シェーグレン症候群における末梢血および 耳下腺内浸潤リンパ球の免疫学的研究

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：石川 哮教授）

猪 川 勉, 北 尾 友 幸, 江 浦 正 郎, 前 原 龍 彦
増 山 敬 祐, 北 尾 健 二 郎, 石 川 哮

IMMUNOLOGICAL STUDIES ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND LYMPHOCYTES INFILTRATED INTO THE PAROTID GLAND WITH SJÖGREN'S SYNDROME

TSUTOMU IKAWA, M.D., YUKOO KITAO, M.D., MASAO EURA, M.D.,
TATSUHIKO MAEHARA, M.D., KEISUKE MASUYAMA, M.D.,
KENJIRO KITAO, M.D. and TAKERU ISHIKAWA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

Sjögren's syndrome is characterized by lymphoid cell infiltration of exocrine glands, hypergammaglobulinemia and presense of autoantibodies. In Sjögren's syndrome, there is a broad spectrum of lymphoproliferation, from benign disease, through non-malignant extraglandular lymphoproliferation (Pseudolymphoma), to malignant disease, either macroglobulinemia or lymphomas. Cell-mediated immune responses may be also depressed in Sjögren's syndrome. In the present study, two cases of intraglandular benign lymphoproliferative disorders developing in patients with Sjögren's syndrome are reported. Pathological and immunological investigations are performed by using lymphocytes infiltrating into the parotid gland (PGL). In addition, peripheral blood lymphocytes (PBL) from patients with Sjögren's syndrome were examined for their capacity to product of Interleukin-2 (IL-2) and to proliferate in the course of autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR).

Pathologically, there is a periductal mononuclear cell infiltrate consisting of lymphocytes and plasma cells. The acinar tissue is almost replaced by marked lymphocytic infiltrate and germinal follicle formation is also observed. So-called "epimyoepithelial islands" arising from ductal proliferation are scattered throughout the tissue.

PGL are characterized with monoclonal antibodies to demonstrate (i) a predominance of B cells (>75%) reactive with OKIa1, (ii) the ratio of OKT 4⁺ (helper/inducer) T cells to OKT 8⁺ (suppressor/killer) T cells is predominant (4.7) compared with PBL (2.9). PGL are also examined using membrane and direct immunofluorescence with goat anti-human IgG antiserum. IgG bearing lymphocytes have the majority in B cells.

IL-2 production by PBL after phytohemagglutinin (PHA) stimulation was markedly ($p < 0.01$) diminished in patients with Sjögren's syndrome compared with healthy controls. The AMLR was decreased in 4 of 6 patients with Sjögren's syndrome. Patients with Sjögren's syndrome and associated disease had lower responses than patients with Sjögren's syndrome alone. The AMLR is thought to represent a self recognition that might be important in regulating the cellular interac-

tions and essential for maintaining normal immune homeostasis. Deficient AMLR and failure to produce IL-2 may take part in the pathogenesis of Sjögren's syndrome.

Key words: シェーグレン症候群, リンパ球表面マーカー, 蛍光抗体法
インターロイキン2産生能, 自己リンパ球混合培養反応

A90—0168—43962

I はじめに

シェーグレン症候群は、眼球乾燥、口腔内乾燥を主症状とし、唾液腺を主体とする外分泌腺へのリンパ球浸潤、高 γ グロブリン血症ならびに多彩な自己抗体の存在することが知られており、全身の外分泌腺の慢性炎症をきたす自己免疫疾患の1つとして理解されている。

近年、シェーグレン症候群に伴うリンパ系増殖性病变 (lymphoproliferative disorder) が数多く報告されるようになり、このリンパ系増殖性病变は、良性のリンパ球様細胞浸潤から悪性リンパ腫などの悪性腫瘍に至るまで多様性に富んでいる¹⁾²⁾³⁾。一方、シェーグレン症候群においては細胞性免疫能の低下していることや⁴⁾⁵⁾⁶⁾、免疫遺伝的背景のあることも示唆されている⁷⁾⁸⁾。

我々は、シェーグレン症候群に伴って耳下腺内リンパ節腫脹をきたした2例について、病理組織学的、免疫学的に検討し、さらに、シェーグレン症候群患者の末梢血リンパ球を用いて、インターロイキン-2 (Interleukin-2: 以下 IL-2 と略) 産生能、自己リンパ球混合培養反応 (autologous mixed lymphocyte reaction: 以下 AMLR と略) を行い、若干の知見を得たので報告する。

II 症 例

症例 1. Y.T. 59歳 女性

主 訴: 左耳下部腫瘍

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 昭和52年6月初旬、左耳下部の腫脹、発赤、疼痛が出現し、38°Cの発熱もあり近医を受診、抗生物質の投与を受けて耳下部の発赤、疼痛は消退したが腫瘍が消失しないため当科を紹介される。

現 症: 左耳下腺はびまん性に腫脹しており鳩卵大の腫瘍を触知する。口腔内は乾燥して齲歯が多く、羞明もみられたが、関節痛は認めなかった。左耳下腺部を圧排しても排膿はなく、顔面神経麻痺も認めなかつ

た。また、頸部リンパ節も触知しなかった。

検査成績 (表1): 血液一般では、白血球数は3,500とやや低下していたが貧血は認めなかった。血液生化学では、アミラーゼ値がやや高値を示し、蛋白分画で γ グロブリンが24%と高値を示した。肝機能などは正常であった。血清学的所見では、RA因子は(++)と陽性

表1 入院時検査所見

	Case 1	Case 2
Peripheral blood		
RBC	$395 \times 10^4/\text{mm}^3$	$343 \times 10^4/\text{mm}^3$
Hb	11.6 g/dl	9.2 g/dl
Hct	35.4 %	28.0 %
WBC	3500	4900
Total protein	7.3 g/dl	8.7 g/dl
Alb.	53.3 %	51.2 %
α_1 -Glb.	3.7 %	2.1 %
α_2 -Glb.	8.3 %	7.5 %
β -Glb.	10.6 %	8.6 %
Y-Glb.	24.0 %	30.6 %
Immunoglobulins		
IgA		187 mg/dl
IgG		3240 mg/dl
IgM		119 mg/dl
Serological tests		
CRP	(-)	(-)
RA factor	(++)	(++)
Blood chemistry		
GOT	41 U/dl	19 U/dl
GPT	35 U/dl	11 U/dl
AlP	64 U/dl	112 U/dl
LDH	159 U/dl	158 U/dl
Amylase	254 U/dl	480 U/dl
Urinalysis		
Protein	(-)	(-)
Sugar	(-)	(-)
ESR	1hr 40mm 2hr 78mm	1hr 70mm 2hr 124mm

図1 耳下腺シアログラフィー所見（症例1）。

を示したが、CRPは陰性であった。血沈は中等度亢進していた。耳下腺シアログラフィーでは、ステノン氏管の拡張があり、主管管壁からの漏影を認め、末梢部には不規則な点状漏影がみられた（図1）。

処置および臨床経過：臨床症状および検査成績よりシェーグレン症候群を疑いインドメサシンなどの投与を行ったが腫脹が消失しないため、確定診断を得る目的で入院の上手術を施行した。左耳下腺部の腫脹は、耳下腺内リンパ節腫脹によるものであり、他にも小リンパ節腫脹を認めたため浅葉を摘出した。術後軽度の顔面神経麻痺を認めたが術後3カ月で軽快した。外来にて経過を観察している。

症例 2. S.U. 71歳 女性

主 訴：左耳下部 腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和58年1月頃、左耳下部の小指頭大の腫瘍に気付いたが、疼痛などないため放置していたところ次第に腫瘍が増大してきたため当科を紹介される。

現 症：左耳下部に母指頭大の弾性硬の腫瘍を触知するが、tumor et colic salivarisはない。左耳下腺部を圧排しても排膿はなく、顔面神経麻痺も認めない。また、頸部リンパ節も触知しない。

検査成績（表1）：血液一般では、赤血球数は $343 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン9.2gr/dlと低色素性貧血を認めた。血液生化学では、アミラーゼ480sou/dl、総蛋白9.0gr/dlと増加しており、蛋白分画では、 γ グロブリンが30.6%と高値を示し、免疫グロブリンの定量では、IgGが3,240mg/dlと増加を示した。肝機能は正常であった。血清学的所見ではRA因子は(++)と陽性を示したが、CRPは陰性であった。血沈は高度に亢進していた。耳下腺シアログラフィーでは、主管管壁からの漏影を認め、末梢部には不規則な点状漏影がみられた。シャーマー1法では、右眼1mm、左眼0mmと涙液の分泌低下がみられ、ローズベンガルテストでも両眼とも(++)と陽性を示した。

処置および臨床経過：臨床症状および検査成績よりシェーグレン症候群と診断し、外来にて経過を観察していたが、左耳下部腫瘍の増大傾向が認められたため、入院の上腫瘍の摘出術を施行した。腫瘍は耳下腺内リンパ節の腫脹によるもので、他に2～3の小リンパ節腫脹を認めたため浅葉を摘出した。術後の経過は良好で、外来にて定期的に経過を観察している。

III 材料および実験方法

1) 病理組織学的検討

症例1および2において、手術時に得られた標本より大切片を作成し、Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色して観察した。

2) 細胞表面マーカーの検索

症例2について、耳下腺内浸潤リンパ球ならびに末梢血リンパ球を用いて、細胞表面マーカーを調べた。摘出耳下腺組織を2-3mm角に細切し、ディスペーゼを用いて細胞を単離し、Ficoll-Hypaque比重遠心法にてリンパ球を分離し、 $1 \times 10^6/\text{ml}$ の濃度に調整する。モノクローナル抗体（OKシリーズ：Ortho Diagnostic Systems K.K.）を用いたレーザー・フローサイトメトリー測定法にて、耳下腺内浸潤リンパ球と末梢血リンパ球のサブセットを解析した。

3) 蛍光抗体法による検索

症例2について、耳下腺内浸潤リンパ球をリン酸緩衝液（phosphate buffered saline 以下PBSと略）で900rpm、10分間2回洗浄後、全量0.5ml（ $5-10 \times 10^6/\text{ml}$ ）となるようPBSに浮遊させ、50 μ lのfluorescein isothiocyanate (FITC) 標識ヤギ抗ヒトIgG血清を加え、0℃で15分incubateする。PBSにて2回洗浄し余分なFITCを除去する。最終的に0.5ml前後となるよ

う PBS にて再浮遊し、無蛍光の薄手スライドグラスに一滴落とし、カバーグラスで封入して蛍光顕微鏡(オリンパス社製)にて観察した。一方、リンパ球浮遊液の smear 標本をアセトン固定後、蛍光抗体直接法にて染色し同様に観察した。

4) IL-2 産生能

6名のシェーグレン症候群(全例女性, 26歳～70歳, 平均年齢54.7歳) 患者および年齢, 性をマッチさせた8名の健康成人を対象とした。Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて, 末梢血リンパ球を分離し $2 \times 10^6/\text{ml}$ となるよう調整する。培養液は, 2% fetal calf serum (以下 FCS と略) 加 RPMI 1640 medium を用い, 0.1% phytohemagglutinin-P (以下 PHA-P と略) を添加し, 37°C , 48時間 5% CO_2 incubator 内で静置培養する。培養終了時 $2,000\text{rpm}$ で15分遠心し, 培養上清を採取する。上清中の IL-2 活性は, 正常人末梢血リンパ球を IL-2 を用いて培養して得られた IL-2 依存性 T 細胞を用いて測定した。すなわち, IL-2 依存性 T 細胞を 10% FCS 加 RPMI 1640 medium にて $6 \times 10^5/\text{ml}$ に調整し, 96 well microculture plate (Falcon 3702) に $100\mu\text{l}$ ずつ分注する。等量の被検培養上清を添加し, 37°C , 48時間 incubate する。 $^3\text{H-TdR}$ を $0.5\mu\text{Ci}/\text{well}$ 添加して, さらに24時間培養後 cell harvest して radioactivity を β シンチレーションカウンターにて測定した。

5) AMLR

末梢血リンパ球を E-ロゼット形成法により T 細胞と non-T 細胞に分画した。羊赤血球 (sheep red blood cell 以下 SPBC と略) を 1×10^9 個あたり 50 unit の Neuraminidase (Calbiochem: vibrio cholerae) と 37°C , 30分反応させ, 洗浄後 $1 \times 10^8/\text{ml}$ の濃度に調整して FCS に浮遊させる。 $5 \times 10^6/\text{ml}$ に調整したリンパ球浮遊液と SRBC 浮遊液を等量 (リンパ球: SRBC = 1: 20) 混和し, 室温に15分放置後, $1,000\text{rpm}$ 5分間遠心し 0°C で60分反応させロゼットを形成させる。ペレットを軽く攪拌し, 再度 Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて, ロゼット形成細胞 (T 細胞) とロゼット非形成細胞 (non-T 細胞) に分画した。ロゼット形成細胞は低張処理法にて SRBC を除去し, 洗浄後 $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調整して反応細胞 (Responder) として用いた。一方, ロゼット非形成細胞は, 洗浄後マイトマイシン C 処理 ($100\mu\text{g}/\text{ml}$, 37°C 30 min) し, $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調整して刺激細胞 (Stimulator) として用いた。Responder: Stimulator = 1: 1 の割合となるよう 96 well micro

culture plate (Falcon 3072) に $100\mu\text{l}$ ずつ分注し, 37°C , 5% CO_2 incubator 内で静置培養した。培養5日目に $^3\text{H-TdR}$ を $0.5\mu\text{Ci}/\text{well}$ 添加し, さらに24時間培養後 cell harvest し, radioactivity を β シンチレーションカウンターにて測定した。

IV 実験結果

1) 病理組織学的所見

病理組織学的所見は, 症例1および2においてほとんど共通している。すなわち, 耳下腺の被膜は著明に被厚し, 特に症例1においては胚中心 (germinal center) の新生が多くみられる。導管周囲には多数の円形細胞浸潤がみられ, 一部では導管の内方に向かって浸潤し, 内腔の狭窄化もみられる。細胞浸潤の著しいところでは, 一見 lymphsarcoma を疑わせるところもみられ (図2), 導管の断絶と細胞増殖性変化による, いわゆる筋上皮細胞の島状増殖 (epimyoepithelial island) も認める (図3)。脂肪変性も著明で全体として腺小葉構造の萎縮が目立ち, 正常耳下腺はごく一部

図2 腺房は著明なリンパ球様細胞浸潤にとっかわられ, 一見 lymphsarcoma を疑わせる (症例2)。

図6 自己リンパ球混合培養反応

極めて低かった。

5) AMLR

AMLRの反応性の強さは、以下の式に示すように、AMLRを行って得られたcpm値よりT細胞分画のみのcpm値を引いて得られたnet cpm値をもって表現した(図6)。

$$\text{net cpm} = \text{cpm}(\text{T} + \text{non-T}) - \text{cpm}(\text{T})$$

シェーグレン症候群では6名中4名は正常人女性と比較してAMLRは低下していたが、2名は正常人女性と同レベルの反応性を示し、両群の間でt検査を行っても統計学的に有意差は認めなかった($P < 0.02$)。

V 考 察

シェーグレン症候群では種々の免疫異常が認められ、自己免疫疾患の1つに数えられている。が、その病理組織像は唾液腺を主体とする外分泌腺への高度なリンパ球浸潤で、しばしば腺外への浸潤や高γグロブリン血症を認め、血清中には抗唾液管抗体、リウマチ因子、抗核抗体などの多彩な自己抗体が存在する。また、SLE, Dermatomyositis, Polyarteritis nodosa, 橋本病など他の自己免疫疾患を合併することも多く、多彩な病態を呈することで知られている。

シェーグレン症候群に一貫して認められるリンパ系増殖性病変は、良性のリンパ球様細胞浸潤から、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍に至るまで多様性に富んでおり、その中間に、“Pseudolymphoma”と呼ばれる病変が位置していることがCummingら⁹⁾により示されて

いる。

良性のリンパ系増殖性病変は、シェーグレン症候群に普通に認められる病変である。初期の病理組織学的特徴は、腺細胞のわずかな変性と小リンパ球浸潤が末梢導管周囲に認められることであるが、次第に腺細胞の変性が大きくなり、多数のリンパ球、形質細胞、組織球が腺房内に浸潤し、腺は萎縮に陥り、導管の上皮、筋上皮細胞の増生によるepi-myoeptithelial islandの形成やリンパ濾胞の形成を認めるに至り、この組織像はbenign lymphoepithelial lesionとも呼ばれる¹⁰⁾。

シェーグレン症候群における耳下腺腫脹は唾液腺のリウマチ性変化に続発する二次感染により反覆してあらわれるのが普通であるが、今回我々が経験した症例1においては、抗生物質、インドメサシン投与にもかかわらず腫脹は消失せず、症例2においては、経過観察中次第に耳下腺腫脹が増大してきたため、確定診断を得る目的で手術を施行した。両症例とも耳下腺内に形成された大きなリンパ濾胞によるものであり、病理組織学的にはbenign lymphoepithelial lesionに相当する所見であった。

Talalら¹¹⁾は、シェーグレン症候群では蛍光抗体法を用いた検索で、大多数の症例では末梢血B細胞が増加し、T細胞は1/3の症例において減少していることを報告している。我々の経験した症例2では、モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー法で、末梢血T細胞、B細胞は共に正常範囲内であるが、耳下腺内浸潤リンパ球はB細胞が75%と優位を占め、しかもその多数が蛍光抗体法により検索したところIgG含有細胞であり、血清中のIgG値も3,240mg/dl増加を示した。また、T細胞では、OKT 4/8比が4.7と高く、OKT 4陽性T細胞(ヘルパー・インデューサーT細胞)の占める割合が高かった。

大部分の症例ではリンパ球様細胞浸潤は外分泌腺に限られているが、まれにシェーグレン症候群の経過中に、腺外にリンパ系増殖性病変が出現し、Pseudolymphomaと呼ばれる病態を呈することがあり、臨床像としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、間質性肺炎、間質性腎炎などがみられる。Pseudolymphomaとは、腺外のリンパ球様細胞浸潤が腫瘍状に集簇し、一見悪性リンパ腫様であるが、組織学的には悪性腫瘍としての診断基準を満たさず、良性と悪性の中間に位置するもので、経過中に自然退縮するものから悪性腫瘍に移行するものまで様々な経過をたどると言われている⁹⁾¹²⁾¹³⁾。我々の症例においても、腺内ではあるが、一部にリンパ球

の集簇が見られ、一見悪性リンパ腫様の所見を示しており、長期にわたる経過観察が必要であると考えている。

シェーグレン症候群に悪性リンパ腫の合併する症例のあることが報告されて以来^{14)~16)}、悪性腫瘍と関連づけて検討されるようになり、Kassan ら¹⁴⁾は、シェーグレン症候群の女性患者は同年代の女性の43.8倍もの高率に悪性リンパ腫が発生すると報告している。また、Zulman ら¹⁵⁾は、シェーグレン症候群に合併した悪性リンパ腫の細胞内免疫グロブリンをImmunoperoxidase (PAP) 法により検討し、多くの症例で単クローン性 (IgM_κ) のB細胞由来であることを示しており、この中には長期間の観察で浸潤リンパ球の細胞内免疫グロブリンが多クローン性から単クローン性へとなり、悪性リンパ腫に変化した症例も含まれており、シェーグレン症候群に悪性リンパ腫を高率に合併する原因の1つとして、サプレッサーT細胞の機能異常によるB細胞の増殖性変化が関係しているのではないかと推察されている。

一方、シェーグレン症候群では細胞性免疫能にも異常を認めることが知られるようになってきている。自己免疫疾患においては、末梢血リンパ球のIL-2産生能低下がその病因に重要な役割を果たしていると考えられ、SLEやRAではIL-2の産生能が低下している^{17,18)}。シェーグレン症候群においても、宮坂ら⁵⁾、Foxら⁶⁾は正常人と比較して、末梢血リンパ球のIL-2産生能低下が認められ、さらに、Foxら¹⁹⁾は炎症局所(小唾液腺)に浸潤したリンパ球はT細胞が多く(80%以上)、OKT 4/8も末梢血リンパ球より高く、IL-2産生能は正常であったことを報告している。我々の経験した症例の末梢血リンパ球のIL-2産生能も同年代の正常人と比較して統計学的に低く、羅病期間や血清中γ

グロブリン値との相関関係は認めなかった(表3)。しかしながら、耳下腺内浸潤リンパ球のIL-2産生能は同症例の末梢血リンパ球と比較しても極めて低かった。これは表2に示すように、OKT 4/8比は末梢血リンパ球より高いが、B細胞の占める割合が75%と高く、T細胞の絶対数が少ないためと考えられた。

AMLRは、in vitroにおいてT細胞が自己non-T細胞によって刺激を受け分裂増殖する反応で、自己認識や免疫調節サーキットの一端を担っており、ヒトにおいては、SLEを中心とする自己免疫疾患や担癌患者でAMLRが低下していることが報告されており^{20)~22)}、シェーグレン症候群においても、Miyasakaら⁴⁾がシェーグレン症候群25例中15例にAMLRが低下しており、特に全身疾患やPseudolymphomaの病態を呈する場合には低下が著明であることを報告しており、このAMLRの低下がコンカナバリンAで誘導される抑制性細胞活性とよく相関することから、T細胞サブセットの異常が示唆されるとしている。我々の検索した6例において2例は正常人と同程度の反応を示したが、4例は低下を示し、RA合併例や耳下腺内リンパ節腫脹を認めた症例では特に低下していた。

また、シェーグレン症候群の発症に免疫応答遺伝子の関与も示唆されており、Gershurmら⁷⁾、Chusedら⁸⁾は、HLA B8-DW3がシェーグレン症候群のsicca alone群に高頻度にみられることを報告している。しかし、B8もDW3も日本人には皆無に近い非常にまれな抗原であり、我々が、HLA-A, B, C locusを検索しえた11例においてはシェーグレン症候群に高頻度に出現するハプロタイプは認めなかった(未発表資料)。

IL-2を介して多彩な機能を誘導し、免疫系の恒常性を維持していると考えられるAMLRに欠陥が生ずると、変性した自己構成成分(例えば、唾液管上皮細胞)

表3 細胞性免疫能検索症例における羅病期間と血清学的検査所見

Patients	Age	Duration of symptoms (yrs)	Serum Ig (mg/dl)	RA-test	CRP	Other manifestation
H.Y.	26	4	2,100	++	—	
Y.N.	51	3	2,492	++	—	
N.S.	62	7	1,768	++	—	
K.T.	59	3	2,375	++	—	
T.F.	60	14	1,774	++	—	Rheumatoid arthritis
S.U.	71	3	3,240	++	—	Lymphode swelling in the parotid gland

に対する細胞障害性が誘導されず、変性した自己組織成分が存続し、一方、抑制系が作動せずに自己抗原に対する抗体産生が無秩序に行われ、この結果として自己免疫病が発生すると考えられている。今回、シェーグレン症候群に伴って耳下腺内にリンパ節腫脹をきたした症例の耳下腺内浸潤リンパ球および6例のシェーグレン症候群患者の末梢血リンパ球の細胞性免疫能を検討したが、耳下腺内浸潤リンパ球は大部分がB細胞であり、耳下腺局所においてIgG産生が活発に行われているものと考えられ、シェーグレン症候群の発症にIL-2産生能やAMLRの低下が関与していることが示唆された。

VI 結 語

シェーグレン症候群に伴って耳下腺内にリンパ節腫脹をきたした症例について検討したところ、病理組織学的には良性のリンパ球様細胞浸潤(benign lymphoepithelial lesion)に相当するものであった。耳下腺内浸潤リンパ球は大部分がB細胞で、IgGを産生しているものと考えられ、血清中IgG値も増加を示した。シェーグレン症候群経過中にPseudolymphomaや悪性リンパ腫に移行する症例も報告されており、長期間にわたる経過観察が必要と思われる。一方、シェーグレン症候群患者に認められるIL-2産生能およびAMLRの低下は、発症に重要な役割を果たしているものと推察された。

参 考 文 献

- 1) Anderson LG and Talal N: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clinical Exp Immunology* 9: 199-221, 1971.
- 2) Schmid U, Helbron D and Lennert K: Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchows Arch* 395: 11-43, 1982.
- 3) Lennert K and Schmid U: Preliminary, early lymphoma, and manifest lymphoma in immunosialadenitis (Sjögren's syndrome)—A model of lymphomagenesis. *Haematology Blood Transfusion* 28: 418-422, 1983.
- 4) Miyasaka N, Sauvezie B, Pierce DA et al: Decreased autologous mixed lymphocyte reaction in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 66: 928-933, 1980.
- 5) 宮坂信之, 仲村恒敬, Talal N, 桃井宏直: 全身性エリテマトーデスおよびシェーグレン症候群患者リンパ球のインターロイキン2産生能および反応能に関する検討. *医学のあゆみ* 125: 254-256, 1983.
- 6) Fox RI, Theofilopoulos AN and Altman A: Production of Interleukin 2 (IL 2) by salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. Detection of reactive cells by using antibody detected to synthetic peptides of IL 2. *J Immunol* 135: 3109-3115, 1985.
- 7) Gershun ME, Terasaki PI, Graw R et al: Increased frequency of HLA B8 in Sjögren's syndrome. *Tissue Antigens* 6: 342-347, 1975.
- 8) Chused TM, Kassan SS, Opelz G et al: Sjögren's syndrome associated with HLA-DW3. *N Engl J Med* 296: 895-899, 1977.
- 9) Cummings NA, Schall GL, Asofsky R et al: Sjögren's syndrome Newer aspects of research, diagnosis, and therapy. *Ann Int Med* 75: 937-950, 1971.
- 10) Basu MK, Price JD and Matthews JB: Benign lymphoepithelial lesion in a patient with Sjögren's disease and an IgG paraprotein. *J Oral Pathology* 12: 515-526, 1983.
- 11) Talal N, Sylvester RA, Daniels TE et al: T and B lymphocytes in peripheral blood and tissue lesions in Sjögren's syndrome. *J Clinical Investigation* 53: 180-189, 1974.
- 12) Faguet GB, Webb HH, Agee JF et al: Immunologically diagnosed malignancy in Sjögren's pseudolymphoma. *American J Med* 65: 424-429, 1978.
- 13) 中尾実信, 岸原道三, 吉見宏樹, 千葉 勉, 山田 勤 他: Sjögren 症候群における Pseudolymphoma について: 自己免疫病と悪性リンパ腫の交叉スペクトラム. *日本臨床* 38: 392-401, 1980.
- 14) Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al: Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Annals Int Med* 89: 888-892, 1978.
- 15) Zulman J, Jaffe R and Talal N: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is monoclonal B-cell neoplasm. *New England J Med* 299: 1215-1220, 1978.
- 16) 浦部由利, 岡村精一, 武市尚久, 梅野守男, 山崎和夫 他: 著しい全身性リンパ節腫脹をくり返し、ついで悪性リンパ腫を合併した Sjögren 症候群の1剖検例. *臨床血液* 25: 210-216, 1984.
- 17) Linker-Israeli M, Bakke CC, Kitridou RC et al:

- Defective production of interleukin 1 and interleukin 2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J Immunol* 130: 2651-2655, 1983.
- 18) Miyasaka N, Nakamura T, Russell IJ et al: Interleukin 2 deficiencies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 31: 109-115, 1984.
- 19) Fox RI, Adamson III TC, Fong S et al: Lymphocyte phenotype and function in pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 72: 52-61, 1983.
- 20) Sakane T, Kotani H, Takeda S et al: A defect in the suppressor circuits among OKT 4⁺ cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus occurs independently of a defect in the OKT 8⁺ suppressor T cell function. *Amer Assoc Immunologists* 131: 753-761, 1983.
- 21) Uchida A and Micksche M: Autologous mixed lymphocyte reaction in the peripheral blood and pleural effusions cancer patients. *J Clin Invest* 70: 98-104, 1982.
- 22) 江浦正郎, 前原龍彦, 猪川 勉, 石川 哮: 頭頸部悪性腫瘍患者の自己リンパ球混合培養反応について, 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー研究会誌 3: 14-15, 1985.
-

(原稿受付 昭和61. 2.17日)

別刷請求先 〒860 熊本市本庄1-1-1

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室 猪川 勉