ベーチェット病およびほかの炎症性疾患における 血漿 cyclic GMP 値の異常について

松村行雄*,**, 早川哲夫**,***

Plasma cyclic GMP levels in Behçet's disease and other inflammatory diseases

Yukio Matsumura,**, Tetsuo Hayakawa**,****

guanosine 3',5' cyclic monophosphate (c-GMP) は、adenosine 3',5' cyclic monophosphate (c-AMP) よりも10年ほど遅れて発見された物質であるが、その作用については c-AMP よりもはるかに研究が遅れている。ホルモンの second messenger としてのみならず、いろいろな生命現象の細胞レベルでの調節において、この二つの cyclic nucleotide の働きの重要性が注目されてきている。

炎症反応におけるその役割についても少しずつ研究が進んでいるものの、初期に考えられたような c-AMP が炎症を抑制し、c-GMP が逆に炎症を促進するといったような単純なものではないようで、ときには拮抗的に、ときには同一方向へ、互いに独立して細胞機能を調節しているようであり、特に c-GMP の働きはまだまだ正確には解明されていないのが現状である。

われわれ^{1,2)}は、ベーチェット病患者のなかに血漿 c-GMP レベルが異常に高いものが多いことに注目し、検討をつづけているが、今回は、いろいろな炎症性疾患における血漿 c-GMP レベルについて検討した結果をまとめて報告する。

図1は、極端に高い c-GMP 値を示したあるベーチェット病患者の経過である。発熱と結節性紅斑で発病、翌日に口内アフタ、翌々日はブドウ膜炎、3週後には陰部潰瘍が現れ、つづいて横行結腸の穿孔を起こした時期に20.6、16.3 nM という異常に高い c-GMP 値を示している(健常人正常値 3.9 ± 0.8 nM)。

その後も種々の症状が現れる時期に c-GMP が上昇

図1 ベーチェット病の一症例における症状の変化と、血漿 cyclic nucleotide などの諸検査値の変動の経過

結腸穿孔で緊急手術を行った日(ope)に、c-GMP が異常高値となっている(正常値 $3 \sim 5$ nM)。

し、症状が消失して緩解期には正常値に下がっている。c-AMP はまったく無関係に正常範囲であり、末梢白血球数、多形核白血球とも相関はみられない。この傾向はほかの症例でも同様である。

図2は、1980年2月から1年間にわれわれの内科で採血した種々の炎症性疾患患者の血漿 c-GMP 値を示したもので、一人の患者から繰り返し採血した値は同じ縦の列に表してある。

健常人17人からの27検体の血漿 c-GMP 値(○印)は、ほとんどが $3 \sim 5$ nM (平均 3.9 ± 0.8) の範囲に安定している。ベーチェット病患者17人からの101検体(×印)では、過半数の9人で健常人の上限を超える値が観察され、なかには24.0 nM という極端に高い値もみられる。図1の症例は、この時期には症状がなく c-GMP 値もあまり高くなく、この極端に高い値は別の患者のものであるが、この患者も症状がおさまっている時期には低くな

* Matsumura Clinic and Research Institute for Asthma and Immunological Diseases 松村クリニック喘息膠原病研究所

** Division of Allergy and Immunology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital 都立駒込病院内科

*** Department of Medicine and Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Tokyo 東京大学医学部物療内科学教室

図2 1980年2月からの1年間に採血した種々の炎症性疾患患者の血漿 c-GMP 値の比較

同一患者から繰り返し採血した値は同一の縦列に示す。

★は気管支喘息の発作中の採血である。

っている。

このように、ベーチェット病患者の血漿 c-GMP 値は異常に高いものが多く、同一患者でも症状の活動期には高くなり、症状がおさまっている緩解期には低くなっており、c-AMP、赤沈、CRP、白血球数などとは必ずしも並行していない。

ほかの全身性炎症性疾患では RA、SLE、PSS などの一部に正常より高い c-GMP 値がみられるが、PSS の1例、RA の1例、Churg-Straus 型アレルギー性肉芽腫性血管炎の1例を除くと、ベーチェット病ほど高いものはみられない。

局所的な炎症疾患では、まずベーチェット病とは診断されないが類似の個々の症状をもつもの、たとえばブドウ膜炎のみ、陰部潰瘍のみ、口内アフタのみ、あるいは結節性紅斑のみの患者の c-GMP 値はほとんどが正常範囲内、ブドウ膜炎の1例のみにやや高い値がみられたにすぎない。

肺炎や痛風でも高くなり、アレルギー性鼻炎でも正常値である（今春典型的なスギ花粉によるアレルギー性鼻炎患者14人の測定を行ったが、平均 3.5 ± 1.1 nM で、まったく正常人コントロールと同様であった——図2には含まれていない）。

これに対し気管支喘息では有意に高く（平均 5.9 ± 2.5 nM, $P < 0.01$ ）、特に発作中の場合（★印）に高いものが目立っていた。

同じ I 型アレルギー疾患であるのに、なぜアレルギー性鼻炎では低く、喘息では高いのであろうか。同じ抗原に対するアレルギーでも、喘息が鼻炎と決定的に異なる点は気道の過敏性であり、これには β 交感神経系の機能低下、副交感神経系および α 交感神経系の機能亢進が注

目されている。気道を収縮させる副交感神経作用および α 交感神経作用は、いずれもヒトの血漿 c-GMP を増加させることが知られている^{3,4)}。このことから、逆にベーチェット病において同様な自律神経系の異常がないかを調べる目的で、 α 交感神経刺激の負荷試験を行った。

女子ベーチェット病患者4人と、年齢をマッチさせた健康な女子4人とに、ノルエピネフリン 0.2mg の皮下注射を行い、脈拍数、血圧、および血漿 cyclic nucleotide の変化を比較した。この条件では血漿 cyclic nucleotide は両群とも有意の変化を起こさず、また収縮期および拡張期血圧は一過性に上昇し、両群間に差はなかったが、ベーチェット病群のみで脈拍数の低下がみられた。

これは、正常人に β 交感神経遮断剤を与えた場合のノルエピネフリン注射に対する反応³⁾に似ており、 α 交感神経系の hyperreaction の可能性が考えられ、先の c-GMP 増加のメカニズムとの関連において注目される。さらに、ベーチェット病の診断テストへの応用の可能性を含めて、詳しく検討する必要があると思われる。

本研究の費用の一部は厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班の研究費による。

文 献

- 1) 松村行雄, 中田重俊, 松井征男: 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, p 204.
- 2) 松村行雄, 早川哲夫, 中田重俊: 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和55年度研究業績, 1981, p 106.
- 3) Ball, J.H., et al.: J. Clin. Invest. 51: 2124, 1972.
- 4) Hata, S., et al.: Experimentia 36: 1127, 1980.