

分担研究課題：抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群の病態と診療の手引きについて

研究分担者：川上 純 長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療講座 教授

研究協力者：中村英樹 長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究の前半で、抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群 (SS) の臨床像についての再評価を行い、後半ではこれらの結果を元に抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の診療の手引きについて記載した。

1) 抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床像についての再評価

研究目的：

1993 年の SS 予備分類を用いた評価と現在使用している 2002 年の SS 基準での抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床的特徴について検討した。

研究方法：

現在の SS 基準 (American-European Consensus Group: AECG 基準) は旧基準と同様、6 項目中 4 項目陽性で SS と分類するが、大きな違いとして現在の基準は病理組織あるいは自己抗体のいずれかが陽性である必要がある。現在の基準を用いてヒストリカル・コホートを行った。

研究結果：

SS170 人 (45+125) のうち、45 人 (26.5%) が抗 HTLV-I 抗体陽性であった。SS を合併した HTLV-
関連脊髄症 (HAM) の頻度は 38.5% (10/26 人) : 1997 年の 60% とは Fisher's exact probability test では $p=0.068$ で有意差はなかった。10 名の HAM に合併した SS では、乾燥症状や唾液腺炎の程度は同様であったが、抗 Ro/SS-A 抗体出現は 3 例のみであった。HTLV-I 無症候性キャリア (AC) 合併 SS と抗 HTLV-I 抗体陰性 SS との比較でも、抗核抗体 40%、抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体 30% であり有意に他群の出現率より低かった。また、HAM に合併した SS、AC 合併 SS、抗 HTLV-I 抗体陰性 SS の 3 群においてフォーカスコア (FS) の分布を検討したが、FS の程度は Mann-Whitney's U test にて同様の唾液腺炎であった。最後に、この 3 群において唾液腺グレードが 3 また 4 の有意な唾液腺炎を示す症例に限って臨床所見を比較した。サクソテストによる唾液分泌とシルマーテストによる涙液分泌量には 3 群間で有意差は無かったが、抗核抗体は Fisher's exact probability test では $p<0.01$ と HAM に合併した SS 群のみ有意に他の 2 群より低値であった。また、抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体の出現頻度も HAM に合併した SS 群では、抗 HTLV-I 抗体陰性群より有意に低値 ($p < 0.05$) であった。AC 合併 SS とは有意差はなかったが、 $p=0.06$ と HAM 群で低い傾向が得られた。

考察：

これらの結果は、HAM に合併した SS における独立した臨床的特徴を示すものとなった。しかしながらヒストリカルコホートであり、SS を疑って口唇生検を行った症例に限るというバイアスがかかっている。今後は ESSDAI/ESSPRI など SS 疾患活動性指標も取り入れアメリカリウマチ学会新基準を用いた前方視野的評価も考慮すべきと考えられる。HAM 患者と異なり、HTLV-I キャリアでは WB による抗 HTLV-I 抗体の確認検査まではしておらず、HTLV-I 偽陽性が含まれる可能性がある。最後に、HTLV-I による SS 発症病態が解明されておらず、HTLV-I

SSが疾患概念として認められていない。今回のHAMに合併したSSに臨床的特徴の再評価の結果を元に基礎研究による病態解明を推進する必要性がある。

結論：

2002年のAECG基準によるHAMにおけるSS合併頻度、乾燥症状や唾液腺炎の程度および自己抗体の出現頻度は、1993年のヨーロッパ予備分類での評価時と同様であった。このことから、診断基準が替わっても抗HTLV-I抗体陽性SSにおいては一定の臨床的特徴を有していることが明らかとなり、抗HTLV-I抗体陽性SSという新たな概念が確立される可能性がある。(Nakamura H et al. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 4;16:335)

2) 抗HTLV-I抗体陽性SSの診療の手引きについて

研究目的：

SS患者において、HTLV-Iキャリアが多い地域では抗HTLV-I抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られている。しかし、抗HTLV-I抗体SSに対する診療の手引きは無く、診断および治療についての具体策は無い。今回その作成に向けた施策案を作成した。

研究方法：

現在、SS患者が抗HTLV-I抗体陽性である場合、有用な診療の手引きが無いため、すでに関節リウマチで示されている診療指針を参考とし手引きを作成した。

研究結果：

HTLV-Iについての一般的な説明を行い、SSとHTLV-Iとの関連を述べる。Q&Aを作成し、抗HTLV-I抗体陽性SSにおける特徴的な所見を記載する。最後に、診療のフローチャートを作成する。

考察：

現時点で、SS診療開始時に抗HTLV-I抗体を測定の必要性を示すエビデンスは無い。フローチャートを用いて、抗HTLV-I抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATLおよびHTLV-I関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行う。腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮する。

結論：

現時点でSS診療における抗HTLV-I抗体測定の必要性は明らかではないが、キャリアの場合HAMやATLの発症の可能性もあるため、これらを考慮した手引き完成を目標としている。