

原 著

シェーグレン症候群における剥離口腔
粘膜上皮細胞への免疫グロブリン沈着

武 田 泰 典 中屋敷 修 八 幡 ちか子

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座 (主任: 鈴木鍾美教授)

〔受付: 1986年12月5日〕

抄録: 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班の診断基準により確実例と診断されたシェーグレン症候群患者14名から採取された剥離口腔粘膜上皮細胞を用いて蛍光抗体直接法により IgA, IgG, IgM, C₃ の沈着の有無を検討した。なお, 対照には5名の健常人から得られた剥離口腔粘膜上皮細胞を用いた。その結果, シェーグレン症候群14例中5例が IgG に, 1例が IgG と IgA に陽性を呈した。対照群5例はすべて陰性であった。Ig が陽性であった6症例の病型別内訳は, 乾燥症候群単独例が4例, RA 合併例と MCTD 合併例とがそれぞれ1例ずつであった。

以上の結果より, 剥離口腔粘膜上皮細胞は採取が容易なためにさらに症例を重ねて本法の診断的価値を検討する意義があるものと考えられた。

Key words: Sjögren's syndrome, desquamated oral epithelial cells, immunoglobulins, immunofluorescent method.

は じ め に

シェーグレン症候群は唾液腺・涙腺を中心とする外分泌腺の系統的な慢性進行性病変であり, 種々の自己抗体の出現や多彩な免疫異常が認められることから, 自己免疫疾患の一つと考えられている。また, 各種結合組織病ならびにそれに類する病変との重複がみられることもあることから結合組織病類縁疾患にも入れられている。本症候群はかつては比較的稀な疾患と考えられていたが, 自己免疫疾患としての認識が高まるとともに最近急速な把握患者数の増加傾向が認められている。シェーグレン症候群は臨床的に

は原因不明の口腔乾燥症状と眼乾燥症状とを主症状とし, この両者またはいずれか一方のみがみられるものを乾燥症候群と呼ぶ。シェーグレン症候群の約半数はこの乾燥症候群であり, 残り半数には乾燥症候群に各種結合組織病あるいは他の自己免疫疾患が合併してみられるといわれている。

本症候群の診断にあたっては日常臨床においては口唇部小唾液腺の生検による病理組織検査, 耳下腺造影, 眼科的精査による乾燥性角結膜炎の証明が主になされている。さらにこれらの諸検査にて陽性所見が認められた場合には, 種々の免疫学的検査ならびに合併疾患の有無などが

Immunoglobulin deposit in desquamated oral mucous epithelial cells of patients with Sjögren's syndrome.

Yasunori TAKEDA, Osamu NAKAYASHIKI and Chikako YAHATA

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 12: 1-4, 1987

精査される。最近, Oxholmらは生検より得られたシェーグレン症候群患者の皮膚ならびに口腔粘膜を免疫組織学的に検索し, 皮膚表皮の68%, 口腔粘膜上皮の50%にIgGあるいはIgAの沈着を認めたことを報告し, このような所見は本症候群の診断にあたって何らかの意義を有するものと考察している^{1,2)}。

そこで筆者らは採取の容易な剝離口腔粘膜上皮細胞を用い, シェーグレン症候群において免疫グロブリンの沈着がどの程度みられるかについて検討を加えたのでその結果を報告する。

材料ならびに方法

検索には厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班により作成された診断基準にてシェーグレン症候群確実例と診断された14症例を用いた。なお, 症例の選択にあたっては原因不明の乾燥症状を有し, 口唇部小唾液腺生検病理組織所見と耳下腺造影所見でシェーグレン症候群の定型像を呈し, かつ, 眼科的にも乾燥性角結膜炎が確認されていたもののみを対象とした。なお, シェーグレン症候群の病型別内訳は乾燥症候群単独例が8例, リウマチ性関節炎(RA)合併例が3例, 橋本病合併例が2例, mixed connective tissue disease (MCTD) 合併例が1例であった。

これらの症例の剝離口腔粘膜上皮細胞の採取にあたっては下口唇粘膜に表面麻酔剤を散布したのち, ディスポーザブルの円刃刀の刀腹にてやや圧力を加えて擦過して粘膜上皮細胞を採取, 蛍光顕微鏡用スライドガラスに塗抹し, 瞬間的に乾燥した。次いでリン酸緩衝液で洗浄, 95%エタノール中で3分間固定し, 再度リン酸緩衝液で洗浄した。その後, 室温にてFITC標識抗ヒトIgA, IgG, IgMならびにC₃(富士臓器)と15分間反応させ, リン酸緩衝液で十分に洗浄して封入し, 落射型蛍光顕微鏡にて観察した。

結 果

剝離口腔粘膜上皮細胞への免疫グロブリンの沈着はシェーグレン症候群14例のうち6例

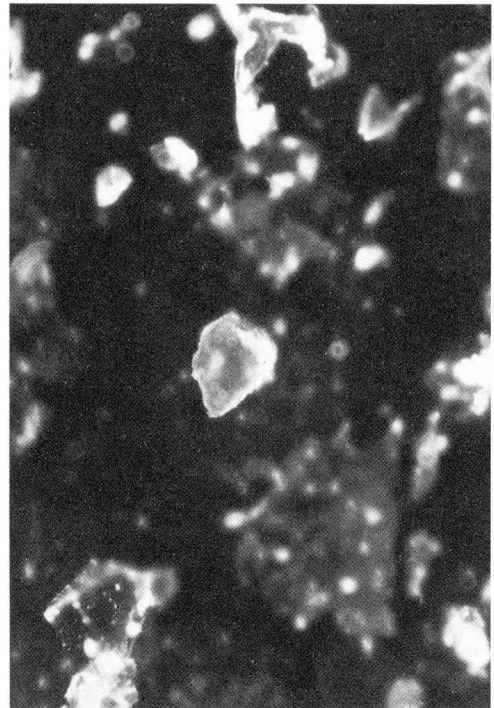


Fig. 1 Deposit of IgG in desquamated oral mucous epithelial cells of a patient with Sjögren's syndrome with sicca alone, demonstrated by a direct immunofluorescent method using FITC-labelled anti-human IgG ($\times 600$)

(42.9%)に認められた(Fig.1)。これら6例の内訳は乾燥症候群単独例が8例中4例, 自己免疫疾患合併例が6例中2例(RA 合併例とMCTD 合併例がそれぞれ1例ずつ)であった(Table 1)。沈着免疫グロブリンはIgGであったものが5例, IgGとIgAであったものが1例であった。このIgGとIgAの両者が陽性であった症例は乾燥症候群単独例であり, IgGのみが陽性であった症例は乾燥症候群単独例の3例, 自己免疫疾患合併例の2例であった。IgMならびに補体C₃の沈着を認めたものはなかった。

一方, 対照群の5例は各免疫グロブリンのすべて, ならびに補体のいずれにも陰性であった。

考 察

自己免疫疾患における液性免疫の異常としては, 血清免疫グロブリンの増減と健康人には通

Table 1. Numbers of patients and normal controls with immunoglobulins and C₃ deposits in desquamated oral epithelial cells.

Patients and controls	No. of patients with epithelial deposits			
	IgG	IgA	IgM	C ₃
Sjögren's syndrome, sicca alone (n=8)	4	1*	0	0
Sjögren's syndrome with autoimmune diseases (n=6)	2**	0	0	0
Normal controls (n=5)	0	0	0	0

* Positive for both IgA and IgG.

** Rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease.

常の免疫学的手法で証明されない自己抗体の出現がみられる。シェーグレン症候群では多クローン性の高ガンマグロブリン血症が高頻度にみられ、なかでもIgGとIgMの増加が顕著である。これを病型別に比較すると、他の自己免疫疾患を合併したものに比べて乾燥症候群単独例において免疫グロブリンの増加がより著しいといわれている⁹⁾。この様な免疫グロブリンの増加機構の詳細は未だ明らかではないが、その原因の一つに外分泌腺などの諸臓器に浸潤したリンパ球による免疫グロブリン合成亢進の可能性も示唆されている⁹⁾。一方、シェーグレン症候群における免疫グロブリンの組織沈着は唾液腺で確認されている⁹⁾。

最近、Oxholm¹⁾らはシェーグレン症候群患者において肉眼的に健康と思われた皮膚表皮に蛍光抗体直接法でIgGの沈着をみている。また、この表皮でのIgGの沈着は乾燥症候群単独例では68%にみられたのに対して、自己免疫疾患合併例では13%であり、病型によりその頻度は異っていたと述べている。また、IgGの沈着は主として上皮細胞間にみられている。

さらにOxholm²⁾らは生検より得られたシェーグレン症候群患者の口腔粘膜上皮について同様の検索を試み、シェーグレン症候群の乾燥症候群単独例では6例中3例(50%)にIgGとIgAの沈着を、自己免疫疾患合併例の3例中1例に

IgGの沈着を認めている。この様な口腔粘膜上皮における免疫グロブリンの沈着は主として上皮細胞内にみられており、この点は皮膚での沈着様式と異っているようであり、皮膚では上皮細胞間にIgの沈着が認められている。

なお、乾燥症候群を伴わない自己免疫疾患例10例、ならびに対照とした健常者6例では口腔粘膜上皮に免疫グロブリンの沈着は認められていない。粘膜上皮に免疫グロブリンや血清蛋白の沈着をきたす機序の詳細は未だ明らかではないものの⁷⁾、Oxholmら²⁾は生検により得られた口腔粘膜上皮を用いての免疫グロブリンの沈着の有無の検索はシェーグレン症候群の診断に応用する価値があろうと述べている。

今回筆者らが行った剝離口腔粘膜上皮細胞を用いた蛍光抗体直接法による検索ではシェーグレン症候群の乾燥症候群単独例8例中4例に、また、自己免疫疾患合併例7例中2例にそれぞれ免疫グロブリンの沈着がみられた。沈着免疫グロブリンはすべてIgGであり、乾燥症候群単独例の1例のみでIgGとIgAの二つがみられた。また、対照とした健常人から得られたものでは免疫グロブリンの沈着は認められなかった。以上の様な結果はOxholmら²⁾の報告とほぼ一致していた。今回筆者が行った材料採取方法は口腔粘膜面に表面麻酔剤を散布し、メスの刀腹でやや圧力を加えて擦過して上皮細胞を採

取するものであり、生検にくらべて疼痛はなく、また、外科的侵襲もないために日常外来で簡単に実施できる。したがってシェーグレン症候群の診断ならびに病型分類にあたっての本法の有用性についてさらに症例を集めて検討加える価値があるものと考ええる。

ま と め

シェーグレン症候群14例から得られた剥離口腔粘膜上皮細胞を用いて蛍光抗体直接法により免疫グロブリン沈着の有無を検討した。その結果、乾燥症候群単独例の8例中4例にIgG、1例にIgGとIgA、自己免疫疾患合併例6例中2例にIgGの沈着をみた。対照とした健常人から得られたものではすべて陰性であった。

Abstract : Desquamated oral mucous epithelial cells taken from 14 patients with definite Sjögren's syndrome and from 5 normal controls were examined for deposit of IgA, IgG, IgM and C₃ by a direct immunofluorescent method. Of 8 patients with sicca alone, 3 patients were shown to have a deposit of IgG, while one patient was shown to have both IgG and IgA. Similarly an IgG deposit was found in 2 of 6 patients associated with autoimmune diseases. No deposit of IgM or C₃ were seen in the patients. The 5 normal controls showed no deposit of immunoglobulins or C₃. The result of the present study suggests that a deposit of IgG in oral mucous epithelial cells is a characteristic in patients with Sjögren's syndrome, especially in patients with sicca alone, though the diagnostic value of this method needs to be clarified in further studies.

文 献

- 1) Oxholm, A., Manthorpe, R. and Oxholm, P. : Immunoglobulin deposits in the epidermis of patients with primary Sjögren's syndrome. A consecutive study. *Rheumatol. Int.* 4 : 9-12, 1984.
- 2) Oxholm, P., Manthorpe, R., Oxholm, A. and Schiødt, M. : Immunoglobulin in labial mucous epithelium of patients suspected of Sjögren's syndrome. *Europ. J. Clin. Invest.* 16 : 91-96, 1986.
- 3) 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, p6, 1977.
- 4) 秋月正史, 吉田俊治 : Sjögren 症候群の特異性, 液性免疫, 免疫と疾患, 6 : 369-372, 1983.
- 5) Fauni, A. S. and Moutsopoulos, H. M. : Polyclonally triggered B cells in the peripheral blood and bone marrow of normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arth. Rheum.* 24 : 557-584, 1981.
- 6) Takeda, Y. : Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 27 : 9-25, 27-42, 1980.
- 7) Reibel, J. : Immunohistochemical demonstration of plasma proteins in squamous epithelium of formalin-fixed, paraffin-embedded oral mucosa. *J. Oral pathol.* 13 : 75-84, 1984.