

## ベーチェット病の併発白内障に対する手術成績

分担研究者	川島秀俊	東京大学医学部	眼科
共同研究者	本山祐大	三井記念病院	眼科
	蕪城俊克	東京大学医学部	眼科
	平岡美依奈	都立墨東病院	眼科
	沼賀二郎	東京大学医学部	眼科
	藤野雄次郎	東京厚生年金病院	眼科

### 研究要旨

【目的】最近の B 病患者に対する白内障手術の成績を検討する。

【対象と方法】1991 年 4 月～2001 年 7 月までに白内障手術を施行し、術前 6 ヶ月以上かつ術後 12 ヶ月以上経過観察が出来た B 病患者 27 例 41 眼を対象とした。術前術後の 6 ヶ月間、12 ヶ月間（一部）における眼発作回数の増減を検討した。又、免疫抑制剤の内服状況と術後眼発作の関係を検討した。術前術後の視力について、術前と術後 6 ヶ月間での最高視力、術後 6 ヶ月時、12 ヶ月時での視力を比較した。

【結果】術式の内訳は囊外摘出術+眼内レンズ移植術 2 例 2 眼、超音波乳化吸引術のみ 2 例 2 眼、超音波乳化吸引術+眼内レンズ移植術 25 例 37 眼であった。術前 6 ヶ月間の発作の有無で、術後 6 ヶ月間の発作頻度に有意差はなく、術後 6 ヶ月から 12 ヶ月についても同様であった。術前 6 ヶ月間に発作のなかった症例において、術前 12 ヶ月から 6 ヶ月の間の発作の有無で、術後 6 ヶ月間の発作に有意差はなかった。さらに、術前の内服治療の有無と術後発作の増減にも関連は見られなかった。術前と術後 6 ヶ月間での最高視力は、30 眼(78.9%)で改善、6 眼(15.8%)で不変、2 眼(5.3%)で悪化(n=38)、術後 6 ヶ月における視力との比較でも、23 眼(62.2%)で改善、8 眼(21.6%)で不変、6 眼(16.1%)で悪化(n=37)、さらに術後 12 ヶ月時での視力との比較では、27 眼(65.9%)で改善、10 眼(24.4%)で不変、4 眼(9.8%)で悪化(n=41)であった。

【結論】今回解析した症例では、手術が術後眼発作に与える影響は最小限であり、そのため視力予後も比較的良好であった。ただし、一部では術後の発作が頻発したり、視力が悪化している症例も認められ、今後も手術適応の決定には慎重を期すべきである。

### A 【研究目的】

ベーチェット病患者の白内障手術に関しては術前 6 ヶ月間発作が見られないことが手術に踏み切る一般的な条件として推奨されている。しかし、白内障手術は

手術機械や技術が進歩し、今日では手術侵襲の少ない水晶体超音波乳化吸引術(以下 PEA と略す)と眼内レンズ移植術(以下 IOL と略す)が主流になってきおり、術後炎症は以前と比べ殆ど起こらなくな

ってきている。そこで、この推奨される手術時期の条件の今日的意義を検証してみた。

## B【研究方法】

対象は1991年4月から2001年7月の間に東大病院本院・分院もしくは東京厚生年金病院にて白内障手術を受けた症例で、術前6ヶ月以上と術後12ヶ月以上経過観察の出来た27例41眼で、内訳は、男性22例32眼、女性5例9眼であり、年齢は15歳から95歳で、平均は46.0歳プラスマイナス13.7歳であった。術式の内訳は、囊外摘出術(以下ECCEと略す)とIOLとの同時手術が2例2眼、PEAのみが2例2眼、PEAとIOLの同時手術が25例37眼であった。

方法は、術前と術後の眼発作の増減について、術前3ヶ月以内と術前6ヶ月以内の発作の影響を検討し、さらに一部の症例について術前12ヶ月から6ヶ月の間の発作の影響を検討した。また、術前の治療と術後の炎症の関係についてと、術前・術後の視力の比較をした。前房内炎症が2+以上もしくは、網膜に出血や滲出班が認められた場合を発作とした。

## C【結果】

術前3ヶ月間の発作の有無と術後3ヶ月の発作頻度の増減については、術前発作なし群で術後発作頻度増加が8眼、不変または減少が24眼、術前発作あり群ではそれぞれ1眼と8眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p=0.65$ )。(表1)

術前6ヶ月間の発作の有無と術後6ヶ月間の発作頻度の増減については、術前発作なし群で術後発作頻度増加が7眼、

不変または減少が19眼、術前発作あり群ではそれぞれ4眼と11眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p>0.99$ )。(表2)

術前6ヶ月間発作がなかった症例23眼を対象に、術前12ヶ月から7ヶ月の間の発作の有無が術後の発作頻度影響を与えるかについては、術前発作なし群で術後発作頻度増加が3眼、不変または減少が16眼、術前発作あり群ではそれぞれ2眼と2眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p=0.19$ )。(表3)

コルヒチン内服の有無が術後発作頻度に影響を与えるかについては、コルヒチン投与群で術後発作頻度増加が6眼、不変または減少が14眼、コルヒチン非投与群ではそれぞれ5眼と16眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p=0.73$ )。(表4)

ステロイド内服の有無が術後発作頻度に影響を与えるかについては、ステロイド投与群で術後発作頻度増加が1眼、不変または減少が9眼、ステロイド非投与群ではそれぞれ10眼と21眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p=0.24$ )。(表5)

シクロスポリンの内服が術後発作頻度に影響を与えるかについては、シクロスポリン投与群で術後発作頻度増加が6眼、不変または減少が9眼、シクロスポリン非投与群ではそれぞれ5眼と21眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった(Fisher's exact test  $p=0.27$ )。(表6)

コルヒチン、ステロイド、シクロスポリンの内服について1剤以下投与群と2剤以上投与群に分け、それぞれについて発作回数頻度に違いがあるかについては、

1 剤以下投与群で術後発作頻度増加が 5 眼、不変または減少が 19 眼、2 剤以上投与群ではそれぞれ 5 眼と 11 眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher's exact test  $p=0.48$ )。 (表 7)

術中虹彩操作の有無が術後発作頻度に影響を与えるかについては、虹彩操作あり群で術後発作頻度増加が 4 眼、不変または減少が 8 眼、コルヒチン非投与群ではそれぞれ 7 眼と 22 眼で、両群間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher's exact test  $p=0.70$ )。 (表 8)

術前視力と術後 6 ヶ月間の最高視力については、改善が 30 眼で 78.9%、不変が 6 眼で 15.8%、悪化が 2 眼で 5.3%であった。 (図 1)

術前視力と術後 6 ヶ月時点での視力については、改善が 23 眼で 62.6%、不変が 8 眼で 21.6%、悪化が 6 眼で 16.2%であった。 (図 2)

術前視力と術後 1 年時点での視力については、改善が 27 眼で 65.9%、不変が 10 眼で 24.4%、悪化が 4 眼で 9.8%であった。 (図 3)

#### D 【考察】

今回の検討では、基本的には今までの推奨されていた条件に合わせ、術前 6 ヶ月間発作がないことを基本としつつ、発作があっても軽度であったり、患者本人が強く手術を希望した場合に術前 6 ヶ月以内に発作があっても手術を行うということであったため、そもそも初めにコントロールが比較的良好な症例が選択されていた可能性があり、偏りがあることが考えられるが、この中で検討した結果、多くの症例で術前発作頻度は術後発作の増減に影響を与えず視力予後も良好であ

った。ただ、一部の症例では、術後発作の増加や、あるいは、術後視力の悪化が認められた。

#### E 【結論】

ベーチェット病患者の併発白内障に対する手術としては、時期決定には慎重を期すという推奨は不変であるが、その時期については今後の検討で変わってくる可能性が考えられる。また、今回の検討からは、視力改善を目的に積極的に手術適応を考慮してもいいのではないかと思われる。

#### F 【研究発表】

##### 論文発表

1. Sakai R, Yamagami S, Inoki T, Tsuru T and Kawashima H: Th1/Th2-balance in anterior chamber-associated immune deviation by alloantigen. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002. 240: 154-159.
2. Taeko Ohkawa, Satoru Yamagami, Rieko Sakai, Masako Kaku, and Hidetoshi Kawashima : Effects of anti-ab T cell receptor monoclonal antibody R73 on the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Jpn J Ophthalmol* 2002. 41:518-524.
3. Kunimatsu S, Fujino Y, Nagata Y, Ono K, Mochizuki M, Numaga J, Kawashima H, Araie M. Ultrasound biomicroscopic study of sclerotomy sites after implantation of sustained release drug devices. *Br J Ophthalmol.* 2002. 86: 869-71.
4. Adhikary AK, Numaga J, Kaburaki T, Kawashima H, Araie M, Ikeda Y, Ogino T, Suzuki E, Ushijima H, Mukoyama A, Matsuno S, Inada T, and Okabe N : Genetic characterization of adenovirus type 8 isolated

- in Hiroshima city over a 15 year period. J Clin Pathol. 2003. 56:120-125.
5. Kodama M, Numaga J, Kaburaki T, Inamura M, Sakurai Y, Fujino Y, and Kawashima H : Proliferative vitreoretinopathy developed in HLA-B27-associated uveitis. Eye. 2003. 17: in print
  6. 田井綾子、鈴木健司、中込一之、小宮明子、黛康夫、飯倉元保、田中良一、山口正雄、土肥眞、三崎義堅、山本一彦、川島秀俊：多関節炎と血液検査上強い炎症所見を伴ったサルコイドーシスの一例. 日本サルコイドーシス学会. 2002. 22 : 37-40.
  7. 佐藤伸平、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、渋井洋文、吉田淳、本山祐大、秋山和英、藤野雄次郎：ベーチェット病に対するシクロスポリンMEPC 製剤の臨床成績 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班. 平成 13 年度研究業績. 2002.
  8. 蕪城俊克、吉田淳、成見正作、沼賀二郎、川島秀俊、藤野雄次郎：ベーチェット病におけるT細胞遊走性ケモカインの関与 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班. 平成 13 年度研究業績. 2002.
  9. 稲用和也、渋井洋文、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎：ベーチェット病眼症に対する硝子体手術治療 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班. 平成 13 年度研究業績. 2002.
  10. 川島秀俊：モノクローナル抗体療法～ぶどう膜炎. 日本臨床. 60 : 556-562. 2002.
  11. 川島秀俊：ぶどう膜炎. 実践診断指針. 日本医師会雑誌. 348-349. 2002.
  12. 川島秀俊：眼内炎症における免疫反応のメカニズム. 眼組織移植と免疫. NEW MOOK 眼科 3. 7-13. 2002
  13. 川島秀俊：赤ちゃんの病気&ホームケア事典. 第 13 章. 体の部位の異常～目. ひよこクラブ 12 月号. (渡辺博編集) ベネッセコーポレーション. 2002. 79-84.
  14. 川島秀俊：21 世紀のぶどう膜炎～動向と対策\*同定不能症例の動向. 眼科紀要. 2002. 53 : 8-9.
  15. 川島秀俊：One Point Advice 糖尿病虹彩炎. 内科総合誌 Medical Practice. 2002. 19 : 2108.
  16. 川島秀俊、藤野雄次郎：全身の自己免疫疾患と眼所見. New Mook 眼科. 眼の自己免疫疾患. 2003. Pp179-184.
  17. 安藤一彦、蕪城俊克、川島秀俊：ぶどう膜の展望 2000 年. 2003. 45 : 137-172.

#### 学会発表

1. 佐藤伸平、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、渋井洋文、吉田淳、本山祐大、秋山和英、藤野雄次郎：ベーチェット病に対するシクロスポリンMEPC 製剤の臨床成績 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議. 2002.1. 札幌
2. 蕪城俊克、吉田淳、成見正作、沼賀二郎、川島秀俊、藤野雄次郎：ベーチェット病におけるT細胞遊走性ケモカインの関与 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議. 2002.1. 札幌
3. 稲用和也、渋井洋文、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎：ベーチェット病眼症に対する硝子体手術治療 . 平成 13 年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議. 2002.1. 札幌
4. 蕪城俊克、吉田淳、成見正作、沼賀二郎、川島秀俊、藤野雄次郎：ベーチェット病におけるT細胞性ケモカインの関与. 第

- 105 回日本眼科学会総会. 2002.5. 仙台
5. 佐藤伸平、蕪城俊克、櫻井真彦、鈴木康之、川島秀俊、藤野雄二郎、沼賀二郎、新家眞：緑内障術後の眼内炎が疑われた VXV ぶどう膜炎の 1 例. 第 105 回日本眼科学会総会. 2002.5. 仙台
  6. 秋山和英、沼賀二郎、蕪城俊克、川島秀俊、藤野雄次郎：東大病院眼科の内因性ぶどう膜炎の臨床統計. 第 36 回日本眼炎症学会. 2002.7. 松山
  7. 兒玉益広、沼賀二郎、蕪城俊克、今村明日香、櫻井真彦、藤野雄次郎、川島秀俊：網膜血管炎と重篤な増殖性変化を伴った HLA-B27 関連ぶどう膜炎の一例. 第 36 回日本眼炎症学会. 2002.7. 松山
  8. 佐藤伸平、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、渋井洋文、吉田淳、本山祐大、秋山和英、小幡博人、伊藤由香、水流忠彦、藤野雄次郎：シクロスポリン MEPC 製剤によるベージェット病の治療. 第 36 回日本眼炎症学会. 2002.7. 松山
  9. 蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎、伊藤由香、小幡博人、水流忠彦：原田病患者における再発症例、遷延症例の検討. 第 56 回日本臨床眼科学会. 2002.9. 盛岡
  10. 渋井洋文、稲用和也、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎：ベージェット病眼症に対する硝子体手術. 第 56 回日本臨床眼科学会. 2002.9. 盛岡
  11. 兒玉益広、川島秀俊、沼賀二郎、蕪城俊克、吉田淳、大鹿哲郎、藤野雄次郎、Wu GS、Rao NA：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. 平成 14 年度厚生省特定疾患ベージェット病調査研究班班. 平成 14 年度研究業績. 2003.1.
  12. 秋山和英、蕪城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、渋井洋文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用についての詳報. 平成 14 年度厚生省特定疾患ベージェット病調査研究班班. 平成 14 年度研究業績. 2003.1. 福島.
  13. 本山祐大、蕪城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 (東京大). ベージェット病の併発白内障に対する手術成績平成 14 年度厚生省特定疾患ベージェット病調査研究班班. 平成 14 年度研究業績. 2003.1. 福島
  14. 藤村茂人、蕪城俊克、三嶋明香、櫻井真彦、川島秀俊：巨大な乳頭新生血管を来した uveal effusion の一症例. 第 729 回東京眼科集談会. 2003.2. 東京

術前3ヶ月	術後増加	術後不変・減少
発作なし	(0) 8 眼 (1.12 ± 0.330)	(0) 24 眼 (0)
発作あり	(1 ± 0) 1 眼 (2 ± 0)	(1.5 ± 0.707) 8 眼 (1 ± 1)

上段：術前発作回数  
中段：眼数  
下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.65

表 1 発作回数の増減 術前3ヶ月間 vs. 術後3ヶ月間

術前6ヶ月間	術後増加	術後不変・減少
発作なし	(0) 7 眼 (1.71 ± 0.880)	(0) 19 眼 (0)
発作あり	(1.25 ± 0.433) 4 眼 (3.00 ± 0.707)	(2.00 ± 1.20) 11 眼 (1.00 ± 1.20)

上段：術前発作回数  
中段：眼数  
下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p>0.99

表 2 発作回数の増減 術前6ヶ月間 vs. 術後6ヶ月間

術前12～6ヶ月	術後増加	術後不変・減少
発作なし	(0) 3 眼 (1.33 ± 0.471)	(0) 16 眼 (0)
発作あり	(1.50 ± 0.500) 2 眼 (3.00 ± 0)	(1.00 ± 0) 2 眼 (0.500 ± 0.500)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

術前6ヶ月間の発作がない症例が対象

※Fisher's exact test p=0.19

表3 発作回数の増減 術前12～7ヶ月vs.術後6ヶ月

	発作増加	発作不変・減少
コルヒチン投与	(0.666 ± 0.745) 6 眼 (2.33 ± 1.10)	(1.14 ± 1.40) 14 眼 (0.642 ± 1.10)
コルヒチン非投与	(0.2 ± 0.4) 5 眼 (2 ± 0.894)	(0.375 ± 0.856) 16 眼 (0.125 ± 0.484)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.73

表4 背景因子の影響 コルヒチン内服

	発作増加	発作不変・減少
ステロイド投与	(1±0) 1 眼 (2±0)	(1.22±1.68) 9 眼 (0.777±1.31)
ステロイド非投与	(0.4±0.663) 10 眼 (2.2±1.07)	(0.523±0.851) 21 眼 (0.19±0.499)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.24

表5 背景因子の影響 ステロイド内服

	発作増加	発作不変・減少
シクロスポリン 投与	(0.166±0.372) 6 眼 (1.66±0.745)	(1.55±1.70) 9 眼 (0.888±1.36)
シクロスポリン 非投与	(0.8±0.748) 5 眼 (2.8±0.979)	(0.38±0.652) 21 眼 (0.142±0.349)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.27

表6 背景因子の影響 シクロスポリン内服



	発作増加	発作不変・減少
1剤以下	(0.4 ± 0.8) 5 眼 (2.6 ± 1.01)	(0.210 ± 0.407) 19 眼 (0.0526 ± 0.223)
2剤以上	(0.5 ± 0.5) 6 眼 (1.83 ± 0.897)	(1.63 ± 1.55) 11 眼 (0.909 ± 1.23)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.48

表7 背景因子の影響 内服薬剤数

	発作増加	発作不変・減少
虹彩操作あり	(0.5 ± 0.5) 4 眼 (2.5 ± 0.866)	(1.5 ± 1.73) 8 眼 (0.875 ± 1.36)
虹彩操作なし	(0.428 ± 0.728) 7 眼 (2 ± 1.06)	(0.454 ± 0.782) 22 眼 (0.181 ± 0.489)

上段：術前発作回数

中段：眼数

下段：術後発作回数

※Fisher's exact test p=0.70

表8 背景因子の影響 術中虹彩操作

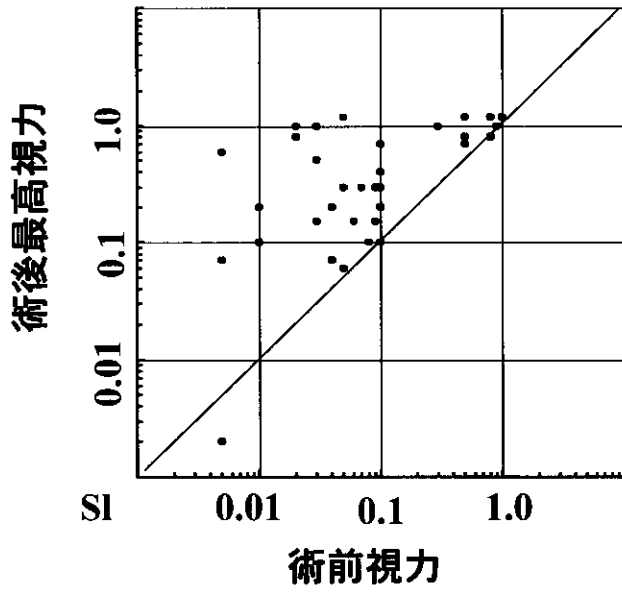


図1 術前視力 vs. 術後最高視力

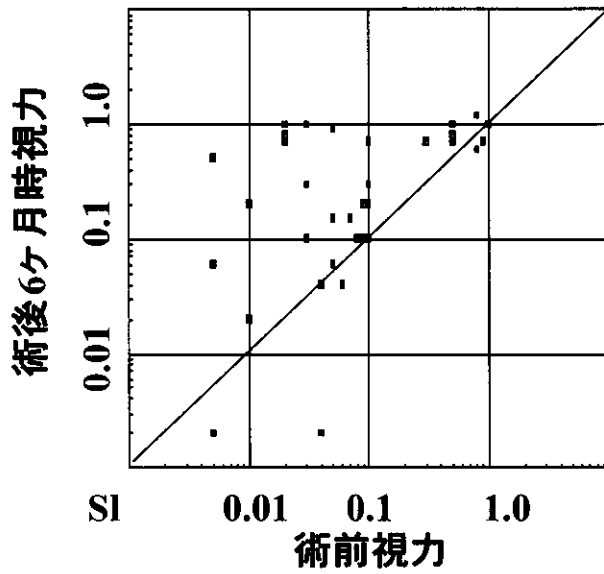


図2 術前視力 vs. 術後6ヶ月時視力

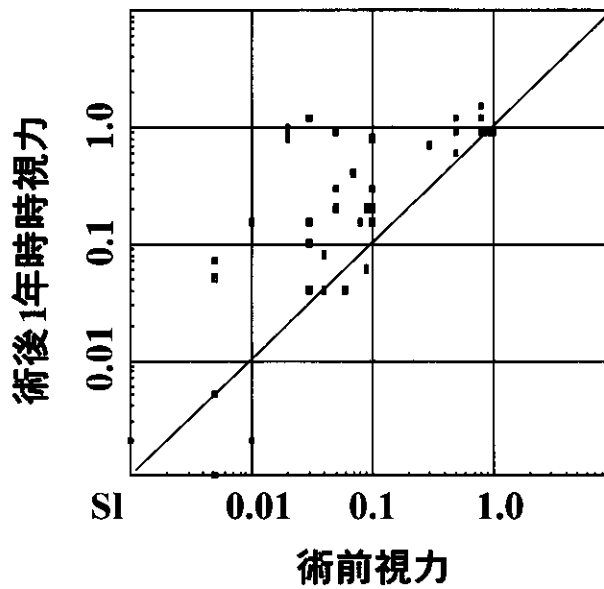


図3 術前視力 vs. 術後1年時視力

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

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

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
	南場研一	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	北明大州	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	村松昌裕	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	白取謙治	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	大神一浩	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	小竹 聡	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

研究要旨

ベーチェット病の眼炎症には顆粒球の局所浸潤が重要であることが知られている。そこで潰瘍性大腸炎などで有効性が確立されている顆粒球吸着カラム（アダカラム®）を用いて、ベーチェット病患者の眼炎症発作の抑制を試みた。北海道大学倫理委員会の承認を得た後に、コルヒチンあるいはシクロスポリンの内服にても眼発作を抑制できないベーチェット病患者4例に、週1回、5週間、顆粒球吸着カラムによる治療を行った。臨床効果は治療前後の発作頻度の変化で判定した。2例において発作頻度の減少がみられたが、完全な発作の抑制は得られなかった。他の2名は現在臨床経過を観察中である。アダカラムを通過した血液では白血球の分画中顆粒球の減少が見られ、接着分子の発現の変化がみられた。顆粒球吸着カラムの作用機序として顆粒球数の減少と接着分子の関与が示唆された。顆粒球吸着カラムはベーチェット病の眼炎症抑制に有効である可能性が示唆される。

A. 研究目的

ベーチェット病は青壮年期に眼炎症発作を繰り返して視力を失っていく重篤な疾患である。現在その発作抑制の

治療として、コルヒチン、シクロスポリンといった薬剤の内服が主流であるが、その効果は十分とは言えず、視力を失っていく患者が後を断たな

い。そのため新たな発作抑制の治療法の確率が急がれている。

そこで潰瘍性大腸炎などで有効性が確立されている顆粒球吸着カラム（アダカラム®）を用いて、ベーチェット病患者の眼炎症発作の抑制を試みた。

### B. 研究方法

北海道大学医の倫理委員会の承認を得て研究を開始した。コルヒチンあるいはシクロスポリンの内服を行っても眼発作を抑制できないベーチェット病患者4例に、週1回、5週間、顆粒球吸着カラムによる治療を行った。静脈より血液をポンプを用いてカラムを通し、再び静脈へと返血する体外循環である。臨床効果は治療前後の発作頻度の変化で判定した。また、カラムを通過する前、および通過後の血液について、血液中の白血球分画、および細胞表面の蛋白、特に接着分子の発現についてフローサイトメトリー法を用いて検討した。

### C. 研究結果

2例において発作頻度の減少がみられたが、完全な発作の抑制は得られなかった（図1、症例1、症例2）。他の2名は現在臨床経過を観察中である。

次にカラムの作用機序を解明するためにカラム前後の血液について、まず白血球分画を調べた。アダカラムを通過した血液では白血球分画中顆粒球、

単球の減少が見られた（図2）。

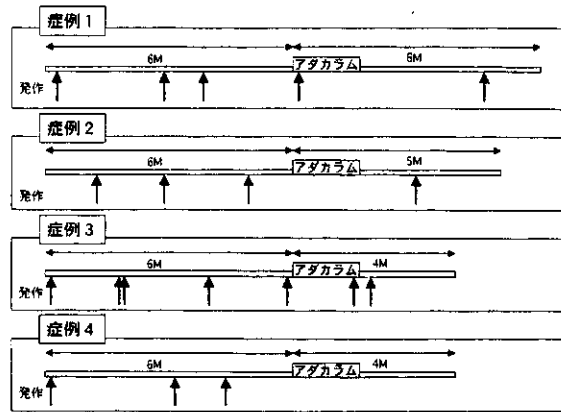


図1

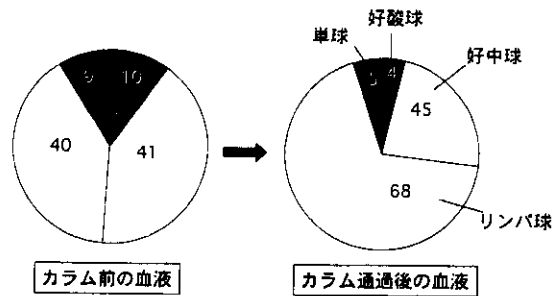


図2

フローサイトメトリー法により顆粒球細胞表面の蛋白、特に接着分子の発現について検討した。LFA-1、Mac-1の発現亢進、L-セレクチンの発現低下がみられた（図3）。

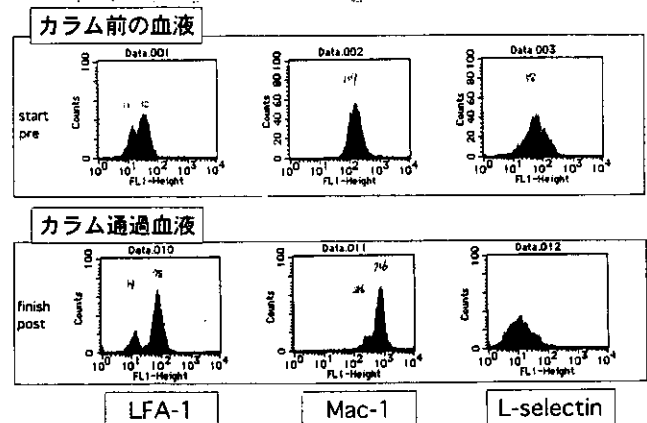


図3

#### D. 考察

症例数は少ないが、顆粒球吸着カラムを用いることにより眼炎症発作を抑制できることが示唆された。

その作用機序として、1、顆粒球数の減少、2、顆粒球表面の接着分子の発現パターンの変化、この2点が関与していることが示唆された。

#### E. 結論

ベーチェット病の新しい眼炎症発作抑制治療として顆粒球吸着カラムが有効である可能性がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, Ohno S: The effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. Invest Ophthalmol Vis. Sci.,2003 (in press)
2. Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, Funakoshi K, Davatchi F, Chams H, Nikbin B, Ghaderi A A, Ohno S, Inoko H: Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus in Iranian patients with Behcet's disease. Tissue Antigens 60:396-

60:396-399,2002

3. Kitaichi N, Kotake S, Morohashi T, Onoe K, Ohno S, Taylor A W: Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis(EAU) in mice depleted of NK cells. J Leukoc Biol 72:1117-1121,2002
4. 大野重昭: V 特定疾患別解説, 難病対策ガイドブック 28 (2002)

##### 2. 学会発表

1. Ohno S: A case of iridocyclitis associated with chronic active epstein-barr virus infection. China-Japan Medical Conference2002, Beijing, 2002, 11.
2. Isogai E, Hirata M, Isogai H, Matuo K, Kimura K, Yokota K, Oguma K, Tojo M, Kaneko F, Kotake S, Ohno S: Anti-microbial activity of synthetic human CAP18 peptides to streptococcus sanguis isolated from patients with Behcet's disease. 10th International Conference on Behcet's Disease, Berlin, 2002, 6.
3. Isogai E, Hirata M, Isogai H, Matuo K, Kimura K, Yokota K, Oguma K, Tojo M, Kaneko F, Kotake S, Ohno S: Anti-microbial activity of synthetic human CAP18 peptides to streptococcus sanguis isolated from patients with Behcet's disease. 10th International Conference on Behcet's

- Disease, Berlin, 2002, 6.
4. Nishida M, Nishida T, Wakayama M, Nishida M, Ohno S : The hopes of patients with Behcet's disease from Japan to the researchers in the world. 10th International Conference on Behcet's Disease, Berlin, 2002, 6.
  5. Nishida M, Nishida T, Wakayama M, Nishida M, Ohno S : The relationship between patients and medical staffs about the social work of Behcet's disease. 10th International Conference on Behcet's Disease, Berlin, 2002, 6.
  6. Ohno S : Genes & overview. XXIXth International Congress of Ophthalmology, Sydney, 2002, 4.
  7. Kotake S, Namba K, Higashi K, Goda C, Ariga T, Ogawa A, Ohno S : The change of clinical manifestations of patients with Behcet's disease in Japan. 10th International Conference on Behcet's Disease, Berlin, 2002, 6.
  8. Ohno S : Clinical feature of infection intraocular inflammation . The 28th Indonesian Ophthalmologist Association Annual Meeting, Bandung, 2002, 6.
  9. Ohno S : Immunological aspect of uveitis. The 28th Indonesian Ophthalmologist Association Annual Meeting, Bandung, 2002, 6.
  10. Ohno S : Treatment of Behcet's disease with anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody. XXIXth International Congress of Ophthalmology, Sydney, 2002, 4.
  11. 大野重昭 : ぶどう膜炎Ⅱ-ベーチェット病研究の進歩-. 第106回 日本眼科学会総会, 仙台国際センター, 宮城県スポーツセンター, 2002, 5.
  12. 大野重昭 : 内眼炎の基礎と臨床. 第40回 北日本眼科学会, 弘前, 2002, 7.
  13. 大野重昭 : 教育講演6 自己免疫疾患と眼病変. 第52回 日本アレルギー学会, 横浜, 2002, 11.
  14. 大野重昭 : ベーチェット病研究の最新の進歩. 第30回 日本臨床免疫学会 総会, 東京, 2002, 12.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)

研究報告書

ベーチェット病全国疫学調査進捗状況

研究協力者 稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学 教授

**研究要旨** 全国の多施設を対象に患者数の推定と二次調査によって得られた臨床所見の結果からベーチェット病の臨床疫学像を明らかにし、二次調査対象者のうち、同意の得られた患者に対して予後とQOLの調査を実施する。一次調査対象者は2002年1年間の受療患者で、調査対象科は内科(膠原病科、リウマチ科含む)、眼科、皮膚科とし、特別階層として20床以上の眼科、皮膚科病院とした。全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した計2,932科を対象医療機関とし、2003年1月に患者数推計のための一次調査を開始した。本調査は特定疾患の疫学に関する研究班と共同で「全国疫学調査マニュアル」に基づいて実施する。二次調査と予後・QOLの実施計画は本班と疫学班の主任研究者所属施設の倫理審査を受け、承認後に実施する。まず、一次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数を算出する。

共同研究者

黒沢美智子

順天堂大学医学部衛生学助手

松葉 剛

順天堂大学医学部衛生学助手

西部明子

福島医科大学医学部皮膚科学助手

金子史男

福島医科大学医学部皮膚科学教授

玉腰暁子

名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学

専攻社会生命科学講座予防医学/医学推

計・判断学助教授

(主任研究者: 稲葉 裕)と共同で行うもので、一次調査と二次調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>に基づいて実施している。

一次調査の対象は

2002年1月1日～2002年12月31までの1年間の受療患者とし、調査対象科は内科(膠原病科、リウマチ科を含む)、眼科、皮膚科とし、特別階層として20床以上の眼科、皮膚科病院とした。前出のマニュアルに添って全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した計2,932科を対象医療施設とし、2003年1月に患者数推計のための一次調査を開始した。一次調査では調査依頼状、診断基準、返信用ハガキを送付し(資料1-3)、2月末日までに未回収の施設には督促状を送付する。

一次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数をマニュアルに添って算出する。一次調査でベーチェット病患者なしの回答があった施設には礼状を送付し、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とする。二次調査結果により臨床疫学像を把握する。

予後・QOL調査は二次調査対象者のうち

A. 研究目的

全国の多施設を対象にベーチェット病の患者数の推計と二次調査によって得られた臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかにすることを目的とする。また、二次調査で同意の得られた対象者については今後5年間の予定で予後とQOLの調査を実施する。

B. 研究方法

本調査は特定疾患の疫学に関する研究班

同意の得られた患者とする。二次調査及び予後・QOL調査の実施計画は本班と疫学班の主任研究者所属施設(福島医科大学及び順天堂大学)の倫理委員会で審査を受け、承認後に実施する。

1. 論文発表  
英語論文  
なし  
日本語論文  
なし
2. 学会発表  
なし

### C. 研究結果(進捗状況)

病床規模別の抽出率、対象数を表1に示す。来年度は一次調査の回収率、報告患者数に基づき患者数を推計する。また、二次調査を実施し、疾患の臨床疫学像を明らかにする。

### G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### E. 結論

特定疾患の疫学に関する研究班と共同でベーチェット病の全国疫学調査を企画し、今年度は一次調査を実施した。来年度は一次調査によって得られた情報から当該疾患の患者数を推計し、二次調査による臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかに、更に予後とQOL調査を実施する予定である。

### 参考文献

- 1). 大野良之他編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班、名古屋,1994.

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表(平成14年度)

表1 ベーチェット病全国疫学調査一次調査の対象数

規 模	科別抽出率と対象数					
	抽出率	内科	抽出率	眼科	抽出率	皮膚科
20-99床	5.0%	164	12.8%	57	6.2%	56
100-199床	10.0%	154	10.0%	54	10.0%	60
200-299床	19.9%	124	20.0%	83	20.0%	72
300-399床	40.0%	163	40.2%	140	40.1%	133
400-499床	80.0%	164	80.1%	145	80.2%	142
500床以上	100.0%	243	100.0%	233	100.0%	229
特別階層	100.0%	0	100.0%	38	100.0%	2
大学病院	100.0%	238	100.0%	123	100.0%	115
計		1250		873		809

注1) 対象数は「閉院」「該当科なし」等の理由により最終的に変更有り。

注2) 一層の対象数を50以上にするため抽出率を変更している。



2003 年 1 月

診療科 責任者様

厚生労働省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班 主任研究者 金子史男  
 (福島県立医科大学皮膚科学)  
 疫学調査担当 西部明子  
 (福島県立医科大学皮膚科学)

特定疾患の疫学に関する研究班 主任研究者 稲葉 裕  
 (順天堂大学医学部衛生学)

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)「特定疾患の疫学に関する研究班」と「ベーチェット病に関する調査研究班」の共同研究により、わが国におけるベーチェット病の実態を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去 1 年間(2002 年 1 月 1 日～2002 年 12 月 31 日)の貴診療科における該当疾患患者数を同封の葉書にご記入の上、2003 年 2 月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。なお、ベーチェット病の患者数については、ベーチェット病診断基準(1987 年改訂)による完全型、不全型、疑い、特殊病型のすべてをお含めください(同封の診断基準をご参照ください)。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計には必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局:〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65  
 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学教室気付  
 特定疾患の疫学に関する研究班 全国疫学調査事務局  
 電 話: 052-744-2132  
 ファクシミリ: 052-744-2971

臨床事項に関する問い合わせ: 〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地 4  
 福島県立医科大学皮膚科学講座

ベーチェット病に関する調査研究班 疫学調査担当 西部明子  
 電 話: 024-547-1111 (内 2403)  
 ファクシミリ: 024-548-5412

## ベーチェット病臨床診断基準（1987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
  - (b) 皮下の血栓性静脈炎
  - (c) 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹

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

## ③ 疑い

主症状の一部が出現するが、不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 特殊病型

- (a) 腸管（型）ベーチェット病
- (b) 血管（型）ベーチェット病
- (c) 神経（型）ベーチェット病

#### (4) 参考となる検査所見

① 皮膚の針反応

② 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

③ HLA-B51 (B5) の陽性

④ 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮診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。

#### 〔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 (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、眼球癆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、γグロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、膠原病などをむしろ疑う。

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 病（陰部潰瘍もある）

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) ベーチェット病の副症状とまぎらわしい疾患

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


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

郵便はがき



4	6	6	8	5	5	0
---	---	---	---	---	---	---

名古屋市昭和区鶴舞町 65  
名古屋大学大学院医学系研究科  
予防医学／医学推計・判断学教室 気付

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
特定疾患の疫学に関する研究班  
全国疫学調査事務局 行

**ベーチエット病** 有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名 \_\_\_\_\_

記載年月日 2003 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

1. なし	2. あり 男 ____ 例 女 ____ 例
-------	-------------------------

**記入上の注意事項**

1. 2002 年 1 年間（2002 年 1 月 1 日～2002 年 12 月 31 日）に貴診療科を受診したベーチエット病の患者数（ベーチエット病診断基準 1987 年改訂による完全型、不全型、疑い、特殊型のすべて）についてご記入ください。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますのでご協力ください。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2003 年 2 月末日までにご返送いただければ幸いです