日本シェーグレン症候群患者の会

会　報

2023 年 6 月 22 日　第 32 号発行
NPO 法人シェーグレンの会

事務局
〒 173-8610 板橋区大谷口上町 30-1
日本大学医学部血液膠原病内科内
TEL: 070-5082-7185
E-mail: sjogren.7185@gmail.com
HP: https://www.sjogren-7185.com

自己免疫疾患セミナー Web 同時配信

日時：2023 年 4 月 1 日（土）13 時～ 16 時

会場：TKP 東京駅大手町カンファレンスセンター 22 階

座長：日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

主任教授　中村英樹　先生

【ご挨拶】

日本シェーグレン症候群患者の会　会長　長谷川陽子

本日はお集まり頂きありがとうございます。4 月は患者会の総会の月で満開の桜の下を会場に足を運んで頂くのですが、ここ 3 年はコロナのため開催することができませんでした。本日は久しぶりの集い開催で先生方にも多数ご出席頂きました。

東直人先生のご講演と皆さんから寄せられた質疑応答についても充実した内容となると期待が膨らみます。今年はこのままコロナが落ち着き無事に各地での開催ができますよう願っています。皆様お元気でお過ごし下さい。

NPO 法人シェーグレンの会　理事長　武井正美

新型コロナウイルス感染による集合自粛で、皆さんと直接お会いしてお話ができず、残念な気持ちで一杯でした。

その間に、私が医学部を退任し、後任に中村英樹先生をお迎えする事になりました。中村先生は、私の大学と同じ方針でシェーグレン症候群の診療に当たっておられる長崎大学よりお迎えする事ができました。中村先生が患者会の顧問代表と事務局代表をお引き受け頂き、私が担当している NPO と二人三脚でこれから皆さんの支援とさらなる診療の発展に寄与できるものと確信しております。本日も残念ですが対面で御参加頂ける方は一部の方となっております。金沢でのミニ集会は通常開催ができると期待しております。

コロナウイルスが無くなった訳ではありません。感染予防は引き続きお願い致します。本日の講演は私も楽しみに聞かせて頂きます。

特別講演

東　直人　先生

兵庫医科大学医学部　糖尿病内分泌・免疫内科　准教授

シェーグレン症候群の口腔乾燥は、唾液が減って口が渇くだけじゃない！
～唾液の質に注目した治療の工夫あれこれ～

タイトル通りですけど、シェーグレン症候群の口腔乾燥は唾液が減って口が渇くだけじゃない、です。「シェーグレンは涙と唾液が減る病気」で終わらされがちなんですけれど、長いこと診療していると、それだけではないと感じることが多く、そういったことに注目しています。あと、「唾液の質に注目した治療の工夫」は、“あれこれ”と書きましたが、あれとこれしかないんですけど、普段の診療では多分出ないだろうなという話をちょっとしたいと思います。

シェーグレン症候群の患者さんの大体 7 割から 8 割の人が口腔乾燥症状をお持ちとされています【1】。中には、自覚されない患者さんもいらっしゃいます。自覚症状、他覚所見はたくさんありますが、

【1】シェーグレン症候群（SS）の口腔乾燥症状・所見

70% ～ 80%　主症状だが、口腔乾燥を自覚しない患者さんもいる

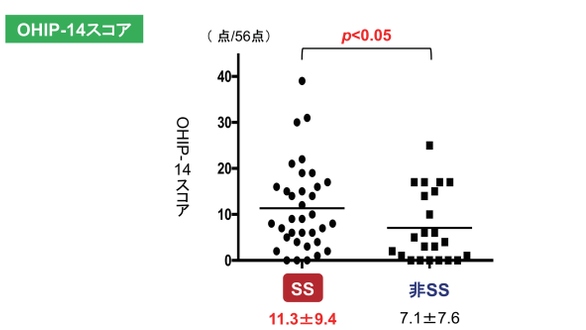
自覚症状	他覚所見
・口腔内乾燥感 ・唾液粘稠感 ・口腔内灼熱感 ・飲水切望感 ・夜間の口腔内疼痛 ・味覚異常 ・食物摂取困難 ・嚥下困難	・口腔内乾燥・発赤 ・舌乳頭萎縮 ・歯牙・口腔内汚染 ・口角びらん ・う歯多数 ・歯肉炎・歯周炎 ・耳下腺・顎下腺腫脹（30-50%）

（川上 純. リウマチ病学テキスト改訂第2版. 2016. pp202-210）など

患者さんによって、「口が渇きます」という人もいれば、「唾液がねばい」「口の中が焼けるように熱い」「水を飲みたい」など色んな訴えがあります。口の中の症状も、口の中が乾燥して赤くなったり、舌の表面の舌乳頭というつぶつぶがすり減ってしまったり、舌の表面に溝ができてしまったり、舌が赤くなったり、口の端、口角が切れてしまったりなど色んな症状があり、個人差もあります。日本シェーグレン白書 2020 からの引用ですが、シェーグレン症候群の患者さんが今どういうことを主治医に求めているかを見ると、「シェーグレンのことをもっと理解してほしい」という回答が多いです。乾燥を起こす病気ということは専門家でなくても知っていると思うのですが、「もっと理解してほしい」ということは、“乾燥だけじゃない”ということも分かってほしいと思っておられるのかな？と考えました。

シェーグレン症候群の患者さんが口腔乾燥に関連してどのような困りごとを抱えているのか？それが時間経過とともにどうなっていくのか？を OHIP-14 という質問票を使って調べました。7 領域（機能の制限、痛み、心理的不快感、身体的困りごと、心理的困りごと、社会的困りごと、ハンディキャップ）で 14 個の質問があり、「まったくない」が 0 点、「ほとんどない」が 1 点、「時々」が 2 点、「しばしば」が 3 点、「いつも」が 4 点で、56 点満点です。この点数が高い程口腔関連 QOL（quality of life：生活の質）が悪いということになります。結果ですが、シェーグレン症候群の患者さんは、シェーグレン症候群ではない患者さんに比べて点数が高かったです【2】。つまり、シェーグレン症候群の患者さんは、口腔関連 QOL が悪いということが分かりました。「そりゃそうだろう」という結果ではあるのですが、ではどういう点が悪いのかを調べてみました。シェーグレン症候群の患者さんは、シェーグレン症候群ではない患者さんに比べて、「発音しにくい」「食べていて不快な感じ」「人前を気にした」「食事が十分にとれなかった」、あと「味覚が鈍くなった」「口の中のつらい痛み」も合わせて「機能の制限」「痛み」「不快感」「身体的困りごと」で口腔関連 QOL が悪いと感じていることが分かりました【3】。この患者さんで 3 年後に同じような調査をしてみました。すると、シェーグレン症候群の患者さんでは、3 年後点数が高くなっていた、つまり 3 年間で口腔関連 QOL が悪くなっていることが分かりました。シェーグレン症候群ではない患者さんでは点数に変わりはありませんでした。シェーグレン症候群の患者さんでも、3 年間で唾液分泌量が減っていなかった人では点数は変わらなかったのですが、唾液分泌量が減った人では 3 年後の口腔関連 QOL の点数が 1.5 倍以上に増えています。3 年と言えば、そんなに長い期間ではないと思いますが、結構点数が上がっており、短期間なのに患者さんは口腔関連 QOL が下がったと感じているんだなと思いました。3 年間でどういう点が悪くなるのかを見てみると、「周囲の人にイライラした」「家事や仕事に差しさわった」といった「社会的困りごと」と「日常生活で満足していない」「役目を果たせなかった」といった「ハンディキャップ」で悪くなっていました【4】。シェーグレン症候群ではない患者さんに比べて悪い「機能の制限」「痛み」「不快感」「身体的困りごと」は悪いままであり、それらが 3 年続くとこれら心理社会的な困りごとを強く感じるように進展するのではないかと思いました。時間経過とともに進まないようにしなければと考えます。日本シェーグ

【2】SS vs 非SS: OHIP-14スコア



SS群は非SS群に比べOHIP-14スコアが有意に高値 → 口腔関連QOLが低い

（唾液分泌促進薬服用の有無，ステロイド・免疫抑制薬の服用の有無でOHIP-14スコアに差はなかった）

（Azuma N, et al. Mod Rheumatol. 31: 669-677, 2021）

【3】SS vs 非SS: OHIP-14項目別スコア

		SS（n=35）	非SS（n=23）	p
機能の制限	発音しにくかった	1.3 ± 1.2	0.4 ± 0.6	0.001
	味覚が鈍くなったと感じた	1.1 ± 1.0	0.7 ± 0.9	0.053
痛み	口の中のつらい痛み	0.7 ± 1.0	0.4 ± 0.6	0.085
	食べていて不快な感じ	1.5 ± 1.0	1.0 ± 1.1	0.021
不快感	人前を気にした	1.4 ± 1.2	0.8 ± 0.8	0.019
	気が張り詰めたり、緊張した	0.8 ± 0.9	0.6 ± 0.7	0.115
身体的困りごと・障害	食事が十分にとれなかった	0.8 ± 0.8	0.4 ± 0.6	0.032
	食事を中断した	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.125
心理的困りごと・障害	リラックスできなかった	0.7 ± 0.8	0.5 ± 0.8	0.107
	恥ずかしい思いをした	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.229
社会的困りごと・障害	周囲の人にイライラした	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.407
	家事や仕事に差しさわった	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.419
ハンディキャップ	日常生活で満足していない	0.7 ± 0.9	0.4 ± 0.7	0.076
	役目を果たせなかった	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.8	0.385

SS群は非SS群に比べ自覚症状や機能障害に関する項目で有意にスコアが高い

（Azuma N, et al. Mod Rheumatol. 31: 669-677, 2021）

【4】SS群: OHIP-14項目別スコア 3年後の変化

SS（n=22）		初回評価	3年後	p
機能の制限	発音しにくかった	1.1 ± 1.1	1.2 ± 1.2	0.480
	味覚が鈍くなったと感じた	1.0 ± 1.0	1.2 ± 1.2	0.122
痛み	口の中のつらい痛み	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.399
	食べていて不快な感じ	1.5 ± 1.0	1.4 ± 1.2	0.480
不快感	人前を気にした	1.2 ± 1.0	1.5 ± 1.1	0.170
	気が張り詰めたり、緊張した	0.7 ± 0.8	0.9 ± 0.7	0.224
身体的困りごと・障害	食事が十分にとれなかった	0.9 ± 0.9	0.8 ± 0.8	0.234
	食事を中断した	0.7 ± 0.7	0.5 ± 0.7	0.103
心理的困りごと・障害	リラックスできなかった	0.6 ± 0.7	0.8 ± 0.8	0.105
	恥ずかしい思いをした	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.6	1
社会的困りごと・障害	周囲の人にイライラした	0.2 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.029
	家事や仕事に差しさわった	0.2 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.006
ハンディキャップ	日常生活で満足していない	0.6 ± 0.9	1.0 ± 1.0	0.007
	役目を果たせなかった	0.3 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.034

SS患者は非SSと比べて特徴的と考えられる自覚症状や機能障害に関する困りごとは持続し、経時的に心理社会的な困りごとが増強してくる。

（Azuma N, et al. Mod Rheumatol. 31: 669-677, 2021）

レン白書 2020 においても、初診時の症状で 6% くらいだった「気分の落ち込み」が、現在の症状では 36% になっています。初診時からそんなに時間が経っていない方もいれば、随分時間が経っている方もいるでしょうが、「気分の落ち込み」が最初から 6 倍くらい増えているんですよね。他の症状に比べて一番増加率が高いんです。僕の調査の結果と合わせると、シェーグレン症候群の患者さんでは乾燥症状を感じている、その後にどうして行くのかが大切なのだろうと思いました。

これも日本シェーグレン白書 2020 からですが、シェーグレン症候群の患者さんが治療に一番期待していることは「口の乾燥症状が無くなる」が一番多いんです。では、シェーグレン症候群の治療についてですが、一次性シェーグレン症候群、つまり他の膠原病の合併がないシェーグレン症候群の患者さんでは、治療方針は腺外病変があるかないかで変わります。腺外病変というのは内臓病変ですね。肺や腎臓などにシェーグレン症候群の影響でトラブルが起きているかどうかで治療方針が変わります。腺外病変がない場合、つまり乾燥症状だけの場合は対症療法と教科書などには書かれています。内臓病変や血液が減っているなどの異常がある場合はステロイド薬や免疫抑制薬を使ったりします。ただ、残念ながら、現時点での根本的な、完全に治すような治療はありません。

「乾燥症状には対症療法が中心」、僕も実際そのようなニュアンスのことを診察の時に言ってしまっていると思いますし、ここにおられる方や Web で聞いておられる方でも、主治医の先生から、「乾燥症状は対症療法だから」や「対症療法で良いから」と言われている方も多いと思います。正確に言うと、「対症療法しか無い」のが現実で、「対症療法で良い」わけではないんですよね。乾燥症状の緩和だけじゃなく、乾燥による機能障害が「ちょっとでも軽くなれば」と考えて、治療は積極的に行いたいと思っています。ヨーロッパリウマチ学会のシェーグレン症候群の治療に関する推奨に、「最近の数十年で治療は変わっていません」と書かれています。その他、治療について「チャレンジの途中である」「治療のターゲットが決まっていない」と書かれています。まったくその通りなんです。シェーグレン症候群の新しい治療薬が出て来ていない理由として、まず慢性的に、かつゆっくりと進行した患者さんの大部分では、治療効果が期待できる時期を過ぎてしまってから新しい治療の治験をやっているからではないかと言われています。次に、もう少し長い期間に渡って経過を追いかければ少しは良い結果が出るかも知れないのに、大体が 24 週間や 48 週間、つまり半年、1 年しか治療効果を追跡しないからではないかとも言われています。バイオマーカー、つまり血液検査などで治療効果の目安になるバロメーターでこれというのが無いことが原因ではないかともされています。また、シェーグレン症候群の患者さんの病状のパターンは非常に多様であり、重症度の点数が同じでも患者さんごとに病状が違うのに、それを考慮していないためではないかということや、病気の時期ごとの病態のメカニズムが解明されていないことも原因として指摘されています。

目覚ましく治療が進歩している関節リウマチとシェーグレン症候群で病状と治療に関して比較してみます【5】。関節リウマチでは、関節炎のために関節が破壊され、変形が起きて動かしにくくなり、身体機能障害から最終的には生命予後に影響す

【5】治療戦略:リウマチとの比較

る流れです。関節リウマチの患者さんは、この関節が腫れたり、痛む関節炎の段階で医療機関に来られるんですよね。だいぶ進行して、動かなくなってから医療機関に来られる方もいますが、一般的には早い段階で来られます。シェーグレン症候群ではどうでしょうか。シェーグレン症候群では、唾液腺に炎症を起こして、唾液腺が壊されて、唾液が出なくなり、口の中が渇いたり、色々なことが起きて、その口腔粘膜障害のせいでQOLが低下、つまりうまく食べることができない、発音しにくいなどの機能障害につながっていくわけです。ただ、この唾液腺炎の段階ではなかなか医療機関を受診されないんですよね。多くの方は、「口がよく渇いて仕方がないんです」「虫歯が多いんです」「眼がとても乾くんです」という乾燥による障害が出現してきてから初めて医療機関を受診されるんです。この時点になると唾液腺が傷んでしまっているので、治療による改善が難しく、対症療法にならざるを得ないんですよね。唾液分泌促進薬（ピロカルピン（商品名サラジェン））、セビメリン（商品名サリグレン、エボザック））を使って唾液腺を刺激しても、唾液腺が傷んでいるので期待通りには唾液が分泌されないという感じなんですよね。この唾液腺炎が起きてきた早い段階で我々が治療に関わることができればどうかなと思うんです。使用を推奨しているわけではなく、誤解のないようにして欲しいのですが、ステロイド薬や免疫抑制薬、生物学的製剤のような炎症を抑えるような治療を早い段階から唾液腺炎に対して投与できれば、唾液腺破壊やそれによる乾燥症状、機能障害に進展しないのではないかと考えたりします。ただ、早い段階で患者さんと関われるようにする良い方法が、なかなか思いつかないんです。

関節リウマチの治療で使うある生物学的製剤をシェーグレン症候群の患者さんで治療に使った海外での研究では、生物学的製剤を使っても唾液分泌量は変わらず、あまり効果がないという結果でした。本邦では、同じ生物学的製剤を用いて、関節リウマチを合併しているシェーグレン症候群の患者さんを対象に、筑波大学が中心となって行ったROSE試験という臨床研究が行われました。この研究ではその生物学的製剤を使うと口腔乾燥は患者さんの評価も、医師の評価も改善しました。口唇生検で炎症の程度の強いグループの患者さんでは唾液分泌量は増えませんでしたが、程度の軽いグループの患者さんでは唾液分泌量が増えました。このように同じ生物学的製剤を使った研究でも海外と日本で結果に乖離がありました。

ヨーロッパリウマチ学会のシェーグレン症候群の治療に関する推奨では、口腔乾燥に対する治療は唾液分泌量で決められています。唾液分泌量がそれなりにあればキャンデーやガムによる刺激、唾液分泌促進薬（ピロカルピン、セビメリン）を使った治療をしましょう、唾液分泌が全然ない場合は人工唾液による補充にしましょうという治療方針です。本当にこれで良いのかなと個人的に気になっています。唾液分泌促進薬（ピロカルピン、セビメリン）を飲んでおられるシェーグレン症候群患者さんの割合は、本邦の全国調査では3割程でした。口腔乾燥症状はシェーグレン症候群患者さんの7割～8割で自覚されているはずなのに、3割くらいしか飲まれていない。副作用や効果不十分で中止した方もいるでしょう。唾液分泌促進薬は口腔乾燥だけではなくて、会話、咀嚼や嚥下、睡眠の改善も期待できるので、もっと使って良いのではないかと思います。唾液分泌促進薬は乾燥を改善して、その次に二次的に乾燥以外の症状の改善が期待できるんじゃないかと思っており、「1回は試してみませんか」という感じで勧めています。先ほど、シェーグレン症候群の患者さんは、乾燥症状が続くと社会的、心理的な困りごとが増えてくるという話をしましたが、唾液分泌量が減っているシェーグレン症候群の患者さんは、精神的健康状態に異常があると以前より言われています。唾液分泌促進薬を使うと唾液分泌量が増えた患者さんだけでなく、唾液分泌量がそんなに増えていない患者さんでも精神的健康状態を見るGHQ30の点数が良くなるという報告があります。唾液分泌量が実際に増える、増えないはもちろん大事ですが、唾液分泌促進薬にはこういう効果も期待して使用して良いんじゃないかなと思っています。

唾液分泌促進薬は長く使わないと効果がいまいち分からないんです。唾液分泌促進薬を処方して、次1ヶ月後に受診した時に患者さんが「全然変わりません」と言うと、医師が「じゃあ止めましょうか」となっている様子をしばしば見かけるのですが、医師はもう少し粘り強く唾液分泌促進薬を患者さんに使ってもらうように説明する必要があると思ってい

ます。

ある唾液分泌促進薬を服用したシェーグレン症候群の患者さんの唾液分泌量と自覚症状のスコアを５年間追跡した研究があります。最初の１年間は徐々に、徐々に唾液分泌量が増えて、自覚症状のスコアが良くなるんです。決して、飲み始めた途端にドーンと良くなるのではなく、１年くらいかけて良くなって、そこからは唾液分泌量も自覚症状も横ばいになるという感じなんです。ですから、１年とは言わなくても、「３ヶ月から半年くらいは継続してみて下さい」という感じで使ってもらっています。３ヶ月から半年くらい服用しても症状が変わらなかった場合は１回止めてみます。でも、中止してから「飲んでいた時と比べてどうですか」と尋ねます。「飲んでいた時の方がマシ」という人は結構いらっしゃって、その場合は再開します。「変わりません」という人は中止したままにしています。１回中止して、飲んでいた時と比較してみるという時間を持つのも大事なのかなと思ってやっています。どうしても治療法が限られるため、粘り強く使っていく方法を考えたり、見つけないとと思って診療しています。

ここから、「唾液の質」に注目した治療の工夫についてお話します。

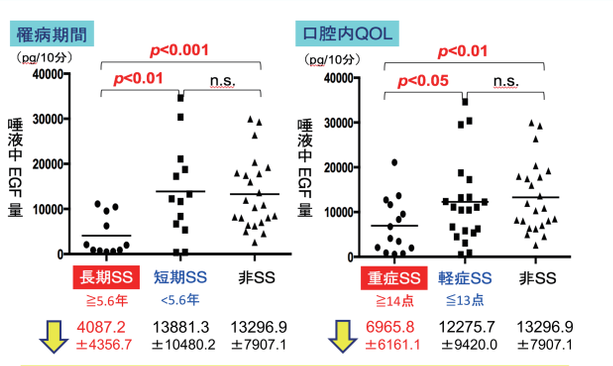
唾液には色々な作用があります。口の中をきれいにする作用、湿らせる作用、味が分かるようにする作用、口の中で食べ物を飲み込みやすいように塊にする作用、消化作用、粘膜保護作用、抗菌作用、胃酸の中和作用、有害物質の排泄作用、緩衝作用、修復作用、入れ歯の安定化作用があります。僕はこの中の緩衝作用と修復作用に注目しました。

まず、唾液中に EGF という物質に注目しました。EGF は、epidermal growth factor の頭文字です。日本語では上皮成長因子と言います。Stanley Cohen 先生が 1962 年に発見され、1986 年にノーベル賞を受賞されました。マウスに連日投与すると、投与しなかったマウスと比べて歯が生えやすかったんです。EGF は歯が生えたり、眼が開くのを促進させる物質としてマウスの顎下腺から発見されました。ちょっと難しいですが、現在、EGF は、上皮細胞の細胞分裂と増殖を促進するサイトカインであり、人体では唾液腺、あと十二指腸のブルンネル腺で産生され、口の中や消化管の粘膜保護作用、組織の修復に促進的な役割を果たすとされています。先ほどとは別のマウスの実験では、顎下腺を切り取ってしまったマウスは口の中の傷の治りが遅くなるが、EGF を与えると顎下線を切り取っていないマウスと同じくらいの傷の治りの速度になったことが分かっています。難しい話と思われるかも知れませんが、簡単に言うと傷が出来た時につばを付けたら、唾液中の EGF が傷を治してくれるという話です。昔から「ケガにはつばを付けときなさい」みたいなことは言いますよね。衛生的にはクエスチョンマークがつきますが、EGF の観点からすると意味のないことではないんじゃないかなと思います。唾液中の EGF が傷の治りを早くすること、そういう物質が唾液腺で作られていることを、頭の片隅に残しておいて下さい。

頭部や首の悪性腫瘍に対して放射線治療を行うことがあるのですが、放射線によって唾液腺が傷んでしまいます。口は渇き、口内炎などで辛い思いをされます。放射線治療をしていると、その期間、１週、２週、３週と週数が進むに連れ、唾液中の EGF の量が減ることが報告されています。それに併行して、口の中の粘膜障害がどんどん悪くなります。唾液中の EGF、唾液腺で作られている EGF が大事であることが分かります。

僕はシェーグレン症候群の患者さんとシェーグレン症候群ではない患者さんで、唾液中の EGF 量を測定してみました。すると、シェーグレン症候群の患者さんの唾液中 EGF 量は、シェーグレン症候群ではない患者さんの３分の２ぐらいと少なかったんです。シェーグレン症候群の患者さんでは、特に発症してからの期間が長い患者さんと、口腔関連 QOL（OHIP-14 の点数）が悪い患者さんで唾液中 EGF 量が少ないということが分かりました【6】。

【6】唾液中EGF：SSにおける変化



罹病期間が長く、口腔内QOLが悪い患者ほど、唾液中EGF量が少ない。

（Azuma N, et al. Mod Rheumatol. 24: 626-632, 2014）

このシェーグレン症候群の患者さんで 3 年後にまた唾液中 EGF 量を測り直しました。同時に口腔関連 QOL を OHIP-14 を用いて再評価しました。すると、3 年間で口腔関連 QOL が変わらなかった患者さんでは、唾液中 EGF 量は 3 年間であまり変わらなかったのですが、3 年間で口腔関連 QOL が悪くなった患者さんでは、唾液中 EGF 量は 3 年でずいぶん減っていることが分かりました。唾液中 EGF が少ないと口腔内の困りごとが多いということが分かって来たので、治療に結びつけることができないかなと思っています。ヒトの体外、試験管内レベルの話ですが、傷のモデルに対して唾液を加えると傷の治りは速くなり、それは EGF のみ単独で加えた時と同じくらいの速さであり、EGF を打ち消す物質を混ぜると唾液を加えても、EGF 単独で加えても傷の治りは速くならないことが分かっています。ヒトでの研究では、抗癌剤を使った時に口内炎が出来やすくなりますが、抗癌剤治療の前に予防的に EGF のマウスウォッシュを開始すると、口の中に潰瘍ができるのが遅くなったり、程度が軽くなることが報告されています。ただ、この EGF のマウスウォッシュの研究はここから進んでいないんです。理由は分からないのですが、ここで止まっていて、展開できないのかなと思ったりしています。何らかの方法で EGF を口の中に補充して、粘膜面に接触させることができれば、口の中の傷や口腔関連 QOL の改善が期待できるのではないかな、水分補充ではない新しい治療になるのではないかなと考えています。

EGF が入った保湿剤が商品としてあるんです。ただ、EGF が入っていたら良いのではなく、どのくらいの量が入っているかも大事だと思われ、その点はまだ分かっていませんので、この商品がすごく良いですと宣伝するのではないことは誤解のないようにして下さい。患者さんから「どういう保湿剤が良いんですか？」と尋ねられた時、保湿剤ごとの特徴を説明するのですが、その中でこのコンクールという商品は「ヒトオリゴペプチド -1 という口の中の粘膜の傷を治りやすくする物質である EGF に相当するものが含まれいるんですよ」という説明をしています。マウスリンスとマウスジェルがあります【7】。何度も言いますが、これが No.1 というわけではありません。別の保湿剤には抗菌作用成分が入っていたりして、それぞれの特徴があります。

【7】唾液中EGFに注目すると･･･

次は、重曹うがいについてです。これに関してリクエストが結構ありました。

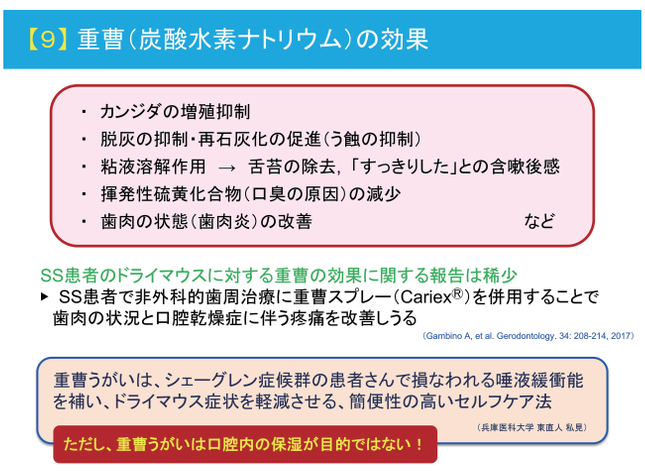
唾液には緩衝作用があります。緩衝作用は pH を弱アルカリ性に維持しようとする働きのことで、重炭酸イオンが最も大切です。重炭酸イオンは唾液にも含まれていて、口の中の pH が酸性になり続けず、弱アルカリ性に維持されます。加齢などで唾液分泌量が減ると、唾液中の重炭酸イオンも減ってしまい、唾液の緩衝作用が低下して、口の中の pH が酸性化してしまいます。酸性化すると、虫歯や、酸性状態で発育するカンジダになりやすくなります。シェーグレン症候群の患者さんではそのために虫歯や口腔カンジダが増えるんですね。鶴見大学でドライマウス外来をされている斎藤一郎先生と以前講演でご一緒した際、重曹うがいのことを聞き、実際の診療に取り入れるようにしました。化学の授業になりますが、重曹を水の中に入れると重炭酸イオンとナトリウムに分解されます。この重炭酸イオンは口の中で緩衝作用を発揮してくれるので、重曹うがいによって、虫歯ができにくくなったり、カンジダの増殖を抑えたりします。重曹って掃除で使われるのでお分かりの方もいるかと思いますが、粘液溶解作用がありますので、口の中の粘りが取れたりする効果も期待できます。シェーグレン症候群の患者さんでは、唾液の pH が健常者に比べ低く（酸性に傾いている）、唾液中重炭酸イオンが健常者に比べ少ないことが分かっています。

実際に僕がしている重曹うがいの方法について説明します【8】。小さじ 1 杯､4 ～ 5 グラムの重曹を、水道水で良いのですが 500cc の水を入れたペットボトルに入れて、よく溶かします。この 1% の重曹

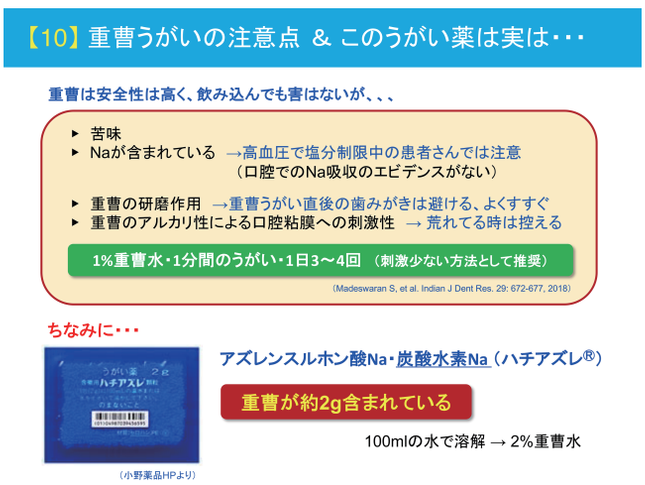
水を口に含んで、口の中全体に行き渡るように、強くブクブクしなくて良いので、30秒ほどグルグル回すような感じでうがいします。そして飲み込まずに吐き出し、うがいの後は口の中をよくすすぎます。毎食後や寝る前にしてみてはどうですかと説明しています。重曹には3種類あり、食用、食品添加物として使われる重曹、掃除用の重曹、医療用の重曹があります。重曹うがいで使うのは食用の重曹です。スライドで出している重曹はあくまで見本で、食用の重曹であれば良いです。重曹は100円均一ショップやスーパー、ドラッグストアで売っていますし、安いです。掃除用の重曹も重曹としては同じですが、口の中に入れても良い環境で製造されていないので使わないで下さい。あと医療用の重曹ですが、あえてこれを使う必要はありません。

兵庫医大で自分が診察している患者さん27人で重曹うがいをやってもらって、その使用感調査をしてみました。「重曹うがいをご存知でしたか？」と尋ねたら半分以上の方が知りませんでした。1日何回、どのタイミングでうがいをして下さいという強制はせず、患者さんにお任せしたところ、1日2回が一番多く、タイミングは寝る前、食後、あと起床時が多かったです。起床時は唾液が少なく、口の中がニチャニチャしていて、それを取るのに良かったという方が多かったです。また、寝る前に重曹うがいをしたら、起床時の口の中のニチャニチャした感じがマシでしたという方も多かったです。感想としては、「とても良い」と「良い」が合わせて74%で、普段困っている、苦痛に思っている口の症状がどうなったかを尋ねたところ7割弱の方で「減った・軽くなった」という回答でした。良かった点を具体的に尋ねてみると、「口の中がスッキリする」という方が5割、「ネバつきが軽くなる」が3割、特に「寝る前に重曹うがいをすると朝起床時にスッキリする、ネバつきが軽い」という回答が特徴的でした。あと、「舌の荒れ、口内炎、口角炎が減った」という回答も15%ぐらいありました。これはカンジダの増殖抑制効果によるのかなと思いました。症状以外に良かった点として、「手軽に作れる、入手できる」「安価である」がありました。海外には重曹の入ったスプレーがあり、シェーグレン症候群の患者さんではないですが、それを使った患者さんで重曹の効果を調べた研究があります。ブドウ糖液を口の中に入れると、ブドウ糖は分解され、口の中のpHが酸性になるのですが（甘い物を食べると虫歯になりやすいというのはこのため）、この重曹スプレーの使用によりブドウ糖を口の中に入れた後のpHが下がる時間がずいぶん減りました。

重曹の効果ですが、①カンジダの増殖抑制効果、②虫歯になりにくい、③粘液溶解作用によってスッキリした感じになる、④口臭の原因になる揮発性硫黄化合物を減らす、⑤歯肉炎が良くなる、などが期待できると言われています【9】。シェーグレン症候群患者さんのドライマウスに対する重曹の効果に関する報告はほとんどなく、先ほど述べた重曹スプレーを使った研究だけがあります。シェーグレン症候群患者さんの歯周病治療に重曹スプレーを使うと、歯肉の状況と口腔乾燥症に伴う疼痛が減ったという報告です。結論として、重曹うがいは、シェーグレン症候群の患者さんで損なわれている唾液緩衝能を補って、ドライマウス症状を軽くする簡便性の高いセルフケア法だろうと考えています【9】。ただ、大事なのは、重曹うがいは「保湿」が目的ではないので、そこだけは誤解のないようにして欲しいです。



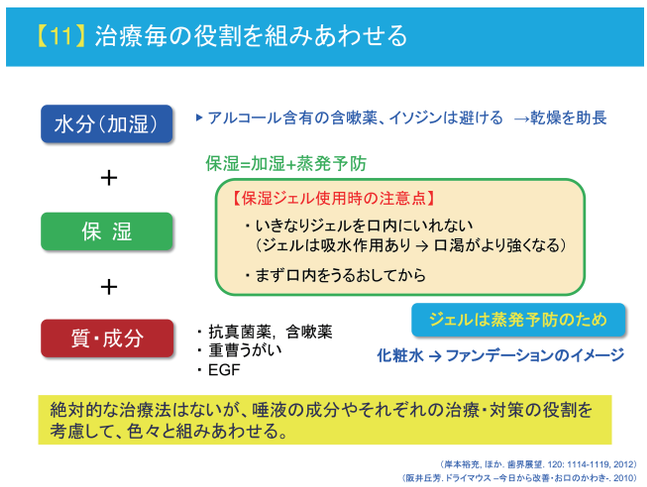
決して「保湿」をするための方法ではありません【9】。重曹うがいは安全性が高く、飲み込んでも害はないのですが、注意点があります【10】。



まず、「苦い」という方が多いです。次に、ナトリウムが含まれているので、高血圧で塩分制限中の患者さんではちょっと注意が必要ではとも言われています。口の中でどれくらいナトリウムが吸収されているかがはっきり分かっていないためでもあります。あと、重曹は台所やお風呂の掃除に使われますが、重曹には研磨作用があります。そのため歯の表面を傷つけてしまいかねないので、重曹うがいの直後に歯磨きするのではなく、まずはよくすすぐことというのが大事とも言われます。実際には、重曹は歯磨き粉に入っていることもあり、研磨作用はそこまで高くないという研究結果もありますが。また、重曹はアルカリ性ですが、アルカリ性は粘膜への刺激があるので、口の中が荒れている時は控えるのが良いでしょう。スライドには書きませんでしたが、重曹を使うと歯石が増えるとも言われています。歯科の先生の中でも、シェーグレン症候群だけじゃなく、高齢の方、特に寝たきりの方の口腔ケアに重曹うがいを積極的に使われている先生と、これらの注意点を懸念してあまり積極的には用いないという先生がいらっしゃると思います。1% の重曹水で 1 分間のうがい、1 日 3 ～ 4 回であれば刺激は少ないのではないかという推奨がありますので、これに準じるのが良いかと思っています。

ちなみに、この中にも商品名でハチアズレというがい薬を使っている方がいらっしゃると思います。このうがい薬はアズレンスルホン酸ナトリウムという炎症を抑える物質と、炭酸水素ナトリウム、まさに重曹が配合された薬です。重曹は 2g 入っており、100cc の水に溶かすと 2% の重曹水になります。ハチアズレを使っている方は、「これ重曹入っているんだな」と思って下さい。

内科の僕が言うのも何ですが、ドライマウスに対する治療ごとに役割があります【11】。まずは、やはり水分を入れること、「加湿」です。スタートは「加湿」です。ここで大事なのは、アルコールが入っているうがい薬は乾燥を助長しますし、あと商品名で言うとイソジンはのどのガラガラうがいには良いと思いますが、乾燥によって口の中の粘膜が傷んでいる時は傷の治りを遅くしたり、乾燥を強くするので控えて下さい。まず口の中の「加湿」、水分補充をしてあげて、その次は「保湿」です。保湿ジェルを使っている方は多いと思いますが、保湿ジェルをいきなり口の中に入れると、ジェルは吸水作用で水を引っ張り込んでしまいます。口の乾燥がより強くなりますので、しっかりと水分を補充してから保湿ジェルで保湿してあげてください。まず「加湿」をしてからです。ジェルは加湿後の蒸発予防のためと考えて下さい。女性はお分かりかと思いますが、お化粧の時に化粧水でちゃんと下地を作ってからファンデーションをつけないとということです。「加湿」「保湿」にプラスで、水分以外の「唾液の質」、つまり唾液の成分に注目した治療を加える。例えば抗真菌薬ですね。この中にも商品名でファンギゾンなどを使っている方がいらっしゃると思います。そして、重曹うがいや EGF ですね。残念ながらオールマイティにこの方法が良いですよと言える治療法はありませんので、治療ごとの目的や役割を組み合わせて治療しましょうと説明しています。



最後にまとめとなりますが、シェーグレン症候群の患者さんの口腔乾燥は口の渇きだけではない

ということ、唾液分泌促進薬は口の渇き以外の口腔乾燥に関連した症状の改善効果も期待できるので、粘り強く活用したいこと、シェーグレン症候群の患者さんの口腔内病変は、唾液の「量」の低下に加え、唾液の「質」「成分」が損なわれることも関係するのではないかと思うこと、そして、治療は一つの方法だけで対応しようとせず、治療ごとの役割を考えて、複数の方法を組み合わせて対策をしたいなと思っていることを今日はお話しました。ご清聴ありがとうございました。

【東先生への質問】

1Q. 重曹うがいを作る場合、通常のペットボトルでどのくらいの期間使えるのか

1A. 実際に診療の取り入れておられる歯科の先生のインターネット上の記載をまとめると２～３日で使い切るのが良いと思います。冷蔵庫に入れて保管して下さい。

2Q. 患者さんの受診する時期がどうしても遅くなってしまっていると先生が途中で言われましたが、将来的にどうすれば早く受診してもらえるとお考えでしょうか。

2A. シェーグレン症候群以外の膠原病がある人は、シェーグレン症候群が合併していないかを医師が意識するようにしないといけないと思います。それ以外で、ドライマウスやドライアイといったシェーグレン症候群を疑うきっかけになる症状や異常がない場合はまだ難しいのではないかと思っています。

3Q. 私は症状が軽いうちに病院にいったところ医師よりこの程度であれば民間療法しなさいと言われた。今から 15 年前の話なので現状と違うと思うが、そのため麦門冬湯（バクモンドウトウ）を飲んでいたが効果が出ていないのでやめたり、また再開したりしている。漢方薬で麦門冬湯以外に、唾液がでる薬はあるのか？

3A. 唾液分泌量が増えるか調査された漢方薬は、診療ガイドラインを作る時に探した際には麦門冬湯以外に見当たらなかった。麦門冬湯も調査は多くないが、漢方薬の中では調査されている薬である。口腔内が焼けるような感じがある場合にはその緩和のために白虎加人参湯（ビャッコカニンジントウ）を処方することがある。唾液分泌量を改善させる効果は麦門冬湯と考えている。

4Q. のどや口の周りも乾いて、やけどしたみたいに痛くなる時がある。そうすると、麦門冬湯より白虎加人参湯を試す価値があると思うか。

4A. 試す価値はあると思う。

5Q. 早期診断を受けても対症療法しかないと言われた。早く発見できても対症療法以外仕方ないのか。また、漢方薬・麦門冬湯は市場に出回っておらず中止になった。今後の見通しを伺いたい。

5A.1) この時期にこの治療をすれば良いという発見に至ってない。より早期の患者さんを発見することが難しく、早期の患者さんに限定した研究もされていない。現状では結果的に対症療法が中心にならざるを得ない。傷んでしまった唾液腺は元に戻せないというのが現状である。

2) 麦門冬湯に限らず、多くの漢方薬が市場に出ていないことは認識している。今後の見通しの情報は持っていない。

6Q. 2021 年に SLE を発症しシェーグレンもある。現在、ステロイドと免疫抑制薬、生物学的制剤で治療を続けている。シェーグレンの乾燥症状がかなり治まってきた実感があるが、これらの薬はシェーグレンにも効果があるのか。

6A. 日本を含めた各国の診療ガイドラインで、乾燥症状を抑えるためにステロイド薬を使用するとの記載はない。ただ、ステロイド薬を使うと乾燥症状が改善したという経過を経験している膠原病医は多いと推察する。SLE などシェーグレン症候群以外の膠原病に対してステロイド薬を使った時、乾燥症状が良くなったと言われることがある。これは、唾液腺がそれほど傷んでおらず、ステロイド薬のおかげで唾液腺の炎症が抑えられ、唾液分泌が改善する患者さんがいるからではないかと考える。しかし、ステロイド薬は副作用があるので、シェーグレン症候群の乾燥症状に対してステロイド薬をずっと使い続けるのは、マイナス面の方が上回ってしまうと考える。

ミニ講演

日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

主任教授　**中村英樹**　先生

ウイルスとシェーグレン症候群

シェーグレン症候群（以下SS）はヘンリック・シェーグレン先生が、乾燥症状を有する関節リウマチ患者さんの観察から発見しました。その原因として遺伝的な素因は少し関与しますが、遺伝病と違い遺伝的な素因のみで、必ず発症するとは限りません。これに環境因子と 1 対 17 で女性に多い病気なので、女性ホルモンとの関係は考えられます。この唾液腺の細胞からα－フォドリンや M3R などといった自己抗原が出てきて、免疫細胞が異常に動き出してしまいます。その後にリンパ球が活性化され、悪い抗体を作る形質細胞が産生され、抗 Ro/SS-A 抗体が作られるようになります。

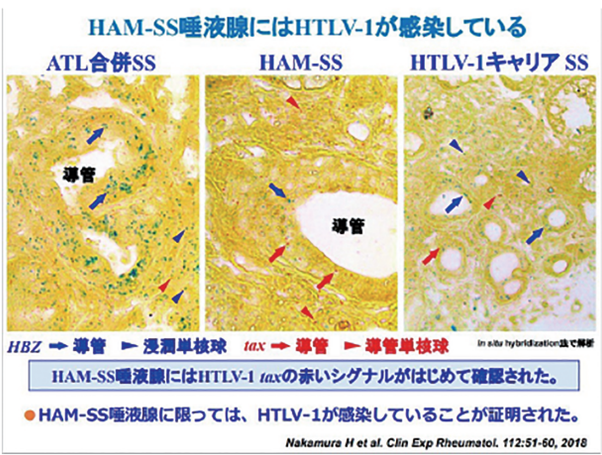
今日のお話は、環境因子の話ですが、遺伝的要因と対照的に用いられる言葉です。環境因子というと、化学物質を思い浮かべる方が多いと思いますが、ウイルス感染も環境因子に含まれます。SS との関係では、マイケル・エプスタイン博士とイボンヌ・バール博士が発見した Epstein-Barr (EB) ウイルスが良く知られており、C 型肝炎ウイルスも SS 様の口腔乾燥を起こします。C 型肝炎ウイルスと SS の関連を示した最初の論文がランセットという論文に 90 年代の初頭に出まして、当時は、C 型肝炎が SS の原因の一つ言われ、SS そっくりの唾液腺炎が C 型肝炎でも見られました。これがきっかけとなり、現在の欧米のシェーグレン症候群の分類基準の除外基準の中に活動性の HCV 感染症が含まれており、C 型肝炎があると SS を除外することになっています。

もう一つ SS との関係があるウイルスが、EB ウイルスですが、口唇ヘルペスとか帯状疱疹などヘルペスウイルスに属しています。殆どの方は一生のうちに 95% 以上感染し、感染した後に体の中に潜む潜伏感染となります。EB ウイルスは再活性化してきて、SS のような症状を起こすと一部言われています。SS 患者さんの唾液腺を顕微鏡で観察すると EB ウイルスの遺伝子やそのタンパク質が観察されます。この潜伏していた EB ウイルスが再活性化して悪さをすると言われています。リンパ球という唾液腺にいる細胞が、抗 Ro/SS-A 抗体を作る形質細胞に変りますが、SS 患者さんの唾液腺には形質細胞が多くみられ、この中に EB ウイルスの感染細胞が観察されます。さらに、EB ウイルス感染細胞が SS の Ro52 という抗原を出しているという結果も示されており、EB ウイルスと SS の関係が示唆されています。また、最近は治療が良くなってあまり見ませんが、エイズ等 HIV 感染症でも耳下腺が非常に腫れる症状があり、CD8 というリンパ球が多く浸潤しています。SS の場合は CD4 というリンパ球中心で、細胞の種類が違いますが、耳下腺炎を高率に起こす部分は似ています。ただ、HIV 感染症では SS のように抗 Ro/SS-A 抗体は出現しません。このような知見から、C 型肝炎、EB ウイルスおよび HIV 感染症が SS に似たような症状を誘導すると言われてきました。

ここからはヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）というウイルスと SS の話に移ります。HTLV-1 は HIV と同様レトロウイルスに属します。このウイルスは母から子へ移行する垂直感染、男性から女性へ移行する水平感染により、長期間体の中に存在します。4-50 年経って、成人 T 細胞白血病（ATL）、ブドウ膜炎および HTLV-1 関連脊髄症（HAM）という神経難病を起こします。HAM は難病指定になっており、全国に 3,000 人程度患者さんが存在し、足がもつれたり突っ張る、歩きにくくなる、あるいは残尿感が出る症状を呈します。HTLV-1 は、昔から九州地方に多いことが知られています。1998 年の調査では九州地方に非常に多く、関東は少なかったのですが、日赤の佐竹先生が 2006- 2007 年に再調査された結果では、九州は少し減り、関東地方や中部地方では増えており、人の移動が関与した可能性があります。

私が SS と HTLV-1 の関係に注目したのは 1994 年に長崎大学から出た研究です。長崎市では献血者の 4% くらいが HTLV-1 の抗体を持っていましたが、SS 患者さんでは、52 人中 12 人（23%）陽性、通常の方に比べると 3 倍くらいこのウイルスを持っているということが初めてわかりました。神経の先生から指摘されていたのが、HAM 患者さん

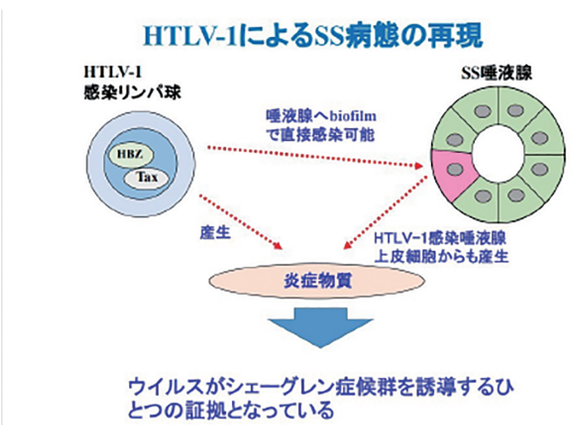
は結構口が乾く人が多いということでした。20 名の HAM 患者さんを調べると、目や口の乾燥が多く、口唇生検まで行うと 6 割くらいの方が SS と分類できるという驚くべきような結果が得られました。ここから、HAM と SS の関連を調べるようになりました。その後 20 年くらい経ってからの再検討でも、SS 患者さんでは抗 HTLV-1 抗体陽性の方が 27% と多く、HAM 患者さんの 38% は SS でした。ここでの疑問は、本当に HTLV-1 が SS 患者さんの唾液腺に感染しているか、HTLV-1 が SS を誘導したかという点になり、その後検討を続けました。



HAM に合併した SS 患者さんの唾液腺には HTLV-1 の *tax* 遺伝子、ATL では *HBZ* という HTLV-1 遺伝子が優勢に発現していることがわかりました。これにより、唾液腺に実際に HTLV-1 が感染していることが証明できました。

ではどうやって感染するのでしょうか。電子顕微鏡を用いて見ると、HAM 患者さん由来の HTLV-1 感染細胞（HCT-5）表面には 100nm（1μm は 1mm の 1000 分の 1、1nm は 1μm のさらに 1000 分の 1）程度のウイルス粒子が存在し、HTLV-1 に対する抗体と、さらに金コロイドというのをくっついた抗体をもう一回させるとこれが HTLV-1 と確認できました。この HCT-5 は SS 患者さんから頂いた唾液腺上皮細胞に、がっちりくっつくことが分かりました。さらに HCT-5 と SS 患者さん由来の唾液腺細胞との隙間ではウイルスの受け渡しのあることが、電子顕微鏡を用いて初めて確認されました。さらに、HTLV-1 というウイルス蛋白質はバイオフィルム（アグリンやテザリン）という HCT-5 表面に存在する蛋白質を介して一時間程度で唾液腺上皮細胞へ移行することも確認できました。バイオフィルム以外でもウイルスが患者さんの唾液腺に移るかというのを検討しましたが 3 分とか 20 分程度で HCT-5 から足のような突起が出てきて、60 分になると長いダクト用の構造物が出てくることも観察しています。こういう構造を介してウイルスが移っていくかもしれないということが分かってきましたが、発展途上ということで今後の研究が必要です。

さらにウイルスが SS 患者さんの唾液腺上皮細胞へ移った後どうなるかがさらに知りたい点でした。先ほどは 1 時間、患者さんの細胞と感染細胞を一緒に培養しましたが、もっと長い時間培養を継続しました。そうすると、72 時間あるいは 96 時間で HTLV-1 が唾液腺細胞に感染した（細胞の色が黄色く変化する）ことが初めて確認できました。そしてさらに大事なのは SS 患者さんの唾液腺でみられるような炎症が起こるかどうかという現象になります。培養液中の炎症を起こす物質を測定すると、炎症・細胞遊走および細胞接着にかかわる物質が時間経過で増えてくるというのが分かりました。さらに、このウイルスが患者さんの唾液腺に感染することによって、唾液腺上皮細胞自体が炎症を産生することが初めて確認できました。これらの結果から HTLV-1 感染が SS を誘導する、一つの証拠となった訳です。



まとめますと、SS の発症には一部の遺伝的な要素と、EB ウイルスや HTLV-1 など環境因子というのが関わっていることが明らかとなりました。この中で HTLV-1 は抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者さん唾液腺には感染しており、試験管内の実験で SS 患者さんの唾液腺由来の細胞へ移行・感染し、炎症を起こすことまでは確認できました。しかし、HTLV-1 が実際に SS を起こしたり、HTLV-1 が感染していない SS 患者さんとの違いなどがあるのかなど確定的な証拠を示す研究は今後も必要と考えられます。

ためになる話①

倉敷成人病センター

西山　進　先生

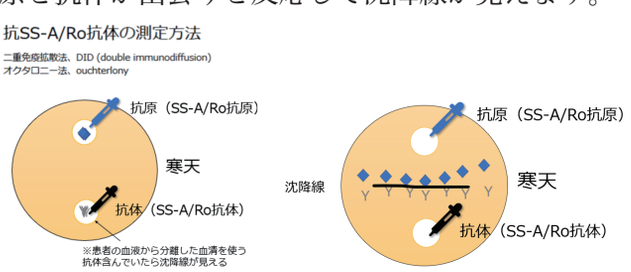
SS-A 抗体の数値が病院によって違うのはなぜ？

日本シェーグレン白書 2020 の自由記載欄に、SS-A 抗体の数値が病院によって違うのはなぜ？という質問がありました。今日は、このことについてお話します。

まず、SS-A/Ro 抗原の発見からお話します。

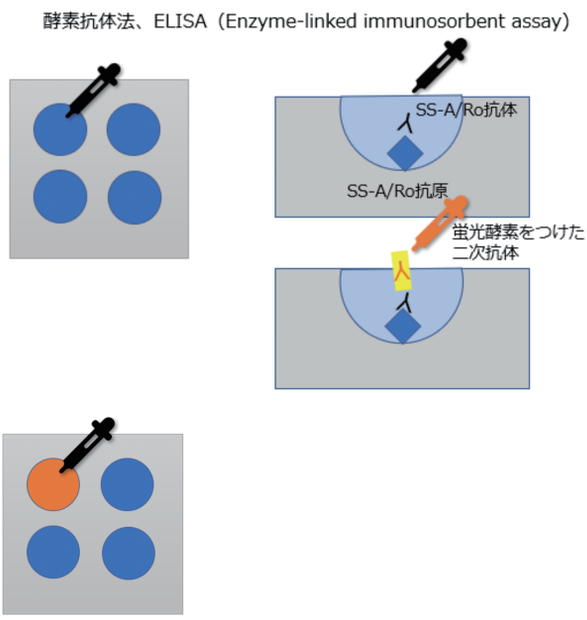
1969 年に Reichlin（ライクリン）先生の研究室で全身性エリテマトーデス患者の血液に反応する Ro 抗原が発見されました。また、1975 年に Tan（タン）先生のグループがシェーグレン症候群患者の血液に反応する SS-A 抗原を発見しました。その後、この Ro 抗原と SS-A 抗原は同じものであることがわかり、この２つを並べて Ro/SS-A とか SS-A/Ro 抗原と呼ぶことになりました。そして、この SS-A/Ro 抗原と反応する抗体を SS-A/Ro 抗体と呼びます。全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群患者が血液中に持っていたのは SS-A/Ro 抗体だったのです。

さて、この SS-A/Ro 抗体を測定する方法にはいくつかありますが、基本的なものは二重免疫拡散法、すなわち DID（double immunodiffusion）法、別名オクタロニー（ouchterlony）法があります。この方法は寒天に２つの穴をあけて、この穴にそれぞれ抗原と抗体を別々に入れます。抗原と抗体は寒天のなかを広がって移動し、抗原と抗体が出会うと反応して沈降線が見えます。

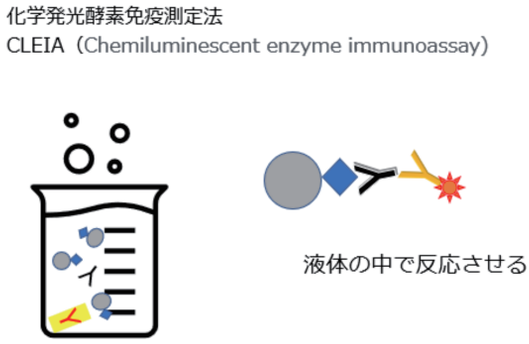


この抗体のところに患者さんの血液を入れて試してみると、患者さんの血液に抗体があると沈降線が見えて、抗体がないと沈降線が見えません。こういう具合にして抗体があるのかないのかを測るのです。この二重免疫拡散法は昔から行われていた方法ですが、最近ではほとんど使われなくなった方法です。

その後よく使われたのが酵素抗体法、ELISA（エライザ）という方法です。丸いカップみたいものを並べてある、プラスチック製のものが多いのですが、このカップのところに抗原を貼り付けています。ここに抗体含んだ血液をかけると、もしも血液中に抗体があれば反応します。さらに、そこに今度はこの抗体に反応する光を出すような抗体をかけます。そうすると、もしも反応する抗体があったら光るので、光ったら SS-A/Ro 抗体あることがわかります。



さらに、現在では同じようなことを液体の中で反応させる、化学発光抗素免疫測定法、CLEIA（クレイア）という方法に変わってきています。ELISA はプラスチックのカップに抗原を貼り付けましたが、この方法はビーズに抗原をくっつけて、液体の中でふわふわと浮かんでいる状態を作ります。そこに抗体が反応して、さらにこの抗体に反応する発行する抗体がくっつくと光るので、光れば SS-A/Ro 抗体があるということがわかります。



以上３つの測定法をお話しましたが、その結果は、検査方法と検査キットを出している会社で異なってきます。

例えば最初言った二重免疫拡散法、オクタロニー法というのは何倍という結果になります。ELISA（エライザ）法は index（インデックス）という単位になることが多いです。CLEIA（クレイア）は U/mL（ユニット / ミリリットル）で、それぞれ単位が違います。

例えば同じ血液を調べても、オクタロニー法では 4 倍、ELISA 法では 50 index、CLEIA 法で 6000 U/mL ということもあります。そういう具合に検査法によって全然違う値が返ってきます。

あと検査キットを作っている会社で、少しずつ違うので、同じ検査法であっても検査結果の数字が違ってくることもあります。ただし今では違いがなくなるように、検査キットを標準化しているため、どこの会社の検査キットを使っても同じ数字が出るようになってきています。現在は測定方法のほとんどすべてが CLEIA 法になったので、どこで検査されても同じ値がでるようになっています。

ところで、SS-A/Ro 抗体の数字と病気の間に関係あるのかといったら、実はその数字が高いから病気が悪いとか、低くなれば良くなったかというと、そうでもありません。

どちらかいうと、抗体があるのかないのかの方が大事です。そういうわけで、皆さん、今後はこの数字にあまりこだわらずに、抗体があるのかないのかということを見てください。今まで ELISA 法で測っていた人が CLEIA 法で測定すると、100 くらいだったのが、１万くらいになって桁が大きく違うので、びっくりすることがありますけれども、その数字が高いから悪いことではなく、また数字が上がったり下がったりすることもありますが、それもあまり大きな意味を持っていないということを知ってもらって、数字を重視せず、抗体があるのかないのかを知ることが大切です。

ためになる話②

高知大学医学部

小森　香　先生

気持ちよく寝るために

不眠には大きく分けて３つのタイプがあります。入眠障害（寝つきが悪い）、中途覚醒（何度も目が覚める）、早朝覚醒（早朝に目が覚めて２度寝ができない）など睡眠の問題を抱えている人が多いと思います。一般成人の 30 ～ 40% で何らかの不眠症状を有しており、女性に多いことが知られています。加齢とともに不眠症状が増加して、60 歳以上では半数以上の方で認められると言われています。お薬を処方されておられる方は、自己調節せずに先生と相談しながらお薬を飲んで欲しいです。

今日はお薬以外の話をします。寝るためにお酒を飲んでいる人はいませんか？アルコールを飲むと少しの間眠くなります。ただ、夜中に血液中のアルコール濃度が下がると、睡眠の前半にあった催眠作用というのが無くなり、覚醒しやすくなります。アルコールは利尿作用があるので、夜中に尿意をもよおして目が覚め、その後眠りにくくなることがあります。うまく眠れなかったと思うと、もう少しお酒を飲んだ方がよく眠れるのではないかなと考えて、だんだんお酒の量が増えていくのですが、お酒を飲めば飲むほどどんどん眠りが浅くなる。この悪循環に陥っている方が結構いらっしゃいます。お酒を飲まない方が気持ちよく眠れるというのを知っておいて欲しいです。

また、寝る２時間くらい前から部屋の明かりを少し暗くするのがいいと言われています。テレビやスマホの光や音量も刺激になります。スマホ画面の光が夜間に分泌される睡眠ホルモンのメラトニンの分泌を抑制し、同時に脳が刺激されて交感神経が有意になり脳が活発になってしまいます。寝る前はなるべく刺激を減らすことが大切です。

最後に、ツイッターで紹介された「寝つきの悪かった私が一瞬で眠れるようになった方法」を紹介します。眠るときにメトロノームを使うという方法です。メトロノームはカチカチとリズムを刻む道具ですが、20 から 30 に設定します。20 というのは 1 分間に 20 回です。これを、かすかに聞こえる音量にセットして、聞きながら眠る。スマートフォンのアプリでタイマーのあるメトロノームを使うのが便利です。これがなぜ寝つきを良くするのかは

まだ分かっていませんが、これを同僚に試してもらったところ、いつも寝てくれない子どもが５分以内に熟睡したので、毎晩使っていると言っています。普通は 15 分ぐらいかかるようです。興味があったら一度試してもらったらと思います。

ためになる話③

日本大学松戸歯学部　歯科総合診療学

遠藤弘康　先生

シェーグレン症候群のための『はべに』の話

今回はひとつ論文を紹介します。「シェーグレンの歯に口紅サイン」という 1986 年に書かれた論文です（Ruiz-Arguelles GJ., The "lipstick-on-teeth" sign in Sjogren's syndrome. N Engl J Med. 1986 Oct 16;315(16):1030-1.）。少し引用します。「……私は内科医師として仕事をしていますが、多くのシェーグレン患者さんの歯（主に上の前歯）に口紅が付着していること、あるいは、歯に口紅が付着しやすいと訴えることに驚いています。口紅は疎水性であるため､通常は歯に付着することはありません。しかしながら、唾液の量が少なくなると、唇に塗った口紅が乾燥した歯に付着しやすくなります｡私は、シェーグレン患者さんのほとんどにこの「歯に口紅」サインが見られることに気がつきました。……」さらにこの先生は、「歯に口紅サインは、患者さんがシェーグレンかもしれないことを医師に知らせるサインとなるでしょう。」と述べています。

歯に口紅が付着することを日本語では歯紅（はべに）と言うそうですね。この言葉は臨床実習にきている女子学生さんから教わりました。歯紅をインターネットで検索するといろいろな情報が出てきました。そこで、「歯紅」サイン防止には！　口紅を使用する前に口の中を潤わせましょう。口を保湿する洗口剤や保湿ジェルを使用するとよいでしょう（皆さんはすでに保湿剤をお使いですよね)。そして最後に……Check your smile!（鏡をみてあなたの笑顔を確認しましょう！)。

遠藤家うさこお母さん

ためになる話④

日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

秋谷久美子　先生

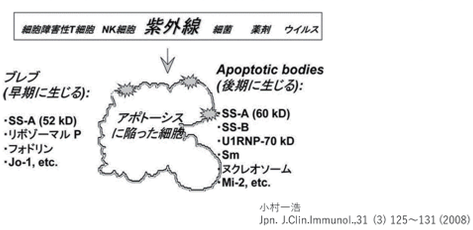
膠原病を悪化させないための紫外線対策

今日は紫外線対策の話をしたいと思います。

日光過敏症は全身性エリテマトーデス（SLE）では診断基準の項目にも含まれていて有名ですが、シェーグレン症候群（SS）の患者さんでも経過中に免疫異常が悪化して SLE を合併することがあり、時期としては紫外線が強くなり始める春から夏に多い傾向があります。抗 SS-A 抗体は SS で代表的な自己抗体ですが、これは SS-A（抗原）というタンパク質に対する抗体です。スライド（1）のように皮膚の細胞に紫外線を当てると、細胞の中にある SS-A という蛋白質が細胞の表面に移動してきて、自己免疫反応が起こりやすくなることが証明されています。

スライド（1）

SS-A抗原以外にもJo-1、U1-PNR、Sm、Mi-2抗原でも同様の報告があります。
これらに対する抗体を持つ皮膚筋炎、混合性結合組織病などにおいても病気の悪化を防ぐのために紫外線対策は役に立ちます。



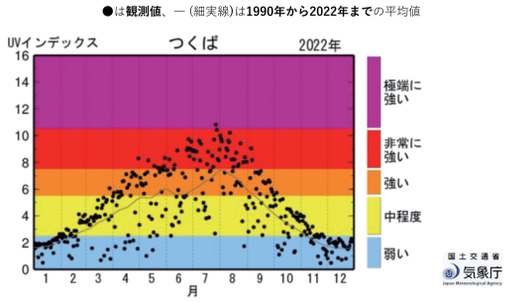
小村一浩
Jpn. J.Clin.Immunol.,31（3）125～131（2008）

昔に比べて紫外線が強くなっていることが社会問題となっています。スライド（2）は気象庁の HP に出ている紫外線のデータで、実線は一昨年までの過去 30 年間の平均値であり、点で示されている昨年の値をみると実線よりかなり高い数値になっています。しかも２月後半には昔の３月ぐらいに相当するぐらいに紫外線が強くなっていています。

スライド（2）

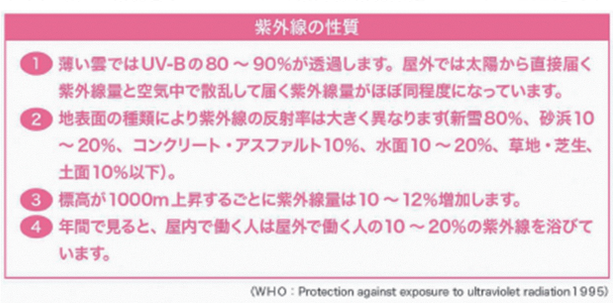
日最大UVインデックス(観測値）の年間推移グラフ

●は観測値、ー（細実線）は1990年から2022年までの平均値



スライド（3）は環境省の HP に出ている「環境保健マニュアル」という紫外線対策のマニュアルです。直射日光に当たらなければ良いのかというと、実は薄曇りでも紫外線は快晴の時の 80% もありますし、照り返しとか、標高の高いところも注意が必要です。家の中でも紫外線は入ってくるのでレースのカーテンでも紫外線をカットするものを利用するのも良いでしょう。お昼の 12 時をはさんだ 2 時間（午前 10 時～午後 2 時）で 1 日の紫外線のおよそ 70% 浴びてしまうので、買い物などで外出する場合はこの時間帯をなるべく避けるようにすると良いでしょう。手軽にできる対策としては日傘で、最近は紫外線による皮膚癌予防のために男性でも日傘をさした方が良いと勧められているほどです。

スライド（3）：環境省ホームページ「紫外線環境保健マニュアル2020」より



また、紫外線による目への影響は白内障もありますが、紫外線角膜炎で目の痛みが強くなることもあり、紫外線を 90% 以上カットできるサングラスを利用するのもお勧めです。日焼け止めでは膠原病での日光過敏症対策としては SPF が少なくとも 30 以上のものが良いとされています。また、コロナ対策で手洗いや消毒液などにより日焼け止めがとれやすいため、紫外線を 99% くらいカットする手袋は便利です。ステロイドの塗り薬を使用しても環状紅斑が長年治らずほぼ全身に紅斑があった患者さんで、今お話ししたような対策をしたところ、3 か月後に紅斑が消えた方もいらっしゃいます。余計な薬を使わずに済ませるためにも、日々の紫外線対策は是非お勧めします。

キビタキ（秋谷先生撮影）

質疑応答

（東・中村・西山・小森・遠藤・秋谷）

Q1. サリグレンやサラジェンの副作用があって飲むのが難しい。副作用は寒気と多汗副作用のない薬はないか。

A1. 漢方でも副作用が出る場合もあります。少量分割から開始、例えばサリグレンやサラジェン錠剤を半分からスタートする工夫が必要です。副作用が少ないように最初の 1 週間は 1 日に 1 回半錠、次の週になったら、1 錠分を 2 回として、1 週間ずつ増やしていくと無理ないのではないでしょうか。

Q2. 乾燥による痛みと痒みに悩まされていました。これは多分、シェーグレン症候群によるものだと思います。

A2. 乾燥による痛みや痒みですが、皮膚の乾燥・痒くなる方では（シェーグレン症候群 Sjögren's Syndrome 以下 SS）に限りません。乾燥型の症状であれば、やはり保湿剤は必要と思われます。SS の方は、アレルギー体質が低い人や、アトピー性皮膚炎とか、それに近い慢性湿疹を持っている人もいるので、保湿剤プラス場合によってはステロイド外用がいいが、皮膚もやっぱり同じで、水分が入った状態：お風呂上りにヒルドイド軟膏とか尿素クリームを塗ってあげるのが大事です。場合によってはステロイド外用も必要になってくると思います。アレルギー体質の人は、抗アレルギー剤を飲むと口の渇きが強くなるので、アレルギー体質の人で SS の人の治療は非常に難しいので皮膚科の先生とよく相談されて治療することを勧めます。

Q3. 口腔乾燥について。乾燥が強く、ピリピリすることが増えてきたということで、飲み込みがスムーズではない。年々悪くなっていくかどうか、悪化するかどうかが心配。対処法が知りたい。

A3. 口腔内が乾いてくるとやはり刺激が入ってくるので刺激を緩和すること、刺激を少なくすることが必要です。歯医者に行って、頻繁にクリーニングを受けることもよいと思います。食事を工夫し、味付けだとか、少し柔らかくするとか、好きなものを多くとるとか、食べられるように工夫をして、食事を楽しむというのがいいと思います。水分を取りながら食事をする際は、冷たい氷水がいいでしょう。デザートも冷たいものがいいと思います。

Q4. ドライマウスから解放されることがなくストレスが強い。口腔ケア製品も活用しているけれども、夜も目が覚める。対処法は入眠剤しかないのでしょうか。
A4. 睡眠の問題は、SSだけでなく多くの方が問題になっているところですが、先ほども話しましたが、アルコールを飲まれている方がかなり多い。SSの方はあまり飲まれない人も多いのですけど、それでもビールとかを夕ご飯の時に飲んでいる方が多いので、まずアルコールをやめてみる、というのが一つあるかなとは思います。案外うるさいとか、部屋の温度とかといものすごく微妙なのですけれども、負担になっていることがあります。家の中に刺激がないかというのを外してみるというのも検討してみてほしいと思います。

Q5. しびれについての質問も多く、手足も指もしびれがずっと続いている。手足のしびれや治療方法について知りたい。
A5. しびれを訴える方は多いですね。神経内科で検査してもなかなか数字として出てこない人がいて、特に手足とか先の方ですね、足の裏になんか張り付いているとか、紙が一枚挟まっているとか、そのような訴えを聞くことがあります。多分それは神経障害で、他に原因がなかったら、レイノー症候群が考えられ、痛むと手足・足先が痺れてくるというのは、血流障害によるものがある可能性を考えます。血流が悪い人に関しては、なるだけ手足を冷やさない、体も冷やさないようにしておく方よいでしょう。治療は悪くしないように、日頃から手足は冷やさないようにして欲しいと思います。

Q6. 目のドライ症状が強く、半年前から両目の隅の視野が欠けて現在治療中です。緑内障や黄斑変性がシェーグレン症候群と関係はあるのか。
A6. SSは涙腺からの涙の分泌が減る目の表面が乾燥する病気であり、緑内障や黄斑変性等の目の奥の症状ではないので、直接は関係ないと思われます。

Q7. シェーグレン症候群では倦怠感が強いが、熱感や浮腫等関係あるか。
A7. 熱感を症状として話す方は多いです。SSで必ず浮腫が出るわけではなく、別の症状で浮腫が出ている場合もあります。

Q8. SSの乾燥症状ということだと思うのですけど、SSは年齢とともに進行していくのでしょうか。
A8. ある程度は年齢により唾液腺の組織学的変化が起こるとされています。ただ、臨床的には年齢により唾液分泌量は影響されないといわれています。口の機能（食べる・発音する・みかけ）に障害を起こさないようにすることが重要です。早めに診断・処置を行えば口の機能を維持できると考えています。
Q9. コロナワクチンの質問で、コロナワクチン接種5回目を考えているが、オミクロンのワクチンを打つことにより、膠原病疾患に悪影響が出てくる可能性があるのではないか。躊躇している。
A9. 一般的に海外の論文とかを見ると、コロナワクチンをSS患者さんが打っていいかということに関しては、概ね安全に打てるという論文があります。しかし、一部の論文では、コロナワクチンを打ったことで、リウマチ性疾患が出てきたという論文もあります。一つの論文では、リウマチ性疾患が出てきて、そのうちの約1割位だったと思うのですけれども、SSのような乾燥症状が出てきたという論文もあります。しかし、概ね安全に打てるというのが、全般的な見解かなと思いますね。1度接種して具合が悪くなった場合には接種を見送るべきか主治医と相談するのがよいでしょう。

Q10. 末梢神経障害で歩けない場合等、シェーグレン症候群で可能性はあるか。
A10. 線維筋痛症や筋力が落ちて歩行困難になることはあります。

Q11. 針治療・漢方薬の統計等あるか。
A11. 漢方の統計については麦門冬湯はみたことがあるが他はないようです。

Q12. 足の痛みが強く、ステロイド1日9mg服用して3年となっています。ムーンフェイスや中性脂肪上昇や糖尿病で、ケブザラ注射（関節リウマチの生物学的製剤）をしています。ステロイドに変わる薬はあるでしょうか。
A12. 関節リウマチ合併のSS患者さんと思われ、痛みが強いのではなくため、ステロイドが何の治療として入っているのか（理由がはっきりしません）。関節リウマチに対しては生物学的製剤が開発されており、確かにケブザラもその一つですが、

SS ではまだ、治験段階で開発中です。SS の生物学的製剤では免疫グロブリンを抑える薬と BAFF という物質を抑える２つ治験が始まっています。もしこういう治験が成功してうまくいけば、SS の色々な症状に使えるようになるかもしれないです。

Q13. 尿管結石に数回なっているらしい。シェーグレンと関係があるか。
A13. SS と尿管結石は関係なさそうに思われるかもしれませんが、腎臓に炎症が起き間質性腎炎になると、カルシウムが沈着して結石ができることがまれにあります。これは尿細管性アシドーシス（RTA）という病態が起きると血液中のカリウム値低下やカルシウムが腎組織に沈着して結石ができる場合があるからです。

Q14. 唾液腺の腫脹が続いてますが、治ることはあるのでしょうか、注意するべき点等知りたい。
A14. 唾液腺の腫脹について、歯科口腔外科や耳鼻咽喉科でも扱うと思います。内科的には、1 日 10-15㎎程度のプレドニゾロンというステロイド剤の内服を数日行いますが、感染が疑われる場合は抗生剤も併用します。内服ステロイドで改善しない場合はステロイドの点滴を数日行い耳下腺炎の改善を図ります。

Q15. 娘が SS です。20 歳前に診断を受けまして、現在は歯科医で継続的に、唾液を出す薬を飲んでいる状態です。萎縮性胃炎も診断されました。50% くらい、SS が原因で萎縮性胃炎になる。治療法というのは様子を見るしかないのか、今、定期受診しているのは、萎縮性胃炎だけです。膠原病外来に、ちゃんと通ってもらえれば治療があるのか、ということを伺いたいです。
A15. 萎縮性胃炎の患者さんは、一般的には、ピロリ菌が陽性の人がほとんどで、除菌すれば萎縮性胃炎が良くなったりするのですけれども、SS ではそのままの人も多いですからね。症状があるなしで、治療を決めることができると思うのですけれども、残念ながら、完治というのが多分ないと思います。SS に特化した治療はないのですけど、通常というか、一般的に使うような、酸を抑えるような昔からある H2 ブロッカーという薬とか、プロトンポンプ阻害薬という薬を使うことになると思います。定期的に、フォローをして担当の先生と、治療方針の決定をされたらいいと思います。または定期的なカメラのフォローで、いいのではないかなとは思います。

Q16. オレンシアを服用しているが免疫を抑え続けていいのか。
A16. オレンシア（アバタセプト）は関節リウマチに対するお薬ですが、SS の唾液腺分泌や腺外症状に対する効果も少しずつ明らかとなっています。このため感染症などの副作用がなければメリットの多いお薬です。関節リウマチと SS 両者に対する作用と考えれば、免疫を抑え続けて差し支えないと思います。

Q17. シェーグレンとニューロパチーの関係はあるのか知りたい。
A17. SS の腺外症状で最も多いのは関節症状で 50% 近くの患者さんが関節症状を有しますが、ニューロパチー（神経症状）は SS の約 10%の方が有しています。中枢神経症状はまれですが、手足の対称性の感覚障害（しびれ感や感覚鈍麻）が最も多いタイプです。時に、運動神経障害があり、下垂手・下垂足など麻痺に似た症状を呈することがあり、この場合はステロイド治療の対象になります。

Q18. シェーグレン症候群患者は自律神経障害が多いという情報を見た。「神経学会」では研究されているとのことですが、先生方は聞いた事があるか。関係性等伺いたい。
A18. 前任地の長崎大学で神経内科と複数大学の膠原病内科の先生方と SS と自律神経障害の共同研究をやっていた関係でよく存じ上げています。SS のニューロパチーの中で、動悸や失神の原因となりうる起立性低血圧などの自律神経障害を呈する SS 患者さんが一定数おられ、抗 gAChR 抗体という抗 Ro/SS-A 抗体以外の自己抗体が出現することがわかっています。

Q19. 免疫抑制剤ミゾリビン錠を服用しているが、一生服用するのか。
A19. ミゾリビンに関しては唾液腺分泌量が改善するという論文が出ていますが、長期間服用し続けた場合の効果持続については続報がありません。唾液分泌が保たれていれば継続で良いと思いますが、唾液分泌量が低下してきた場合は服用継続するメリット、デメリットを主治医の先生と相談されるのが良いと思います。

Q20. リンパ節腫脹・唾液腺も腫脹が続いている。完治するのか。また今後注意する点があれば教えていただきたい。年に 1 回エコーと CT を撮っていますが、どのような状態になると様子見ではなくなるのかも聞きたい。

A20. Q14 とも関連しますが、リンパ節腫脹・耳下腺腫脹が強い場合は短期ステロイド治療も考えます（急に大きく腫れた場合）。そうでなければ、耳下腺腫脹は長期的にはリンパ腫という血液腫瘍が出るリスクの一つであることが文献的にわかっていますので、定期的な画像評価は必要と思います。

Q21. 免疫学的検査は最初の評価で実施しているが、指定難病は臨床調査個人票に記載する血液検査はどのくらいのインターバルで実施するものか。

A21. これは指定難病書類提出のために年何回検査をしなければならないといった規則はありませんが、免疫学的な変動やリンパ腫等のリスク上昇が無いか、一般的に年間 2 ～ 4 回の検査を行うのが通常と思います。書類申請のためだけを考えれば、申請前 3 か月以内に血液検査を行っておくとよいでしょう。

Q22. 開発状況を聞きたい。治験や製品化の時期等質問多数

A22. Q12 に一部述べていますが、免疫グロブリンを抑えるニポカリマブという治験募集が 2023 年 1 月に終わったところで、BAFF 受容体に対するモノクローナル抗体：イアナルナブの治験が現在進行中です。海外の先行試験では ESSDAI による SS の活動性や疲労感に対する効果が確認されています。また海外ではイスカリマブ（抗 CD40L モノクローナル抗体）が ESSDAI、唾液分泌量、シルマーテストによる涙液分泌量改善に有用であったと報告されており、生物学的製剤の治験が主流となっています。

Q23. 月に 1 回骨の注射を打っているが、腰椎は 83% 大腿骨は 86% で骨密度は上がったものの痛みで歩くのが困難な場合もある。

A23. SS 自体による症状ではありませんが、SS は 40 ～ 60 歳代に発症しますので、骨粗鬆症を伴うことも少なくありません。関節リウマチほど圧迫骨折は多くありませんが、もしステロイド内服をされていれば骨粗鬆症薬治療も必要でしょう。圧迫骨折が無ければ、痛みの原因は変形性関節症、脊椎管狭窄症など整形外科的な疼痛の可能性も考える必要があるでしょう。

2023 年度　自己免疫疾患セミナープログラム

座長：日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野主任教授
中村英樹先生

13：00【ご挨拶】
日本シェーグレン症候群患者の会会長　長谷川陽子
NPO 法人シェーグレンの会　理事長　武井正美

13：10【ためになる話】
倉敷成人病センター　リウマチ膠原病センター　主任部長
西山　進先生
高知大学医学部環境医学教室　特任助教
・公認心理師・臨床心理士　小森　香先生
日本大学松戸歯学部　遠藤弘康先生
日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野 秋谷久美子先生

13：30【ミニ講演】
日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野主任教授
中村英樹先生
『ウイルスとシェーグレン症候群』

14：00　休憩

14：15【特別講演】
兵庫医科大学医学部糖尿病内分泌・免疫内科　准教授
東　直人先生
『シェーグレン症候群の口腔乾燥は、唾液が減って口が渇くだけじゃない！
～唾液の質に注目した治療の工夫あれこれ～』

15：15【質疑応答】

16：00　閉会

共催：日本シェーグレン症候群患者の会
NPO 法人シェーグレンの会
エーザイ株式会社