コ ラ ー ゲ ン 関 節 炎

— Latex, Silica Particles に

よる発症抑制について —

福岡赤十字病院整形外科

佛 淵 孝 夫

九州大学医学部整形外科

貝 原 信 紘・香 月 一 朗

高 岸 憲 二

Collagen-Induced Arthritis

— Effect of Latex and Silica Particles —

by

T. Hotokebuchi

Department of Orthopedic Surgery, Fukuoka Red Cross Hospital

N. Kaibara, I. Katsuki and K. Takagishi

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine,
Kyushu University

The effect of Latex and Silica Particles, macrophage suppressive agents, on the incidence of collagen-induced arthritis was examined. Latex and Silica significantly depressed the incidence of arthritis. Antibody levels measured by passive hemagglutination paralleled the clinical course of arthritis.

は じ め に

コラーゲン関節炎は Trentham らによって始められ, native な Type II collagen を oil emulsion としてラットの皮内等に注射することにより, chronic polyarthritis を発症させる. このコラーゲン関節炎はヒトの慢性関節リウマチの新しい疾患モデルとして注目されている. しかしながらこのコラーゲン関節炎は SD ラットにおいては約 40 ないし 50 % の発症率とされている.

そこでわれわれは前回の第 62 回本学会において collagen 1.5 mg の大量投与と, 合成アジュバントである MDP (muramyl dipeptide) の併用により, それぞれ 90 % 前後の高率発症を得た. 今回, この collagen 1.5 mg 投与の高率発症の条件下で Macrophage suppressive agents と云われている La-

tex と Silica particles の腹腔内注射による発症抑制実験を行ったので報告する.

対象及び方法

雌ラット, 6~8 週令, 体重 140~170 g を使用した.

表 1 Materials and Methods
SD rats, female, 6-7 weeks (140-170 g)

	Group I	Group II
—1	Latex i. p.	Silica i. p.
0	Type II collagen	Silica i. p.
1		Silica i. p.
2		
3		
.		
.		

Group 1 はコラーゲン 1.5 mg の皮内注射の前日のみ Latex の腹腔内注射.

Group 2 はコラーゲン 1.5 mg の皮内注射の前日, 当日, 翌日の3回 Silica を腹腔内注射した. それぞれについて発症率の検討と Group 1 (Latex 群) については抗コラーゲン抗体価の測定も行った (表1).

結果及び考察

Group 1 の Latex 投与群では, 4 mg で 4/5 (80%) と抑制は認められないが, 10 mg で 6/15 (40%) 40 mg で 4/14 (29%), 100 mg で 4/15 (27%) の発症率であり, Latex の dose-dependent に抑制されたと考えられる (表2).

表2

Latex	Type II	Incidence
4 mg	1.5 mg	4/5 (80%)
10 mg	1.5 mg	6-15(40%)
40 mg	1.5 mg	4/14(29%)
100 mg	1.5 mg	4/15(27%)

Group 2 では Silica の毒性のため, それぞれ10頭中, 10 mg で1頭, 40 mg で1頭, 100 mg では8頭が死亡した. 従って発症率は 10 mg で 3/9, 40 mg で 6/9, 100 mg で 0/2 であり, Total では 9/20 (45%) であり抑制効果があると考えられる (表3).

表3

Silica	Type II	Incidence
10 mg×3	1.5 mg	3/9(death; 1)
40 mg×3	1.5 mg	6/9(death; 1)
100 mg×3	1.5 mg	0/2(death; 8)

以上により Latex, Silica とともにコラーゲン関節炎の発症の抑制効果を認めるが, これは従来よりいわれている Latex, Silica の Macrophage に対する suppressant 効果により immune response の初期の段階が, 障害された結果と考えられる. しかしながら発症率が0にならないのは全身の Macrophage が全て障害されるわけではないからと考えられる.

次に抗コラーゲン抗体価について考察する. 図1はコラーゲンの 0.5 mg 単独投与群20頭における関節炎発症群と非発症群の経時的抗体価の推移である. 注射後2週では両群に抗体価の差はないが, 6週では発

症群で高値を持続するのに対し, 非発症群では抗体価の低下が認められる.

ANTIBODY TITER TO TYPE II COLLAGEN

図1 コラーゲンに対する抗体価の経時的変化. 抗体価も臨床経過と平行する.

表4は今回の Latex 投与群30頭の6週目における発症群(7頭)と非発症群(23頭)の抗体価である. これらによれば, 発症群7/30では抗体は高値を示し, 非発症群23/30では, 抗体価は低値を示している. このことは, Latex が Macrophage を介して, 液性免疫をも抑制したものと考えられる.

表4 注射後4週目の抗体価臨床経過と一致している

Latex i. p. group (30 materials)		
Antibody Titer to Type II collagen		
ARTHRITIS (+)	(7)	8.1±2.9
ARTHRITIS (-)	(23)	1.9±3.0

ま と め

Macrophage suppressive agents である, Latex と Silica を腹腔内投与することによりコラーゲン関節炎の発症抑制実験を行い Latex の1回投与と Silica の3回連続投与により発症抑制効果を得た. また, Latex 投与群において抗コラーゲン抗体価も, 非発症群で低値を示した. これらの抑制作用は, Macrophage の障害を介して発現したものと考えられる.

参 考 文 献

- 1) Andriopoulos N. A. et al.: The occurrence

- of antibodies against native human collagens in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 18: 384, 1975.
- 2) Andriopoulos, N. A. et al.: Antibodies to native and denatured collagens in sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 19: 613, 1976.
- 3) Steffen, C. et al.: Antigenicity of collagen and its application in the serological investigation of rheumatoid arthritis sera. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 22: 333, 1963.
- 4) Steffen, C.: Consideration of the pathogenesis of rheumatoid arthritis as collagen autoimmunity. *Z. Immunitätsforsch.* 139: 219, 1970.
- 5) Stuart, J. M. et al.: Collagen-induced arthritis in rats: evaluation of early immunologic events. *Arthritis Rheum.* 22: 1344, 1979.
- 6) Trentham, D. E. et al.: Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis. *J. Exp. Med.* 146: 857, 1977.
- 7) Trentham, D. E. et al.: Humoral and cellular sensitivity to collagen in type II collagen-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.* 61: 89, 1978.
-