

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 金子 史男

平成 15 年 (2003) 年 3 月

# 目次

I. 班員名簿	1
II. 総括研究報告	
ベーチェット病に関する調査研究	3
主任研究者 金子史男 (福島県立医科大学医学部皮膚科学講座)	
(資料) ベーチェット病診断基準および個人調査票の改訂 (案)	10
III. 分担研究報告	
ベーチェット病のゲノムワイドなマッピングに関する研究	21
分担研究者 猪子英俊 (東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門)	
ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーによるベーチェット病原因 遺伝子検索に関する研究	37
分担研究者 水木信久 (横浜市立大学医学部眼科学教室)	
ベーチェット病における MICA 多型性領域を認識する HLA-B51 拘束性 T 細胞の解析	40
分担研究者 桑名正隆 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門)	
ベーチェット病におけるウィルス感染の病因的意義についての研究	46
分担研究者 岩月啓氏 (岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学)	
ベーチェット病における BES-1 蛋白由来のペプチドに関する研究	50
分担研究者 小林和人 (福島県立医科大学生体情報伝達研究所生体機能研究部門)	

HSP60 蛋白質の疾患発症における意義について—患者由来口腔レンサ 球菌の HSP60 遺伝子の全塩基配列の決定—	53
分担研究者 小熊恵二 (岡山大学大学院医歯学総合研究科国際環境科学病原細菌学)	
ベーチェット病モデル動物を用いたぶどう膜炎発症・進展に対する ケモカインの関与について	60
分担研究者 小野江和則 (北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫応答分野)	
ベーチェット病における白血球、樹状細胞の研究	66
分担研究者 中村晃一郎 (福島県立医科大学医学部皮膚科学講座)	
Behcet 病における IL-12p40 および IL-12receptor $\beta$ 2 の遺伝子学的検討	69
主任研究者 金子史男 (福島県立医科大学医学部皮膚科学講座)	
ベーチェット病における Th1 細胞の出現とその役割	72
分担研究者 鈴木 登 (聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室)	
ベーチェット病におけるシクロスポリンの治療効果と ABC トランスポーター遺伝子多型	78
研究協力者 太田正穂 (信州大学医学部法医学教室)	
ベーチェット病患者口腔由来 <i>Streptococcus sanguis</i> の菌体成分による ブドウ膜炎誘導と CAP18 合成ペプチドによる発症抑制に関する研究	88
分担研究者 磯貝恵美子 (北海道医療大学歯学部口腔衛生学講座)	
Heme Oxygenase (HO)-1 誘導による炎症制御—ベーチェット病の新たな治療戦略—	94
分担研究者 石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部第一内科学教室)	
アスタキサンチンの抗炎症作用に関する研究	98
分担研究者 大野重昭 (北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻視覚器病学分野)	
ベーチェット病患者における抗 TNF- $\alpha$ 抗体療法の末梢血単核球による サイトカイン産生動態への影響	100
分担研究者 石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部第一内科学教室)	

抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用の詳細	103
分担研究者 川島秀俊 (東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能)	
ラット実験的ぶどう膜炎に対する徐放性副腎皮質ステロイド製剤 (SURODEX*) の有効性の評価	110
分担研究者 川島秀俊 (東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能)	
ベーチェット病の併発白内障に対する手術成績	116
分担研究者 川島秀俊 (東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能)	
顆粒球吸着カラムによるベーチェット病の治療に関する研究	126
分担研究者 大野重昭 (北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻視覚器病学分野)	
ベーチェット病全国疫学調査進捗状況	130
研究協力者 稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	
ベーチェット病の症例対照研究に関する研究	136
研究協力者 稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	
ベーチェット病患者の口腔関連 QOL 測定に関する研究	137
研究協力者 福原俊一 (京都大学大学院医学研究科理論疫学分野)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	141
V. 第 1 回班会議プログラム	157
VI. 第 2 回班会議プログラム	161

## I. 班員名簿

<区分>	<氏名>	<所属>	<役職>
主任研究者	金子史男	福島県立医科大学医学部皮膚科学	教授
分担研究者	大野重昭	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野	教授
	小野江和則	北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門 免疫応答分野	教授
	磯貝恵美子	北海道医療大学歯学部口腔衛生学	助手
	猪子英俊	東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門	教授
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報研究部門	講師
	小林和人	福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達 研究所生体機能部門	教授
	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学	教授
	石ヶ坪良明	横浜市立大学医学部第一内科学	教授
	川島秀俊	東京大学大学院医学系研究科感覚・運動 医学眼科学	助教授
	水木信久	横浜市立大学医学部眼科学	教授
	小熊恵二	岡山大学大学院医歯学総合研究科国際環境学 病原細菌学	教授
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・ 結合織学	教授
	中村晃一郎	福島県立医科大学医学部皮膚科学	助教授
研究協力者	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教授
	福原俊一	京都大学大学院医学研究科理論疫学分野	教授
	小竹 聡	北海道大学医学部附属病院眼科	講師
	太田正穂	信州大学医学部法医学	講師
事務局	西部明子	福島県立医科大学医学部皮膚科学教室 〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 TEL 024-547-1111 (代表) (内線 2401) 024-547-1308 (直通) FAX 024-548-5412	助手

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

主任研究者 金子史男 福島県立医科大学医学部皮膚科学講座教授

研究要旨 ベーチェット病の病因・病態をめぐる研究は、多くの研究成果を上げて今日まで続けられてきた。本研究班では、平成13年度までの研究方法論を踏襲し、さらにその研究の推進・発展を期して継続された研究成果を報告したものである。

病因・病態に関する研究からは発症内因子としての疾患感受性責任遺伝子の検索を行い、さらに症例を増し、日本人以外にもゲノムワイドなマイクロサテライト法を用いて、日本人との比較検討を行った。HLA-B51 と MICA 分子の発現との関連については MICA\*009 膜貫通領域 (A6) と T 細胞との反応性のなかで確認されてきた。これらの内因子の導入によるトランスジェニックマウスの作製による疾患動物モデルに対する発症外因子の影響について研究計画が練られた。発症外因子として、ウィルス感染、特にヘルペス群に関しては直接の関連は得られていないが、口腔内レンサ球菌 *S.sanguis* との関連については大きな成果を得た。その DNA クローニングで得られた Bes-1 ペプチドが病変組織で検出されることと、*S.sanguis* 由来熱ショック蛋白 (HSP) とその感染時に出現するヒト HSP-60 との関連で *S.sanguis* が本症の病因に重要な役割を演じていることが明らかにされつつある。また、これらの反応は、樹状細胞の抗原情報伝達能を通して Th1 細胞系の反応亢進にみられる異常免疫反応が解析された。

治療に関して従来シクロスポリンによる治療の再評価と副作用の発症機序が薬剤感受性遺伝子レベルで検討された。また、新しい治療としての抗 TNF- $\alpha$  療法による作用と臨床所見が明らかにされ、さらに疾患モデル動物の作製において、その特徴と外因子の役割、新しい治療への試みが展開されてきている。

疫学、QOL の調査では新たにベーチェット病の動向と患者の予後、および治療によって得られた QOL を包括的尺度 SF-36 と眼疾患機能特異的尺度 VFQ-25 を導入しての調査が次年度以降に企画された。



分担研究者

大野重昭 北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻視覚器病学分野教授

小野江和則 北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫応答分野教授

磯貝恵美子 北海道医療大学歯学部口腔衛生学講座助手

猪子英俊 東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門教授

桑名正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究科細胞情報研究部門講師

小林和人 福島県立医科大学学生体情報伝達研究所生体機能研究部門教授

鈴木 登 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室教授

石ヶ坪良明 横浜市立大学医学部第一内科学教室教授

川島秀俊 東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学助教授

水木信久 横浜市立大学医学部眼科学教室教授

小熊恵二 岡山大学大学院医歯学総合研究科国際環境科学病原細菌学教授

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学教授

中村晃一郎 福島県立医科大学医学部皮膚科学講座助教授

研究協力者

稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教室教授

福原俊一 京都大学大学院医学研究科理論疫学分野教授

小竹 聡 北海道大学医学部附属病院眼科講師

太田正穂 信州大学医学部法医学教室講師

A. 研究目的: ベーチェット病の病因・病態に関する研究は昭和46年厚生省に研究班が創設されて以来、多くの研究成果が積み上げられてきた。今年度は、平成13年度の研究方法を踏襲するとともに、その成果を検証し、さらに一層発展させ、新しい観点からベーチェット病の病因・病態の解明、および治療法の確立を推進させたい。また、疫学調査と患者の予後と QOL の調査は1987年に改訂された診断基準の見直しを行って、新しく作成した調査票をもとに本研究を行うことにする。

倫理面への配慮: 研究推進に先立って、次のことに留意した。病因・病態に関する内因子の検査における遺伝子の検索、疫学・患者の予後と QOL 調査に関しては患者のプライバシーの尊重に注意し、趣旨を十分説明した上で協力を求め、秘密は厳守した。患者の検体を利用する場合には目的・方法を本人に説明し、同意を得た上で採取し、実験に用いた。結果については秘密を厳守した。動物実験では、詳細な計画を立て、最小限の動物を用いることとし、動物に余分な苦痛を与えないように注意した。

## B. 研究方法

I ベーチェット病の病因・病態に関する研究

1. 発症内因子としての疾患責任遺伝子の検索

ベーチェット病患者の多くは HLA-B51 を有する。その発症の遺伝的背景である内因子として HLA-B51 近傍領域の遺伝子が疾患感受性候補遺伝子として推定されている。この遺伝子の関与

については日本人と日本人以外の本症患者に HLA-B51 がみられ、その対立遺伝子（アリル）として HLA-B\*5101 と B\*5109 が同定されているため、さらにマイクロサテライト法により、ヒトゲノムの全染色体 30 億塩基対に対して 100kb に 1 個、計 3 万個について詳細な解析を行う予定である。

2. HLA 遺伝子領域におけるマイクロサテライト解析による MICA (MHC class I chain-related gene A)、MICB、HLA-B51 の導入トランスジェニックマウス (Tgm) の作製と疾患動物モデルとしての解析

3. 発症外因子としての感染因子（ウイルス、レンサ球菌）の検索と発症内因子との関係

ベーチェット病の発症には内因子としての疾患感受性責任遺伝子と発症トリガーとしての外因子の関与が明らかである。このことから、外因子の可能性として、ウイルス感染としてヘルペス・ウイルス（単純ヘルペス：HSV-1、HSV-2、Epstein-Baar ウィルス：EBV、サイトメガロウィルス：CMV、human herpes virus：HHV-6、HHV-7）の関与を検討するとともにこれまで指摘されてきた口腔内のレンサ球菌 *Streptococcus(S.)sanguis* の発症外因子としての関連について検討した。

4. ベーチェット病患者にみられる異常免疫反応の解析

1) 内因子としての遺伝子異常に基づく免疫反応の解析

疾患感受性責任遺伝子としての MICA 分子の細胞膜貫通領域のペプチド A6 を認識する T 細胞と HLA-B51 分子との相

関の有無に関する解析は、発症内因子と本症の免疫異常性を説明する重要な鍵である。

2) ベーチェット病患者の発症時における Th1 型細胞の偏倚についての解析

T 細胞の活性と IL-12 レセプター  $\beta 2$  (IL-12R  $\beta 2$ ) の変異の解析およびその反応制御機能としての NK/T 細胞の機能とその調節因子としての Killer inhibitory receptor の検討を抗原情報伝達に關与する樹状細胞についての検討した。

3) 発症外因子としての *S.sanguis* とその感染に關与するヒト熱ショック蛋白 (heat shock protein:HSP) -60

抗原としての *S.sanguis* に関しては、その DNA ペプチド (Bes-1) としてクローニングされ、ヒト網膜蛋白ペプチド (Brn3b) と相同性があることが確認された。その相同性の高い Bes-1 ペプチドを用い、これまでにベーチェット病患者の病変部に浸潤したマクロファージの核内に PCR および PCR-in situ hybridization (PCR-ISH) を行った。さらに、*S.sanguis* の感染に基づいて発現される HSP-60 はその病変の発症機序に重要な役割を演じていると考えられることから、*S.sanguis* に由来する HSP-60 と細菌感染によって発生するヒト HSP-60 との相同性につき詳細な解析を行った。

## II 治療面からの検討

1. 従来の治療法による効果の評価と副作用

本症患者の治療薬剤として広く用いられてきたコルヒチン、特にシクロスポリン (CsA) の治療効果とその副作用につ

いては、既に CsA 使用後に神経症状の誘発した例の指摘もあり、薬剤感受性遺伝子の検討とその薬剤効果の検証は重要である。疫学的予後調査とともに治療患者の QOL の面からも、その臨床効果の検討が必要である。

## 2. 新しい治療法の開発について

ベーチェット病患者の発作時に tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  の上昇することからヒト型抗 TNF  $\alpha$  抗体の使用による治療への応用が試みられた。その結果、使用時にはブドウ膜炎の改善、種々の臨床症状の改善などが報告されてきた。しかし、治療終了後に症状の再燃がみられ、さらに一般的副作用としての感染症、結核の発症などが報告されていることから、今後の検討課題を残した。

一方、我国ではまだ使用経験のない interferon (IFN)  $\alpha$ 、およびその他のサイトカイン療法などの効果の評価と適応を検討する必要がある。ブドウ膜炎の治療に関しては、顆粒球吸着カラムの応用、眼内徐放性ステロイド薬の応用などの治療効果と臨床への適応について検討する必要がある。

## III ベーチェット病診断基準の改訂と疫学・予後、QOL 調査の検討について

1987年診断基準が改訂されて以来、本症の診断は今日までこれに基づいて行われている。しかし、多くの他の類似疾患との鑑別において誤診を招く例も多くあり、さらにこれまでの研究成果からかなり客観的で、特徴的な所見も見出されてきているため、それらの検査所見を加えた診断基準の見直しが必要である。また、従来遺伝的背景については参考所見

とされているが、HLA 検査ならびに病変部の病理組織学的特徴も明らかにされているため、これらの客観的検査所見を加えることにより一層正確な診断を得る必要がある。登録個人票に関しては、疫学的調査、疾患の予後および患者の QOL を包括的 QOL 尺度 SF-36 と NEI-VFQ25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25) について検討できるように改訂する必要がある。

## C. 研究結果

### 1. ベーチェット病の発症遺伝的素因として HLA-B51 の近傍の疾患感受性候補遺伝子について

この責任遺伝子をより鮮明にするため、30,000 万個のマイクロサテライトを用いてその SNPs の解析を日本人、外国人 (ギリシャ、トルコ、イラン、中国、ヨルダン) について pooled DNA を用いて行ってきた。この結果は、現在担当大学の倫理委員会に申請され、データ処理が行われている。一方、これまでにベーチェット病患者の遺伝素因として HLA-B51 とともに MICA\*009 が報告されてきた。MICA 分子は種々の細胞のストレスによって誘導されることから、発症時には皮膚・粘膜上皮・血管上皮細胞にも表現され、MICA\*009 膜貫通領域部分のペプチド (A6) と反応する T 細胞の存在が検出されている。特に T 細胞からのインタフェロン (IFN)- $\gamma$  は MICA-A6 を介する刺激によって産生されるが、抗 HLA class I 抗体によって抑制された。すなわち、MICA は HLA-B51 分子とともに種々の細胞に発現されていることから、反応性 T 細胞によ

る組織傷害の標的になる可能性が示唆された。

## 2. ベーチェット病患者の免疫異常性に関する検討

Th 1 型のリンパ球はアトピー性皮膚疾患の Th-2 型タイプと異なり、IL-12 p 40 の SNPs 解析から IL-12R  $\beta$  2 の変異は認められず、一方では正常コントロールとに差異がないことから、ベーチェット病患者の局所では Th 1 型反応による炎症であることが示唆された。他方、ベーチェット病の病変形成にはヒト HSP-60 が関与するが、HSP-60 は Th 1 細胞の転写因子としての Txk 蛋白を発現させ、Th 1 型反応を増強するとともに、樹状細胞 (dendritic cell; DC1, DC2) の機能亢進にも重要な影響を与えている。皮膚症状ではその重要な役目を演ずる DC として、ランゲルハンス細胞 (LC) が存在するが、LC は T 細胞からの IFN- $\gamma$  により IL-12 を産生が増強する。しかし、GM-CSF によって IL-12 の分泌は抑制されることから、LC は DC1, DC2 の両機能を示す DC であることが示唆された。

一方、ベーチェット病患者における HSP-60 については、口腔内レンサ球菌の *S. sanguis* 由来の HSP-60 が誘導されるが、この性質について検討された。すなわち、リコンビナント HSP の大腸菌への導入によるクローニングにおいて 6 種類の人工ペプチドが合成され、これらはベーチェット病患者由来 *S. sanguis*、および川崎病患者由来 *S. sanguis* による HSP-60 と高率に相同性があった。ベーチェット病患者から検出された HSP-60 では、共通部分と高い相同性の部分がそれぞれ 3 個存在した。このことはベーチェット病患者の

発症機序に外因子としての *S. sanguis* との密接な関連があることを示唆している。

実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) は MCP-1 導入 Tgm を用いて、LPS に対する感受性試験として検討した。LPS 投与によって Tgm の眼房内 DC の消失が誘導され、TNF- $\alpha$  が高値になり、EAU 発症で MCP-1 の発現と TNF- $\alpha$  の関連が明らかであった。

## 3. 治療に関する研究

### 1) ヒト型抗 TNF- $\alpha$ 抗体の治療

眼発作を繰り返す 3 名の BD 患者の血中に TNF- $\alpha$  の産生は減少し、IL-12R を有する Th 1 型細胞は増加し、16 週まで観察したが、治療効果と相関した。その副作用については、これまでに結核の発症が報告されているが、BD 患者の治療においてはその例はなかった。しかし、抗核抗体の出現と血小板減少が見られた。

### 2) シクロスポリン (CsA) の治療

ベーチェット病患者間における CsA に対する薬物応答性に個人差が見られる。この個人差については薬物感受性に関与する遺伝子多型性が示唆されていることから、薬物代謝酵素と薬物排出に関与する ABC トランスポータースーパーファミリーの MDR1、MRP1、MRP2/cMOAT 遺伝子特型について検討がなされた。

### 3) ブドウ膜炎の治療に眼前房中に植え込み徐放性副腎皮質ステロイド製剤 (Surodex<sup>®</sup>)

実験動物における成績から臨床的有効性の結果が推定され、臨床応用への道が開かれた。

### 4) 顆粒球吸着カラムの応用

眼症状の病変局所には顆粒球の浸潤により病変が形成されるところから、発作

時の顆粒球吸着カラムによる治療の可能性が考察された。

5) 感染防御システムとして存在する因子の治療的応用

好中球粘膜上皮細胞に低分子殺菌ペプチドとして存在する Cathelicidin family の Cap 18 について検討し、その作用は *S.sanguis* に対しては同菌の導入で誘導したブドウ膜炎の炎症を抑制した。また、ストレスにより出現する home oxygenase(HO)-1 は炎症性細胞から誘導される。この HO-1 は、LPS 刺激による炎症因子 TNF- $\alpha$  を抑制し、反応抑制因子である IL-10 を誘導した。

自然界に存在するアスタキサンチン (AST) はカニ、サケの赤色色素であるが、この AST は LPS で誘導したラットを用いた炎症惹起実験において抗炎症作用があることが明らかになった。

#### D. 考察

ベーチェット病の病因・病態研究をめぐって、その発症に関与する内因子としての遺伝学的疾患感受性候補遺伝子は、HLA-B51 を中心とする近傍遺伝子に存在し、日本人以外の外国人においても同様である。これらの採取材料から疾患感受性責任遺伝子を多型マイクロサテライトにより検討され、SNP s の解析が行われた。この遺伝子とともに MICA-A6 と T 細胞刺激との関係も明らかになりつつあり、遺伝子解析は HLA-B 遺伝子間の 40 kb まで絞り込まれてきた。一方、動物モデルの Tgm からの解析も進み、疾患感受性遺伝子導入により、その特徴が明らかになり、また治療薬の反応性を検討するにも重要な研究となってきた。しか

し発症外因子としての感染因子では、ウイルスは検出できないが、口腔内レンサ球菌 *S.sanguis* との関連がその DNA クローニングによる Bes-1 ペプチドを用いた PCR および PCR-ISH による解析によって、ブドウ膜炎、皮膚・粘膜病変部への関与が明らかにされつつある。また、*S.sanguis* とその由来および BD 患者に出現する HSP-60 の発現も病変出現に重要な役割を演じている。ベーチェット病患者の異常免疫に関与する DC, NK/T 細胞、Th1 細胞も、それらの転写因子である Txk 蛋白の発現と HSP-60 との関連において本症に見られ、その異常免疫反応に関与していることが明らかにされてきた。

治療の面からはシクロスポリン (CsA) の臨床効果の再評価と薬剤感受性の個人差が、その遺伝子多型の相違として求められた。また、同時に CsA の副作用が見直されてきている。一方では新しい治療法としての抗 TNF $\alpha$  抗体の臨床評価と副作用、生体内に存在する炎症抑制システムの OH-1、Cap18 の応用などが検討された。自然界に存在するアスタキサンチンの抗炎症作用が示された。

抗 TNF $\alpha$  抗体の治療では、TNF $\alpha$  の産生細胞の減少と IFN- $\gamma$  産生細胞と IL-12R の発現が増加し、ベーチェット病患者の TNF $\alpha$  産生抑制の治療効果とその TNF $\alpha$  による病変惹起との関係が明らかになってきている。今後大きな期待が持てそうである。

副腎皮質ステロイド製剤の動物を用いた眼房内挿入による試みとその効果が示された。眼発作時の病変部への顆粒球の浸潤を抑制する顆粒球吸着カラムによる

治療の開発などが示された。

疫学および予後と QOL 調査では、1987年に改訂されたベーチェット病診断基準を見直し、その予後および QOL の調査の実施から早急に新しい観点からの個人調査票の作製が急がれるところである。

QOL では特に眼病変を起こした患者の包括的 QOL 尺度 SF-36 と機能特異的尺度 NEI-VFQ25 を応用した調査が提案された。

#### E. 結論

ベーチェット病の病因・病態に関する研究では、疾患感受性候補遺伝子を発症

内因子として、その責任遺伝子の同定と、外来因子である口腔内 *S.sanguis* の関与する発症外因子としての関係を検討した。さらにそれらの反応によって派生する免疫異常症の面から、発症と免疫反応について一層の詳細な病因解析を行う必要がある。

治療では、安全で効果的な治療法の開発を行う必要がある。

疫学調査の面からは、正確な診断を得ることの必要から1987年改訂の診断基準の見直しと、患者の予後と QOL 調査に関して個人調査票の改訂も併せて行う必要がある。

## <資料> ベーチェット病診断基準および個人調査票の改訂（案）

近年、ベーチェット病に関する調査研究班における研究成果は著しく、多くの新しい病因・病態が明らかにされ、臨床検査所見にも新しい事実が加えられてきた。このような観点から、これまで使用されてきたベーチェット病診断基準（1987年改訂）について検討すると不備な点もあり、今日本症の診断にあたってより正確な診断が求められていることから、その改訂が必要である。また、それに基づいた個人調査票においても疫学および患者の予後とQOLの調査を求める点において不備な点が多く、改訂の必要性が討議された。この項ではその改訂案を載せ、多くの方々から御意見をいただき、より良いものを作成していきたい。

### 参考文献

ベーチェット病に関する調査研究班：ベーチェット病，難病の診断と治療指針 1改訂版，疾病対策研究会編集，六法出版社，東京，2001，1-14

## ベーチェット病臨床診断基準（2003年改訂）

### （1）主症状

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

② 皮膚症状

（a）結節性紅斑様皮疹

（b）皮下の血栓性静脈炎

（c）毛嚢炎様皮疹、瘡瘡様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進

③ 眼症状

（a）虹彩毛様体炎

（b）網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）

（c）以下の所見があれば（a）（b）に準じる

（a）（b）を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、  
視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆

④ 外陰部潰瘍

### （2）副症状

① 変形や硬直を伴わない関節炎

② 副睾丸炎

③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④ 血管病変

⑤ 中等度以上の中樞神経病変

### （3）病型診断の基準

① 完全型

経過中に4主症状が出現したもの

② 不完全型

（a）経過中に3主症状、あるいは2主症状と2副症状が出現したもの

（b）経過中に定型的眼症状とその他の1主症状、あるいは2副症状が出現したものの

③ 疑い

主症状の一部が出現するが、不完全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

④ 特殊病変

（a）腸管(型)ベーチェット病—腹痛、潜血反応の有無を記載する。

（b）血管(型)ベーチェット病—大動脈、小動脈、大小静脈障害の別を記載する。

（c）神経(型)ベーチェット病—頭痛、麻痺、脳脊髄症型、精神症状などの有無を記載する。



(4) HLA-B51 (B5)の陽性について1度は検査する。HLA タイプを記載することが望ましい。

(5) 参考となる検査所見

① 皮膚の針反応の陰・陽性

22~18G の比較的太い注射針を用いること

② レンサ球菌ワクチンによるプリックテストの陰・陽性

レンサ球菌に対する過敏反応

ベーチェット病の患者の多くは *Streptococcus sanguis* をはじめとする口腔内レンサ球菌に強い過敏反応を示すことから、レンサ球菌死菌抗原によるプリックテスト(細いツ反用、26G 針)で 20~24 時間後に強い紅斑反応としてみる事ができる。

③ 炎症反応

赤沈値の亢進、血清 CRP の陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇

④ 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では中隔性脂肪組織炎で浸潤細胞は多核白血球と単核球の浸潤による。単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。

<補遺>

① 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

② 皮膚症状の主症状、(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も (a) (b) どちらでもよい。

③ 眼症状について

虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球瘍は主症状として取り上げてよいが、病変の由来が不確実であれば参考所見とする。

④ 副症状について

副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない(鑑別診断の項参照)。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。

⑤ 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、γグロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。

⑥ 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多形滲出性紅斑、急性薬物中毒、Reiter 病

(b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患

口腔粘膜症状：慢性再発性アフタ症、Lipschütz 陰部潰瘍

皮膚症状：化膿性毛囊炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、  
単発性血栓性静脈炎、Sweet 病

眼症状：転移性眼内炎、敗血症性網膜炎、レプトスピロシス、サルコイドーシス、強直性脊椎炎、中心性網膜炎、青年再発性網膜硝子体出血、  
網膜静脈血栓症

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状：ヘルペス口唇、口内炎（単純ヘルペス1型感染症）

外陰部潰瘍：ヘルペス・ウイルス2型感染症

結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、  
Sweet 病

関節炎症状：慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症

消化器症状：急性虫垂炎、Crohn 病、潰瘍性大腸炎、急性・慢性膵炎

副睾丸炎：結核

血管系症状：高安動脈炎、Buerger 病、動脈硬化性動脈瘤、  
深部静脈血栓症

中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神病，サルコイドーシス

## 活動期分類

### 1. 活動期

ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍(女性の性周期に連動したものは除く)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中樞神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかが認められ、理学所見(眼科的診察所見を含む)あるいは検査所見(血清 CRP、髄液所見、腸管内視鏡所見など)から炎症徴候が明らかなもの。口腔内アフタ性潰瘍、皮膚・外陰部潰瘍および眼症状については、それぞれ下記の score 2 以上を示す場合を活動期ベーチェット病とする。

### 2. 非活動期

活動期の定義に当てはまらないもの。

- (注1) 活動期には一般に治療薬剤の増量、変更、追加が必要となる。
- (注2) 口腔粘膜のアフタ性潰瘍、毛嚢炎様皮疹は活動性判定のよりどころになりにくいので、取り上げない。
- (注3) ぶどう膜炎のように症状発作の明らかなものでは、活動期は発作時に一致し、その持続は一般に2週間以内である。ただし、2週間以上経っても明らかな炎症所見が客観的に認められれば活動期と考えられる。
- (注4) 非活動期であっても、活動期への移行が突発的に起こりうるので、注意が必要である。

### 3. 活動指数

#### (1) 口腔内アフタ性潰瘍

score 0 : なし

score 1 : 最近の4週のうち症状が存在したのは2週未満である。

score 2 : 最近の4週のうち症状が存在したのは2週以上である。

score 3 : 最近の4週のうちほとんどに症状が存在した。

#### (2) 皮膚(結節性紅斑様皮疹)・外陰部潰瘍

score 0 : なし

score 1 : 最近の4週のうち症状が存在したのは2週未満である。

score 2 : 最近の4週のうち症状が存在したのは2週以上である。

score 3 : 最近の4週のうちほとんどに症状が存在した。

#### (3) 眼症状(ぶどう膜炎)

score 0 : なし

score 1 : 最近の4週のうち1回の眼発作(数日以内に連続して起こった対側眼の炎症を含む)があった。

score 2 : 最近の4週に2回の発作があった。

score 3 : 最近の4週に3回の発作があった。

(4) その他の症状

- ①関節炎症状：関節痛、腫脹の有無、歩行困難、変形の出現など
- ②消化器病変：急性・慢性腹痛、下血または潜血反応
- ③副睾丸炎：疼痛、腫脹の有無
- ④血管系病変：心大動脈障害、中血管閉塞、小血管閉塞、血栓性静脈炎など
- ⑤中枢神経病変：頭痛、めまい、四肢麻痺、精神症状など
- ⑥その他の症状と合併症