

炎症性眼疾患の血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP)

難波 克彦, 永井 彩

帝京大学医学部附属溝口病院眼科

要 約

ベーチェット病, サルコイドーシス, 結核, トキソプラズマ症, 原因不明の肉芽腫性および非肉芽腫性前部ブドウ膜炎, アレルギー性結膜炎および強膜炎を対象とし, 血清の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) を, 一元放射免疫拡散法に基づく松田らの方法に準じて測定した. アレルギー性結膜炎を除く各疾患の IAP はいずれも対照より有意に高かった. 活動期の IAP は, 各対象疾患で, 非活動期より有意に高い傾向がみられた. ベーチェット病の IAP はサルコイドーシスに比べ有意に高く, 特に活動期に顕著であった. また眼発作直前に著明に上昇する傾向が認められた. 原因不明の肉芽腫性と非肉芽腫性の前部ブドウ膜炎の間には差がみられなかった. IAP は, ベーチェット病をはじめとするブドウ膜炎やアレルギー性結膜炎, 強膜炎など広く炎症性眼疾患において, 臨床上優れた指標であると考えられる. (日眼会誌 94:688-692, 1990)

キーワード: 血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP), ベーチェット病, ブドウ膜炎, 炎症性眼疾患, 活動期

Serum Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) in Inflammatory Ocular Disease

Katsuhiko Namba and Aya Nagai

Department of Ophthalmology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

Abstract

The titer of serum immunosuppressive acidic protein (IAP) was determined by the method of single radial immunodiffusion (Matsuda et al) in Behçet's disease, sarcoidosis, tuberculosis, toxoplasmosis, etiology-unknown anterior uveitis (granulomatous, non-granulomatous), allergic conjunctivitis and scleritis. The titer of IAP in these diseases except allergic conjunctivitis was significantly higher than in normal controls. In all the diseases studied, the titer during the active stage was significantly higher than that during the inactive stage. The titer in Behçet's disease was significantly higher than that in sarcoidosis, particularly during the active stage. In three cases of Behçet's disease, the titer was increased markedly a few days before the ocular attacks. There was no difference in the titer between etiology-unknown granulomatous and non-granulomatous anterior uveitis. IAP may be useful as a clinical index in inflammatory ocular diseases. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94:688-692, 1990)

Key words: Serum immunosuppressive acidic protein (IAP), Behçet's disease, Uveitis, Inflammatory ocular disease, Active stage

別刷請求先: 213 川崎市高津区溝口74 帝京大学溝口病院眼科 難波 克彦
(平成元年10月26日受付, 平成元年12月18日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuhiko Namba M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

74 Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki 213, Japan

(Received October 26, 1989 and accepted in revised form December 18, 1989)

I 緒 言

血清の免疫抑制酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein, IAP) は、癌の指標として高く評価されているが^{1)~5)}、近年種々の炎症性疾患の指標としても重視されるようになった¹⁾³⁾⁵⁾。しかしながら眼科領域では最近に至る迄研究されておらず、我々のベーチェット病に関する報告を嚆矢とし⁶⁾⁷⁾、眼疾患についての報告はこれまできわめて少ない⁸⁾。そこで本研究は、種々のぶどう膜炎やそれ以外の炎症性眼疾患について検討した。

II 対象と方法

対象は、ベーチェット病39例(完全型25例, 陰部症状を欠く不全型14例), サルコイドーシス40例, 結核14例, トキソプラズマ症5例, 原因不明の前部ぶどう膜炎46例(肉芽腫性28例, 非肉芽腫性18例), アレルギー性結膜炎27例, 強膜炎6例, 健常人対照61例である。

IAPの測定は、一元放射免疫拡散法に基づく松田らの方法¹⁾に準じて行った。まずポリプロピレン製注射器で採血した肘静脈血から血清0.5mlを分離する。次にIAPを250 μ g/mlおよび1,000 μ g/ml含む2種類の標準IAP液を5 μ lずつ、IAPプレート®(科薬, 東京)の抗IAPヤギ血清を含む異なる穴に注入する。これに被検血清を5 μ lずつ注入し、プレートカバーをしめ、湿润状態の容器に入れて、水平面で37 $^{\circ}$ C、48時間反応させる。注入した血清は、プレートの抗IAPヤギ血清を含む寒天ゲル内を放射状に拡散し、この抗血清と反応して沈降輪を形成する。反応後プレートカバーをはずし、観察箱の上にプレートを逆にのせて、目盛付拡大鏡で沈降輪の直径(外縁の直径)を0.1mm単位で測定する。IAP測定グラフ用紙の縦軸に沈降輪の直径を、横軸にIAPの濃度を取り、標準IAP液の各値をプロットする。この2点を結んで検量線とし、血清1mlあたりのIAPの値(μ g/ml)を求める。

統計学的有意差の検定は、Studentのt検定により行った。

III 結 果

ベーチェット病とサルコイドーシスのIAPをTable 1に示す。いずれも対照に比べ有意に高く($p < 0.0001$)、また活動期($p < 0.0001$)と非活動期(ベーチェット病: $p < 0.0001$, サルコイドーシス: $p < 0.005$)も共に高かった。一方活動期のIAPは、ベー

Table 1 IAP in Behçet's disease and sarcoidosis

	No. of cases	No. of samples	mean \pm S.D.
Control	61	61	348.9 \pm 70.9
Behçet's disease	39	58	572.1 \pm 215.2*
Active	28	28	697.2 \pm 228.2*
Inactive	30	30	462.0 \pm 129.0*
Sarcoidosis	40	54	474.8 \pm 140.2*
Active	31	31	521.2 \pm 148.1*
Inactive	23	23	412.3 \pm 98.9***

* : $p < 0.0001$, ** : $p < 0.001$, *** : $p < 0.05$ (unit : μ g/ml)

The titer of IAP in Behçet's disease and sarcoidosis were both significantly higher than that in the controls by Student's t-test ($p < 0.0001$). This trend was also found in the active stage ($p < 0.0001$) and in the inactive stage (Behçet : $p < 0.0001$, sarcoidosis : $p < 0.005$). The titer in the active stage was significantly higher than that in the inactive stage (Behçet : $p < 0.0001$, sarcoidosis : $p < 0.005$). The titer in Behçet's disease was significantly higher than that in sarcoidosis ($p < 0.0001$) and the significant difference was also seen in their active stages ($p < 0.001$).

Table 2 IAP in active and inactive stages of same patient

	stage	No. of cases	mean \pm S.D.
Behçet	active	19	609.5 \pm 128.1
	inactive	19	412.6 \pm 82.5
Sarcoidosis	active	13	572.1 \pm 114.3
	inactive	13	413.0 \pm 83.8
Tuberculosis	active	7	503.0 \pm 167.8
	inactive	7	407.1 \pm 120.0
Toxoplasmosis	active	5	482.0 \pm 109.1
	inactive	5	394.0 \pm 72.2
Granulomatous uveitis	active	10	469.0 \pm 90.6
	inactive	10	370.0 \pm 67.9
Non-granulomatous uveitis	active	8	478.8 \pm 78.5
	inactive	8	380.5 \pm 66.5
Allergic Conjunctivitis	active	11	373.6 \pm 62.3
	inactive	11	335.5 \pm 52.3
Scleritis	active	4	647.5 \pm 127.5
	inactive	4	542.5 \pm 135.8

* : $p < 0.0001$, ** : $p < 0.005$, *** : $p < 0.01$,

**** : $p < 0.05$

(unit : μ g/ml)

Significant difference was found between active and inactive stages of each disease group by paired t-test.

チェット病 ($p < 0.0001$), サルコイドーシス ($p < 0.005$)共に非活動期より有意に高く、この傾向は、活動期と非活動期を共に測定しえた患者群についてみると一層明らかとなった (Table 2)。ベーチェット病患

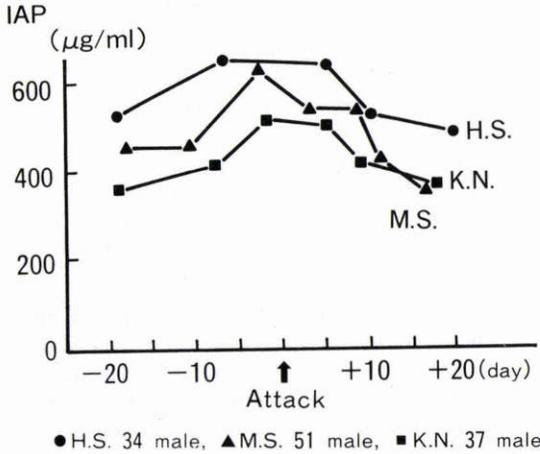


Figure IAP titer before ocular attack in Behçet's disease. In three cases of Behçet's disease, IAP titer was markedly increased a few days before the ocular attacks.

Table 3 IAP in tuberculosis and toxoplasmosis

	No. of cases	No. of samples	mean±S.D.
Control A	61	61	348.9± 70.9
Tuberculosis	7	14	455.1±153.5*
Active	7	7	503.0±167.8* }***
Inactive	7	7	407.1±120.0****
Toxoplasmosis	5	10	438.0±102.4**
Active	5	5	482.0±109.1** }***
Inactive	5	5	394.0± 72.2

* : p<0.0001, ** : p<0.001, *** : p<0.005,

**** : p<0.05 (unit : µg/ml)

Significant difference between the controls and each disease is shown. There was a significant difference between the active and inactive stages in each disease by paired t-test.

者では、眼発作直前に測定できた3例で、発作の数日前に IAP の上昇が認められた(Figure)。ベーチェット病とサルコイドーシスの間では、ベーチェット病が有意に高く (p<0.0001)、活動期も同様であった (p<0.001)。

結核とトキソプラズマ症の IAP を Table 3 に示す。対照に比べ、結核 (p<0.0001) とトキソプラズマ症 (p<0.001) はいずれも有意に高く、活動期も結核 (p<0.0001)、トキソプラズマ症 (p<0.001) 共に有意に高かった。また結核では非活動期の IAP も対照より有意に高かった (p<0.05)。これらの疾患では活動期

Table 4 IAP in etiology-unknown anterior uveitis

	No. of cases	No. of samples	mean±S.D.
Control	61	61	348.9± 70.9
Granulomatous uveitis	28	39	420.5±117.7*
Active	23	23	454.9±102.4* }**
Inactive	16	16	378.1± 79.5
Non-granulomatous uveitis	20	32	425.1±108.0*
Active	19	19	466.8±102.1* }**
Inactive	13	13	390.4± 66.3

* : p<0.0001, ** : p<0.025 (unit : µg/ml)

Significant difference between the controls and each disease group is shown. Between the active and inactive stages in both groups, there was a significant difference (p<0.025).

Table 5 IAP in allergic conjunctivitis and scleritis

	No. of cases	No. of samples	mean±S.D.
Control	61	61	348.9± 70.9
Allergic conjunctivitis	27	38	351.8± 77.6
Active	27	27	358.5± 84.9
Inactive	11	11	335.5± 52.3
Scleritis	6	10	562.9±142.2**
Active	6	6	576.5±144.7**
Inactive	4	4	542.5±135.9**

* : p<0.0001, ** : p<0.001 (unit : µg/ml)

The significant difference between the controls and the disease group is shown. Allergic conjunctivitis showed no significant difference. No significant difference was found between the stages of each disease.

と非活動期の間に有意差がみられなかったが、活動期、非活動期共に測定した症例では、いずれも活動期が非活動期に比べ高い傾向がみられ、paired t-test により、結核 (p<0.01)、トキソプラズマ症 (p<0.05) のいずれも活動期が有意に高かった (Table 2)。

原因不明の肉芽腫性および非肉芽腫性前部ぶどう膜炎の IAP を Table 4 に示す。いずれも対照よりも有意に高く (p<0.0001)、また活動期にも有意に高かった (p<0.0001)。各群とも活動期の IAP は非活動期に比べ有意に高く (p<0.025)、活動期、非活動期の IAP を共に測定できた症例では、この傾向はさらに明らかとなった (Table 2)。一方肉芽腫性と非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎の間では、各病期も含め IAP の値に差はみられなかった。

アレルギー性結膜炎と強膜炎の IAP を Table 5 に

示す。アレルギー性結膜炎で対照と差がみられなかったが、強膜炎は対照より有意に高く($p < 0.001$)、その活動期($p < 0.0001$)と非活動期($p < 0.001$)も有意に高かった。各疾患の活動期と非活動期を比較すると、いずれも有意差はなかったが、各病期を共に測定する事のできた症例では、各疾患共に各症例で非活動期の方が低値を示し、paired t-testにより、アレルギー性結膜炎($p < 0.0001$)、強膜炎($p < 0.05$)共に有意差を認めた(Table 2)。

IV 考 按

IAPは、1977年松田ら¹⁾により、担癌マウスの血清中と癌患者腹水中から発見された分子量50,000、等電点3.0、糖含量31.5%の蛋白で⁹⁾、その本態は糖鎖不全を伴う α_1 酸性糖蛋白と考えられている¹⁾。生物学的作用として、種々の免疫反応をin vivo, in vitroで抑制することが知られ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾、マクロファージ、多核白血球、肝細胞などから産生されると考えられている¹⁰⁾。

IAPは、はじめ癌の臨床的指標として有用であると考えられていたが¹⁾⁻⁵⁾、その後、癌以外の炎症性疾患でも重要な意義をもつことが明らかとなった。しかしながら眼科領域では、最近の我々のベーチェット病に関する報告を嚆矢とし⁶⁾⁷⁾、他の眼疾患のIAPについてはほとんど知られていない⁸⁾。

眼科領域の炎症性疾患として重要なぶどう膜炎は、一般に原因を明らかにし確定診断を下すことは容易ではなく、臨床症状、検査値などを総合的に判断しなくてはならない。従って一つでも多くの優れた指標が必要となる。IAPの有用性はすでにベーチェット病で明らかであるが⁶⁾⁸⁾、本研究によっても、ベーチェット病のIAPは対照より有意に高く、特に症状の増悪時や眼発作直前に高値を示し、病像の推移の把握や眼発作の予知などに優れた指標であることが明らかとなった。今後本病の炎症症状の指標として、白血球数、好中球数¹¹⁾、CRP、赤沈値¹²⁾、血清補体価(CH_{50})¹³⁾などと共に大いに利用する価値があるものと思われる。

サルコイドーシスもベーチェット病と並んで我国のブドウ膜炎を代表する疾患であるが、典型的な臨床所見のみられないものでは、早期診断の困難な場合も多い。また検査法で信頼度の高いものとしては、血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)やツベルクリン反応の他にはほとんどないと言って良い。従って、本研究で明らかとされたように、本病で高値を示し易く、症状と関連性の高いIAPは、本病においてもルーチンに

定期的に測定すべきであろう。

ベーチェット病とサルコイドーシスのIAPを比較すると、ベーチェット病の方が有意に高いことが明らかとなった。また他の代表的なぶどう膜炎である結核、トキソプラズマ症においても、ベーチェット病やサルコイドーシスほど高値ではないが、同様の傾向がみられ、特に炎症症状の推移を知るのに役立つことが明らかとなった。

原因不明の前部ぶどう膜炎は、眼底病変や全身症状がみられず、原因疾患を特定できなかったものであるが、今回の結果から、肉芽腫性と非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎の間には、IAPに差のないことが判った。またいずれも眼底病変や眼外症状を伴う他のぶどう膜炎に比べIAPが低値であったことから、前部ぶどう膜にとどまらず眼底や眼外の炎症症状を有する重症なものほどIAPは高値となる傾向があるものと思われる。

ぶどう膜炎以外の炎症性眼疾患として強膜炎とアレルギー性結膜炎について検討した結果、強膜炎では、全身的炎症症状の反映によるためか、高値を示す傾向がみられた。前眼部に限局した炎症性眼疾患であるアレルギー性結膜炎では、IAPそのものは低値で健常人と特に差はなかったが、症状の増悪時に上昇し、改善により下降することが判明した。このことは、前眼部にのみ炎症を起こすような比較的軽症の炎症性眼疾患においても、IAPが眼炎症の程度を鋭敏に反映するものであることを示している。

これらのことからIAPは、ベーチェット病やサルコイドーシスを初めとするぶどう膜全体や全身に炎症の起るぶどう膜炎や、前部ぶどう膜に限局して炎症を起こす前部ぶどう膜炎ばかりでなく、炎症が前眼部に限局し、ぶどう膜炎に比べ比較的軽いと考えられるアレルギー性結膜炎のような疾患においても、臨床上有意義であり、しかも炎症症状の変化や炎症の重症度も表現できる優れた指標と考えられる。

本稿の要旨は、第43回日本臨床眼科学会にて発表した。

文 献

- 1) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎, 他: 担癌マウス血清中に発見された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. 医学のあゆみ 102: 747-749, 1977.
- 2) 菊地 秀, 平山 隆, 舘田 朗, 他: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白(IAP)の癌診断および術後経過観察への応用. 癌と化学療法 6: 289-294, 1979.
- 3) 丹野恭夫, 荒井澄夫, 滝島 任: 各種疾患における血中Immunosuppressive acidic protein (IAP)

- の測定とその意義. 日本臨床免疫学会会誌 4: 161—167, 1981.
- 4) 中西幸造, 峠 哲哉, 服部孝雄: Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) について. 臨床免疫 15: 92—99, 1983.
 - 5) 三高祥雲: 血清 Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) 値の測定の臨床的意義. 日本癌治療学会誌 20: 2135—2143, 1985.
 - 6) 難波克彦, 永井 彩, 坂本尚子, 他: ペーチェット病患者の血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP). 厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班, 昭和61年度研究業績, 95—98, 1987.
 - 7) 難波克彦, 永井 彩, 古谷和正, 他: ペーチェット病患者の血清免疫抑制酸性蛋白. 臨眼 42: 251—253, 1988.
 - 8) Yamaguchi K, Yokoyama T, Kanno C, et al: Immunosuppressive acidic protein in Behçet's disease. Am J Ophthalmol 105: 213—214, 1988.
 - 9) 松田好史, 田村啓二, 石田名香雄, 他: 癌患者血清中に存在する免疫抑制蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. 医学のあゆみ 105: 154—157, 1978.
 - 10) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. 医学のあゆみ 115: 423—433, 1980.
 - 11) Namba K: Leucocytes and Lysosomal enzymes in the patients with Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol 25: 83—93, 1981.
 - 12) 難波克彦, 増田寛次郎: ペーチェット病の眼発作予知と CRP および赤沈について. 臨眼 36: 185—188, 1982.
 - 13) 難波克彦, 沖田美智, 弓田 彰, 他: ペーチェット病の眼発作予知と血清補体価 (CH₅₀). 眼紀 34: 130—135, 1983.
-