

染色体上の位置，類推される機能および発現様式，そして今回明らかにされたTM領域に存在する特定のマイクロサテライトアレル（A6）の顕著な上昇の事実から，MICAがベーチェット病発症に関わる有力な候補遺伝子である可能性が示唆されたため，このMICA及びMICB遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（Tg）を作製し，本病の発症機構の解明を試みた．MICB遺伝子の発現の比較的高い4系統では体重の低下，白血球の増加が共通して観察され，また1系統では生後10日目前後に一過性に角化層，表皮層の肥厚を伴った皮膚の異常が認められた．MICA無しにMICBを単独で発現しているヒトは見いだされないことから，MICAの発現に何らかの形でMICBの発現が必要とされていると考察される．さらにMICA遺伝子の対照アレルの9系統のトランスジェニックマウスを作製し，発現および病態の解析を行っている．

ところで，ベーチェット病の発症には，宿主側の疾患感受性因子（内因）とともに，何らかの外因が存在すると考えられ，*Streptococcus sanguis*は以前より外因の候補と考えられてきた¹¹⁾．そこで患者由来*S. sanguis*を無菌マウスに感染させ，疾患感受性を増大させるため熱ショックを粘膜に与えた系を作製し，口腔粘膜障害への関連が調べられた^{12) 13)}．*S. sanguis*は無菌マウスの口腔によく定着し，熱ショックを粘膜に与えた系では粘膜障害は重度で治癒の遅延を示し消化管潰瘍での死亡も認めた．口腔局所における内在性サイトカインを定量するとIL-2，IL-6，IFN- γ ，TNF- α が高いレベルで検出された．これらの結果から*S. sanguis*は障害を受けた粘膜に働きアフタ形成に関与するだけでなく全身応答も誘導することがわかった．また平成9年度の研究で，活動性ベーチェット病患者の末梢血単核球は，*Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus sanguis*などのグラム陽性菌の細胞膜に存在するリポテイコ酸（LTA）刺激で有意に高いIL-8産生能を示すことが報告されたが¹⁴⁾，今回はベーチェット病患者血清がこれらの細菌のもつLTAに対して高い抗体価をもつことが示され，これらの細菌あるいはLTAがベーチェット病の発症機序に関与している可能性が示唆された．

免疫動態に関する研究ではベーチェット病患者の免疫学的病態と動物モデルでの接着分子の関与が報告された．ベーチェット病の病因にHSP60の特定のペプチド，HU18を軸にした自己免疫が関与することが明らかにされた¹⁰⁾．HU18は単球，好中球，感作Bリンパ球によるIL-12の分泌を誘導し，感作Tリンパ球をTh1型に誘導して，Th1細胞，NK細胞によるIFN- γ の産生を促す機能を持つが，HU18特異的Th1型細胞のレパトアはきわめて制限されたものであること

が分子生物学的解析により明らかになった。また、血液細胞や病変組織にはHSP60が構成的に発現されており、本病では部分的に活性化された状態にある抗HSP免疫が、潜在性の細菌感染などのわずかな刺激で交差反応性を介して容易に活性化され、再燃をくり返すと考えられた。また本病患者の好中球の機能過剰は病態の中樞を形成し、遊走能、活性酸素産生能などエフェクター細胞としての機能の亢進が指摘されている^{15) 16) 17)}。本年度はベーチェット病患者好中球による炎症性サイトカインの産生をRT-PCR法、ELISAにより解析し、臨床像との関連を検討した。健常者好中球では、IL-8以外のサイトカインはmRNAおよび蛋白レベルで検出されないのに対し、患者では活動性、病型を問わず、IL-1 α およびTNF- α の自発的なmRNAの発現を認めた。TNF- α の自発的産生はオートクラインの機序により好中球のエフェクター機能亢進というベーチェット病の基本病態に関与していると考えられる。一方、IL-12、IL-18の産生は活動性、および腸管型、神経型の患者好中球でのみ検出された。また、後者の患者群の好中球培養上清はIFN- γ の産生を強く促進し、NK細胞の活性化とTh1型細胞を誘導し、免疫系オーケストラの中心として急性増悪期の病態形成に関与していると考えた。活性化T細胞より産生され、局所でのマクロファージ遊走を阻止する物質であるマクロファージ遊走阻止因(MIF)のベーチェット病血清中における濃度を測定した結果、健常者に比べ有意に高値でとくに活動性ベーチェット病患者で高くぶどう膜炎の活動性とも関連がみられた¹⁸⁾。従って、血清中MIF濃度はベーチェット病における臨床経過、病態の把握に有用なパラメーターになり得ると考えられた。

実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎(EAU)の発症過程におけるリンパ球細胞表面の接着分子発現率の変動をみると、CD4陽性細胞におけるL-selectinの発現率は、EAU発症直前の8日目に急激に減少し、その後10日目には再び増加し、0日群と同程度の発現率に戻った。一方、LFA-1の発現率は、EAUの発症期の10日目から増加を始め、15日目にかけて有意に上昇し、22日目に減少した。EAUではL-selectin、LFA-1ともにリンパ球の活性化に伴いその発現率に変動がみられたが、変動時期がそれぞれ異なり、発症における各接着分子の役割の違いが示唆された¹⁹⁾。

課題 II ベーチェット病の新しい薬物療法の開発

今年度の治療に関する基礎的研究はぶどう膜炎の実験モデルを用いた研究と腸管ベーチェット治療を目標として炎症性腸疾患のモデルマウスを用いた研究、

抗サイトカイン療法に関するものが報告された。実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU)を誘導する抗原ペプチドK2をリポソームで封入しマウスを免疫する前にあらかじめ皮下に投与しておき、その後K2, CFAで免疫すると、EAU発症は抑制された。また、免疫10日後のマウスから採取したT細胞の抗原ペプチドに対する増殖反応を測定するとT細胞反応は強く抑制された^{20) 21)}。これらの結果から、リポソーム封入抗原の前投与により自己免疫疾患の発症が抑制される可能性が示唆され、抗原による減感作療法の可能性が示唆された。腸管ベーチェット病治療を目標として炎症性腸疾患のモデルマウスを用いて抗IL-6受容体抗体による治療実験では、Balb/c SCIDマウスにCD4+CD45RB high T細胞とIFN- γ を投与し腸炎モデルマウスを作成し、これに抗IL-6受容体抗体を投与すると腸炎の部分的改善が見られた。この結果から、抗IL-6レセプター抗体による腸管ベーチェット病治療への応用が示唆された²²⁾。抗サイトカイン療法に関しては、本病の患者血清でTNF- α が高値をしめし、EAU動物モデルにおいてもTNF- α の産生増加がみられることより、セントコア社の開発したキメラ型抗TNF α 抗体 (cA2) による重症ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者への治療試験を準備中であるが、キメラ型はFab部分がマウス抗体でFc部分をヒト抗体にした抗体であるため、cA2投与により、この抗体に対する抗体が出現しやすく、抗体活性の低下のみならずアナフィラキシー出現の危険性も否定できない。このためゼノマウスを用いてヒト抗体作成を試みた。免疫グロブリンのD-J再結合に必要なDNA上のシス作用配列を破壊する置き換えベクターを導入したES細胞を用いてマウス免疫グロブリンの発現を欠くマウスを作成し、次にヒト免疫グロブリン遺伝子をES細胞の染色体に取り込ませたマウスを作成した。この2種のマウスの交配してヒト抗体を産生するゼノマウスを作り、ヒトTNF- α 、IL-8に対するヒトモノクローナル抗体を産生させる予定である。これによって、より安全な抗サイトカイン治療の展望が開けた。

また、実際の臨床の場で行われている治療に関して検討がなされた。ベーチェット病患者の治療状況を調べ、第1選択としてコルヒチン治療を行なった場合の治療成績が報告された。眼症状を有するベーチェット病患者81例のうちコルヒチンを用いた40例では約60%に眼発作の抑制が得られ、眼症コントロール良好と判断された。この結果は、過去の報告と一致し、内服治療のいない患者を合わせると、眼症を有する患者の約70%は無治療またはコルヒチンまでの治療で眼症を抑えられると考えられた。次の段階としてのシクロスポリン単独治療は効果的でなく、シクロスポリンとコルヒチンの併用により残りの半数

弱で眼症コントロールが可能であった。しかし、なおコントロール不良例が多数存在する事がわかった。また、シクロスポリン投与ベーチェット病患者の長期経過が報告された。シクロスポリン投与開始後、3年以上経過を追えた、ベーチェット病患者39例のシクロスポリン投与量の推移、効果、副作用、併用薬剤につき調査した。シクロスポリン初回投与量は5mgが28例で最も多かった。投与開始後の平均投与量は徐々に減少し5年後には3.9mgであった。一方1年後50%、3年後67%、5年後85%の症例で発作回数の減少がみられた。副作用は、腎機能障害が20例と最も多く、次いで中枢神経症状が11例にみられた。併用薬剤については、コルヒチンの併用が必要であった症例が20例と最も多かった。シクロスポリン内服中に神経症状を発症した患者の眼症状経過をみると、神経症状治療のためステロイドの全身投与を行なった症例と行なわなかった症例で最終視力に差はなかったが、シクロスポリン投与が短期間のうちに神経症状を発症した症例の最終視力は不良であったことから、シクロスポリン投与後早期に神経症状を発症した例では治療に工夫が必要であり、神経症状の再発に注意しつつもシクロスポリン継続も考慮する必要があると考えられた²³⁾。

本病の特殊病型の1つである進行性神経ベーチェット病に対するメトトレキサート(MTX)少量パルス療法の有効性及び安全性についても検討された。進行性の精神神経症状を有するベーチェット病患者8例に対し、MTXを開始投与量 6.9 ± 2.2 mg/週、維持投与量 8.5 ± 3.8 mg/週、1年後投与量 9.1 ± 3.5 mg/週で投与した。1年間のMTX投与後、髄液IL-6の有意な低下がみられた²⁴⁾。IQ値及びMRI所見はMTX投与前に比し有意な変化はみられなかった。MTX少量パルス療法は髄液IL-6の低下で反映されるように、中枢神経内の免疫反応を抑制することが明らかになった。8例中3例で若干の進行がみられたものの、全体としてはIQ値やMRIの有意の変動は見られず、その有効性に十分期待がもたれた。

さらにより質の高い治療をめざすためにベーチェット病の予後調査およびQOL調査が行われた。予後調査は、1991年に行われた全国調査の2次調査個人票を基に対象施設宛に平成10年8月に予後調査票を送付し集計した。2次調査票は777例を対象とし、回収率は78.5%であった。そのうち現在の受療状況が把握できたのは約半数であった。回収例の性・年齢分布と調査対象者の分布に大きな差は見られず、追跡可能例の最近1年間の経過は症状固定・不変が約7割強で軽快が2割弱、悪化や死亡は僅かであった。また、SF-36を用いたベーチェット病患者の健康関連QOLの測定と検討を行った。本研究では、ベーチェット病患者が、自身の健康度を、一般の国民と比較してどの側面でどの程度低く認識

しているのかを、主観的健康指標のひとつであるSF-36を用いて検討した。対象患者全体のSF-36スコアは、国民標準値に比べて有意に低下しており、眼以外の病変である関節病変、腸病変のあるものに有意なQOLの低下を認めた。今後、活動性の高い群・眼病変なしの群など広範な患者群を対象とした観察研究、眼疾患特異的尺度の開発、縦断的研究、そして介入研究を進めることが必要であることが考えられた。

III 次年度に残された課題と目標

今年度の目標の1つであるベーチェット病の発症機構の解析では、原因遺伝子がかなり限定されてきており、HLA-B51遺伝子、MICA遺伝子、今年度までに発見されたNOB1,NOB2,NOB3などを中心に今後さらに患者群と正常対照群との統計学的な比較検討をすすめ原因遺伝子を決定する。さらに原因遺伝子を導入したトランスジェニックマウス、抗原結合蛋白の解析、疾患の動物モデルを用いて本病の発症機構、炎症症状を発現させるサイトカインの関与、炎症を遷延させる免疫学的な病態を明らかにする。また、もう1つの目標である新しい治療法の確立に関しては、本病の炎症にTNF- α が深く関与している事実が明らかにされたことから眼症状の新しい治療として抗TNF- α 抗体による治療が計画されているが、これを早期に実施するよう努力し、投与量を始めとして薬剤の投与方法を確立し、その効果、副作用を正しく評価して安全かつ有効に使用できるような指針を作成する。また、疫学調査、予後調査、QOL調査を更に進め患者側の視点に立った治療法の確立をめざす。

IV. 分担研究報告

ベーチェット病の眼合併症にたいする手術治療

大野 重昭	横浜市立大学医学部	眼科
太田 敬子	横浜市立大学医学部	眼科
三松 美香	横浜市立大学医学部	眼科
樋口 亮太郎	横浜市立大学医学部	眼科
中村 聡	横浜市立大学医学部	眼科
米本 淳一	横浜市立大学医学部	眼科
杉田 美由紀	横浜市立大学医学部	眼科

KEYWORD=ベーチェット病、合併症、手術治療

[要約] 1991年から1997年の間に横浜市大眼科を受診した眼症状を有するベーチェット病患者117例のうち、眼合併症にたいして手術治療を行った患者について検討した。眼症状の平均罹病期間は11.1年で40例(34%)に手術歴があった。手術を必要とした眼合併症は白内障が45眼、緑内障が14眼、網膜剥離が4眼、硝子体混濁が2眼で白内障が約7割を占めた。眼内レンズ挿入は13眼29%に行われた。緑内障では再手術例が多くみられた。眼症状発症から手術までの平均期間は白内障では7.7年、緑内障では5.5年、網膜剥離では5.0年、硝子体混濁では2.2年であった。白内障手術眼のうち手術前後の視力変化を観察できたものは26眼で、そのうち80.8%に2段階以上の視力改善がみられ、最終視力が0.5以上のものは45眼中6眼(13.3%)であった。緑内障、網膜剥離、硝子体混濁手術眼では最終視力不良例が多かった。

Surgical treatment of ocular complications in Behçet's disease.

Shigeaki Ohno(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Keiko Ohta(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Mika Mimatsu(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Ryotaro Higuchi(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Satoshi Nakamura(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Junichi Yonemoto(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Miyuki Sugita(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine)

[Abstract] Surgical treatment of the patients with Behçet's disease was analysed. Among 117 patients, 40(34%) received surgical treatment. Operated cases comprised 45 eyes with secondary

cataract, 14 eyes with secondary glaucoma, 4 eyes with retinal detachment, and 2 eyes with vitreous opacity. In cataract surgery, 29% of the eyes had IOL implantation, and the visual acuity improved in 80.8% postoperatively. The period from onset of uveitis to surgical treatment was 7.7 years in cataract, 5.5 years in glaucoma, 5.0 years in retinal detachment, and 2.2 years in vitreous opacity. Visual prognosis was poor in patients with secondary glaucoma, retinal detachment or vitreous opacity.

[緒言]

ベーチェット病は眼炎症発作を繰り返すうちに徐々に視力が低下する、予後不良な難治疾患である。本病には併発白内障、虹彩後癒着、続発緑内障、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮などさまざまな眼合併症が出現する 1) 2)。合併症によっては外科的治療を必要とするが、ベーチェット病では他のぶどう膜炎に比べて術後に炎症の再発を反復し、視力の低下する例が多い。3) -6) また手術が成功しても黄斑変性や視神経萎縮のために視力予後不良な例があり 7) 8)、手術の適応や時期、手術方法の選択は重要である。

今回我々はベーチェット病患者の長期視力予後に影響を及ぼす、眼合併症にたいする手術治療について検討を行った。

[対象と方法]

1. 手術患者数

前医および他医での治療も含めて手術歴のある患者数は 40 例 (34%) にみられた。性別では男性 70 例中 21 例 (30%)、女性 47 例中 19 例 (40%) であった。

2. 手術内容 (表 1)

手術を行った眼合併症の種類は白内障が 33 例 45 眼 (69.2%)、緑内障が 12 例 14 眼 (21.5%)、網膜剥離が 4 例 4 眼 (6.2%) (裂孔原性網膜剥離 2 例 2 眼、牽引性網膜剥離 2 例 2 眼)、硝子体混濁が 2 例 2 眼 (3.1%) で、白内障が 7 割を占めていた。白内障手術の術式は水晶体嚢内摘出術 (ICCE) が 7 眼、水晶体嚢外摘出術 (ECCE) が 13 眼、水晶体超音波乳化吸引術 (PEA) が 12 眼、水晶体超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術 (PEA+IOL) が 13 眼であった。眼内レンズ挿入は 13 眼 (29%) に行われていた。

緑内障のうち、虹彩後癒着から膨隆虹彩となったものは 9 眼であった。初回手術として、8 眼にたいしてはレーザー虹彩切開術 (LI) が行われたが、再閉塞をおこし 2 回以上レーザー虹彩切開術を行ったものが 3 眼あり、うち 2 眼はたびたび再閉塞をおこし最終的に観血的周辺虹彩切除術 (PI) を行った。初回から PI を行ったものは 1 眼であった。また膨隆虹彩の 9 眼中血管新生緑内障をきたしたものが 6 眼あり、4 眼は毛様体冷凍凝固術を受けた。残る 5 眼は続発開放隅角緑内障であり線維柱帯切除術が行われた。5 眼中 4 眼は白内障との同時手術であり、そのうち 2 眼は眼圧の再上昇のためさらに線維柱帯切除術の追加を必要とした。

眼合併症の種類	術式	眼数
併発白内障 (n=45)	ICCE	7
	ECCE	13
	PEA	12
	PEA+IOL	13
続発緑内障 (n=14) (重複あり)	LI	8
	PI	3
	毛様体冷凍凝固術	4
	線維柱帯切除術	5
網膜剥離 (n=5)	経強膜手術	2
	硝子体手術	3
硝子体混濁 (n=2)	硝子体手術	2

表 1 手術内容

裂孔原性網膜剥離の2眼は経強膜手術を行い、2眼とも復位した。牽引性網膜剥離の2眼は硝子体手術を行ったが、2眼ともシリコンオイル注入眼となった。

硝子体混濁の1眼は26歳の男性で硝子体出血で発症し、前医で硝子体手術を受けている。術中所見とその後の経過からペーチェット病と診断された例であった。残りの1眼は硝子体混濁を繰り返し、前医で硝子体手術を2回受けていた例であった。

3. 罹病期間との関係

眼症状の発症から手術までの期間を疾患別に検討した(図1)。白内障45眼のうち1眼は前医で手術を行っており手術日が不明であったため削除した。発症から5年以内に手術を受けたものが14眼、眼症状発症後5年から10年間に手術を受けた例が最も多く20眼、10年以上経過してから手術を受けたものが10眼、手術時の平均年齢は47歳であった。

緑内障にたいする手術では複数回行っている症例があったが、手術が必要となった時期を検討するため初回手術の時期を調べた。眼症状発症から5年以内に緑内障手術を受けたものが7眼、5年から10年が6眼、10年以上が1眼、平均5.5年であった。手術時の平均年齢は38歳であった。

網膜剥離手術では5年以内が2眼、5年から10年が2眼で、平均5.0年であった。手術時の平均年齢は34歳であった。硝子体混濁にたいする手術は2眼とも5年以内で平均

2.2年であった。手術時の平均年齢は33歳であった。

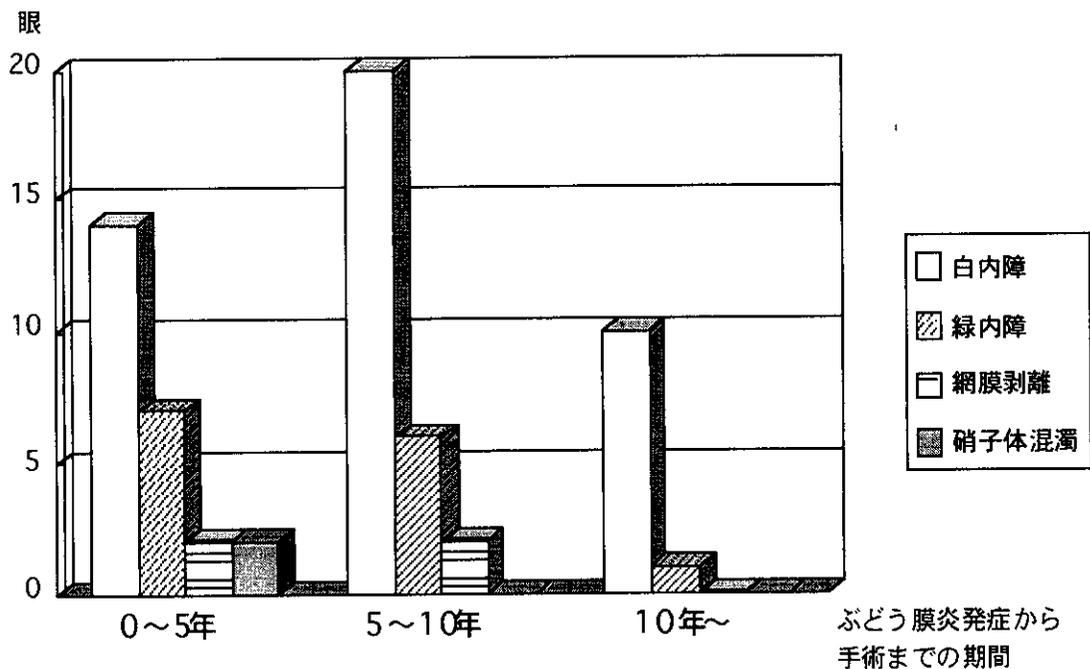


図1 術施行時期

4. 視力

白内障 45 眼のうち術前術後の経過を観察できたものは 26 眼であった。26 眼の手術前後の視力を図 2 に示した。術前の視力は 0.1 未満が多く 22 眼 (84.6%) で、0.1 以上は 4 眼 (15.4%) であった。術後最高視力は 0.1 未満が 9 眼 (34.6%)、0.1 以上 0.4 以下が 9 眼 (34.6%)、0.5 以上が 8 眼 (30.8%) であった。術前後で 2 段階以上視力が改善したものは 21 眼 (80.8%) であり、不変であったものは 5 眼 (19.2%) であった。視力が低下した例はなかった。視力が改善しなかった主な原因は視神経萎縮であった。45 眼の最終受診時の視力は 0.1 未満が 25 眼 (55.6%)、0.1 以上 0.4 以下が 14 眼 (31.1%)、そして 0.5 以上が 6 眼 (13.3%) であった。手術時期による視力予後の差はみられなかった。

緑内障手術を行った患者では視力不良例が多く、最終受診時の視力は 0.1 未満が 12 眼 (85.7%)、0.5 以上が 2 眼 (14.3%) であった。

網膜剥離 4 眼と硝子体混濁の 2 眼の最終受診時の視力はすべて 0.1 未満であった。このうち続発緑内障を併発したものが 2 眼あった。

[考按]

ベーチェット病では、経過中さまざまな眼合併症をおこすことが知られている。その出現頻度は小暮ら 1) によると併発白内障が最も多く 52.9%、ついで虹彩後癒着 31.7%、網膜血管の白線化 22.6%、視神経萎縮 21.6%、続発緑内障 11.2%となっている。また伊澤ら 2) の報告では併発白内障 35.6%、視神経萎縮 15.2%、黄斑変性 13.4%、続発緑内障 11.3%である。これら合併症にたいしては通常保存的治療が行われることが多いが、中には手術治療が不可避なものもあり、我々の症例では平均罹病年数 11.1 年で 117 例中約 3 割に手術歴があった。

手術内容では白内障が約 7 割を占め、その術式は時代の流れに伴って変化した。炎症増強因子となる水晶体皮質を残すことがなく、水晶体の後囊混濁を生じることもないので、以前は ICCE が望ましいと考えられていた。9) 10) しかし最近では手術器具や術式の進歩により小切開からの超音波乳化吸引術が行われ、水晶体皮質をほとんど残留なく除去できるようになった。また IOL も当初は、術後眼発作の誘因となると考えられ禁忌であったが、最近ではぶどう膜炎の併発白内障に眼内レンズ挿入術を行って良好な成績を得たとの報告が多く、IOL の存在は術後炎症を増悪させないといわれている 11) -13) 。我々の症例では 1990 年以前は ICCE、1990 年からは ECCE、1995 年頃からは PEA が主流となっており、その後に IOL 挿入が開始され、現在はほとんど PEA+IOL である。今回、術後経過観察が行えた症例の中で重篤な併発症をおこした例はなく、術式による差はみられなかった。また IOL 挿入は 29%に行われていたが、それが炎症を増悪させていると思われる症例はなかった。

続発緑内障のうち膨隆虹彩に対しレーザー虹彩切開術を行った症例 8 眼で、再閉塞により 2 回以上レーザー虹彩切開術を行ったものは 37.5%であった。レーザー照射による障害を避けるため照射量を最小限にすることが望ましいが、再閉塞をきたさないようある程度大きく虹彩切開を行うことが大切である。また LI による治療は根治療法ではないので消炎後に PI を行う 14) 15) との意見もあり、再閉塞を起こしやすい症例では早めに観血的手術を考える必要があると思われる。また線維柱帯切除術を行った例においても、線維柱帯の流出障害や術後癒着化などにより眼圧再上昇率は高く、40%が 2 度の再手術を受けていた。

眼底の発作では硝子体混濁、硝子体出血、これらによる硝子体の変化が裂孔を形成し網膜剥離にいたり、増殖性の変化をきたして牽引性網膜剥離をおこしたりする。牽引性網膜剥離や硝子体混濁では硝子体手術が必要になることがあるが、他のぶどう膜炎に比べ、一般にベーチェット病における硝子体手術は炎症の再燃をきたしやすく、予後不良といわれている 4) -7) 16) 17) 。我々が経験した 2 症例では幸い術後の炎症は強くなかったが、術前術後に十分な消炎をはかることは重要と思われる。消炎方法として今回我々はステロイド薬の後部テノン嚢下注射を行った。点眼麻酔下にステロイド懸濁液を 0.5 ないし 1cc テノン嚢下に注入する方法で、患者の疼痛もなく、眼圧上昇や全身への影響も少ない。また硝子体手術の際にワルファリンカリウムを用いた抗凝固療法を行い、良好な成績を得たとの報告もあり 18) 、今後の検討が待たれる。硝子体手術に限らず、術後の炎症の強い

例ではステロイド薬を短期間少量内服することも有用と思われた。

眼症状発症から手術までの期間は、白内障では平均 7.7 年、緑内障と網膜剥離ではそれより早く平均 5.5 年と 5.0 年、硝子体混濁では 2.2 年であった。ベーチェット病の眼病変は一般に発症後 2~3 年が炎症の最盛期で、10 年以後は発作回数も減少してくるといわれている 9)。また併発白内障はぶどう膜炎が持続すると 1~2 年の経過で出現するといわれるが 19)、白内障手術は緊急性がなく、寛解期に行われることが多いため手術までの期間が長いと考えられた。当科では最低 3 ヶ月間ぶどう膜炎発作がないことが条件であったが、再発性ぶどう膜炎であるベーチェット病では鎮静期間をもっと長めにとるべきであるとの意見もあり 20) 21)、今後さらに検討の必要がある。一方緑内障は活動性の高い 5 年未満の時期に発症することが多い 22)。眼圧の持続的な上昇は視機能に不可逆的な損傷をもたらすため、消炎していなくても緊急に手術を行う必要があり、白内障手術より早期に行われていた。網膜剥離と硝子体混濁は症例数が少なかったが、やはり活動期に発症し、手術治療が不可欠であることが多い。このように眼合併症の性質により差がみられた。

白内障手術患者の視力は 2 段階以上の改善が 80.8% であった。術前と術後最高視力との比較において、伊澤ら 8) は 30 眼中 26 眼 (86.7%)、三村ら 10) は 74 眼中 64 眼 (86.5%)、西岡ら 11) は 21 眼中 14 眼 (66.7%)、三宅ら 23) は 19 眼中 14 眼 (73.7%) に改善がみられたと報告しており、今回われわれもほぼ同様の良好な結果が得られた。一方、最終受診時の視力でみると白内障手術患者では 0.5 以上を維持していたのは 13.3%、0.1 未満が 55.6%、緑内障や網膜剥離を含めた全症例では 0.1 未満が 62.3% であった。ベーチェット病患者の視力予後に関しては、伊澤ら 8) は発症後 3 年で 60%、9 年以後は 80% が視力 0.1 未満と報告しており、また三宅ら 23) は 10 年以上の経過で 82.3% が、助川ら 25) は 10 年以上で 36% が視力 0.1 未満、東田ら 24) は網膜ぶどう膜炎型の男性では発症後 5~10 年で 30%、10 年以上で 51% が視力 0.1 未満と報告している。ベーチェット病は本来視力予後の悪い疾患であり、今回手術歴を有する 40 例の平均罹病期間が 12.3 年であったということ を考慮すると、手術を受けた患者の視力予後がより悪い訳ではなかった。また白内障手術患者において、手術時期による視力予後の差はみられず、白内障による視力低下がある場合、見えないまま数年待つよりは QOL を考慮して、消炎しながらタイミングを逃さず手術を行う方が患者にとって有益と思われた。

近年シクロスポリンなどの免疫抑制薬の導入によってベーチェット病は軽症化してきているといわれるが 25)、眼合併症にたいして手術を要する患者は少なくない。ぶどう膜炎が重症であれば眼合併症の発現頻度も高くなると思われる。眼合併症をおこさないためには発作回数を減らし、炎症を軽減させることが大切である。シクロスポリンで眼発作回数は減らせても、発作時にはステロイド薬のテノン嚢下注射や短期少量内服などですみやかな消炎を得ることも眼合併症の予防に必要であろう。また瞳孔管理、ステロイド点眼薬の使い方 で続発閉塞隅角緑内障や併発白内障の発生率は減少しうると思われる。今後眼合併症の発症を抑制し手術頻度を減少させるため、さらに有効な抗炎症薬の開発が望まれる。

[参考文献]

- 1) 小暮美津子, 島川真知子, 加藤昌久, 吉川啓司, 加藤有紀子: Behcet 病における続発眼病変. 臨眼 77: 1714-1721, 1983.
- 2) 伊澤保穂, 難波克彦, 望月学: 東京大学眼科のブドウ膜炎統計 (1974 年~1977 年) とベーチェット病患者の視力予後等について. 臨眼 35: 855-860, 1981.
- 3) 藤岡佐由里, 中川やよい, 春田恭照, 多田 玲, 大路正人, 湯浅武之助: ぶどう膜炎の合併症に対する手術的治療の現況. 眼紀 39: 2174-2179, 1988.
- 4) 内海 通, 関 文治, 井上 博, 藤田浩司, 土方 聡, 竹内 大, 藤野 聡, 白井正彦: ぶどう膜炎に対する硝子体手術成績. 臨眼 44: 714-715, 1990
- 5) 沖波 聡, 荻野誠周, 松村美代, 小椋祐一郎, 砂川光子, 新井一樹, 仁平美果: ぶどう膜炎に対する硝子体手術の成績. 臨眼 44: 1363-1367, 1990.
- 6) 吉田和代, 王 英泰, 石田和寛, 小林かおり, 吉田宗徳, 喜多美穂里, 本田孔士: ぶどう膜炎に対する硝子体手術. 眼科手術 10: 121-124, 1997.
- 7) 朝倉光太郎, 長坂智子, 河合卓哉, 笹野久美子, 中村郁江, 安藤文隆: ぶどう膜炎症例の硝子体手術. 臨眼 86: 103-106, 1992.
- 8) 熊倉裕子, 田中稔, 二宮久子, 小林康彦: 非感染性ぶどう膜炎に対する硝子体手術症例の検討. 臨眼 91: 769-771, 1997.
- 9) 三村康男, 松本和郎, 水野 薫: ベーチェット病および原田病における併発白内障手術成績. 臨眼 34: 1405-1414, 1980.
- 10) 三村康男: ベーチェット病に併発した白内障手術成績 (続報). 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班昭和 51 年度研究業績, 152-159, 1976.
- 11) 西岡木綿子, 川野庸一, 石本聖一, 讃井浩喜: ベーチェット病の併発白内障に対する手術成績. 臨眼 49: 487-490, 1995.
- 12) 鈴木参郎助, 村木康秀, 安藤靖恭: ぶどう膜炎と併発白内障の手術. 眼科 34: 143-152, 1992.
- 13) 久納岳朗, 馬嶋慶直, 原田敬志, 武内俊憲: ぶどう膜炎による併発白内障に対する眼内レンズ挿入術. 臨眼 49: 891-894, 1995.
- 14) 趙 容子, 春田恭照, 眞野富也, 中川やよい, 湯浅武之助: ベーチェット病における Iris Bombe の治療経験. 眼紀 37: 580-583, 1986.
- 15) 沖波聡, 砂川光子, 柏井聡, 新井一樹, 井戸稚子: ぶどう膜炎による続発緑内障とその治療. 眼紀 39: 1396-1403, 1988.
- 16) 武藤 勉, 玉井 信: 内因性ぶどう膜炎に対する硝子体手術の検討. 臨眼 45: 1777-1780, 1991.
- 17) Ozdemir O, Erkam N & Bakkaloglu A: Result of pars plana vitrectomy in Behcet's disease. Ann Ophthalmol 20: 35-38, 1988.
- 18) 石濱秀徳, 安藤文隆, 長坂智子: ベーチェット病のぶどう膜炎に対する硝子体手術. 眼紀 49: 155-158, 1998.
- 19) 湯浅武之助, 吉田弘俊, 中川やよい, 笹部哲生, 多田 玲, 萩原正博: 原田病遷延例

における白内障と緑内障. 昭和 61 年度特定疾患調査研究結果報告書、21-24、大阪感覚器難病研究会、1987.

20) 生野恭司, 前田直之, 湯浅武之助:ぶどう膜炎に対する IOL 手術.眼紀 44 :995-998, 1993.

21) 沖波聡, 廣石悟朗, 齋藤伊三雄, 岩城正佳, 他:ぶどう膜炎症例への眼内レンズ挿入術.臨眼 48 :793-744, 1994.

22) 三村康男, 宮浦 徹, 塚本 尚:ベーチェット病患者の眼圧(続報).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、254-260、1981.

23) 三宅睦子, 砂川光子:10 年以上経過観察できたベーチェット病.眼紀 48 :707-712, 1997.

24) 東田みち代, 中川やよい, 多田 玲, 笹部哲生, 藤井節子, 春田恭照, 湯浅武之助:1990(平成 2) 年におけるベーチェット病の現況. 眼紀 42 :1014-1018, 1991.

25) 助川祥一, 氏原 弘, 宮永嘉隆:ベーチェット病長期観察例の視力経過. 臨眼 51 :1157-1160, 1997.

ベーチェット病の最近の動向

大野 重昭	横浜市立大学医学部	眼科
三松 美香	横浜市立大学医学部	眼科
太田 敬子	横浜市立大学医学部	眼科
中村 聡	横浜市立大学医学部	眼科
樋口 亮太郎	横浜市立大学医学部	眼科
杉田 美由紀	横浜市立大学医学部	眼科

KEYWORD=ベーチェット病,疫学,治療,コルヒチン,シクロスポリン

[要約] 1991年7月から12月までの6年5か月間に横浜市大眼科外来を受診したベーチェット病患者169例を対象として、本疾患の疫学的背景と治療について検討を行った。その結果、患者の性比は男性82例、女性87例と女性がやや多く、病型は不全型が多かった。眼症状を有する症例は男性に多くみられた。年別初診患者数には増加あるいは減少傾向はみられなかった。ぶどう膜炎に対する内服治療は罹病期間が5年未満の症例ではシクロスポリンが中心で、罹病期間が5年以上の症例ではコルヒチンの占める割合が高くなっていた。また罹病期間が10年以上の症例では全身治療の割合が減少していた。

An epidemiological survey of Behcet's disease

Shigeaki Ohno(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine),
Mika Mimatsu(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine),
Keiko Ohta(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine),
Satoshi Nakamura(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine),
Ryotaro Higuchi(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine),
Miyuki Sugita(Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine)

[Abstract] We reviewed 169 patients of Behcet's disease who had visited Yokohama City University Hospital from July 1991 to December 1997. The series comprised 82 males and 87 females. Ocular manifestations of the disease were more frequent by seen in males than in females. The number of new patients showed no increase or decrease. In the former cases who developed this disease for 5 years or more, systemic colchicine was mainly administered, whereas recent cases were treated with cyclosporin. In the patients who have had ocular inflammation for 10 years or more, the ratio of systemic treatment decreased.

[はじめに]

ベーチェット病は我が国の内因性ぶどう膜炎のうち高頻度にみられる疾患の一つであり、眼症状を含め全身に多彩な症状がみられる。本症の患者数は昭和 30 年代後半から昭和 40 年代にかけて急激に増加し、昭和 47 年に厚生省の特定疾患に指定されてからは、調査研究班により全国的な規模で疫学、病因、治療等についての研究が続けられてき 1)2)。しかし、いまだ本症の病因ははっきりせず、コルヒチンやシクロスポリンなどの治療薬剤の使用にもかかわらず、繰り返し起こる眼炎症発作のため失明に至るものも少なくない 3)。患者の視機能を良好に保ち、Quality of Life を維持するためには、長期的視野のもとに適切な治療を行うことが極めて重要である。

今回我々は、横浜市大眼科におけるベーチェット病患者の疫学的背景と治療について検討を行ったので報告する。

[対象と方法]

対象は、1991 年 7 月から 1997 年 12 月までの 6 年 5 カ月間に横浜市大眼科を受診したベーチェット病患者 169 例である。これらの症例で、性および年齢、病型、年別初診患者数、ぶどう膜炎発症年齢、罹病期間と治療内容について検討した。

[結果]

1. 性および年齢

対象となった症例は 169 例で、男性 82 例、女性 87 例と女性がやや多かった。初診時の平均年齢は、男性 44 歳、女性 51 歳であった（表 1）。

	例数（人）	平均年齢（歳）
男性	82	44（12-76）
女性	87	51（14-72）
計	169	47.5

表 1 性別と初診時平均年齢

2. 病型

1987 年に厚生省のベーチェット病調査研究班により作成された診断基準に基づく病型分類では、男女共に不全型が多く、男性 58 例（70.1%）、女性 56 例（65.4%）であった。不全型のうち、眼症状を有する患者は男性 46 例（79.3%）、女性 16 例（28.6%）であった。全体で眼症状を有する患者は男性 70 例（85.4%）、女性 47 例（54.0%）で男性に多かった（表 2）。

病型	男性	女性	計
完全型	24 (43.6%)	31 (56.4%)	56
不完全型	58 (50.9%)	56 (49.1%)	114
眼症状あり	46 (79.3%)	16 (28.6%)	62
眼症状なし	12 (20.7%)	40 (71.4%)	52

表2 病型別患者数

3. 年別初診患者数

1992年以降の年別初診患者数には、増加傾向も減少傾向もみられなかった。1991年に患者が集中しているのは、この年は横浜市大の新病院開設にあたり、患者数は旧病院からの移行を含むためと思われる（図1）。

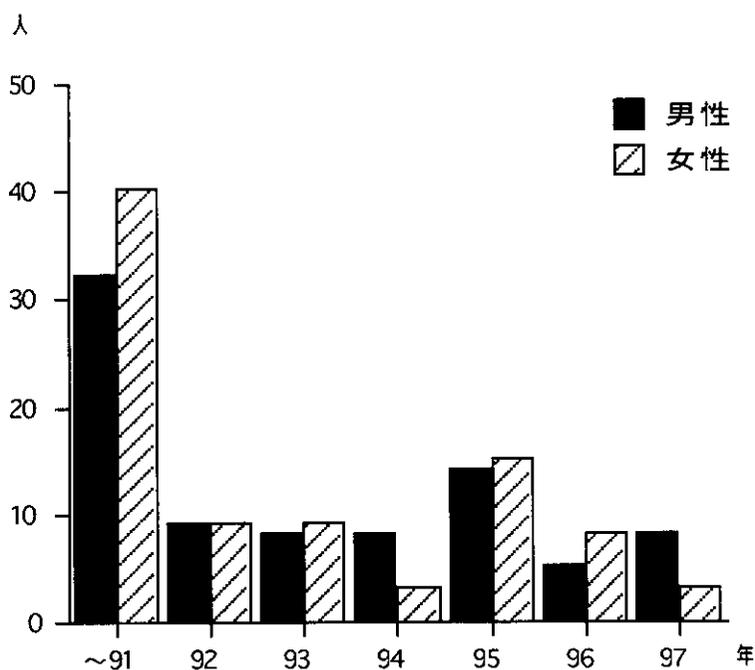


図1 年別初診患者数

1991年に患者数が集中しているのは、この年が横浜市大の新病院開設にあたり、旧病院からの患者の移行を含むためと思われるが、1992年以降の年別初診患者数には増加、あるいは減少傾向はみられなかった。

4. ぶどう膜炎発症年齢

ぶどう膜炎の発症年齢の平均は男性 32 歳、女性 38 歳であった。現在までの平均罹病期間は男性 9.9 年、女性 10.1 年で、男女差はなかった（表 3）。ぶどう膜炎の発症年齢のピークは男女共に 30 歳代にみられたが、女性の方がやや遅く発症していた（図 2）。

	発症年齢（歳）	罹病期間（年）
男性	32（14-63）	9.9
女性	38（8-57）	10.1

表 3 ぶどう膜炎平均発症年齢と平均罹病期間

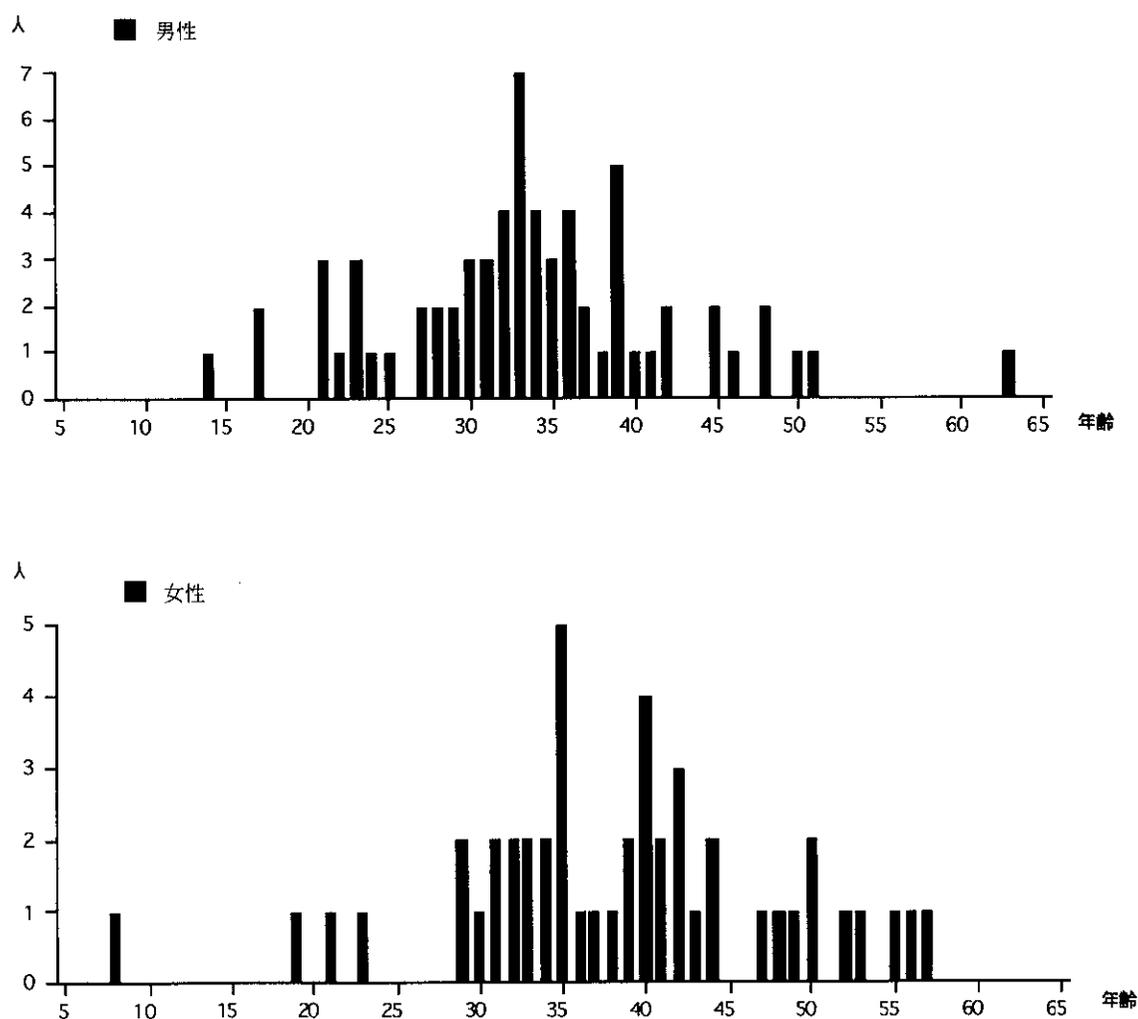


図2 ぶどう膜炎の発症年齢の分布

ぶどう膜炎発症のピークは男女ともに30歳代にみられたが、女性の方がやや遅く発症していた。

5. 罹病期間と治療内容

今回は、ぶどう膜炎患者に対し代表的な内服治療薬である、コルヒチンとシクロスポリンの使用状況について検討した。その結果、コルヒチン単独投与例は39例、シクロスポリン単独は20例、併用していたのは22例、その他及び無投薬は36例で、そのうち3例がメソトレキセートとプレドニゾロンの内服を併用しており、2例はプレドニゾロンのみを内服していた。残りの31例は、無投薬、あるいはエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、セファランチン等のみを内服しており、内服治療はコルヒチンが中心であった（表4）。

薬剤	例数（例）
コルヒチン	39（33.3%）
シクロスポリン	20（17.1%）
コルヒチン+シクロスポリン	22（18.8%）
その他・無投薬	36（30.8%）

表4 ぶどう膜炎に対する内服治療の内容

ぶどう膜炎の罹病期間と内服治療薬の内容についてみると、発症後5年未満の30例中23例（77%）がコルヒチンもしくはシクロスポリンのいずれかを使用していた。これは、発症後5年以上10年未満の群でも72%と同様であったが、発症後10年以上の群では63%となっており、罹病期間が10年以上たつと内服治療の割合が減少していた。また、罹病期間が5年以上の症例ではコルヒチン単独使用の比率が高く、罹病期間が5年未満の症例ではシクロスポリンの占める割合が高かった（図3）。