

[局所の病態生理 (主に顎下腺)]

局所の病態生理

～唾液腺における免疫学的異常を中心に～

九州大学大学院 歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

中村誠司

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、全身の様々な臓器の腫大や肥厚を生じ、高IgG4血症と罹患部への著明なIgG4形質細胞浸潤、線維化ならびに閉塞性静脈炎がみられる特異な疾患群である。従来はMikulicz病およびKüttner腫瘍と呼ばれていた涙腺・唾液腺病変はこの疾患群の代表的なものであり、この疾患概念ではIgG4関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: IgG4-DS) と呼ばれている。IgG4-DS, 特にMikulicz病は、以前はSjögren症候群 (Sjögren's syndrome: SS) の亜型とも考えられていたが、最近では全く異なる病態であることが示されている。私は以前からIgG4-DSとSSの相違点について臨床的、病理組織学的ならびに免疫学的に検討してきたので、今回のシンポジウムではその研究成果を解説する。

臨床的には、IgG4-DSとSSは多くの類似点があるものの、IgG4-DSの腺腫脹は持続性、乾燥症状は軽度、自己抗体は陰性、血清IgG4濃度は高値、ステロイド反応性は良好であるが、SSの腺腫脹は反復性、乾燥症状は重度、自己抗体は陽性、血清IgG4濃度は正常値、ステロイド反応性はほとんどないという相違点があった。画像所見も異なり、特にIgG4-DSの唾液腺造影像ではSSで特徴的な点状陰影は全くみられなかった。

病理組織学的には、両疾患ともに腺内に異所性の胚中心 (ectopic germinal center: eGC) を伴ったリンパ球浸潤がみられるものの、SSでは導管周囲性の浸潤が特徴であるのに対し、IgG4-DSでは腺全体にびまん性に浸潤し、eGCの形成が著しいという特徴があった。

免疫学的には、腺内に浸潤するリンパ球を解析すると、SSの初期の病態ではTh1とTh17が、eGCの形成を伴う進展した病態ではTh2と濾胞性Th (Tfh) の浸潤が主体であり、段階的にT細胞サブセットが変化することが判った。また、浸潤するB細胞にはIgG4陽性細胞はほとんどみられなかった。一方、IgG4-DSでは、全ての症例でTh2, 制御性T細胞 (Treg) ならびにTfhの浸潤が主体であり、IgG4陽性細胞の浸潤ならびにIgG4の産生はIL-4とIL-10の発現と強い相関を示した。さらに、eGCとその周囲ではTh2によるIL-21の発現が著明であり、IL-21の発現はIgG4陽性細胞数ならびにeGC形成数と強い相関を示した。さらに、Th2の浸潤部位にはマクロファージが著明に浸潤しており、この浸潤マクロファージがTh2を活性化するIL-33を産生することが判った。このように、IgG4-DSではマクロファージを介したTh2の選択的誘導が特異な病態形成に重要な役割を担っていることが示唆された。

以上のように、2つの疾患の病態は大きく異なり、特に免疫学的には極めて対照的な相違点が見つかった。SSは自己免疫疾患であるが、一方のIgG4-DSの病因は自己免疫ではなく、アレルギーや自然免疫を含めた感染症が関与する可能性がある。