった。また本抗体の出現率は抗 SS-A 抗体に比べ低率で、シェーグレン症候群全体で 18% にすぎなかったが、乾燥病態のない膠原病では 6% とより低率で、シェーグレン症候群への有意性は認められた。しかし、このことよりも注目すべき点は、抗 SS-B 抗体の出現が、シェーグレン症候群の中でも、乾燥症候群に集中していたことである。すなわち、表 3 に示すごとく、乾燥症候群では 29% の症例が抗 SS-B 抗体を有していたのに比べ、膠原病重複群では 5% のみが本抗体を有しているにすぎず、抗 SS-B 抗体が有意に乾燥症候群において検出されることが判明した。以上の抗 SS-B 抗体に関する成績を要約すれば、本抗体は出現頻度は抗 SS-A 抗体に比べて低いけれども、乾燥症候群への高い特異性を有しており、シェーグレン症候群の病態に強い関連をもつ抗体ということができよう。

シェーグレン症候群は、周知のように、乾燥症候群単独群と、これに膠原病を重複した群の 2 群に大きく分類することができる。今回検討した各種非ヒストン核蛋白抗体とシェーグレン症候群の臨床像との関連性を解析する際に、膠原病重複症例を含めて扱くと、膠原病の多彩な臨床像に左右されて、シェーグレン症候群独自の臨床像を抽出することができないと考えられる。そこで著者は、198 例のシェーグレン症候群のうち、確診の膠原病を重複していない 102 例を対象として、各種非ヒストン核蛋白抗体と臨床所見との関連を検討した。

本論文の主題である抗 SS-A、Sa-B 抗体と臨床像との関連性は後述することとして、まず、今回の検討で興味ある知見を得ることができたのは、抗 RNP 抗体と乾燥病態との関連性であった。抗 RNP 抗体は Sharp が提唱した MCTD⁶⁾ において、その診断に必須な非ヒストン核蛋白抗体として知られているが、Alarcon-Segovia²¹⁾、河本⁷⁾、宮脇ら²²⁾ は、抗 RNP 抗体と乾燥病態との間に強い関連を見出している。今回の検討でも、MCTD の 60% が乾燥病態を有している事実や、確診膠原病を持たない 102 例の乾燥症候群の

うちの、実に39例(38%)がRNP抗体陽性であることから、抗RNP抗体と乾燥病態との関連性が改めてうらづけられたものと考えられる。この39例の抗RNP抗体陽性の乾燥症候群は、眼乾燥症状、乾燥性角結膜炎が低率である一方、唾液腺病変も軽微であるという特徴を有していた。またレイノー現象など膠原病様所見が多く認められるのも特徴的であった。こうした抗RNP抗体陽性群は、乾燥病態を有するUCTDとして総称することが可能であり、これらは乾燥症候群の中で特有な一群を形成していることが判明した。

つぎに抗SS-A抗体陽性例は68例存在し、乾燥症候群のなかで最も多数であった。このうち25例は本抗体単独陽性であったが、残る43例は抗RNP、SS-B抗体などと同時に陽性であった。抗SS-A抗体陽性群の臨床的特徴を要約すれば、まず乾燥症状としては50%あまりが眼、口腔の乾燥を自覚しており、唾液腺組織異常も、耳下腺造影異常もきわめて高率に認められた。つぎに乾燥外症状では特徴的所見は認められなかったが、検査所見で、高ガンマグロブリン血症およびリウマチ因子陽性がどちらも高率に出現していた。

抗SS-B抗体陽性群の特徴も、抗SS-A抗体陽性群と同様の傾向を有していたが、眼乾燥、耳下腺腫脹をはじめ、乾燥症状の陽性率はより高く、抗SS-A抗体の示す臨床的特徴をさらに強調して表現しているように考えられた。

つぎに非ヒストン核蛋白抗体が陰性の乾燥症候群15例の臨床像を要約すれば、乾燥症状としては、眼乾燥および乾燥性角結膜炎が高頻度ではあるが、口唇生検や耳下腺造影に異常を呈するものはきわめて低率で、血清学的異常所見にも乏しいということが判明した。すなわち眼乾燥所見のみの乾燥症候群は、口腔乾燥所見をも具備した定型的な症例に比較して、抗SS-A、SS-B、RNP抗体をはじめとする種々の血清学的異常所見、および膠原病様の臨床所見に乏しいということができる。

乾燥症候群症例のなかにも、関節痛、レイノー現象など種々の膠原病様症状を訴える例が多数存在することが知られている。一方眼科をま

ず受診するシェーグレン症候群症例の中には、眼乾燥症状にのみ終始する者も多い。このように乾燥症候群として一括される症例にも、様々な病型が存在することが推定され、抗SS-A、SS-B抗体ならびに抗RNP抗体の検出が、乾燥症候群の多様性を理解し、分類する上で、一助となりうるのではないかと考えられる。また今後、抗SS-A、SS-B抗体の検索がさらに普遍化した場合には、これら抗体の検出によって、Subclinicalのシェーグレン症候群を見出す可能性が益々増加することも予想される。

結 語

乾燥症候群、ならびに各種膠原病298症例を対象に、抗SS-A、SS-B抗体の出現と、乾燥病態との関連について検討し、これら非ヒストン核蛋白抗体の乾燥症候群における臨床的意義について考察した。

- (1) 298例中147例にClinical、51例にSubclinicalの乾燥病態を認めた。
- (2) 抗SS-A抗体は、シェーグレン症候群に特異的に認められたが、膠原病重複群にも高率に出現したため、乾燥症候群への特異性は存在しなかった。
- (3) 抗SS-B抗体は、抗SS-A抗体よりも低頻度ではあったが、乾燥症候群への特異性を有していることが判明した。
- (4) 抗SS-A、SS-B抗体を有する乾燥症候群は、唾液腺組織異常など乾燥病態の程度が強く、乾燥外症状は顕著ではなかった。逆に抗RNP抗体を有する乾燥症候群では、乾燥症状は軽微で、膠原病様症状がむしろ目立っていた。また抗体陰性の乾燥症候群は、眼症状の強い症例が多数を占めていた。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師大藤 眞学長ならびに太田善介教授に深甚の謝意を表します。また、終始多大の御指導と御援助をいただいた宮脇昌二博士に深謝いたします。

なお、本論文の主旨は、第24回日本リウマチ学会(1980年、鹿児島)において発表した。

文 献

1. Alspaugh, M.A. and Tan, E.M.: Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome. *J. Clin. Invest.* **55**, 1067—1073, 1975.
2. Ropes, M.W., Bennet, G.A., Cobb, S., Jacox, R. and Jessar, R.A.: Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.* **9**, 175—176, 1958.
3. Cohen, A.S., Reynolds, W.E., Franklin, E.C., Kulka, J.P., Ropes, M.W., Shulman, L.E. and Wallace, W.E.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* **21**, 643—648, 1970.
4. Medsager, T.A. and Masai, A.T.: Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann. Int. Med.* **74**, 714—721, 1971.
5. Medsger, T.A., Dawson, W.N. and Masai, A.T.: Epidemiology of polymyositis. *Am. J. Med.* **48**, 715—723, 1970.
6. Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., Gould, R.G. and Holman, H.R.: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am. J. Med.* **52**, 148—159, 1972.
7. 河本紀一, 宮脇昌二, 倉田典之, 大藤眞二: Mixed Connective Tissue Disease の臨床免疫学的研究. *リウマチ* **19**, 310—319, 1979.
8. 大藤 眞: 昭和52年度研究報告総括, 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, pp. 3—6, 1978.
9. 景山ケイコ, 小豆沢秀夫, 宮脇昌二, 大藤 眞: 小唾液腺生検像と口腔乾燥症状との関連について. *リウマチ*, **19**, 447—453, 1979.
10. Alspaugh, M.A., Talal, N. and Tan, E.M.: Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **19**, 216—222, 1976.
11. Clark, G., Reichlin, M. and Tomasi, Jr., T.B.: Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* **102**, 117—122, 1969.
12. Mattioli M. and Reichlin, M.: Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. Description of a cytoplasmic nonribosomal antigen. *Arthritis Rheum.* **17**, 421—429, 1974.
13. Alspaugh, M.A. and Maddison, P.: Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum.* **22**, 796—798, 1979.
14. Anderson, J.R., Gray, K.G., Beck, J.S. and Kinnear, W.F.: Precipitating autoantibodies in Sjogren's disease. *Lancet* **456—460**, 1961.
15. Beck, J.S., Anderson, J.R., Bloch, K.J., Buchanan, W.W. and Bunim, J.J.: Antinuclear and precipitating auto-antibodies in Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **24**, 16—22, 1965.
16. Kassan, S.S., Akizuki, M., Steiberg, A.D., Reddick, R.L. and Chused, T.M.: Antibody to a soluble acidic nuclear antigen in Sjogren's syndrome. *Am. J. Med.* **63**, 328—335, 1977.
17. Akizuki, M., Powers, Jr., R. and Holman H.R.: A soluble acidic protein of the cell nucleus which reacts serum from patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *J. Clin. Invest.* **59**, 264—272, 1977.
18. Moutopoulos, H.M., Klippel, J.H., Pavlidis, N., Wolf, R.O., Sweet, J.B., Steinberg, A.D., Chu, F.C. and Tarpley, T.M.: Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with sys-

- temic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **23**, 36—40, 1980.
19. Scopelitis, E., Biundo, Jr., J.J. and Alspaugh, M.A.: Anti SS-A antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **23**, 287—293, 1980.
 20. Harmon, C., Peebles, C. and Tan, E.M.: Disease specificity of the SS-A antibody (abstract). *Arthritis Rheum.* **23**, 687, 1980.
 21. Alarcon-Segovia, D.: Symptomatic Sjogren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* **3**, 191—195, 1976.
 22. 宮脇昌二, 大藤 眞, 景山ケイコ, 河本紀一, 小豆沢秀夫: シェーグレン病における抗RNP抗体の検索, 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, pp.179—189, 1979.

Clinical studies on anti SS-A and SS-B antibodies
Part I. Anti SS-A and SS-B antibodies in patients with
Sjogren's syndrome.

Hideo AZUKIZAWA

The 3rd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

Okayama 700, Japan

(Director: Prof. Z. Ota)

Sera from 298 patients with sicca syndrome and connective tissue diseases were examined for the presence of anti SS-A, SS-B and RNP antibodies using double diffusion techniques, and the clinical implication of these antibodies was studied.

Among the 298 patients, 147 had subjective symptoms of dry eye and/or dry mouth, and abnormal lacrimal and/or salivary glands (clinical Sjogren's syndrome). The other 51 patients lacked subjective symptoms, but had histologically abnormal salivary glands (subclinical Sjogren's syndrome). Anti SS-A antibody was present in high incidence both in the patients with sicca syndrome and in those with Sjogren's syndrome associated with connective tissue diseases. In contrast, when present, anti SS-B antibody was always accompanied with anti SS-A antibody and was specific to sicca syndrome patients, although its incidence was lower than that of anti SS-A antibody.

Patients with sicca syndrome who had anti SS-A antibody alone or both antibodies developed more severe sicca features of the salivary gland, but extraglandular symptoms were less frequent. In contrast, sicca syndrome patients with anti RNP antibody had mild sicca features of Sjogren's syndrome, and showed clinical characteristics suggestive of connective tissue diseases, including Raynaud's phenomenon and hypocomplementemia.

The present study suggests that the detection of anti SS-A, SS-B and RNP antibodies is a useful tool for the diagnosis and the classification of Sjogren's syndrome.