

非肉芽腫性前部ぶどう膜炎と HLA-B27 抗原 (図4, 表2)

福田 尚子・小暮美津子・島川真知子
 若月 福美・高橋 義徳・大曾根倫子 (東京女子医科大学眼科)
 小黒 祐子・金井久美子・藏並 貴子

要 約

非肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (NGAU) 患者に対して, HLA-B27抗原 (B27) の検索を行い, さらに B27陽性患者については, その臨床的特徴を検討して以下の結果を得た. 1. NGAU 患者58例中, B27保有率は34.5%であった. 全身合併症のない NGAU に占める B27保有率も, 31.5%で, 両者ともにコントロールの1.2%に比べ有意に高かった. 2. 全身合併症のない NGAU に占める B27陽性率は, 欧米人とほぼ同様であった. 3. NGAU における全身合併症は強直性脊椎炎4例のみで, 欧米人に比し少なかった. 4. B27陽性 NGAU の臨床的特徴は, 1) 男性に多い. 2) 急激な視力低下で発症し3カ月以内の急性経過をとる. 3) 初回発作の炎症持続期間が長い. 4) 再発が認められるものの再発までの間隔が長い. 5) 線維素析出を伴う炎症が多い. 6) 虹彩後癒着をおこしやすい. 7) 前房蓄膿をきたすことがある. 8) 視力予後は良好である. (日眼会誌 93:412-417, 1989)

キーワード: ぶどう膜炎, 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎, HLA 抗原, HLA-B27抗原, 強直性脊椎炎

Non-Granulomatous Anterior Uveitis and HLA-B27 Antigen

Shoko Fukuda, Mitsuko Kogure, Machiko Shimakawa,
 Yoshimi Wakatsuki, Yoshinori Takahashi, Tomoko Ohsone,
 Yuuko Oguro, Kumiko Kanai and Takako Kuranami

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

Abstract

In Caucasians, there is close correlation between acute anterior uveitis and histocompatibility antigen HLA-B27. But in Japanese, this is not clear. Therefore, we examined 58 patients with non-granulomatous anterior uveitis (NGAU) about HLA typing in our uveitis clinic at Tokyo Women's Medical College Hospital. HLA-B27 was identified in 20 out of 58 patients (34.5%) with NGAU and it was statistically significant. We also studied the clinical features of patients with HLA-B27 positive NGAU. We found that in HLA-B27-positive NGAU, the visual acuity was more strongly affected during the attack and the duration of inflammation was longer than HLA-B27 negative NGAU patients. The duration of the first attack was longer than re-attack, and the duration of the first attack was longer than HLA-B27 negative NGAU patients. It was less commonly associated with systemic disorders in Japanese HLA-B27 positive anterior uveitis than in Caucasian. However, in Japanese NGAU patients without systemic disorders, there was the same tendency concerning the HLA-B27 positive rate as in Caucasians. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93:412-417, 1989)

別刷請求先: 162 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学眼科学教室 福田 尚子
 (昭和63年6月14日受付, 平成元年2月20日改訂受理)

Reprint requests to: Shoko Fukuda, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tokyo Women's Medical College
 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received June 14, 1988 and accepted in revised form February 20, 1989)

Key words: Uveitis, Non-granulomatous anterior uveitis, HLA antigen, HLA-B27 antigen, Ankylosing spondylitis

I 緒 言

近年, human leukocyte antigen (以下 HLA) 抗原と疾患感受性及び疾患との相関が明らかにされてきている¹⁾. ことに, 欧米人では, 急性前部ぶどう膜炎と HLA-B27 抗原 (以下 B27) との相関がみとめられるとされている^{2)~5)}. 一方, 日本人における相関についてはさまざまな報告があり, 必ずしも一致した見解は得られていない^{6)~10)}.

今回我々は, 前部ぶどう膜炎患者の HLA 抗原の検索を行い, B27 との相関を明らかにし, さらに B27 陽性前部ぶどう膜炎の臨床的特徴を詳細に検討し, 興味ある結果を得たので報告する.

II 対象および方法

1. 対象

昭和51年から61年までの間に, 東京女子医科大学病院眼科ぶどう膜炎外来を受診し, HLA 抗原の typing を行うことのできた非肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (non-granulomatous anterior uveitis, 以下 NGAU) 患者 58 例を対象とした. 年齢は 15~75 歳で平均年齢は 33.9 歳である. うち 4 例は全身的に強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, 以下 AS) を合併していたが, 他の 54 例の原因は不明であった. その性別は, 男 29 例, 女 29 例である. 一方, 原因不明の肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (granulomatous anterior uveitis, 以下 GAU) 患者 15 例についても HLA 抗原の検索を行った. コントロールとしては, 日本人非血縁健康成人 82 名を用いた. 患者の観察期間は, 最短 9 カ月, 最長 11 年 10 カ月, 平均 4 年 7 カ月であった.

2. 方法

HLA 抗原の typing は, A, B, C locus 70 種の抗原 (A locus 20 種, B locus 42 種, C locus 8 種) について, リンパ球細胞毒試験¹¹⁾にて行った.

III 結 果

1. NGAU 患者の B27 陽性率 (表 1)

70 種の抗原のうち, NGAU がコントロールと比べて有意に高い相関を示したのは, B27 のみであった. すなわち, NGAU の 58 名中 20 名 34.5% がこれを有し, コン

表 1 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎患者とコントロールにおける B27 陽性率の比較

	例 数	B 27 陽性患者数 (%)
非肉芽腫性前部ぶどう膜炎	58	20 (34.5)
コントロール	82	1 (1.2)

($\chi^2=26.9$ $P<0.000025$)

トロールの 82 名中 1 名 1.2% が陽性であるのに比べて明らかに B27 陽性率が高いといえる (corrected $p<0.00005$, chi-square test). さらに, 従来から AS は B27 陽性率が高いとされているので, 我々の NGAU 群から, AS の合併の明らかであった 4 例 (うち B27 陽性 3 例) を除外して計算しても NGAU の B27 陽性率は 31.5% とやはりコントロールとの間に有意差を認めた (corrected $p<0.00005$, chi-square test). GAU 15 例ではコントロールと比べて, いずれの HLA 抗原保有率にも差はなく, また B27 は 1 例も検出されず, B27 に関しては NGAU との間に有意差があった (corrected $p<0.05$, chi-square test).

2. NGAU 患者の性別と B27 陽性率

NGAU 患者の B27 陽性率は, 男 29 名中 15 名 (30.6%) 女 29 名中 5 名 (13.9%) で, 男性が女性に比べて有意に高いことが分かった ($p<0.025$, chi-square test). すなわち, B27 陽性患者は, 男性が 75% を占めていた.

3. B27 陽性 NGAU の特徴

1) B27 陽性 NGAU の性状

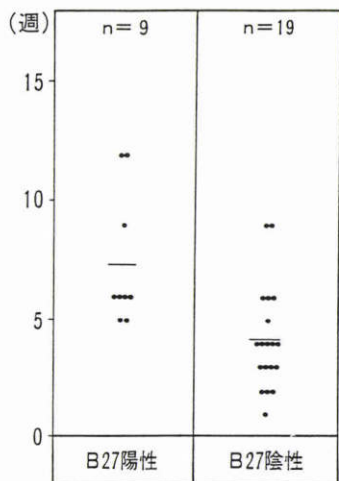
HLA 抗原検索を行った GAU を含む我々の症例のうち, B27 陽性のものは, 全例臨床的に, 非肉芽腫性であり, 肉芽腫性のものは 1 例も見られなかった. すなわち, B27 陽性前部ぶどう膜炎は非肉芽腫性であることが第一の特徴であった.

そこで, NGAU の中で B27 陽性例と陰性例の臨床的特徴を具体的に比較した. 症状を詳細に把握できた B27 陽性患者 20 例及び陰性患者 37 例について検討し, 表 2 に示した. そのうちでも線維素析出, 及び虹彩後癒着の出現率が B27 陽性例において, それぞれ有意に多く ($p<0.05$, $p<0.0025$, chi-square test) 漿液性変化は有意に少なかった ($p<0.001$, chi-square test). その他, B27 陽性のものは, 前房蓄膿, 併発白内障, 一

表2 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎の臨床像

	B27陽性 (n=20)	B27陰性 (n=37)
	数 (%)	数 (%)
急性経過(3ヶ月以内)	18 (90.0)	36 (97.3)
再発性	15 (75.0)	17 (45.9)
片眼性	14 (70.0)	27 (73.0)
線維素析出	12 (60.0)*	4 (10.8)
漿液性	8 (40.0)	33 (89.1)**
前房蓄膿	6 (30.0)	2 (5.4)
虹彩後癒着	15 (75.0)***	10 (27.0)
虹彩前癒着	2 (10.0)	6 (16.2)
併発白内障	8 (40.0)	7 (18.9)
一過性眼圧上昇	7 (35.5)	4 (10.8)

* p<0.05
** p<0.001
*** p<0.0025



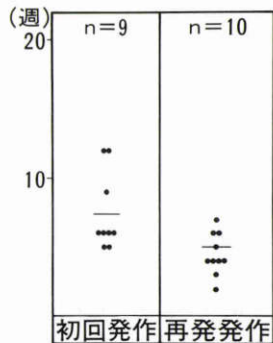
(p<0.05)

図1 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎初回発作の炎症持続期間。B27陽性群において有意に (p<0.05) 炎症持続期間が長かった。図中の一は平均値を示す。

過性眼圧上昇も多い傾向にあった。また、急性ぶどう膜炎を全経過が3カ月以内のものとするれば¹²⁾、これらのNGAUは、B27の有無にかかわらず90%以上が急性であり、両眼性より片眼性のものが多く、再発をみるものが多かった。

2) 初回発作持続期間

当科で初回発作を確実に観察できたB27陽性の9例と、陰性の19例について、炎症持続期間を検討した。



(P<0.05)

図2 B27陽性患者の発作持続期間。B27陽性患者の初回発作と再発発作の炎症持続期間を比較すると、初回発作は有意に長かった。図中の一は平均値を示す。

初回発作の炎症持続期間は、B27陽性例においては 6.9 ± 2.4 週 (mean \pm SD)、陰性例では 4.2 ± 2.2 週であり、陽性例の初回発作の持続が有意に長かった (p<0.025, Wilcoxon test) (図1)。さらに、これらB27陽性例について、再発時の炎症持続期間を調べると、 4.2 ± 1.3 週 (n=10)で、初回発作の消炎に要する期間が再発時のそれに比べて有意に長いことがわかった (p<0.05, Wilcoxon test) (図2)。

3) 初回発作後再発までの間隔

次に、初回発作消炎後から次の再発までの間隔をこの期間が明らかな13例を用い検討した。B27陽性の5例では 6.2 ± 2.7 カ月、陰性の8例では 2.5 ± 2.6 カ月と、

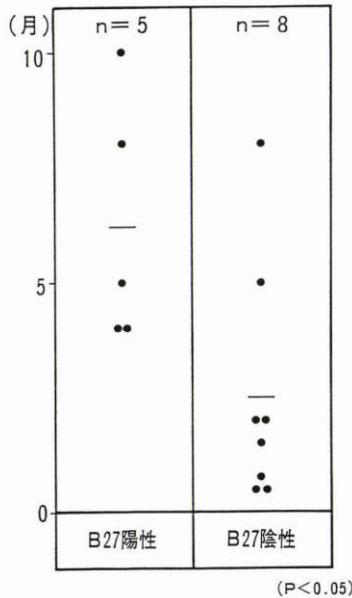


図 3 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎初回発作後再発までの期間、初回発作消炎後次の発作までの期間を B27 陽性と陰性と比べると、B27 陽性が有意に ($p < 0.05$) 長かった。図中の一は平均値を示す。

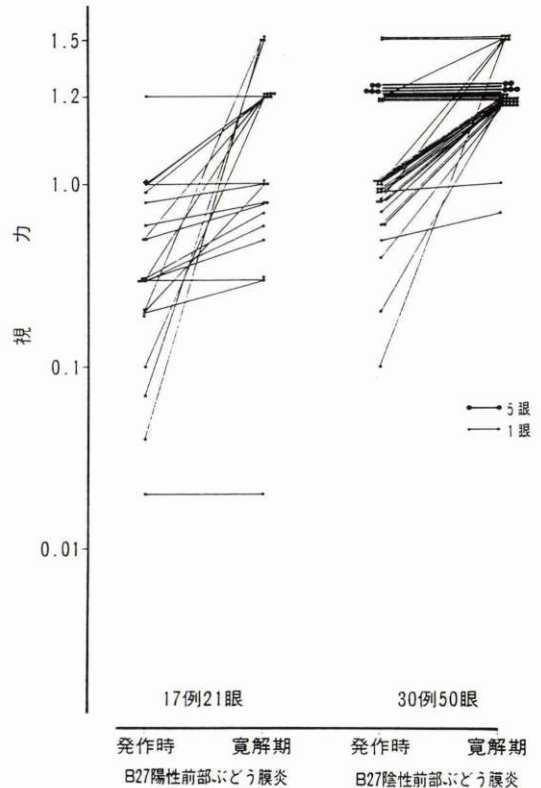


図 4 発作期と寛解期の視力。B27 陽性と陰性の発作期 (最低) 視力と寛解期 (最高) 視力を比較してみた。B27 陽性では、発作期には有意に ($p < 0.01$) 視力が低下しているが、回復は有意に ($p < 0.01$) 良好であった。

陽性例の方が初回発作消炎後に再発を起こすまでの間隔が有意に長いことがわかった ($p < 0.05$, Wilcoxon test) (図 3)。

4) 視力

対象のうち発作期及び寛解期の両者の視力を比較し得た計 71 眼についてそれぞれの視力を比較し図 4 に示した。眼発作ピーク時の視力を大野の方法¹³⁾により幾何平均で求めると B27 陽性例では 0.3 で、陰性例の 1.0 と比べて有意に低下していた ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。また、発作時の視力がどの程度回復したかを知るため、発作時と寛解期両者の視力差を対数で表わすと、B27 陽性患者のほうが有意に大きかった ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。すなわち、B27 陽性例では、発作時に視力は低下するが、回復も十分にされていることになる。

IV 考 按

従来から欧米人では、急性前部ぶどう膜炎と HLA-B27 抗原との相関関係が認められており、AS、乾癬性関節炎、Reiter 病などの全身疾患との合併の多いことが報告されている^{2)~5)}。しかし、日本人では、AS の頻度は非常に少なく、Reiter 病は殆ど典型例はみられ

ず、乾癬性関節炎にいたっては、概念としてすら確立されていない。さらに、一般人口における B27 陽性率は、欧米人では、6~11%¹⁴⁾に認められるのに比べて日本人では 0.2~2.3%^{15)~17)}とそれ自体極めて低い。そのため、前部ぶどう膜炎と B27 との相関については、Sasaki ら⁶⁾が 30 例中 18.7%、片山ら⁸⁾が 30 例中 16.7% で相関有り、沖波ら⁹⁾は 24 例中 8.6%、大野ら¹⁰⁾も 50 例中 4% で相関無し、という報告があるのみで、定まった見解を得るに至ってはいない。我々の結果では、NGAU の 34.5% に B27 が陽性という強い相関が得られた。また、AS の 4 例を除いた原因不明の前部ぶどう膜炎の B27 陽性率も 31.5% でコントロールに比べて有意に高率であった。欧米における全身合併症のない NGAU の B27 陽性率は 26.9~45.9% と^{2)~5)18)~20)}されており、本報告の結果と類似している。このことは、一般人口における B27 保有率が低くかつ AS や

Reiter 病の発生頻度が低い本邦人においても、全身疾患の合併のない前部ぶどう膜炎患者に占める B27陽性率は欧米とはほぼ同じであるという極めて興味深い結果を示していた。ちなみに B27陽性 NGAU 患者の全身合併症を検討し諸外国の報告と比較すると、全身疾患の合併率は諸外国の41.7~68.0%²⁾⁻⁵⁾¹⁸⁾⁻²³⁾と比べて、本対象では20例中3例(15.0%)の AS のみで非常に少なかった。また、合併した全身疾患も欧米や台湾では多彩で Reiter 病や乾癬性関節炎などが、11.5~30.7%²⁾³⁾⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾にみられているが、本報告ではこれらの疾患はなく、AS の合併のみであった。その上 B27陽性前部ぶどう膜炎に占める AS についても諸外国では、はるかに高頻度で19.2~52.0%²⁾³⁾⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾に認められていた。すなわち、日本人における B27陽性率は低いにもかかわらず、NGAU 患者における B27陽性率が欧米と同頻度であるということは、NGAU そのものの発症に人種差をこえて B27が関与していると考えられた。

B27陽性前部ぶどう膜炎と B27陰性前部ぶどう膜炎の臨床像の比較はこれまで諸外国で行われており、男性に多く、片眼性、再発性で、線維素析出例が多く、虹彩後癒着をおこしやすいが視力予後は良好である等と述べられている⁴⁾¹⁹⁾。日本人では、一般人口における B27陽性率が低いと B27陽性前部ぶどう膜炎が諸外国のように多くはみられず、臨床症状は上記の傾向を示しているにすぎない²⁴⁾⁻²⁶⁾。そのため、今回我々は、B27陽性及び陰性の前部ぶどう膜炎を比較検討し、以下の事を諸外国と同様に統計的に裏付けることができた。すなわち我々の症例では B27陽性 NGAU は陰性のものに比べて急激な視力低下で発症し、消炎に要する期間が長いという特徴が認められた。一度発作がおこると好んで線維素を析出し、虹彩後癒着をおこやすく、時には前房蓄膿をも来すこともあった。これらの所見は B27陰性のものの様に漿液性で虹彩後癒着を起こしにくいものとは異なり炎症の活動性が高いことを示唆していた。従って、併発白内障もおこりやすく一過性眼圧上昇もしばしば認められた。しかし、B27陽性 NGAU は3カ月以内の急性経過で、慢性化することはなく、再発性ではあるがその後の発作間隔も長くなり予後は比較的良好であった。さらに、初回に比べ再発時の炎症は短時間で消炎されやすく視力回復も良好であるという特徴を認めた。なお、本報告では4例の AS 合併例を含めて検討したがこれは、1) B27に合併する前部ぶどう膜炎の臨床的特徴をとらえることを

大きな目的としたこと、2) AS が B27と強い相関をもって発症すること、3) B27陽性患者のなかにはレントゲン所見で AS が疑われるがはまだ確証の得られない3症例が含まれていること、4) これまでの報告も AS その他が含まれていたためである。一方 AS に合併した前部ぶどう膜炎で B27陰性の症例においても以上の臨床的特徴は全く同様であった。さらに興味深いことには、今回の対象にはいれなかったが、B27陽性の完全型 Behçet 病の男性の1例は虹彩毛様体炎型で再発時には前房蓄膿などをきたすが、眼発作の消炎に要する期間は Behçet 病の一般経過よりも長びき、発作間隔に延長がみられ、これは先に述べた B27陽性前部ぶどう膜炎の特徴を兼ね備えていた。

これらは、B27抗原を持つ前部ぶどう膜炎患者は一方ではその基礎疾患を越えて同様の性質を示すものの、他方では基礎疾患に共通した臨床像を呈することを、示唆していた。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました内田幸男教授に深謝致します。尚、本論文の要旨は第4回関東眼科学会において発表した。

文 献

- 1) Dick HM: HLA and disease. Introductory review. Br Med Bull 34: 271-274, 1978.
- 2) Brewerton DA, Caffrey M, Nicholis A, et al: Acute anterior uveitis and HL-A27. The Lancet 2: 994-996, 1973.
- 3) Ehlers N, Nielsen F, Kjerbye KE, et al: HL-A27 in acute and chronic uveitis. The Lancet 19: 99, 1974.
- 4) Mapstone R, Woodrow JC: HL-A27 and acute anterior uveitis. Brit J Ophthalmol 59: 270-275, 1975.
- 5) Ohno S, Kimura S, O'Connor GR, et al: HLA antigens and uveitis. Brit J Ophthalmol 61: 62-64, 1977.
- 6) Sasaki T, Kusaba Y, Yamamoto T, et al: HLA-B27 and acute anterior uveitis in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol 23: 374-377, 1979.
- 7) 島川真知子: 内因性ぶどう膜炎における properdin factor B polymorphism. —HLA 抗原との関連性—。東女医大誌 51: 284-295, 1981.
- 8) 片山寿夫, 藤原久子, 石 幸雄他: 日本人における HLA-B27 と急性前部ぶどう膜炎。あたらしい眼科 10: 1468-1470, 1985.
- 9) 沖波 聡, 林 倫子, 宇山昌延他: Behçet 病および内因性ぶどう膜炎における HLA 抗原の検索。日眼 81: 43-47, 1977.

- 10) 大野重昭：眼科における免疫の諸問題。眼疾患と免疫遺伝素因について。日眼 83：1875—1908, 1979.
- 11) Terasaki PI, McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204: 998—1000, 1964.
- 12) O'Connor GR: Current classification of uveitis. in Saari KM (ed): Uveitis Update. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 3—6, 1984.
- 13) 大野良之：代表値とばらつき。臨眼 41：405—408, 1987.
- 14) Festenstein H, Demant P, 辻 公美(訳)：HLA と H-2 (臨床免疫学の進歩9) 東京, 近代出版, 42—45, 1980.
- 15) 徳永勝士, 尾本恵市, 十字猛夫：HLA 抗原系からみた日本人の起源。代謝 23：241—246, 1986.
- 16) Schlosstein L: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N Engl J Med 288: 704—706, 1973.
- 17) 辻本正記, 七川敏次, 白倉良木：強直性脊椎炎と HL-A27. 整形外科 106：104—108, 1975.
- 18) Linssen A, Dekker-Saeys AJ, Dijksyra PF, et al: The use of HLA-B27 as a diagnostic and prognostic aid in acute anterior uveitis (AAU) in the Netherlands. Documenta Ophthalmologica 64: 217—223, 1986.
- 19) Rothova A, van Veenendaal WG, Linssen A, et al: Clinical features of acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol 103: 137—145, 1987.
- 20) Zervas J, Tsokos G, Papadakis G, et al: HLA-B27 frequency in Greek patients with acute anterior uveitis. Brit J Ophthalmol 61: 699—701, 1977.
- 21) 張 由美, 林 蔚靖, 劉 榮宏：HLA-B27 陽性の急性前葡萄膜炎—中國人100症例について分析。第40回日本臨床眼科学会講演抄録集 p209.
- 22) McCoy R, White L, Tait B, et al: Serum immunoglobulins in acute anterior uveitis. Brit J Ophthalmol 68: 807—810, 1984.
- 23) Beckingsale AB, Davies J, Gibson JM, et al: Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain, and HLA-B27, Brit J Ophthalmol 68: 741—745, 1984.
- 24) 小竹 聡, 大野重昭, 麻生伸一他：HLA-B27 陽性のぶどう膜炎の臨床像。臨眼 40：589—592, 1986.
- 25) 島 陽子, 高野 繁, 野中茂久他：HLA-B27 を有するブドウ膜炎。臨眼 80：453—457, 1986.
- 26) 望月 學：急性前部ぶどう膜炎。臨眼 42：9—12, 1988.