

強直性脊椎炎に急性虹彩毛様体炎を合併した HLA-B27 陰性例

吉川 麻里, 中村 聡, 大野 重昭

横浜市立大学医学部眼科学教室

要 約

強直性脊椎炎に急性虹彩毛様体炎を合併した HLA-B 27 陰性例を経験した。症例は初診時 34 歳男性、New York 診断基準により強直性脊椎炎確定例と診断された。本症例は線維素析出を伴う急性再発性虹彩毛様体炎を合併したが、HLA 型では HLA-B 27 は陰性であった。HLA-B 27 とある種のグラム陰性桿菌の交差反応性が強直性脊椎炎の病因ではないかと論じられているが、本症例の様に HLA-B 27 陰性例も存在し、その病因の多因子性が示唆された。又、本症例の虹彩毛様体炎の臨床症状は、HLA-B 27 陽性虹彩毛様体炎に酷似しており、強直性脊椎炎に合併する虹彩毛様体炎は、HLA-B 27 の有無にかかわらず同一であると考えられた。(日眼会誌 96: 271-275, 1992)

キーワード：強直性脊椎炎，急性虹彩毛様体炎，HLA-B 27，HLA-B 27 陰性

An HLA-B 27 Negative Case of Ankylosing Spondylitis with Acute Iridocyclitis

Mari Yoshikawa, Satoshi Nakamura and Shigeaki Ohno

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

Abstract

The author experienced a 34-year-old male case of acute iridocyclitis with fibrinous exudates accompanied by ankylosing spondylitis with negative HLA-B27. Who was diagnosed definite ankylosing spondylitis by the New York criteria. The cause of ankylosing spondylitis was postulated to be a cross reaction between HLA-B27 and a certain Gram-negative bacillus. However, our case with negative HLA-B27 suggested the causes could comprise multiple factors in addition to HLA-B27. Since the clinical picture of iridocyclitis observed in our case showed no difference with those of HLA-B27 positive cases, iridocyclitis associated with ankylosing spondylitis is considered to be the same entity regardless of HLA-B27 being present or not. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 271-275, 1992)

Key words: Ankylosing spondylitis, Acute iridocyclitis, HLA-B27, HLA-B27 negative

I 緒 言

強直性脊椎炎は若い男性の脊椎をおかす慢性進行性の疾患であるが、以前より HLA-B27 との強い相関が知られており、その陽性率は 90%以上と報告されてい

る。このことから病因としての HLA-B27 に関しては様々な研究がなされており、最近では *Klebsiella pneumoniae* の様なグラム陰性桿菌と、HLA-B 27 の交差反応がその原因の一つであると考えられている¹⁾²⁾。一方、HLA-B 27 陰性の強直性脊椎炎もたしか

別刷請求先：236 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 吉川 麻里
(平成 3 年 6 月 28 日受付，平成 3 年 7 月 22 日改訂受理)

Reprint requests to: Mari Yoshikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine.

3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

(Received June 28, 1991 and accepted in revised form July 22, 1991)

に存在し、B 27 陽性例と同一の臨床像を示しながら、病因論的には異なる発症機序が想定されている。今回我々は典型的な強直性脊椎炎に伴う急性虹彩毛様体炎でありながら、HLA-B 27 陰性である症例を経験したので、ここに報告する。

II 症 例

患者：34 歳，男性

初診日：平成元年 8 月 23 日

主訴：左眼痛，左眼充血

現病歴：昭和 58 年頃より年に一回程度，左眼痛，充血出現するも放置していた。平成元年 8 月 15 日頃同様の症状出現したため近医受診し左虹彩毛様体炎の疑いにて当科受診した。

既往歴：昭和 54 年から強直性脊椎炎あり，整形外科にて治療中。尿道炎の既往はなし。

家族歴：強直性脊椎炎なし。他に特記すべきことなし。

初診時眼所見：Vd=1.0 (n.c)，Vs=0.2 (n.c)。眼位眼球運動正常，眼圧正常。右眼は水晶体面上に色素の沈着を認める以外著変なし。左眼は球結膜に中等度

の充血あり。露滴状の角膜後面沈着物を認め，前房は線維素性に著しく混濁しており温流を認めなかった。前房蓄膿はなし。瞳孔は 1 時方向の一部を除いて虹彩後癒着しており Mydrin P® 結膜下注にて散瞳しなかった。眼底は透見不能であった。

初診時整形外科所見：患者の頸椎から腰椎は完全に強直を来たしており，高度の運動障害を生じていた。患者の頸部はやや前屈位で強直しており(図 1)，可動性はなく顎を前に出せないため，細隙燈顕微鏡検査に支障をきたす状態であった。脊椎の X 線像は bamboo spine を呈し，仙腸関節には硬化像を認めた。(図 2)

経過：ステロイド剤の頻回点眼にて消炎をはかると共に，アトロピン点眼にて散瞳を試みるも虹彩後癒着ははがれず，散瞳しなかった。8 月 29 日 Bosmin® 結膜下注により散瞳したが，眼底には静脈拡張以外の所見は認めなかった。視力，炎症所見は徐々に改善し，11 月には左視力は Vs=0.5 (1.2 x-0.75 D) まで改善し，前房混濁は消失し，眼底の静脈拡張も，消失した。以後，左眼の虹彩毛様体炎の再発が認めていないが，平成 3 年 5 月に右眼の虹彩毛様体炎を生じ，治療中である。(図 3)

検査成績：表 1 に示す。HLA-B 領域は B 44, Bw 48 であり，HLA-B 27 は陰性であった。

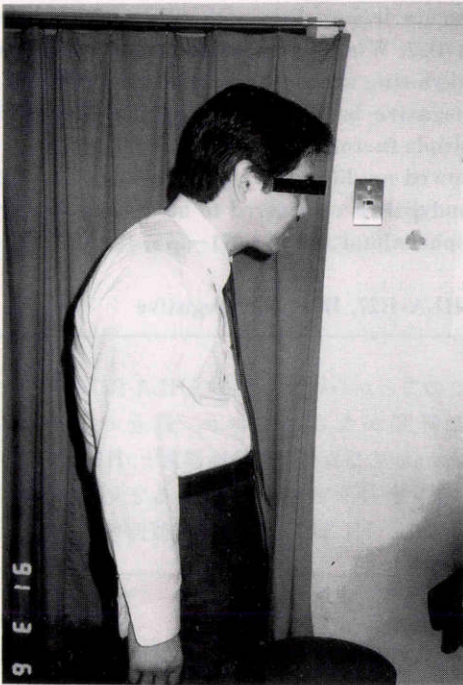


図 1 患者の脊椎は強直し，高度の運動障害をきたした。

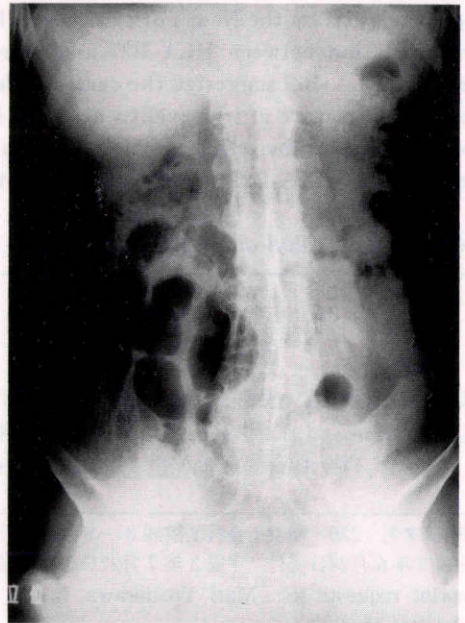


図 2 腰椎 X 線所見。いわゆる bamboo spine を呈した。

表 1 検査成績

| | |
|----------------|---|
| 白血球, 赤血球, 血小板数 | 異常なし |
| 肝機能, 腎機能 | 異常なし |
| 血清蛋白 | 7.7 g/dl |
| 血清アルブミン | 4.6 g/dl |
| 血清蛋白分画 | α_1 -グロブリン 2.5%, α_2 -グロブリン 6.4%, β -グロブリン 9.8%, γ -グロブリン 17.6%, アルブミン 63.7% |
| 免疫グロブリン値 | IgG 1220 mg/dl, IgA 208 mg/dl, IgM 199 mg/dl |
| 血清補体価 | CH 50 44.9 U/ml, C3 110 mg/dl, C4 28 mg/dl |
| 細胞性免疫 | T cell/B cell 79%/2%, OKT3 67.0%, OKT4 31.3%, OKT8 33.1%, OKT4/8 0.94 |
| RA 因子 | 陰性 |
| ASLO | 20倍 |
| 血沈 | 15 mm/1 hr, 35 mm/2 hr |
| CRP | 2.4 |
| 血清ウイルス抗体価 | 単純ヘルペスウイルス(CF)16倍, 水痘帯状ヘルペス ウイルス(CF)4倍未満, サイトメガロウイルス(CF)8倍 |
| HLA 型 | HLA-A2, Aw 33, B 44, Bw 48, DR 4, DRw 6 |

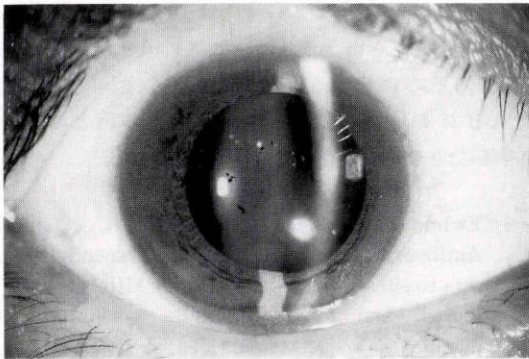


図 3 患者の前眼部(右眼). 水晶体面上に色素の沈着を認めた.

III 考 按

1. 強直性脊椎炎

強直性脊椎炎は仙腸関節及び脊椎に慢性的の炎症がおこり, 進行すると脊椎の骨性強直にいたる原因不明の慢性進行性疾患で, X 線所見上 bamboo spine を特徴とする. 80~90%が男性で 10~30 歳代で発症する. 日本人では 10,000 人に 4 人と報告されている³⁾. 診断には New York 診断基準が用いられる⁴⁾. 本症例は腰椎の運動制限があり, 腰痛の既往があり, 胸郭の拡張性の低下を来し, 仙腸関節の X 線像は Grade 4 で強直性脊椎炎確実例 (definite ankylosing spondylitis) と診

断される.

2. 強直性脊椎炎, 虹彩毛様体炎と HLA-B 27

HLA-B 27 の陽性率は日本人では 1%弱⁵⁾, 白人では約 7%⁶⁾と報告されている. また, 強直性脊椎炎患者の HLA-B 27 陽性率は, 日本人では 91.7%⁷⁾, 白人では 96%⁸⁾と報告されており, その相関性は極めて強い. 強直性脊椎炎に虹彩毛様体炎を合併する頻度は, 4~50%⁹⁾と報告されている. 非肉芽腫性急性虹彩毛様体炎患者の HLA-B 27 陽性率は, 日本人では 4~50%^{10)~12)}, 白人では 50~80%¹³⁾¹⁴⁾と報告されており, 両者の相関性も強い. 強直性脊椎炎に虹彩毛様体炎を合併する患者の HLA-B 27 陽性率は, 日本人では 75%(4 例中 3 例)¹⁵⁾, 87.5%(8 例中 7 例)¹⁶⁾, 白人では 83~100%¹⁷⁾¹⁸⁾と報告されている. New York 診断基準における definite ankylosing spondylitis のみを強直性脊椎炎として集計した場合と, probable ankylosing spondylitis もあわせて集計した場合とでは, その HLA-B 27 陽性率や虹彩毛様体炎合併率は異なる可能性があるが, それに関する報告はない. 虹彩毛様体炎を伴う強直性脊椎炎患者群の HLA-B 27 陽性率は, 虹彩毛様体炎を伴わない患者群にくらべて更に高いことも報告されている¹⁹⁾. 強直性脊椎炎と HLA-B 27 陽性率を検討する場合, 診断基準にそった正確な診断と, HLA-B 領域に B 27 以外の 2 つの抗原 (本症例では B 44 と Bw 48) がフルハウスとして証明されることの 2 点が必要である. 強直性脊椎炎に虹彩毛様

体炎を合併した症例で、HLA-B 27 陰性であったものは、日本人では西山ら¹⁶⁾が一例、吉川ら¹⁵⁾が一例、高橋ら²⁰⁾が一例報告しているが、HLA-B 領域の B 27 以外の 2 つの抗原に関する記載がなく詳細不明である。この点では本症例は HLA-B 27 が間違いなく陰性で強直性脊椎炎に急性虹彩毛様体炎を合併した第 1 例目といえる。

3. HLA-B 27 陽性虹彩毛様体炎と HLA-B 27 陰性虹彩毛様体炎の臨床像の比較

HLA-B 27 陽性虹彩毛様体炎は陰性虹彩毛様体炎に比べて、1) 男性に多い、2) 発症年齢が若い、3) 片眼性が多い、4) 再発率が高い、5) 前房蓄膿、線維素析出、虹彩後癒着が多い、6) 小さな角膜後面沈着物を認める、7) 視力予後が良い、等の特徴が報告されている¹³⁾²¹⁾。今回の症例は急性再発性虹彩毛様体炎を呈し、前房は線維素性に混濁し、小さい角膜後面沈着物を認め、虹彩後癒着を認めたが散瞳剤により散瞳し、視力予後は良好であった。本症例は HLA-B 27 陰性であったが、虹彩毛様体炎としては HLA-B 27 陽性で強直性脊椎炎に合併した虹彩毛様体炎の症状に近かった。従って、HLA-B 27 の有無よりは強直性脊椎炎合併の有無の方が虹彩毛様体炎の臨床像とより強く関連していることが考えられる。

4. HLA-B 27 と病因

強直性脊椎炎における HLA-B 27 陽性率が 90%以上と高いことから、病因としての HLA-B 27 に関して様々な研究がなされている。例えば、ある病原体の構造と HLA の構造が類似しているという分子構造類似説や、HLA 分子がある病原体のレセプターとして機能しているというレセプター説、HLA と連鎖した疾患感受性遺伝子を想定した免疫応答遺伝子説等が提唱されている²²⁾が、分子構造類似説の一つとして *Klebsiella pneumoniae* と HLA-B 27 の交差反応性が注目されている^{23)~25)}。HLA-B 27・1 抗原のアミノ酸配列が *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase のペプチドと類似しており、強直性脊椎炎患者の血清はこのペプチドに対する高い抗体価をもつことが報告されている¹⁾。HLA-B 27 と *Klebsiella* の交差反応が強直性脊椎炎の原因であるとする報告が多い中で、本症例の様に HLA-B 27 陰性であっても典型的な強直性脊椎炎+虹彩毛様体炎患者がいることは注目に値する。今後、本症例の血清中 *Klebsiella* 抗原の同定や抗 *Klebsiella* 抗体価の測定が必要であろう。

5. 本症例の検査成績に対する検討

強直性脊椎炎では血沈の亢進、CRP 陽性を認め、RA 因子は陰性であるとされており、本症例も同様であった。免疫グロブリンは IgA の上昇が報告されており、強直性脊椎炎患者では *Klebsiella* に特異的な IgA 抗体の上昇が報告されているが²⁶⁾、本症例の IgA 値は正常であった。血清補体価では C 3、C 4 の不活性化と C 4 蛋白の増加が報告されているが²⁷⁾、本症例は C 3、C 4 で正常であった。CH 50 は軽度の増加を認めた。細胞性免疫については T cell/B cell 比、リンパ球サブポピュレーションに異常を認めなかった。活動性強直性脊椎炎患者の便中に *Klebsiella* が有意に多く検出されることも報告されている²⁶⁾ので、HLA-B 27 陰性ではあるが、今後本症例でも検索する必要がある。

6. その他の HLA 型との関連

強直性脊椎炎と、HLA-A 2 の関連についても報告されているが、過去 2 年間に横浜市立大学病院眼科ぶどう膜専門外来を受診した、強直性脊椎炎に虹彩毛様体炎を伴った 7 例(本症例を含む)のうち、全員が HLA-A 2 が陽性であった。これは日本人の A 2 陽性率が約 40%であるのに比べると有意に高い。従って、今後 HLA-B 27 の他に HLA-A 2 についても病因との関連の有無につき検討を要すると思われる。

文 献

- 1) Ewing C, Ebringer R, Tribbick G, et al: Antibody activity in ankylosing spondylitis sera to sites on HLA-B27. 1. at the MHC groove region, and to a *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase reductase peptide. J Exp Med 171: 1635-1647, 1990.
- 2) Husby G, Tuchiya N, Schwimmbeck PL, et al: Cross-reactive epitope with *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in articular tissue of HLA-B27+ patient with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatism 32: 437-445, 1989.
- 3) 辻本正記: 強直性脊椎炎の頻度と診断基準について. 臨床整形外科 5: 514-519, 1970.
- 4) Moll JMH, Write V: New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 32: 354-363, 1973.
- 5) 脇坂明美, 相沢 幹, 板倉克明: 日本人 HLA 抗原の頻度分布. 日本臨床 36: 3130, 1978.
- 6) Ohno S, Kimura SJ, O'Connor GR, et al: HLA antigens and uveitis. Br J Ophthalmol 61: 62-64, 1977.
- 7) 辻本正記, 七川歎次, 白倉良太: 強直性脊椎炎と

- HL-A27. 整形外科 26: 104—108, 1975.
- 8) **Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, et al:** Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1: 904—907, 1973.
 - 9) **Duke-Elder S:** System of Ophthalmology, Vol IX, Disease of the Uveal Tract. London, Henry Kimpton, 542—545, 1971.
 - 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, 日眼会誌 83: 1875—1908, 1979.
 - 11) **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.
 - 12) **沼賀二郎, 望月 學:** 虹彩毛様体炎と免疫, あたらしい眼科 3: 1529—1534, 1986.
 - 13) **Rothova A, van Veenendaal, Linssen WG, et al:** Clinical feature of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 103: 137—145, 1987.
 - 14) **Saari KM:** Acute Anterior Uveitis, Uveitis Update. Amsterdam, Excerpta Medica, 79—85, 1984.
 - 15) **吉川昌子, 小暮美津子:** 強直性脊椎炎に合併した前部ぶどう膜炎の4症例. 臨眼 75: 60—65, 1981.
 - 16) **西山愛子, 望月 學, 南波藍子, 他:** リウマチ疾患とぶどう膜炎. 臨眼 35: 229—236, 1981.
 - 17) **Adrian B, Jonathan D, Jonathan MG, et al:** Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain, and HLA-B27. *Brit J Ophthalmol* 68: 741—745, 1984.
 - 18) **Wenk HF, Ruprecht KW:** HLA-Antigen bei Uveitis anterior, Albrecht von Graefes. *Arch Klin Ophthalmol* 215: 137—147, 1980.
 - 19) **Brewerton DA, Caffrey M, Nicholis A, et al:** Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet* 2: 994—996, 1973.
 - 20) **高橋俊博, 村瀬忠雄, 渡辺秀雄, 他:** 強直性脊椎炎に伴うぶどう膜炎の2症例. 眼臨 71: 406—409, 1977.
 - 21) **Mapstone R, Woodrow JC:** HL-A27 and acute anterior uveitis. *Brit J Ophthalmol* 59: 270—275, 1975.
 - 22) **高島 洋, 木本雅夫:** HLA と疾患感受性の相関の基盤. 臨床免疫 23: 136—146, 1991.
 - 23) **Kijlstra A, Luyendijk L, Gaag R, et al:** IgG and IgA immune response against Klebsiella pneumoniae in HLA-B27-associated anterior uveitis. *Brit J Ophthalmol* 70: 85—88, 1986.
 - 24) **Schwimbeck PL, Yu DTY, Oldstone HBA:** Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Exp Med* 166: 173—181, 1987.
 - 25) **Gross, WL, Lüdemann G, Schmidt K, et al:** Lymphocyte response to Klebsiella in ankylosing spondylitis. *European J Clin Invest* 16: 338—346, 1986.
 - 26) **Trull A, Ebringer A, Panayi G, et al:** HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 55: 74—80, 1984.
 - 27) **Sturrock RD:** Raised level of complement inactivation products in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 34: 202—203, 1975.