

## B. 研究方法

1. 対象：横浜市立大学附属病院および総合医療センター通院中の関節リウマチ，ベーチェット病患者，横浜市立大学附属病院結核病棟，神奈川県立循環器呼吸器センター結核病棟入院中の結核患者および健常者。

### (倫理面への配慮)

本研究計画は各施設の IRB の承認に基づき，インフォームドコンセントを得られた患者，健常者のみを対象とした。

2. ツベルクリン反応（ツ反）：PPD を前腕屈側に皮内注射し，48時間後に発赤径，硬結，水疱の有無より，陰性，弱陽性，中等度陽性，強陽性を判定した。
3. ELISPOT 法：ヘパリン加末梢血よりフィコール・ハイパークを用いた比重遠心法により分離した単核細胞（PBMC） $1 \times 10^6$ /ml を 10% 胎児牛血清加 RPMI-1640 培地を用い，PPD および BCG と交差反応しないヒト結核菌特異的抗原である ESAT-6，CFP-10（Statens Serum Institut, Denmark）の存在下で 2 時間前培養し，あらかじめ抗 IFN- $\gamma$  抗体（R & D 社）をコートしたニトロセルロース 96 穴平底プレート（Millipore, MA）上で  $1 \times 10^5$  あるいは  $5 \times 10^4$  /well としてさらに 16 時間培養した。細胞洗浄後，ビオチン化二次抗体，ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを反応させ，BCIP/NBT で呈色反応すると，1 個の細胞が産生した IFN- $\gamma$  がスポットとして可視化される。そのスポット数を KS ELISPOT システム 4.4.35（Carl Zeiss Co., Ltd., Germany）で解析し，抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生細胞数 = （抗原刺激時産生細胞数 - 非刺激時産生細胞数）により算定した。

## C. 研究結果

1. ツベルクリン反応と ELISPOT 法による PPD 抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生細胞数の関連：BCG 接種の健常者を対象とした場合，ELISPOT 法により検出される PPD 刺激 IFN- $\gamma$  産生細胞数はツ反判定と相関し，ツ反発赤径と強い正の相関

を示した。結核患者，特に排菌中の患者では PPD 刺激 IFN- $\gamma$  産生細胞数はさらに高値を示した。これらの結果は，ELISPOT 法による PPD 刺激 IFN- $\gamma$  産生が特異的であることを裏付けているとともに，PPD に対する反応性のみでは BCG 接種者と結核罹患者を明確に鑑別しえないことを示している（図 1）。

生物学的製剤導入前の RA 患者におけるツ反は健常者と比較し反応性が減弱しており，特に，プレドニゾロン換算 5 mg/日以上 の副腎皮質ステロイド薬服用患者で強く影響を受けた。その一方，PPD 刺激 IFN- $\gamma$  産生細胞数はツ反発赤径ほどステロイド薬服用量に影響を受けず，ツ反陰性でも BCG 接種者では検出されたことから，ツ反より高感度と考えられた。

2. 結核患者における ESAT-6 あるいは CFP-10 に対する反応性：BCG と交差反応しない結核菌特異的抗原である ESAT-6 あるいは CFP-10 刺激による IFN- $\gamma$  産生細胞は健常者では BCG 接種者でもほとんど検出さなかった（図 2）。さらに，結核患者では PPD，ESAT-6，CFP-10 に対する反応性は抗結核薬治療による臨床的改善とともに減少することから，結核菌抗原特異的反応性は感染菌量を反映すると思われる。
3. 結核合併 RA 患者，HIV 患者における ELISPOT 法による結核菌抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生細胞数：1991 年の当院開院以来，経験した 606 例の結核患者中 15 例が RA を合併していた。最近，ツ反陰性の 1 例を含む 3 例において ELISPOT 法による解析を行い，すべての症例で ESAT-6 あるいは CFP-10 に対する反応性が確認された。

結核菌抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生細胞のサブセットを解析するとそのほとんどが CD4 陽性細胞である。4 例の結核合併 HIV 患者で解析した結果，CD4  $100/\mu\text{l}$  未満の患者においても有意な ESAT-6 あるいは CFP-10 特異的 IFN- $\gamma$  産生細胞数が検出された。

## D. 考 察

本研究の関節リウマチ患者における生物学的製剤導入時の結核のスクリーニング法として，ツ反は，わが国ではほとんど BCG 接種者があるため，

結核診断における特異性が低く、副腎皮質ステロイド薬などの治療薬がツ反判定に影響を及ぼすこと、などの問題点があり、必ずしも十分とは言えない。このことはベーチェット病患者の場合もあてはまり、インフリキシマブ適応患者はサイクロスポリンなど免疫抑制薬を先行治療として受けていることが多く、ツ反判定に影響を及ぼす可能性が高い。また、疾患の特徴である針反応の要素がどれだけツ反判定に影響するかも明らかなエビデンスはない。本研究では、ELISPOT法を用いることでPPD特異的IFN- $\gamma$ 産生細胞が高感度に検出でき、BCGと交差反応性を持たない結核特異抗原であるESAT-6およびCFP-10に対する反応性をあわせて検討することで、特異的な免疫学的診断が可能であることを示した。

生物学的製剤使用時のモニターリングの際の問題点としては、生物学的製剤使用時を含め免疫不全状態で発症した結核は肺外病変など非典型的な臨床像を呈することが多く、鑑別に苦慮することがある。実際、結果に示したHIV合併結核症でも臨床症状としてリンパ節腫脹や発熱が前面に出た症例もあり、ELISPOT法も用いた免疫学的診断が結核の補助診断として有用であった。今回、インフリキシマブが認可されるのはベーチェット病のブドウ膜炎であるが、腸管病変などもともと腸結核との鑑別が重要である病型もあることから、臨床上十分に注意していく必要がある。

## E. 結 論

今後、ベーチェット病に生物学的製剤が導入に伴い、結核のスクリーニングとモニターリングにELISPOT法を用いた免疫学的診断法が有用であると思われる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 石ヶ坪良明：治療におけるリスクマネージメント 結核 内科97巻4号684-688, 2006

### 2. 学会発表

1. Monitoring of tuberculosis during anti-TNF therapy by using ELISPOT technique. Ishigastubo Y, Murakami S, Takeno M, Watanabe R, Kirino Y, Kobayashi M, Ohno S, Kudo M, Watanuki Y, Hasumi Y, Mizuki N. XIII International Behcet Disease Conference, Lisbon, Portugal, 2006, September
2. Detection of Mycobacterium Tuberculosis Antigen Specific Immune Responses by Using ELISPOT Technique in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Immuno-suppressive Therapies. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi S, Watanabe R, Ohno S, Kudo M, Watanuki Y, Ishigastubo Y. 70th ACR, Washington DC, 2006, Nov.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

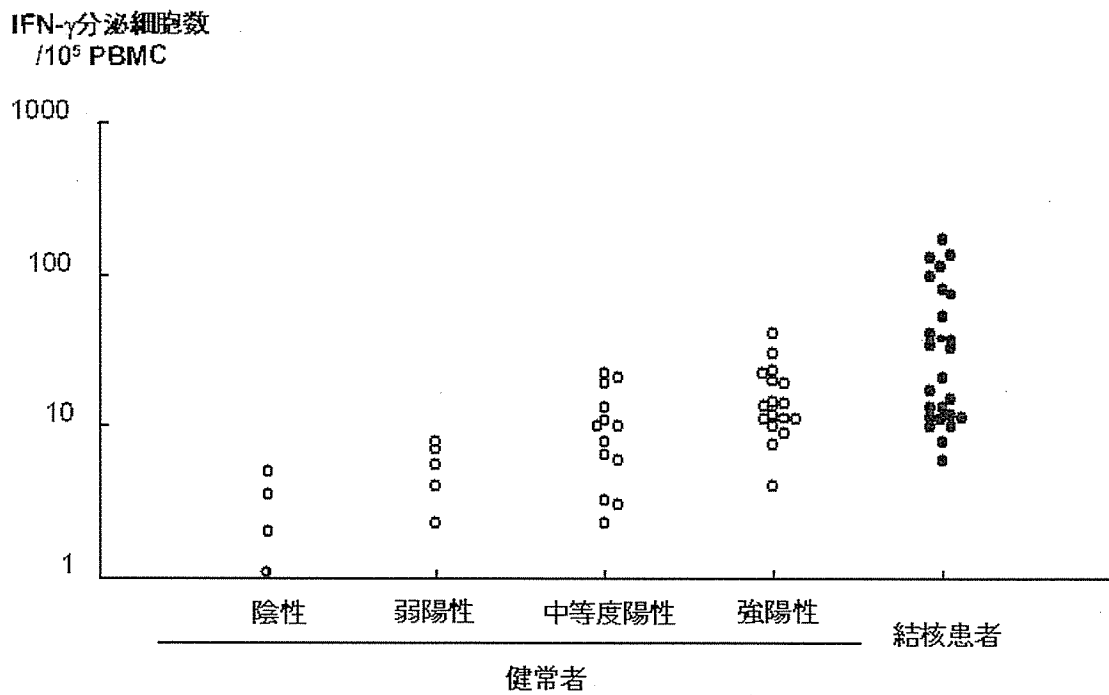


図1 ツベルクリン反応と PPD 特異的 IFN- $\gamma$  分泌細胞数の関係

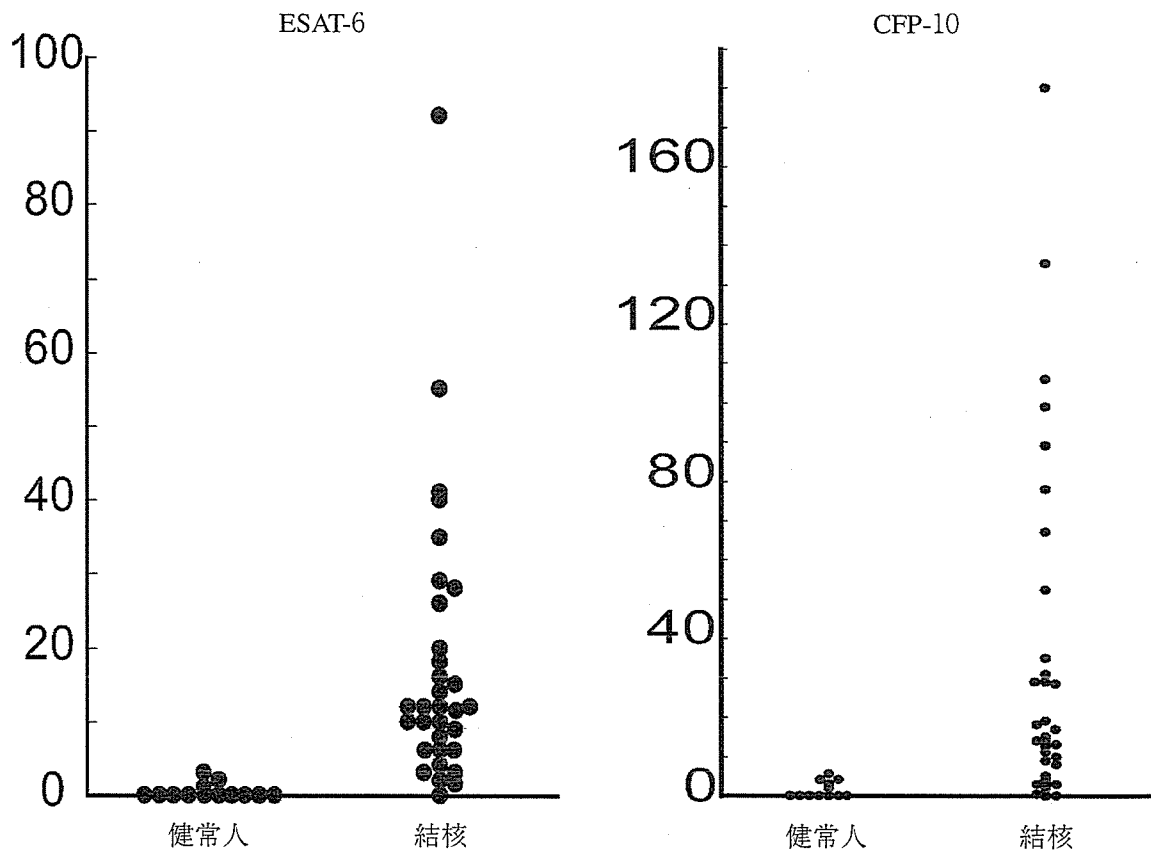


図2 結核患者における ESAT-6 および CFP-10 に対する特異的 IFN- $\gamma$  分泌細胞数

## ベージュット病動物モデルを用いた免疫制御療法の標的分子探索

分担研究者 小野江和則 (北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)  
研究協力者 岩渕 和也 (北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)  
柳川 芳毅 (北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)  
北村 瑞 (同上・北大大学院医学研究科視覚器病学分野)  
宮崎 晶子 (同上・北大大学院医学研究科視覚器病学分野)  
北市 伸義 (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)  
今 重之 (北大遺制研マトリックスメディスン研究部門)  
上出 利光 (北海道大学遺伝子病制御研究所分子免疫分野)  
大野 重昭 (北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野)

### 研究要旨

オステポンチン (osteopontin; OPN) は免疫応答を Th1 方向に免疫偏倚させる機能を有する。今回は、OPN に対して RNA 干渉法を用いて発現阻止を行った場合、ぶどう膜炎の発症・進展はどのように影響を受けるか解析した。small interfering (si)RNA を用いて発現抑制をした結果、発症日が有意に遅延し、また、臨床・病理組織スコアともに、有意な低下を認めた。抗体で得られた結果と同様、OPN はぶどう膜炎の治療標的となり得ることが示唆された。Type II NKT 細胞のリガンドの一つと考えられているスルファチドを実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 誘導時に投与することで、EAE が軽症化することが示されている。次にスルファチドが EAU 治療に応用可能かを検討した。EAU 誘導時にスルファチドを投与した場合、臨床スコアは逆に悪化した。この悪化には T 細胞応答時の IFN- $\gamma$  産生の増加を伴っていた。スルファチドを EAU 誘導前投与した場合も EAU の改善は認められなかった。先行結果との齟齬については、スルファチドは含有脂肪酸 (炭素数16と24のものが主なものとして存在) の分子種の違い、あるいは EAE と EAU のモデルの違い等が考えられたが、今後更なる検討を必要とすると思われた。

### A. 研究目的

オステオポンチン (OPN) は、分子内に Arg-Gly-Asp (RGD) 配列を有し、細胞外マトリックス蛋白として機能するのみならず、サイトカインとしても機能する多面的な生体活性物質である。また OPN は、T helper type 1 (Th1) タイプの免疫応答に重要な機能を担っていることが明らかにされつつある (O'Regan Cytokine Growth Factor Rev 14: 479, 2003)。ベージュット病のマウスモデルである実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) は、Th1 タイプの免疫応答によって発症するとされている。これまで、我々は OPN ノックアウトマウ

ス (OPN<sup>-/-</sup>) で EAU を誘導すると、平均発症日が遅延し、臨床スコアが低下すること、さらに野生型マウスに EAU を誘導し、抗 OPN 抗体を用いて、OPN / OPN レセプター (R) 系を阻害すると、EAU の臨床・病理組織学的スコアが低下することを本会議で報告した。今回は OPN の機能阻害を siRNA によって行ない、EAU 誘導後の臨床経過を解析し、ぶどう膜炎治療への RNA 干渉法の応用について検討した (目的1)。また、ぶどう膜炎は発症段階あるいは進展の途中、免疫制御細胞を誘導出来れば、その軽症化が可能となると考えられる。Kumar のグループは、EAU と同じく Th1 病モデルと考えられている EAE で、スル

ファチド投与により invariant NKT 細胞とは異なるサブセットの CD1d 拘束性スルファチド反応性 NKT 細胞を活性化することで軽症化することを示した (Jahng AW et al *J Exp Med* 194: 1789, 2001). また, 脾臓・脳脊髄, および網膜にもスルファチドは存在することから, 局所の免疫寛容誘導に何らかの関与が想定された. そこで我々は EAU 誘導時にスルファチドを投与することで軽症化が誘導可能かを調べた (目的 2).

## B. 研究方法

### 1. EAU の誘導法および siRNA・スルファチド投与

EAU は 6 週齢の C57BL/6 (B6) ♀ マウスに, ヒト視細胞間レチノイド結合蛋白質ペプチド (hIRBP<sub>1-20</sub>: GPTHLFQPSLVLD MAKVLLD) 200  $\mu$ g をフロインドの完全アジュバントとともに側腹部皮下に免疫し, 同日に百日咳毒素 0.1  $\mu$ g を腹腔内投与することによって誘導した. 翌日より, マウスを散瞳後, 眼底を Bonnoscope と Super Field NC Lens (Volk Optical) にて観察し, Thurau らの基準に従って, スコア化 (0~4) した. また, 眼球についてはグルタルアルデヒド前固定/フォルマリン後固定の後, パラフィン切片を HE 染色し, 病理組織学的評価 (0~4) を行った. マウス OPN 特異的 siRNA は, 感作 1 日前と感作時に 50  $\mu$ g/マウス (1 ml リン酸緩衝生理食塩水) hydrodynamic 法で投与した. 対照群にはコントロール配列の siRNA を同様に投与した. スルファチドは, 20  $\mu$ g あるいは 200  $\mu$ g を感作 7 日前と感作時, 感作 7 日後に腹腔 (i. p.) 投与した. コントロールとしてスルファチドを溶解した 0.5% ポリソルベート水溶液のみを i. p. 投与した.

### 2. T 細胞増殖反応と上清のサイトカイン測定

hIRBP<sub>1-20</sub> ペプチド感作 10 日後, 所属リンパ節を採取した. T 細胞エンリッチメントカラム (R & D システム) にかけて得たリンパ節由来 T 細胞分画を, 30Gy X 線照射した同系脾細胞 (抗原提示細胞), 抗原ペプチドと 48 時間培養した. T 細胞増殖は <sup>3</sup>H-thymidine (Perkin-Elmer ジャパン) 取り込みで, 上清中に産生されたサイトカインは ELISA (BD バイオサイエンス) にて, それぞれ

測定した.

### 3. 血清抗 IRBP 抗体サブクラス測定

hIRBP<sub>1-20</sub> をプレートにコートし, 各群のマウスより採取した血清を階段希釈し, インキュベートし, horse raddish peroxidase 標識抗マウス IgG<sub>1</sub>, あるいは抗マウス IgG<sub>2a</sub> 抗体を反応させ, 洗浄後発色基質を添加し, 硫酸で反応停止後 OD<sub>450</sub> を測定・比較した.

### 4. 倫理面への配慮

動物実験は, 北海道大学動物実験委員会で審議を経た後, 許可を得てから実施した.

## C. 研究成果

### 1. siRNA 投与マウスにおけるぶどう膜炎の発症と進展

OPN siRNA 投与を行った EAU 誘導 B6 マウスでは, コントロール siRNA 投与群と比べ, ぶどう膜炎の発症が遅延し, ピーク時の臨床スコアも有意に低下した.

軽症化のメカニズムを明らかにするために, siRNA 投与群より得た脾臓 T 細胞を用いて, 抗原特異的増殖反応を行った. 予備的ではあるが, siRNA 投与群で増殖反応の低下は認めなかったが, 培養上清中の IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  産生量の有意な低下を認めた.

### 2. スルファチド投与による臨床スコアの経過

溶剤コントロールと比較した場合, スルファチド投与群で EAU の臨床スコアは悪化した. 20  $\mu$ g と 200  $\mu$ g の 2 種の投与量で行なったが, 投与量と臨床スコア間に相関は認められなかった (図 1). 病理組織学的スコアでは, 両群間 (20  $\mu$ g と溶剤の

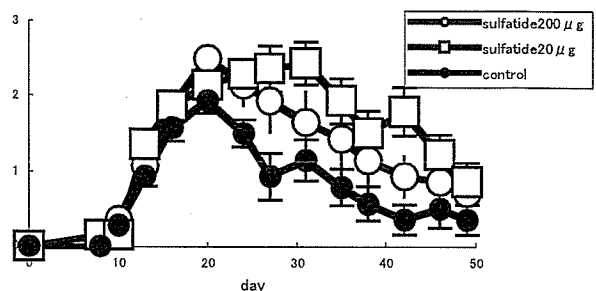


図 1 EAU 臨床スコア経時変化

B6 マウスに EAU 誘導時に溶剤のみ (●), スルファチド 20  $\mu$ g (□), 200  $\mu$ g (○) 同時投与したものの臨床スコア (縦軸) を経時的に観察した (横軸: 日).

み) で有意差は認められなかった。また, *in vitro* のリンパ球反応でも,  $^3\text{H-TdR}$  取込みについてみると両群間で有意差を認めなかったが, スルファチド投与群で培養上清中の IFN- $\gamma$  産生が有意に増強されていた。TNF- $\alpha$  産生については両群とも同程度の産生が認められた。抗 IRBP 特異的 IgG $_1$ , IgG $_{2a}$  抗体産生についても ELISA で解析したが, 有意な偏倚は認められなかった。

## D. 考 察

OPN は, 多様な生物活性を有する多機能蛋白質であるが, 本体は分子内に GRGDS 配列を持ち, インテグリンと相互作用する細胞外マトリックス蛋白質である。トロンビンにより限定分解されて生じる, 前半 (NH $_2$  側の半分) の末端の cryptic な配列 SLAYGLR は,  $\alpha_9\beta_1$ ,  $\alpha_4\beta_7$  インテグリンと結合し, これらを発現する好中球の病変部への遊走および活性化を惹起する。また, 同様に活性化された NKT 細胞からの MIP-2 によっても, 好中球の遊走・活性化はさらに進行する。このことが炎症の増悪を招いていると考えられる。したがって, OPN の関与が考えられる炎症性疾患では, 特に遊走・活性化に関与する OPN の部位に対する抗体治療の有効性が予想される。さらに, 最近 OPN が T 細胞 (特に活性化 T 細胞) の生存にプラスに働くことにより EAE の再発や進展が誘導されることが示され, 新たな分子標的となることが分かった (Hur EM et al *Nat Immunol* Advanced on line publication)。我々は, 活性化に伴って出現する cryptic なエピトープ SLAYGLR に対する抗体 (M5) の投与は EAU 治療に有効であることを以前の本学会議で, OPN 発現を低下させる siRNA の *in vivo* 投与も EAU 治療に有効であることを, 今回示すことが出来た。すなわち, 抗 OPN 抗体や si RNA は, OPN を中和あるいは発現低下させることで, EAU のエフェクター細胞の活性化阻止, また活性化 T 細胞のアポトーシスを促進し, 治療効果を発揮するものと考えられた。

スルファチドの投与により, 抗 IRBP 抗体応答においては IgG $_{2a}$  / IgG $_1$  比は増加しなかったものの, IRBP に対する T 細胞応答において IFN- $\gamma$  が有意に増加したことは, 臨床スコアの悪化とは

矛盾しない結果であった。これまでスルファチド投与は, 野生型マウスにおいて EAE を抑制した (Jahng AW, *ibid*) という報告と EAE を悪化させた (Kanter JL et al *Nat Med* 12: 138–143, 2005) という報告があるが, 今回の結果は, 後者の結果に合致したものであった。今回マウスに投与したスルファチドはウシ脳より精製されたものであり, 構成脂肪酸は C24:0 が主と考えられる。一方, NOD マウスにおいて糖尿病の発症率を減少させたという報告で用いられたものは C16:0 であるので (Buschard K et al *Autoimmunity* 34: 9–17, 2001), 構成脂肪酸の化学種による相違とも考えられる。スルファチドによる眼炎症の修飾の問題は, 網膜や神経鞘に存在するスルファチドが炎症に伴って, あるいは先行して存在することが, ぶどう膜炎の発症・進展・再発にどのように関与するかを考える上で重要と考えられ, 今後も引き続き検討する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.* 46: 31-36, 2006.
- 2) 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  $\kappa$ B inducing kinase (NIK) in mature dendritic cells. *Immunology*, 117: 526–533, 2006.
- 3) Jin, X. H., Ohgami, K., Shiratori, K., Suzuki, Y., Koyama, Y., Yoshida, K., Ilieva, I., Tanaka, T., Onoé, K. and Ohno, S.: Effects of blue honeysuckle (*Lonicera caerulea L.*) extract on lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*. *Exp. Eye Res.* 82 (5): 860–867, 2006.

- 4) 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 *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology*, 130: 1181–90, 2006.
- 5) Kitamei, H., Iwabuchi, K., Namba, K., Yoshida, K., Yanagawa, Y., Kitaichi, N., Kitamura, M., Ohno, S. and Onoé, K. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) with an inhibitor of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), pyrrolidine dithiocarbamate. *J. Leukoc. Biol.* 79: 1193–1201, 2006.
- 6) Shimada, S., Nishida, R., Takeda, M., Iwabuchi, K., Kishi, R., Onoé, K., Minakami, H. and Yamada, H. Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 56: 193–200, 2006.
- 7) Andoh, Y., Fujii, S., Iwabuchi, K., Yokota, T., Inoue, N., Nakai, Y., Mishima, T., Yamashita, T., Nakagawa, T., Kitabatake, A., Onoé, K., and Tsutsui, H. Lower prevalence of circulating natural killer T cells in patients with angina: a potential novel marker for coronary artery disease. *Coronary Art. Dis.* 17: 523–528, 2006.
- 8) Namba, K., Sonoda, K.H., Kitamei, H., Shiratori, K., Ariyama, A., Iwabuchi, K., Onoé, K., Saniabadi, A. R., Inaba, S., Ishibashi, T., and Ohno, S. Granulocyteapheresis in patients with refractory ocular Behçet's disease. *J. Clin. Apher.* 21: 121–128, 2006.
- 9) Takagi, D., Iwabuchi, K., Maeda, M., Nakamaru, Y., Furuta, Y., Fukuda, S., Van Kaer, L., Nishihira, J., and Onoé, K. Natural killer T cells ameliorate antibody-induced arthritis in macrophage migration inhibitory factor transgenic mice. *Int. J. Mol. Med.* 18: 829–836, 2006.
- 10) Chan, C-F. R., Wang, M., Li, N., Yanagawa, Y., Onoé, K., Lee, J. J. and Nel, A. E.: Pro-oxidative diesel exhaust particle chemicals inhibit LPS-induced dendritic cell responses involved in T-helper differentiation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118: 455–465, 2006.
- 11) Nyambayar, D., Iwabuchi, K., Hedlund, E., Murakawa, S., Shirai, K., Iwabuchi, C., Yanagawa, Y., and Onoé, K. Characterization of NKT-cell hybridomas expressing invariant T-cell antigen receptors. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* (in press)
- 12) Onoé, K., Yanagawa, Y., Minami, K., Iijima, N. and Iwabuchi, K. Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells. *Immunol. Res.* (in press)
- 13) Kitamei, H., Kitaichi, N., Yoshida, K., Nakai, A., Fujimoto, M., Kitamura, M., Iwabuchi, K., Miyazaki, A., Namba, K., Ohno, S. and Onoé, K. Association of heat shock protein 70 induction and the amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Immunobiol.* (in press)
- 14) Clingan, J. M., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K., and Onoé, K. Effect of T helper 1 (Th1)/Th2 cytokine on chemokine-induced dendritic cell functions. *Cell. Immunol.* (in press)

## 2. 著書等

- 1) 小野江和則：監訳・メデイカル免疫学 Really Essential Medical Immunology, by Ivan Roitt & Arthur Rabson. (第1, 2, 6章). 小野江和則, 上出利光監修, 西村書店, 東京, 1–21, 52–62, 2006.
- 2) 岩渕和也：翻訳・メデイカル免疫学 Really Essential Medical Immunology, by Ivan Roitt & Arthur Rabson. (第3–5章). 小野江和則, 上出利光監修, 西村書店, 東京, 22–51, 2006.
- 3) 柳川芳毅：翻訳・メデイカル免疫学 Really Essential Medical Immunology, by Ivan Roitt & Arthur Rabson. (第7–10章). 小野江和則, 上出利光監修, 西村書店, 東京, 63–96, 2006.
- 4) 小野江和則：医科免疫学. 監修, 分担執筆 (印刷中)
- 5) 小野江和則, 岩渕和也：ペプチド抗原と脂質を認識する二つのT細胞系. COEバイオとナノ (印刷中)
- 6) 柳川芳毅, 三浪圭太, 岩渕和也, 小野江和則：樹状細胞・NKT細胞を介するTh1・Th2サイトカイン産生バランスのネガティブフィード

- バック機構. 臨床免疫, 45, 359-364, 2006.
- 7) 小野江和則: 自然免疫, 獲得免疫とアレルギー. アレルギーの臨床, 26, 579, 2006.
3. 学会報告
- 1) 小野江和則: 講演 T細胞免疫系の成立, 生体内機能と疾患との関わり. 九州大学 生医研セミナー, 2006, 2月. (於 福岡)
- 2) 岩渕和也, 小野江和則: リポ多糖による動脈硬化病変の進展には natural killer T細胞の役割が重要である. 第95回日本病理学会総会, 2006, 4月30日~5月2日. (於 東京)
- 3) Onoé, K.: **Symposium** "Th1 and Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells." The 1<sup>st</sup> Symposium of the Robert A. Good Immunology Society, June 9-12, 2006. (at Florida)
- 4) Yanagawa, Y., Minami, K., 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-. The 26<sup>th</sup> International Symposium of Sapporo Cancer Seminar Foundation "Innate Immunity in Cancer and Infections Diseases", July 21-23, 2006. (於 札幌)
- 5) Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Van Kaer, L., Tsutsui, H., Onoé, K., and Yasuhiro Andoh. Natural killer T cells are responsible for enhanced development of atherosclerotic lesion by lipopolysaccharide in apolipo-protein E-deficient mice. The 4<sup>th</sup> International NKT Cell & CD1 Workshop (Tuscany, Italy Oct 4-8, 2006).
- 6) 大村 計, 石森直樹, 藤井 聡, 安藤康博, 岩渕和也, 小野江和則, 筒井裕之: ナチュラルキラーT細胞はメタボリックシンドロームの発症進展に寄与する; 高脂食投与  $\beta_2$ -microglobulin 欠損マウスを用いた検討. Molecular Cardiovascular Conference, 2006.
- 7) Mukaigasa, K., Maéno, M., Itoh, M., Taira, M., Iwabuchi, K., Onoé, K. and Izutsu, Y.: Involvement of the immune system against tail-specific antigens in the regression of tail during *Xenopus* metamorphosis. 11<sup>th</sup> International *Xenopus* Conference, 2006. (於 千葉)
- 8) 岩渕和也, 小野江和則: *alymphoplasia* マウスにおける胸腺内 NKT 細胞生成障害とその分化段階. 第46回日本リンパ網内系学会総会, 2006. (於 名古屋)
- 9) Miyazaki, Y., Iwabuchi, K., Niino, M., Miyagishi, R., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Sasaki, H. and Onoé, K.: Functional and phenotypical analysis of CD28<sup>-</sup> CD4 T cells in patients with multiple sclerosis. The 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, 2006. (於 名古屋)
- 10) 水内一臣, 柳川芳毅, 岩渕和也, 南場研一, 大野重昭, 小野江和則: CpG で前処理した樹状細胞 (DC) による NKT 細胞からの IL-4 産生増強. 第39回北海道病理談話会, 2006. (於 札幌)
- 11) 小野江和則: 講演 初心者のための免疫学・分子生物学. 第1回 JCR 北海道・東北地域教育研修会, 2006. (於 札幌)
- 12) Miyazaki, A., Kitamura, M., Ohno, S., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Effect of sulfatide, a ligand for a subset of NKT cells, in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)
- 13) Clingan, M. J., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Effect of T helper 1 (TH1)/Th2 cytokine on chemokine-induced dendritic cell functions. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)
- 14) Maeda, M., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: IL-21 enhances dendritic cell ability to induce interferon-g production by natural killer T cells. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)
- 15) Mizuuchi, K., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K., Namba, K., Ohno, S. and Onoé, K.: H2-D<sup>d</sup> mediated upregulation of IL-4 production by natural killer T cell and dendritic cell interactions. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)
- 16) Iwabuchi, K., Nyambayar, D. and Onoé, K.: Developmental arrest of V $\alpha$  14 invariant NKT cells in SL/Kh thymus. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)



- 17) Kon, Y., Iwabuchi, K., Nyambayar, D., Yanagawa, Y. and Onoé, K.: Analysis of NKT cell development in  $\beta$ -hexosaminidase deficient mice. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)
- 18) Diao, H. Y., 岩渕和也, 小野江和則, 今重之, 上出利光: Osteopontin regulates development and function of natural killer T cell. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 2006. (於 大阪)

- 19) 小野江和則: 講演 免疫と動脈硬化症. 北海道大学21世紀 COE 市民キャンパス, 「ナノで未来につなぐバイオの世界」, 2006. (於 札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし

# ベージェット病特殊型の診断と 治療ガイドライン作成に向けて

# 腸管ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けて

分担研究者 石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)

共同研究者 岳野 光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)

腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト

## 研究要旨

腸管ベーチェット病はしばしば他の炎症性腸疾患との鑑別が難しく、治療についても文献的エビデンスが少ないことから、現場の医師が少ない経験に基づき診療にあたっているのが現状である。本研究では、2003年度難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が主催したプロジェクト「腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」で提案された推奨指標案をもとに、ベーチェット病に関する研究班が主体となり、炎症性腸疾患専門医の協力のもと「腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト」を立ち上げ、臨床現場で使用できるガイドラインの作成を試みている。

## A. 研究目的

わが国のベーチェット病における腸管病変の出現頻度は10%程度とされている。しかしながら、臨床像は必ずしも典型的なものばかりでなく、しばしば炎症性腸疾患との鑑別が困難である。また、世界的にみると、腸管病変の頻度が高いのは日本、韓国などの東アジアに限られ、治療に関するエビデンスとなる文献的報告はほとんど皆無である。本研究では以上のような臨床現場での実状を背景として、腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成を試みた。

## B. 研究方法

1. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト：厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班が主催し、班員の石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)がリーダーとなって、以下に示すメンバーにより構成される腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクトを立ち上げた。

石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、  
上野文昭 (大船中央病院消化器肝臓病セン

ター)、尾藤誠司 (国立病院東京医療センター総合内科)、岩男泰 (慶応義塾大学消化器内科 包括先進医療センター)、小林健二 (東海大学医学部総合内科)、松本誉之 (兵庫医科大学内科学 下部消化管科)、松井敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)、五十嵐正広 (癌研有明病院 内視鏡診療部)、飯塚文瑛 (東京女子医科大学 消化器内科)、杉田昭 (横浜市立市民病院 外科)、田中正則 (弘前市立病院臨床検査科)、松田隆秀 (聖マリアンナ医科大学 総合内科)、広畑俊成 (北里大学医学部 内科)、菊地弘敏 (帝京大学医学部 内科)、岳野光洋 (横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)

2. 2003年度、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(慶応大 日比紀文 班長)の「炎症性腸疾患の診療ガイドライン開発と診療オプションの策定」(大船中央病院 上野文昭 プロジェクトチーフ)の中で、「腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」プロジェクトにより提案された推奨指標案を土台に原案を作成し、討議した。

## C. 研究結果

2006年11月18日にメンバー参集し、会議をもったほか、電子メールを用いたアンケート、討論を行い、現時点で参考に示すような診療ガイドラインを提示し、さらに検討を重ねている。

## D. 考 察

2003年度の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（慶応大 日比紀文 班長）「腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」のプロジェクトは、エビデンスの少ない疾患において、どのように診療ガイドラインを作成するか、その手法を確立することを研究目的としてDelphi法により作成したものである。そのことは、当時の報告書にも以下のように記載されている。

「あくまでもプロジェクト研究グループによる学術研究成果である。関連団体との調整や外部審査を経ていないため、運用に際しての利害の衝突は考慮されていない。また、多くの診療指標項目が保険適用範囲外と考えられることも運用上の注意点と考えられる。」（上野文昭ほか 平成15年度

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班研究報告書）。

しかしながら、各ステートメントはエキスパートにより吟味されたもので、本研究では、これを土台に臨床現場で実用性の高いガイドラインを作成することを主眼に、ほとんど全文に関して再討議した。

診断に関しては、1987年厚生省ベーチェット病診断基準との整合性も問われた。1987年診断基準では、消化器病変について「回盲部潰瘍で代表される消化器病変」との記載がされているが、実際には病変部位はほとんど全消化管に分布し、典型的とされる「打ち抜き型潰瘍」以外の病理像をとることも少なくない。また、腸管外病変を考慮しても炎症性腸疾患、中でもクローン病との鑑別はしばしば苦慮することがある。逆に、腸管病変だけ見れば、「打ち抜き型潰瘍」であるが、ベーチェット病としての腸管外症状を持たない単純性潰瘍もしばしば遭遇する。これらに関して多様な

意見があったが、診療ガイドラインの本文には、典型的な腸管ベーチェット病についての記述を行い、補遺で非典型的腸管病変についてはコメントすることとした。また、鑑別すべき診断についても1987年診断基準の「急性虫垂炎、Crohn病、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、慢性膵炎」を見直す必要があるのではないかとの意見もあり、今回の案では「臨床所見からは急性虫垂炎、感染性腸炎を否定する必要があるが、クローン病、腸結核、薬剤性腸炎は内視鏡的にも鑑別が必要である。」との記載にしている。

## E. 結 論

厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班が主催し、腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクトを立ち上げ、腸管ベーチェット病診療ガイドラインの作成に向け、診療ガイドライン案を提案し、今後とも討議を継続する予定である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

### 《参 考》

腸管ベーチェット病診療ガイドライン案 平成18年12月案

### 診 断

1. 回盲部に卵円形の深掘れの潰瘍が内視鏡、注腸X線造影で確認され、ベーチェット病診断基準の完全型あるいは不全型の条件を満たした場合、腸管ベーチェット病と診断する。

2. 臨床所見からは急性虫垂炎，感染性腸炎を否定する必要があり，クローン病，腸結核，薬剤性腸炎は内視鏡的にも鑑別が必要である。  
上記2項目を満たす症例を腸管ペーチェット病と診断する。

### 重症度判定

重症度は全身症状の有無，腹部症状の程度，潰瘍の深さや出血の有無，炎症反応（CRP，白血球数，血沈），貧血の程度などから総合的に判断する。

### 治療

#### A. 標準的治療

- 腹痛，下痢，下血などの消化器症状および全身症状の強い場合，内視鏡所見で深掘れの潰瘍が確認された場合，寛解導入治療として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾン換算0.5～1.0mg/kg/dayの初期投与量を1～2週間継続し，改善があれば週5mgぐらいつ漸減し，可能なら中止し，10mg/dayを超えた長期投与は行わないようにする。
- 症状が軽快した場合，維持療法は5-ASA製剤を使用するのが望ましい。投与量はメサラジン2.25～3.0g/day，あるいはサラズスルファピリジン3～4g/dayとする。
- 副腎皮質ステロイド薬治療に抵抗する場合，ステロイド薬漸減中にプレドニゾン換算10mg/day以上の投与で症状が再燃する場合はアザチオプリン50～100mg/dayなどの免疫抑制薬の投与を考慮する。
- 完全静脈栄養は発熱などの全身症状が強く，狭窄，瘻孔，出血などを伴う例，穿孔の危険が高いと判断される場合などの急性期に短期間用いる。
- 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は，薬物治療抵抗例や重症度の高い例などで適応となる。また，完全静脈栄養や絶食にて症状改善が得られた例では経腸栄養に移行する。
- 外科的腸切除術は狭窄，穿孔，大量出血をきたす症例で絶対的適応であり，内科的薬物治療に抵抗する例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には，切除範囲が最小限となるように

する。

- 術後再発の頻度は，とくに火山様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く，吻合部付近に好発する。術後再発予防のため，5-ASA製剤，アザチオプリン，メトロニダゾール，などの薬物療法，経腸栄養などの治療を併用する。
- 眼病変を有するペーチェット病症例では，眼科医の治療方針と調整すべきである。

#### B. オプション治療

- 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合，あるいは副作用のため投与できない場合はインフリキシマブを考慮する。
- 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合，あるいは副作用のため投与できない場合は顆粒球除去療法を考慮する。

### 補遺

- ペーチェット病の完全型，不全型の診断は厚生労働省ペーチェット病診断基準（1987年）に基づく。
- 典型的肉眼所見（付図1ここでは割愛）  
回盲部に卵円形の深掘れの潰瘍が見られる。
- 病理組織学的所見  
非特異的炎症による多様な病変を呈しうるが，深掘れ潰瘍の内面を滲出壊死層，肉芽組織層，線維組織層が取り巻くのが典型像である（付図2ここでは割愛）。これらの3層構造は一般に菲薄で，潰瘍底は概して平坦である。リンパ球集簇巣が形成されても，潰瘍底とその近傍に限局することがクローン病と異なる。まれに類上皮肉芽腫を認めることがある。特異的な粘膜所見はなく，生検による積極的診断は困難である。
- 腸管症状以外の症状の組み合わせにより完全型あるいは不全型のペーチェット病と診断できる症例で観察される非典型的な腸病変は「ペーチェット病併発性腸炎」と定義し，「腸管ペーチェット病」と区別する。
- 内視鏡検査，X線造影検査で腸管ペーチェット病の典型的病変を呈しても，ペーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び，

腸管ベーチェット病と区別する。

6. 免疫抑制薬治療

アザチオプリン以外の免疫抑制薬，シクロスポリン，タクロリムス，メトトレキサートの選

択も可能である。

7. インフリキシマブの投与法，併用薬についてはクローン病の治療に準ずる。

# 疫学 と Q O L

# ベーチェット病患者の口腔保健と QOL に関する研究

分担研究者 内藤真理子 (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)

研究協力者 畔地 美紀 (大垣女子短期大学歯科衛生士科)

若井 建志 (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)

## 研究要旨

ベーチェット病患者を対象とした全国調査結果との比較を目的に、一般集団を対象とした口腔保健と QOL に関する全国調査を実施した。層化多段無作為抽出によるサンプリングをおこない、抽出された15～79歳の男女2,400名を対象に調査を実施した。得られた結果を基に、ベーチェット病患者のデータとの比較検討をおこなった。ベーチェット病患者の口腔関連 QOL は一般集団と比較して有意に低く示され、とくに口腔内アフタ出現頻度の低い患者に対する口腔保健の啓発活動の必要性も示唆された。今後、QOL 向上に結びつく具体的な対策を考える上で、口腔内診査を軸としたさらなる疫学的検討が必要と思われる。

## A. 研究目的

口腔内アフタ性潰瘍はベーチェット病の主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ともにほとんど認められていない。

以上の背景から、平成16年から17年にかけてベーチェット病患者を対象とした全国規模の QOL 調査を実施した。さらに、今年度は調査結果の比較検討を目的に、一般集団を対象に全国調

査をおこなった。

## B. 研究方法

一般を対象とした全国調査の第一段階として、対象集団を決定するために全国200地点から層化多段無作為抽出によるサンプリングをおこなった。平成12年度国勢調査時の人口に基づき、地域(10分類)、市郡規模(5分類)により層化した。

第1次抽出単位は各層毎に市町村を抽出し、第2次抽出単位となる調査地点は平成12年国勢調査時に設定された調査区を使用し、各層毎にランダムに抽出した。第3次の個人の抽出は、調査地点の範囲内の住民基本台帳から調査対象適格者を等間隔に系統抽出した。抽出された15～79歳の男女2,400名を対象に調査を実施した。

調査票には口腔関連 QOL 尺度として GOHAI 日本語版の他、ベーチェット病の既往や口腔内アフタに関する項目や口腔保健行動などを問う項目を含めた。

### (倫理面への配慮)

本調査実施に関して名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た。



## C. 研究結果

調査対象の2,400名中1,170名（男性569名，女性601名）から回答が得られた（回収率49%）。平均年齢は49±17歳（15-79歳）であった。

全体の20%が可撤性義歯を装着していた。現在歯科治療を受けている者は全体の12%、歯科治療を受けていないがその必要性を感じている者は41%であった。全体の1%（15名）がペーチェット病の既往ありと回答した。過去1年間に口腔内アフタ出現ありと回答した割合は32%であった。

ペーチェット病患者を対象とした平成16年度全国調査結果との比較では、男女ともにいずれの年齢層においても、ペーチェット病患者は一般集団より有意に高い口腔内アフタ出現頻度を認めた（図1）。ペーチェット病患者では女性にくらべて男性により頻度が高く認められたが、一般集団では男女の差は明らかではなかった。また、ペーチェット病患者の男性では年齢の上昇に伴い、頻度が低下する傾向が認められた。一般集団にも同様の傾向が若干見られたが、ペーチェット病患者の女性では年齢とアフタ出現頻度の間で一定の傾向は示されなかった。

日常の口腔保健行動について、「歯磨き回数が1日1回以下」の割合はペーチェット病患者で全体の20%、一般集団で25%であった。その一方、年齢別の比較では、15-19歳、30-39歳、50-59歳において、ペーチェット病患者が一般集団より高い割合を示した。さらに、両集団を過去1年間の口腔内アフタ出現の有無で分けて「1日の歯磨き回数1回以下」の割合を比較したところ、いずれの年齢層においても、「アフタ出現のないペーチェット病患者」群に最も高い割合が認められた。

「歯間清掃器具をほとんど使用しない」者はペーチェット病患者で全体の57%、一般集団で59%であった。年齢別の比較では、ペーチェット病患者において15-19歳および30-59歳でより高い割合を示した。さらに、過去1年間の口腔内アフタ出現の有無で群分けした比較では、前述の歯磨き回数同様、いずれの年齢層においても「アフタ出現のないペーチェット病患者」群が最も高い割合を示した。

図2にペーチェット病患者および一般集団の口腔関連QOLスコアの性別年齢別比較を示す（図中の斜線の棒はペーチェット病患者を表す）。いずれの年齢層においても、ペーチェット病患者に有意に低いスコアが認められた。男性では、年齢の上昇とともにペーチェット患者のスコアが増加、一般集団では減少する傾向にあったことから、高齢者では両集団の差が減少していた。女性では、ペーチェット病患者は年齢にかかわらず低いスコアを維持しており、一般集団も年齢別の比較では一定の傾向を示さなかった。

QOL項目別の検討では、ペーチェット病患者において男女ともに、「口の中の調子の悪さが気になる」「口の中で熱いものや冷たいものや甘いものがしみる」「口や口のまわりの痛みや不快感のために薬を使うことがある」の順で高い回答割合が認められた。ペーチェット病患者と一般集団の比較で、最も大きな回答割合の差が認められた項目は、男女ともに「口や口のまわりの痛みや不快感のために薬を使うことがある」であった。

## D. 考 察

平成16-18年度にペーチェット病患者ならびに一般集団を対象とした口腔保健とQOLに関する全国調査をそれぞれ実施し、得られたデータを統合して比較検討をおこなった。

ペーチェット病患者は男女ともに一般集団にくらべて有意に低い口腔関連QOLを示した。男性は年齢の上昇とともにペーチェット病患者のQOLが増加する傾向にあり、一般集団との差が減少していたが、女性のペーチェット病患者は年齢にかかわらず低いQOLを維持していた。口腔関連QOL項目別の検討では機能面より心理面の訴えの方がより強く示されており、QOL向上のための具体的な対策を検討する上で口腔内診査データを加えた分析が必要と思われた。

歯磨き回数や歯間清掃器具の使用などの口腔保健行動について、全般にペーチェット患者と一般集団の大きな違いは認められなかった。その一方で、口腔内アフタ出現のないペーチェット患者に絞って見た場合、歯磨き回数や歯間清掃器具の使用頻度に一般集団と差が認められた。これよ

り、口腔内アフタ出現頻度の低いベーチェット病患者への口腔保健の啓発活動の必要性が示唆された。

## E. 結 論

ベーチェット病患者の口腔関連 QOL は一般集団と比較して有意に低く示され、口腔保健に関する啓発活動の必要性も示唆された。今後、QOL 向上に結びつく具体的な対策を考える上で、口腔内診査を軸としたさらなる疫学的検討が必要と思われる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukuhara S. Linguistic Adaptation and Validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an Elderly Japanese Population. *J Public Health Dent* 2006; 66: 273-5.
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. *J Oral Sci* 2006; 48: 1-7.

3. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Inaba Y, Sakai H. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2800-2808.
4. Wakai K, Kojima M, Nishio K, Suzuki S, Niwa Y, Lin Y, Kondo T, Yatsuya H, Tamakoshi K, Yamamoto A, Tokudome S, Toyoshima H, Tamakoshi A for the JACC Study Group. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. *Cancer Causes Control* 2007 (in press).

## 2. 学会発表

1. Naito M, Suzukamo Y. Oral health status and psychological distress in Behcet's disease patients. The 84th General Session and Exhibition of the International Association for Dental Research, Brisbane, Australia, 2006. June 28-July 1.
2. Naito M, Suzukamo Y, Fukuhara S. Norms for the oral health related quality of life questionnaire GOHAI in the Japanese general population. The 13th Annual Meeting of the International Society for Quality of Life Research, Lisbon, Portugal, 2006. Oct. 11-14.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1 ベーチェット病患者と一般集団における年齢別性別  
口腔内アフタの年間平均出現回数

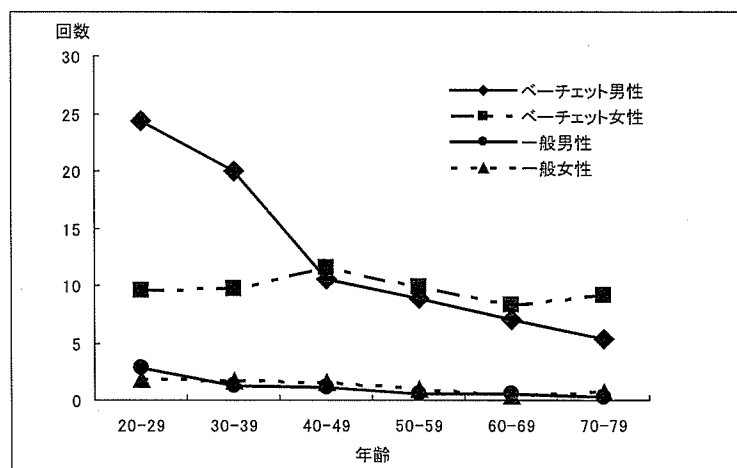


図2-1 ペーチェット病患者と一般集団における年齢別  
口腔関連 QOL スコア (男性)

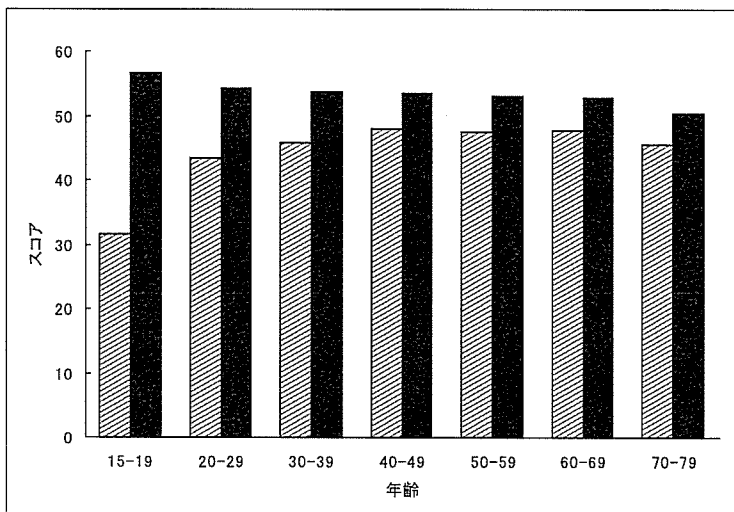
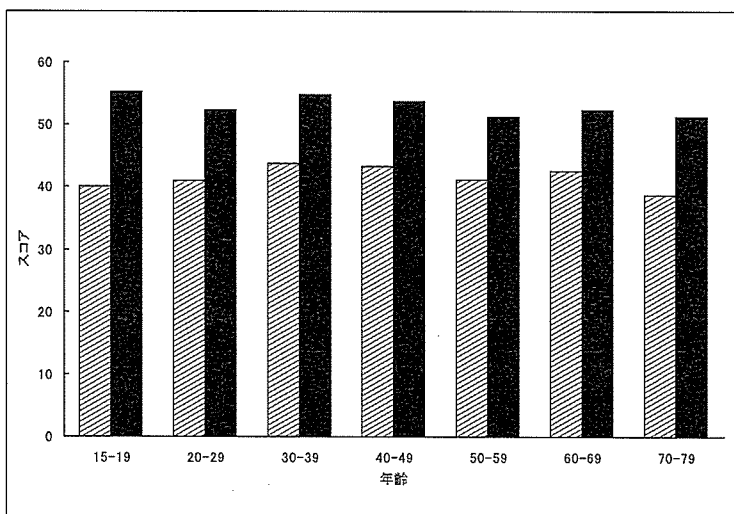


図2-2 ペーチェット病患者と一般集団における年齢別  
口腔関連 QOL スコア (女性)



# 臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の検討

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

## 研究要旨

現在厚労省が進めている臨床調査個人票データベースを用いて、ベーチェット病患者の予後（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ことを目的とする。昨年度報告したように臨床調査個人票の電子化データはH13年度分から入力開始されているが都道府県によって入力率の差が大きい。そこでH16年度の特定疾患治療研究医療受給証所持者数（都道府県別）を参照し、ベーチェット病のH15、16年の両年が良好に入力されていると思われる9県（青森県、山形県、福島県、富山県、福井県、山梨県、奈良県、高知県、長崎県）のデータを用いて予後の検討が可能かどうか試行した。まずH15年度新規・更新データをH16年度更新データにリンケージさせ、受給継続者数と非継続者数を確認した。分析に用いたのはH15年度新規H16年度更新連結データ（64例）、H15年度更新H16年度更新連結データ（1,525例）、計1,589例である。ベーチェット病の予後の検討は重症度の変化を確認することとした。重症度はI（軽症）～V（重症）のStageで分類されている。受給継続者の内、H15年度とH16年度のStageに「変化なし」、軽症から重症になった例を「悪化」、重症から軽症になった例を「軽快」、H16年度のStage「不明」、H16年度データがない人を「非継続」としてH15年度のStage（重症度）別にH16年度のStageを確認した。分析対象1,589例の内、H15年度からH16年度の1年間の予後に「変化なし」だったのは1,174例（73.9%）、「軽快」は94例（5.9%）、「悪化」は97例（6.1%）であった。非継続者（H15年度にデータあり、H16年度になし）は212例（13.3%）であった。H15年度のStage別に予後を確認したところH15年度のStageが高くなるに従って「悪化」の割合は減少し、Stage IVでは僅か1.1%であった。非継続率はStage別に異なり、H15年度「症状なし」は32.9%で、これらの多くは症状が安定しているために翌年度に継続しなかったのではないかと予想される。非継続率はStage I～IVで5.1%～10.8%と低く、生命予後に危険のあるStage Vで再び33.3%と高くなっていた。ベーチェット病の予後を検討するためには受給継続した患者の変化を捉えるだけでなく、非継続の理由（治癒、死亡等）を確認することが重要である。今後は2～3年間の予後および症状や治療法によって予後が異なるかどうか検討したい。

## 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を用いて、ベーチェット病患者の予後（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ことを目的とする。

## B. 研究方法

臨床調査個人票の電子化データはH13年度分より全国の都道府県で入力開始されている。表1に示すように昨年9月に入手した際、H15年度データは約50%程度しか入力されていなかったが、今年度10月に入手したところ、H15年度分は約66%入力されていた。昨年度の分析で入力率は全国均一ではなく、都道府県によって大きく異