

シェーグレン症候群の診断における口唇腺生検の 意義についての研究

河野 伸二郎 久保田 英 朗 石 田 孝 文
小澤 重 幸 鈴木 健 司 土 肥 雅 彦
岩 渕 博 史 本 間 義 郎 藤 林 孝 司
窪 田 展 久*

神奈川歯科大学大学院顎顔面外科学講座

* 神奈川歯科大学附属病院病理診断科

(受付：2014年9月9日)

A Study for Evaluating Significance of Labial Salivary Gland Biopsy in Diagnosis of Sjögren's Syndrome

Shinjiro KAWANO, Eiro KUBOTA, Takafumi ISHIDA, Shigeyuki OZAWA, Kenji SUZUKI,
Masahiko DOHI, Hiroshi IWABUCHI, Yoshiro HONMA, Takashi FUJIBAYASHI
and Nobuhisa KUBOTA*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental University, Graduate School of Dentistry

Department of Diagnostic Pathology, Kanagawa Dental University Hospital

82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa 238-8580, Japan

Abstract

A new classification criteria for Sjögren's syndrome (SS) was recently released from the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA), and it was approved by American College of Rheumatology (ACR). Whereas criteria from American-European Consensus Group (AECG) involved subjective symptoms for the criterion, the new classification was based solely on objective clinical tests. Among them, labial salivary gland biopsy (LSGB) is utmost important for the SS diagnosis. At the time point of April 2010, we have positively introduced LSGB to diagnose SS among patients who visited our clinic with chief complaint of dry mouth. We retrospectively examined the diagnostic rate of SS between patients from April 2007 to March 2010 (group I) and those from April 2010 to September 2011 (group II). Both of the patients' groups were age and sex matched, and the former consisted of 233 patients and 122 in the latter. The patients were diagnosed according to the Revised Japanese Criteria for SS (1999). The positive rate of diagnosis in LSGB was 54.8% in the former group, and 68.0% in the latter, respectively. The diagnostic performance of SS was increased from 8.2% in the former group to 17.9% in the latter, respectively. We also examined differences of pathological evaluation of LSGB between JPN and ACR criteria. The ACR criterion distinguishes focal lymphocytic sialadenitis (FLS) from nonspecific or sclerosing chronic sialadenitis (NS/SCS) in assessing LSGB, and FLS is considered characteristic for SS. We found that several cases of SS associated with high titer of anti-SS-A antibody displayed pathological specimen which was not typical for SS, i.e., NS/SCS. From these results, it is considered that differences in the pathological assessment of the LSGB may affect the diagnostic accuracy of SS.

表1 シューグレン症候群の日本改訂診断基準 (1999)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で4 mm²あたり1 focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上
 - B) 涙腺組織で4 mm²あたり1 focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影でStage1 (直径1 mm未満の小点状陰影) 以上の異常所見
 - B) 唾液分泌量低下 (ガム試験にて10分間10 ml以下またはサクソテストにて2分間2 g以下) があり, かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) Schirmer 試験で5 mm/5分以下で, かつローズベンガル試験 (van Bijsterveldスコア) で3以上
 - B) Schirmer 試験で5分間に5 mm以下で, かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
 - B) 抗La/SS-B抗体陽性

[診断基準]

上の4項目のうち, いずれか2項目以上を満たせばシューグレン症候群と診断する。

緒 言

最近, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) から新しいシューグレン症候群 (SS) の診断基準が提示された^{1,2,3)}。これは, 米国, アルゼンチン, デンマーク, 中国, 日本, 英国の6か国の機関で採取された血液, 唾液, 臨床検査データをカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) に集め解析した結果が, 米国リウマチ学会 (ACR) で承認され ACR 基準として発表されたものである⁴⁾。一方本邦では, 1999年日本厚生省シューグレン症候群改訂診断基準 (JPN 基準)^{5,6)} が広く用いられている。

JPN 基準では, 生検病理検査, 口腔検査, 眼科検査, 血清検査の4項目の他覚的検査からなり, 4項目中いずれか2項目以上が該当すればSSと確定診断することになっている。一方, ACR 基準では, 血清自己抗体検査, 口唇腺生検病理検査, keratoconjunctivitis sicca (KCS) 検査所見の3項目からなり, これら3項目のうち2項目以上陽性で診断するとしている。両者の大きな違いは, 前者が唾液分泌量検査と唾液腺機能を評価する画像検査, 涙液量検査のSchirmer試験などを含むのに対して, 後者ではこれらを省き血清自己抗体の抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体のいずれかが陽性であること以外にリウマチ因子 (RF) 陽性および抗核抗体 (ANA) 抗体価320倍以上の1項目を追加採用したこと, 眼科検査所見も lissamine green と fluorescein による KCS の評価にとどめたことである。これらの診断基準では, 感度, 特異度が検証され用い

られている⁷⁾ が, その中で, 口唇腺生検 (LSGB) は SS の診断に最も重要であると考えられている。JPN 基準では, H-E 染色標本で導管周囲への50個以上のリンパ球浸潤を示す部位を focus とし, 4 mm²あたりの平均 focus 数を focus score (FS) として FS 1 以上を陽性としている。一方, ACR 基準では, 導管周囲あるいは血管周囲への50個以上のリンパ球浸潤があり, しかも腺房細胞に近接して focus が存在することを規定している^{3,4)}。両基準とも感度と特異度が検討されているが病理組織学的診断基準上のこれらの相違は, SS の診断精度にも少なからず影響するものと思われる。

本研究では, 口腔乾燥を主訴に本学附属病院を受診した患者を対象に, LSGB 病理検査が SS の診断率に与える影響を調査し, JPN 基準と ACR 基準の病理組織学的な見解の相違が SS の診断精度に与える影響について検討した。

対象および方法

JPN 基準と ACR 基準を表1と2に示す。2007年4月から2011年9月までに口腔乾燥を主訴として受診した患者を, 2007年4月から2010年3月までのI群と, SS 診断の検査として, 当科で積極的に口唇腺生検を行い始めた2010年4月から2011年9月までのII群に分けて検討した。I群の内訳は男性47名, 女性186名の総数233名で, 年齢は24歳~91歳に分布していた。なお, II群は男性26名, 女性86名の総数112名で, 年齢は35歳~92歳に分布していた。JPN 基準に則り, LSGB

表2 ACR (SICCA) criteria

Proposed classification criteria for SS*
The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS. Will be met in patients who have at least 2 of the following 3 objective features:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Positive serum anti-SSA/Ro and /or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titer 1:320) 2. Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focus score 1 focus/4mm²[†] 3. Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score 3 (assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)[‡]
Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria test:
History of head and neck radiation treatment
Hepatitis C infection
Acquired immunodeficiency syndrome
Sarcoidosis
Amyloidosis
Graft versus host disease
IgG4-related disease
*: We excluded participants with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, or other connective tissue disease from these analyses since there were only 87 (6%) such participants.
SS: Sjögren's syndrome, ANA: antinuclear antibody
[†] : Using histopathologic definitions and focus score assessment methods as previously described (Arthritis Rheum 63: 2021-2030, 2011)
[‡] : Using ocular staining score as previously described (Am J Ophthalmol 149: 405-415, 2009)

病理組織検査, 口腔検査, 眼科検査, 血清検査等を実施し, 4項目のうち2項目以上を満たすものをSSと診断した。但し, 患者側の制約もあり, 4項目すべての検査を行った訳ではなく, 2項目あるいは3項目の検査で, 2項目以上の陽性所見が認められた場合, その他の検査は必ずしも行わずSSと診断した。なお, 本研究は神奈川歯科大学倫理委員会の審査を受け, 承認されている(第200番, 承認日:2012年11月19日)。

LSGB病理組織検査:

下唇から数個の小唾液腺を摘出, JPN基準に則ってH-E染色標本で導管周囲への50個以上のリンパ球浸潤を示す部位をfocusとし, 4mm²あたりの平均focus数をFSとして表した。なお, 同様にACR基準に則って, 血管周囲または導管周囲4mm²あたり50個以上のリンパ球浸潤があり, 腺房に隣接して存在するものをfocusとして同様にFSを算出した。いずれも, FSが1以上を陽性とした。また, Danielsら³⁾の報告に従い, SSと診断された30症例について巣状リンパ球浸潤をfocal lymphocytic sialadenitis (FLS)が優位なものとnonspecificまたはsclerosing chronic sialadenitis (NS/SCS)が優位なものに分けて検討した。

口腔検査:

唾液量測定にはガムテストを用い, 同時に唾液腺シ

ンチグラフィで腺機能を評価した。また, ^{99m}Tc唾液腺シンチグラフィ検査は, 横須賀共済病院放射線科に依頼し, 雫石らの報告に従い⁸⁾, ^{99m}Tc唾液腺シンチグラフィ上のtime activity curve (TAC)のパターンと集積率(MAX%), 排泄率(EX%), 最高集積に達する時間(T-MAX)等を検討し, 腺機能を評価した。

眼科検査:

近隣の眼科に検査を依頼し, Schirmer試験で5mm/5分以下, かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上を陽性とした。ローズベンガル試験を行わない場合, 蛍光色素試験を行い同様に判定した。また, 症例によっては涙液層破壊試験(BUT)も行い, 6秒以下を陽性とした。

血清検査:

初診時に採血し, 抗Ro/SS-A抗体陽性, または抗La/SS-B抗体陽性の場合, 血清検査陽性とした。

統計学的解析:

2群間の年齢分布の比較にはF検定を, 性別分布の比較には χ^2 乗検定を用いた。また, 2群間のSS患者の診断率の比較には χ^2 乗検定を用いた。p<0.05を有意差ありとした。

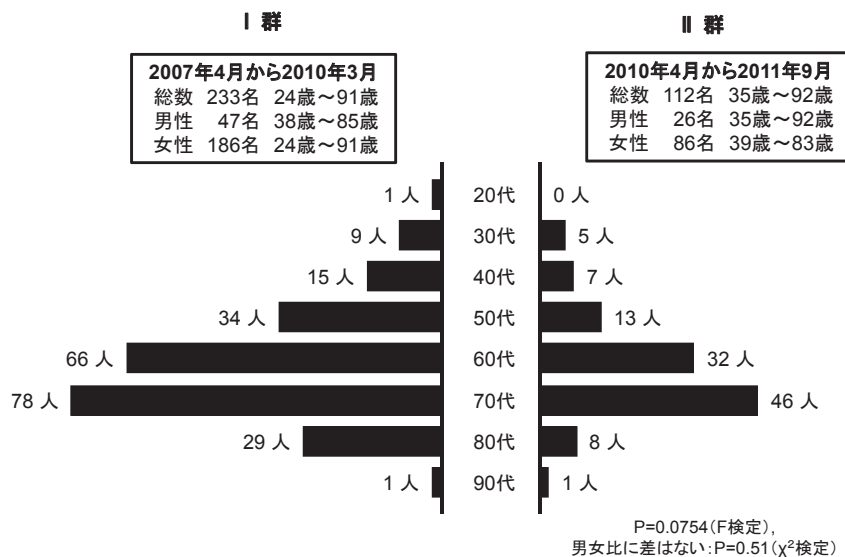


図 1

I 群と II 群間の年齢分布および男女比の比較。2007年4月から2011年9月までに口腔乾燥を主訴として受診した患者を、2007年4月から2010年3月までの I 群と、当科で積極的に口唇腺生検を行い始めた2010年4月から2011年9月までの II 群に分けて検討した。F 検定で両群間の年齢分布に差を認めなかった (P=0.0754)。また、両群間の男女比にも χ^2 乗検定の結果差を認めなかった (P=0.51)。

表 3 JPN 診断基準の各種検査項目についての施行率の比較

	生検病理組織検査	ガムテスト	唾液腺シンチグラフィ	シルマー試験	蛍光 BUT ROSE	血清検査
I 群 2007 年から 3 年間	13.3 (%)	89.3 (%)	8.2 (%)	9.9 (%)	6.0 (%)	34.8 (%)
II 群 2010 年から 1.5 年間	22.3 (%)	67.9 (%)	24.1 (%)	17.0 (%)	11.6 (%)	49.1 (%)

表 4 JPN 診断基準の各種検査項目についての陽性率の比較

	生検病理組織検査	ガムテスト	唾液腺シンチグラフィ	シルマー試験	蛍光 BUT ROSE	血清検査
I 群 2007 年から 3 年間	54.8 (%)	69.7 (%)	73.7 (%)	43.5 (%)	92.9 (%)	16.0 (%)
II 群 2010 年から 1.5 年間	68.0 (%)	65.8 (%)	66.7 (%)	63.2 (%)	69.2 (%)	14.6 (%)

結 果

I 群と II 群間の年齢分布のヒストグラムを図 1 に示す。両群間で統計学的に年齢 (p=0.076) および性別 (p=0.51) に差を認めなかった。これらの母集団の背景下に LSGB, ガムテスト, 唾液腺シンチグラフィ, Schirmer 試験, ローゼベンガル, 蛍光色素, BUT などの眼科検査, 血清学的検査など各種検査の施行率を検討してみると, I 群ではそれぞれ 13.3%, 89.3%,

8.2%, 9.9%, 6.0%, 34.8% であり, II 群ではそれぞれ 22.3%, 67.9%, 24.1%, 17.0%, 11.6%, 49.1% であった。ガムテストを除くすべての検査で, II 群の方が I 群よりも各種検査の施行率は上昇していた (表 3)。一方, それぞれの検査陽性率は, LSGB, ガムテスト, 唾液腺シンチグラフィ, Schirmer 試験, ローゼベンガル, 蛍光色素, BUT などの眼科検査, 血清学的検査などの各種検査で, I 群ではそれぞれ 54.8%, 69.7%, 73.7%, 43.5%, 92.9%, 16.0%, であり, II 群ではそれ

表5 I群とII群間でのSS患者の診断率の比較

	SS	NSS
I群2007年から3年間	19/233 (8.2%)	214/233
II群2010年から1.5年間	20/112 (17.9%)	92/112

(P=0.0076 χ^2 検定)

表6 Focus Scoreに関するJPN基準とACR基準の相違

	JPN基準	ACR基準
陽性基準Focus Score Focus和/4 mm ²	1.0以上	1.0以上
Focus中の細胞数	50個以上	50個以上
Focusの存在場所	導管周囲	導管周囲 血管周囲
腺房細胞との隣接	不要	必要
導管の拡張	あり	なし
間質の線維化	あり	なし

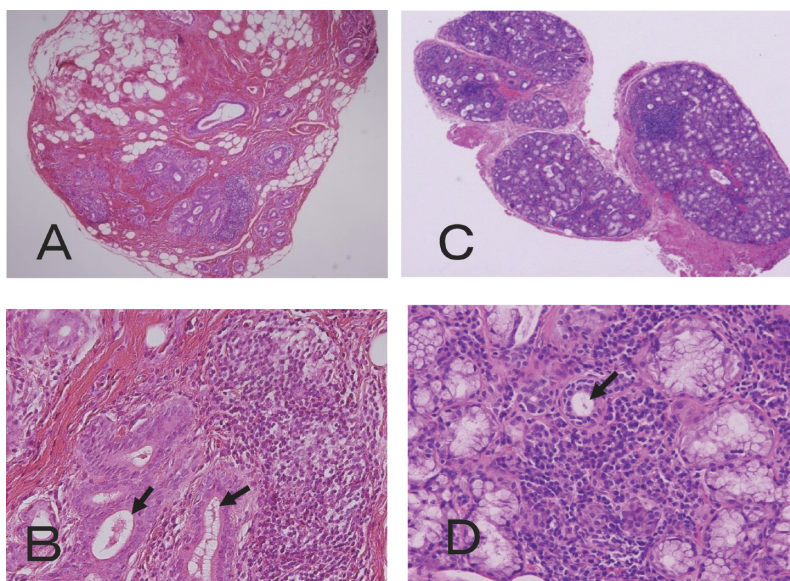


図2

図2 A, B腺房細胞の存在をほとんど認めないLSGB標本。A (拡大率×40) 線維化と脂肪浸潤が著名で、腺房細胞の存在をほとんど認めない。B (拡大率×200) では、拡張した導管 (矢印) 周囲に50個以上のリンパ球浸潤が認められる。JPN基準では陽性と判定されるが、ACR基準では病理組織学的にNS/SCSと評価され、陰性と診断される。図2 C, D腺房細胞が十分残存しているLSGB標本。C (拡大率×20) 50個以上のリンパ球浸潤を認めるfocusを複数認める。D (拡大率×200) では、腺房細胞に隣接して導管 (矢印) 周囲にfocusを認め、典型的なFLSの所見を示している。ACR基準, JPN基準ともに陽性と診断される。

ぞれ68.0%, 65.8, 66.7%, 63.2%, 69.2%, 14.6%であった。LSGBとSchirmer試験を除いたすべての検査で、I群よりもII群が下回っていた (表4)。I群とII群間で、JPN基準に則りSSと診断された患者の診断率を比較すると、前者で8.2%, 後者で17.9%であり (表

5), 両者間には統計学的に有意差を認めた。

口唇腺生検病理標本でのFSについて、JPN基準が導管周囲への50個以上のリンパ球浸潤が存在することとしているのに比べ、ACR基準では腺房細胞に隣接してリンパ球のfocusが存在することが必要とされ

表 7 SS と診断された患者の口唇腺病理組織標本の JPN 基準と ACR 基準での評価

症例	年齢	性別	口腔検査	眼科検査	血清検査	LSGB	FS	病理組織所見	
								NS/SCS [§]	FLS [¶]
1	54	F	陽性	陰性	SS-A 陽性	陽性	4	×	○
2	63	F	陽性	陰性	陰性	陽性	1.3	○	×
3	65	F	陽性	*	陰性	陽性	3.5	○	×
4	68	F	陽性	*	SS-A 陽性	陽性	4.1	○	×
5	78	F	陽性	*	陰性	陽性	2	×	○
6	72	F	陽性	陰性	陰性	陽性	1.7	○	×
7	71	F	陽性	陰性	陰性	陽性	3.5	○	×
8	67	F	陽性	*	陰性	陽性	2	○	×
9	75	F	陽性	*	SS-A 陽性	陽性	1	×	○
10	54	F	陽性	*	SS-A 陽性	陽性	1.2	○	×
11	76	M	陽性	陰性	陰性	陽性	3	○	×
12	77	F	陽性	*	陰性	陽性	2	○	×
13	72	F	陽性	*	陰性	陽性	1.5	○	×
14	72	F	陽性	陰性	SS-A 陽性	陽性	5	○	×
15	77	F	陽性	陰性	陰性	陽性	3	○	×
16	49	F	陽性	陽性	陰性	陽性	1	×	○
17	72	M	陽性	陰性	陰性	陽性	1.3	○	×
18	59	F	陽性	陰性	陰性	陽性	2	○	×
19	47	F	陽性	陽性	陰性	陽性	2	×	○
20	76	F	陽性	陰性	陰性	陽性	3.5	○	×
21	71	F	陽性	陰性	陰性	陽性	1.5	×	○
22	66	F	陽性	陽性	陰性	陽性	1	○	×
23	74	F	陽性	陰性	陰性	陽性	1.5	○	×
24	42	F	陽性	*	SS-A 陽性	陽性	2.5	×	○
25	74	F	陽性	陽性	陰性	陽性	2	○	×
26	36	F	陰性	陰性	陽性	陽性	2	×	○
27	46	F	陽性	陰性	陰性	陽性	3	○	×
28	67	F	陽性	陽性	陰性	陽性	3	○	×
29	64	F	陽性	陰性	陰性	陽性	4	×	○
30	63	F	陽性	陽性	SS-A 陽性	陽性	6	○	×

§ : LSGB で NS/SCS が優位で JPN 基準で陽性となる症例。

¶ : FLS が優位で ACR 基準, JPN 基準ともに陽性となる症例。

* : 検査未施行

ている (表6)。図2の A, B は JPN 基準で導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤を認め陽性とされるが, ACR 基準では腺房細胞がほとんど認められず陰性と判断される。一方, 図2の C, D は, 導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤を認め, しかも腺房細胞が十分存在しており, それに隣接してリンパ球浸潤を認める。したがって, JPN 基準ならびに ACR 基準ともに陽性となる。これらの点に留意して, JPN 基準で FS 1 以上を示した30例のSS症例について検討した。表7に

示すように腺房細胞が十分存在し FLS の所見が認められ, ACR 基準に当てはまるのは30例中9例であった。しかし, ACR 基準に当てはまらない LSGB 病理組織検査所見であっても, 血清検査で高い抗SS-A抗体価陽性所見を示しSSと診断された症例が4例認められた。

考 察

シェーグレン症候群 (SS) は涙腺, 唾液腺におけ

るリンパ球浸潤により外分泌腺が破壊され、眼乾燥、口腔乾燥を主徴とする臓器特異的自己免疫疾患であるが⁹⁾、同時に多種類の自己抗体産生と全身性の臓器障害を伴い、リンパ増殖疾患を発症するユニークな全身性の自己免疫疾患でもある。本邦ではSSの診断について、1999年の日本厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準（JPN基準）^{5,6)}が用いられ、4つの診断項目のうち2つ以上を満たせばSSと診断することになっている。その中で、口唇腺あるいは涙腺の生検組織における小葉内導管周囲の単核細胞の浸潤程度が、最も重要な診断指標と考えられている。

2012年のACR基準⁴⁾では、欧米を中心に用いられている2002年のAmerican-European Consensus Group (AECG) 基準¹⁰⁾のうち、客観的所見のみが採択され、唾液量、涙液量や口腔、眼の乾燥自覚症状所見が省かれている。その主な理由は、LSGBでFS \geq 1の所見を有する患者では、血清学的陽性所見あるいは眼科的陽性所見（KCS検査）に強い相関があり¹¹⁾、ドライマウスやドライアイなどの自覚症状所見との相関が認められなかったことに起因している⁴⁾。SICCAの報告では、ACR基準によるSS診断の感度は96.3%、特異度は83.0%であったとされ、AECG基準では感度88.6%、特異度81.8%であったとしている⁴⁾。Tsuboiら¹²⁾は、ACR基準発表後にJPN基準、AECG基準、ACR基準で厚労省の自己免疫疾患研究班に登録された694例を対象に感度、特異度について検証した結果、JPN基準で79.6%、90.4%、AECG基準で78.6%、90.4%、ACR基準で77.5%、83.5%であったと報告している。したがって、本邦でのSS診断率の評価では、JPN基準が最も高いと考えることができる。

LSGBについてJPN基準でfocus score (FS) は、小唾液腺の導管周囲の巣状リンパ球浸潤を検出することになっている。当科では、SSが疑われる患者の診断にあたり2010年4月から積極的にLSGBを取り入れ始めた。積極的に口唇腺生検（LSGB）を行い始めてからの1.5年間とそれ以前の3年間の比較で、涙液量検査を除くその他の検査の陽性率が上昇していないにも関わらず（表4）、SS診断率が8.2%から17.9%へと統計学的に有意に上昇したことで、SS診断にあたりLSGBの必要性には意義があるものと思われる。

ACR基準の発表に先立ち、Danielsらは、1726例の口唇腺生検標本の中で61%に腺房周囲にfocal lymphocytic sialadenitis (FLS) を認め、38%にnon-specificまたはsclerosing chronic sialadenitis (NS/SCS) と診断されるリンパ球浸潤を認めたと報告している³⁾。彼らは、SSにおけるfocusは、通常は血管周囲または導管周囲に存在し、周囲の腺房細胞と隣接し

てリンパ球浸潤が存在していることが大切で、導管の拡張や間質の線維化はないものをSSに特徴的なFLSとしている。一方JPN基準では、導管周囲に50個以上の巣状リンパ球浸潤を認めることとしており、腺房細胞の存在の有無については言及していない。JPN基準でSSと診断され、LSGBでFS 1以上を示した30例のSS患者の病理組織像を検討したところ、ACR基準に該当するFLS所見が優位と考えられる所見を呈する症例は30%しかなかった（表7）。一方、抗SS-A抗体ならびにANA抗体価が非常に高いにも関わらず病理組織学的にFLS所見は認めず、線維化や脂肪浸潤が目立ちNS/SCSの所見を呈した症例も13%程度認められた。これらの症例は、血清学的所見から自己免疫疾患の存在が強く疑われるが、ACR基準に従うとSSではないと診断されてしまうことになる。したがってLSGBの評価については注意する必要があると思われる。

Danielsら³⁾は、NS/SCSの病理組織所見は、加齢に伴う唾液腺の変化、放射線照射後の小唾液腺等に見られる組織像と同一で、SSに特徴的所見であるとは言えないとしている。しかし、腺房細胞の残存をほとんど認めない症例でも、導管周囲に50個以上の巣状リンパ球浸潤を認める例もある。また、線維化や脂肪浸潤が主体で、ほとんど巣状リンパ球浸潤を認めない症例でも、血清検査、口腔検査、眼科検査の3項目の診断基準からSSと診断される症例もある。そのような症例では、リンパ球による腺房の破壊や線維化が進み、荒廃した小唾液腺の状態をみている可能性もある。このような所見を有する症例では、LSGB上の病理組織学的所見の解釈が、少なからずSSの診断精度に影響を及ぼすものと思われる今後検討の余地があると考ええる。

結 論

本研究により、SS患者の診断率向上にLSGBが寄与していることが確認された。また、高い抗SS-A抗体価を有するSS患者症例中に必ずしもACR基準が提案するFLSに該当せず、NS/SCSの病理組織学的所見を有する症例が存在することがわかった。これらの結果から、SS患者の正確な診断には、LSGBの的確な診断が欠かせないことが考えられた。

文 献

1. Daniels TE, Criswell LA, Shiboski C, Shiboski S, Lanfranchi H, Dong Y, Schiødt M, Umehara H, Sugai S, Challacombe S, Greenspan JS : An early view of the international Sjögren's syndrome registry.

- Arthritis Rheum **61**: 711-714, 2009.
2. Heidenreich AM, Zhang S, Hamann S, Larkin G, McManara NA, Greenspan JS, Daniels TE, For the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups: A simplified quantitative method for assessing kerato-conjunctivitis sicca for Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* **149**: 405-415, 2009.
 3. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, Umehara H, Zhao Y, Challacombe S, Lam MY, DeSouza Y, Schiødt J, Holm H, Bisio PAM, Gandolfo MS, Sawaki T, Li M, Zhang W, Varghese-Jacob B, Ibsen P, Keszler A, Kurose N, Nojima T, Odell E, Criswell LA, Jordan R, Greenspan JS, and For the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups: Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's Syndrome (SS) among 1726 registry participants. *Arthritis Rheum* **63**(7): 2021-2030, 2011.
 4. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan JS, and Daniels TE, for the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups: American college of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res* **64**(4): 475-487, 2012.
 5. 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之, 東條 毅, 宮脇昌二, 市川行延, 坪田一男: シュ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 135-138, 1999.
 6. Fujibayashi T, Sugai S, Miyashita N, Hayashi Y, Tsubota K: Revised Japanese Criteria for Sjögren syndrome (1999): availability and validity, *Mod Rheumatol* **14**: 425-434, 2004.
 7. 藤林孝司: シューグレン症候群の診断基準と世界の現況. *Japanese Journal of Clinical Radiology* **59**(8): 1044-1055, 2014.
 8. Shizukuishi K, Nagaoka S, Kinno Y, Saito M, Takahashi N, Kawamoto M, Abe A, Jin L, and Inoue T: Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Nucl Med* **17**: 627-631, 2003.
 9. Sjögren H: Zur henntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophtalmol* **11**(Suppl 2): 1-151, 1933.
 10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, Daniels T, Fox P, Fox R, Kassan S, Pillemer S, Talal N, and Weisman M: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* **61**(6): 554-558, 2002.
 11. Daniels TE, Witcher JP: Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* **37**: 869-877, 1994.
 12. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod. Rheumatol* **23**(2): 219-225, 2013.
-