

図 2. *S. sanguis* から抽出される糖脂質

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 著書

1. 磯貝恵美子、磯貝 浩：茶抽出エキスの歯周病予防効果。 ペットフードの開発と市場。 In press, 株ジーエムシー, 2001
2. Isogai, E., Isogai, H., Yokota, K., Oguma, K., Kimura, K., Kubota, T., Fujii, N., Kotake, S., Yoshikawa, K., and Ohno, S. Experimental Model for Behçet's disease in gnotobiotic mice infected with *Streptococcus sanguis*. The 8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> International Conference on Behçet's disease. In press, 2001
3. Isogai, E., Kokai, Y., Isogai, H., Yokota, K., Oguma, K., Ishihara, M., and Ohno, S. Mucosal infection of *Streptococcus sanguis* in granulocyte Colony-stimulating factor transgenic mice---microbiologic model for Behçet's disease. The 8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> International Conference on Behçet's disease. In press, 2001

#### 総説

1. Hayashi, S., Hirai, Y., Isogai, H., Isogai, E., Yokota, K., Oguma, K. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Res. Adv. Antimicrob. Chemother. 1: 7-12 (2000)
2. Isogai, H., Isogai, E., and Hayashi, S. Antibacterial activities of catechin as phytomedicine substance. Res. Adv. Antimicrob. Agents Chemother. 1: 13-18 (2000)
3. 磯貝恵美子、磯貝 浩：大腸菌 O157 感染症の解明にむけて《感染症研究における実験動物》 アニテックス 12 (5)、219-222 (2000)

#### 原著

1. Miura, H., K. Miura, H. Mizugai, Y. Arai, E. Isogai Chewing ability and quality of life among the elderly residing in a rural community in Japan. Journal of Oral Rehabilitation, 27, 731-734, 2000
2. Hang'ombe, B. M., Isogai, E., Lungu, J., Mubita, C., Nambota, A., Kirisawa, R., Kimura, K., and Isogai, H. Detection and characterization of *Clostridium* species in soil of Zambia. Comp. Immunol. Microbiol. Inf. Dis., 23, 277-284, 2000.
3. Hirose, K., Isogai, E., and Ueda, I. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae induce adhesion of monocytic cell line U937 to endothelial cells. Microbiol. Immunol. 44 (1), 17-22, 2000
4. Isogai, E., Isogai, H., Hayashi, S., Kubota, T., Kimura, K., Fujii, N., Ohtani, T., and Sato, K. Effect of antibiotics, levofloxacin and fosfomycin, in the mouse model with *Escherichia coli* O157 infection. Microbiol. Immunol. 44(2), 89-95, 2000.
5. Fujita, H., Takada, N., Isogai, E., Watanabe, Y., and Ito, T. Isolation of spotted fever group rickettsiae from *Ixodes persulcatus* ticks in the central part of Hokkaido, Japan. Med. Entomol. Zool. 51 (1), 55-58, 2000

6. Karasawa, T., Wang, X., Maekawa, T., Nakamura, S., Hang'ombe, B. M., and Isogai, E. Demonstration of type B and D botulinum toxins in soil specimens from Zambia. *Annals of tropical Medicine and Parasitology*, 94 (4), 409-411, 2000
7. Hayashi, S., Sugiyama, T., Yokota, K., Isogai, H., Isogai, E., Shimomura, H., Oguma, K., Asaka, M., and Hirai, Y. Combined effect of rebamipide and ecabet sodium on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Microbiol. Immunol.* 44(7), 557-562, 2000
8. Matsuo, K., Isogai, E., and Araki, Y. Occurrence of  $[\rightarrow 3)-\beta-D\text{-Manp}-(1\rightarrow 4)-\beta-D\text{-Manp}-(1\rightarrow)]_n$  units in the antigenic polysaccharides from *Leptospira biflexa* serovar *patoc* strain Patoc I. *Carbohydrate Res.* 328, 517-524, 2000
9. Matsuo, K., Isogai, E., and Araki, Y. Utilization of exocellular mannan from *Rhodotorula glutinis* as an immunoreactive antigen in diagnosis of leptospirosis, *J. Clin. Microbiol.* 38(10), 3750-3754, 2000
10. Matsuo, K., Isogai, E., and Araki, Y. A control of immunologically cross reactive leptospiral infection by administration of lipopolysaccharides from nonpathogenic strain of *Leptospira biflexa*, *Microbiol. Immunol.* 44(11), 887-890, 2000
11. Isogai, E., Isogai, H., Hirose, K., Hayashi S., and Oguma, K. In Vivo Synergy between Green Tea Extract and Levofloxacin against Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 Infection. *Current Microbiology*. 2001, in press
12. Isogai, E., Isogai, H., Hirose, K., Kubota, T., Kimura, K., Fujii, N., Hayashi, S., Takeshi, K., and Oguma, K. Therapeutic effect of anti TNF- $\alpha$  and levofloxacin (LVFX) in a mouse model of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157 infection. *Comp. Immunol. Microbiol. Inf. Dis.* 2001, in press
13. Matsuo, K., Isogai, E., and Araki, Y. Structural characterization of the O-antigenic polysaccharide chain of *Porphyromonas circumdentaria* NCTC12469. *Microbiol. Immunol.* 2001, in press

## 2. 国際学会発表

1. Isogai, E., Isogai, H., Kimura, K., Fujii, N., Kotake, S., Yoshikawa, K., Ohno, S. Infection of gnotobiotic mice with *Streptococcus sanguis* associated with Behçet's disease. 9<sup>th</sup> Int. Conference on Behçet's disease. Seoul, Korea, May 27-29, 2000.
2. Isogai, E., Kokai, Y., Isogai, H., Yokota, K., Oguma, K., Ishihara, M., Ohno, S. Mucosal infection in granulocyte colony-stimulating factor transgenic mice – Microbiologic model for Behçet's disease. Seoul, Korea, May 27-29, 2000.
3. Emiko Isogai, Hiroshi Isogai, Kouki Matsuo, and Yoshio Araki, Host interactions with leptospiral lipopolysaccharide, The 7th China-Japan International Congress

of Microbiology, 2000, August 4-6, Shanghai, (Symposium, Pathogenesis of Microbial Infection)

4. Isogai, E., Hirata, M., Watarai, S., Isogai, H., Yokota, K., and Oguma, K.  
Therapeutic effect of synthetic granulocyte-derived peptides in a mouse model of VETEC. 4<sup>th</sup> International Symposium and Workshop on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-producing *Escherichia coli* Infections. Oct. 29-Nov. 2, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan
5. Watarai, S., Kishimoto, T., Kanadani, T., Takeda, K., Isogai, E., and Oguma, K.  
Relationship between susceptibility to hemolytic uremic syndrome and globotriazolylceramide, Gb3, levels in human sera. 4<sup>th</sup> International Symposium and Workshop on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-producing *Escherichia coli* Infections. Oct. 29-Nov. 2, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan

招聘講演

1. Cytokine and PAF in pathogenesis of leptospirosis, WHO Workshop (2000, Manila)
2. 抗菌物質の将来と展望、日本細菌学会市民公開シンポジウム (2000、札幌)

ブドウ膜炎を惹起するスピロヘータ感染後のヒト熱ショック蛋白  
合成ペプチドに対する抗体応答  
----ペーチェット病となにが共通性し、なにが異なるのか？

分担研究者	磯貝恵美子	北海道医療大学口腔衛生
	磯貝 浩	札幌医科大学実験動物
	秋山和夫	宮城保健環境センター
	木村浩一	北海道工業大学応用電子
	小熊恵二	岡山大細菌
	大野重昭	北大院病態制御学感覚器病

### 研究要旨

SLE や RA をはじめとする多くの原因不明自己免疫疾患において、熱ショック蛋白 (hHSP) に対する免疫応答があることは知られている。ペーチェット病において hHSP 336-351 領域に対する抗体および T 細胞応答が示されてきた。一方、いくつかの細菌感染症においても、HSP はその病態に関与することが示唆されている。そこで、外因の候補である *Streptococcus sanguis* と共通領域を示す hHSP ペプチドに対する抗体応答をブドウ膜炎惹起能をもつレプトスピラ、梅毒トレポネーマ、ライム病ボレリアに感染した患者血清を用いて調べた。

hHSP 合成ペプチドとしては hHSP336-351 (A), 393-397 (B), 317-324 (C), 301-310 (D) を用いた。

スピロヘータ感染症ではどの合成ペプチドを用いたときも健康成人に比べて有意に高い抗体価を示した。経過血清をみると、感染初期の IgM 応答から IgG 応答へ移行することがわかった。それぞれの菌に特異的な血清診断との相関が得られ、少なくとも全身の炎症病態を反映していると考えられた。レプトスピラ感染者についてはいずれも結膜炎の症状を呈していたが、ブドウ膜炎の発症にはいたっていない。ライム病患者については、今回調べた患者群のなかに眼病変を呈したヒトはいなかった。いいかえれば、hHSP の応答はブドウ膜炎に直接かかわるものでなく、全身的な炎症病態の結果であろうと考えられた。

### A. 研究目的

SLE や RA をはじめとする多くの原因不明自己免疫疾患において、熱ショック蛋白 (hHSP) に対する免疫応答があることは知られている (1)。ペーチェット病において hHSP 336-351 領域に対する抗体および T 細胞応答が示されてきた (2)。一方、いくつかの細菌感染症においても、HSP はその病態に関与することが示唆されている (3)。最近、我々は *Leptospira*

属の主要な抗原エピトープはリポ多糖に存在し、属特異性を担う基本ユニットはマンノースの繰り返し構造であることを明らかにした (4)。このマンナンタイプの構造は抗体出現前には補体レクチン回路の起点となる血清蛋白のひとつであるマンノース結合蛋白 (MBP) に認識されると考えられる。MBP は初期感染防御に重要であるだけでなく、自己免疫疾患との関連が指摘されている (5)。SLE などでは

血中MBP濃度が低値である確率が高いと報告されている(6)。また、MBP多型性に関連して、コドン52, 54, 57の変異が高頻度であるとされている(5)。そこで、4種のhHSPペプチドに対する抗体応答および*Leptospira*型マンナンに対する抗体応答をブドウ膜炎惹起能をもつレプトスピラ、梅毒トレポネーマ、ライム病ボレリアに感染した患者血清を用いて調べた。

## B. 研究方法

レプトスピラ症患者35名、梅毒患者10名、ライム病患者10名および健康成人36名についてhHSPに対する抗体価を調べた。hHSP合成ペプチドとしてはhHSP336-351(A), 393-397(B), 317-324(C), 301-310(D)を用いた(表1)。*Leptospira*由来のマンナン型多糖は熱フェノール法にて抽出し、弱酸加水分解後、ゲルろ過および陰イオンクロマトグラフィにて抗原性を示す多糖として精製した(7)。抗体価の測定はELISAによった。梅毒検査はTPHA、ライム病については日本分離株から得た菌体抗原を用いELISA(8)をおこなった。

## C. 研究結果

スピロヘータ感染症ではどのhHSP合成ペプチドを用いたときも健康成人に比べてIgGおよびIgMともに有意に高い抗体価を示した(図1、図2)。レプトスピラ病患者の経過血清をみると、感染初期のIgM応答からIgG応答へ移行した。また、これらの患者では治療によって、抗体価がさがることにもわかった。

用いた4種のHSPペプチドに対する抗体価には強い相関が見られた(表

2、表3)。IgM抗体価の相関係数は0.833-0.978、IgG抗体価の相関係数は0.719-0.984であった。

レプトスピラには多くの血清型が存在するため、あらたに開発した属特異的診断用抗原を用いて、HSPに対する応答との相関を求めた。HSP相互のIgM抗体応答に比べて、相関係数は低いものの有意な相関を示した。しかし、IgG抗体との相関は見られなかった。同様に梅毒におけるTPHAとの関連、ライム病におけるELISAの結果との関連においてもHSP抗体価が高いときはそれぞれの特異的抗体価も高い傾向を示した。

スピロヘータ感染症ではブドウ膜炎をはじめとする眼疾患が見られる。今回の症例ではレプトスピラ症患者に結膜炎症状が見られた。しかし、今回血清抗体価を測定したライム病患者には眼疾患を有するヒトはいなかった。このことから、HSPに対する抗体応答はかならずしも眼疾患に付随するものではないと考えられた。

## D. 考察

それぞれの菌に特異的な血清診断との相関が得られたことは、HSP応答は感染に対する応答を反映していると考えられる。このような応答は全身の炎症病態をあらわしているといえよう。レプトスピラ感染者についてはいずれも結膜炎の症状を呈していたが、ブドウ膜炎の発症にはいたっていない。ライム病患者については、今回調べた患者群のなかに眼病変を呈したヒトはいなかった。いいかえれば、hHSPの応答はブドウ膜炎に直接かわるものでなく、全身的な炎症病態の結果であろうと考えられた。

MBPは初期感染防御に役立つ蛋白である(5)。血中でのレプトスピラ

の増殖は MBP の消費をうながし、菌の生体からの排除を難しくするのかもしれない。しかし、レプトスピラ感染において MBP が低下したとしても抗マンナン抗体が出現すれば、発症の抑制になるかもしれない。実験動物を免疫し、マンナン抗体を誘導すると完全ではないにしろ防御が成立する (9)。感染時のマンナン抗体の出現は感染防御の一旦を担うものとして重要である。また、MBP の低下が種々の病態に関連するとすれば、低下した MBP の量を抗体で置き換えることも可能であるに違いない。ベーチェット病で MBP がどのようなレベルかは不明であるが、今後、病態との関連で調べていく必要があるだろう。

#### E. 結論

- 1) スピロヘータ感染症では hHSP に対する高い抗体応答が見られる。
- 2) 共通領域の認識は特定の場所ではない。

- 3) hHSP 抗体応答は眼症状などの臓器特性には関係なく、全身の炎症に関連している

#### F. 引用文献

1. Zügel, U. and Kaufmann, S. H. E. Clin. Microbiol. Rev. 1999, 12: 19-30.
2. Pervin, K. A. et al. J. Immunol. 1993, 151:2273-2282.
3. Hidersson, P. et al. J. Gen. Microbiol. 1987, 133: 587-596.
4. Matuo, K. et al. Carbohydrate Res. 2000, 328:517-524.
5. Turner, M. W. Immunobiol. 1998, 199:327-339.
6. Graudal, N. A. et al. 1998, J. Rheumatol. 25:629-635.
7. Matuo, K. et al. J. Clin. Microbiol. 2000, 38:3750-3754.
8. Isogai, E. et al. 1991. Am. J. Ophthalmol. 112: 23-30.
9. Matuo, K. et al. 2000. Microbiol. Immunol. 44: 887-890.

表1. 使用した hHSP 合成ペプチドのアミノ酸シーケンス  
**Synthetic peptide** **Peptide sequence**

(A) <i>hsp</i> 336-351	QPHDLGKVGEVIVTKDD
(B) <i>hsp</i> 393-397	RLAKLSGGVAVIRVG
(C) <i>hsp</i> 317-324	AIATGGAV
(D) <i>hsp</i> 301-310	KAPGFGDNRK

Q:Gln, P:Pro, H:His, D:Asp, N:Asn, L:Leu, G:Gly, K:Lys, V:Val, I:Ile, T:Thr, S:Ser, F:Phe, R:Arg, A:Ala

表2. レプトスピラ症患者における各種 HSP 合成ペプチドに対する IgM 抗体価の相関

	HSP(A)	HSP(B)	HSP(C)	HSP(D)
HSP(A)	1.000			
HSP(B)	0.899	1.000		
HSP(C)	0.935	0.978	1.000	
HSP(D)	0.833	0.915	0.926	1.000

\*数値は相関係数を示す

表3. レプトスピラ症患者における各種 HSP 合成ペプチドに対する IgG 抗体価の相関

	HSP(A)	HSP(B)	HSP(C)	HSP(D)
HSP(A)	1.000			
HSP(B)	0.722	1.000		
HSP(C)	0.846	0.903	1.000	
HSP(D)	0.719	0.984	0.907	1.000

\*数値は相関係数を示す



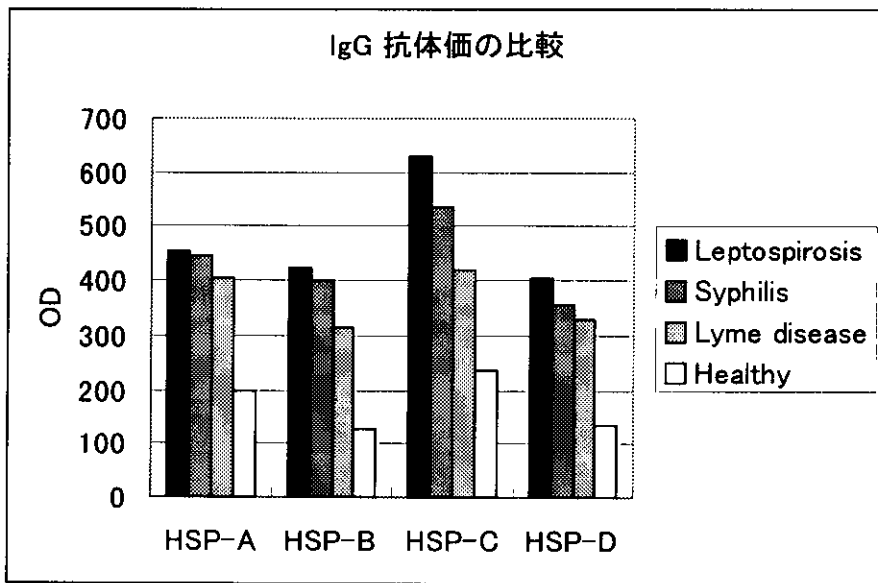


図1. スピロヘータ感染症における IgG 抗体価の比較

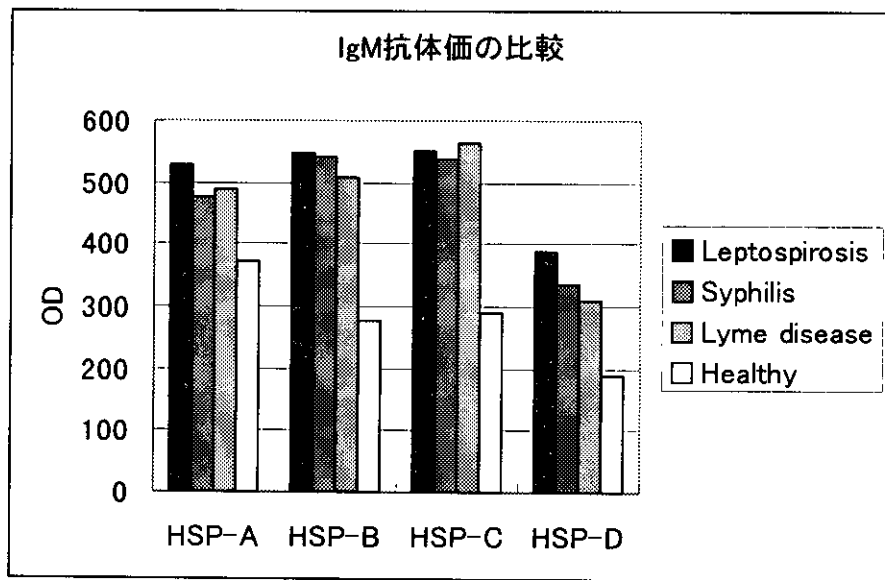


図2. スピロヘータ感染症における IgM 抗体価の比較

ベーチェット病の眼重症度に関する検討

分担研究者 小竹聡 北海道大学眼科講師

共同研究者 鷹見公貴、北市伸義、寺山亜希子、大野重昭 北海道大学眼科

研究要旨 北大眼科を受診し5年以上経過を確認できたベーチェット病患者を5年ごとの4群に分け眼病変、視力予後について検討した。その結果、初診時視力に差は見られなかったが、男性患者において、5年後の視力不良例が近年減少していた。この時期はシクロスポリンが多く使われ始めた時期と一致していた。

A. 目的

近年我が国ではベーチェット病の軽症化が指摘されているが、治療の進歩による影響も無視できないと考えられる。そこで今回我々はシクロスポリンが登場した時期前後における北大眼科に通院する本患者の眼病変と視力予後の変化について検討した。

B. 方法

対象は1975年から1994年まで北海道大学眼科を受診し5年以上経過を観察できたベーチェット病患者206例。これらを初診時が1975年から79年のA群、80年から84年のB群、85年から89年のC群、90年から94年のD群の4群に分けた。各群において性別、病型、眼病変、視力変化、治療薬剤について診療録より調査した。

C. 結果

A群は男性31例、女性38例の計69例。B群は男性30例、女性29例の計59例。C群は男性32例、女性31例の計63例。D群は男性9例、女性6例の計15例であった。

病型分類では完全型と、不全型の比率はA群で54と46%、B群で39と61%、C群で46と54%、D群で40と60%で、完全型の減少は認められなかった。次に眼症状を有した症例において罹患眼を比較したところ、両眼性の比率は80%、77%、74%、77%と変化していなかった。

視力の変化を、視力0.1以下と0.15以上とに分け、0.1以下を視力不良例とし、その比率を検討した。A群では視力不良例が初診時23%で、その五年後は36%と増加し、最終視力では46%であった。B群においては初診時24%、5年後

29%、最終30%、C群では初診時20%、5年後25%、最終29%、そして、D群では初診時27%、5年後50%、最終47%であった。初診時視力においては各群間に有意差は認められなかったが、5年後の視力において、A群に比べC群は視力不良例が有意に減少し、また最終視力ではA群に比べB群およびC群は視力不良例が有意に減少していた。

男女別に検討したところ、男性では同じく5年後の視力においてA群に比べC群の視力不良例が有意に減少しており、最終視力ではA群に比べB群およびC群の視力不良例が有意に減少していた。

次にそれぞれの期間における治療法の推移を検討した。シクロスポリン使用例はA群2例3%、B群8例14%、C群19例30%と増加していた。エンドキサン、ブレディニン等の他の免疫抑制剤の比率は次第に減少しており、コルヒチン使用例は3から4割とほぼ同数であった。

#### D. 考察

今回治療法の変化によるベーチェット病患者の眼症状への影響を検討した。1970年代から1980年代にかけて男性患者において5年後視力、また最終視力において視力0.1以下の視力不良例が有意に減少していた。この原因については様々なものが考えられるが、この時期シクロスポリンの使用例が増加し、とくに視力不良例に多く用いられていることより治療薬の変化が視力予後が改善の一因と考えられた。

#### E. 結論

北大眼科外来受診ベーチェット病患者において、近年男性患者の視力不良例の減少が認められた。眼症状の重症度において性差が認められた。

ペーチェット病における片眼発症例の検討

分担研究者 小竹聡 北海道大学眼科講師

共同研究者 渡辺一順、合田千穂、笹本洋一、小川綾、北市伸義 北海道大学眼科

研究要旨 眼所見を伴うペーチェット病患者においては、両眼性発症者が多いとされるが、片眼発症の患者について臨床像を検討した。北大眼科を最近5年間に受診している本病患者174例のうち初診時片眼発症例は62例(35.6%)であった。性別、病型に両眼発症例と差はなく、経過中に片眼性ぶどう膜炎から両眼性ぶどう膜炎に移行した症例は24例(38.7%)であった。片眼性から両眼性ぶどう膜炎への移行時期は男性が最短で1か月から最長12.3年、平均2.4年であった。女性は1か月から6.5年、平均1.4年で、男性に比べて移行までの期間は短かった。終診時の片眼性患者の比率は21.8%で、これは1985年の調査時の12%にくらべて増加していた。視力予後を見ると、片眼症例は両眼症例に比べ女性では軽症の傾向がみられたが、男性では差はなかった。

A. 目的

ペーチェット病による眼炎症は両眼性が多いとされている。しかしながら、はじめから両眼発症ではなく、経過中に両眼性に発症する症例、また、他眼は症状が全く出現しない症例も経験する。今回我々は片眼発症で初診したペーチェット病の症例の経過につき調査した。

B. 方法

1996年1月から2000年12月までの5年間に北大眼科ぶどう膜炎外来を受診したペーチェット病患者174例を対象とした。片眼性の症例に関して、性別、両眼性ぶどう膜炎への移行、視力予後について診療録よ

り検討した。

C. 結果

対象症例174例中、初診時に両眼性ぶどう膜炎であった症例は112例(64.4%)、片眼性ぶどう膜炎は62例(35.6%)であった。性別は片眼発症例が男性54.8%、女性45.2%、両眼発症例が男性58.0%、女性42.0%であった。

病型では片眼発症例が不全型50%、完全型50%、両眼発症例が不全型58%、完全型が42%であった。

眼病変別では片眼発症例の場合、男性では虹彩毛様体炎型が2.9%、網膜ぶどう膜炎型が97.1%で、両眼発症例との差はなか

った。女性では虹彩毛様体炎型が 39.3%、網膜ぶどう膜炎型が 60.7%で、男性に比べると圧倒的に前眼部病変の割合が多い結果であった。また、両眼性での比率と比較しても前眼部病変の占める割合は多かった。

経過中に片眼性ぶどう膜炎から両眼性ぶどう膜炎に移行した症例は 24 例 38.7%であった。性別でみると男性が多く 2/3 を占めていた。

片眼性から両眼性ぶどう膜炎への移行時期は男性が最短で 1 か月から最長 12.3 年、平均 2.4 年であった。女性は 1 か月から 6.5 年、平均 1.4 年で、男性に比べて移行までの期間は短かった。

片眼性ぶどう膜炎の初診時と終診時の割合を 1985 年の調査と比較すると、1985 年では初診時片眼性は 26%、終診時 12%、今回はそれぞれ 35.6%、21.8%で片眼性の症例が増加していた。

終診時片眼性の症例の平均観察期間は 13.7 年であった。

初診時と終診時の視力の推移は、男性の片眼と両眼発症の比較で片眼性は初診時では 0.1 以下が 25%で、両眼発症群に比べ少なかったが、終診時では 59%で、差はなかった。片眼発症が軽症である傾向はみられなかった。

女性では片眼発症例で初診時視力 0.1 以下が 14%、終診時でも 31%で少なく、0.5 以上の視力群は 63%で両眼発症群の終診時視力と比較して片眼発症眼が軽症である傾向がみられた。

#### D. 考察

1985 年の調査に比べ、2000 年の調査では片眼発症例が比率で約 10%増加しており、また、終診時も同様に約 10%増加していた。最近、ベーチェット病の眼炎症の軽症化が指摘されているが、片眼性症例が増加していることがその要因の一つではないかと考えられる。しかしながら、炎症眼をみると、男性では網膜ぶどう膜炎型の炎症が依然として多く、視力予後をもて終診時の視力が 0.1 以下であった割合は片眼性と両眼性発症の間に差はみらず、軽症化の傾向はなかった。

一方、女性については片眼発症例は虹彩毛様体炎型の炎症が多く、視力予後をもても 0.5 以上の視力を保っている例が 60%を越えており、眼炎症が軽症化している可能性があった。

3 年以内に両眼性に移行した症例は男性では 16 例中 12 例 (75%)、女性では 8 例中 7 例 (86%) であった。このことは、女性に比べて重症である男性は長期にわたって両眼性に移行する可能性があり、注意をしながら診療に当たる必要があると考えられた。また、片眼発症後、女性では 3 年以降に、男性では 5 年以降に両眼性に移行する可能性が低く、それらの期間はシクロスポリンなど全身に影響を与える薬剤を減量する目安になるであろうと考えられた。

なお、今回の調査は大学病院という特殊な施設における結果であることを考慮しなければならない。今回は、当科に初診したときの炎症眼をみているが、他院から紹介

されてくる例が多く、実際は片眼発症している例はもっと多くあるであろうと推測される。今後はさらに、前医での症状経過も含めて調査できればよいと考えている。

## E. 結論

片眼発症のベーチェット病は増加傾向にあるが、発症眼に関しては軽症とはいえず、両眼発症に至らない機序に関しても現在不明である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kitaichi, N., Ogasawara, K., Iwabuchi, K., Nishihira, J., Namba, K., Onoe, K., Konishi, J., Kotake, S., Matsuda, H., Onoe, K.: Different influence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in signal transduction pathway of various T cell subsets. *Immunobiology* 201: 356-367, 2000.
- 2) Kitaichi, N., Matsuda, A., Kotake, S., Namba, K., Tagawa, Y., Sasamoto, Y., Ogasawara, K., Iwabuchi, K., Onoe, K., Matsuda, H., Nishihira, J.: Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis with anti-macrophage migration inhibitory factor antibodies. *Curr. Eye Res.* 20: 109-114, 2000.
- 3) 合田千穂, 小竹聡, 笹本洋一, 有賀俊英: 前房蓄膿を伴うぶどう膜炎に関する検討. *臨眼*, 54: 553-556, 2000.
- 4) 合田千穂, 小竹聡, 笹本洋一, 寺山亜希子, 松田英彦: ベーチェット病の併発白内障に対する手術成績. *臨眼*, 54: 1272-1276,

2000.

- 5) 寺山亜希子, 小竹聡, 笹本洋一, 合田千穂: 北海道大学眼科における最近のベーチェット病について. *眼紀*, 51: 389-392, 2000.
- 6) Namba, K., Ogasawara, K., Kitaichi, N., Morohashi, T., Sasamoto, Y., Kotake, S., Matsuda, H., Iwabuchi, K., Ohno, S., Onoe, K.: Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) by pretreatment with a pathogenic peptide in liposome and anti-CD40 ligand mAb. *J. Immunol.*, 165: 2962-2969, 2000.
- 7) Kitaichi, N., Kotake, S., Mizue Y., Sasamoto Y., Goda, C., Iwabuchi, K., Onoe, K., Matsuda, H., Nishihira, J.: High-dose corticosteroid administration induces increase of serum macrophage migration inhibitory factor in patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Microbiol. Immunol.*, 44: 1075-1077, 2000.
- 8) Kitaichi, N., Kotake, S., Mizue, Y., Matsuda, H., Onoe, K., Nishihira, J.: Increase of macrophage migration inhibitory factor in sera of patients with iridocyclitis. *Br. J. Ophthalmol.*, 84: 1423-1425, 2000.
- 9) 小竹聡: ステロイド薬によるぶどう膜炎の治療. *臨眼*, 54: 493-498, 2000.
- 10) 小竹聡: ステロイド療法. *眼科診療ブックティス 56 眼アレルギーの診療*. 白井正彦編, 文光堂, 東京, 2000, pp80-81.
- 11) 小竹聡: ぶどう膜炎の鑑別診断表. 膠原病に伴うぶどう膜炎, リウマチ性ぶどう膜炎. *今日の眼疾患治療指針*. 田野保雄, 樋田哲夫編, 医学書院, 東京, 2000, pp186-

187, 218-220.

2.学会発表

- 1) Kotake, S., Kitaichi, N.: Macrophage migration inhibitory factor in uveitis. 6th International Symposium on Ocular Inflammation. 2000. Istanbul, Turkey.
- 2) 北市伸義, 小竹聡, 笹本洋一, 松田彰, 松田英彦, 西平順, 小笠原一誠, 小野江和則: T細胞シグナル伝達経路におけるマクロファージ遊走阻止因子の影響と実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎の制御. 第104回日本眼科学会総会. 2000. 京都.
- 3) Kotake, S., Aoyagi, M., Terayama, A., Sasamoto, Y., Goda, C.: Long term prognosis of the patients with Behcet's disease under cyclosporine therapy. 9th International Conference of Behcet's disease. 2000. Seoul, Korea.
- 4) Goda, C., Kotake, S.: Hypopyon uveitis in Japan. 6th International Symposium on Ocular Inflammation. 2000. Istanbul, Turkey.
- 5) 北市伸義, 小竹聡, 笹本洋一, 小野江和則, 西平順: ぶどう膜炎患者における血清マクロファージ遊走阻止因子動態の検討. 第34回日本眼炎症学会. 2000. 金沢.
- 6) 合田千穂, 小竹聡, 笹本洋一: ベーチェット病患者に対する網膜光凝固術に関する検討. 第34回日本眼炎症学会. 2000. 金沢.
- 7) 北市伸義, 小竹聡, 合田千穂, 笹本洋一, 渡辺一順, 小川綾: ベーチェット病の眼症状軽症化に関する検討. 第54回日本臨床眼科学会. 2000. 東京.

- 8) 渡辺一順, 小竹聡, 合田千穂, 笹本洋一, 吉沢史子, 高野睦子, 山崎裕子: 初診時片眼性のぶどう膜炎に関する検討. 第54回日本臨床眼科学会. 2000. 東京.

ペーチェット病患者のQOLに関する研究  
分担研究者 福原 俊一 京都大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 比較的軽症のペーチェット病患者 125 名を対象に SF-36 を含む質問票調査を行い、QOL が全ての側面において国民標準より低いこと、疾患の重症度ではなく活動性が QOL に直接関わる要因であること、休業日数と関連しているのは、QOL の心理的側面ではなく、主に身体的側面であること等の知見を得た

A. 研究目的：外来治療中のペーチェット病患者の QOL を、包括的な健康関連 QOL の指標である SF-36 を用いて測定し、国民標準値との比較を行い、疾患の活動性や重症度と QOL の関連、QOL と休業日数との関連について明らかにする。

B. 研究方法：2000 年 3 月 1 日より 9 月 31 日までの間に本研究班協力施設である 14 の医療機関の外来を受診したペーチェット病患者 125 名を対象に、SF-36 を含む質問票調査を行った。ペーチェット病に関する医学的データは外来担当医が所定の用紙に記入した。尚、本研究は、厚生科学研究 特定疾患対策研究事業「ペーチェット病に関する研究」(大野班) 全体による調査として実施した。

(倫理面への配慮) 質問票の表紙に個人情報保護、情報提供は自由意志によるものであること、協力しないことによる不利益のないことを明記した。

C. 研究結果：106 名(男性 52 名、女性 54 名)のペーチェット病患者より回答が得られた。回収率は 85%であった。患者の平均年齢は 49±13 歳であり、平均病期期間は 11±8 年であった。85 名が特定疾患の認定を受けていた。1998 年に本研究班によって作成された重症度分類(一部改変)の stage 1 が 27 名、stage 2 が 32 名、stage 3 が 34 名、stage 4 が 16 名、stage 5 が 5 名であった(11 名不明)。活動性については、過去 1 カ月間に症状を認めたのは眼症状 19 名(20%、9 名不明)、皮膚症状 76 名(75%、5 名不明)、関節症状 17 名(17%、5 名不明)、副睾丸炎 1 名(1%、16 名不明)、消化器病変 6 名(6%、5 名不明)、血管病変 5 名(5%、5 名不明)、中枢神経病変 3 名(3%、6 名不明)であった。SF-36 スコアは、全てのサブスケールにおいて、国民標準値より 0.5-1 SD 低い値を示した。ペーチェット病の重症度分類の stage と SF-36 スコアの間に有意な関連は認められなかったが、過去 1 カ月間の各症状の存在期間(症状なし、2 週間未満、2 週間以上、常に存在)をスコア化したスケールの得点と SF-36 の RP、RE、SF、BP、VT、GH サブスケールスコアの間には有意な負の関連が認められた。57 名が過去 1 年間にペーチェット病のために仕事、学校、家事などの日常活動を 1 日以上休んだと答えた(6 名不明)。休業日数の中央値は 30 日(range:1-365 日)であった。このうち、

休業日数が 180 日以上 の 10 名を除く 47 名を対象に休業日数と QOL の関係について解析したところ、年齢、性別、病期期間で補正した PF サブスケールスコアが休業日数と有意に関連したのに対し、MH サブスケールスコアは有意な関連を示さなかった。

D. 考察 E. 結論：今回の研究の対象となったのは外来通院患者であり、消化器病変、血管病変、中枢神経病変などの重篤な副症状を持つ者は少なかった。にもかかわらず、患者 QOL は全ての側面において国民標準より低く、症状の活動性が QOL に直接関わる要因であることが分かった。また、休業日数と関連しているのは、QOL の心理的側面ではなく、主に身体的側面であることがわかった。

G. 研究発表：

- 論文発表
  - Joseph Green, Shunichi Fukuhara, Toru Shinzato, Yasuhiko Miura, Sayuri Wada, Ron D. Hays, Ryou Tabata, Hiroyuki Otsuka, Ichiro Takai, Kenji Maeda, and Kiyoshi Kurokawa: Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan. *Quality of Life Research* (accepted)
  - Miura Y, Asai A, Nagata S, Ohnishi M, Shimbo T, Hosoya T, and Fukuhara S: Dialysis Patients' Preferences Regarding Cardiopulmonary Resuscitation and Withdrawal of Dialysis in Japan, *American Journal of Kidney Diseases* (accepted)
  - Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S, Takai I, Nakai S, Shinzato T, Miwa M, Green J, Young B, Hosoya T, Maeda K, Blagg C R, and Fukuhara S: Health-Related Quality of Life among Dialysis Patients in Seattle, USA, and in Aichi, Japan. *American Journal of Kidney Disease* (accepted)
  - Suzukamo Y, Fukuhara S, Ohishi A, Shiiigai T: Development and validation of "Diet-related QOL Scale" *Quality of Life Research*, 9 (3), p322, 2000



5. Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, Kodera Y. Quality of life after bone-marrow donation. Quality of life research (9) 3, pp.291. 2000
6. E.W. Young, D.T. Meredith, K.P. McCullough, A. Saito, S. Fukuhara, F. Valderrabano, S.F. Leavey, B. Gillespie : Hospital Readmissions and Length of Stay: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS), Journal of American Society of Nephrology, Volume 11, 248A, A1306, 2000
7. D.L. Mapes, L.J. Bodfish, F. Marumo, M.L. Keen, S. Fukuhara, E. Holzman, P.J. Held : International Variation in the Disability Status of Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS, Journal of American Society of Nephrology, 236A , A1246, 2000

H.知的財産の出願・登録状況 なし

## 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 (京都大学大学院医学系研究科)  
分担研究者 小竹 聡 (北海道大学医学部眼科学教室)  
分担研究者 金子 史男 (福島県立医科大学皮膚科学教室)  
分担研究者 岳野 光洋 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)  
主任研究者 大野 重昭 (北海道大学医学部眼科学教室)

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

### [要旨]

**目的:** 外来治療中のベーチェット病患者の QOL を、包括的な健康関連 QOL の指標である SF-36 を用いて測定し、国民標準値との比較を行い、疾患の活動性や重症度と QOL の関連、QOL と休業日数との関連について明らかにする。

**方法:** 2000 年 3 月 1 日より 9 月 31 日までの間に本研究班協力施設である 14 の医療機関の外来を受診したベーチェット病患者 125 名を対象に、SF-36 を含む質問票調査を行った。ベーチェット病に関する医学的データは外来担当医が所定の用紙に記入した。尚、本研究は、厚生科学研究 特定疾患対策研究事業「ベーチェット病に関する研究」(大野班) 全体による調査として実施した。

**結果:** 106 名(男性 52 名、女性 54 名)のベーチェット病患者より回答が得られた。回収率は 85%であった。患者の平均年齢は  $49 \pm 13$  歳であり、平均病悩期間は  $11 \pm 8$  年であった。85 名が特定疾患の認定を受けていた。1998 年に本研究班によって作成された重症度分類(一部改変)の stage 1 が 27 名、stage 2 が 32 名、stage 3 が 34 名、stage 4 が 16 名、stage 5 が 5 名であった(11 名不明)。活動性については、過去 1 カ月間に症状を認めたのは眼症状 19 名(20%、9 名不明)、皮膚症状 76 名(75%、5 名不明)、関節症状 17 名(17%、5 名不明)、副睾丸炎 1 名(1%、16 名不明)、消化器病変 6 名(6%、5 名不明)、血管病変 5 名(5%、5 名不明)、中枢神経病変 3 名(3%、6 名不明)であった。SF-36 スコアは、全てのサブスケールにおいて、国民標準値より 0.5-1 SD 低い値を示した。ベーチェット病の重症度分類の stage と SF-36 スコアの間に有意な関連は認められなかったが、過去 1 カ月間の各症状の存在期間(症状なし、2 週間未満、2 週間以上、常に存在)をスコア化したスケールの得点と SF-36 の RP、RE、SF、BP、VT、GH サブスケールスコアの間には有意な負の関連が認められた。57 名が過去 1 年間にベーチェット病のために仕事、学校、家事などの日常活動を 1 日以上休んだと答えた(6 名不明)。休業日数の中央値は 30 日(range:1-365 日)であった。このうち、休業日数が 180 日以上 of 10 名を除く 47 名を対象に休業日数と QOL の関係について解析したところ、年齢、性別、病悩期間で補正した PF サブスケールスコアが休業日数と有意に関連したのに対し、MH サブスケールスコアは有意な関連を示さなかった。

**考察・結論:** 今回の研究の対象となったのは外来通院患者であり、消化器病変、血管病変、中枢神経病変などの重篤な副症状を持つ者は少なかった。にもかかわらず、患者 QOL は全ての側面において国民標準より低く、症状の活動性が QOL に直接関わる要因であることが分かった。また、休業日数と関連しているのは、QOL の心理的側面ではなく、主に身体的側面であることがわかった。

## [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, Appendix I) 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った。本研究の目的は、外来治療中かつ自力で質問票を読み、答えることのできる比較的軽症のベーチェット病患者の QOL を SF-36 で測定し、国民標準値との比較を行い、疾患の活動性や重症度と QOL、QOL と休業日数との関連について明らかにすることであった。

## [方法]

2000 年 3 月 1 日～9 月 31 日までの間に下記の 14 施設<sup>1</sup>に通院したベーチェット病患者のうち、自力でアンケートを読み回答できる患者 125 名を対象とした質問票調査を行った。入院中の患者、日本語を母国語としない者は除外した。

医師記入シートと患者アンケートよりなる質問票の内容を表 1 に示す。

患者アンケートの表紙には、本研究の目的に関する説明、個人情報保護されること、承諾できなければアンケートの一部または全部に答えなくていいこと及びそれによる不利益が生じないことを明記した。ベーチェット病に関する医学的データは外来担当医が所定の用紙に記入した。

## 本調査協力施設

<sup>1</sup>北海道大学、聖マリアンナ医科大学、慶応大学、福井医科大学、自治医科大学、仁厚会病院、産業医科大学、東京厚生年金病院、東京大学、横浜市立大学、埼玉医科大学総合医療センター、福島県立医大、東京女子医大、富山医科薬科大学、帝京大学

(表1) 質問票の内容

医師記入シート	患者アンケート
<ul style="list-style-type: none"> <li>・性別・年齢</li> <li>・病型（完全型、不全型）</li> <li>・病悩期間</li> <li>・特定疾患の認定の有無</li> <li>・重症度(Appendix II)</li> <li>・活動性(Appendix III)</li> <li>・現在の治療内容</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SF-36</li> <li>・雇用状況</li> <li>・休業の有無（過去1年間）</li> <li>・休業日数（過去1年間）</li> <li>・併存慢性疾患</li> </ul>

[統計学的解析]

- (1) SF-36 スコアの国民標準値との比較：年齢、性別で補正した標準化得点を算出し、Student's *t*-testにて検定した。
- (2) SF-36 スコアに関連する因子：2 変量解析(Student's *t*-test, Chi-square test, Pearson's correlation coefficient)にて関連を認めた因子のうち、年齢、性別、活動性、併存慢性疾患（なし、1つ、2つ以上）を説明変数とし、SF-36 スコアを従属変数とした重回帰分析を行った。
- (3) 過去1年間における休業状況とQOLの関連：
 

はじめに、過去1年間にベーチェット病が原因で仕事、家事など普段の活動を休んだこと(Yes or No)を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。SF-36 スケールのうち、身体的側面の代表としてPF、精神的側面の代表としてMH サブスケールをそれぞれ選んだ。また、年齢、性別、および先行研究[2]において休業日数との関連があるとされた病悩期間を説明変数として加えた。

次に、過去1年間にベーチェット病を原因とする休業があった患者57名のうち、180日以上休業したと答えた10名を除く47名について、休業日数を従属変数とした重回帰分析を行った。