

- 6) Onoé, K.: Key Note Lecture, Th1 or Th2 response regulated by dendritic cells and NK-T cells. 4th International Conference on Ocular Infections. 2005. (at Sapporo)
- 7) Andoh, Y., Fujii, S., Iwabuchi, K., Nakai, Y., Mishima, T., Ishimori, N., Onoé, K. and Tsutsui, H.: Natural killer T cells aggravate the development of atherosclerotic lesion induced by lipopolysaccharide. Am. Heart Assoc. 2005. (at Dallas)
- 8) Fujii, S., Urasawa, K., Andoh, Y., Kitabatake, A., Iwabuchi, K., Onoé, K.: Activation of natural killer T cells and expansion of perforin-producing CD4 T cells are preventable with early statin therapy in acute coronary syndrome during half a year after coronary events. Am. Heart Assoc. 2005. (at Dallas)
- 9) 北村 瑞, 岩渕和也, 北明大洲, 北市伸義, 南場研一, 今 重之, 大野重昭, 上出利光, 小野江和則: マウス実験的自己免疫網膜ブドウ膜炎 (EAU) におけるオステオポンチン (OPN) の役割. 第 38 回北海道病理談話会. 2005. (於 札幌)
- 10) 安藤康博, 岩渕和也, 藤井 聡, 中井之人, 三島鉄也, 石森直樹, 筒井裕之, 小野江和則: リポ多糖によって進展する動脈硬化病変には natural killer T 細胞の役割が重要である. 第 38 回北海道病理談話会. 2005. (於 札幌)
- 11) 三浪圭太, 篠原信雄, 原林 透, 野々村克也, 小野江和則: ワークショップ 樹状細胞による NKT 細胞のサイトカイン産生制御と腫瘍拒絶効果. 第 64 回日本癌学会学術総会. 2005. (於 札幌)
- 12) 岩渕和也: 特別講演 「ナチュラルキラー T 細胞の分化と機能—bridge immunity を仲介するリンパ球のユニークさ」, 第 73 回日本細菌学会北海道支部学術総会. 2005, 9 月. (於 札幌)
- 13) Kitamura, M., Iwabuchi, K., Kitaichi, N., Kon, S., Kitamei, H., Namba, K., Ohno, S., Uede, T. and Onoé, K.: Investigation of the role of Osteopontin (OPN) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)
- 14) Nyambayar, D., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Developmental arrest of V α 14 iNKT cells in *aly/aly* mice. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)
- 15) Takagi, D., Iwabuchi, K., Fukuda, S. and Onoé, K.: NKT cells in MIF transgenic mice regulate antibody-induced arthritis. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)
- 16) Andoh, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Nakai, Y., Mishima, T. and Onoé, K.: Natural killer T cells aggravate the development of atherosclerotic lesion induced by lipopolysaccharide in apolipoprotein E knockout mice. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)
- 17) Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kaer, L. V., Onoé, K. and Uede, T.: Osteopontin as a mediator of NKT

cell function in T cell-mediated liver diseases. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)

- 18) Minami, K., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Negative feed back regulation of T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine balance via dendritic cell and natural killer T cell interactions - An application for anti-tumor therapy -. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)
- 19) Yanagawa, Y. and Onoé, K.: Distinct regulation of CD40-mediated IL-6 and IL-12 productions via mitogen-activated protein kinases and nuclear factor kB-inducing kinase in mature dendritic cells. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会. 2005, 12 月. (於 横浜)

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病の H13-16 年度臨床調査個人票電子化データの分析

分担研究者 稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教授
共同研究者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学助手
金子史男 福島医科大学医学部皮膚科
永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学

研究要旨

ベーチェット病の臨床調査個人票データベースの利用申請を行い、受給者の疫学的特性、臨床医学的特性を分析すること、患者の予後を把握するための累積データの利用について検討することを目的とする。今回臨床調査個人票 H13～16 年度全国分の利用申請を行い、電子化データを入手した。データの入力率は H13 年度約 3%であったが、H15 年度は約 50%になっていた。入力状況は都道府県で異なっていた。今回入手したデータのうち、H16 年度分について性比、Stage、病型、薬剤投与後の臨床症状の変化について集計分析した。性比は新規 0.85、更新 0.78 であった。最近実施した全国調査(2002 年度の患者)一次調査結果は 0.88 で、それと比べると受給者はやや女性が多かった。Stage については Stage I では女性の割合が多く、眼症状がみられる Stage II～V は男性の方が多かった。病型は完全型が男女とも更新者に多く、男性の新規申請者に特殊型ベーチェットの割合がやや多かった。特殊型ベーチェットは腸管型、神経型、血管型の順に多く、いずれも女性より男性の割合が多く、更新者よりも新規申請者の方が多かった。薬剤投与後の臨床症状の変化は女性の方が軽快の割合が多く、進行・無反応・副作用出現は男性の方が多かった。HLA-B51 の陽性割合(新規)は不明が半数以上を占めていたが、陽性は男性 22.5%、女性 18.6%であった。今回のデータには各年の連結データが匿名化された上で含まれていたが、H15 年度分を H16 年度の更新データに連結させたところ約半数が連結できなかった。これは H16 年度に未入力のあるデータがあることが理由と思われる。今後入力状況が良好な県のデータを用いて、連結データの精度と更新しなかった人の理由を確認する必要がある。各疾患に共通した問題点は入力率が約 50%である点で、今後データが累積されることによって可能となる予後の分析も現在の入力率に依存するところが多い。

A. 研究目的

現在厚労省が進めている臨床調査個人票データベースの利用許可を共同研究を行っている臨床班から申請し、疫学班で分析する受給者の疫学的特性の他、臨床班で各疾患の臨床医学的特性(病型・重症度・症状・所見等)を分析する。患者の予後(症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等)を把握するための累積データの利用について検討する。

B. 研究方法

ベーチェット病の今年度第一回班会議(H17.7.22-23)で「電子化された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」(H17.3月発行)の中から集計結果を示し、今年

度疫学班との共同研究計画として、臨床調査個人票を分析することを確認し、データ利用申請を臨床班から厚生労働省に提出することとした。9月初旬にベーチェット病の平成13年度～平成16年度全国分の利用申請を行い、9月29日に電子化データを入手した。電子化データは Excel ファイルであった。

集計結果の一部は第2回班会議(於福島:2005.12.9-10)で示し、今後の分析内容等について検討した。

(倫理面への配慮)

電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C.研究結果とD.考察

「電子化データの入力状況」

表1にベーチェット病の臨床調査個人票 H13～16 年度分の電子化データ数と入力率を示す。平成 13 年度の受給者数¹⁾は 17,578 であったが、入力数は 578 件、入力率は 3.3% であった。平成 14 年度の受給者数²⁾は 16,834 で入力数 2,534 件、入力率 15.1% であった。平成 15 年度は受給者数³⁾ 16,632 件、入力数 8,610、入力率 51.8% で前年に比べて入力率は飛躍的に上昇していた。電子化データは新規 316 件、更新 8,226 件で、平成 15 年度に臨床調査個人票の改訂が行われたため旧式の臨床調査個人票が 65 件含まれていた。平成 16 年度は入力数 8,424 件(新規 368、更新 8,060)と、前年よりやや少なかった。

本データは今回初めて入手したものであるため、平成 15 年度のデータを用いて都道府県の入力状況を確認してみた。すると、全く入力されていない県が 8 県、僅かな件数しか入力されていない県が 7 県あることがわかった。一方、ほぼ全数入力されていると思われる県は 14 県、残り 18 県は 50-80% 入力されていた。平成 15 年度に入力状況が良好でなかった 15 県について平成 16 年度の入力状況を確認したところ、8 県は著しく改善されていた。しかし平成 15 年度は入力されていたものの平成 16 年度は入力されていない県もあり、これらの県は現在入力中と思われる。平成 15 年、16 年度共に入力状況良好な県は 11 県であった。

「ベーチェット病臨床調査個人票電子化データ分析可能項目」

ベーチェット病臨床調査個人票電子化データ分析可能項目は個人が同定できる項目(姓名、生年月日、その他)を除いた項目である。平成 15 年度に臨床調査個人票の改訂が行われ、新規申請用個人票と更新用個人票があり、データファイルも別になっている。

平成 15 年度以降の新規申請データの分析可能項目は性、生年、年齢、住所・出生・発病時都道府県、発病年月、初診年月日、保険、身体障害者手帳、等級、介護認定、要介護度、死亡年月、交付年月日、初回認定年月、医療機関都道府県、社会活動(就労、就学、家事労働、在宅療養、入院、入所、その他)、日常生活、家族歴、受診状況(最近 6 か月)、疾患の分類(特殊型)、活動状態、Stage、主症状、副症状、検査所見①HLA-B51、②皮膚の針反応、③レン

サ球菌ワクチンプリックテスト、④炎症反応赤沈値の亢進、血清 CRP の陽性化、末梢白血球数の増加、補体価の上昇、⑤結節性紅斑生検組織像リンパ球性血管炎脂肪組織炎、壊死性血管炎、視力右左、矯正視力左右、鑑別診断、治療状況となっている。

平成 15 年度以降の更新データの分析可能項目は新規分せく可能項目の性～日常生活の他に受診状況(最近 1 年)、疾患の分類(特殊型)、活動状態(最近 1 年)、Stage(最近 1 年)、治療状況、薬物投与：ステロイド、プレドニン換算、免疫抑制剤、コルヒチン、薬剤投与による臨床症状等である。

「平成 16 年度臨床調査個人票データの分析(抜粋)」

今回入手した電子化データのうち、平成 16 年度分について、いくつかの項目について集計分析した。

性比(男/女)は新規受給者では 0.85、更新受給者は 0.78 で、いずれも女性の方が多いが新規よりも更新の方が女性の割合が高かった。最近実施した全国調査(2002 年度の患者)一次調査の結果⁴⁾では性比 0.88 であったので、受給者はそれよりも女性の割合がやや多かった。

図 1 に H16 年度新規受給者、図 2 に更新者の Stage 別の割合を性別に示す。Stage I は眼症状以外の症状のみられるもので男性より女性の割合が多かった。男性は眼症状がみられる Stage II～V の割合が女性よりも多かった。

図 3 に性別、新規・更新別の病型分類を示す。完全型は男女とも更新者に多かった。また男の新規申請者に特殊型の割合がやや多かった。表 2 に性別、新規・更新別特殊型ベーチェットの各の割合を示す。腸管型、神経型、血管型の順に多く、いずれの型も女性より男性の割合が多かった。また、女性の神経型以外は更新者よりも新規申請者の方が特殊型ベーチェットの割合が多かった。

図 4 に更新者の性別に見た薬剤投与による臨床症状の変化を示す。軽快の割合は男性より女性の方が多く、進行・無反応・副作用出現は男性の方が多かった。

また、検査項目の中で HLA-B51 陽性割合(新規)は男女とも不明が半数以上を占めていたが、陽性は男性 22.5%、女性 18.6% であった。

その他の項目についても詳細な分析を続行する。

「各年の連結データについて」

本電子化データにはこれまで懸案であった各年の連結データセットが含まれていた。連結データは Excel の各年のシートの同行データが同一患者のものとなっており、匿名化された上でリンケージが可能な構成であり、期待以上に整備されていた。本連結データの平成 15 年度分（更新 8,226 件、新規 319 件）を平成 16 年度分の更新データ 8,060 件に連結させてみたところ 4,211 件は連結されたが、4,334 件は連結できなかった。連結できなかったということは 4,334 件が治癒、死亡、転居、その他の理由で更新しなかったということになるが、半分以上が更新しなかったとは考え難い。前述したように都道府県のデータに平成 15 年度入力されていて平成 16 年度に未入力の県が数県あった。連結できなかった 4334 件は未入力と思われる。両年とも入力されていたが連結できなかったデータがないかどうかを確認する必要がある。そこで、両年共入力されていたある県のデータの連結状況を確認したところ、H15 年度データ 178 件の内、8 割強の 149 件が連結できたが、29 件が連結できなかった。29 件が平成 16 年度に更新されていたのであれば連結がうまくできなかったことになる。また 29 件が平成 16 年度に更新しなかったのであればその理由が確認できるかどうかを厚労省から県に照会を依頼したい。

「電子化データの問題点」

本データの回収率がまだ 50%程度であることであり、今後データが累積されることによって可能となる予後の分析も現在の回収率に依存するところが大きい。

「今後の予定」

今後、引き続き臨床班と共同で臨床医学特性について、必要かつ詳細な分析を継続する。入手した電子化の問題点をどのように解決していくか検討する。

臨床調査個人票データは各年のデータを個人単位でリンクさせ累積することによって、これまで明らかにされなかった患者の予後（症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等）の変化を把握することが可能となる。今回分析可能となった連結データの精度を確認した上で、例えば入力状況が良好な県のデータを用いて予後（症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等）の変化を把握することが可能かどうか試行したい。また、

将来的にどのようなデータ集積が望まれるのか検討する。

E. 結論

ベーチェット病の臨床調査個人票電子化データ平成 13 年度～平成 16 年度全国分の利用申請を厚労省に行い、データを入手した。入力率は 50%程度であった。入力状況は都道府県で異なっていた。今回匿名化された各年連結データが含まれていた。入力状況が良好な県の連結データを用いて、連結データの精度と更新しなかった人の理由を確認する必要がある。

文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向.厚生の指標, 2003; 50(9): 148.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向.厚生の指標, 2004; 51(9): 153.
- 3) 厚生統計協会：国民衛生の動向.厚生の指標, 2005; 52(9): 150.
- 4) 稲葉裕. ベーチェット病全疫学調査－患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金難治性克服研究事業平成 16 年度ベーチェット病に関する調査研究報告書, 2005;p89-90.

F. 研究発表

1. 論文発表

黒沢美智子、稲葉裕: Bechet 病の最近の疫学像の動向. 医学のあゆみ, 215(1),5-8, 2005.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ベーチェット病の臨床調査個人票 H13-16 年度分の
電子化データ数と入力率

年度	電子化データ数(旧式、新規、更新)	入力率	受給者数
H13	578	3.3%	17578
H14	2534	15.1%	16834
H15	8610 (旧 65,新 319,更 8226)	51.8%	16632
H16	8424 (新 368,更 8060)	-	-

表2 H16 年度ベーチェット病臨床調査個人票の
性別に見た特殊型ベーチェットの割合

	新規		更新	
	男	女	男	女
腸管型	12.4%	10.1%	8.2%	8.0%
血管型	5.3%	2.0%	3.4%	1.7%
神経型	7.7%	3.0%	5.8%	3.3%

図2 H16年度更新受給者8,060例のStage別割合

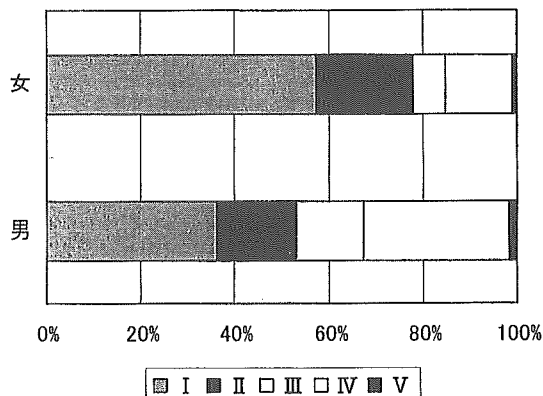


図3 H16年度受給者性別、新規・更新別
病型分類

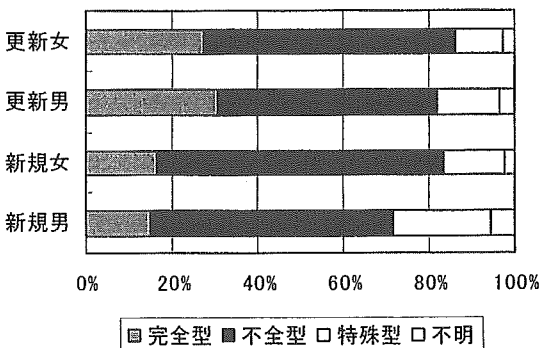


図1 H16年度新規受給者368例のStage別割合

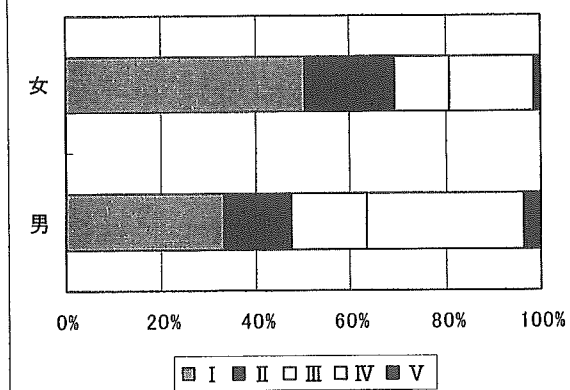
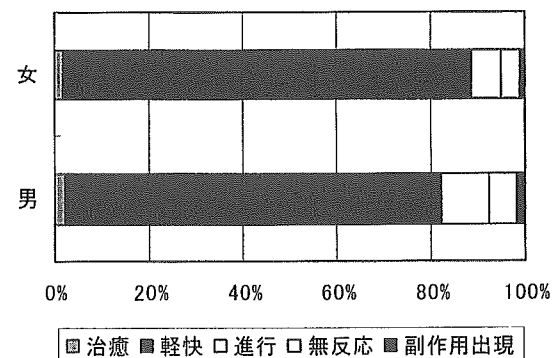


図4 H16年度性別に見た薬剤投与による
臨床症状の変化(更新者のみ)



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

ベーチェット病患者の QOL 調査経過報告

分担研究者	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学
共同研究者	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学
	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/医学推計・判断学
	金子史男	福島県立医科大学医学部皮膚科
	西部明子	福島県立医科大学医学部皮膚科
	川村 孝	京都大学・保健管理センター
	松葉 剛	順天堂大学医学部衛生学

研究要旨

目的はベーチェット病患者の QOL の変化に影響する因子を分析することである。本調査はベーチェット病研究班と共同で企画した。2003 年に実施した全国疫学調査一次調査で「対象患者有り」の回答のあった 1674 科に QOL 調査に参加する患者がいるかどうか問い合わせ、192 施設から参加の回答があった。2003 年 11 月に調査を開始し、2004 年 10 月まで回収した。QOL 調査票は SF-36v2 を用いた。対象者が記入した QOL 調査票と担当医記載の調査票は事務局において ID でリンクし、個人が同定できるデータを入力せずに分析することとした。ベーチェット病患者の QOL は国民標準値と比較し、更に重症度、年齢、薬剤投与後の症状、主症状の有無によって QOL が異なるかどうか分析した。対象者の QOL は 8 つの下記尺度の全てが国民標準値より低く、日常役割機能(身体)や全体的健康感が特に低かった。重症度、年齢、主症状の有無で QOL に差が認められたが、最も QOL と関連していたのは薬剤投与後の臨床症状で、薬剤投与後に治癒した人は国民標準値に近い QOL 尺度もあったが、進行・無反応者の QOL は顕著に低かった。ベーチェット病の主症状の有無で QOL に差が認められたのは結節性紅斑様皮疹と外陰部潰瘍で、いずれも症状有りの方が QOL は低かった。

A. 研究目的

ベーチェット病患者の QOL の変化をフォローアップし、影響する因子(臨床症状の変化等)を分析することである。

B. 研究方法

本調査は 2003 年に実施した全国疫学調査二次調査対象施設担当医と対象患者に予後・QOL 調査参加を呼びかけ、同意の得られた対象者について実施するもので、ベーチェット病研究班(主任研究者: 金子史男)と共同で企画した。調査の流れ図を次頁に示す。2003 年 1 月に全国疫学調査一次調査を開始し、

2003 年 6 月に 1 次調査で「対象患者有り」の回答のあった 1674 科の担当医に QOL 調査に参加する患者がいるかどうか問い合わせ、192 施設から「参加」の回答があった。「参加」の回答施設は全国調査二次調査と QOL 調査の対象とし、「不参加」の場合は二次調査のみを対象とした。QOL 調査対象は二次調査対象者のうち同意の得られた患者とした。全国調査二次調査、予後・QOL 調査の実実施計画は 2003 年 9-10 月に両班の主任研究者所属施設(福島医科大学及び順天堂大学)の倫理委員会より承認が得られ、2003 年 11 月に調査を開始した。当初 2004 年 3 月頃

までに回収の予定であったが、ベーチェット病患者は毎月受診～数ヶ月に1度程度と幅があり、2004年10月まで回収し続けた。回収された担当医記載の二次調査票と患者本人が記入したQOL調査票は事務局においてIDでリンクさせ、個人が同定できるデータを入力せず分析することとした。QOL調査票はSF-36v2を用いた。本調査は1-2年に1回程度Follow upし、約5年間追跡する予定で開始した。分析に先立ち、QOL調査参加者(対象者)と1997年度受給者¹⁾の性・年齢分布を比較した。ベーチェット病患者のQOLはSF-36v2の国民標準値と比較し、更に重症度、年齢、薬剤投与後の症状、主症状の有無によってQOLが異なるかどうか分析した。

C. D. 研究結果と考察

2004年10月までにQOL調査票と担当医記載の調査票を回収し、リンケージできた調査票311例を分析対象とした。QOL調査対象者は男132例(42.4%)、女179例(57.6%)で、1997年度受給者の男女の割合(42.2%, 57.8%)とほぼ同じであった。QOL調査対象者と1977年度受給者の性・年齢分布を図1と図2に示す。QOL調査対象者は受給者と比べて30歳代の男性と50歳代の女性がやや多かった。また今回内科系を受診している人は41%、眼科24%、皮膚科32%であったが、1997年度のベーチェット病受給者¹⁾の上記受診科のみの内訳は内科系54%、眼科24%、皮膚科22%で本調査対象者は内科系受診者が少なく、皮膚科受診者が多かった。QOLの分析結果を考察する際にはこれらを考慮する必要がある。

健康関連QOL尺度として用いられているSF-36v2²⁾には「身体機能」、「日常役割機能(身体)」、「体の痛み」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」、「日常役割機能(精神)」、「心の健康」の8つの下位尺度があり、各々日本人の国民標準値と比較できる。国民標準値に基づくスコアリングでは、各下位尺度は同じ平均点(50点)と同じ標準偏差(10点)を持つように得点化されている²⁾。図3にSF-36の国民標準値に基づくスコアリングによるベーチェット病のQOLを示す。ベーチェット病の本調査対象者のQOLは8つの

下記尺度全てが国民標準値より低かったが、日常役割機能(身体)37.7点や全体的健康感37.2点が特に低かった。

図4に重症度別にQOLを比較した結果を示す。重症者は対象者2例と少なかったので中等度と重症者を合わせて分析した。全ての尺度で「症状無し」のQOLが最も高かった。6つの尺度で軽症より中等度・重症でQOLが低下してした。特に「日常役割機能(身体)(精神)」、「全体的健康感」は重症であるほどQOLは低かった。しかし「身体の痛み」や「活力」は軽症よりも中等度・重症の方がQOLは高く、「身体機能」、「社会生活機能」、「心の健康」は重症度によるQOLの差はほとんど認められなかった。

図5に対象者の年齢別にQOLを比較した結果を示す。SF-36v2の国民標準値は性や年齢層によって異なり、男性よりも女性、若年者よりも高齢者、慢性疾患無しの人より有りの人の平均値が低い傾向がある²⁾。本調査対象者も年齢が高いほどQOLは低下していたが、高齢者ほど国民標準値の年齢層別平均値との差が顕著であり、高齢のベーチェット病患者のQOLはより低いと思われる。

図6に薬剤投与後の症状別にQOLを比較した結果を示す。薬剤投与後に治癒した人のQOLは高く、特に「身体機能」、「身体の痛み」、「心の健康」は国民標準値の50点を越えるか50点に近い点数であった。しかし、軽快、進行、無反応の順にQOLは低く、重症度よりも薬剤投与後の症状とベーチェット病患者のQOLは強く関連していると思われる。特に薬剤投与後に無反応の対象者のQOLは「身体機能」、「日常役割機能(身体、精神)」が30点未満と顕著に低かった。無反応者の平均年齢は57.3歳で、治癒～進行の対象者の平均年齢(いずれも40歳後半)と比べると高いが、年齢の影響を考慮しても顕著に低かった。

ベーチェット病の主症状別にQOLを分析し、症状の有無でQOLに差が認められた結節性紅斑様皮疹と外陰部潰瘍のみ図7,8に示す。いずれも症状無しより症状有りの方がQOLは低かった。結節性紅斑様皮疹の場合は「身体機能」、「日常役割機能(身体)」、「身体の痛み」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」で有症状者のQOLは有意に低か

った。また、外陰部潰瘍の場合は「身体機能」、「日常役割機能(身体)」、「身体の痛み」、「活力」が有意に低かったが、特に男性で顕著であり、上記尺度に加えて男性は「日常役割機能(身体)」、「心の健康」も有意に低かった。ただし、本調査対象者は皮膚科受診者が多いと思われるので皮膚疾患患者の QOL がより多く反映された可能性がある。今後の予定として今年度内に第一回 Follow up 調査を開始する予定である。

E. 結論

ベーチェット病患者の QOL フォローアップ調査を開始し、2004 年 10 月まで回収した調査票 311 例を分析した。QOL 調査票は SF-36v2 を用い、ベーチェット病患者の QOL を国民標準値と比較した。また重症度、年齢、薬剤投与後の症状、主症状の有無別に QOL を分析した。本調査対象者の QOL は 8 つの下記尺度全てが国民標準値より低かったが、「日常役割機能(身体)」や「全体的健康感」が特に低かった。「日常役割機能(身体)(精神)」、「全体的健康感」は重症であるほど QOL は低かった。年齢は高いほど国民標準値の年齢層別平均値との差が顕著で、高齢のベーチェット病患者の QOL はより低いと思われる。

最も QOL と関連していたのは薬剤投与後の臨床症状で、進行・無反応対象者の QOL は顕著に低かった。主症状の有無で QOL に差が認められたのは結節性紅斑様皮疹と外陰部潰瘍でいずれも症状有りの方が QOL は低かった。ただし本調査対象者は皮膚科受診者が多いと思われるので皮膚疾患患者の QOL がより多く反映された可能性がある。

謝辞

本研究は高橋奈津子先生、福原俊一先生、鈴嶋よしみ先生(京都大学大学院医学研究科医療疫学分野)との共同研究であり、多くの助言を頂きました。また調査に参加協力下さった担当医の先生及び患者の皆様に深謝いたします。

文献

1) 編集 永井正規、瀧上博司、仁科基子、柴崎智美、川村孝、大野良之. 特定疾患治

療研究医療受給者調査報告書(1997 年度分)その 2 受療動向に関する集計.厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班,2001.

2) 編著 福原俊一、鈴嶋よしみ. 健康関連 QOL 尺度 SF-36v2 日本語版マニュアル, 2004.

F. 研究発表

1. 論文発表

黒沢美智子、稲葉裕: Bechet 病の最近の疫学像の動向. 医学のあゆみ, 215(1),5-8, 2005.

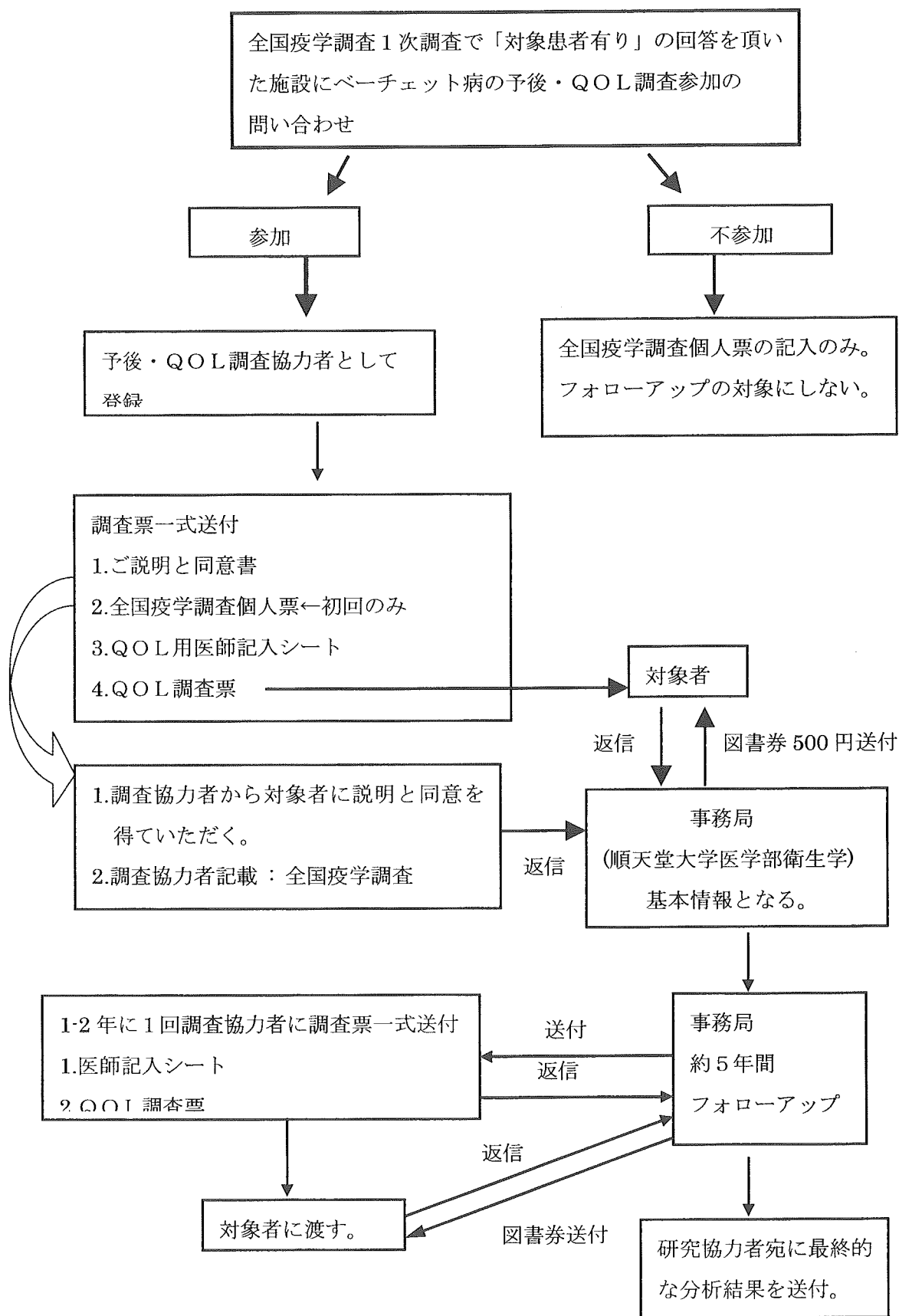
2. 学会発表

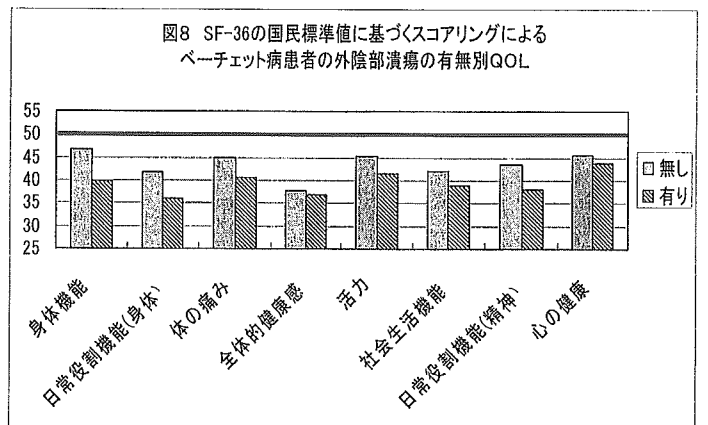
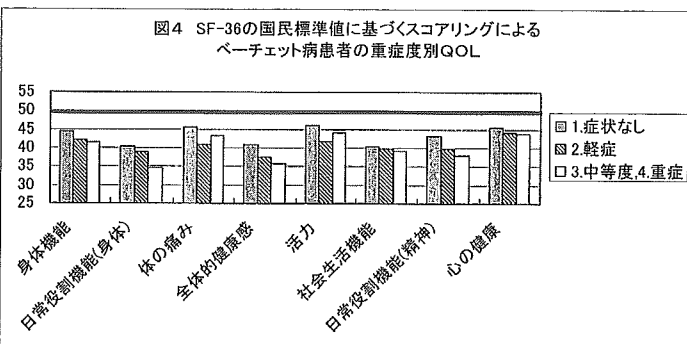
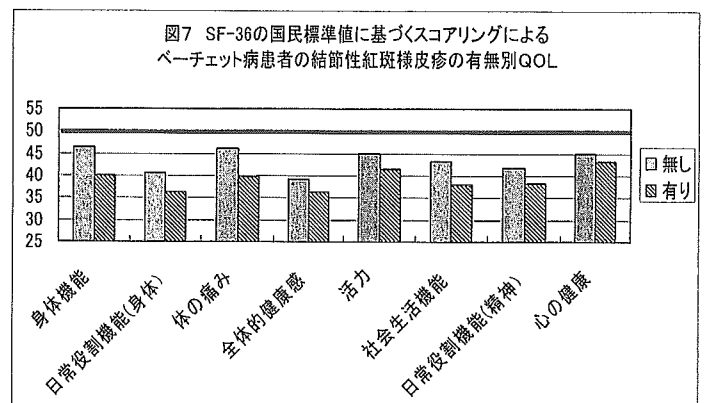
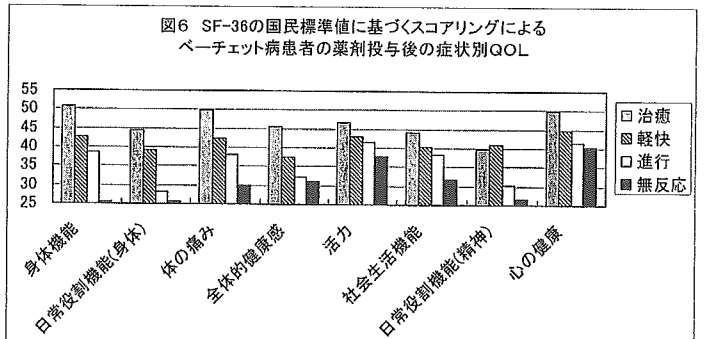
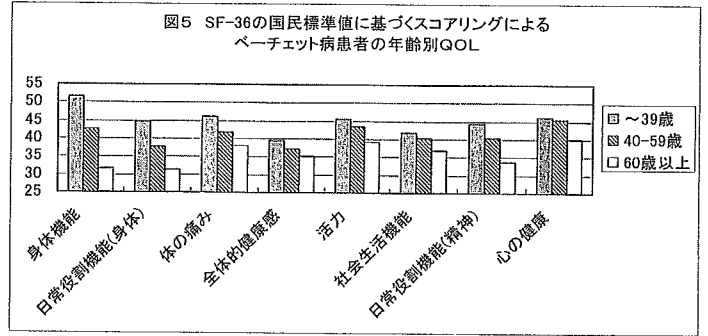
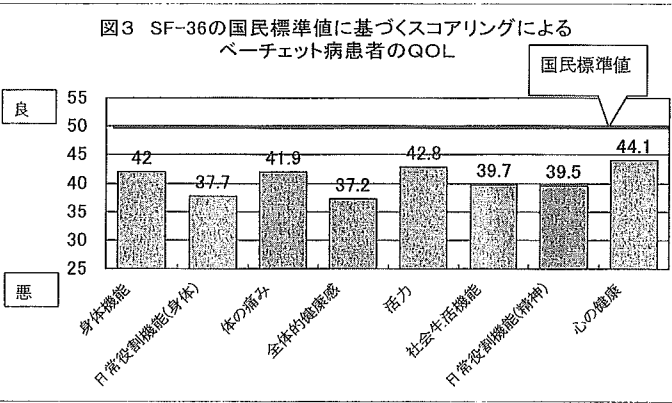
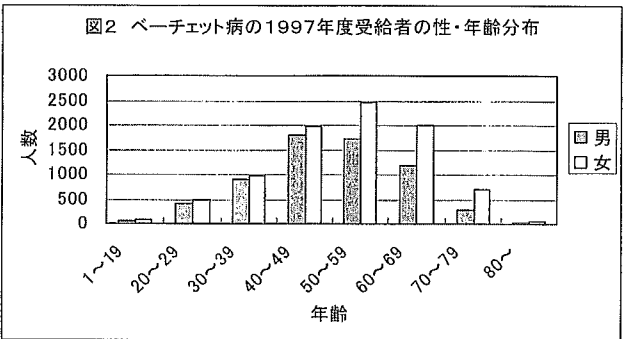
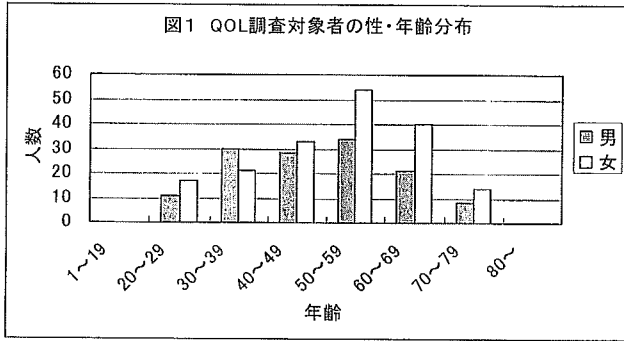
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ベーチェット病の予後・QOL調査流れ図





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病患者の口腔関連QOLに関する研究

研究協力者 内藤 真理子 名古屋大学大学院医学系研究科
研究協力者 畔地 美紀 大垣女子短期大学歯科衛生科

研究要旨

平成16年10月より、ベーチェット病患者のQOLに関する全国調査を開始した。ベーチェット病友の会の会員を対象に郵送による悉皆の質問票調査をおこない、883名（回収率64%）から回答を得た。一部の対象者については口腔内診査を実施した。

全国調査の結果より、とくに40歳未満の患者において口腔関連QOLの低下が認められた。また口腔診査を実施した集団において、若年者の口腔疾患の有所見者割合が高く認められる傾向にあった。そこで次段階として、40歳未満の患者を対象とした口腔衛生指導介入によるパイロットスタディを実施した。個別の口腔衛生指導を実施し、指導後1ヶ月の口腔状態との比較をおこなった。歯周組織に関連した自覚症状が軽減する傾向が認められ、口腔衛生指導がQOL向上に役立つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

口腔内アフタ性潰瘍はベーチェット病の主要症状のひとつであり、90～100%と最も高い発生頻度を示すとともに初発症状であることも多い。他の症状は治療により発生頻度が減少し、出現しなくなる場合もあるが、口腔内症状は頻度が減っても出現が続く傾向が認められる。

再発性の口腔内症状によって引き起こされる摂食・発音等の口腔関連の機能障害が日常生活の質に与える影響は決して無視できないものと推察される。また、症状による疼痛や不快感が口腔清掃をはじめとする保健行動に影響を及ぼしている可能性も指摘されており、不十分な口腔管理がもたらす歯周病の罹患や歯の喪失が高年・老年期のQOL低下につながることも示唆されている。

このような背景から、ベーチェット病に限らず口腔内症状を持つ全身疾患患者の口腔に関連したQOLを検討することは重要と考えられるが、この課題に関する報告は国内外共にほとんど認められていない。

そこで、ベーチェット病患者を対象とした全国規模のQOL調査を平成16年秋より実施した。この調査結果において、とくに40歳未満の患者において口腔関連QOLの低下が認められた。また、口腔診査を実施した集団において、若年者の口腔疾患の有所見者割合が高く認められる傾向にあった。そこで次段階としてQOL向上を目的に、40歳未満の患者を対象とした口

腔衛生指導介入によるパイロットスタディを実施した。

B. 研究方法

1. 口腔保健とQOLに関する全国調査

平成16年11月より、ベーチェット病友の会および北海道ベーチェット病友の会の会員を対象に、郵送による質問票調査を開始した。質問票は無記名とし、ベーチェット病友の会事務局（北海道、東京本部、大阪支部）を通じて発送作業をおこなった。大阪については、後述のサブスタディへの参加者を除いた支部会員全員に質問票を郵送した。

質問票の内容は、過去1年間の口腔内アフタ症状、QOL関連項目（口腔関連QOL:GOHAI、健康関連QOL:SF-8、精神的健康度:GHQ-12）、その他の口腔関連項目（口腔衛生習慣、アフタ症状以外の口腔内症状、残存歯数など）、ベーチェット病の罹患状況などとした。

郵送調査に先立ち、同年10月にサブスタディを実施した。具体的には、大阪支部会員を対象に歯科医師による口腔内診査ならびに質問票調査をおこなった。調査対象は、書面で研究協力の同意が得られたベーチェット病患者とした。得られた口腔内診査および質問票データは、すべて共通番号で処理をおこなった。口腔内の診査項目は齶蝕及び歯周組織の状態、歯式とした。質問票は診査会場内で配布し、研究参加者に記入を依頼し、回収をおこなった。

なお本研究は、特定非営利活動法人健康医療評価研究機構の倫理審査委員会において承認を受けた。

2. 口腔衛生指導介入に関するパイロットスタディ

平成 17 年 4 月にベーチェット病友の会大阪支部で開催された「若者のつどい」の 40 歳未満の参加者で、文書で研究参加の同意が得られた者を対象とした。

研究説明ならびに同意取得後、研究参加者に質問票への回答を依頼した。質問項目は現在の口腔状態や口腔内アフタ出現頻度等を問うものとした。その後、各々の参加者に約 20 分の個別指導をおこなった。まず歯垢染色液を用いて歯垢付着状態の把握をおこない、刷掃方法や歯間清掃器具使用について指導した。

指導 1 ヶ月後に郵送による質問票調査をおこない、指導前後の回答を比較した。

C. 研究結果

1. 口腔保健とQOLに関する全国調査

「ベーチェット病友の会」および「北海道ベーチェット病友の会」の会員計 1356 名に質問票を発送した。サブスタディの対象者 32 名を含めた回収数は 883 (回収率 64%) であった。そのうち男性は 50% (444 名) を占めた。平均年齢は 56±14 歳であった。サブスタディの結果については平成 16 年度研究報告書で報告済であることから、全国調査結果のみを以下に述べる。

回答者の居住地は、北海道 11%、東北 7%、関東・甲信越 36%、北陸 3%、東海 7%、近畿 25%、四国・中国 7%、九州・沖縄 4% の割合で分布していた。

1 年間の治療状況は、治療なし・経過観察のみ 23%、対症療法 12%、局所薬物療法 4%、薬物投与 61% であった。過去 1 年間の Stage 分類は、症状なし 20%、I-II 60%、III 5%、IV 12%、V 3% の割合で認められた。

過去 1 年間において、全体の 83% に口腔内アフタの出現を認めた。年間の平均出現回数は 12±28 回、1 回あたりの平均出現個数は 2±2 個、最長の平均出現期間は 10±23 日、年間の平均延べ出現日数は 59±87 日であった。口腔内アフタの最好発部位は舌であった。口腔内アフタ出現は 40 歳代以降減少していく傾向が認められた。

全体の 70% が「口に関する困りごとが過去 1

年間の日常生活に何らかの影響を及ぼした」と回答した。「口の健康状態がよくない」と回答した者は全体の半数を占めた。Stage 別の検討では、Stage I、II および V の者において「口の健康状態はよくない」と回答する割合が 60% 以上とより高く認められた。平成 11 年度厚生労働省歯科疾患実態調査結果と比較して、歯の疼痛や歯肉出血、顎関節症状等の口腔内症状を有する者の割合はベーチェット患者により高く認められた。

包括的な健康関連 QOL 尺度である SF-8 の検討では、すべての下位尺度において日本人の標準値より有意に低いスコアが認められた。性、年齢、Stage および治療内容で調整した解析では、アフタ出現回数の増加に伴って身体面のサマリースコア (PCS) (スコアが高いほど QOL が高い) は有意に減少していた。

口腔関連 QOL を評価する GOHAI スコア (スコアが高いほど QOL が高い) は 20 歳代、30 歳代および 70 歳代以上の年代にとくに低く認められた。性、年齢、Stage および治療内容で調整した解析では、GOHAI スコアと PCS あるいは MCS の間には有意な関連が示された。

精神的健康度を評価する GHQ スコア (スコアが低いほど精神的健康度は高い) では、スクリーニングの目安とされる 4 点以上の割合が 40% 以上を占めた。

2. 口腔衛生指導介入に関するパイロットスタディ

パイロットスタディに参加し、指導前後の質問票を両方とも回答した 7 名 (うち男性 5 名) を対象に解析をおこなった。平均年齢は 30±5 歳、Stage 分類は Stage I 3 名、II 3 名、III 1 名であった。過去 1 年間の治療は、経過観察のみ 1 名、対症療法 2 名、薬物投与 4 名であった。

指導前の口腔保健行動として、2 名が 1 日の歯磨き回数が 2 回未満であった。口腔清掃指導を受けた経験を有する者は 5 名、口腔清掃補助用具使用は 4 名、定期的な歯科検診受診者は 6 名であった。

指導後 1 ヶ月間に口腔内アフタ出現を認めた者は 5 名であった。1 回あたりの口腔内アフタの出現個数や継続日数において、指導前後に差は認められなかった。

指導前の口腔内症状として、4 名が歯肉や歯の疼痛、2 名が歯肉出血や腫脹を挙げた。指導後は、歯肉や歯の疼痛を有する者は 1 名、歯肉出血や腫脹を申告した者はひとりも認められ

なかった。

D. 考察

今回の全国調査結果より、ベーチェット病患者における健康関連 QOL の低下が示された。また、QOL 低下に口腔内アフタ出現の関連が示唆された。その一方で、QOL 低下に口腔内アフタ出現のみではなく、口腔疾患に関連した症状が何らかの影響を与えていることも推察された。

平成 16 年度の研究報告より、サブスタディの口腔診査においては 20 歳代の 4 名中 3 名に齲歯が認められ、20-30 歳代の 12 名中 10 名が歯周組織状態の評価指標である Community Periodontal Index (CPI)コード 2 以上であった。さらに全国調査においてとりわけ 40 歳未満の口腔関連 QOL の低下が示されたことから、若年者への口腔保健行動の啓発が QOL 向上に役立つことも考えられた。

上記の調査結果を受けて、40 歳未満の患者に対する口腔衛生指導介入の効果を予備的に検討したところ、歯周組織に関連した自覚症状が軽減する傾向が認められた。対象人数が少なく、あくまでも予備的な検討であるが、口腔保健に対する意識が高いと考えられる集団における結果であることを考慮すると、患者への口腔衛生指導による介入が短期的あるいは長期的な QOL 向上につながる可能性も示唆された。

今回の予備的検討より、QOL 向上に結びつく効果的な口腔保健介入の方法や時期等については、さらに詳細な検討が必要と考えられた。基本情報となる患者の喪失歯や齲歯等の口腔内状態に関する疫学データの蓄積も今後取り組むべき課題のひとつであり、多施設共同研究の実施が待たれるところである。

E. 結論

ベーチェット病患者の QOL に関する全国調査を実施した。健康関連 QOL の検討では国民標準値と比較して有意な低下が認められ、とくに 40 歳未満の患者において口腔 QOL の低下が示された。そこで次段階として、40 歳未満の患者に対する口腔衛生指導介入に関するパイロットスタディを実施し、検討をおこなった。

今後は、関係者へのこれまでの研究成果の周知還元ならびに QOL をエンドポイントとした口腔保健介入についてさらに検討を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakayama T, Hirai N, Yamazaki S, Naito M. Adoption of structured abstracts by general medical journals and format for a structured abstract. Journal of Medical Library Association 2005;93:237-42.
2. Naito M, Yuasa H, Nomura Y, Nakayama T, Hamajima N, Hanada N. Oral health status and health-related quality of life: A systematic review. Journal of Oral Science(in press)

2) 学会発表

1. Naito M, Suzukamo Y, Fukuhara S. The Impact of Recurrent Aphthous Stomatitis on Quality of Life in Behçet's Disease Patients. Qual Life Res 2005;14:2024. (The 11th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, San Francisco, October 19-22, 2005.)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
金子史男、中村晃一郎、古川裕利	民間療法	古江増隆	アトピー性皮膚炎 よりよい治療のためのEBMデータ集	中山書店	東京	2005	58-61
金子史男	ペーチェット病に関する調査研究班：ペーチェット病	疾病対策研究会	難病の診断と治療指針、1、3ed	東京六法出版		2005	1-16
金子史男	粘膜疾患		日本皮膚科白書第103回日本皮膚科学会記念改訂版	日本皮膚科学会		2005	195-206
小野江和則	免疫寛容	藤堂 省	肝臓移植の実際	日本医京			印刷中
小野江和則		小野江和則	医科免疫学				印刷中
小野江和則		Arthur Rabson, Ivan M. Roitt, & Peter J. Delves	翻訳・Really Essential Medical Immunology 2 nd ed	西村書店			in press
磯貝恵美子	腎盂腎炎	日本獣医内科学アカデミー	獣医内科学	文永堂	東京	2005	117-118
Sakane T, Suzuki N	Neuro-endocrine-immune axis in human rheumatoid arthritis			Autoimmunity Kluwer Academic Publishers	Wroclaw, Poland		in press
水木信久	ぶどう膜炎	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針2005年度版	医学書院		2005	1003-1004
佐々木爽、水木信久	眼疾患と免疫	丸尾敏夫、久保田伸枝、深井小久子	視能学			2005	499-504
Mizuki N, Inoko H, Ohno S	Recent advance in the pathogenesis of Behcet's disease	Bang D	Proceedings of the 9th International Conference on Behcet's Disease				in press
Mizuki N, Inoko H	Behcet's Syndrome	Bridges S.L. and Ball G.V.	Immunogenetics. Vasculitis Textbook	Oxford University Press	Oxford		in press
中村晃一郎	接触皮膚炎	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針 2005 年度版	医学書院	東京	2005	817-881
中村晃一郎	皮脂欠乏性皮膚炎		今日の治療指針 2006 年度版	医学書院	東京		印刷中
金子史男、中村晃一郎、古川裕利	アトピー性皮膚炎	古江増隆	アトピー性皮膚炎 よりよい治療のためのEBMデータ集	中山書店	東京	2005	158-159
中村晃一郎	皮膚炎 アトピー性皮膚炎	矢崎義雄、乾賢一	薬剤師・薬学生のための臨床医学	文光堂	東京	2005	1153-1159
大野重昭、北市伸義、南場研一、猪子英俊、水木信久、太田正徳	Behcet 病におけるシクロスポリン治療		免疫の進化	医薬ジャーナル社			印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Powell AM, Oyama-Sakuma Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F, Nishikawa T, Black MM	Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticaria papules and plaques of pregnancy	Arch Dermatol	141	705-710	2005
Kawakami Y, Oyama N, Ohtsuka M, Nakamura K, Kaneko F	Increased serum levels of interleukin-6, immunoglobulin and acute phase protein in patients with the severe clinical form of inherited epidermolysis bullosa	J Dermatol	32(6)	503-505	2005
Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F	C-kit mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation	J Mol Diagn	7(2)	252-257	2005
Kaneko F, et al.	Biological characteristics of the sensitive Japanese skin	International Journal of Cosmetic Science	27(1)	66-67	2005
Abe H, Kumamoto K, Hoshimo M, Utsumi Y, Takenoshita S, Kaneko F	Pericatal tuberculosis diagnosed by fine needle aspiration biopsy : Report of a case with a review of the literature	J Dermatol	32(1)	52-57	2005

岸本和裕、中村晃一郎、金子史男	血漿交換療法を施行した難治性天疱瘡患者における血清、唾液、唾液中の抗デスメグレイン抗体価および血清総IgG値の変動に関する検討	日皮会誌	115(5)	743-754	2005
金子史男	生涯教育講座、ベーチェット病 (Behcet's Disease)	日皮会誌	115(2)	125-133	2005
金子史男、岡部秀子、星 美智子	壊死性遊走性紅斑	Visual Dermatology	4(2)	164-167	2005
金子史男	Behcet病の皮膚・粘膜病変	医学のあゆみ	215(1)	48-54	2005
金子史男、尾山徳孝、大塚幹夫	臨床に直結する免疫病理組織学	日皮会誌	115(8)	1147-1153	2005
金子史男	ベーチェット病、わかりやすい免疫疾患	日本医師会雑誌特別号(1)	生涯教育シリーズ67	199-203	2005
Ohgami K, Ilieva B.I, Shiratori K, Koyama Y, Xue-Hai Jin, Yoshida K, Kase S, Kitaichi N, Suzuki Y, Tanaka T, Ohno S	Anti-inflammatory effects of aronia extract on rat endotoxin-induced uveitis	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	275-281	2005
Shiratori K, Ohgami K, Ilieva B.I, Xue-Hai Jin, Yoshida K, Kase S, Ohno S	The effects of naringin and naringenin on endotoxin-induced uveitis in rats	J Ocul Pharmacol Ther	21	298-304	2005
Shiratori K, Ohgami K, Ilieva B.I, Xue-Hai Jin, Koyama Y, Miyashita K, Yoshida K, Kase S, Ohno S	Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo	Exp Eye Res	81	422-428	2005
Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Xue-Hai Jin, Ilieva B.I, Koyama Y, Yazawa K, Yoshida K, Kase S, Ohno S	Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway	Exp Eye Res			in press
Yanagawa Y and Onoé K	CCR7 ligands induce interconnected ruffles of actin filaments in mature dendritic cells that are associated with vigorous endocytosis	J Clin Exp Hemato-pathol	45	25-35	2005
Kikuchi K, Yanagawa Y and Onoé K	CCR7 Ligands-enhanced phago-cytosis of various antigens in mature dendritic cells -Time course and antigen distribution different from phagocytosis in immature dendritic cells	Microbiol Immunol	49	535-544	2005
Minami K, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Shinohara N, Harabayashi T, Nonomura K and Onoé K	Negative feed back regulation of T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine balance via dendritic cell and natural killer T cell interactions	Blood	106	1685-1693	2005
Mitsuhashi S, Shima H, Tanuma N, Sasa S, Onoé K, et al.	Protein phosphatase type 2A, PP2A, is involved in degradation of gp130	Mol Cell Biochem	269	183-187	2005
Iijima N, Yanagawa Y, Clingan J M and Onoé K	CCR7-mediated c-Jun N-terminal kinase activation regulates cell migration in mature dendritic cells	Int Immunol	17	1201-1212	2005
Yamada H, Shimada S, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K and Minakami H	Divergence of natural killer cell receptor and related molecule in the deciduas from sporadic miscarriage with normal chromosome karyotype	Mol Hum Reprod	11(6)	451-457	2005
Kitamura M, Kitaichi N, Takeuchi M, Kitamei H, Namba K, Yamagishi S, Iwabuchi K, Onoé K and Ohno S	Decrease in the glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) in the sera of patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease.	Brit J Ophthalmol			in press
Saito Y, Yanagawa Y, Kikuchi K, Iijima N, Iwabuchi K and Onoé K	Low dose lipopolysaccharide modifies reactivity of dendritic cells against various cytokines for IL-12 production	J Clin Exp Hematopathol			in press
Yanagawa Y, and Onoé K	Distinct regulation of CD40-mediated interleukin (IL)-6 and IL-12 production via mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor κ B inducing kinase (NIK) in mature dendritic cells	Immunology			in press
Jin X H, Ohgami K, Shiratori K, Suzuki Y, Koyama Y, Yoshida K, Ilieva I, Tanaka T, Onoé K et al.	Effects of blue honeysuckle (Lonicera caerulea L.) extract on lipopoly-saccharide-induced inflammation in vitro and in vivo	Exp Eye Res			in press
Naito M, Yamazaki T, Tsutsumi R, Higashi H, Onoé K, Yamazaki S, Azuma T and Hatakeyama M	Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of <i>Helicobacter pylori</i> CagA	Gastroenterology			in press
Kitamei H, Iwabuchi K, Yanagawa Y, Yoshida K, Namba K, Kitaichi N, Kitamura M, Ohno S, and Onoé K	Amelioration of experimental auto-immune uveoretinitis (EAU) with an inhibitor of nuclear factor κ B (NF- κ B), pyrrolidine dithiocarbamate	J Leukoc Biol			in press
小野江和則	「宿題報告」 T細胞免疫系の成立と生体内役割	日病会誌	94	23-39	2005
Katoh T, Mano S, Munkhbat B, Tounai K, Oyungerel G, Chae GT, Han H, Jia GJ, Tokunaga K, Munkhtuvshin N, Tamiya G, Inoko H	Genetic features of Khoton Mongolians revealed by SNP analysis of the X chromosome	Gene	357	95-102	2005
Shichi D, Kikkawa EF, Ota M, Katsuyama Y, Kimura A, Matsumori A, Kulski JK, Naruse TK, Inoko H	The haplotype block, NFKBIL1-ATP6V1G2-BAT1-MICB-MICA, within the class III - class I boundary region of the human major histocompatibility complex may control susceptibility to hepatitis C virus-associated dilated cardiomyopathy	Tissue Antigens	66	200-208	2005

Kulski JK, Anzai T, <u>Inoko H</u>	ERVk9, transposons and the evolution of MHC class I duplicons within the alpha-block of the human and chimpanzee	Cytogenetic and Genome Research	110	181-192	2005
Tamiya G, Shinya M, Imanish T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Nakami Y, Takayama S, Endo T, Saruwatari T, Yagura M, Yoshikawa Y, Fujimoto K, Oka A, Chiku S, Linsen SEV, Giphart MJ, Kulski JK, Fukazawa T, Hashimoto H, M Kimura, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki T, Komai K, Shiozawa S, Taniguchi A, Yamanaka H, Kamatani N, Gojobori T, Bahram S, <u>Inoko H</u>	Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27,039 microsatellites	Hum Mol Genetics	14	2305-2321	2005
Fukami-Kobayashi K, Shiina T, Anzai T, Sano K, Yamazaki M, <u>Inoko H</u> , Tateno Y	Genomic evolution of MHC class I region in primates	Proc Nat Acad Sci USA	102	9230-923	2005
Kikkawa EF, Tsuda TT, Naruse TK, Sumiyama D, Fukuda M, Kurita M, Murata K, Wilson RP, Lemaho Y, Tsuda M, Kulski JK, <u>Inoko H</u>	Analysis of the sequence variations in the Mhc DRB1-like gene of the endangered Humboldt penguin (<i>Spheniscus humboldti</i>)	Immunogenetics	57	99-107	2005
Suzuki K, Tanaka H, Sahara H, Tanaka N, Tamura Y, Naruse T, <u>Inoko H</u> , et al.	HLA class II DPB1, DQA1, DQB1, and DRB1 genotypic associations with occupational allergic cough to <i>Bunashimeji</i> mushroom	Tissue Antigens	65	459-466	2005
Katoh T, Munkhbat B, Tounai K, Mano S, Ando H, Oyungereel G, Chae GT, Han H, Jia GJ, Tokunaga K, Munkhtuvshin N, Tamiya G, <u>Inoko H</u>	Genetic features of Mongolian ethnic groups revealed by Y-chromosomal analysis	Gene	346	63-70	2005
Shiina T, Dijkstra JM, Shimizu S, Watanabe A, Yanagiya K, Kiryu I, Fujiwara A, Nishida-Umehara C, Kaba Y, Hirono I, Yoshiura Y, Aoki T, <u>Inoko H</u> , Kulski JK, Ototake M	Interchromosomal duplication of major histocompatibility complex class I regions in rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), a species with a presumably recent tetraploid ancestry	Immunogenetics	56	878-893	2005
Ando A, Ota M, Sada M, Katsuyama Y, Goto R, Shigenari A, Kawata H, Anzai T, Iwanaga T, Miyoshi Y, Fujimura N, <u>Inoko H</u>	Rapid assignment of the swine major histocompatibility complex (SLA) class I and II genotypes in Claw miniature swine using PCR-SSP and PCR-RFLP methods	Xenotransplantation	12	121-126	2005
Matsuzaka Y, Okamoto K, Mabuchi T, Iizuka M, Ozawa A, Oka A, Tamiya G, Kulski JK, <u>Inoko H</u>	Identification and characterization of novel variants of the thioredoxin reductase 3 new transcript 1TXNRD3NT1	Mamm Genome	16	41-49	2005
Takaya A, Suzuki A, Kikuchi Y, Eguchi M, <u>Isogai E</u> , Tomoyasu T, Yamamoto T	Derepression of <i>Salmonella</i> pathogenicity island 1 genes within macrophages leads to rapid apoptosis via caspase-1- and caspase-3-dependent pathways	Cellular Microbiol	7(1)	79-90	2005
Kurauchi T, Yokota K, Matuo T, Fujinami Y, <u>Isogai E</u> , et al.	Neutrophil and lymphocyte responses to oral <i>Streptococcus</i> in Adamantiades-Behcet's disease	FEMS Immunol Med Microbiol	43(2)	125-131	2005
Takaya A, Kubota Y, <u>Isogai E</u> , Yamamoto T	Degradation of the HilC and HilD regulator proteins by ATP-dependent Lon protease leads to down-regulation of <i>Salmonella</i> pathogenicity island 1 gene expression	Cellular Microbiology	55(3)	839-852	2005
松原光憲、磯貝恵美子、磯貝 浩	大腸菌性心内膜炎のイヌの1例	J. Vet. Med.	58(4)	277-280	2005
<u>Isogai E</u> , et al.	Rapid detection of <i>Salmonella</i> on commercial carcasses by using isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids (ICAN)-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in Zambia	J Appl Res			in press
<u>Isogai E</u> , et al.	Detection of <i>Salmonella invA</i> by isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids (ICAN) in Zambia	Comp Immunol Microbiol Inf Dis			in press
磯貝恵美子、磯貝 浩	レプトスピラ病	からだの科学	242	61-66	2005
Kuwana M, Matsuura E, Kobayashi K, Okazaki Y, Kaburaki K, Ikeda Y, Kawakami Y	Binding of β_2 -glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells	Blood	105(4)	1552-1557	2005
Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, Ikeda Y	Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study	Am J Med	118(9)	1026-1033	2005
Satoh T, Kimura K, Okano Y, Hirakata M, Kawakami Y, <u>Kuwana M</u>	Lack of circulating autoantibodies to bone morphogenetic protein receptor-II or activin receptor-like kinase 1 in mixed connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension	Rheumatology	44(2)	192-196	2005
Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, <u>Kuwana M</u> , et al.	Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data	Am J Med	118(1)	2-10	2005

Kuwana M, Ikeda Y	The role of autoreactive T cells in the pathogenesis of ITP	Int J Hematol	81(2)	106-112	2005
Hirakata M, Suwa A, <u>Kuwana M</u> , Sato S, Mimori T, Hardin JA	Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1	Arthritis Rheum	52(2)	668-669	2005
Fujimura K, <u>Kuwana M</u> , et al.	Is eradication therapy useful as the first line of treatment in <i>Helicobacter pylori</i> -positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan.	Int J Haematol	81(2)	162-168	2005
Sato N, Kamata T, Akiyama N, <u>Kuwana M</u> , Kanda T	Acute inflammatory sensorimotor polyradiculoneuropathy associated with immune thrombocytopenic purpura	J Intern Med	257(5)	473-477	2005
Hudson LL, Rocca KM, <u>Kuwana M</u> , Pandey JP	Interleukin-10 genotypes are associated with systemic sclerosis and influence disease-associated autoimmune responses	Genes Immun	6(3)	274-278	2005
Sato S, Hirakata M, <u>Kuwana M</u> , Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y	Autoantibodies to a 140-kD polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis	Arthritis Rheum	52(5)	1571-1576	2005
Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, <u>Kuwana M</u> , et al.	Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis	Int J Cancer	116(6)	925-933	2005
Suzuki S, Shimoda M, Kawamura M, Sato H, Nogawa S, Tanaka K, Suzuki N, <u>Kuwana M</u>	Myasthenia gravis accompanied by alopecia areata: clinical and immunogenetic aspects	Eur J Neurol	12(7)	566-570	2005
<u>Kuwana M</u> , Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA Jr	Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis	Arthritis Rheum	52(8)	2425-2432	2005
Satoh T, Okano T, Matsui T, Watabe H, Ogasawara T, Kubo K, <u>Kuwana M</u> , et al.	Novel autoantibodies against 7SL RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis	J Rheumatol	32(9)	1727-1733	2005
Sato S, Hirakata M, <u>Kuwana M</u> , Nakamura K, Suwa A, Inada S, Mimori T, Ikeda Y	Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies	Clin Exp Rheumatol	23(5)	609-615	2005
Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, Yamazaki K, Yasuoka H, Okamoto S, Inoko H, Kawakami Y, <u>Kuwana M</u>	Donor fibroblast chimerism in the lacrimal gland of human chronic graft-versus-host disease	Invest Ophthalmol Vis Sci	46(12)	4519-4527	2005
Nambodiri AM, Rocca KM, <u>Kuwana M</u> , Pandey JP	Antibodies to human cytomegalovirus protein UL83 in systemic sclerosis.	Clin Exp Rheumatol			in press
Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, <u>Kuwana M</u>	Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia, but not thromboembolism	Rheumatology			in press
Kodama H, Inoue T, Watanabe R, Yasuoka H, Kawakami Y, Ogawa S, Ikeda Y, Mikoshiba K, <u>Kuwana M</u>	Cardiomyogenic potential of mesenchymal progenitors derived from human circulating CD14 ⁺ monocytes	Stem Cells Dev			in press
Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, Hamaguchi Y, Tanaka K, Kawakami Y, Suzuki N, <u>Kuwana M</u>	Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis	J Neuroimmunol			in press
Kodama H, Inoue T, Watanabe R, Yasutomi D, Kawakami Y, Ogawa S, Mikoshiba K, Ikeda Y, <u>Kuwana M</u>	Neurogenic potential of progenitors derived from human circulating CD14 ⁺ monocytes	Immunol Cell Bio			in press
Chiba S, Kurokawa SM, Yoshikawa H, Ikeda R, Takda E, Masuda C, Takeno M, Tadokoro M, Sekino H, Hashimoto T, <u>Suzuki N</u>	Noggin and basic FGF were implicated in forebrain fate and caudal fate, respectively, of the neural tube-like structures emerging in mouse ES cell culture	Experimental Brain Research	163	86-99	2005
Kitagawa A, Nakayama T, Takenaga M, Matsumoto K, Tokura Y, Ohta Y, Ichinohe M, Yamaguchi Y, <u>Suzuki N</u> , et al.	Lecithinized brain-derived neurotrophic factor promotes the differentiation of embryonic stem cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Biochem Biophys Res Commun	328(4)	1051-1057	2005
Ikeda R, Kurokawa SM, Chiba S, Yoshikawa H, Ide M, Tadokoro M, Nito S, Nakatsuji N, Kondoh Y, Nagata K, Hashimoto T, <u>Suzuki N</u>	Transplantation of neural cells derived from retinoic acid-treated cynomolgus monkey embryonic stem cells successfully improved motor function of hemiplegic mice with experimental brain injury	Neurobiology of Disease	20(1)	38-48	2005
Ide M, Ueda Y, Watanabe K, Kurokawa SM, Yoshikawa H, Sakakibara M, Hashimoto T, <u>Suzuki N</u>	Characterization of intracellular free Ca ²⁺ movements in neural progenitor cells derived from ES cells transfected with MASH1 transcription factor gene	Inflammation and Regeneration	25(5)	452-460	2005
鈴木 登, 鈴木知子	パーचेット病と Toll-like receptor	医学のあゆみ	215(1)	23-27	2005
鈴木 登	Th 細胞動態の up to date Th1 細胞特異的な Tec family チロシンリン酸化酵素(Txk)を介した自己免疫疾患の制御	Surgery Frontier	12(4)	7-74	2005

<u>Suzuki N</u> , Narea K, Suzuki T	kewed Th1 responses caused by excessive expression of T α k, a member of Tec family tyrosine kinases in patients with Behcet's disease	Clinical Medicine and Research			in press
Yoshikawa H, Nara K, <u>Suzuki N</u>	Recent advances in neuro-endocrine-immune interactions in the pathophysiology of rheumatoid arthritis	Current Rheumatology Reviews			in press
Kaburaki T, Sato S, <u>Kawashima H</u> , et al.	A hypopyon is a sign of post-trabeculectomy endophthalmitis or not?	Eye	19	692-693	2005
Jiro Numaga, Nobuyuki Koseki, Toshikatsu Kaburaki, <u>Hidetoshi Kawashima</u> , et al.	Intraocular Metabolites of Isopropyl Unoprostone	Curr Eye Res	30	909-913	2005
本山祐大、蕪城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、 <u>川島秀俊</u>	ベーチェット病併発白内障手術成績	臨床眼科	59	1411-1415	2005
中村聡、堀貞夫、島川真知子、望月学、杉田直、 <u>川島秀俊</u> 、上野聡樹、大野重昭	ベーチェット病患者を体操とした抗TNF- α 抗体前駆第二相臨床試験成績	臨床眼科	59	1685-1689	2005
高本光子、 <u>川島秀俊</u> 、蕪城俊克、吉田 淳、沼賀二郎、藤野雄次郎	ベーチェット病に対する第一選択薬コルヒチン使用中にCK値の上昇を認めた5例	臨床眼科	59	1961-1964	2005
蕪城俊克、 <u>川島秀俊</u>	サルコイドーシス～炎症性網脈絡膜疾患をめぐる最近の話題	Ophthalmic Foresight	10	2-3	2005
<u>川島秀俊</u>	ベーチェット病の眼病変（病態・診断・治療）ベーチェット病～病因の解明と難治性病態の克服に向けて	医学のあゆみ	1	55-59	2005
Shinohara T, Kaneko T, Nagashima Y, Ueda A, Tagawa A, <u>Ishigatsubo Y</u> .	Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in mice	Hum. Gene Ther	16(3)	318-327	2005
Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S, Shirai A, Kanamori H, Tanaka K, <u>Ishigatsubo Y</u>	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia	Arthritis Res Ther	7(3)	R616-624	2005
Tagawa A, Kaneko T, Shinohara T, Ueda A, Sato T, <u>Ishigatsubo Y</u>	Heme oxygenase-1 inhibits cigarette smoke-induced increase in the tracheal mucosal permeability in guinea pigs in vivo	Inflamm Res	54(5)	229-34	2005
岳野光洋、石ヶ坪良明	Behçet病におけるヘムオキシゲナーゼ1の役割	医学のあゆみ	215(1)	33-37	2005
桐野洋平、岳野光洋、小林秀郎、石ヶ坪良明	炎症性疾患におけるHeme Oxygenase-1 (HO-1)の発現	Inflammation and Regeneration	25(5)	431-435	2005
石ヶ坪良明、岳野光洋	膠原病の病態への血栓の関与「ベーチェット病」	血栓と循環			in press
<u>Mizuki N</u> , et al.	Flumoxed sodium and levofloxacin concentrations in aqueous humor	Ocular Immunol Inflamm	13(2-3)	229-234	2005
Yamaki K, Takiyama N, Itho N, <u>Mizuki N</u> , et al.	Experimentally induced Vogt-Koyanagi,-Harada disease in two Akita dogs	Exp Eye Res	80(2)	273-280	2005
Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, Yamada M, Itoh N, <u>Mizuki N</u> , Ikezawa Z	Drug induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses	J Med Virol	75(3)	430-434	2005
Kobayashi T, Sudo Y, Okamura S, Ohashi S, Urano F, Hosoi T, Segawa K, <u>Mizuki N</u> , Ota M	Monozygotic twins concordant for intestinal Behcet's disease	J Gastroenterol	40(4)	421-425	2005
Teuchner B, Nagl M, Schidlbauer A, Ishiko H, Dragosits E, Ulmer H, Aoki K, Ohno S, <u>Mizuki N</u> , et al.	Tolerability and Efficacy of N-Chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis-a double-blind, randomized, phase-2 clinical trial	J Ocul Pharmacol Ther	21(2)	157-165	2005
Saitou H, Kato Y, Nishizaki R, Shiota T, Matsuda T, Iyanaga K, <u>Mizuki N</u> , Okada E	An investigation of the actual conditions of use of daily-disposable soft contact lenses and two-week disposable soft contact lenses	Eye Contact Lens	31(5)	225-230	2005
Kato Y, Saitou H, Nishizaki R, Shiota T, Matsuda T, <u>Mizuki N</u> , Okada E	Contact lens user statistics in Okada Eye Clinic	Eye Contact Lens	31(5)	231-237	2005
Ito Y, <u>Mizuki N</u> , et al.	High-throughput DNA typing for HLA-A, -B, -C and -DRB1 by PCR-Luminex method in Japanese population	Immunogenetics			in press
水木信久	ベーチェット病患者に対するシクロスポリンのテーラーメイド医療の検討	今日の移植	18(6)	713-716	2005
加賀玲子、石原麻美、中村聡、林清文、木村綾子、水木信久	高齢者のサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の検討	眼紀	56	542-546	2005
笠井健一郎、杉田美由紀、岩田慎子、泉研一、水木信久	ぶどう膜炎による続発緑内障に対するViscocalostomy	あたらしい眼科	22(4)	533-538	2005
飛鳥田有里、西田朋美、伊藤良樹、滝山直昭、伊藤典彦、林清文、上田敦久、樋口亮太郎、水木信久	サイトメガロウイルス網膜炎発症を機にAIDSが明らかになった1例	臨床眼科			印刷中