

ベーチェット病における免疫異常に関する研究

第 1 編

ベーチェット病の血清補体系

岡山大学医学部第3内科学教室（主任：大藤 眞前教授，太田善介教授）

山 本 道 教

（昭和57年8月19日受稿）

Key words: Beçet's disease
complement

緒 言

補体系は C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 の九成分や alternative pathway の成分である properdin, factor B, factor D の外に C3b inactivator 等の抑制因子から成り，細胞溶解現象，免疫粘着現象，phagocytosis, anaphylaxis, chemotaxis 等の現象を発現して，生体防御機構の上で大きな役割をはたしている事が知られている。

それら基礎的研究とは別に，補体価及び補体成分を測定する事により疾患の診断及び治療の指標として臨床にも利用されている。

ベーチェット病は原因不明の全身性炎症性疾患であり，高補体価を示す事が知られている¹⁾。しかし従来の報告は主として，代表的補体成分である C4, C3 及び classical pathway の補体活性である CH50 の高値についてであり，C5, C8, C9 等の late component や alternative pathway につき言及した報告は少ない²⁾。この為筆者はベーチェット病の補体系を classical pathway, alternative pathway を含めて詳細に検索し，更に症状及び炎症の parameter である CRP, 血沈値, α_2 グロブリン値と比較する事により，補体とベーチェット病の炎症との関連について検討を加えた。

対 象

対象は厚生省診断基準による不全型以上のベ

ーチェット病患者37名より得た48血清であった。内訳は男性18名，女性19名で，病型別では完全型15名，不全型22名，平均年齢は38.3才であった。治療別に見るとコルヒチン単独投与例（1日量0.5mg～1mg）22例，ステロイド単独投与例（1日量プレドニソロン換算5mg～20mg）4例，コルヒチン，ステロイド剤併用例4例，その他18例であった。

対照として正常人25名，ベーチェット病が疑われる患者33名，高補体価を示す疾患として糖尿病患者18名，慢性関節リウマチ患者31名についても検索した。

ベーチェット病が疑われる患者は疑わしい型15名，可能性のある型18名であった。疑わしい型は口腔内アフタと陰部潰瘍を有する例6名，口腔内アフタと皮膚症状を有する例7名，皮膚症状と陰部潰瘍を有する例2名であった。可能性のある型は原因不明のブドウ膜炎患者10名，慢性再発性口腔内アフタ患者7名，結節性紅斑患者1名であった。

糖尿病患者は感染を合併していない例を選び，1例を除き検査時のCRPは陰性であった。慢性関節リウマチ患者はアメリカリウマチ協会（ARA）の診断基準にて definite 以上の症例とした。

方 法

classical pathway の活性として，補体価(CH50)はMayerの原法³⁾にて測定した。alterna-

tive pathway の活性 (ACH 50) はウサギ赤血球を用いた天野ら⁴⁾の方法により測定した。

血清補体成分は C4, C3, C5, C8, C9 及び factor B (C3A) の蛋白量を測定した。この内 C4, C3, factor B はヘキスト社の M パルチゲンキットにて測定した。C5, C9 はヘキスト社の、C8 はアトランティック社の特異抗血清を用いて 1.2% のアガロース板を作製し、一元免疫拡散法にて測定した。この際の抗血清の濃度は予備実験より共に 2.5% とした。C5, C9 の場合は被検血清を 2 倍希釈し、C8 は 3 倍希釈にし、直径 2.5 mm の well に 5 μ l ずつ検体を注入し、室温 48 時間静置後沈降輪の直径を測定し、25 人の正常人プール血清により求めた検量線により測定した。沈降輪の直径が明確に測定しにくい場合は、アガロース板を生食水にて 24 時間脱蛋白後 0.5% タンニン酸溶液にて 10 分間処理し沈降輪の強化を行った。

CRP は日本製薬の抗 CRP 血清を用いた毛細管内沈降反応にて測定した。

結 果

1) ベーチェット病の血清補体価及び血清補体成分

不全型以上のベーチェット病患者 37 名の補体価及び補体成分を比較すると CH50 は 44.7 ± 7.9 U/ml で、正常人 35.0 ± 5.0 U/ml に比し有意に高値を示した。(P < 0.001) ACH50 は 24.4 ± 7.8 U/ml で、これも正常人 18.9 ± 2.2 U/ml に比し有意に高値を示した。(P < 0.01) 血清補体成分についても、C4 は $122.1 \pm 25.3\%$ 、C3 は $122.1 \pm 20.0\%$ 、C5 は $121.1 \pm 23.6\%$ 、C8 は $127.5 \pm 32.4\%$ 、C9 は $173.9 \pm 61.1\%$ 、factor B は $210.8 \pm 83.8\%$ とすべて高値を示した。(図 1)

2) 血清補体価及び補体成分間の相関関係

ベーチェット病患者の血清補体価及び補体成分間の相関関係をみると表 1 の如く、CH50 は C5 と $r = 0.60$ (P < 0.001) とよい相関を示し、ACH50, C4, C9 ととも相関を認めた。ACH50 は factor B と $r = 0.72$ (P < 0.001) とよい相関を示し、C4 ととも相関を認めた。各補体成分間の相関関係は表 1 の如くであった。

3) 病型間及びベーチェット病が疑われる例と

の補体系の差異

ベーチェット病では完全型と不全型の間で CH50, ACH50, 各補体成分共に有意の差を認めなかった。しかしベーチェット病とベーチェット病が疑われる例との間では、CH50, ACH50, 各補体成分共にベーチェット病で高い傾向にあり CH50, C5, C9 は有意に高値を示した。(P < 0.001) (表 2)

4) 治療別に見た補体価及び補体成分

コルヒチン単独投与群、ステロイド単独投与群、コルヒチン、ステロイド併用群、その他の 4 群に分け血清補体価及び血清補体成分について検討したが、いずれも特に有意差を認めなかった。

5) 症状の有無と補体

採血時ベーチェット病 4 主徴の内いずれか 1 つ以上出現している群と、無症状の群とに分け補体系を検討したところ、症状のある時期の群では CH50, ACH50, C5, C9 が有意に高値を示した。(表 3)

6) CRP と補体

代表的な急性期蛋白で炎症の parameter である CRP と補体成分との関連につき検討したところ、CH50, ACH50 及び C3 を除く各補体成分は全て CRP 陽性群で有意に高値を示した。特に CH50, C9 は $p < 0.001$ と極めて有意の差を示した。(表 4)

7) 血沈と補体

血沈 1 時間値と補体成分との相関関係について検討した。CH50, ACH50, C3, C8, C9 は血沈 1 時間値と有意の相関を示したが、C4, C5, factor B は相関を認めなかった。C8 は $r = 0.81$ ($p < 0.001$) と極めて良い相関を示した。(表 5)

8) α_2 グロブリン値と補体

α_2 グロブリン値と補体成分との間の相関関係について検討した。CH50 のみ $r = 0.49$ ($p < 0.01$) と α_2 グロブリン値と相関を認めたが、ACH50 及び各補体成分は相関を認めなかった。(表 6)

9) ベーチェット病と糖尿病、慢性関節リウマチとの補体系の差異

ベーチェット病の補体系と糖尿病、慢性関節リウマチの補体系を比較すると、CH50 はベーチェット病では 44.7 ± 7.9 U/ml であり、糖尿病 37.3 ± 5.1 U/ml、慢性関節リウマチ 38.4 ± 8.8



Fig. 1 Complement levels in patients with Behçet's disease
Dotted zone shows Mean \pm S.D. of normal control.

Table 1 Correlation coefficients among complement components

	B	C9	C8	C5	C3	C4	ACH50
CH50	0.38	0.35 ^o	0.26	0.60 [*]	0.10	0.34 ^o	0.53 ^o
ACH50	0.72 [*]	0.53	0.32	0.24	0.34	0.58 [*]	
C4	0.48 ^o	0.45 [■]	0.18	0.12	0.07		
C3	0.16	0.36 ^o	0.25	0.61 [■]			
C5	0.27	0.67 [*]	0.27				
C8	0.65 [■]	0.23					
C9	0.37						

^o : p < 0.05
^{*} : p < 0.02
[■] : p < 0.01
[•] : p < 0.001

Table 2 Complement levels in Behçet's disease and suspicion of Behçet's disease

	Behçet's disease			suspicion of Behçet's disease		
	complete	incomplete	total	probable	possible	total
CH50	44.9±4.0	44.6±9.4	44.7±7.9	37.9±4.8	37.8±6.2	38.2±5.6
ACH50	22.3±5.2	25.0±8.5	24.4±7.8			
C4	128.7±19.1	118.8±27.5	122.1±25.3	113.9±39.6	125.4±33.4	119.0±36.8
C3	117.4±21.4	124.5±19.3	122.1±20.0	112.9±17.7	119.5±22.1	115.9±19.7
C5	127.9±28.1	118.8±22.1	121.1±23.6	91.9±9.2	93.9±11.7	92.9±10.4
C8	120.5±24.7	129.7±34.7	127.5±32.4			
C9	184.4±77.8	173.6±57.4	173.9±61.1	132.1±27.6	117.8±29.2	124.3±29.0
B	168.3±64.0	217.7±92.6	210.8±83.8			

Table 3 Complement levels related to clinical symptoms

	symptom(+)	symptom(-)	P
CH50	47.3±7.8	42.1±7.5	P < 0.05
ACH50	27.7±8.2	19.2±3.1	P < 0.02
C4	127.2±26.1	116.2±23.5	ns
C3	126.7±22.6	116.7±15.4	ns
C5	128.0±18.4	109.9±22.4	P < 0.05
C8	139.5±39.0	114.7±13.9	ns
C9	196.6±72.6	150.5±42.2	P < 0.02
B	228.4±95.1	172.7±68.0	ns

ns : not significant

Table 4 Relationship between CRP and complement

	CRP(+)	CRP(-)	P
CH50	50.2±7.7	40.8±5.5	P < 0.001
ACH50	29.6±10.5	21.8±4.8	P < 0.05
C4	133.6±26.5	114.1±21.3	P < 0.02
C3	127.3±23.4	118.5±17.0	ns
C5	137.3±21.3	111.6±19.7	P < 0.01
C8	148.0±38.0	113.9±19.2	P < 0.01
C9	224.8±65.3	137.2±44.6	P < 0.001
B	266.2±104.4	177.0±64.0	P < 0.05

ns : not significant

U/ml に比し有意に高値を示した。C4 は 3 群の間で有意差を認めなかった。C3 は糖尿病、慢性関節リウマチ共にベーチェット病に比し有意に高値を示した。C5 は 3 群の間で有意差を認めな

かった。C9 は糖尿病と比較すると有意に高値を示したが、慢性関節リウマチと比較すると有意に低値を示した。(図 2)

Table 5 Correlation coefficients between ESR and complement

	r	p
CH50	0.48	p < 0.05
ACH50	0.85	p < 0.01
C4	0.14	ns
C3	0.55	p < 0.05
C5	0.50	ns
C8	0.81	p < 0.001
C9	0.55	p < 0.02
B	0.13	ns

ns : not significant

Table 6 Correlation coefficients between α_2 -globulin and complement

	r	p
CH50	0.49	p < 0.01
ACH50	0.37	ns
C4	0.07	ns
C3	0.05	ns
C5	0.23	ns
C8	0.17	ns
C9	0.23	ns
B	0.45	ns

ns : not significant

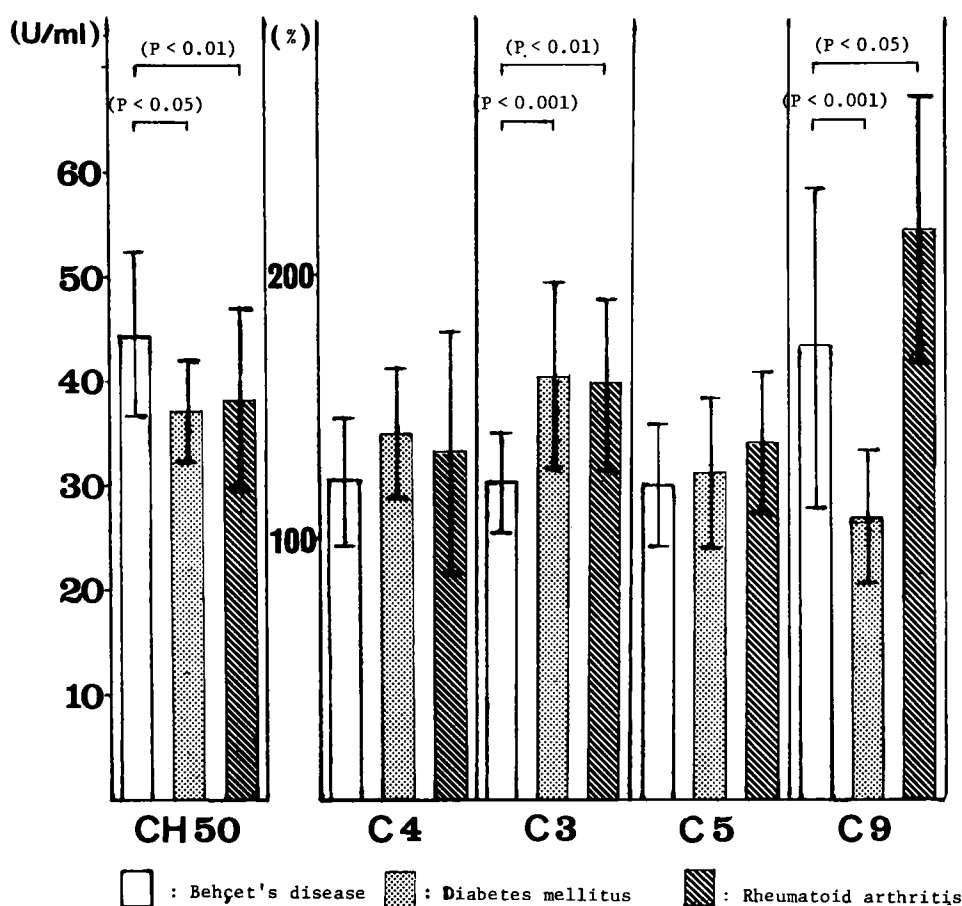


Fig. 2 Complement levels in patients with Behçet's disease and other diseases

考 按

ベーチェット病は寛解増悪をくり返す全身性の炎症性疾患であるが、その原因は不明である。

しかし病態に関してはある程度の解析が進んでおり、その内の1つとして高補体価を呈し、補体成分ではC4, C3が増加する事が知られている¹⁾。しかし筆者の検討ではベーチェット病にお

いては CH50, C4, C3 のみならず, ACH50 や, late component である C5, C8, C9, factor B も高値を示す事が判明した。

補体は C1 から C9 までの 9 成分と C3b inactivator 等の抑制因子等からなっているが, 一般に代表的補体成分である C4, C3 の測定をもって補体について論じられる事が多い。事実 SLE においては CH50 は C4, C3 蛋白量とよく相関する⁴⁾ 為, それら補体成分の測定で CH50 に代用しうる事が知られている。しかしベーチェット病においては, C5 が CH50 と $r=0.60$ と良い相関を認める以外, 代表的補体成分である C3 は CH50 と相関せず, C4 も弱い相関しか認めなかった。したがって C4, C3 蛋白量をもって CH50 の代用をする事はベーチェット病においては不適当と考えられた。

この C3 蛋白量と CH50 が相関を示さない現象については既に小暮ら¹⁾ も報告している。彼らはその原因として, ベーチェット病では眼発作等の症状発現前に何らかの原因で補体の活性化がおり, その為に CH50 の低下, β_1 -C から β_1 -A への conversion が起きる為と推論している。C3 を一元免疫拡散法にて測定する場合, 抗血清に β_1 -C 単独のものを使わない限り, β_1 -C と β_1 -A の総和で表わされる。 β_1 -A は既に活性を失っている為, β_1 -A が増えていれば CH50 と C3 蛋白量が相関しないのは当然であろう。しかし筆者の検討では CH50 が低値を示した例は無く, 岡大第 3 内科ベーチェット病外来における長期間の観察にもかかわらず, CH50 が低値を示す例は血清と血漿の分離例を除き認められない (未発表データ) 事から, 小暮らの推論は支持できない。SLE の如く体系的に補体系が活性化されて低補体価を示す疾患では, CH50 と各補体成分が相関を示す事は考えられる事であるが, ベーチェット病の様な高補体価を示す疾患では CH50 と各補体成分は必ずしも相関しないのかもしれない。CH50 は補体成分の内, 最も少量の成分の活性を反映する。各補体成分間で産生と消費の割合が異なる事が考えられ, その為に CH50 と各補体成分とが必ずしも相関を示さないと考えた方が妥当と思われた。ACH50 と各補体成分, 及び各補体成分間で表 1 の如

くばらばらな相関関係を示したのも同様の理由によると考えられた。

ベーチェット病の血清補体成分と, 症状及び種々の炎症の parameter との関係についての検討より, 一般に補体は急性期蛋白としての性格を持つが, その内でも late component である C5, C8, C9 の方が代表的補体成分である C4, C3 よりも急性期蛋白としての性格が強いと考えられた。

C9 は症状とも相関を示し, CRP, 血沈値とも相関を認めた事より, 今回検討した補体成分の内でも急性期蛋白としての性格が最も強いと考えられた。Lehner ら⁵⁾ も本症における C9 の増加を報告しており, Kawachi-Takahashi ら⁶⁾ は細菌感染症における増加を報告している。筆者の検討で, 非炎症性疾患である糖尿病では正常域にあり, 本症及び慢性関節リウマチでは高値を示した事を併せ考えると, C9 が急性期蛋白としての性格を有する事は間違いないと考えられた。

C8 の機能については不明の事が多く, わずかに先天性 C8 欠損症では淋菌感染症をくり返す事⁷⁾ より, ある種の細菌感染の防御機構にかかわっている事が推定されている。筆者の検討では血沈 1 時間値と $r=0.81$ と極めて良い相関を示し CRP との関連も認められ, 急性期蛋白としての性格がうかがわれた。血沈値と極めて良い相関を示したが, C8 は正常人血清中には $80\mu\text{g/ml}$ の微量しか存在せず⁸⁾, C8 が血沈値に直接の作用を及ぼすとは考えられず, 炎症刺激により血沈と同様の time course をたどる為と考えられた。

C5 についてはその分解産物である C5a が anaphylatoxin, chemotactic factor として働き, 生体防御, 炎症の過程で大きな役割をはたしている事が知られている⁹⁾。筆者の結果からは, 症状及び CRP との相関を認め, やはり急性期蛋白としての性格を持つと考えられた。しかし非炎症性疾患である糖尿病においても増加が認められた事より, 炎症とは関係の無い機序にても増加する可能性が示唆された。

factor B は factor D により活性化され, C3b と結合する事で alternative pathway を活性化する事が知られている。筆者の検討では CRP との関連を認めた事より, 急性期蛋白としての

性格をある程度持つと考えられた。

ベーチェット病とベーチェット病が疑われる患者との間では補体成分に若干の差異が認められた。すなわち C4, C3 は両者間で差を認めなかったが, CH50, C5, C9 はベーチェット病で有意に高値を示した。これまで述べた如く, C5, C9 は C4, C3 よりも急性期蛋白としての性格がより強いと考えられる。ベーチェット病は全身性の強い炎症であり, ベーチェット病が疑われる probable type, possible type では炎症が限局性であることから, 炎症の程度が反映され血清補体レベルに差を生じしめたと考えられた。いずれにしろ, CH50, C5, C9 を測定する事により両者間の鑑別に役立つと考えられた。

結 語

ベーチェット病患者の血清補体系について, 溶血活性として CH50, ACH50 を, 補体成分として C4, C3, C5, C8, C9, factor B 蛋白量を測定し, 炎症の parameter である CRP, α_2 グロブリン値, 血沈 1 時間値及び臨床症状との関連につき比較検討した。対照としてベーチェット

病が疑われる患者, 高補体価を示す事のある疾患として糖尿病, 慢性関節リウマチ患者について血清補体系の検索を行ない, ベーチェット病と比較検討した。以上より次の結論を得た。

- 1) ベーチェット病では CH50 のみならず, ACH50 の高値も認められた。補体成分では代表的補体成分である C4, C3 のみならず, late component である C5, C8, C9, factor B の増加も認められた。特に C9, factor B は著しく増加していた。
- 2) 補体は一般に急性期蛋白としての性格を有するが, 代表的補体成分である C4, C3 よりも late component である C5, C8, C9 の方が急性期蛋白としての性格が強いと考えられた。
- 3) ベーチェット病患者では, ベーチェット病が疑われる患者に比較し, CH50, C5, C9 の高値が認められ, これらは両者の鑑別に役立つと考えられた。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師大藤 眞前教授, 太田善介教授に深甚の謝意を表します。また, 終始多大の御指導と御援助をいただいた天野哲基博士に深謝いたします。

文 献

1. 小暮美津子, 大野弓子, 泉二嘉代子: Behçet 病患者の血清補体蛋白について。日眼会誌, 79, 1382—1388, 1975.
2. 小暮美津子, 大野弓子: Behçet 病における alternate complement pathway。日眼会誌, 79, 172—176, 1975.
3. Kabat, E.A. and Mayer, M.M.: *Experimental Immunochimistry*. 2nd Ed., Thomas, C.Co., Springfield, pp. 133—240 1961.
4. 宮島啓人, 天野哲基, 吉野内猛夫, 三橋康彦, 大藤 眞: 全身性エリテマトーデスにおける Alternative Pathway について—ウサギ赤血球溶血反応を利用して—。アレルギー, 28, 363—369, 1979.
5. Lehner, T. and Adinolfi, M.: Acute phase proteins, C9, factor B, and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J. Clin. Pathol.* 33, 269—275, 1980.
6. Kawachi-Takahashi, S., Tanaka, K. and Takahashi, M.: Determination of serum C9 level by immunodiffusion. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 48, 161—172, 1975.
7. Matthews, N., Stark, J.M., Harper, P.S., Doran, J. and Jones, D.M.: Recurrent meningococcal infections associated with a functional deficiency of C8 component of human component. *Clin. Exp. Immunol.* 39, 53—59, 1980.
8. 酒井好古, 安田正之, 友岡和久, 延永 正: 補体系の活性化機序と反応プロセス—classical pathway—。日本臨床, 37, 943—955, 1979.
9. 矢野三郎, 鈴木英彦: 補体活性化の生物学的効果とそのメカニズム—Anaphylatoxin, Chemotaxin, Opsonin—。日本臨床, 37, 1028—1032, 1979.

**Studies on the immunological abnormalities in patients
with Behçet's disease.**

Part 1. Complement system in patients with Behçet's disease.

Michinori YAMAMOTO

The Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School.

(Director: Prof. T. Ofuji, Prof. Z. Ota)

In a study of the complement system in patients with Behçet's disease, hemolytic activity of CH50 and ACH50 and the complement components C4, C3, C5, C8, C9 and factor B were assessed and compared to the CRP, α_2 -globulin level and erythrocyte sedimentation rate which are parameters of inflammation.

As the controls, those suspected of having Behçet's disease and those with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis were compared with those having Behçet's disease.

(1) In Behçet's disease, both CH50 and ACH50 were high. Of the complement components, not only C4 and C3 but also C5, C8, C9 and factor B showed an increase. Particularly, the increase of C9 and factor B were conspicuous.

(2) The complement components showed an acute phase protein character which was stronger in C5, C8 and C9 than in C4 and C3. It appeared that the strongest was C9 among the complement components studied.

(3) The definite type of Behçet's disease showed higher values of CH50, C5 and C9 than the probable type of Behçet's disease. This fact will be helpful in differentiating one from the other.