

に若年、かつ内眼炎を繰り返し、さらにはそのためのステロイド加療を継続しなければならない患者にとって、本術式は今後第一選択手術として十分期待できる術式と考えられた。

E. 結 論

360° suture trabeculotomy 変法は、ベーチェット病に伴う続発緑内障に対して安全かつ有効な新しい手術療法であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 第61回日本臨床眼科学会「360° suture trabeculotomy 変法の手術成績」(ポスター展示)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に対する 抗 TNF- α 抗体治療に関する研究

分担研究者 大野 重昭（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
研究協力者 南場 研一（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 北市 伸義（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 有賀 俊英（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 竹本 裕子（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 北村 瑞（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 宮崎 晶子（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 岩田 大樹（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 水内 一臣（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
 堀江 幸弘（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）

研究要旨

網膜ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対して抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体インフリキシマブによる治療をおこなった6症例について報告する。

対象：1) コルヒチンからの切り替え2例, 2) シクロスポリンからの切り替え3例, 3) その他の切り替え1例の計6例。導入時には前治療を中止, インフリキシマブへの切り替えを行い, 切り替え前後の眼炎症発作および治療の合併症について調査した。

結果：インフリキシマブ治療へ切り替え後の観察期間は2か月から25か月（平均8.5か月）であった。インフリキシマブへ切り替え前に1回～10回（平均5.7回）/年みられていた眼炎症発作が, 切り替え後は1症例にみられた1回を除き, 全く見られなかった。投与前のスクリーニング検査では全例で異常がみられず, 抗結核薬の予防投与は必要としなかったが, 治療毎の内科医の診察を義務づけた。1例で投与時反応が見られたが治療継続が可能であり, その他感染症を含む重篤な合併症はみられなかった。

結論：さらなる観察が必要であるが, インフリキシマブはベーチェット病において眼炎症発作抑制に優れ, また, 入念なスクリーニング検査, 内科医との密接な診療連携により, 安全に治療を遂行することが出来ることが示唆された。

A. 研究目的

近年, 関節リウマチ (RA) やクローン病の治療として新たに生物学的製剤治療が登場し, 切り札的存在となってきている。その代表的なものは抗 TNF- α 抗体である。

平成19年1月にベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に対してインフリキシマブの使用が保険適用となり, 北海道大学病院眼科でも複数の症例に対してこの治療を行ってきた。今回は, その有効性, 安全性について報告する。

B. 研究方法

対象は1) コルヒチンからの切り替え2例, 2) シクロスポリンからの切り替え3例, 3) コルヒチン, シクロスポリン, プレドニゾロンの内服+トリアムシノロン硝子体内注射からの切り替え1例の計6例である。導入前には各種感染症に関するスクリーニング検査, 内科医の診察を必須とし, 導入時には前治療を中止, インフリキシマブへの切り替えを行った。評価項目として, 切り替え前後の眼炎症発作の頻度および合併症について調査した。

C. 研究結果

導入前のスクリーニング検査において、ツベルクリン反応（ツ反）が強陽性を示す症例もあったが、クオンティフェロン検査は全例陰性であった。ツ反の強陽性はベーチェット病特有の針反応によるものであり結核感染はないと判断され、全例抗結核薬予防投与は行われなかったが、治療毎の内科医の診察を義務づけた。

結核スクリーニング

症例	ツ反		クオンティフェロン	胸部CT
	1回目	2回目(mm)		
1	10x15	31x25	未実施 その後の検査で陰性	異常なし
2	4x5	4x2	陰性	異常なし
3	8x7	9x8	判定不能	異常なし
4	2x2	7x5	陰性	異常なし
5	21x20	42x27	陰性	異常なし
6	12x12	24x20	陰性	異常なし

全例で抗結核薬の併用は必要ないと判断された。

インフリキシマブ治療へ切り替え後の観察期間は2か月から25か月（平均8.5か月）であった。インフリキシマブへ切り替え前に1回～10回（平均5.7回）／年みられていた眼炎症発作が、切り替え後は1症例にみられた1回を除き、全く見られなかった。

眼炎症発作頻度

症例	導入前治療	発作頻度	
		導入前	導入後
1	CYA5mg/kg	9回/12か月	1回/25か月
2	CYA5mg/kg	10	0回/2か月
3	CYA5mg/kg	7	0回/8か月
4	Col1mg	3	0回/4か月
5	Col1mg	4	0回/5か月
6	Col1mg+CYA1mg/kg +PSL10mg+TA4mg vit inj	1	0回/7か月

1例で投与時反応が見られたが治療継続が可能であり、その他感染症を含む重篤な合併症はみられなかった。

D. 考 察

インフリキシマブによる治療の際には結核を含む感染症に関するスクリーニングが重要である。ベーチェット病においては針反応のためツ反の有

用性は低く、より特異度の高いクオンティフェロン、胸部CTなどを組み合わせて判断する必要がある。

インフリキシマブはコルヒチン、シクロスポリンなど既存治療に比べて眼炎症発作を抑制する効果に優れ、失明に至ることの多いベーチェット病においても切り札的存在になるものと思われる。

E. 結 論

さらなる観察が必要であるが、インフリキシマブはベーチェット病において眼炎症発作抑制に優れ、また、入念なスクリーニング検査、内科医との密接な診療連携により、安全に治療を遂行することが出来ることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ベーチェ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）
岩田 大樹（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

我々はこれまでオステポンチン（osteopontin; OPN）がEAUの重症化を促進することを示して来た。一方、マウス ConA 肝炎モデルでは、NKT細胞由来のOPNが肝炎の重症化を惹起していることが判明しており、NKT細胞欠損・OPN欠損いずれもが肝炎を軽症化する。本年度は、NKT細胞由来のOPNが、EAUにおいても重症化に関連しているか否か、またRNA干渉法を用いてOPN発現阻止を行った場合のEAU治療効果について解析した。NKT細胞欠損マウスでは、EAU惹起のための抗原感作後の血中OPNが、基礎レベル以上には上昇しないことが判明した。しかしながらNKT欠損マウスでEAUはむしろ重症化した。一方small interfering (si) RNAを用いてOPNの発現抑制をした結果、発症日が有意に遅延し、臨床・病理組織スコアともに有意な低下を認めた。感作抗原特異的T細胞増殖反応は有意には抑制されなかったが、培養上清中のIFN- γ 、TNF- α 産生は有意に低下していた。抗体と同様、OPNを標的としたsiRNAの利用も有効であることが示された。ただし、OPN産生源の一つであるNKT細胞を除去することは、治療効果上マイナスであることが判明した。

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、カルシウム結合ドメイン、アスパラギン酸リピートなど、ミネラル化・細胞外マトリックス蛋白等として機能するのみならず、サイトカイン様物質としても機能する多面的な生理活性物質である¹。またOPNは、様々な経路で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ている。

ベーチェ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考えられて来た²。こ

れまで我々は、OPNノックアウトマウス（OPN KO）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M5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報告した³。これらのことは、EAUの重症化にOPNは重要な役割を果たしていることを示している。我々は、同じくTh1病であるConA肝炎においても、OPNは重症化に関連し、NKT細胞由来のOPNが重要であることを明らかにした⁴。今回、EAUにおいてもNKT細胞由来のOPNが重症化に関連しているか否か（目的1）、前回抗体で行なった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 2)。

B. 研究方法

1. EAU の誘導法および siRNA

EAU は 6 週齢の C57BL/6 (B6)、NKT 細胞欠損系の CD1d KO の各♀マウスに、ヒト視細胞間レチノイド結合蛋白質ペプチド (hIRBP₁₋₂₀: GPTHLFQPSLVLDMAKVLLD) 200 μg 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 μg 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、Thureau 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/ホ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³。マウス OPN 特異的 siRNA (OPN-siRNA) による実験治療は B6 マウスを用い、感作 1 日前と感作時に 50 μg/マウス (1 ml リン酸緩衝生理食塩水) を hydrodynamic 法で投与した⁵。対照群にはコントロール配列の siRNA (control-siRNA) を同様に投与した。

2. T 細胞増殖反応と上清のサイトカイン測定⁵

hIRBP₁₋₂₀ 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、30 Gy 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 ³H-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. 血漿 OPN の測定

EAU マウスより感作前も含め、経時的に EDTA 採血した。遠心により得た血漿をサンプルとして、サンドイッチ ELISA を用いて OPN 血中濃度を測定した⁴。

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. EAU における NKT 細胞の役割と OPN

B6、CD1d KO マウス間で基礎レベルに差は認められなかったが、B6 を免疫後に認められる血漿中 OPN 濃度のピーク形成は、CD1d KO マウスでは認められなかった (図 1)。しかし臨床スコアは CD1d KO マウスでより重症 (B6: 2.58 ± 0.26 vs CD1d KO: 3.18 ± 0.11; p < 0.05) であった。

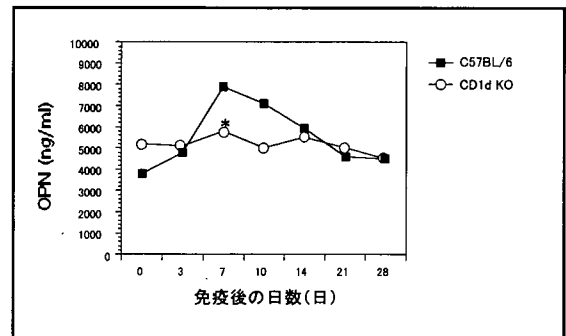


図 1 EAU 誘導後の血漿 OPN 濃度

B6 (■) および CD1d KO (○) マウスに EAU を誘導し、血漿中の OPN 濃度をサンドイッチ ELISA で測定した。

2. 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、control-siRNA 投与群と比較して、ぶどう膜炎の発症が遅延し、ピーク時の臨床スコア・組織病理スコアとも有意に低下した (臨床スコア: 図 2)。

軽症化のメカニズムを明らかにするために、OPN-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。低下傾向はあったものの、OPN-siRNA 投与群では、control-siRNA 群と較べて、増殖反応の有意な変化は認められなかった。一方、培養上清中の IFN-γ、TNF-α 産生量には、control-siRNA 投与群の産生量と比較して、OPN-siRNA 群で有意な低下が認められた。

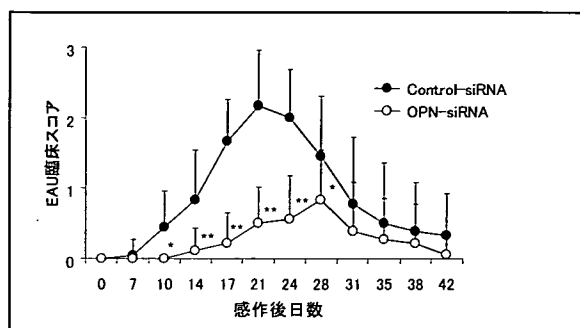


図2 EAU 臨床スコア経時変化
B6マウスにEAUを誘導し、control-siRNA (●)、OPN-siRNA (○)を投与したものの臨床スコア(縦軸)を経時的に観察した(横軸:日)。

D. 考 察

ConA 肝炎の場合、NKT 細胞から産生された OPN, 特にトロンピンにより限定分解されて生じる NH₂側断片(末端に cryptic な配列 SLAYGLR を有する)が、主に $\alpha_9\beta_1$ 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⁴。同様の悪化サイクルがEAUで推定されたが、NKT 細胞自身の除去はむしろ重症化を惹起した。このことは、NKT 細胞がEAUにおいては炎症制御性細胞として機能している可能性を示唆している。CD1d KO マウスからの OPN 産生キネティクスから、感作後の OPN のピークは NKT 細胞から産生される OPN により形成されていると考えられるが、EAUでは他の細胞由来の OPN が重症化により重要と推測される。

一方、抗体治療と同様、RNA 干渉による OPN の発現阻害の有効性が本研究により示された。OPN は、IL-12発現促進・IL-10産生抑制⁶、形質細胞様樹状細胞からの IFN- α 産生など⁷、Th1免疫偏倚に促進的に機能する他、活性化T細胞の生存にプラスに働くことが示されて来た⁸。OPN-siRNA は、OPN の発現を低下させることで、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。

《参考文献》

1. O'Regan A et al. *Int J Exp Pathol.* 2000; 81(6): 373.
2. Caspi RR. *Int Rev Immunol.* 2002; 21(2-3): 197.
3. Kitamura M et al. *J Immunol.* 2007; 178 (10): 6567.
4. Diao H et al. *Immunity.* 2004; 21(4):539.
5. Saito Y et al. *Hum Gene Therapy.* 2007; (in press)
6. Shinohara ML et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (47): 17101.
7. Shinohara ML et al. *Nat Immunol.* 2006; 7(5): 498.
8. Hur EM et al. *Nat Immunol.* 2007; 8(1): 74.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nyambayar D, Iwabuchi K, Hedlund E, Murakawa S, Shirai K, Iwabuchi C, Yanagawa Y, Onoé K: Characterization of NKT-cell hybridomas expressing invariant T-cell antigen receptors. *J Clin Exp Hematop.* 47 (1), 1-8, 2007.
2. Kitamei H, Kitaichi N, Yoshida K, Nakai A, Fujimoto M, Kitamura M, Iwabuchi K, Miyazaki A, Namba K, Ohno S, Onoé K: Association of heat shock protein 70 induction and the amelioration of experimental auto-immune uveoretinitis in mice. *Immunobiol.* 212 (1), 11-18, 2007.
3. Yanagawa Y, Onoé K: Enhanced IL-10 production by TLR4 and TLR2 primed dendritic cells upon TLR restimulation. *J Immunol.* 178 (10), 6173-6180, 2007.
4. Kitamura M, Iwabuchi K, Kitaichi N, Kon S, Kitamei H, Namba K, Yoshida K, Denhardt D, Rittling S, Ohno S, Uede T, Onoé K: Osteopontin aggravates experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *J Immunol.* 178 (10), 6567-72, 2007.
5. Maeda M, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Minami K, Nakamaru Y, Takagi D, Fukuda S, Onoé K: IL-21

- enhances dendritic cell ability to induce interferon- γ production by natural killer T cells. **Immunobiol.** 212 (7), 537-547, 2007.
6. Ono T, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Nonomura K, Onoé K: Glycogen synthase kinase 3 activity during development of bone marrow-derived dendritic cells (DC) essential for the DC function to induce T helper 2 polarization. **Immunology.** 122 (2), 189-198, 2007.
 7. Onoé K, Yanagawa Y, Minami K, Iijima N, Iwabuchi K: Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells. **Immunol Res.** 38 (1-3), 319-32, 2007.
 8. Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Shimada S, Naito M, Sakuragi N, Minakami H, Onoé K: Administration of high-dose intact immunoglobulin has an anti-resorption effect in a mouse model of reproductive failure. **Mol Hum Reprod.** 13(11), 807-14, 2007.
 9. Mizuuchi K, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Namba K, Kitaichi N, Ohno S, Onoé K: H-2D^d-mediated upregulation of IL-4 production by natural killer T cell and dendritic cell interaction. **Immunology.** (in press)
 10. Mishima T, Iwabuchi K, Fujii S, Tanaka S, Ogura H, Watano-Miyata K, Ishimori N, Andoh Y, Nakai Y, Iwabuchi C, Ato M, Kitabatake A, Tsutsui H, Onoé K: Allograft inflammatory factor-1 augments macrophage phagocytic activity and accelerates the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. **Int J Mol Med.** (in press)
 11. Miyazaki Y, Iwabuchi K, Iwata D, Miyazaki A, Kon Y, Niino M, Kikuchi S, Yanagawa Y, van Kaer L, Sasaki H, Onoé K: Effect of western diet on NKT cell function and NKT cell-mediated regulation of Th1 response. **Scand J Immunol.** (in press)
 12. Miyazaki A, Kitaichi N, Ohgami K, Iwata D, Jin X-H, Iwabuchi K, Morohashi T, Ohno S, Onoé K: Anti-inflammatory effect of angiotensin type1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. **Graef Arch Clin Exp Ophthalmol.** (in press)

2. 著書等

1. 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. バイオとナノの融合. II. 新生命科学の応用. 北海道大学 COE 研究成果編集委員会編, 北海道大学出版会, 札幌, 2007. 259-276.
2. 小野江和則: 医科免疫学. 監修・分担執筆, 南江堂, 東京 (印刷中).
3. 小野江和則: 分子細胞生学辞典 (第2版). 分担執筆, 東京化学同人, 東京, (印刷中).
4. 北村 瑞, 小野江和則, 上出利光, 大野重昭: オステオポンチンの自己免疫疾患発症への関与. 臨床免疫・アレルギー科, 47 (3), 285-289, 2007.
5. 水内一臣, 柳川芳毅, 岩渕和也, 南場研一, 小野江和則, 大野重昭: CpG 反応樹状細胞による NKT 細胞からの IL-4 産生誘導. 臨床免疫・アレルギー科, 48 (3), 236-242, 2007.
6. 柳川芳毅, 前田昌己, 小野江和則: IL-21 による樹状細胞機能の修飾. 臨床免疫・アレルギー科, 48 (3), 243-249, 2007.

3. 学会報告

1. 岩渕和也, Nyambayar Dashtsoodol, 笠井道之, 小野江和則: 成熟 NKT 細胞生成に必須の胸腺上皮機能. 第26回日本胸腺研究会, 2007. 2 (於 徳島).
2. 岩渕和也, 上出利光, 小野江和則: マウス実験的ブドウ膜炎 (EAU) におけるオステオポンチン (OPN) の役割. II. 抗 OPN 抗体による治療効果. 第96回日本病理学会総会, 2007. 3 (於 大阪).
3. Mukaigasa K, Maeno M, Taira M, Onoé K, Izutsu Y: Role of Ouro genes in tail degeneration during *Xenopus* meta-morphosis. 第40回日本発生生物学学会大会, 2007. 6 (於 福岡).
4. Izutsu Y, Mukaigasa K, Taira M, Onoé K, Maeno M: Requirement of Ouro proteins as immune antigens for *Xenopus* metamorphic tail regression. 第40回日本発生生物学学会大会, 2007. 6 (於 福岡).
5. 宮崎雄生, 岩渕和也, 深澤俊行, 柳川芳毅, 佐々木秀直, 小野江和則: 多発性硬化症患者における末梢血 CD28⁻CD4⁺T 細胞に関する研究. 第40回北海道病理談話会, 2007. 9 (於 札幌).

6. 小野江和則：特別講演. Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells. 第92回北海道癌談話会, 2007. 9 (於札幌).
 7. Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Onoé K: The mechanism for the anti-resorption effect of administration of high-dose intact immunoglobulin. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007.11 (於東京).
 8. Ono T, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoé K: Glycogen synthase kinase 3 activity during development of bone marrow-derived dendritic cells (DC) essential for the DC function to induce T helper 2 polarization. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007.11 (於東京).
 9. Yanagawa Y, Onoé K: Enhanced IL-10 production by TLR4 and TLR2 primed dendritic cells upon TLR restimulation. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007.11 (於東京).
 10. Diao H, Kon S, Iwabuchi K, Onoé K, Uede T: The role of Osteopontin in the activation and function of natural killer T cells. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007.11 (於東京).
 11. Miyazaki Y, Iwabuchi K, Iwata D, Miyazaki A, Kon Y, Yanagawa Y, Onoé K: Effect of western diet on NKT cell function and NKT cell-mediated regulation of Th1 response. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007.11 (於東京).
 12. Kitaichi N, Kitamura M, Iwabuchi K, Kon S, Namba K, Ueda T, Onoé K, Ohno S: Role of osteopontin in endogenous uveitis and intraocular inflammation. The 1st International Symposium on Uveitis in China, Nov 30th, 2007. (Guangzhou)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

疫学 と Q O L

小児発症ベーチェット病の臨床像に関する国際共同研究

分担研究者 大野 重昭（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
研究協力者 北市 伸義（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
宮崎 晶子（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
岩田 大樹（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）
南場 研一（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）

研究要旨

目的と方法：ベーチェット病は青壮年期に発症するが小児発症例は少なく、これまで散発的に少数例が報告されているだけである。特に我が国では稀な印象がある。今回我々は小児発症ベーチェット病の臨床的特徴を把握するために大規模国際疫学調査を行い、14カ国25の眼科施設から提供された15歳以前発症の135例と16歳以降発症の1,313例の臨床症状を比較検討した。

結果：成人発症者ではヨーロッパ人35%、ペルシャ（イラン）人24%、アラブ人21%、アジア人19%であり、この4人種で全体の99%を占めた。一方、小児発症者ではヨーロッパ人43%、ペルシャ人37%、アラブ人17%、アジア人はわずか2%で小児ベーチェット病の発症率は人種により大きく異なっていた（ $P < 0.01$ ）。小児発症者の93%は少なくとも片眼は最終視力が0.1以上であり、成人発症者より良好であった（ $P < 0.05$ ）。小児発症者では外陰部潰瘍の出現は38.7%で成人発症者より有意に低頻度であった（ $P < 0.01$ ）。

まとめ：大規模国際疫学調査を実施し、小児発症と成人発症ベーチェット病の臨床像を比較検討した。人種により小児ベーチェット病の発症率は異なり、アジア人では発症頻度がきわめて低かった。小児発症者では視力予後は比較的良好だが外陰部潰瘍は少なかった。

A. 研究目的

我が国では最近、ベーチェット病新規発症者数の減少と発症年齢の高齢化、治療の進歩による視力予後の改善が報告されている。しかし、小児発症ベーチェット病の臨床像に関して、眼病変に注目した大規模国際疫学調査はこれまでに行われたことがない。また、地域・民族により小児のベーチェット病の発症率や臨床像には特徴がある可能性がある。そこで今回我々は世界各地の眼科センターと協力して世界規模のベーチェット病眼病変の臨床像を調査・検討した。

B. 研究方法

同一の調査用紙を用いて性別、発症時年齢、眼外症状、最終受診時視力等について国際疫学調査

を行った。調査は世界132カ所のぶどう膜炎専門外来を有する眼科センターに依頼し、臨床データを得た。

C. 研究結果

ドイツ、イギリス、ポルトガル、イタリア、ギリシャ、トルコ、モロッコ、チュニジア、ヨルダン、イラン、サウジアラビア、インド、オーストラリア、日本の14カ国25施設から1,465人分の臨床データを得た。平均経過観察期間は10.26（SD 8.43）年であった。男性68.3%、女性31.7%と男女比は2:1で男性が多かった。平均発症年齢は27.4（SD 10.38）歳であった。発症年齢は日本では34歳であったが他国では全て20歳代後半であった。

そのうち発症時期が判明しているのは1,448例であり、発症時15歳以下は135例、16歳以上は1,313

例. 全体に占める小児発症者の割合は9%であった。

民族別では成人発症者ではヨーロッパ系白人が35%、次いでペルシャ人24%、アラブ人21%、アジア人19%であった。小児発症者ではヨーロッパ系白人が43%を占め、次いでペルシャ人が37%と多かった。アラブ人は17%で、アジア人はわずか2%であった。小児発症と成人発症のベーチェット病はその発症に大きな民族差がみられた ($P < 0.01$)。最終受診時に両眼ともに矯正視力が0.1未満となっていたのは成人では14%、小児発症者では7%であり、小児発症者は成人発症者より有意に視力予後が良好であった ($P < 0.05$)。4主症状では今回全例が眼症状を有しており、また口腔内アフタ性潰瘍と皮膚症状の発現率には差がなかった。しかし外陰部潰瘍は成人発症者では63.5%にみられたにもかかわらず、小児発症者ではわずか38.7%であった ($P < 0.01$)。

D. E. 考察と結論

眼病変に焦点をあてた過去最大規模の国際調査をおこない、小児発症者と成人発症者の臨床像を比較検討できた。今回の調査でアジア人では眼症状を有する小児発症ベーチェット病患者はきわめて少ないことが明らかになった。小児発症者は成

人発症者より視力予後は良好であったが、残りの人生が長いと視力予後は引き続き調査が必要である。また、4主症状のうち外陰部潰瘍の発現率が低いことも明らかになった。ぶどう膜炎を有する小児発症ベーチェット病患者は我が国を含めたアジア人では稀であることが明らかになり、したがってこれほど多数の小児発症ベーチェット病患者の臨床データを我が国で蓄積できたことは貴重である。国・地域によりベーチェット病眼病変の臨床像は異なり、引き続きデータの解析を進める必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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 黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）

稲葉 裕（順天堂大学医学部衛生学）

研究要旨

介入研究や長期的な観察研究において、疾患特異的な QOL 指標による評価は重要と考えられる。その一方、国内で使用可能なベーチェット病患者のための尺度は報告されていない。そこで、英国で開発されたベーチェット病の疾患特異的 QOL 尺度である BD QoL の日本語版作成を目的に、新たな研究を開始した。平成19年1月に BD QoL の原作者から日本語版作成の許可を得て、開発に着手した。今年度は順翻訳、暫定版作成を経て、パイロット・スタディを実施した。今後、妥当性検証のための本調査を実施する予定である。

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。

以上の背景から、筆者らは平成15年からベーチェット病患者の口腔状態や口腔保健行動と QOL の関連について調査研究を進めてきた。これらの検討において、General Health Questionnaire (GHQ) や SF-8, General Oral Health Assessment Index (GOHAI) を用いて QOL 評価をおこなってきた。

上記の指標は国際的に広く使用されている包括的な QOL 指標であり、他の疾患患者や健常集団との比較が容易という長所を持つ。その一方、QOL 研究を展開していく上で、介入研究や長期

的な観察研究では疾患特異的な指標の使用も必要と考えられる。しかしながら、これまで国内で使用可能な QOL 尺度の開発報告は認められていない。

そこで、今回、英国で開発されたベーチェット病の疾患特異的 QOL 尺度である BD QoL の日本語版作成を目的に、新たな研究を開始した。

B. 研究方法

平成19年1月、BD QoL の原作者から日本語版作成の許可を得て質問紙を入手した。Beaton ら (Spine 2000; 24: 3186-3191.) の方法に従って日本語版開発を進めることとし、開発に着手した (図1)。

最初に、複数の翻訳者が別々に質問紙を順翻訳した。翻訳された候補を持ち寄り、訳の相違点について議論しながら訳をひとつにまとめ、暫定版尺度を作成した。さらに、暫定版尺度を用いたパイロット・スタディを実施し、内容を再検討した。

(倫理面への配慮)

パイロット・スタディの質問紙は無記名式とし、連結不可能匿名化データとして解析をおこなった。

C. 研究結果

平成19年7月、ベーチェット病患者19名を対象

にパイロット・スタディを実施した。40歳代から70歳代の男女で、内訳は男性10名、女性4名、不明5名であった。

BD QoLは2択式の30項目からなる尺度である。それぞれの項目の合計点(0-30)がスコアとなり、スコアが高いほどQOLが低いと評価される。今回の対象者においてスコアは0から28までに広く分布した(図2)。中央値は7、平均値±標準偏差は 8.2 ± 8.3 であった。

項目分析では、各項目の欠損値率は5%未満で、欠損値の認められた項目は2項目であった。信頼性分析においてクロンバックの α 係数は0.95であった。基準関連妥当性の検討では、主観的健康観とスコアの間には統計学的に有意な関連が示された($P=0.01$)。

D. 考 察

BD QoLは、2002年に英国のリーズ大学リハビリテーション科で開発されたベーチェット病患者に特異的なQOL尺度である(Gilworth G et al. *J Rheumatol* 2004; 31: 931-7.)。大学ホームページには尺度に関する情報が提供されている。(http://home2.btconnect.com/PsyLab_at_Leeds/scales.htm)。

原作版は英語で作成されており、質問項目はA4版2ページの分量となっている。“True”あるいは“Not True”の2択式であり、パイロット・スタディの結果を考慮すると回答は比較的たやすく、信頼性も高いと考えられた。日本語版は自記式質問紙として開発を進めているが、視覚障害のある患者に対するインタビュー版作成も今後の検

討課題となるだろう。

BD QoLの原作者らは他国語版の開発を推奨しており、韓国ではAjou UniversityのLeeらが韓国語版開発に着手している。BD QoL日本語版は、国内の研究のみでなく、将来の国際共同研究のツールとしても活用できるものと期待される。

今後は、妥当性検証のための本調査を実施し、原作者とやり取りをしながら日本語版完成に向けて更に検討を進める予定である。

E. 結 論

英国で開発されたベーチェット病の疾患特異的なQOL尺度であるBD QoLの日本語版開発に着手した。今年度は、原作者から開発の許可を得て、順翻訳、暫定版作成、パイロット・スタディを実施した。来年度は妥当性検証のための本調査をおこなう予定である。

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

なし

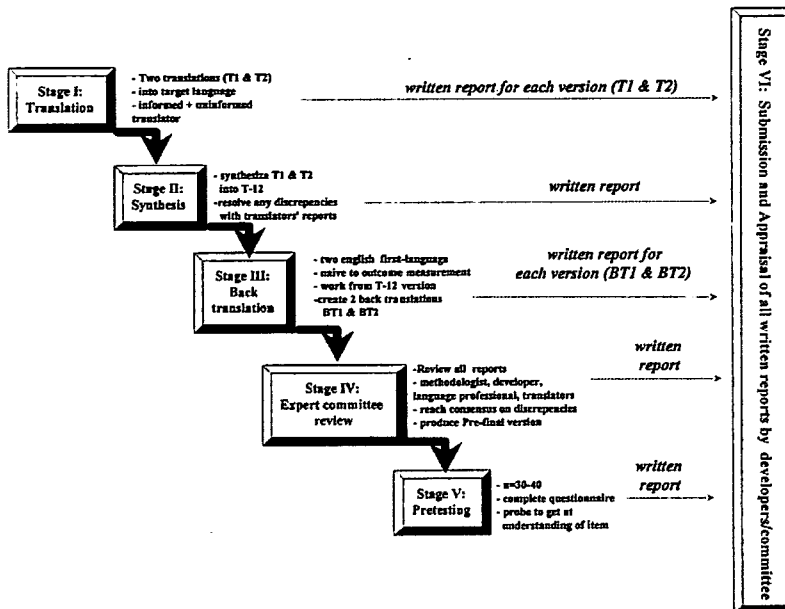


図1 BD QoL 日本語版開発過程 (Spine 2000; 24: 3186-3191. Figure 1より転載)

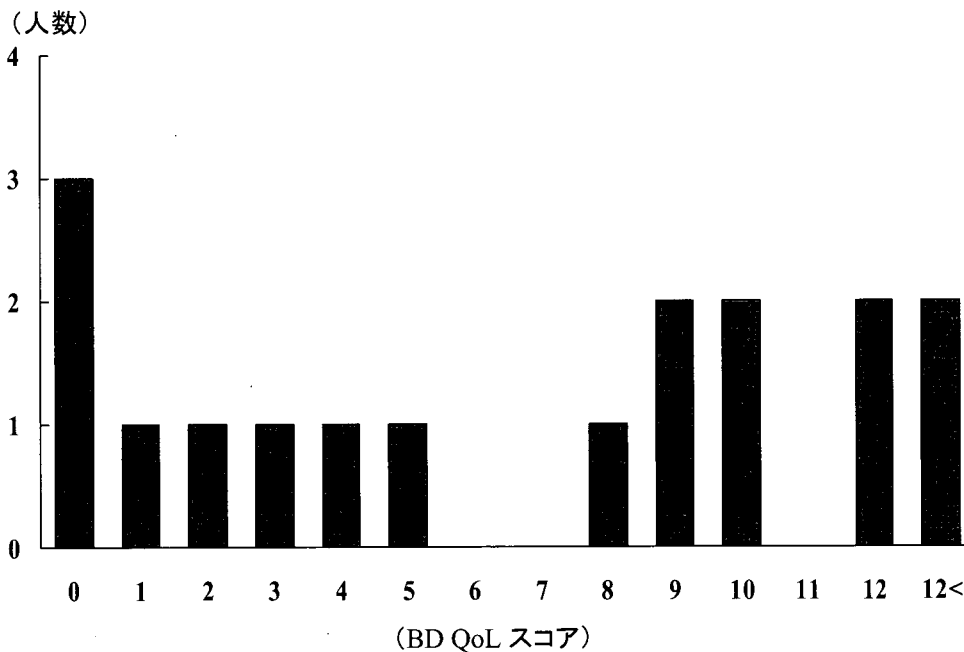


図2 パイロット・スタディにおける BD QoL 日本語版のスコア分布

ベーチェット病の QOL 追跡調査結果

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 (国立長寿医療センター病院)
金子 史男 (福島医科大学医学部皮膚科)
西部 明子 (福島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

ベーチェット病患者の QOL をフォローアップし、影響する因子を分析することを目的とする。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と患者に本調査への参加を呼びかけ、同意の得られた対象者について実施したもので、ベーチェット病に関する研究班と共同で行った。QOL 調査票は SF-36v2 を用いた。この調査票は「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。ベースライン調査は2003年11月に開始、フォローアップ調査は2006年5～6月に開始、同年12月までに回収された調査票のうちリンケージできた172例を分析対象とした。今回フォローアップ調査の各尺度のスコアを50点以上と未満に分け、多重ロジスティックモデルを用いて性と年齢を調整した上でどのような症状が QOL スコアに関連しているか分析した。重症度や各症状についてはフォローアップ時とベースライン時のものを分析した。ベースライン時とフォローアップ時の各スコアの平均値には差は認められなかった。多重ロジスティックモデルの結果、ベーチェット病患者の QOL は比較的最近の症状だけでなく、ベースライン時の症状や治療とも関連していた。また全尺度に影響している要因や、ある尺度にのみ関連している要因もあり、これまでの知見等を参考にせて引き続き検討する予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病患者の QOL をフォローアップし、影響する因子を分析することを目的とする。

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したもので、ベーチェット病に関する研究班 (主任研究者: 金子史男) と共同で行った。QOL ベースライン調査は2003年11月に開始し、回収された担当医記載の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。

QOL 調査票は SF-36v2 を用いた。健康関連 QOL 尺度として用いられている SF-36 v2¹⁾ 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⁾。

ベースライン調査結果は昨年度、一昨年度に QOL と重症度、年齢、薬剤投与後の症状、主症

状の有無，罹病期間，合併症の有無，病型，最近1ヶ月間の活動性や治療内容との関連を分析し，その結果を報告した。

フォローアップ調査は2006年5～6月に316人の患者と医療機関82施設担当医を対象に開始した。対象患者には依頼状，QOL調査票（SF-36v2），ベースラインデータの分析結果，返信用封筒一式，担当医には依頼状，臨床症状に関する調査票，同意書のコピー，ベースラインデータの分析結果，返信用封筒一式を送付した。同年12月までに患者214件（67.7%），担当医233件（73.7%）から回収され，172例（54.4%）がリンケージできた。

まず追跡例と追跡できなかった例が異なる特徴を有していないか確認した。次にフォローアップ調査の各尺度のスコアを50点以上と未満に分け，多重ロジスティックモデルを用いて性と年齢を調整した上で重症度やどのような症状がQOLスコアに関連しているか分析した。重症度や各症状についてはフォローアップ時のみでなく，ベースライン時のものも分析した。

C. D. 研究結果と考察

1. 追跡群（172例）と非追跡群（189例）に差が認められたのは重症度で，追跡群に軽症の割合が高く，非追跡群では中等度の割合が高かった。しかし，追跡群は軽症の割合が高いものの「1年前と比べて病状がやや良い」と回答した人の割合が低く，「1年前より良くない」と回答した割合が高かった。QOL平均スコアは7尺度で追跡群の方がやや低かったが有意差は認められなかった。追跡群は重症度については軽症の割合が高いものの，病状は良くないと感じているという特徴を有する。また有意ではなかったが追跡群は眼科受診者の割合が低かった。本調査は自記式の質問票を用いているため，眼症状を有する対象者の協力を得ることが難しかったと思われる。

図1にベースライン調査時とフォローアップ調査時の各尺度のスコアを示す。2回の調査でスコアに差は認められなかった。図2に2006年のフォローアップ調査時に国民標準値の50点以上だった人とそれ未満だった人の割合を示す。50点以上の割合は全尺度でベースライン時より僅かに少なく

なっていたが大きな変化は認められなかった。

2. 表1～表8に多重ロジスティックモデルを用いて，性と年齢を調整し，フォローアップ時の各尺度低スコアに対する要因（フォローアップ時の症状，ベースライン時の症状）のオッズ比と95%信頼区間を有意差のあった項目を中心に示す。

フォローアップ調査の身体機能（PF）尺度低スコアに最も関連していたのは（表1）ベースライン時の「関節の痛み（重）」でオッズ比16.27（95% CI: 1.55-171.34）であった。次に同じく「消化器症状（重）」14.78（95% CI: 1.34-162.75），フォローアップ時の「1ヶ月の経過（悪）」12.57（95% CI: 1.61-98.02）等であった。フォローアップ時，ベースライン時の要因で共通していたのは「脳や神経の症状（重）」，「関節の痛み（重）」，「血管の炎症（重）」，「特殊型有り」，「経口ステロイド治療有り」であった。フォローアップ時の要因と関連していたのは「重症度（重）」「病型（完全型）」，ベースライン時の症状と関連していたのは「消化器症状（重）」「中枢神経症状有り」「皮膚の症状（重）」であった。

身体的役割機能（RP）尺度低スコアに最も関連していたのは（表2）ベースライン時の「1年前より悪化」オッズ比7.24（95% CI: 1.81-28.99），同じく「関節の痛み（重）」6.92（95% CI: 2.10-22.78），重症度（重）6.31（95% CI: 1.18-31.08）であった。ベースライン，フォローアップ時の要因で共通していたのは重症度のみで，フォローアップ時の要因と関連していたのは「眼症状（重）」，「ステロイド局所療法」，「シクロスポリン治療」，「胃や腸の症状（重）」，ベースライン時の要因と関連していたのは「1年前より悪化」，「関節の痛み」「皮膚の症状」「脳や神経の症状」「1ヶ月間の経過」「口腔内アフタ」であった。

身体の痛み（BP）尺度低スコアに最も関連していたのは（表3）ベースライン時の患者記載「関節の痛み（重）」オッズ比20.21（95% CI: 4.31-94.73），次にフォローアップ時の「1年前より悪化」11.14（95% CI: 2.15-57.77），ベースライン時の「血管の炎症（重）」8.16（95% CI: 1.81-36.74）であった。ベースライン，フォローアップ時の要因で共通していたのは「関節の痛み」，「皮膚の症状」で，フォ

ローアップ時の要因と関連していたのは「1年前より悪化」「口の中の症状」「外陰部潰瘍」「口腔内アフタ」、ベースライン時の要因と関連していたのは「血管の炎症」「脳や神経の症状」「胃や腸の症状」「ステロイド局所療法」であった。

全体的健康感 (GH) 尺度スコアに最も関連していたのは (表4) フォローアップ時の「皮膚の症状」オッズ比9.01 (95% CI: 1.12-72.69), 次に同じく「血管の炎症」8.94 (95% CI: 1.13-70.85), 活動期8.86 (95% CI: 1.13-69.36) 等であった。ベースライン, フォローアップ時の要因で共通していたのは「皮膚の症状」, 「関節の痛み」, 「胃や腸の症状」, フォローアップ時の要因と関連していたのは「血管の炎症」「活動期」ベースライン時の「口腔内アフタ」であった。

活力 (VT) 低スコアに最も関連していたのは (表5) フォローアップ時の「1年前より悪化」オッズ比12.53 (95% CI: 2.46-63.80), 「1ヶ月間の経過」8.59 (95% CI: 1.82-40.34), ベースライン時の「胃や腸の症状 (重)」等であった。フォローアップ時, ベースライン時の要因で共通していたのは「胃や腸の症状」, 「関節の痛み」, 「眼の症状」であった。フォローアップ時の要因と関連していたのは「1年前より悪化」, 「1ヶ月間の経過」, 「脳や神経の症状 (重)」, 「血管の炎症」, 「重症度」, ベースライン時の要因と関連していたのは「シクロスポリン治療」「皮膚の症状」であった。

社会生活機能 (SF) 尺度スコアに最も関連していたのは (表6) ベースライン時の「関節炎 (重)」オッズ比10.05 (95% CI: 1.26-80.16), 「1ヶ月間の経過 (悪化)」6.91 (95% CI: 1.88-25.38), 「胃や腸の症状」6.41 (95% CI: 1.76-23.38), ベースライン, フォローアップ時に共通していた要因は「胃や腸の症状」, 「皮膚の症状」, 「関節の痛み」, フォローアップ時の要因と関連していたのは「1年前より悪化」「血管の炎症」「ステロイド局所療法」「口の中の症状」であった。

精神的日常役割機能 (SF) 尺度低スコアに最も関連していたのは (表7) ベースライン時の「1ヶ月間の経過 (悪化)」オッズ比6.40 (95% CI: 1.67-24.57), フォローアップ時のステロイド局所療法4.67 (95% CI: 1.82-12.49) 等であった。ベースライン, フォローアップ時に共通していた

要因は「1年前より悪化」と「眼の症状」であった。ベースライン時の要因と関連していたのは「関節の痛み」「活動性」「皮膚の症状」であった。

心の健康 (MH) 尺度低スコアに最も関連していたのは (表8) フォローアップ時の「1年前より悪化」オッズ比16.53 (95% CI: 1.54-13.25), ベースライン時の「1年前より悪化」, 「1ヶ月間の経過 (悪化)」などであった。フォローアップ時, ベースライン時に共通していた要因は「眼の症状」, 「関節の痛み」であった。フォローアップ時の要因と関連していたのは「脳や神経の症状」「胃や腸の症状」「ステロイド局所療法」, ベースライン時の「1ヶ月間の経過」「皮膚の症状」であった。

ベーチェット病患者のQOLは比較的最近の症状に影響されていると考えていたが, ベースライン時の症状や治療とも関連していた。また, 全尺度に影響している要因や, ある尺度にのみ関連している要因もあり, これまでの知見等と合わせて引き続き検討する予定である。

E. 結 論

ベーチェット病患者のQOLをフォローアップし, 影響する因子を分析することを目的とする。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と患者に本調査への参加を呼びかけ, 同意の得られた対象者について実施したものである。QOL調査票はSF-36v2を用いた。ベースライン調査は2003年11月に開始, フォローアップ調査は2006年5~6月に開始, 回収された調査票のうちリンケージできた172例 (54.4%) を分析対象とした。

フォローアップ調査の各尺度のスコアを50点以上と未満に分け, 多重ロジスティックモデルを用いて性と年齢を調整した上でどのような症状がQOLスコアに関連しているか分析した。重症度や各症状についてはフォローアップ時とベースライン時のものを用い, 多重ロジスティックモデルの結果を全尺度について示した。

謝 辞

本研究は高橋奈津子先生，福原俊一先生，鈴鴨よしみ先生（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. 編著 福原俊一，鈴鴨よしみ. 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

なし

2. 学会発表

1. 黒沢美智子，稲葉裕，金子史男，永井正規. 臨床調査個人票データベースを用いたペーチェット病の予後の検討（第77回日本衛生学会総会講演集，p699,2007）
2. 黒沢美智子，稲葉裕，玉腰暁子，金子史男，西部明子，川上佳男，川村孝. ペーチェット病の QOL フォローアップ調査（第66回日本公衆衛生学会総会抄録集，p398，2007）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

図1 フォローアップ対象者の SF-36国民標準値に基づくスコア（172例）

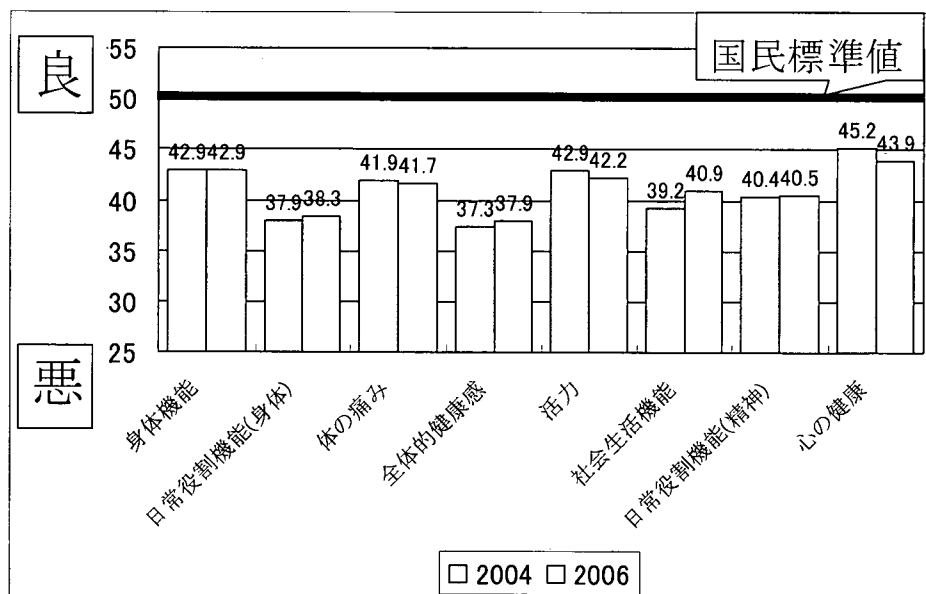


図2 2006年 QOL スコアを国民標準値で分けた場合の尺度別割合

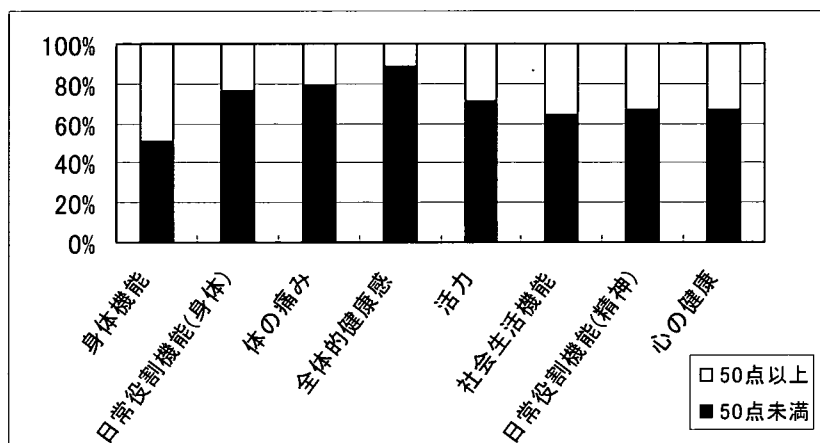


表1 多重ロジスティックモデルによる追跡時の身体機能スコア（低）に関連していた項目とオッズ比, 95% CI (性・年齢を調整)

フォローアップ時の症状	オッズ比(95%CI)	ベースライン時の症状	オッズ比(95%CI)
1ヶ月の経過(悪化)	12.57 (1.61-98.02)	関節の痛み(重)	16.27 (1.55- 171.34)
脳や神経の症状 (重)	10.72 (2.20-52.15)	消化器症状(重)	14.78 (1.34- 162.75)
関節の痛み(重)	4.89 (1.99-12.02)	脳や神経の症状(重)	7.82 (1.60- 38.13)
重症度(重)	3.79 (1.28-11.22)	中枢神経症状有り	6.84 (1.63- 28.75)
血管の炎症 (重)	3.60 (1.14-11.38)	血管の炎症(重)	4.04 (1.16- 14.14)
特殊型有り	2.94 (1.07- 8.04)	特殊型有り	3.78 (1.30- 163.75)
病型(完全型)	2.55 (1.04- 6.28)	皮膚の症状(重)	3.56 (1.39- 9.12)
経口ステロイド治療有り	2.15 (1.04- 4.44)	経口ステロイド治療有り	2.13 (1.05- 4.31)

表2 多重ロジスティックモデルによる追跡時の身体的役割機能スコア（低）に関連していた項目とオッズ比, 95% CI (性・年齢を調整)

フォローアップ時の症状	オッズ比(95%CI)	ベースライン時の症状	オッズ比(95%CI)
重症度(重)	6.31 (1.51-26.29)	1年前より悪化	7.24 (1.81-28.99)
眼症状(重)	5.88 (1.85-18.71)	関節の痛み(重)	6.92 (2.10-22.78)
ステロイド局所療法有り	4.44 (1.44-13.73)	重症度(重)	6.31 (1.18-31.08)
シクロスポリン治療有り	3.81 (1.12-12.93)	皮膚の症状(重)	4.14 (1.43-12.04)
胃や腸の症状(重)	2.61 (1.14- 5.97)	脳や神経の症状(重)	3.90 (1.26-12.05)
		1ヶ月間の経過(悪化)	3.21 (1.34- 7.67)
		口腔内アフタ(重)	8.03 (0.99-65.40)

表3 多重ロジスティックモデルによる追跡時の身体の痛みスコア（低）に関連していた項目とオッズ比, 95% CI（性・年齢調整）

フォローアップ時の症状	オッズ比(95%CI)	ベースライン時の症状	オッズ比(95%CI)
1年前より悪化	11.14 (2.15-57.77)	関節の痛み(重):患者記載	20.21 (4.31-94.73)
皮膚の症状(重)	7.40 (2.03-26.97)	血管の炎症(重)	8.16 (1.81-36.74)
口の中の症状：患者記載	7.06 (2.36-21.08)	関節炎(重): 医師記載	7.67 (2.19-26.80)
外陰部潰瘍(重)	6.03 (1.35-26.98)	皮膚の症状(重)	4.83 (2.13-10.97)
口腔内アフタ(重):医師記載	5.57 (1.17-26.62)	脳や神経の症状(重)	4.37 (1.24-15.46)
関節の痛み(重)	5.23 (2.27-12.06)	結節性紅斑様皮疹以外の	
結節性紅斑様皮疹以外の		皮膚の症状	3.13 (1.14- 8.60)
皮膚の症状(重)	3.56 (1.19-10.69)	胃や腸の症状(重)	2.75 (1.14- 6.64)
		ステロイド局所療法	0.39 (0.17- 0.92)

表4 多重ロジスティックモデルによる追跡時の全体的健康感スコア（低）に関連していた項目とオッズ比, 95% CI（性・年齢調整）

フォローアップ時の症状	オッズ比(95%CI)	ベースライン時の症状	オッズ比(95%CI)
皮膚の症状(重)	9.01 (1.12-72.69)	胃や腸の症状(重)	6.91(1.52-31.48)
血管の炎症(重)	8.94 (1.13-70.85)	皮膚の症状(重)	6.21(2.16-17.81)
活動期	8.86 (1.13-69.36)	関節の痛み(重)	4.04(1.00-16.32)
関節の痛み(重)	7.75 (2.47-24.39)	口腔内アフタ(重)	3.52(1.28- 9.67)
胃や腸の症状(重)	4.47 (1.22-16.34)		

表5 多重ロジスティックモデルによる追跡時の活力スコア（低）に関連していた項目とオッズ比, 95% CI（性・年齢調整）

フォローアップ時の症状	オッズ比(95%CI)	ベースライン時の症状	オッズ比(95%CI)
1年前より悪化	12.53 (2.46-63.80)	胃や腸の症状(重)	7.01 (1.53-32.05)
1ヶ月間の経過(悪化)	8.59 (1.82-40.34)	関節の痛み(重)	4.35 (1.73-10.97)
脳や神経の症状(重)	5.78 (1.23-27.06)	シクロスポリン治療	3.84 (1.18-12.49)
関節の痛み(重)	4.49 (1.79-11.27)	眼の症状(重)	3.66 (1.21-11.04)
血管の炎症(重)	3.77 (1.03-13.82)	皮膚の症状(重)	2.42 (1.09- 5.47)
重症度 (重)	3.50 (1.11-11.07)		
眼の症状(重)	3.10 (1.29- 7.48)		
胃や腸の症状(重)	2.47 (0.83- 7.42)		