慢性関節リウマチにおける血漿中オピオイド ペプチドの変動

高橋秀仁・松井秀樹・柳川 明・星 恵子・中川武正・水島 裕*

Changes in the plasma levels of opioidpeptides in RA patients Recently, attention has been paid to the possible role of neuropeptides in pathophysiology of the autoimmune disorders. We evaluated plasma opioidpeptide levels in patients with rheumatoid arthritis, and the following results were obtained.

The plasma levels of metionine-enkephalin in RA patients is significantly lower than that of healthy volunteers. The plasma level of opioidpeptides (β -endorphin, leucine-enkephalin and methionine-enkephalin) in patients with carcinoma is within normal range. The plasma level of methionine-enkephalin in RA patients increased gradually and reached to the normal range by concomitant treatment with lobenzarit. These results support that opioidpeptides, especially methionine-enkephalin, may be related with the disease activity in RA patients.

Hidehito Takahashi・Hideki Matsui・Akira Yanagawa・
Keiko Hoshi・Takemasa Nakagawa・Yutaka Mizushima*

* First Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

key words: *rheumatoid arthritis, opioidpeptide,
metionine-enkephalin, lobenzarit*

以前より、中枢神経に存在するアヘンアルカロイドに対するレセプターの存在が推定され、研究が積み重ねられていた。1970年代前半には、その存在が確認され、また、そのレセプターに対応する内因性物質の研究がなされた。1975年、Hughes ら¹⁾により強力なオピオイド活性を持つ5個のアミノ酸よりなる2種類のペプチドが、ブタの脳より分離された。これらは、methionine-enkephalin (Met-enkephalin)、leucine-enkephalin (Leu-enkephalin)と命名された。その後、 β -endorphinをはじめとする各種のニューロペプチドが下垂体をはじめとする脳、副腎髄質、交感神経系、消化管、脾臓など種々の臓器より抽出、同定された。

これらの多様なニューロペプチドは、その後の研究により、免疫担当細胞に存在するレセプターに作用して、免疫機能にも影響を与えることが解明されてきているが²⁾、その臨床的意義については、いまだに不明な点も残されている。

今回、筆者らは、慢性関節リウマチ(RA)患者の血中ニューロペプチドを測定し、疾患特異的な特徴が存在するかどうか、また、抗リウマチ剤の1種である lobenzarit の投与により特異的に変動するニューロペプチドが存在するかどうかの検討を、薬剤投与前後での経時の変化を追って行い、興味ある知見を得たので報告する。

対象と方法

外来通院中の definite、もしくは classical RA 患者 52例を対象として、そのプラズマ中の各種ニューロペプチドの測定を行った。この52例のうち、非ステロイド系消炎鎮痛剤のみにてはコントロール不能な12症例に抗リウマチ剤の1種である lobenzarit (カルフェニール®)を投与し、投与開始後経時的に血中ニューロペプチドの測定を行った。また同時に、臨床検査所見として、血沈、CRP、RAHA の測定、ならびに自覚症状として疼痛関節点数の評価も行った。

今回測定したニューロペプチドは、 β -endorphin、Leu- および Met-enkephalin の3種である。EDTA 添加採血管にて採血し、直ちに遠心分離を行って、プラズマを採取し、 -20°C にて保存し一括測定を行った。測定は、RIA PEG 法を用いたキット(ダイナボット社)を用いた。

結 果

慢性関節リウマチ患者のプラズマ中ニューロペプチドの測定結果を図1に示す。

β -endorphin、Leu-enkephalin は、正常者に比して統計学的に有意の差は認められないが、それに比較して、Met-enkephalin は $P<0.01$ にて有意の低下を示している。図2に他疾患との比較として担癌患者のニューロペプチドの測定結果を示す。その内訳は、消化管悪性腫瘍8例、肝悪性腫瘍3例、肺悪性腫瘍1例である。12例

* 聖マリアンナ医科大学第一内科学教室

図1 plasma neuropeptide levels in RA patients
 ■ indicates normal range determined in normal volunteers

の担癌患者のニューロペプチドに特徴的な変化は、認められておらず、統計学的にも有意の差は認められなかった。

つぎに、lobenzarit 投与後にニューロペプチドの典型的な変化を示した1例の結果を図3に示す。血沈、CRP、RAHAなどの臨床検査所見は、変動していないにもかかわらず、Met-enkephalin は、lobenzarit 投与開始後経時的に上昇を示し、投与後2週目には、正常範囲に入っている。また、Met-enkephalin の上昇とともに患者の自覚症状の指標である関節点数も改善を示した。

図4に、RA 16症例でのMet-enkephalin のlobenzarit 投与後の変動を示す、15例において投与後経時的にプラズマ中Met-enkephalin の増加が認められ、そのうち13例においてMet-enkephalin が正常範囲まで回復した。なお、ここにはdataは示さないが、数例での検討結果では β -endorphin、Leu-enkephalin には有意の変動を認めなかった。

図2 plasma neuropeptide levels in patients with carcinoma
 ■ indicates normal range determined in normal volunteers

図3 changes in neuropeptide levels in a patient with RA during lobenzarit treatment

図4 changes in the methionine-enkephalin levels in 16 RA patients during lobenzarit treatment

考察

半世紀以上前より脳内にモルフィンに対する特異的なレセプターの存在が推定され、多くの研究者によりその証明が試みられてきたが、1971年、Goldstein ら³⁾はマウスの脳とモルフィンとが特異的に結合することを証明し、以後、これらレセプターと特異的に結合する生体内物質の検索が開始された。1975年、Hughes ら¹⁾により Leu- および Met-enkephalin が発見されて以来、多くのニューロペプチドが同定され、その生理的意義、疾病との関連性などが論議されてきたが、いまだにその結論は得られていない。

生理的意義については、近年の免疫組織化学的手法を使用して生体内各種組織におけるレセプターの分布の研究よりしだいに明らかとなりつつあるが、これらのニューロペプチドと疾患との関連については、精神科領域の疾患で検討されているものの、いまだ統一的な見解は得られていない。近年、これらのニューロペプチドが免疫担当細胞に作用して、その生理活性を変化させるとの報告⁴⁾がなされ、膠原病領域においても注目されるようになってきた。

今回の検討において、慢性関節リウマチ患者においては、Met-enkephalin が正常範囲よりも統計学的に有意に低いことが認められた。このことが疾患に特異的なものであるか否かは、他の自己免疫疾患との比較検討が必要と思われるが、現在までに片頭痛や関節痛のある疾患において β -endorphine の血中濃度に関して増加、減少、不変とのまちまちの報告がなされている⁵⁻⁷⁾。

つぎに、lobenzarit 投与による特異的な Met-enke-

phalin の増加が認められたが、日常临床上、本薬剤を投与すると、炎症検査所見の改善が認められないにもかかわらず、リウマチ患者の自覚症状が改善する場合があります。このニューロペプチドの増加が自覚症状に影響を与えていることも推定される。一方、投与薬剤を特定せずに、慢性関節リウマチ患者の治療経過において同様の検査を加えた報告⁸⁾では、疾患活動性の低下とともに Met-enkephalin の血中濃度が低下を示し、非活動期においては、Met-enkephalin のプラズマ中の濃度が正常範囲よりも低下するとの見解が示されている。

以上より、結果は異なっているものの、少なくとも慢性関節リウマチ患者においてニューロペプチドの中でも Met-enkephalin が、その疾患活動性に深く関わっている可能性が強く示唆される。また、今回対象とした lobenzarit の薬理作用には、従来報告されていた抗リウマチ作用のみでなく、ニューロペプチド、特に Met-enkephalin への作用も含まれることが推定された。

結論

① 慢性関節リウマチ患者の血中 Met-enkephalin は、健常者に比較して統計学的に有意に低かった。

② 抗リウマチ剤である lobenzarit 投与により、慢性関節リウマチ患者の血中 Met-enkephalin は増加を示し健常者のレベルまで回復を示す。この Met-enkephalin の増加が、患者の自覚症状の改善に関与しているものと推定される。

今後、neuropeptide の炎症反応への作用、および自覚症状に対する効果などについても検討を加える予定である。

文献

- 1) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W. et al.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577-579, 1975.
- 2) Martin, L., John, H.V., Dennis, A.C.: Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 241: 1218-1221, 1988.
- 3) Goldstein, A., Lowney, K.I., Pal, B.K.: Stereospecific and non-specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68: 1742, 1971.
- 4) Mandler, R.N., Biddis, W.E., Mandler, R. et al.: β -endorphine augments the cytotoxic activity and interferon production of natural killer cells. *J. Immunol.* 136: 934-939, 1986.
- 5) Atkinson, J.H., Kremer, E.F., Risch, S.C. et al.: Plasma measures of beta-endorphine/lipotropinlike immunoreactivity in chronic pain syndrome and psychiatric subject. *Psychiat. Res.* 9: 319-327, 1983.

- 6) Baldi, E., Salmon, S., Anselmi, B. et al.: Intermittent hypoendorphinemia in migraine attack. *Cephalgia* 2: 77-81, 1982.
- 7) Denko, C.W., Aponte, J., Gabriel, P. et al.: Serum β -endorphin in rheumatic disorder. *J. Rheumate* 9: 827-833, 1986.
- 8) 中村 洋, 吉野慎一, 梶野明英, 横田道信, 小和田 誠: 関節リウマチにおける血漿中オピオイドペプチドの変動. 第33回日本リウマチ学会総会抄録集. 1989, p 213.