

Behçet 病患者における血清 secretory IgA (図3, 表1)

丹尾 知子¹⁾・砂川 光子²⁾¹⁾・大塩 学而³⁾ (1) 京都大学医学部眼科学教室
 新井 一樹¹⁾・沖波 聡⁴⁾¹⁾ (2) 三菱京都病院眼科
 (3) 京都大学医学部外科学 I 教室
 (4) 天理病院眼科

Serum Secretory IgA Level in Patients
with Behçet's Disease

Tomoko Nio¹⁾, Mitsuko Sunakawa²⁾¹⁾, Gakuji Ohshio³⁾,
 Ikki Arai¹⁾ and Satoshi Okinami⁴⁾¹⁾

1) Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyoto University

2) Department of Ophthalmology, Mitsubishi Kyoto Hospital

3) Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

4) Department of Ophthalmology, Tenri Hospital

要 約

Behçet 病患者20名及び、対照健康人21名の血清中免疫グロブリン濃度について検討した。Behçet 病患者群では、対照健康人群と比べ、血清中 IgG, IgM は差を認めなかったが IgA ($p < 0.001$), secretory IgA (s-IgA) ($p < 0.01$) は有意に高値を示した。しかし発作時と安定時とでは一定傾向の変動を示さなかった。Behçet 病患者群において s-IgA 値は IgA 値にかかわらずほぼ一定の値をとった。Behçet 病患者群のうち消化器症状(+)群では(-)群に比べて s-IgA は高値を示した。これらの結果より、臨床症状としては現れない軽微な、腸管粘膜における抗原抗体反応により局所の抗体産生が促され血清中 s-IgA 値が上昇し、Behçet 病の病因となっている可能性が示唆された。(日眼 92: 1740—1743, 1988)

キーワード: Behçet 病, 血清 secretory IgA, ぶどう膜炎, 消化器症状, ELISA

Abstract

Serum IgG, IgM, IgA and secretory IgA levels in 20 patients with Behçet's disease and 21 healthy controls were examined. In patients with Behçet's disease, serum IgA and secretory IgA levels were significantly higher than in controls, (360mg/dl: 250mg/dl, 12 μ g/ml: 7.1 μ g/ml, $p < 0.01$). The mean level of serum secretory IgA was higher in 3 patients with gastrointestinal symptoms than in 17 patients without gastrointestinal symptoms, (16.0 μ g/ml: 11.3 μ g/ml). These data suggest that chronic gastrointestinal inflammation may take part in the pathogenesis of Behçet's disease. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1740—1743, 1988)

Key words: Behçet's disease, serum secretory IgA, uveitis, gastrointestinal symptoms, ELISA

I 緒 言

secretory IgA (s-IgA) は 2 個の IgA モノマーと非

免疫グロブリン蛋白である J 鎖及び分泌成分(SC)が結合した構造を持ち粘膜面での主要免疫グロブリンであることが知られている¹⁾。今回我々は、以前より血清

別刷請求先: 606 京都市左京区聖護院川原町53 京都大学医学部眼科学教室 丹尾 知子
 (昭和62年 9 月24日受付, 昭和63年 8 月22日改訂受理)

Reprint requests to: Tomoko Nio, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyoto Univ.
 53 Shogoinkawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

(Received September 24, 1987 and accepted in revised form August 22, 1988)

中 IgA レベルの高値を指摘されている²⁾³⁾ Behçet 病患者において、血清中の s-IgA レベルを enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いて測定し、眼病変と腸管病変の関連も含めて検討を加えた。

II 対象及び方法

1. 対象

京都大学医学部附属病院眼科ぶどう膜炎外来通院中の Behçet 病患者20名(完全型11名, 不完全型9名), 及び対照健康人21名の血清を用いた。Behçet 病患者のうち5名(完全型1名, 不完全型4名)は、発作時、安定時の各々2回ずつ測定し、その平均値で検討した。なお、今回の研究では眼症状のうち虹彩毛様体炎を認める時期を発作時とした。

2. 方法

(1) 血清中 secretory IgA 値

血清中 s-IgA の定量は MBL (Nagoya, Japan) を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により行った。血清サンプルは、phosphate buffered saline (PBS) により 1:100 または 1:1000 に希釈した。試験管内でポリスチレン粒子に付着させてある goat anti-human free secretory component antibodies の IgG 分画と血清サンプル 0.5ml を 37度で 1 時間反応させた。PBS で洗った後、peroxidase-conjugated F(ab')₂ goat anti-human IgA antibodies を試験管に加えた。これを 37度で 1 時間作用させ PBS で 3 回洗った後、基質 (0.1M disodium hydrogen phosphate citrate buffer di-NH₄-2,2-aminobis [3-ethyl-benzothiazoline-sulfonate] を加えた pH 8.0 の液) を試験管に加えた。室温にて 1 時間反応させた後、

405nm にて吸光度を測定した⁴⁾。

(2) 血清中 IgG, IgM, IgA 値

血清中の IgG, IgM, IgA の定量は Nor-Partigen IgG, IgM, IgA (Hoechst, Japan) を用いた gel-diffusion により行なった。

(3) 統計的分析

すべての結果は、平均値±標準偏差として報告した。統計的分析には Student's t 検定を用いた。

III 結 果

1. 血清中 IgG, IgM, IgA

表 1 に示すように、Behçet 病患者群では血清中 IgG 値は $1,620 \pm 420$ mg/dl で対照群の $1,440 \pm 360$ mg/dl と比べ高値を示した。IgM 値は 160 ± 99 mg/dl で対照群の 200 ± 70 mg/dl と比べ低値を示したが、IgG, IgM と両群間に有意差はみられなかった。IgA 値は 360 ± 150 mg/dl で、対照群の 250 ± 100 mg/dl と比べ約 1.5 倍と高値で、 $p < 0.001$ で有意に高値を示した。

Behçet 病患者群のうち完全型では、不完全型に比べ血清中 IgG, IgM, IgA とも高値を示したが、両群間に有意差はみられなかった。

2. 血清中 s-IgA 値

図 1 に示すように、Behçet 病患者群では血清中 s-IgA 値は 12.0 ± 6.0 μ g/ml で、対照群の 7.1 ± 2.7 μ g/ml と比べ約 1.7 倍と高値で $p < 0.01$ で有意に高値を示した。Behçet 病患者群のうち、完全型では 11.9 ± 5.4 μ g/ml、不完全型では 12.2 ± 6.6 μ g/ml と差は認められなかった。

3. 発作時及び安定時における変動

5 名について検討した発作時と安定時における血清

表 1 Behçet 病患者の血清免疫グロブリン濃度。
人数(名) IgG (mg/dl) IgM (mg/dl) IgA (mg/dl) S-IgA (μ g/ml)

Behçet 病患者	20	1620 ± 420	160 ± 99	$360 \pm 150^*$	$12 \pm 6.0^*$
{ 完 全 型	11	1730	170	395	11.9 ± 5.4
{ 不完全型	9	1480	145	300	12.2 ± 6.6
{ 発 作 時	5	1290	160	260	10.8
{ 安 定 時	5	1370	165	320	9.6
対 照 健 康 人	21	1440 ± 360	200 ± 70	250 ± 100	7.1 ± 2.7

注) 結果は平均値±標準偏差で示した。発作時、安定時は、同一の患者 5 名について各々 2 回測定した。*: 対照健康人群と比べ Student's t 検定にて $p < 0.01$ で有意差を認めた。

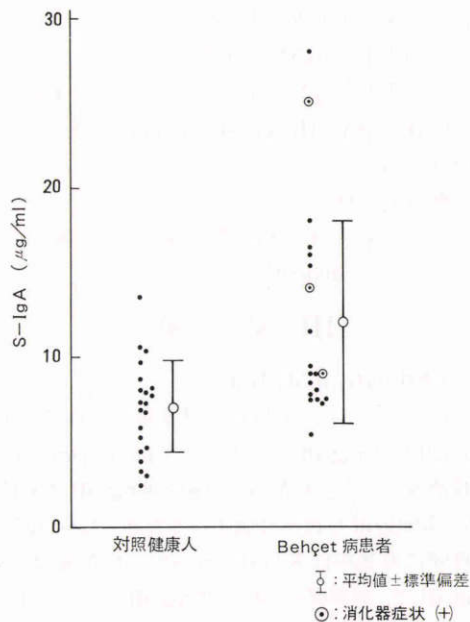


図1 Behçet 病患者と対照健康人群における血清 secretory IgA の分布。

注) Behçet 病患者群では対照健康人群に比較して s-IgA は有意に高値を示した。(p<0.01)

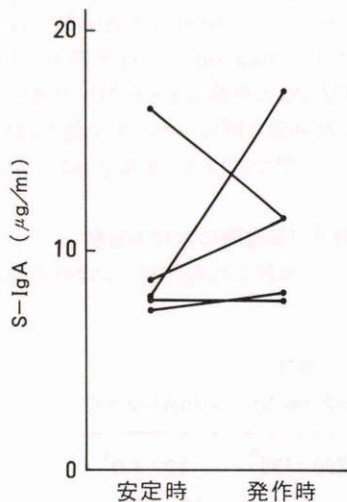


図2 Behçet 病患者の安定時と発作時の secretory IgA の変化。
s-IgA は安定時及び発作時で一定傾向の変動を示さなかった。

中免疫グロブリンの変動については、IgG, IgM, IgA, s-IgA とも一定傾向の変動は示さなかった。s-IgA に関しては図2に示すように5名中3名は発作時に高値を

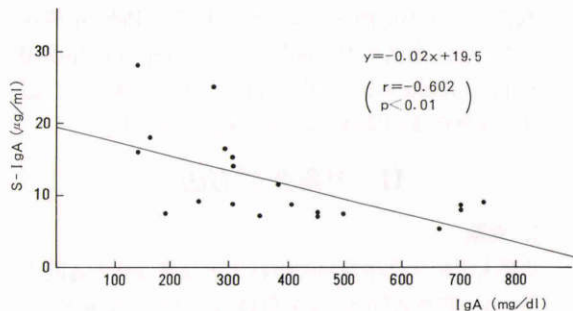


図3 Behçet 病患者における血清中 IgA と血清中 secretory IgA との相関。

とり、1名は安定時に高値で、1名は発作時と安定時で差がなかった。

4. Behçet 病患者群における血清中 s-IgA と消化器症状

Behçet 病患者群のうち臨床的に消化器症状を自覚症状として認めたものは3名、認めなかったものは17名であった。消化器症状のあったもののうち1名は回盲部穿孔をおこした。図1に示す様に消化器症状(+)群の血清中 s-IgA は、 $16.0 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ と消化器症状(-)群の $11.3 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ と比べ高値を示した。

5. Behçet 病患者群における血清中 IgA と s-IgA の相関関係

図3に示すように、Behçet 病患者群における血清中 IgA (x) と s-IgA (y) との間には $y = -0.02x + 19.5$ で示される負の相関関係を認めた ($r = -0.602$, $p < 0.01$)。

IV 考 按

Behçet 病患者における血清中 IgG, IgM, IgA, s-IgA 値及びその変動について検討した。Behçet 病患者群では、対照健康人群と比べ血清中 IgA 及び s-IgA が有意に高値を示した。IgG, IgM は差が認められなかった。発作時と安定時では IgG, IgM, IgA, s-IgA とも一定の変動を示すものはなかった。IgA 値にかかわらず s-IgA 値はほとんど一定の値をとった。

Behçet 病患者では、血清中 IgA 値が高値を示すと報告されている²⁾³⁾。IgA は多くの外分泌液(唾液、涙液、鼻汁、気管支液、腸管分泌液、子宮頸管分泌液、胆汁、尿)の主要な免疫グロブリンである。外分泌液中の IgA (secretory IgA) は、ダイマー型の IgA と、他の2個の非免疫グロブリン蛋白である J 鎖と分泌成分(SC)が結合した構造をもっている。IgA 産生形質

細胞の前駆細胞は腸管粘膜の固有層に存在する消化管リンパ装置の1つであるパイエル板から産生されると考えられている⁵⁾⁶⁾。ダイマー型IgAはSCと結合し、s-IgAとして粘膜または腹腔表面に放出される。SCは、IgAが消化管の酵素から分解されるのを防いだり、IgA自身の解離を防ぐ働きをしていると考えられる⁷⁾。粘膜表面のs-IgAは細菌、ウイルス、非生物抗原に作用して粘膜への付着を抑制し、粘膜面での感染防禦の主役となっているものと考えられている。一方、血清中のs-IgAは腸管から吸収された抗原に対する全身性の免疫反応を抑制すると考えられている⁷⁾。

Behçet病患者では、消化器症状として回盲部に好発する多発性潰瘍を伴う事が多く、回盲部に慢性炎症が存在していることが多い^{8)~10)}。回盲部の粘膜固有層には、消化管リンパ装置の1つであるパイエル板が集中している。Behçet病患者における血清中s-IgAの上昇は腸管における慢性炎症が原因となっている可能性も考えられる。実際、今回、消化器症状のある患者の血清中s-IgAは対照群に比べ2.3倍の高値を示した。一方、消化器症状のない患者でも、対照群に比べ1.6倍の高値を示した。臨床的に消化器症状のない患者でも、腸管における細菌、ウイルス等の抗原抗体反応により局所の抗体産生が促され、血清中s-IgAレベルが上昇しているのかもしれない。また、実験的にも腸内細菌であるグラム陰性桿菌の内毒素でぶどう膜炎が発症する事が報告されており¹¹⁾、血清中s-IgAレベルの上昇で示される腸管の慢性炎症がぶどう膜炎の発症につながっている可能性も示唆される。臨床的にもぶどう膜炎患者では、腸内のグラム陰性桿菌の内毒素に対する抗体の出現率が高い¹²⁾。今回の研究でIgA値とs-IgA値が負の相関関係を示した理由は不明であった。

我々は、これまでBehçet病患者の免疫異常について報告してきたが^{13)~19)}、今後さらに検討を加えていく予定である。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました本田孔士教授に深謝致します。

文 献

- 1) Tomashi TB, Tan EM, Solomon A, et al: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J Exp Med* 121: 101—124, 1965.
- 2) 杉浦清治: わが国の葡萄膜炎について. *Vogt-小柳-原田病, Behçet病を中心に*. 日眼 80: 1285—1326, 1976.
- 3) Scully C, Boyle P, Yap PL: Immunoglobulins G, M, A, D and E in Behçet's syndrome. *Clinica Chimica Acta* 120: 237—242, 1982.
- 4) Ohshio G, Furukawa F, Manabe T, et al: Relationship between secretory IgA, IgA-containing (C3-fixing) circulating immune complexes, and complement components (C3, C4) in patients with obstructive jaundice. *Scand. J. Gastroenterol* 21: 151—157, 1986.
- 5) Tseng J: Expression of immunoglobulin heavy chain isotypes by Peyer's patch lymphocytes stimulated with mitogens in culture. *J Immunol* 128: 2719—2725, 1982.
- 6) Butcher EC, Rouse RV, Coffarano RL, et al: Surface phenotype of Peyer's patch germinal center cells: Implication for the role of germinal centers in B cells differentiation. *J Immunol* 129: 2698—2707, 1982.
- 7) 加納 正: IgA 単独欠損症, 山村雄一, 岸本忠三, Robert AG 編: 岩波講座免疫科学9, 免疫と病気 I. 東京, 岩波書店, 35—89, 1984.
- 8) 荻野鉄人, 清水 保: Behçet病, 特に Intestinal Behçetの診断. *胃と腸* 14: 893—901, 1979.
- 9) 馬場正三: 腸型 Behçet病の臨床. *胃と腸* 14: 885—892, 1979.
- 10) 白鳥常男, 稻次直樹: 本邦における腸管 Behçet病手術例66例の文献的考察. *外科治療* 38: 129—139, 1978.
- 11) 砂川光子, 沢田真治: リポ多様体により誘発された実験的ぶどう膜炎と水晶体蛋白. *日眼* 88: 1423—1427, 1984.
- 12) 砂川光子, 沖波 聡: リポ多糖体ぶどう膜炎. *臨眼* 39: 496—497, 1985.
- 13) 砂川光子, 沖波 聡: ぶどう膜炎患者の Epstein-Barr ウイルス抗体価. *臨眼* 38: 377—380, 1984.
- 14) 砂川光子, 沖波 聡: ぶどう膜炎患者のリンパ球サブセットの検討. *臨眼* 38: 1223—1227, 1984.
- 15) 砂川光子, 沖波 聡: Behçet病患者のリンパ球サブセットと免疫グロブリンの変動. *日眼* 89: 688—691, 1985.
- 16) Sunakawa M, Okinami S: Epstein-Barr virus-related antibody pattern in uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 29: 423—428, 1985.
- 17) 砂川光子, 新井一樹, 誉 宇堅, 沖波 聡: ぶどう膜炎患者の血中フィブリノペプチド A, フィブリノペプチド B β_{15-42} . *臨眼* 40: 386—387, 1986.
- 18) 砂川光子, 新井一樹, 沖波 聡: Behçet病患者の血中フィブリノペプチド A, フィブリノペプチド B β_{15-42} . *日眼* 90: 871—874, 1986.
- 19) Sunakawa M, Okinami S: Plasma fibrinopeptide A and fibrinopeptide B β_{15-42} in patients with Behçet's disease. *Metabol Ophthalmol* in press.