

らいのぶどう膜炎とHLA

上甲 覚¹⁾, 沼賀 二郎²⁾, 藤野雄次郎²⁾, 増田寛次郎²⁾, 平田 蘭子³⁾, 前田 平生³⁾¹⁾国立療養所多磨全生園眼科, ²⁾東京大学医学部眼科学教室, ³⁾埼玉医科大学総合医療センター輸血部

要 約

らい患者におけるぶどう膜炎の発症に対する human leukocyte antigen (HLA) の関与を検討した。対象は、らい患者 85 例、対照群として正常健康人 138 例を用いた。患者群の内訳は、ぶどう膜炎の既往のある者 44 例、ぶどう膜炎の既往のない者 41 例である。HLA-A, -B, -C, -DR, DQ 抗原の検索は、対象者の末梢血リンパ球を用い補体依存性リンパ球細胞障害試験により行った。その結果、HLA-DR 2 抗原頻度は患者群全体で 85 例中 59 例 (69.4%)、ぶどう膜炎のある群で 44 例中 35 例 (79.5%)、対照群で 138 例中 49 例 (35.5%) であった。患者群全体

(オッズ比=4.1, $P<0.0001$) とぶどう膜炎のある群 (オッズ比=7.1, $P<0.00005$) で HLA-DR 2 が対照群に比べて統計学的に有意に増加し、DR 2 との相関はぶどう膜炎のある群が最も強かった。一方、HLA-DR 53 は患者群全体 (43.5%)、ぶどう膜炎のある群 (36.4%) で、対照群 (69.9%) に比べて有意に低下していた。らい患者におけるぶどう膜炎の感受性因子として、HLA-DR 2 が考えられた。(日眼会誌 99: 1181-1185, 1995)

キーワード：らい、ぶどう膜炎、HLA 抗原、HLA-DR 2

HLA and Uveitis in Leprosy

Satoru Joko¹⁾, Jiro Numaga²⁾, Yujiro Fujino²⁾,
Kanjiro Masuda²⁾, Ranko Hirata³⁾ and Hiroo Maeda³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, National Leprosarium, Tama-Zensho-En²⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine³⁾Blood Transfusion Service, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Abstract

In order to investigate the role of immunogenetic factors in the pathogenesis of uveitis in leprosy, human leukocyte antigens (HLA) were analyzed among leprotics with and without uveitis. The subjects were 85 Japanese leprosy patients, 44 with uveitis and 41 without uveitis. Controls were 138 healthy subjects. A modified two-stage complement dependent microcytotoxicity test was used for typing HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. The occurrence of HLA-DR2 antigen was significantly increased in the patients as a whole (69.4%), and in the patients with uveitis (79.5%) as compared with the control subjects (35.5%). The association with DR2 was even stronger in the patients with uveitis

(odds ratio=7.1, $P<0.00005$) than in the patients as a whole (odds ratio=4.1, $P<0.0001$). On the other hand, HLA-DR53 antigen was significantly decreased in the patients as a whole (43.5%) and in the patients with uveitis (36.4%) as compared with the control subjects (69.6%). No significant difference in the distribution of HLA antigens was observed in the patients without uveitis. Our results suggest that HLA-DR2 contributes to the susceptibility to uveitis in Japanese leprosy patients. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 1181-1185, 1995)

Key words: Leprosy, Uveitis, HLA antigens, HLA-DR2

I 緒 言

らいはらい菌による慢性の感染症で、有効な化学療法

が開発されるまでは眼合併症の発症率が非常に高い疾患であった¹⁾²⁾。化学療法が進歩した現在、発病後間もない患者はほとんど後遺症を残さず治癒するが、ぶどう膜炎

別刷請求先：189 東京都東村山市青葉町 4-1-1 国立療養所多磨全生園眼科 上甲 覚

(平成7年3月16日受付,平成7年7月3日改訂受理)

Reprint requests to: Satoru Joko, M.D. Department of Ophthalmology, National Leprosarium, Tama-Zensho-En, 4-1-1 Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189, Japan

(Received March 16, 1995 and accepted in revised form July 3, 1995)

は眼合併症の一つとして発症し再発を繰り返す、重篤な視力障害を起こすことがある³⁾⁴⁾。また、ぶどう膜炎は臨床的な寛解状態にあると考えられる患者においても発症をみる。しかし、なぜぶどう膜炎が発症し再発を繰り返すことがあるのか、その機序は明確ではない⁴⁾。

これまでに、らいでは発病の感受性因子として human leukocyte antigen (HLA)-DR 2, DQ 1 が関連するとの報告⁵⁾があり、現在では DNA レベルでの検索がなされている⁶⁾。我々は今までに強直性脊椎炎にみられるぶどう膜炎と HLA-DR 8.1 が強い相関を示すことを見出し報告⁷⁾した。このように、一疾患に合併するぶどう膜炎に HLA が関連することが判明した。そこで今回、我々はらい患者におけるぶどう膜炎の発症に対する HLA の関与を検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対 象

臨床および組織学的所見かららいと診断され、国立療養所多磨全生園眼科外来を受診したらい患者 85 例を対象とした。患者の内訳は、ぶどう膜炎の既往がある者は 44 例(男性 25 例, 女性 19 例), ぶどう膜炎の既往のない者は 41 例(男性 23 例, 女性 18 例)で、年齢はそれぞれ 68.1 ± 9.0 歳(平均値 \pm 標準偏差), 67.8 ± 8.5 歳であった。らい発症年齢は、ぶどう膜炎の既往がある者では 16.4 ± 5.7 歳, 既往のない者では 16.8 ± 7.2 歳であった。1994 年 2 月から同年 12 月の採血時において、ぶどう膜炎の既往がある群で炎症を認めた者は 21 例であった。採血時に炎症を認めなかった 23 例のぶどう膜炎の既往は、角膜後面沈着物や周辺虹彩前癒着または虹彩後癒着がみられること、虹彩真珠と呼ばれる結節が虹彩および隅角に種々の程度でみられること、過去のカルテにぶどう膜炎の既往が記載されていることで判断した(図 1~4)。ぶどう膜炎は、肉芽腫性または非肉芽腫性の炎症を伴う虹彩毛様体炎を主とし、後極部に炎症性の病変を伴う症

例はほとんどなかった。ぶどう膜炎の発症年齢は、詳細な病歴が得られず、特定できなかった。なお、サルコイドーシス、糖尿病性虹彩炎など、他のぶどう膜炎と診断できた患者は除外した。らいの病型分類では、眼合併症の多いらい腫型は 58 例で、非らい腫型は 27 例であった。HLA 検

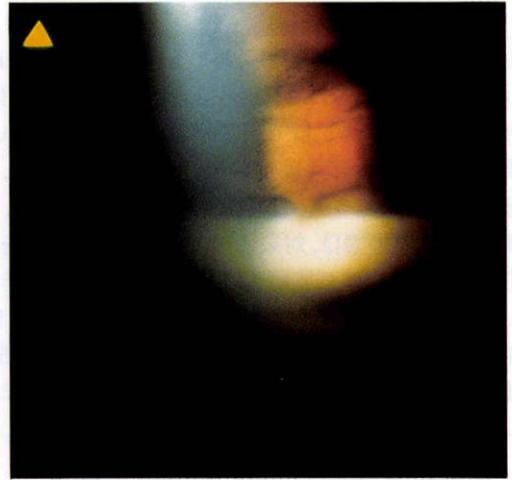


図 2 周辺虹彩前癒着の所見。



図 3 虹彩後癒着の所見。

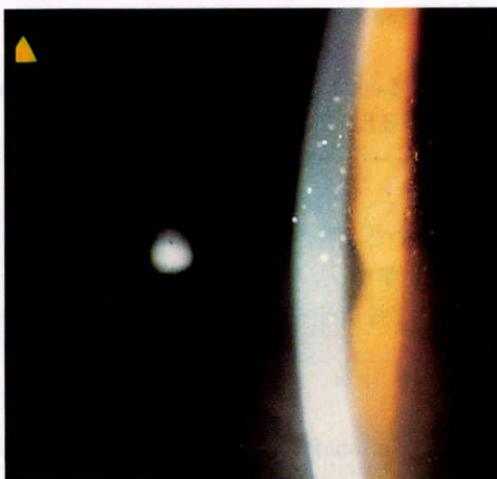


図 1 角膜後面沈着物の所見。

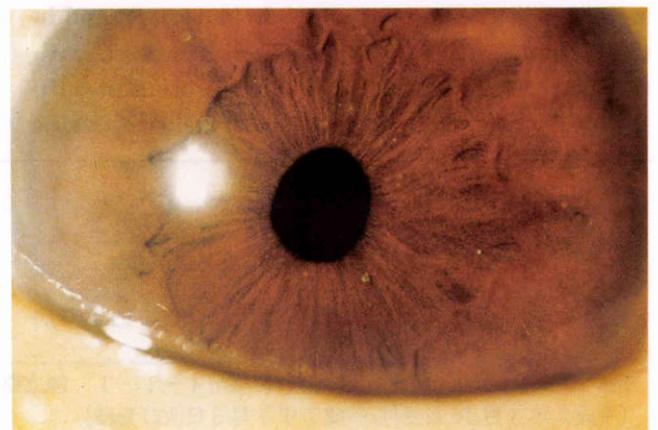


図 4 虹彩真珠の所見。

表1 らい患者と対照群の human leukocyte antigen (HLA)-DR, DQ 抗原頻度

抗原	患者群	ぶどう膜炎あり	ぶどう膜炎なし	対照群
	n=85 n(%)	n=44 n(%)	n=41 n(%)	n=138 n(%)
DR 1	12(14.1)	2(4.5)	10(24.4)	11(8.0)
DR 2	59(69.4)#1	35(79.5)#2	24(58.5)	49(35.5)
DR 4	24(28.2)	7(15.9)	17(41.5)	58(42.0)
DR 6	23(27.1)	16(36.4)	7(17.1)	43(31.2)
DR 7	1(1.2)	0(0)	1(2.4)	1(0.7)
DR 8	6(7.1)	3(6.8)	3(7.3)	30(21.7)
DR 9	13(15.3)	9(20.5)	4(9.8)	44(31.9)
DR 10	0(0)	0(0)	0(0)	2(1.4)
DR 11	4(4.7)	3(6.8)	1(2.4)	3(2.2)
DR 12	6(7.1)	0(0)	6(14.6)	10(7.2)
DR 13	11(12.9)	8(18.2)	3(7.3)	22(15.9)
DR 14	10(11.8)	6(13.6)	4(9.8)	13(9.4)
DR 52	31(36.5)	17(38.6)	14(34.1)	57(41.3)
DR 53	37(43.5)#3	16(36.4)#4	21(51.2)	96(69.6)
DQ 1	75(88.2)	41(93.2)	34(82.9)	96(69.6)
DQ 2	1(1.2)	0(0)	1(2.4)	1(0.7)
DQ 3	40(47.1)	20(45.5)	20(48.8)	82(59.4)
DQ 4	10(11.8)	3(6.8)	7(17.1)	43(31.2)
DQ 7	19(22.4)	11(25.0)	8(19.5)	26(18.8)

#1: $P < 0.0001$, χ^2 値=24.2, オッズ比=4.1(患者群と対照群間)

#2: $P < 0.00005$, χ^2 値=26.0, オッズ比=7.1(ぶどう膜炎ありと対照群間)

#3: $P < 0.01$, χ^2 値=14.8, オッズ比=0.34(患者群と対照群間)

#4: $P < 0.01$, χ^2 値=15.5, オッズ比=0.25(ぶどう膜炎ありと対照群間)

査の正常対照として、健康成人 138 例を用いた。

2. 方法

1) HLA の血清学的タイピング

85 例のらい患者と、138 例の健康成人の末梢血リンパ球を用い補体依存性リンパ球細胞障害試験を施行し⁸⁾、HLA-A, -B, -C, -DR, DQ 抗原の検索を行った。

2) 統計解析

二群間の比較を行うための統計学的検討は、 χ^2 検定を行い、期待値が 5 以下の場合には Fisher の直接確率法を用いた。そして、相関の有意性を判定するために P 値は Bonferoni の補正を行い、得られた corrected P(Pc) 値が 5% 未満を統計学的に有意差ありとした⁹⁾¹⁰⁾。また、HLA との相関の強さを示す指標としてオッズ比を用いた。

III 結果

HLA クラス I の抗原頻度には、患者群と対照群間で有意な差はなかった。

クラス II では HLA-DR 2 に有意な差を認め、患者群全体では 85 例中 59 例(69.4%)、対照群は 138 例中 49 例(35.5%)でオッズ比 4.1 であった。ぶどう膜炎の有無でみると、ぶどう膜炎のある群と対照群との間にも有意差を認め、ぶどう膜炎ありが 44 例中 35 例(79.5%)でオッズ比 7.1 であった(表 1)。一方、HLA-DR 53 は対照群との間で患者群全体およびぶどう膜炎のある群に有意

な低下を認めた(表 1)。

病型でみると、HLA-DR 2 は対照群との比較においてらい腫型で有意な増加を認めたが、DR 53 はらい腫型において有意な低下を認めた(表 2)。ぶどう膜炎の有無でみると、らい腫型のぶどう膜炎のある群と対照群との間にも HLA-DR 2, DR 53 は有意な差を認めた(表 3)。非らい腫型では HLA の抗原頻度に有意な差を認めるものはなかった(表 2, 3)。

IV 考 按

らいは、らい菌という単一病原菌によって発症する疾患でありながら、個体の抵抗力の差などにより異なる病型を示す特徴がある。らいの病型分類としては、1953 年における第 6 回国際らい会議でのマドリッド分類がある。それによると、類結核型、らい腫型、境界群、非定型群の 2 型、2 群に分類される。現在は、上記境界群をさらに 3 型に分け、未定型群を除いた Ridley & Jopling¹¹⁾ による 5 型の分類が広く用いられている。日本人ではらい腫型が多く、今回検討した患者でも 85 例中 58 例(68.2%)はらい腫型であった。

これまでに、らいと HLA の相関についてはいくつかの報告がある。1990 年に Todd ら⁵⁾は、過去に報告のあった十数か国のらい患者の HLA の血清学的なタイピングの結果を統計学的にまとめ、らい腫型、類結核型、らい全体で HLA-DR 2 と DQ 1 に相関のあることを報告した。

表2 病型別 HLA-DR, DQ 抗原頻度

抗原	らい腫型	非らい腫型	対 照 群
	n=58 n(%)	n=27 n(%)	n=138 n(%)
DR 1	8(13.8)	4(14.8)	11(8.0)
DR 2	40(69.0)#1	19(70.4)	49(35.5)
DR 4	13(22.4)	11(40.7)	58(42.0)
DR 6	15(25.9)	8(29.6)	43(31.2)
DR 7	1(1.7)	0(0)	1(0.7)
DR 8	5(8.6)	1(3.7)	30(21.7)
DR 9	10(17.2)	3(11.1)	44(31.9)
DR 10	0(0)	0(0)	2(1.4)
DR 11	4(6.9)	0(0)	3(2.2)
DR 12	3(5.2)	3(11.1)	10(7.2)
DR 13	8(13.8)	3(11.1)	22(15.9)
DR 14	6(10.3)	4(14.8)	13(9.4)
DR 52	20(34.5)	11(40.7)	57(41.3)
DR 53	24(41.4)#2	13(48.1)	96(69.6)
DQ 1	52(89.7)	23(85.2)	96(69.6)
DQ 2	1(1.7)	0(0)	1(0.7)
DQ 3	26(44.8)	14(51.9)	82(59.4)
DQ 4	6(10.2)	4(14.8)	43(31.2)
DQ 7	15(25.9)	4(14.8)	26(18.8)

#1: $P < 0.005$, χ^2 値=18.4, オッズ比=4.0(らい腫型と対照群間)

#2: $P < 0.05$, χ^2 値=13.7, オッズ比=0.31(らい腫型と対照群間)

また, Miyanaga ら¹²⁾の報告で類結核型においても同様な結果が得られている。我々の結果でも, 患者群全体およびらい腫型で DR 2 は対照群に比べて有意な増加を認めたことから, 人種を越えて DR 2 は本疾患の発症に関与している可能性が強く示唆された。逆に, HLA-DR 53 はらい腫型, らい全体で負の相関を示しており, DR 53 は本疾患の発症に対する抵抗因子の可能性がある。今回の検討では, HLA-DQ 1 は患者群で約 90% に認められたが, 対照群も約 70% と高頻度であるため有意差はなかった。しかし, 今後さらに症例を増やし検討する必要がある。

ぶどう膜炎を含む眼合併症に関して, らい腫型は他の病型に比べてその頻度また重症度も高く, 眼科的にはらい腫型以外の病型を一括して非らい腫型とした分類を用いた報告¹³⁾もみられる。今回の症例でも, らい腫型と非らい腫型に分けて検討してみると, らい腫型では 58 例中 40 例(69.0%)にぶどう膜炎の既往があり, 非らい腫型 27 例中 4 例(14.8%)のみしかぶどう膜炎の既往がなかった。

た。

今回, 患者群全体およびらい腫型において, ぶどう膜炎の有無で検討した結果, ともにぶどう膜炎を有する群は対照群に比べて HLA-DR 2 が強い相関を示した。そして, オッズ比をみると, ぶどう膜炎を有する群は患者群全体およびらい腫型より HLA-DR 2 との関連が強いことがわかった。また, 非らい腫型の場合, ぶどう膜炎の群は 4 例とも DR 2 を有しており, DR 2 はらいにおけるぶどう膜炎の感受性因子の一つである可能性が示唆された。一方, HLA-DR 53 を患者群全体およびらい腫型でみた場合, ぶどう膜炎を有する群は対照群と比較して負の相関を示した。そして, オッズ比をみると, ぶどう膜炎を有する群は患者群全体およびらい腫型より HLA-DR 53 との負の相関が強いことがわかった。また, 非らい腫型の場合, ぶどう膜炎の群は 4 例とも HLA-DR 53 がなく, DR 53 はらいにおけるぶどう膜炎発症の抵抗因子の一つである可能性が示唆された。DR 53 は DR 4, 7, 9 に連鎖する DRB 4 遺伝子産物である。HLA-DR 7 は日本人ではほとんどみられないため, DR 53 の有意な低下は DR 4, 9 の減少に関連している可能性も考えられる。そして, DR 9 の頻度はぶどう膜炎の有無に関係なく, 対照群に比べて有意差はないものの減少しており, DR 4 はぶどう膜炎のない群と対照群で約 40% と頻度は変わらず, ぶどう膜炎を有する群では 16% と減少していた。それ故, ぶどう膜炎の発症には DR 4 も抵抗性に働いているのかも知れない。HLA-DR 4 に関しては, さらに症例を増やし検討する必要がある。

ぶどう膜炎の発症には, 皮膚塗抹標本でらい菌陽性が証明される菌陽性期では二つの機序が考えられている。一つは, らい菌が虹彩や毛様体へ侵入し増殖を起こす過程で起こる炎症であり, もう一つは, らい菌由来の抗原とそれに対する抗体が免疫複合体を形成し, 補体が結合して起こる III 型アレルギー反応(II 型らい反応)による炎症である²⁾¹⁴⁾。

ぶどう膜炎の合併が多いらい腫型では, らい菌に対する細胞性免疫は抑制され, 液性免疫の亢進が明らかにされている。Anderson ら¹⁵⁾は HLA-DR 2 分子の B 3 鎖の第三超可変領域と, らい菌由来の 65 kD 蛋白質中の T リンパ球が認識する抗原決定基の一つはアミノ酸配列が類似していると報告している。そのため, T リンパ球へ抗

表3 病型, ぶどう膜炎の有無と HLA-DR 2, DR 53 抗原頻度

抗原	らい腫型(n=58)		非らい腫型(n=27)		対 照 群 n=138 n(%)
	ぶどう膜炎あり n=40 n(%)	ぶどう膜炎なし n=18 n(%)	ぶどう膜炎あり n=4 n(%)	ぶどう膜炎なし n=23 n(%)	
DR 2	31(77.5)#1	9(50.0)	4(100)	15(65.2)	49(35.5)
DR 53	16(40.0)#2	8(44.4)	0(0)	13(56.5)	96(69.6)

#1: $P < 0.0005$, χ^2 値=22.1, オッズ比=6.3(ぶどう膜炎ありと対照群間)

#2: $P < 0.05$, χ^2 値=11.6, オッズ比=0.29(ぶどう膜炎ありと対照群間)

原提示しても自己と認識するため、らい菌を排除する免疫応答が働かず、菌は増殖を続け血行性に散布され虹彩および毛様体に達し、ぶどう膜炎の発症する可能性が考えられる。また、HLA-DQ によるらい菌由来のある抗原ペプチドの提示は、サブレッサーTリンパ球を活性化しヘルパーTリンパ球の免疫応答を抑制するとの報告¹⁶⁾¹⁷⁾もあり、HLA-DQ の違いもぶどう膜炎の発症に関与している可能性がある。ヘルパーTリンパ球にはTh1やTh2と呼ばれるタイプがあり、それぞれ異なる機能を有することが知られている¹⁸⁾¹⁹⁾。らい腫型の病変部にはTh2型様のTリンパ球は多いと報告されており、Th2型のTリンパ球がインターロイキン4を分泌してBリンパ球の抗体産生能を高め、III型アレルギー反応を起こしやすいと考えられている²⁰⁾。このIII型のアレルギー反応によって血管炎が全身に起こり、その臨床所見の一つとしてぶどう膜炎の発症する可能性がある。このTh2型のTリンパ球の活性化にHLA-DR2、または密に連鎖する他のHLA遺伝子産物が関与している可能性がある。

逆に、ぶどう膜炎の合併はほとんどみられない類結核型の病変部には、Th1型様のリンパ球が多いと報告²⁰⁾されている。Th1型のTリンパ球はインターロイキン2、インターフェロン γ を分泌してマクロファージを活性化するので、らい菌の増殖は抑制される。また、インターフェロン γ はBリンパ球の抗体産生能を抑制するので、III型のアレルギー反応によるぶどう膜炎は合併しにくいと考えられる。

一方、菌陰性期に起こるぶどう膜炎の発症機序は明確ではない⁴⁾。今回の症例患者のほとんどは現時点において菌陰性期の状態であり、ぶどう膜炎の既往がある群の大半は、この時期においても程度の差はあれぶどう膜炎を発症し、再発を繰り返している。現在、日本人のらい患者の95%以上は菌陰性期であり、この時期におけるぶどう膜炎の発症機序については、今後の研究が期待される。その発症機序にHLA-DR2の関与している可能性もあるが、現時点では不明である。

本研究では、HLAの血清学的タイピングの違いでらいにおけるぶどう膜炎の発症を考察してみたが、今後さらに症例を増やしHLA-DR, DQ, DPについてDNAタイピングを行い、より詳細な検討をする予定である。

本論文の要旨は、第48回日本臨床眼科学会総会(1994年11月、幕張メッセ)で発表した。

文 献

- 1) 鈴木高遠：癩の眼症状—国立療養所多磨全生園における統計的観察—。眼紀 31: 1719—1727, 1980。
- 2) Brand ME, Ffytche TJ: Eye complications of leprosy. In: Hastings RC (Ed): Leprosy: Churchill livingstone, London, 223—242, 1985。
- 3) Ffytche TJ: Role of iris changes as a cause of blindness in lepromatous leprosy. Br J Ophthalmol 65: 231—239, 1981。
- 4) Espiritu CG, Gelber R, Ostler HB: Chronic anterior uveitis in leprosy: An insidious cause of blindness. Br J Ophthalmol 75: 273—275, 1991。
- 5) Todd JR, West BC, McDonald JC: Human leukocyte antigen and leprosy: Study in northern Louisiana and review. Rev Infect Dis 12: 63—74, 1990。
- 6) Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P: Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. Tissue Antigens 42: 133—137, 1993。
- 7) Islam SMM, Numaga J, Hiroshi M, Maeda H: Immunology of AAU in AS patients. Immunology Today 15: 595, 1994。
- 8) Maeda H, Juji T: A new B-cell alloantigen, TB21, coded for in the HLA-D/DR region. Tissue Antigens 20: 327—334, 1982。
- 9) Dunn OJ: Multiple comparisons among means. Am J Stat Assoc 56: 52—64, 1961。
- 10) 西村泰治：多型の統計学的解析法。最新医学 46: 909—923, 1991。
- 11) Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity; a five-group system. Int J Lepr 34: 255—273, 1966。
- 12) Miyanaga K, Juji T, Maeda H, Nakajima S, Kobayashi S: Tuberculoid leprosy and HLA in Japanese. Tissue Antigens 18: 331—334, 1981。
- 13) 渡辺逸郎, 佐藤 進, 藤森千憲, 塚原重雄, 滝沢英夫：らい(ハンセン病)の眼病変—統計的観察—。眼紀 38: 1810—1816, 1987。
- 14) Ridley MJ, Ridley DS: The immunopathology of erythema nodosum leprosum: The role of extravascular complexes. Lepr Rev 54: 95—197, 1983。
- 15) Anderson DC, van Schooten WCA, Barry ME, Janson AAM, Buchanan TM, de Vries RRP: A mycobacterium leprae-specific human T cell epitope cross reactive with a HLA-DR2 peptide. Science 242: 259—260, 1988。
- 16) Ottenhoff THM, deVries RRP: HLA class II immune response and suppression gene in leprosy. Int J Lepr 55: 521—534, 1987。
- 17) Ottenhoff THM, Walford C, Nishimura Y, Reddy NBB, Sasazuki T: HLA-DQ molecules and the control of Mycobacterium leprae-specific T cell nonresponsiveness in lepromatous leprosy patients. Eur J Immunol 20: 2347—2350, 1990。
- 18) Powrie F, Coffman RL: Cytokine regulation of T-cell function: Potential for therapeutic intervention. Immunology Today 14: 270—274, 1993。
- 19) Stadecker MJ, Flores Villanueva PO: Accessory cell signals regulate Th-cell responses: From basic immunology to a model of helminthic disease. Immunology Today 15: 571—574, 1994。
- 20) Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, et al: Defining protective responses to pathogens: Cytokine profiles in leprosy lesions. Science 254: 277—279, 1991。