

ペーチェット病の治療における塩酸ミノサイクリン（ミノマイシン[®]）の効果に関する研究

分担研究者：金子 史男（福島県立医大 皮膚科学講座教授）

共同研究者：尾山 徳孝¹、佐藤 正隆²（¹福島刑務所、²福島県立医大 皮膚科）

我々は塩酸ミノサイクリン（ミノマイシン[®]）（MINO）のもつ薬理作用の利点と、ペーチェット病（BD）の治療における有効な使用方法を検証した。咽頭より溶連菌を分離し得た BD 患者(n=11)では、ほぼ全例で *St. Salivarius* 菌体壁成分(CWSS)に対する皮膚反応が顕著であり、その病理組織所見は結節性紅斑に酷似していた。この患者群の末梢血単核球（PBMCs）は健常人と比較して、CWSS 刺激に対する炎症性サイトカイン(IL-1 β 、6、8)の産生能が亢進していた。MINO は低濃度で溶連菌への抗菌作用を持ち、CWSS 刺激した PBMCs のサイトカイン産生を選択的に抑制した。BD 患者の治療において、MINO は溶連菌慢性感染巣に対する抗菌作用のみではなく、抗炎症作用によっても症状増悪の初期において効果的であることを示している。

【研究目的】ペーチェット病（BD）の治療では、その症状や程度に合わせてステロイド、免疫抑制剤（シクロスポリンや FK506 など）、NSAIDs、コルヒチン、セファランチン、抗生物質、漢方製剤などが用いられている。その中でも我々は、テトラサイクリン系抗生物質の 1 つである塩酸ミノサイクリン（MINO）が、BD の症状緩和に効果があることに注目してきた¹⁻²⁾。今回は MINO のもつ多彩な薬理作用の利点、および BD の治療において最も有効な使用方法を *in vitro* のデータをもとに検証した。

【対象】厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班の臨床診断基準を満たす BD 患者 11 名（男性 2 例、女性 9 例）、再発性口腔内アフタ病変のみで BD の診断基準を満たさない患者 2 名、健常人 7 名を対象とした。

【方法】1. A 群 β 溶連菌から既述の方法³⁾で抽出した *St. Salivarius* の菌体壁成分 (cell wall of

St. Salivarius; CWSS) を用い、無菌的に患者に皮下注射ないしは皮膚でプリックテスト（1-20 μ g/ml）を施行して、24 時間後に皮膚反応を観察した。

2. 患者および健常人からフィコール遠心分離により採取した末梢血単核球を、10 % fetal calf serum 添加 RPMI1640 培地で 5×10^4 cells/ml になるように調整した。これらに 1 ng/ml CWSS および minocycline hydrochloride（日本レダリー）を時間を変えて添加し、24 時間後に培養上清と細胞を回収した。各々前者は ELISA 法、後者は RT-PCR 法でサイトカインの発現を解析した。

【結果および考察】MINO の主たる特徴的な作用は、i) 脂溶性、ii) 抗酸化作用、iii) 溶連菌に対する強力な抗菌作用、iv) 非特異的な抗炎症効果の 4 つに分類できる。

i) に関しては、脂溶性であるために皮膚・粘膜組織への移行性が高いことや、BD 患者によ

く見られる皮膚病変が、毛包周囲や脂肪織などの皮下脂肪に富む領域であることなどからもその有益性がうかがわれる。ii) に関して MINO は、好中球に作用して superoxide dismutase の活性を抑えることにより、活性酸素の発生を抑制することが既に報告されている⁴⁾。これは活性酸素で誘発されるプロスタグランジンや補体系を含めた炎症反応をも同時に鎮静化させる作用をもつ。

今回我々は iii) と iv) に関して、CWSS に対する患者の生体反応と、MINO がそれらに及ぼす効果を検討した。CWSS をベーチェット病患者に皮下注射、または皮膚でプリックテストを行ったところ、正常人や口腔内アフタのみを繰り返す患者に比べて有為に発赤や腫脹を伴う過剰な皮膚反応を認めた (図 1 A)。この部分では、好中球や単核球の血管周囲への強い浸潤や血管壁の膨化などが認められ、BD 患者に頻発する結節性紅斑様皮疹の病理組織所見に酷似していた (図 1 B)。

次に BD 患者および健常人から採取した末梢血単核球 (PBMCs) の溶連菌成分に対するサイトカイン産生能を検討した。その結果、患者由来の PBMCs は 48 時間の CWSS 刺激に対して、健常人よりも IL-1 β 、6、8 を過剰に産生した (図 2)。このような患者の咽頭培養からは、喫煙歴や齲歯の有無、性別、年齢などに関わらず、ほとんどの症例で溶連菌を検出し得た (表 1)。この結果は、口腔内溶連菌による慢性感染と BD の症状出現 (特にサイトカインに関わる炎症反応) とを強く関連付けるだけでなく、溶連菌成分に対する過剰な皮膚反応は、BD の補助診断的価値となり得る可能性をも証明できた。

一方、MINO は患者から分離された口腔内溶連菌に対して、比較的低い MIC でも十分な抗菌活性をもつことが分かった (表 1)。さらに *in vitro* において MINO は、CWSS で 48 時間刺激

した患者由来 PBMCs のサイトカイン産生能をタンパク (図 3)、mRNA ともに抑制した (図 4)。

この抑制効果は 10^{-10} ~ 10^{-8} の低濃度でも認められ、IL-1 β 、6 で最も顕著だったが、IL-8 では MINO の濃度を変えてもごくわずかしき抑制されなかった。これは本剤の抑制効果が、サイトカインの種類において選択性をもつことを示している。

次に MINO のもつサイトカイン産生抑制の kinetics を調べるため、MINO 前処理時間を変えた時の PBMCs 由来の IL-6 mRNA 発現を検討した (図 5)。その結果、MINO で 9 6~1 2 時間前処理した PBMCs は、その後 CWSS で 48 時間刺激しても IL-6 mRNA の発現は著しく抑えられた。しかし前処理 6 時間を切る頃からその抑制効果は低下し始め、前処理 1~2 時間ではほとんど認められず、CWSS と同時に刺激した場合とほぼ同等であった。また PBMCs を CWSS であらかじめ活性化した後に MINO を添加しても、ほとんど IL-6 mRNA の抑制効果は得られなかった。このことから、MINO によるサイトカイン産生能の抑制には時間的な check point が存在し、ひとたび抗原刺激を受けて活性化した PBMCs に対しては抑制効果が乏しいことが分かった。

この結果を臨床に照らし合わせると、MINO による BD 治療は、臨床症状の病勢が激しい状態 (炎症細胞のサイトカイン産生能がすでに亢進した activating phase) よりも、比較的落ち着いた状態 (remission phase) でのフォローアップか、症状増悪の初期段階においてより効果的であることが示唆された。しかしながら、実際臨床の場において BD の治療を MINO 単独で行うことは少ないため、i) 各種抗炎症剤との相互作用 (相加・相乗効果)、ii) IL-6 以外の炎症性サイトカイン産生抑制の time course なども、今後検討することが必要であると思われる。

【参考文献】

- 1) Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Yonsei Med J 1997; 38:444-54.
- 2) Oyama N et al: Behcet's disease ed. by M'Hamed Hamza (Tunis, 1997).
- 3) 金子史男ほか： 最新医学 1988 ; 43 卷、第 2 号.
- 4) Miyachi Y et al: J Invest Dermatol 1986; 86:449.

【図 表】

図 1. CWSS に対する皮膚反応. A, CWSS を皮内注射して 24 時間後の皮膚所見. B, 皮内注射部位の病理組織像.

図 2. CWSS 刺激に対する健常人およびベーチェット病患者由来 PBMCs のサイトカイン産生能

図 3. CWSS 刺激したベーチェット病患者由来 PBMCs の蛋白レベルでのサイトカイン産生に及ぼすミノマイシンの効果

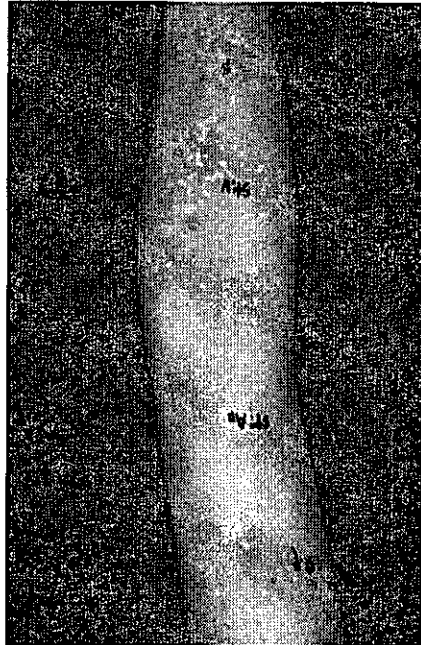
図 4. CWSS 刺激したベーチェット病患者由来 PBMCs の mRNA レベルでのサイトカイン産生に及ぼすミノマイシンの効果

図 5. ミノマイシン添加の時期による PBMCs の IL-6 mRNA 産生抑制能の変化

B



A



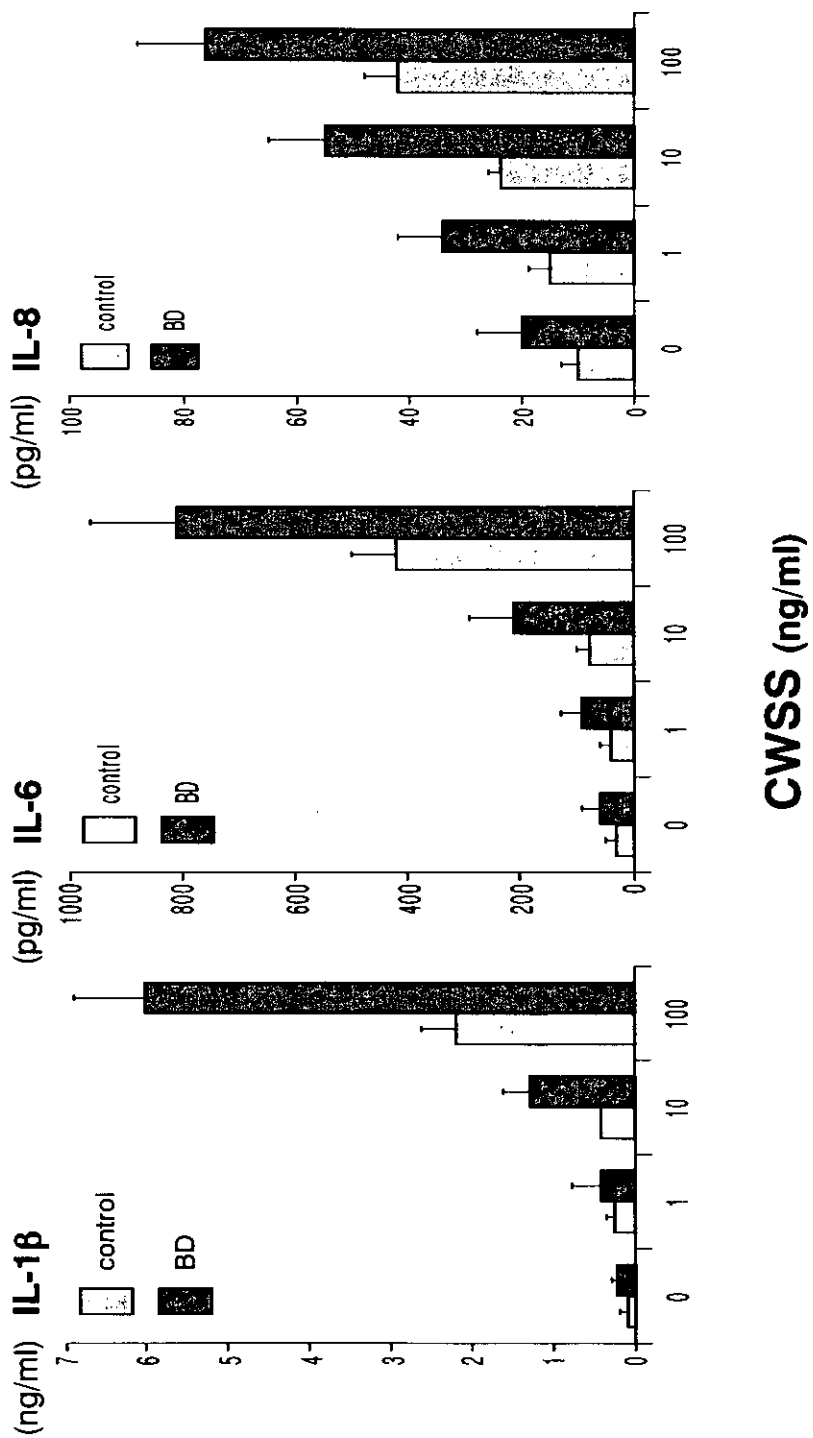
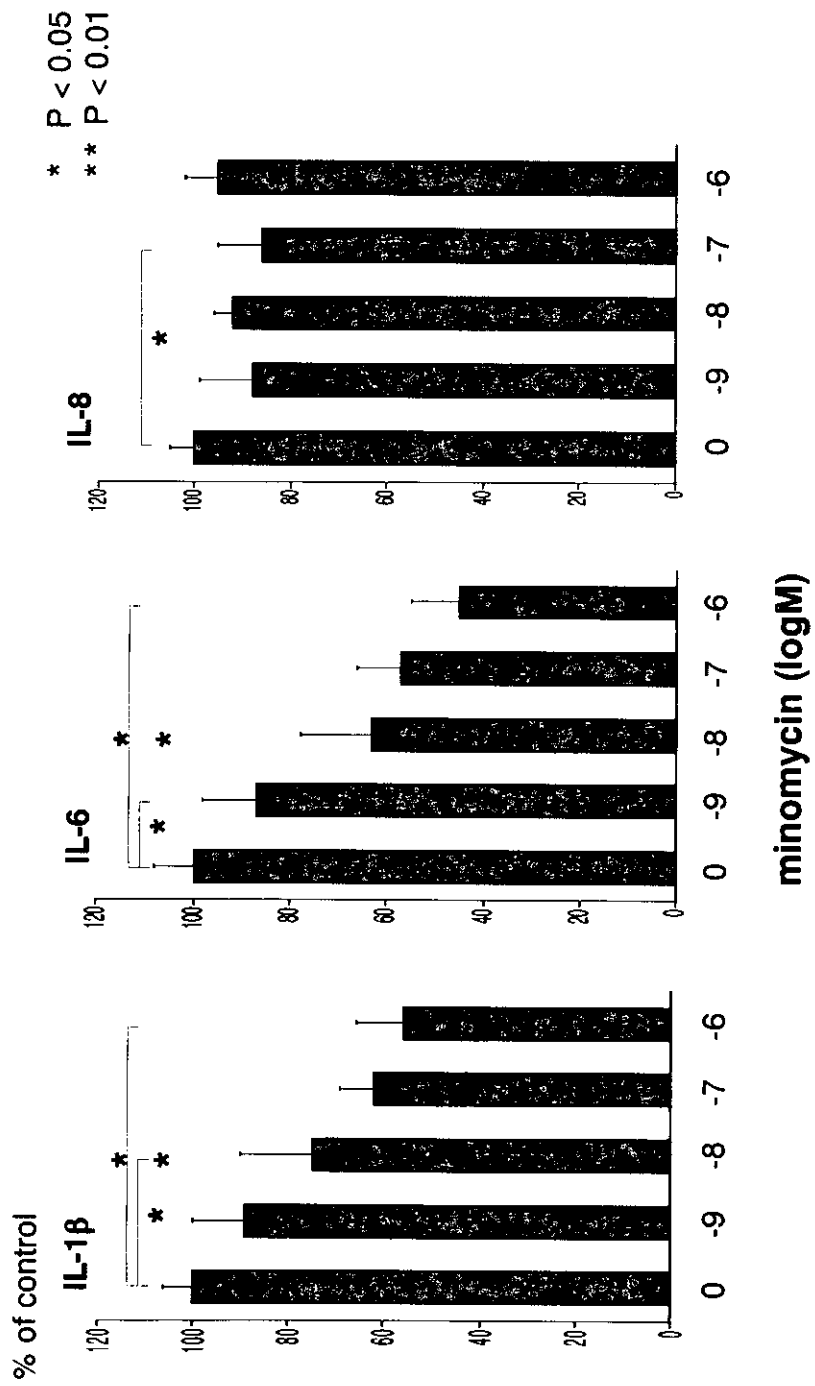
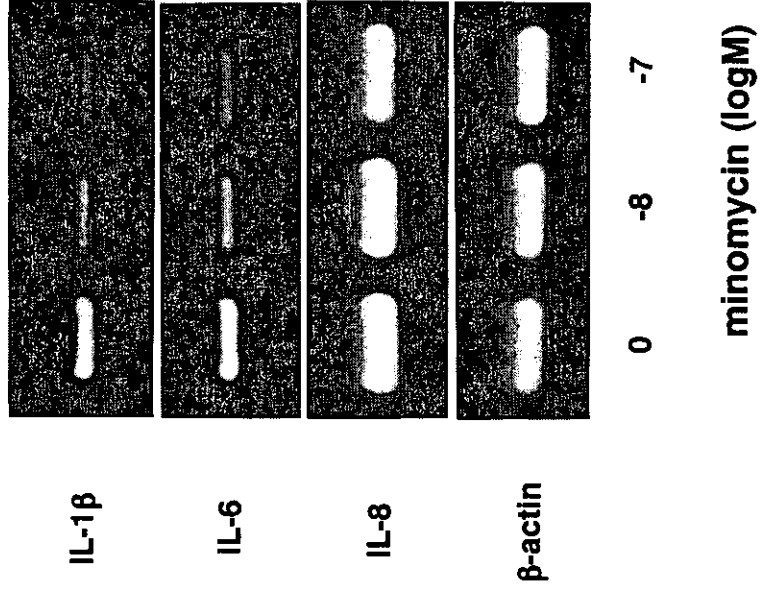
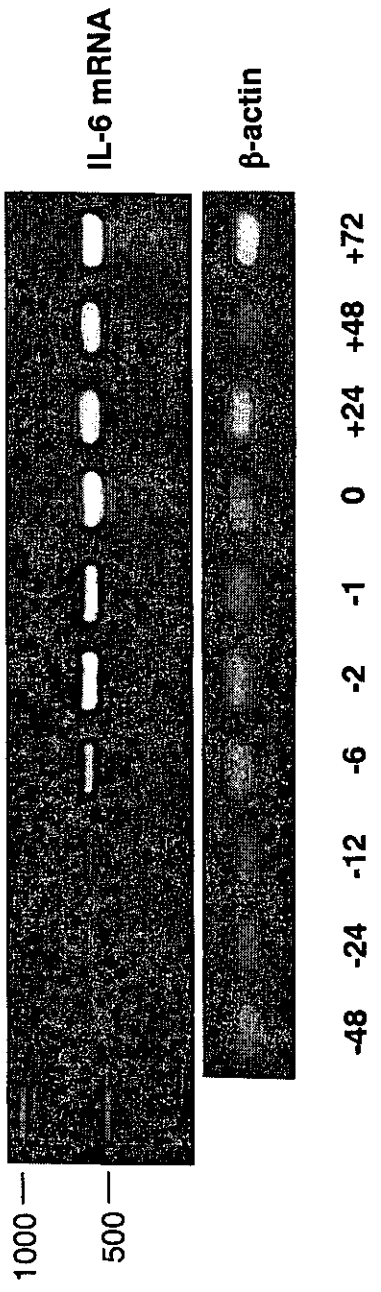


Figure 2







Pretreatment time with minomycin (h)

Bacterial culture in the oral cavity of BD patients

patients	bacterial species	MIC (minomycin)
T.S. ♂	α-Strept.; Neisseria	< 0.39
Y.K. ♀	α-Strept.; Neisseria; Corynebacterium	< 1.56
A.H. ♀	α-Strept.; Neisseria	< 0.39
S.A. ♀	α- and β-Strept.; Neisseria	< 0.2
R.S. ♀	α-Strept.; Neisseria; Corynebacterium	< 0.39
K.S. ♀	Micrococcus luteus	< 0.78
Y.S. ♀	α- and β-Strept.; Neisseria	< 0.39
S.N. ♀	β-Strept.; Strept. faecalis; Neisseria	< 0.39 ~ 1.56
Y.N. ♀	α-Strept.; Neisseria; Corynebacterium	< 0.39
A.M. ♀	α-Strept.; Neisseria; Corynebacterium	< 0.78
K.A. ♂	α-Strept.; Neisseria	< 0.39

ベーチェット病の医療受給者の臨床調査個人票の利用に関して

稲葉 裕、黒沢美智子（順天堂大学医学部・衛生学）

要 約

本年度より特定疾患治療研究事業により医療費の公費負担を受けようとする難病患者が申請時に提出する臨床調査個人票のデータを活用することになった。個人票の活用は申請時に当人の了解を得ているが、現在厚生省が主体となってコンピューター入力のための準備と個人データの守秘管理方法についての検討が進められている。今年度中にはそれらを全て終了し、全受給対象疾患の臨床調査個人票入力開始され、来年度にはそれらのデータが活用できる予定である。活用方法としては以下の内容が可能となる。

①臨床疫学像の解明:特定の症状の出現頻度などの臨床疫学像が明らかになる。また、これらを性・年齢やその他の項目で比較することも可能となる。②性、年齢分布、地域分布、初発年齢分布、家族歴、既往歴などの疫学像が明らかになる。③今後得られる情報から臨床疫学像の変化を検討できる。その他、臨床像の把握、重症度の検討、予後調査など、今後の研究のための基礎資料としての活用も可能である。

はじめに

本年度より特定疾患で医療費の公費負担を受けている患者の臨床調査個人票を活用することになり、厚生省主体で入力準備が進められている。ベーチェット病の臨床調査票データも来年度には活用できる予定である。そこで臨床個人票項目からどのような利用が可能であるか検討した。

対象と方法

受給対象疾患に共通した項目と疾患別の項目を比較して臨床疫学の観点から活用方法を挙げた。

結果と考察

表1に示すように受給対象疾患に共通した項目は性、年齢、住所、発病年月日、初診年月日であった。ベーチェット病の情報としては家族歴、受診状況、病型、経過、

臨床所見の主症状・副症状、臨床検査所見、視力などであった。

臨床調査個人票の情報からどのような臨床疫学像が明らかになるか示すと、受給申請者の「特定の臨床症状の出現頻度や検査所見」が明らかになり、性や年齢階級別に症状出現の頻度や検査所見を比較することができる。病型別、または重症度別に上記の比較をすることもできる。「全国の患者の1年間の受療状況と経過」を把握できる。ある疾患の症状や検査結果の項目に着目して、それらの特徴を有する人の傾向を分析することも可能である。

各疾患別に明らかとなる疫学像については、申請者の性・年齢・地域・初発年齢分布、医療機関規模別受給者数がわかる。また、家族歴を検討することができる。今後得られる情報から臨床疫学像、疫学像の時代的変遷を検討することができる。例えば重症度や経過・受療状況・特定の症状等を経年的に観察することによって当該難病の重症化あるいは軽症化を明らかにすることが可

能である。また、個人情報とのリンケージを行えば予後や経過の観察及び生命予後の観察もできる。

この調査は申請時に「研究のために活用する」旨の了承を得ているが個々人情報の保護の観点から、主治医以外の研究者が自由に解析を行えるように、個人同定可能な部分とそれ以外の部分に分けて保管されるように工夫されている。個人同定の情報を

得るためにはしかなるべき委員会の許可を得る必要がある。

参考文献

- (1) 厚生省保健医療局疾病対策課監修 難病医学研究財団企画委員会編集: 難病の診断と治療指針. 六法出版社, 1998.

Utilization on clinical data of patients with Bechet disease that are provided from the patients

Yutaka Inaba, Michiko Kurosawa (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine)

We discussed how to use clinical data of patients with Bechet diseases that were provided from the patients when they applies the financial aid for the diseases. Informed consents were obtained at the application. Using of the the clinical data, "clinical epidemiologic figures", "epidemiologic figures of the Bechet disease", and "their chronological trends" will be revealed. If we are able to linked with the identifiical data(patients' name and their address) and clinical data, prognosis of the diseases will be observed.

表1 全疾患(受給対象疾患)に共通した項目

臨床調査個人票				(新規・更新)	
フリガナ 氏名		性別 男・女	生年 月日	年 月 日	
住所	〒 TEL	出身都 道府県		発病時 の職業	
発病 年 月 日	昭和/平成 年 月				
初診 年 月 日	昭和/平成 年 月				
保険種別	政・組・共・国・他()				
医師の意見			所属施設名 所在地		
記載年月日			主治医氏名		

表2 ベーチェット病の臨床個人調査票項目

共通項目
家族歴 受診状況 病型 症状及び所見 1. 経過 2. 臨床所見の主症状:口腔粘膜のアфта性潰瘍・皮膚症状 ・眼症状・外陰部潰瘍 副症状:変形や硬直を伴わない関節炎 ・副睪丸炎・消化器病変・血管病変 ・中枢神経病変、 3. 臨床検査所見:皮膚の針反応、炎症反応、 HLA-B51の陽性 4. 視力 その他の所見:特殊病変の症状、重篤度

ベーチェット病の予後調査

-不明例への対応-

黒沢美智子、稲葉 裕(順天堂大・衛生学)、
大野重昭(横浜市立大学医学部・眼科)、
藤野雄次郎(東京厚生年金病院・眼科)、
坂根 剛(聖マリアンナ医科大学・難治疾患センター)、
中江公裕(獨協大学医学部・公衆衛生)

要 約

平成3年にベーチェットの全国調査を行い、その時に把握した2次調査対象者の内の800名に平成10年に予後調査を実施した。しかし、数年間外来に受診がなく予後が不明であった患者が約半数を占めていた。そこで不明例の予後を追跡する方法を再検討した。住民基本台帳で生存/死亡を確認する方法は、過去に慢性疾患などの予後追跡調査で行われこともあり、全国調査の2次調査票に記載されている患者の住所から、該当する市町村役場で生存/死亡死亡の場合の死亡年齢を確認することができる。本症発症によって生命予後に変化があったかどうか、日本人の平均余命と比較して同じか短いのか、また発症年齢や病型によって生命予後に差があるかどうか、等を検討できると考える。

キーワード: ベーチェット病、生命予後、住民基本台帳

はじめに

平成3年(1991年)に「ベーチェット病」の患者数推定のために全国調査を行った。その時に把握した2次調査対象者のうちベーチェット班班員の所属施設及び関連施設の対象者約800名に、平成10年(1998年)に予後調査を実施した。しかし、回収率は高かったものの、数年間外来に受診がないため予後が不明であった患者が約半数を占めていた。そのため不明例の予後を追跡する方法を再検討した。今回の報告では今年度から来年度にかけて行う調査計画を示す。

対象と方法

全国調査の2次調査票には患者の住所が記載されているので、該当する市区町村役

場の住民基本台帳で生存/死亡を確認することが可能であり、死亡していた場合の死亡年齢も確認できる。この方法は過去に慢性疾患などの予後調査で行われたこともある。当然のことながら住民票からはベーチェット病が原因で死亡したかどうか、現在の病状についての情報は得られないので、限定的な情報である。下記に調査手順を示す。

- ① 平成10年に実施した予後調査の未回収例、外来受診なく予後不明例をリストする。
- ② ①のリストを元に全国調査の2次調査票記載住所から当該市区町村役場の住所を調べる。
- ③ 市区町村住民課宛に住民票確認依頼状(資料1)と確認用紙(資料2)、手数料として定額小為替(約300円程度)、返信用封筒を同封して送付する。

- ④ 回収された情報でベーチェット病の生命予後を分析する。

結果と考察

本調査の利点としては、1.発症によって生命予後に変化があったかどうか、日本

人の平均余命と比較して同じか短いか推定できる。2.発症年齢や病型によって生命予後に差があるかどうか検討できる。3.調査結果は治療研究、福祉面での基礎情報となる。4.日本においてベーチェット病患者の生命予後についてのデータはほとんどない。等が挙げられる。

A Follow up Study of Patients with Behcet Disease

- Coping with the unknown cases-

Michiko Kurosawa, Yutaka Inaba (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine), Shigeaki Ohno (Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine), Yujiro Fujino (Department of Ophthalmology, The Tokyo Kosei Nenkin Hospital), Tsuyoshi Sakane (Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine), Kimihiro Nakae (Department of Public Health, Dokkyo University School of Medicine)

The follow up study of the patients with Behcet disease was carried out in 1998. About 800 subjects were selected the second questionnaires who were described by the specific research members of the nationwide survey in 1991, although the response rate were about 80%, a half of prognosis on patients were unknown. For the coping with the unknown cases, we confirm the residents cards of the cases. From the information of residents card, survival or death cases and the date of death could be confirmed. Based on the information, the prognosis of the Bechet disease will be analyzed.

資料 1

平成 年 月 日

住民票担当者様

横浜市立大学医学部眼科教授 大野重昭
順天堂大学医学部衛生学教授 稲葉 裕

住民票確認のお願い

冠省

私どもは、学術調査のために患者の追跡調査をしています。別紙の方は、数年間対象の医療機関に通院しておらず、調査票の住所から、貴地に居住されておられたと推察されます。つきましては現在も居住しておられるか、他へ転出されているか、または死亡された場合は、その年月日をご確認いただけませんか。定額小為替と返信用封筒を同封致しますので、別紙の住民票確認用紙に記入の上ご返送願います。住民票のコピーをお送りいただいても結構です。

なお、内容につきましては、本人および家族に迷惑のかからぬよう、特段の配慮を致します。ご多忙中とは存じますが、上記宜しくお願い申し上げます。

不一

連絡・問い合わせ先

〒113-8421 文京区本郷 2-1-1

順天堂大学医学部衛生学教室内

稲葉 裕、黒沢美智子

Tel 03-5802-1046

Fax 03-3812-1026

住民票確認用紙

氏 名 :

生年月日 : 明治/大正/昭和 年 月 日

住 所 :

上記の方は

1. 現在も同住所に居住しています。
2. 転出しています。(年 月 日)
3. 死亡しています。(年 月 日)

年 月 日

職印

ベーチェット病患者の QOL に関する研究

研究協力者 西森 美奈（東京大学大学院医学系研究科）

分担研究者 福原 俊一（東京大学大学院医学系研究科）

KEYWORD = ベーチェット病、重症度、活動性、健康関連 QOL、SF-36

[研究要旨]

研究要旨：ベーチェット病患者の大規模 QOL 研究を行うに先立ち、重症度分類、活動性指標および研究プロトコルの作製、医師及び患者質問表の作成、および対象患者数把握のための予備調査を行った。予備調査の結果、研究協力施設に通院する約 300 名の患者が対象となることが分かり、現在調査進行中である。

[研究目的]

ベーチェット病は、ほとんどの場合致命的ではなく、しかし現時点では根治性が望めないため、患者の日常生活が長期にわたって妨げられることが大きな問題点となっている。このため、治癒率や生存率などの伝統的なアウトカム評価だけでは不十分で、生存中の生活の質(QOL)を測定し評価することこそが大切と考えられる。特に、ベーチェット病は、多彩な症状が増悪、緩解を繰り返すこと、視力が障害されることが多いことなどから、患者の QOL に大きな影響を与えていると考えられる。

昨年度は包括的な健康関連 QOL の指標である SF-36 を用いて、少数の眼病変を持つベーチェット病患者を対象にパイロット研究を行い知見を得たが、より多数の眼疾患以外の病変を有する患者に対する検討の必要性が指摘された。また、ベーチェット病の活動性および重症度は、患者の QOL に影響を与える重要な関連因子と考えられるが、これらの活動性指標や重症度分類はまだ確立されていない。

そこで今年度はベーチェット病患者に対する大規模 QOL 研究のプロトコルを作成すると共に、研究に必要である活動性指標および重症度分類の草案の作成、対象患者数把握のための予備調査を行ったので報告する。現在、患者、医師に対する質問票は完成しており、34 施設、約 300 名を対象に調査を開始する予定である。

[研究プロトコル]

1. 背景

ベーチェット病は、血管炎によると考えられる口腔粘膜、外陰部の潰瘍や皮膚病変、眼病変など

を主徴とする疾患であり、我が国とトルコなど中近東諸国に頻度が高く、シルクロード病とも呼ばれている。一般的に予後は悪くないが、慢性進行性の経過をたどり、特に眼病変は我が国での青年期の失明の最大原因である。多彩な症状が増悪、緩解を繰り返すこと、眼病変のある場合は視力が障害されることが多いことなどから、本疾患が患者の QOL に与える影響は大きいと考えられる。星ら[1]は、ベーチェット病患者の QOL を「ベーチェット病患者が日常生活ならびに生きていく上での快適度、満足度」と定義した上で、独自の QOL 評価表を作成し、その 8 つの構成要素である身体面、日常生活動作、仕事面、経済面、社会面、医療面、結婚、精神面のうち、仕事面と精神面が総括 QOL に有意に関連すると報告した。しかし、ベーチェット病の重症度や活動性との関連については調べられていない。福原ら[2]は、代表的な包括的健康関連 QOL (health-related quality of life ; HRQOL) の指標である Medical Outcome Study Short-Form 36 (SF-36)* を用いて眼病変を持つベーチェット病患者 44 名を評価し、この指標がベーチェット病患者にも実施可能で信頼性、妥当性に富む指標であること、ベーチェット病患者の HRQOL は一般国民に比べ有意に低いこと、視力など眼病変の程度が QOL の低下と関連していること、休業日数には、視力等の臨床的因子ではなく、病悩期間や精神状態が関連していたことなどを示した。しかし、サンプル数が少なく、臨床的に重要な差が検出されなかった可能性がある、眼病変以外の症状との関連についてはまだ調べられていない等の問題が残されている。

* SF-36 とは

SF-36 とは、1980 年代に米国で開発された、患者の主観的健康度を測定するための尺度である MOS (medical outcome study) questionnaires から生まれたものである。MOS questionnaires の項目数が多く、臨床での実地使用が困難であったため、大幅に短縮し、SF-36 が作られた[3]。既に SF-36 日本語訳の信頼性、妥当性が確立され[4, 5]、医療における outcome の指標の一つとして日本でも用いられ始めている[6][7]。

SF-36 は 36 の質問項目よりなり、これらは、8 つのサブスケールに分けられる。

◇SF-36 の特徴およびそのサブスケールの内容は、以下の通りである。

- (1) Generic Scale であるため、病気の種類にその使用が限定されない。
- (2) 質問数が少なく、臨床的に実用性が高い。(10 分ほどで解答できる)
- (3) 異なる環境によって左右される社会的な要素を避けているため国際比較も可能。

◇SF-36 のサブスケール

Physical Functioning(PF) : 身体機能	Vitality(VT) : 活力
Role-Physical(RP) : 日常役割機能(身体)	Social Functioning(SF) : 社会生活機能
Bodily Pain(BP) : 体の痛み	Role-Emotional(RE) : 日常役割機能(精神)
General Health(GH) : 全体的健康観	Mental Health(MH) : 精神状態

- それぞれのサブスケールについて、0 から 100 までのスコアが与えられる。
- スコアが高いほど、QOL が優れているとされる。

3. 研究の目的、意義

- (1) ベーチェット病患者の HRQOL を評価する。今回は眼症状を持たない患者にまで対象を広げ、サンプルサイズを増やして行う。
- (2) 新たに作成したベーチェット病の症状別活動性指標、およびベーチェット病重症度分類(一部改変)の指標としての妥当性を HRQOL との関連の有無により評価する。
- (3) 医学的データ(各症状の有無、重症度、活動性)に患者背景に関するデータを加えて、ベーチェット病患者の HRQOL 低下に関連する因子を探る。

この調査を行うことにより、

- (1) 一般国民あるいは他の疾患と比較して、ベーチェット病患者の HRQOL がどの程度下がっているかを数値化することができ、ベーチェット病患者に対する理解が得られやすくなる。

5. 方法

- (2) ベーチェット病の多彩な症状を HRQOL への影響という観点から重みづけすることで、総合的な疾患活動性指標を作製する際の参考となる。
- (3) HRQOL 低下に関連する因子を探ることにより、具体的な QOL 改善策が得られる。

4. Research Question

- (1) ベーチェット病患者の HRQOL スコアは、一般国民に比べ低下しているか。低下している場合 はどのサブスケールがどの程度低下しているか。
- (2) ベーチェット病の各症状のうち、どの症状の活動性が HRQOL の低下に関連しているか。
- (3) ベーチェット病の重症度や活動性以外に HRQOL の低下に影響を与える因子は何か。

1) Study Design : cross-sectional survey

2) サンプル

◇ 目標母集団 : 日常生活をある程度送ることができるベーチェット病患者

◇ 予定されたサンプル :

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「ベーチェット病に関する調査研究分担研究」施設およびその他の協力施設に通院するベーチェット病患者

◇ 対象となる条件 : 以下の(1)、(2)を満たすこと

(1) 外来患者

(2) 自力でアンケートに回答できる者

◇ 除外基準 :

(1) 現在入院中の患者

(2) 日本語を母国語としない人

(3) 16歳に満たない人(SF-36は、16歳以上を対象としている)

◇ サンプルング方法 : 連続サンプルング(調査期間中に外来を訪れたベーチェット病患者のうち、対象となる条件を満たす者全てを対象とする)

6. 測定項目

◇ 結果因子 :

(1) HRQOL

(2) 休業日数、雇用状況

◇ 予測因子 :

1. HRQOLに影響を与えられ考えられる因子

・ 医学的因子

(1) ベーチェット病の重症度および活動性

(2) 現在の視力

(3) 治療内容および副作用の有無

・ 非医学的因子

(1) 年齢、性別

(2) 職業の有無および労働時間、収入

(3) 婚姻状態、生活状態(同居者)

7. 統計学的解析

(1) SF-36 スコアの国民標準値との比較 : 年齢、性別、併存疾患で補正した後 t-test.

(2) SF-36 スコアに関連する因子 : SF-3 スコアを従属変数とした重回帰分析、あるいは SF-36 スコアをカテゴリー化し従属変数とした多重ロジスティック回帰分析

(3) 休業日数、雇用状況に関連する因子 : 多重ロジスティック回帰分析

8. 重症度分類と症状別活動性指標の作成

本調査に先立ち、ベーチェット病重症度分類、症状別活動性分類が必要であるとの認識のもと、これらの作成を、当該領域各科専門医の協力を得て行った。

[ベーチェット病重症度分類] 1998年に本研究班によって作成された重症度分類を一部修正した。

ベーチェット病の重症度基準(一部改変)

(該当する□どれか一つをチェック。①、②のうちの片方、あるいは両方を満たすものとする。)

□ stage 1 眼症状以外の皮膚及び粘膜症状による主症状のみ認めるもの

□ stage 2 ① stage 1 の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの

② stage 1 の症状に関節炎、副睾丸炎、下肢の潰瘍、巨大外陰部潰瘍が加わったもの

□ stage 3 網膜・ぶどう膜炎を認めるもの

□ stage 4 ① 失明の危険があるか失明に至った網脈絡膜炎

② 活動性、ないし重症の後遺症を残す特殊病型

□ stage 5 ① 生命予後に危険のある特殊病型

② 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病

[症状別活動性指標] 各診療科においてベーチェット病の臨床に携わる研究協力者と協議した結果、眼病変については視力、眼病変病型（虹彩毛様体炎型または網膜ぶどう膜炎型）、過去6ヶ月以内の眼炎症発作の頻度を指標とし、皮膚病変については過去1ヶ月以内に各症状が存在した期間を指標とし、副症状については過去1ヶ月以

内の症状の重症度を指標とした。

9. 対象患者数把握のための予備調査

- ・ 54施設に予備調査を実施
- ・ 34施設より回答あり

予備調査の結果

自力でアンケートに答えられる患者	486名
そのうち医師が協力できる人数	335名
補助があればアンケートに答えられる患者	223名
合計	709名

10. 本研究の限界

- 1) SF-36 が入院患者の生活を想定して作られていないため、必然的に対象が外来患者に絞られた点。このことにより、比較的軽症の患者さんのみが対象になると思われる。このことは結果が全てのベーチェット病患者を代表しないことを意味し、調査の外的妥当性は制限される。
- 2) 自力でアンケートに記入できないためこの調査の対象とならない外来通院が相当数にのぼること。同様に調査の外的妥当性を制限すると考えられる。
- 3) デザイン上の限界。断面研究であるため関連因子と結果因子との因果関係は調べることができない。

11. 調査期間

西暦 2000 年 3 月初旬より約 2 ヶ月間。この期間中に外来を訪れたベーチェット病患者のうち、対象となる条件を満たした全ての患者が本研究の対象となる。但し、この期間内に上記のサンプル数に満たない場合は調査期間を延長することもある。

12. 参考文献

1. 星恵子, 坂根剛, 吉田勝美, 箕輪眞澄
ベーチェット病の QOL 評価表の作成と患者の満足度ならびに QOL 向上のための支援策. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成 7 年度研究業績集 p344-350
班長 大野良之 年度研究報告書
2. 福原俊一, 小竹聡, 合田千穂 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. 厚生省特定疾患臨床調査グループ 免疫疾患調査研究班 ベーチェット病分科会 平成 10 年度研究報告書
3. Ware, J.E. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36)*. Med. Care, 1992. 30: p. 473-483.
4. Fukuhara, S., et al., *Translation, adaptation, and validation of the SF-36 for use in Japan*. Journal of Clinical Epidemiology, 1998. 51(11): p. 1037-1044.
5. Fukuhara, S., et al., *Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs in Japan*. Journal of Clinical Epidemiology, 1998. 51(11): p. 1045-1053.