

ベーチェット病とインターロイキン-1 β 産生能との関連について

片山 寿夫, 立浪 和也, 石黒 真美, 窪田 靖夫

富山医科薬科大学医学部眼科学教室

要 約

ベーチェット病と炎症性サイトカインである Interleukin-1 β (IL-1 β) の産生能との関連について検討した。対象は、富山医科薬科大学附属病院眼科ぶどう膜炎外来通院中の確定診断されている21人のベーチェット病患者とした。IL-1 β 産生能は、採血後、単球を lipopolysaccharide (LPS) で刺激し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した。IL-1 β 産生能と眼病型、罹患期間、各症例、human leukocyte associated antigen (HLA) -B 51 との関連を検討した。その結果、網膜ぶどう膜炎型は、健常人、虹彩毛様体炎型、眼症を欠く不全例と比較し有意 ($p < 0.001$) に IL-1 β 産生能は亢進した。網膜ぶどう膜炎型におい

て、IL-1 β 産生能は発作期において寛解期より全例に亢進していた。罹患期間や症例別の検討では、IL-1 β は活動性の程度と関連すると考えた。HLA-B 51の有無とIL-1 β 産生能には関連を認めなかった。以上から、ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎型発作期と末梢血単球からのIL-1 β 産生能とに有意な関連があると考えられた。(日眼会誌 98:197-201, 1994)

キーワード：ベーチェット病, インターロイキン1 β , 単球, 網膜ぶどう膜炎型発作, リポポリサッカライド

The Relation between Behçet's Disease and Interleukin-1 β Production

Toshio Katayama, Kazuya Tachinami, Mami Ishiguro and Yasuo Kubota

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Abstract

Interleukin-1 β (IL-1 β) is an inflammatory cytokin. We measured its production in 21 Behçet's disease patients, 4 healthy controls, and 4 sarcoidosis patients, by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) after stimulation with lipopolysaccharide from peripheral blood monocytes. IL-1 β production of the posterior segment type was significantly greater ($p < 0.001$) than in healthy controls, sarcoidosis patients, and anterior segment type. In all posterior segment type cases, IL-1 β

production in the active period was greater than in the remission period. IL-1 β production is considered to be related to posterior segment type attacks of Behçet's disease. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:197-201, 1994)

Key words: Behçet's disease, Interleukin-1 β , Monocyte, Posterior segment type, Lipopolysaccharide

I 緒 言

インターロイキン-1 (IL-1) は、細菌、ウイルス、菌体毒素 (lipopolysaccharide: LPS)、菌体外毒素、補体などの刺激によりリンパ球やマクロファージなどで産生される炎症性サイトカインである¹⁾²⁾。その生物活性は、血清 C-reactive protein (CRP) の陽性化作用、赤沈亢進作

用、血管透過性亢進作用などである²⁾³⁾。ベーチェット病は、細菌感染特に連鎖球菌との関連が示唆されており⁴⁾、また IL-1 の生物活性から考慮しても、IL-1 とベーチェット病との関連は重要であると考えられる。そこでベーチェット病眼発作と IL-1 β 産生能との関連について検討した。

別刷請求先：930-01 富山県富山市杉谷 2630 富山医科薬科大学医学部眼科学教室 片山 寿夫

(平成5年3月31日受付, 平成5年8月23日改訂受理)

Reprint requests to: Toshio Katayama, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama-ken 930-01, Japan

(Received March 31, 1993 and accepted in revised form August 23, 1993)

II 実験方法

1. 対象

対象は、富山医科薬科大学眼科ぶどう膜炎外来通院中の患者で、厚生省診断基準により診断されているベーチェット病患者21人とした。年齢は17~64歳（平均年齢±標準偏差，48.6±11.3）で、男性13人，女性8人であった。病型は、完全型7例，不全型14例であった。眼病型は、網膜ぶどう膜炎型11例，虹彩毛様体炎型2例，眼症を欠く不全型4例であった。なお今回，網脈絡膜の萎縮が強く，過去10年間に発作のない4症例を末期型として扱った。HLAは，B51陽性が7例，陰性が7例であった。また対照は，健康人10人（平均年齢±標準偏差，52.4±13.8）と点眼のみで加療されているサイコイドーシス患者4人（平均年齢±標準偏差，45.7±17.5）とした。

2. 実験方法

発作期は，眼発作出現後1週間以内とし，寛解期は，発作後1か月以降とした。IL-1 β の測定は，それぞれの患者に発作期と寛解期に数回に分けて採血し，遠心分離後単球を 1×10^6 /mlに調整し，LPSを10 μ g加え，5% CO₂下，37°C 24時間インキュベートした。上清を採取し，ヒトIL-1 β 測定用キット（Cistron, USA）を使用しELISA法にて測定した。

ベーチェット病のIL-1 β 産生能と，眼病型，発作期と寛解期，罹患期間，HLA型，症例別経時的変化について関連を検討した。

測定値は，平均値±標準偏差で表し，有意差検定は，Studentのt検定によった。p<0.05以下を有意とした。

III 結果

1. ベーチェット病のIL-1 β 産生能

IL-1 β 産生能は，ベーチェット病では3,861±2,462 pg/mlであり，健康人では1,876±1,329 pg/ml，サルコイドーシスでは2,065±1,164 pg/mlであった。ベーチェット病では，健康人やサルコイドーシスと比較し，有意(p<0.05)にIL-1 β 産生能が亢進していた(図1)。

2. 眼病型別IL-1 β 産生能

様々な時期での測定では，虹彩毛様体炎型では1,933±700 pg/ml(3検体)，末期型では2,288±1,072 pg/ml(5検体)，眼発作の未出現例では3,030±939 pg/ml(4検体)，網膜ぶどう膜炎型では4,608±2,750 pg/ml(19検体)であった。網膜ぶどう膜炎型は，健康人，虹彩毛様体炎型や末期型に比較し有意(p<0.01)にIL-1 β 産生能が亢進していた(図2)。

3. 網膜ぶどう膜炎型発作期と寛解期のIL-1 β 産生能

網膜ぶどう膜炎型における発作期では，6,871±2,105 pg/ml(9検体)であり，寛解期では2,612±1,262 pg/ml

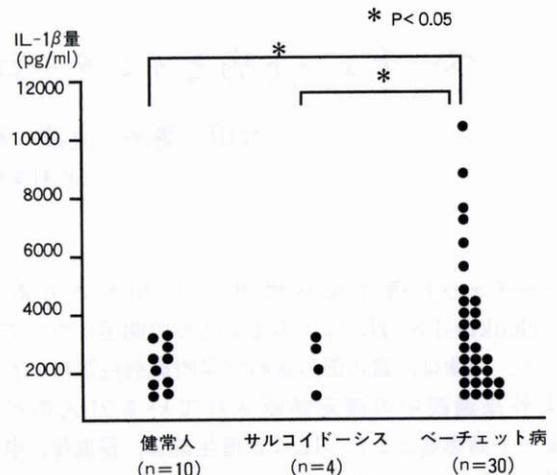


図1 健康人，サルコイドーシス，ベーチェット病のIL-1 β 産生能。

ベーチェット病は，健康人やサルコイドーシスと比較し有意(p<0.05)にIL-1 β 産生能が亢進していた。

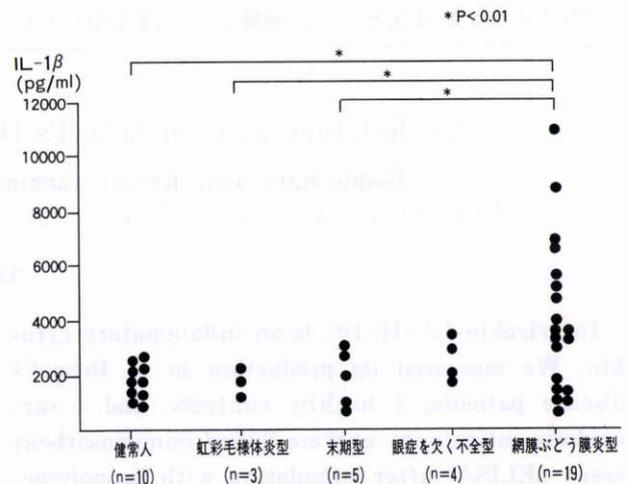


図2 ベーチェット病眼病型別のIL-1 β 産生能。網膜ぶどう膜炎型は，虹彩毛様体炎型や末期型に比較し有意(p<0.01)にIL-1 β 産生能の亢進を認めた。

(10検体)であった。網膜ぶどう膜炎型眼発作時は，寛解期に比較し有意(p<0.001)にIL-1 β 産生能が亢進していた(図3)。

また，同一症例での発作期と寛解期の両方にIL-1 β 産生能の測定し得た8症例は，全例に発作期に寛解期より高値となった(図4)。

4. 罹患期間とIL-1 β 産生能

罹患期間とIL-1 β 産生能との関連を検討するため，網膜ぶどう膜炎型ベーチェット病の罹患期間を5年以内，6~10年以内，11年以上に分け検討した。発作期では，5年以内の例では8,020±2,365 pg/ml，6~10年の例では6,230±1,593 pg/ml，11年以上の例では4,180 pg/mlとなった。寛解期では5年以内の例では2,990±1,308 pg/ml，6~10年の例では2,640±1,239 pg/ml，

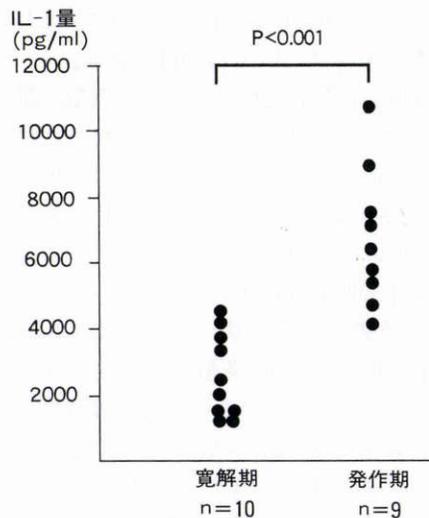


図3 網膜ぶどう膜炎型発作期と寛解期におけるIL-1β産生能。
発作期は、寛解期に比較し有意 ($p < 0.001$) にIL-1β産生能の亢進を認める。発作期は全例に4,000 pg/ml以上となった。

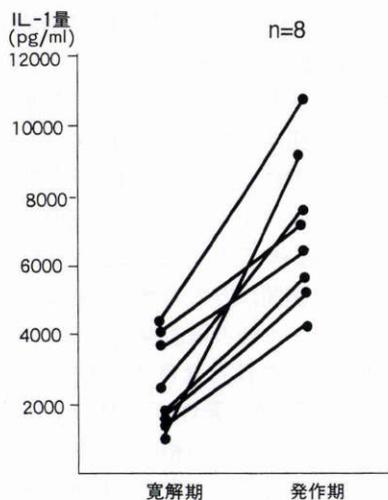


図4 網膜ぶどう膜炎型同一症例の検討。
同一症例では、全例に発作期に寛解期より高値となった。

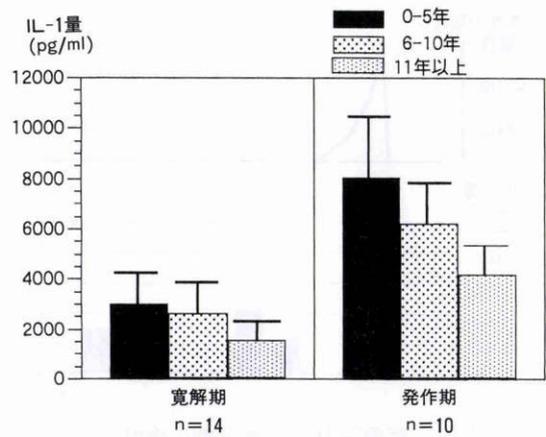


図5 罹患期間とIL-1β産生能。
罹患期間が短いほど、IL-1β産生能が亢進する傾向を認めた。

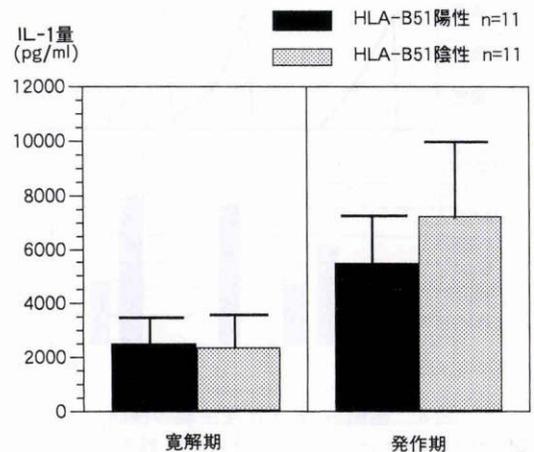


図6 Human leukocyte associated antigen (HLA)-B 51 とIL-1β産生能。
HLA-B 51 の陽性例と陰性例とに、発作期、寛解期とも有意差は認めなかった。

11年以上の例では $1,550 \pm 440$ pg/ml となった(図5)。統計的有意差はないが、罹患期間が短いほどIL-1β産生能が亢進する傾向を認めた。

5. HLA とIL-1β産生能

HLA-B 51 の陽性例と陰性例において、IL-1β産生能の変化について検討した。発作期では、HLA-B 51 陽性例は $5,472 \pm 1,611$ pg/ml であり、陰性例は $7,220 \pm 2,644$ pg/ml であり、有意差はなかった。寛解期では、HLA-B 51 陽性例は $2,520 \pm 925$ pg/ml であり、陰性例は $2,349 \pm 1,209$ pg/ml であり、有意差はなかった(図6)。

HLA-B 51 とIL-1β産生能の関連は認めなかった。

6. 症例別検討

症例1は46歳男性で、完全型ベーチェット病であり、

罹患期間5年である。網膜ぶどう膜炎型発作時のIL-1β産生能は9,120 pg/ml であり、2週後には2,320 pg/ml、3週後には4,200 pg/ml、7週後には2,920 pg/ml となった(図7)。

症例2は17歳男性で、不全型ベーチェット病であり、罹病期間は4年でシクロスポリン®療法でも難治の重症な後極型発作を繰り返す症例である。網膜ぶどう膜炎型発作後、2週後には7,280 pg/ml であり、3週後には4,440 pg/ml となった。最初の発作5週後の発作再発時は10,400 pg/ml となり、8週後の再々発作時は10,800 pg/ml となり、9週目には4,500 pg/ml となった(図8)。

この2症例では、明らかに網膜ぶどう膜炎発作との関連が示唆された。採血は、最低1週間以上の間隔でしか行わなかったが、眼発作後1週間でIL-1β産生能は低下した。

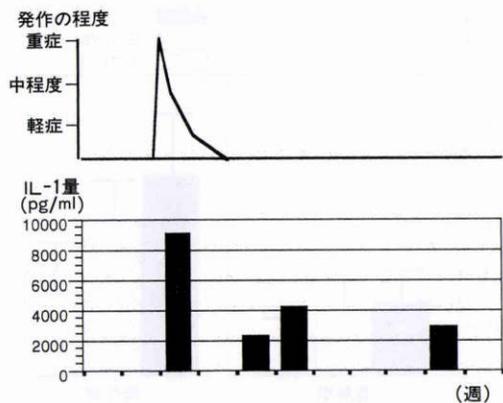


図7 症例別 IL-1 β 産生能の検討。

46歳男性。網膜ぶどう膜炎型発作2週間後には IL-1 β 産生能は正常となった。

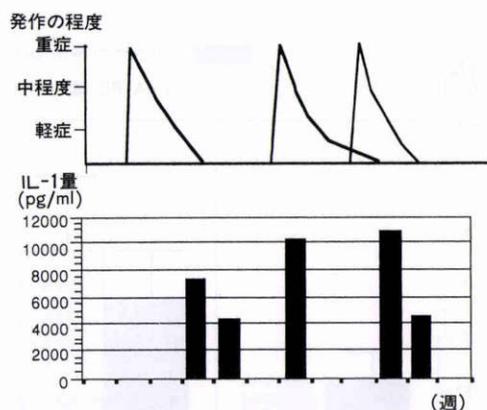


図8 症例別 IL-1 β 産生能の検討。

17歳男性。シクロスポリン[®]療法にも難治な症例であるが、網膜ぶどう膜炎型発作に一致し 10,000 pg/ml を越える IL-1 β 産生能の亢進を認めた。

IV 考 按

IL-1 は、種々の炎症、特に急性期反応における生体反応を引き起こす重要なメディエーターである。IL-1 の産生は一定の刺激がないと産生されないが、細菌やウイルス、LPS、菌体外毒素、活性化補体などの刺激により、単球やマクロファージを主として T 細胞、B 細胞、好中球、血管内皮細胞、線維芽細胞などで産生される¹⁾²⁾。

IL-1 の炎症時における生物学的活性は、白血球誘導作用、プロスタグランジン (PG) 誘導による発熱作用、血管内皮細胞からの PG 産生作用、抗凝固作用抑制作用 (凝固促進作用)、肝臓からの CRP やフィブリノーゲンなどの急性期蛋白の合成を誘導する²⁾³⁾。

ベーチェット病の発症原因として、遺伝性素因と細菌感染が最も疑われているが⁴⁾、これらの生物活性を有する IL-1 との関連の報告は少ない。そこで今回、ベーチェット病患者の特に眼発作期と寛解期の単球を採取し LPS で刺激し、産生された IL-1 β の測定を試みた。IL-1 の α と β は、同一のレセプターに作用すると考えられて

いる⁵⁾。なお、今回使用した Cistron 社製の ELISA Kit の IL-1 β の測定限界は、15.6 pg/ml である。

今回の結果は、虹彩毛様体炎型、末期型、眼症を欠く不全型例においては有意な亢進を示さなかったが、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎型発作期には末梢血単球からの IL-1 β 産生能が亢進していることが示された。そして、我々が使用した一定方法での IL-1 β 産生能測定法で健常人では 1,800 pg/ml 前後であったが、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎型発作期には全例に 4,000 pg/ml 以上となり、網膜ぶどう膜炎型寛解期には全例に 4,500 pg/ml 以下となった。このことは IL-1 β 産生能が 4,000 pg/ml 以上になると網膜ぶどう膜炎型発作が起こり得る可能性が示唆された。また、IL-1 β 産生能が 10,000 pg/ml を越えた症例は、全例が激しい網膜ぶどう膜炎型の発作であった。

IL-1 β 産生能が網膜ぶどう膜炎型発作時に亢進し、他の型では亢進しないことや激しい発作例に IL-1 β 産生能が亢進することから、IL-1 β 産生能はベーチェット病の活動性と関連すると考えられた。

今回の検討は、末梢血の単球を LPS で刺激し、産生された IL-1 β を測定している。ベーチェット病患者では IL-1 β 産生能の亢進していることは、末梢血中に活性化された単球が多く出現しているためと考えられる。

個々の症例別検討において、IL-1 β 産生能は 1 週間以内の期間で変動した。1 回の発作後、正常範囲内となるまでには 2 週間かかるようである。発作期の IL-1 β 産生能は、発症後 1 週間以内での検討が必要である。

また、ベーチェット病の罹患期間を 5 年以内、6~10 年、11 年以上と分けて IL-1 β 産生能を検討し、罹患が短いほど網膜ぶどう膜炎型発作期の IL-1 β 産生能が亢進する傾向を認めた。年齢との相関を検討したが有意差はなく、むしろ罹患期間よりも発作の程度と関与すると考えられた。

HLA-B51 を有する群と有さない群では、IL-1 β 産生能には有意差はなかった。ベーチェット病患者の末梢血単球からの IL-1 β 産生能に、遺伝性素因は関与しないと考えられた。

IL-1 β 産生能と治療との関連では、網膜ぶどう膜炎型の 11 例中 7 例にシクロスポリン治療を、4 例にコルヒチン治療を受けていた。シクロスポリン治療例の IL-1 β 産生能は、活動性病変を有するため全例に 4,500 pg/ml 以上の高値であり、コルヒチン治療の 4 例中 2 例が 4,500 pg/ml 以上であった。シクロスポリンと IL-1 β 産生能の関連は症例別に長期の検討が必要であり、今後の課題である。

IL-1 β は、活性化補体、LPS、菌体外毒素、ウイルスなどの種々の刺激により産生される。健常人では、流血中の IL-1 β は極く微量であり、正常の単球は LPS などの刺激をうけると IL-1 β を産生することは知られてい

る¹⁾²⁾。今回、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎型発作を起こす状態では単球からのIL-1 β 産生能は、健常人より数倍に亢進していることが示された。IL-1 β にはCRPやフィブリノーゲンなど急性期蛋白の合成、抗凝固作用、PG産生作用がある。炎症時には、IL-1 β とTNFとほぼ同様の生物活性を有し⁶⁾、ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎型発作時には単球からのTNF産生能の亢進すること⁷⁾や、流血中の血小板活性化因子濃度が上昇することが報告されている⁸⁾。そして、動物実験で硝子体内にIL-1 β を注射することにより眼内炎症を惹起した報告もある⁹⁾。ベーチェット病眼発作時には様々なメディエーターが活性化され複雑に作用し、炎症像を形成していると思われる。

単球からのIL-1 β 産生能を亢進させる機序は不明であるが、最終的にベーチェット病の臨床像形成の一部にはIL-1 β が関与していると考えられた。

文 献

- 1) **Dinarello CA**: Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 6: 51-95, 1984.
- 2) **Durum SK, Schmidt JA, Oppenheim JJ**: Interleukin 1: An immunological perspective. *Ann Rev Immunol* 3: 263-287, 1985.
- 3) **Oppenheim JJ, Elizabeth JK, Matsushita K, Durum SK**: There is more than one interleukin 1. *Immunol Today* 7: 45-56, 1986.
- 4) 難波克彦: ベーチェットの抗溶連菌抗体価. *日眼会誌* 92: 269-273, 1988.
- 5) **Dower SK, Kronheim SR, Hopp TP, Cantrell M, Deeley M, Gills S, et al**: The cell surface receptors for interleukin-1 α and interleukin-1 β are identical. *Nature* 324: 266-268, 1986.
- 6) **Rampart M, Fiers W, de Smet W, Herman AG**: Different pro-inflammatory profiles of interleukin 1(IL 1) and tumor necrosis factor (TNF) in an *in vivo* model of inflammation. *Agent Actions* 26: 186-188, 1989.
- 7) 中村 聡, 杉田美由紀, 田中俊一, 大野重昭: ベーチェット病患者における末梢血単球の *in vivo* tumor necrosis factor-alpha 産生能. *日眼会誌* 96: 1282-1285, 1992.
- 8) 立浪和也, 片山寿夫, 石黒真美, 新田耕治, 窪田靖夫: ベーチェット病と血小板活性化因子の関連. *眼紀* 43: 1122-1127, 1992.
- 9) 片山寿夫: インターロイキン1による眼内炎症の作用について. *日眼会誌* 95: 635-643, 1991.