

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

ベーチェット病の症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大医学部衛生学
共同研究者 稲葉 裕 実践女子大学生生活科学部
石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学

研究要旨

ベーチェット病患者の実態を確認することを目的に医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票のデータベースを用いて分析を行った。臨床調査個人票データは厚労省に利用申請を行い入手した。症状の有無が確認できる新規申請データの内、入力数の最も多かった H17 年のデータ 829 例を用いて、ベーチェット病の 4 主症状、全 16 通りの症状出現頻度分布と各パターン別に特殊型ベーチェット（腸管型、血管型、神経型）の分布を確認した。症状の組み合わせで最も多かったのは、「眼症状がなく口腔内アフタ性潰瘍＋皮膚症状＋外陰部潰瘍」316 例（38.1%）であった。特殊型ベーチェットは 149 例（18%）で、そのうち腸管型は 83 例（55.7%）、血管型 24 例（16.1%）、神経型 37 例（24.8%）、不明 5 例（3.4%）であった。今後は 16 通りの組合せ別に内的遺伝素因とされる HLA-B51 の陽性割合、検査値や治療法、どのような副症状を伴うのかについて検討する。

A. 研究目的

ベーチェット病の病状は眼、皮膚、消化器、神経症状、血管病変、関節炎と多様で、複数の診療科に通院している患者も多い。ベーチェット病の診断基準は口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍の 4 つの主症状が出現したものを「完全型ベーチェット」、1～3 の主症状と 2 つの副症状が出現した場合を「不全型ベーチェット」としている。その他の病型として比較的重症とされる特殊型（腸管、血管、神経）ベーチェットがある。現在ベーチェット病研究班では診療ガイドラインの作成に取り組んでいるが、患者の実態を確認することが重要である。そこで、医療費の受給申請時に提出される臨床調査個

人票データを用いて、症状の組み合わせ別に出現頻度を確認することとした。

B. 研究方法

厚労省にベーチェット病の臨床調査個人票データの利用申請を行い、入手した。症状についての詳細な情報は新規の臨床調査個人票に記載されているので新規申請者データベースを用いて分析した。ベーチェット病には 4 つの主症状と、5 つの副症状があるが、ここではまず 4 症状、16 通りの症状出現頻度分布と特殊型ベーチェット 3 型（腸管型、血管型、神経型）の分布を確認した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することは

きない。

C. D. 研究結果と考察

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 に各年の入力率を示す。H15 年度データは 11049 件で、受給者の 66.4%、H16 年データは 67.0%、H17 データは 56.6%、H18 年データは 52.8% が入力されていた。このうち、新規入力数が最も高かった平成 17 年の 829 例を分析対象とした。

表 2 に 4 症状 16 通りの症状の組み合わせ別出現パターンを示す。表中の○は症状あり、×は症状なし、または不明である。各症状の組み合わせ別人数に含まれる特殊型ベーチェット 3 型の人数を表 1 の右側に示す。4 つの主症状が揃う「完全型ベーチェット」は 114 例(13.8%)であった。H17 年の更新データでは完全型ベーチェットの割合は 27.4% で、新規では完全型は少ない。H17 年全体では完全型の割合は 26.5% であった。症状の組み合わせで最も多かったのは組み合わせ No.3、眼症状がなく口腔内アフタ性潰瘍 + 皮膚症状 + 外陰部潰瘍が出現する 316 例(38.1%)であった。出現頻度が少なかったのは皮膚症状のみ、外陰部潰瘍のみ、眼症状 + 外陰部潰瘍、等のパターンであった。

全体で特殊型ベーチェットは 149 例 / 829 例(18%)に出現していた。特殊型 149 例のうち、腸管型が最も多く 83 例、特殊型の中では 55.7%、血管型 24 例(16.1%)、神経型 37 例(24.8%)、不明は 5 例(3.4%)であった。完全型や不全型にも特殊型は出現していた。

今後は症状の組合せ別に内的遺伝素因とされる HLA-B51 の陽性割合、検査値や治療法、どのような副症状を伴うのかについて検討する。

E. 結論

臨床調査個人票のデータベースを用いて、患者の実態を確認することを目的に分析を行った。厚労省より入手した臨床調査個人票データのうち、入力数が最も多かった H17 年新規申請者データ 829 例を用いて、ベーチェット病の 4 主症状、16 通りの症状出現頻度と特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の分布を確認した。症状の組み合わせで最も多かったのは、「眼症状がなく口腔内アフタ性潰瘍 + 皮膚症状 + 外陰部潰瘍」316 例(38.1%)であった。特殊型ベーチェットは 149 例(18%)で、そのうち腸管型 83 例(55.7%)、血管型 24 例(16.1%)、神経型 37 例(24.8%)、不明 5 例(3.4%)であった。今後、16 通りの症状組合せ別に HLA-B51 の陽性割合、検査値や治療法、どのような副症状を伴うのかについて検討する。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. なし
2. 学会発表
ベーチェット病の症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布. 黒沢美智子、稲葉 裕、永井正規. 第 19 回日本疫学会総会, H21 年 1 月金沢.

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

表1 ベーチェット病のH13-19年度全国分臨床調査個人票入力状況

年度	データ数(入力率)			受給者数
	新規	更新	計	
H13 (2001)	134	446	580 (3.3%)	17,578
H14 (2002)	447	2,087	2,534 (15.1%)	16,834
H15 (2003)	370 (旧 53)	10,614 (旧 12)	11,049 (66.4%)	16,632
H16 (2004)	660	10,338	10,998 (67.0%)	16,417
H17 (2005)	829	8,587	9,416 (56.6%)	16,627
H18 (2006)	701	8,077	8,778 (52.8%)	16,638
H19 (2007)	542	6,706	7,248 (42.8%)	16,926

表2 H17年ベーチェット病新規受給申請者の4主症状の出現パターンと特殊型ベーチェット病の分布

組合せ	口腔内アフタ性潰瘍	皮膚症状	眼症状	外陰部潰瘍	人数	特殊型ベーチェット			
						腸管型	血管型	神経型	不明
1(完全型)	○	○	○	○	114	3	1	3	0
2	○	○	○	×	122	1	2	2	0
3	○	○	×	○	316	27	10	9	1
4	○	○	×	×	84	11	5	6	2
5	○	×	○	○	23	1	0	0	0
6	○	×	○	×	27	4	0	2	0
7	○	×	×	○	30	5	2	1	0
8	○	×	×	×	27	15	0	6	0
9	×	○	○	○	8	1	0	0	0
10	×	○	○	×	12	2	0	0	0
11	×	○	×	○	5	0	0	1	0
12	×	×	○	○	1	0	0	0	0
13	×	×	×	○	1	0	0	0	0
14	×	×	○	×	23	1	3	3	1
15	×	○	×	×	4	1	0	0	0
16	×	×	×	×	32	11	1	4	1
					計	83	24	37	5

注) ○は症状有り、×は症状なしまたは不明。

パーチェット病患者の口腔保健と QOL に関する研究：口腔状態に関する臨床的検討

研究分担者 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）

共同研究者 内藤 徹（福岡歯科大学総合歯科学講座）

稲垣幸司（愛知学院大学短期大学部歯科衛生学科）

山本弦太（愛知学院大学歯学部歯周病学講座）

坂野雅洋（愛知学院大学歯学部歯周病学講座）

夫馬大介（愛知学院大学歯学部歯周病学講座）

曾我部（島） 麻子（愛知学院大学歯学部歯周病学講座）

畔地美紀（大垣女子短期大学歯科衛生科）

研究要旨

歯周組織の精密検査や唾液検査を含めた口腔内検査を実施し、パーチェット病患者の口腔状態について臨床的検討を行った。研究参加に同意が得られた患者 18 名（男性 10 名、女性 8 名）を調査対象とした。全顎 1 歯 6 点計測の歯周検査を含む口腔内検査と唾液採取を行い、生活習慣や病歴等の情報は質問票を用いて収集した。対象者の平均年齢は 51 ± 15 歳（25-72 歳）であった。パーチェット病診断後の平均年数は 14 ± 11 年、Stage 分類は Stage I 5 名、II 4 名、III 1 名、IV 2 名、V 2 名、その他 4 名であった。過去 1 年間の口内炎発症が 10 回を超えた者は全体の 39% を占めていた。未処置歯を持つ者の割合は 22%（4 名）で、そのうちの半数が 8 歯以上の未処置歯を有していた。平成 17 年度歯科疾患実態調査結果との比較で、30 歳代を除く各年代の患者男性に 1 人平均 DMF 歯数がより多く認められた。対象者全員にプロービング時の歯肉出血が認められ、一口腔内の歯肉出血部位率は $33 \pm 23\%$ であった。全体の 94%（17 名）が 4mm 以上の歯周ポケットを持つ歯を、56%（10 名）が 5mm 以上のアタッチメント・ロスを持つ歯を 1 歯以上有していた。唾液の細菌学的検討において、菌数や菌比率に特徴的な所見は認められなかった。以上の結果から、パーチェット病患者のう蝕や歯周病の有病割合が一般集団より高い可能性が示唆された。今後、研究対象者数を増やしてさらに検討を進める予定である。

A. 研究目的

パーチェット病の病因はいまだに確定しておらず、自己由来及びあるいは細菌微生物、とくに口腔内 *Streptococcus sanguinis* 由来の熱ショック蛋白による免疫異常とのかかわりも指摘されている。これまで疾患と口腔内細菌の関連について分子生物学的な検討は

進められてきているものの、口腔状態を含めた臨床疫学的な研究報告はほとんど認められていない。

そこで今回、パーチェット病患者の口腔状態を詳細に把握するため、歯周組織の精密検査や唾液検査を含めた口腔内検査を実施した。

B. 研究方法

パーチェット病友の会愛知県支部の医療講演会・歯科検診（2008年5月11日、名古屋市）に参加したパーチェット病患者を対象に横断調査を実施した。

研究参加の同意が得られた者に対して、サリバチェック唾液採取セット（GC社）を使用した刺激唾液5mlの採取、自記式質問票の配布・回収、全顎1歯6点計測の歯周検査を含む口腔内検査を行った。口腔内検査は4名の歯周病専門医が担当し、事前に検査のキャリブレーションを行った。

質問票はパーチェット病の病状や病歴、口腔保健行動や意識、喫煙、飲酒などの生活習慣に関する項目で構成した。会場内で研究参加者が質問票を記入、同日に回収した。

（倫理面への配慮）

対象者に説明文書を用いて研究説明をおこない、研究協力の同意を書面で取得した。研究協力の同意が得られない対象者については、研究を目的としない歯科検診を実施することとした。

口腔診査票、質問票、採取した唾液検体は無記名とし、共通番号によって連結した。共通番号は個人を特定できない匿名化番号とし、データおよび検体の管理、分析に使用した。

本研究計画は、2008年5月に福岡歯科大学倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

研究参加に同意が得られた患者18名（男性10名、女性8名）を調査対象とした。対象者の平均年齢は51±15歳（25-72歳）であった。パーチェット病診断後の平均年数±標準偏差は14±11年（範囲1-33年）、Stage

分類はStage I 5名、II 4名、III 1名、IV 2名、V 2名、その他4名であった。全体の89%は過去1年間にパーチェット病に対して何らかの加療がなされていた。糖尿病の既往を有する者は1名であった。

喫煙歴については、現在喫煙6%（1名）、前喫煙17%（3名）、なし78%（14名）であった。飲酒習慣の内訳は、現在飲酒11%（2名）、過去飲酒28%（5名）、なし61%（11名）であった。

検査時に口内炎を有していた者は23%（5名）であった。男女別で見ると、男性が30%、女性が25%と、やや男性に割合が高く認められた。全体の95%（17名）が過去1年間に口内炎を発症したと回答し、年間に10回以上発症した者は全体の39%を占めていた。

未処置歯を持つ者の割合は22%（4名）で、そのうちの半数が8歯以上の未処置歯を有していた。性・年齢別の平成17年度歯科疾患実態調査結果との比較で、30歳代を除く各年代の患者男性において、より高い1人平均DMF（Decayed, Missing, Filled）歯数が示された。女性においては、55-64歳の患者女性は一般集団より、1人平均DMF歯数を多く有していた。その一方、残る25-29歳と70-74歳の年齢カテゴリーでは、患者女性の1人平均DMF歯数は一般集団より低く示された。

対象者全員にブローピング時の歯肉出血が認められ、一口腔内の歯肉出血部位率は33±23%であった。全体の94%（17名）が4mm以上の歯周ポケットを持つ歯を、56%（10名）が5mm以上のアタッチメント・ロスを持つ歯を1歯以上有していた。性・年齢別の比較から、表1に4mm以上の歯周ポケットを有する歯の占める割合、表2に5mm以上のアタッチメント・ロスを有する歯の占める割合を示す。40歳未満で4mm以上の歯周ポケット

を有していた5名のうち3名には5mm以上のアタッチメント・ロスは認められなかった。

歯磨き頻度について、77% (12名) が1日に2回以上磨くと回答した。一方、歯間部清掃用具をほとんど使用しないと回答した者が半数を占めた。歯科医院や病院で歯磨き指導を受けた経験のある者の割合は56% (10名) であった。自覚症状として、歯周組織の腫脹や歯磨き時の出血を認めることがあると回答した割合は、それぞれ44% (8名) と61% (11名) であった。

5分間の刺激唾液流出量は0から11mlに分布し、5ml未満の者は全体の44% (8名) を占めた。1名は流出量が少なく、採取不可であった。唾液潜血検査 (ペリオスクリーン (R)、サンスター社) では、12% (2名) が (-)、70% (12名) が (+)、18% (3名) が (++) を示した。

刺激唾液中の乳酸桿菌数は500CFU以下から9900CFUに分布していた。性を調整した共分散分析にて年代別 (40歳未満、40-59歳、60歳以上) に平均菌数を比較したところ、1715CFU、1980CFU、2813CFUと加齢とともに増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった。また、刺激唾液中の *Streptococcus mutans* 菌数は、500CFU以下から300000CFUに分布していた。乳酸桿菌量と同様、加齢とともに菌数は増加する傾向にあったが、年代間で有意な差は認められなかった。*Streptococcus mutans* 菌数と総レンサ球菌数の比では、全体の76% (11名) が0.1未満、残る34% (6名) が0.1以上1.0未満であった。

D. 考察

今回の結果から、ベーチェット病患者のう蝕や歯周病の罹患率が一般集団より高い可能性が示唆された。唾液の細菌学的検討では、

菌数や菌比率に特徴的な所見は認められなかった。調査人数が18名と少なく、年齢も広く分布していることから、さらに対象者数を増やして検証していくことが必要と考えられた。

8割近くの対象者が1日に2回以上歯磨きを回答する一方で、全員に検査時の歯肉出血が認められた。重度の歯周病を有する者は少なく、口腔清掃の徹底が歯周組織の改善に有効であることが推察された。喫煙は歯周病の主なリスク因子であり、喫煙率が6% (男性のみでは10%) と低いことが対象者の歯周病の進行を抑制していることも考えられた。

2004年のベーチェット病患者を対象とした全国調査結果と比較して、今回の対象者は口内炎の発症頻度が高く、口内炎の存在が口腔清掃状態に影響を及ぼしている可能性も示唆された。歯科受診が困難な対象者に多数の未処置菌が認められたことから、ベーチェット病患者の口腔ケアに関して医療従事者への啓発活動も必要と考えられた。

過去、日本人のベーチェット病患者を対象とした口腔状態に関する詳細な報告は認められていない。本研究の成果を広く社会へ還元することで、患者や医療従事者の口腔保健への意識を高め、ひいては患者の疾病負担の軽減やQOL向上につなげていきたいと考えている。

E. 結論

ベーチェット病患者のう蝕や歯周病の罹患率が一般集団より高い可能性が示唆された。今後、研究対象者数を増やしてさらに検討を進める予定である。

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

1. 内藤真理子, 鈴鴨よしみ, 畔地美紀. ベー
ーケット病患者の口腔内アフタと口腔
保健行動に関する検討：一般集団との比
較. 第54日本口腔衛生学会学術総会, 大
宮, 2008.
2. 内藤真理子, 佐藤 保, 菊谷 武. 地域
高齢者を対象とした口腔機能とQOLに関
する疫学的検討. 第67回日本公衆衛生学
会学術総会, 福岡, 2008.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表1. 一口腔内における、4mm以上の菌周ポケットを有する菌の占める割合*

年齢	男性			女性		
	人数	平均%*	範囲	人数	平均%*	範囲
25-29	1	10.7	10.7-10.7	1	10.7	10.7-10.7
30-34	2	5.4	3.6-7.1	-	-	-
35-39	1	3.6	3.6-3.6	-	-	-
45-49	2	16.7	14.3-19.0	-	-	-
55-59	3	21.8	11.5-35.7	3	19.6	0.0-30.8
60-64	-	-	-	2	4.3	3.8-4.8
65-69	1	26.9	26.9-26.9	-	-	-
70-74	-	-	-	2	10.1	3.6-16.7

表2. 一口腔内における、5mm以上のアタッチメント・ロスを有する歯の
占める割合*

年齢	男性			女性		
	人数	平均%*	範囲	人数	平均%*	範囲
25-29	1	7.1	7.1-7.1	1	3.6	3.6-3.6
30-34	2	0.0	0.0-0.0	-	-	-
35-39	1	0.0	0.0-0.0	-	-	-
45-49	2	4.8	0.0-9.5	-	-	-
55-59	3	16.6	7.7-28.6	3	2.5	0.0-4.0
60-64	-	-	-	2	2.4	0.0-4.8
65-69	1	0.0	0.0-0.0	-	-	-
70-74	-	-	-	2	19.4	0.0-38.8

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

韓国人ベーチェット病における TLR4 遺伝子の検討

分担研究者 大野 重昭 北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座
研究協力者 堀江 幸弘 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
目黒 明 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
太田 正穂 信州大学医学部法医学
北市 伸義 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
勝山 義彦 信州大学薬学部
竹本 裕子 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
吉田 和彦 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
Yeong-Wook Song Department of Internal Medicine and
Graduate Program in Immunology, National Research
Laboratory of Rheumatic Diseases, Seoul National University
Hospital, Seoul, Korea
Kyung Sook Park Department of Biology, College of
Natural Sciences, Sungshin Women's University, Seoul, Korea
Eun Bong Lee Department of Internal Medicine and
Graduate Program in Immunology, National Research
Laboratory of Rheumatic Diseases, Seoul National University
Hospital, Seoul, Korea
猪子 英俊 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

研究要旨

Toll-like receptor(TLR)は自然免疫に重要な役割を果たしている。最近、日本人のベーチェット病では *TLR4* 遺伝子が疾患感受性遺伝子の一つであるとの報告(Ann Rheum Dis 2008;67:725-727)があるが、他の民族では不明である。今回我々は韓国人ベーチェット病患者における *TLR4* 遺伝子を検討した。

韓国のソウル国立医科大学内科でベーチェット病と診断されたベーチェット病患者 119 例、健常対照韓国人 141 例を対象とし、*TLR4* の 9 つの SNPs を direct sequence 法で検討した。

その結果それぞれの 9 つの SNPs において患者群と健常対照群でアレル頻度に有意差はみられなかった。一方、最も高頻度に見られた *TLR4* のハプロタイプ TAGCGGTAA は、*HLA-B*51* 陽性患者群の 49.5%に見られ、健常対照群では 32.3%に見られ *HLA-B*51* 陽性患者群では有意に多く見られた(補正 $P=0.029$)。また、このハプロタイプは関節炎を有するベーチェット病患

者群が健常対照群より有意の高頻度を示した(補正 $P < 0.01$)。

結論として *TLR4* のハプロタイプは韓国人においてもベーチェット病の発症リスクに関与している可能性が考えられた。また、関節炎の発症と関連する可能性も示された。

A. 研究目的

横浜市大眼科水木教授のグループが日本人ベーチェット病(BD)検体を用いたゲノムワイドの研究から *TLR4* 遺伝子が BD の疾患感受性遺伝子の一つであると報告した(Ann Rheum Dis 2008;67:725-727)。我々は他の民族である韓国人 BD 検体を用いて *TLR4* 遺伝子を検討した。

B. 研究方法

[対象]

韓国ソウル国立医科大学内科で BD と診断された 119 例(男性 61 例、女性 58 例)と健常対照者 141 例の合計 260 検体である。

[方法]

末梢血から抽出した DNA を用いて、*TLR4* 遺伝子の全体を網羅するように選び出した 9 つの SNPs をダイレクトシーケンス法により検討した。

(倫理面への配慮)

本病患者および健常対照者一人一人に対し、本研究の主旨を説明し、遺伝子解析を行なうことに対する同意を得た上で採血を行った。

C. 研究結果

韓国人ベーチェット病患者の臨床像は、口腔内アフタ性潰瘍が 119 例全例に見られ、陰部潰瘍が 92 例(77.3%)、結節性紅斑などの皮膚症状 96 例(80.7%)、眼症状 45 例(37.8%)、深部血栓 20 例(16.8%)、関節炎 57 例(47.9%)そして HLA-B51 が 47 例(39.5%)にみられた。

TLR4 遺伝子頻度の比較では 9 つの SNPs について患者全体と健常対照者全体でのアレル頻度の比較では、どのアレルにも有意差はみら

れなかった。また外陰部潰瘍などの臨床所見の有無や HLA-B51 の有無によりアレル頻度を比較したが有意差はみられなかった。

次に 9 つの SNP についてハプロタイプ頻度を推定し患者群を HLA-B51 陽性、陰性の群と、関節炎陽性、陰性の群、健常者を HLA-B51 陽性陰性の群に分けてその頻度を比較したところ、最も高頻度でみられたハプロタイプ TAGCGTAA が HLA-B*51 陽性患者群の 49.5% にみられ健常対照群の 32.3% と比較して有意に多くみられた(相対危険度 2.01、補正 $P = 0.029$)。またこのハプロタイプは関節炎を有するベーチェット病患者群が健常対照群より有意に多くみられた(補正 $P < 0.01$)。

D. 考察

日本人のベーチェット病における *TLR4* 遺伝子に関する研究報告によると *TLR4* 遺伝子のおおの SNP において日本人 BD における検討では有意差が見られたが、本研究の対象である韓国人 BD ではみられなかった。逆に *TLR4* 遺伝子のハプロタイプ頻度において日本人 BD では有意差は見られなかったものの韓国人 BD では有意差がみられた。この異なる結果の理由に日本人 BD は眼科で集められた検体であるのに対し、韓国人 BD は内科で集められたものであるということと日本人 BD の診断は「日本厚生労働省ベーチェット病診断基準」によるものであるのに対し、韓国人 BD は「ベーチェット病国際診断基準」に基づいたものであるということがあげられる。眼症状を有する割合が低いのもこの違いによると考えられる。この点について今後日本国内外の学会を通してさらに議論を進め検討する必要があると考えられる。

また関節炎を有する BD 患者で有意差がみられたことについてその理由は明らかではないが、*TLR4* 遺伝子と関節リウマチの関連が数多く指摘されていることを考えると、臨床所見は全く異なっているが、BD の関節炎の発症に *TLR4* 遺伝子が何らかの形で関与しているのではないかと考えられる。

以上から *TLR4* 遺伝子は BD の他、さまざまな炎症性疾患などに関与していることが最近明らかになっており、HLA に加えて今後注目すべき遺伝子のひとつであると考えられる。

今回の我々の結果から、*TLR4* のハプロタイプは韓国人においてベーチェット病の発症リスクに関与している可能性があり、関節炎の発症と関連する可能性が示唆された。

E. 結論

TLR4 のハプロタイプは韓国人においてベーチェット病の発症リスクに関与していること、関節炎の発症と関連することが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Horie Y, Namba K, Kitaichi N, Ohno S. Sister cases of Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 92: 433-4, 2008

2. 学会発表

1. 堀江幸弘、竹本裕子、北市伸義、目黒明、太田正徳、Yeong-Wook Song、Kyung-Sook Park、南場研一、猪子英俊、水木信久、大野重昭：韓国のベーチェット病患者における HLA-B51 遺伝子の検討. 第 112 回日本眼科学会総会. 横浜. 2008. 4

2. Horie Y, Namba K, Kitamura M, Goda C, Kitaichi N, Kitamei H, Takemoto Y, Ohno S: Intravitreal triamcinolone acetonide for suppression of recurrent ocular inflammatory attacks in Behcet's disease. 13th conference of the ISBD 第 13 回国際ベーチェット病学会. クラゲンフルト, オーストリア. 2008. 5/24-5/27
3. 堀江幸弘, 南場研一, 北市伸義, 有賀俊英, 海老原晶子, 岩田大樹, 大野重昭: HLA-B27 関連ぶどう膜炎の臨床像. 第 62 回日本臨床眼科学会. 東京国際フォーラム. 2008. 10/23

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

厚生科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
分担報告研究

ペーチェット病の発症および重症化抑制におけるブラッシングの有用性

分担研究者	磯貝恵美子	北海道医療大学歯学部保健衛生学教室
研究協力者	内藤真理子	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学分野
	南場研一	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	大野重昭	北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野
	蕪城俊克	東京大学医学部付属病院眼科
	横田賢治	岡山大学保健医療学部学部細菌学教室
	小熊恵二	岡山大学医学部細菌学教室
	金子史男	福島県立医科大学医学部皮膚科
	磯貝 浩	札幌医科大学医学部実験動物施設

研究要旨

日本におけるペーチェット病の疫学的傾向として発症者の減少と軽症化が指摘されている。この現象は日本に特徴的であり、その理由が明らかにすることを目的に気象をはじめとする環境変化との関連や口腔疾患との関連をサーチした。この中から口腔ケアの変化が関与すると考えた。本研究ではブラッシング回数から口腔ケアの意識変化を推測した。1986-1987、1998-1999、2004-2005年度のアンケート調査等からブラッシングの回数を年次別に同時期の歯科疾患実態調査と比較した。ブラッシングの回数2回以上は全国では1981年を境にブラッシング回数1回を上まわったが、ペーチェット病患者では1986-1987年から急激にブラッシング回数2回以上の割合が増えた。1998-1999年では全国レベルであったが、3回以上ブラッシングの割合は全国のほうが高かった。2004-2005年では性差や年齢階級で差が見られた。トルコや韓国では日本とは異なり、患者数の増加や重症化などが問題となっている。ブラッシングは口腔ケアの基本であり、多くのバイオフィルム感染症の有効な手段となる。ブラッシングの普及が日本での特徴的なペーチェット病の発症および重症化抑制につながったのかもしれない。

A. 研究目的

日本におけるペーチェット病の疫学的傾向として発症者の減少と軽症化が指摘されている。この現象は日本に特徴的であり、その理由が明らかにすることを目的に気象をはじめとする環境変化との関連や口腔疾患との

関連をサーチした。ペーチェット病患者の減少を示すデータは北海道大学および東京大学の新規患者数の年次変化からターニングポイントを割り出し、さらに同様の変化を示す過去の種々のデータと比較した。すなわち、1980年代に急激に減少傾向を示

した事象を探ることとした。さらに、これが日本に特化した状況であるのかどうかを検討した。気候変動ではオゾン層の変化（UV曝露変化）、温暖化、降雨量は世界規模の変化であり、特に日本だけの変化としてとらえることができなかった。また、なんらかの異常気象がシルクロードに沿って発生していることもなかった。次に歯科疾患実態調査データをみるとう蝕などの口腔疾患の改善が1980年代に認められている。この理由に口腔ケアの変化が関与すると考えた。本研究ではブラッシング回数から口腔ケアの意識変化を推測した。

B. 研究方法

1986-1987、1998-1999、2004-2005年度のアンケート調査等からブラッシングの回数を年次別に同時期の歯科疾患実態調査と比較した。本調査の実施に関して、2004-2005年度のアンケート調査は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。さらに、1998-1999 および 1986-1987年度の調査は患者への説明と同意に基づき得られた結果である。いずれも連結不可能匿名化された情報として全国調査との比較を行っている。これらの情報の摘要は疫学研究の倫理指針の対象外であるが、ヘルシンキ宣言や個人情報保護に関する法律等を踏まえている。

C. 研究結果

1986-1987年度の比較ではBD患者群は1日1回以下が68.2%と最も高く、有意に全国調査と比較して回数が少ないことがわかった（表1）。1998-1999年度の比較では全国と差がなかった（表2）。2004-2005年度の比較では有意差はなかった。年齢階級別

に検討すると、15-19歳、29-39歳および40-49歳で1日2回以上歯を磨く人の割合が全国よりも高かった（表3）。ブラッシングの回数の変化は口腔ケアの意識と行動変化を示すものである。3点の年度における比較からブラッシングの状況は全国に比べてよくないから同等、そしてよいに变化したと考えられた。

D. 考察

トルコや韓国では日本とは異なり、患者数の増加や重症化などが問題となっている。ブラッシングは口腔ケアの基本であり、多くのバイオフィーム感染症の有効な手段となる。ブラッシングの普及が日本での特徴的なペーチェット病の発症および重症化抑制につながったのかもしれない。

口腔内アフタ性潰瘍はペーチェット病の主症状で90-100%と高頻度の初発症状である。口腔組織は傷つきやすく、一見問題の無いような口腔でもしばしば潜血試験陽性となる。このことは、唾液で 10^9 /ml、プラークで 10^{11} /gと同等もしくはそれ以上の細菌とペーチェット病患者で主要フローラ構成細菌として存在する*Streptococcus sanguinis* や *S. oralis* が簡単に生体内に侵入する。ブラッシングは口腔バイオフィームを除くのに効果があり、う蝕などの一般的な歯科疾患だけでなくペーチェット病にも発症予防効果や軽症化効果があるのかもしれない。今後、海外での比較・介入研究で世界的な患者減少につながることを期待したい。なお、調査項目として、歯ブラシのヘッドサイズの変化を調べたかったが、過去のデータを得ることができなかった。トルコ、韓国、中国ではマーケットで市販されている歯ブラシのヘッドサイ

ズが大きい。こうしたことも調査項目として必要かもしれない。

E. 結論

ブラッシングはパーチェット病の発症抑制や軽症化に効果を示すことが疫学的に示唆された。

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

表1 The frequency of tooth brushing of BD patients and subjects without BD (1986-1987)

Brushing frequency	% Subject in the survey of Dental disease (Japan, n=6936)	% in BD patients (Hokkaido, n=22)
Once a day or less	41.9	68.2*
Twice a day	46.2	27.3*
Three times or more	11.9	4.5**

* P<0.01 (z value >2.576), ** P<0.05 (z value >1.96)

歯磨き回数を全国調査(歯科疾患実態調査)と比較、年齢マッチング15-59歳
BD患者グループは歯磨き回数の率について
全国調査と有意差がある。磨く回数が多い人が多く、
2回あるいは3回と答えた人の割合は有意に低い。

表2 The frequency of tooth brushing of BD patients and subjects without BD (1996-1999)

Brushing frequency	% subject in the survey of Dental disease (Japan, n=2002)	% in BD patients (Hokkaido, n=33)	% in healthy subjects (Hokkaido, n=101)
Once a day	29.4	30.3	16.6*
Twice a day	46.1	54.5	61.4*
Three times or more	19.0	15.2	21.9

* P<0.01 (z value >2.576)

歯磨き回数を全国調査(歯科疾患実態調査)と比較、年齢マッチング20-59歳
北海道ではBD患者グループは歯磨き回数の率について
全国調査と差がない。一方、健康成人については1度しか磨かない人の割合が低く、
2回磨く人の割合が高い(P<0.01)なお、北海道でのデータ間では有意差はない
Asia Pacific Journal of Public Health, vol 12, 98-101

表3 The frequency of tooth brushing of Japanese subjects (歯科疾患実態調査 2005) and BD patients (2004, Naito et al, 2006年7月21日-22日歯会館でのデータ)

Brushing frequency	All Japan	15	20	30	40	50	15	All BD
		19	29	39	49	59	59	
Once	22.1	16.6*	16.6*	23.8	19.4**	20.7	23.2	22.7
Twice or more	77.9	83.3*	83.3*	77.1	80.6**	73.4	76.8	77.3

* P<0.01 (z value >2.576), ** P<0.05 (z value >1.96)

歯磨き回数を全国調査(歯科疾患実態調査)と比較、年齢マッチング20-59歳
BD患者グループは歯磨き回数の率について年齢別にみると
10、20代および40代で2回以上磨く人の割合が有意に高い。
いずれの年代でも2回以上磨く人の割合が高い。

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

HLA-A*26、HLA-B*51 保有によるベーチェット病患者の臨床像および視力予後の検討

分担研究者 水木信久 横浜市立大学医学部眼科学教室

研究協力者 目黒 明¹⁾ 澁谷悦子¹⁾ 西田朋美²⁾

太田正徳³⁾ 勝山善彦⁴⁾ 竹本裕子⁵⁾ 南場研一⁵⁾

大野重昭⁵⁾ 岡 晃⁶⁾ 猪子英俊⁶⁾

1) 横浜市立大学医学部眼科学 2) 聖隷横浜病院眼科

3) 信州大学医学部法医学 4) 信州大学付属病院薬剤部

5) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学 6) 東海大学医学部分子生命科学

研究要旨

我々は全染色体を網羅する多型性豊富なマイクロサテライト (MS) マーカー 23,465 個を用いて、ベーチェット病の疾患感受性遺伝子の同定を行ってきた。ゲノムワイドなスクリーニングの結果、本病と顕著な相関を示す 2 個の MS を 6 番染色体短腕上の HLA クラス I 領域内に同定した。そして、HLA クラス I 領域内の詳細な多型解析・連鎖不平衡解析により、HLA-A*26 が HLA-B*51 に依存しない本病の疾患感受性遺伝子であることを見出した。

今回我々は HLA-A*26 および HLA-B*51 の遺伝因子がベーチェット病の臨床像に与える影響を把握するため、性別、発症時年齢、病型および最終受診時視力等の臨床データを調査した。

A. 研究目的

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す原因不明の難治性疾患である。本病は内的遺伝因子の関与のもとに何らかの外的環境因子が作用して発症する多因子疾患と考えられている。内的遺伝因子として HLA-B51 抗原との顕著な相関が知られているが、本病発症には HLA-B*51 アリル以外の他の遺伝子も関与している可能性が示唆される。我々は全染色体を網羅する多型性豊富な 23,465 個のマイクロサテライト (MS) マーカーを用いてゲノムワイドな疾患遺伝子スクリーニングを行った結果、本病と顕著な相関を示す 2 個の MS を 6 番染色体短腕上の HLA クラス I 領域内に同定した。HLA クラス I 領域内の詳細な多型解析により、HLA-A*26 サブタイプ

が HLA-B*51 アリルに依存することなく、本病と顕著に相関することを見出した (図 1)。

本研究では HLA-A*26 および HLA-B*51 の遺伝因子が本病の臨床像に与える影響を把握するため、性別、発症時年齢、病型および最終受診時視力等の臨床データを調査した。

B. 研究方法

HLA 型判定済みの日本人ベーチェット病患者を対象に性別、発症時年齢、病型および最終受診時視力等の臨床データを調査し、HLA-A*26 および HLA-B*51 との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての血液提供者に対して研究の目的、研究の期間と方法、予測される効果及び危険性、協力しない場合であっても不利益を受けないこ

と、研究への参加に同意した場合であっても、随時これを撤回できること等を十分説明し、インフォームドコンセントを得た上で研究に参加して戴いた。得られた個人情報は連結匿名化の上、本研究に関与しない個人情報管理者により厳重に管理されている。

C. 研究結果

①性別：男性では患者群と HLA-B*51 との顕著な相関が観察されたが ($P=3.31 \times 10^{-20}$)、HLA-A*26 との有意な相関は観察されなかった ($P < 0.05$)。一方、女性では HLA-A*26、HLA-B*51 とともに患者群と同程度の有意な相関を示した (A*26 : $P=5.65 \times 10^{-5}$, B*51 : $P=2.14 \times 10^{-4}$) (表 1)。

②発症時年齢：HLA-A*26 および HLA-B*51 は発症時年齢に有意な影響を示さなかった (表 2)。

③病型：HLA-A*26 陽性者、HLA-B*51 陽性者ともに完全型の割合が上昇した (表 2)。

④主症状および副症状：HLA-A*26 陽性者は眼症状の割合が高く、HLA-A*26 の有無は他の複数の病変の形成にも関連を示した。HLA-B*51 陽性者では皮膚症状および副鼻腔炎の発症の割合が上昇した (表 3、4)。

⑤視力予後：HLA-A*26、HLA-B*51 保有の有無に関わらず、女性患者に比べ、男性患者の視力予後が不良だった。HLA-A*26、HLA-B*51 アリルと視力予後の明確な関連は認められなかった (表 5)。

D. E. 考察と結論

ベーチェット病発症の危険因子である HLA-A*26 および HLA-B*51 アリルは本病の病態修飾に関与することが示唆された。HLA-A*26 陽性者と HLA-B*51 陽性者の臨床像が異なるため、疾患の発症および経過に対する両 HLA アリルの作用機序に何らかの差異があることが考えられた。今後、さらにデータの解析を進め、

HLA アリルと臨床像の相関を明らかにするとともに、疾患発症のメカニズムを解明していく。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of the toll-like receptor 4 gene polymorphisms with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*, 67(5):725-727, 2008.
2. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatubo Y: Association of reduced H0-1 with excessive TLR4 expression in peripheral blood mononuclear cells of Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 10(1): R16, 2008.
3. Takemoto Y, Naruse T, Numba K, Kitaichi N, Ota M, Shindo Y, Mizuki N, Gul A, Madanat W, Shams H, Davatchi F, Inoko H, Ohno S, Kimura A: Re evaluation of heterogeneity in HLA-B*510101 associated with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 72(4):347-53, 2008.
4. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M: Preferential activation of circulating CD8⁺ and gammadelta T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 26(4 Suppl 50):S59-63, 2008.
5. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Iijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of association between Toll-like receptor 2 gene polymorphisms and Behcet's disease in Japanese patients. *Human Immunol* 70(1):41-44, 2009.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特記事項なし。

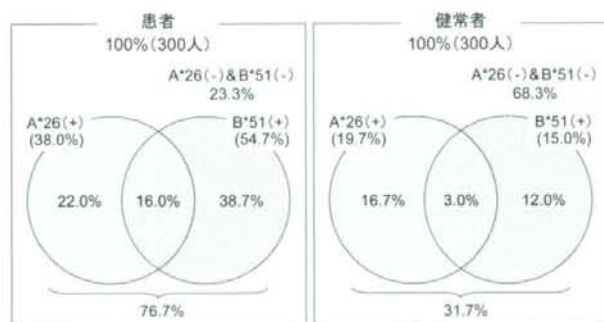


図1. HLA-A*26およびHLA-B*51保有頻度

表1. 性別による層別化

性別	アリル	表現型頻度, %		OR	P	Pc
		患者 (300人)	健常者 (300人)			
男	A*26	35.3	22.5	1.87	0.013	NS
	B*51	62.4	13.3	10.84	8.71E-22	3.31E-20
女	A*26	41.7	15.7	3.83	7.06E-06	5.65E-05
	B*51	44.1	17.3	3.76	5.63E-06	2.14E-04

表2. HLA-A*26、B*51の有無による臨床像(発症時年齢および病型)

	n	%	発症時年齢	病型, %		
				完全型	不全型	疑い
全患者	380		33.82	42.4	54.5	3.2
A26陽性	139	36.6	35.27	47.5	49.6	2.9
A26陰性	241	63.4	32.98	39.4	57.3	3.3
B51陽性	185	48.7	33.22	46.5	51.9	1.6
B51陰性	195	51.3	34.60	38.5	56.9	4.6
男性患者	222		32.65	38.7	59.0	2.3
A26陽性	78	35.1	32.69	42.3	55.1	2.6
A26陰性	144	64.9	32.63	36.8	61.1	2.1
B51陽性	120	64.9	32.31	45.0 [†]	53.3 [‡]	1.7
B51陰性	102	52.3	33.06	31.4	65.7	2.9
女性患者	158		35.46	47.5	48.1	4.4
A26陽性	61	38.6	38.57	54.1	42.6	3.3
A26陰性	97	61.4	33.51	43.3	51.5	5.2
B51陽性	65	41.1	34.89	49.2	49.2	1.5
B51陰性	93	58.9	35.86	46.2	47.3	6.5

[†]P<0.05, [‡]P<0.1

表3. HLA-A*26、B*51の有無による臨床像(主症状)

	n	%	主症状、%			
			口腔内アフタ	皮膚症状	眼症状	外陰部潰瘍
全患者	380		96.6	84.7	84.5	63.2
A26陽性	139	36.6	95.7	78.4	89.2	66.2
A26陰性	241	63.4	97.1	88.4	81.7	61.4
B51陽性	185	48.7	96.8	88.6	87.0	62.2
B51陰性	195	51.3	96.4	81.0	82.1	64.1
男性患者	222		95.9	82.0	92.8	51.4
A26陽性	78	35.1	93.6	71.8	98.7	52.6
A26陰性	144	64.9	97.2	87.5	89.6	50.7
B51陽性	120	64.9	95.0	86.7	94.2	54.2
B51陰性	102	52.3	97.1	76.5	91.2	48.0
女性患者	158		97.5	88.6	72.8	79.7
A26陽性	61	38.6	98.4	86.9	77.0	83.6
A26陰性	97	61.4	96.9	89.7	70.1	77.3
B51陽性	65	41.1	100.0	92.3	73.8	76.9
B51陰性	93	58.9	95.7	86.0	72.0	81.7

*P<0.05, **P<0.01, #P<0.1

表4. HLA-A*26、B*51の有無による臨床像(副症状)

	関節炎	副睾丸炎	消化器症状	血管病変	中枢神経病変
全患者	40.8	6.6	17.1	3.9	7.6
A26陽性	34.5	3.6	14.4	2.9	11.5
A26陰性	44.4	8.3	18.7	4.6	5.4
B51陽性	42.2	9.2	15.7	2.7	6.5
B51陰性	39.5	4.1	18.5	5.1	8.7
男性患者	34.2	11.3	12.6	4.5	8.1
A26陽性	23.1	6.4	9.0	3.8	14.1
A26陰性	40.3	13.9	14.6	4.9	4.9
B51陽性	35.8	14.2	11.7	4.2	5.8
B51陰性	32.4	7.8	13.7	4.9	10.8
女性患者	50.0	-	23.4	3.2	7.0
A26陽性	49.2	-	21.3	1.6	8.2
A26陰性	50.5	-	24.7	4.1	6.2
B51陽性	53.8	-	23.1	0.0	7.7
B51陰性	47.3	-	23.7	5.4	6.5

*P<0.05, #P<0.1

表5. HLA-A*26、B*51の有無による臨床像(視力予後)

最終受診時視力 0.1未満(%)

全患者 (n=99)	40.4	男性患者 (n=58)	46.6	女性患者 (n=41)	31.7
A26陽性 (n=40)	35.0	A26陽性 (n=21)	42.9	A26陽性 (n=19)	26.3
A26陰性 (n=59)	44.1	A26陰性 (n=37)	48.6	A26陰性 (n=22)	36.4
B51陽性 (n=56)	42.9	B51陽性 (n=35)	45.7	B51陽性 (n=21)	38.1
B51陰性 (n=43)	37.2	B51陰性 (n=23)	47.8	B51陰性 (n=20)	25.0

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

ベーチェット病感受性ゲノム領域に位置する *TRIM* 遺伝子群に関する研究

研究分担者	猪子 英俊	東海大学医学部分子生命科学教室
研究協力者	倉田 里穂	東海大学医学部分子生命科学教室
	斉藤 卓磨	東海大学医学部分子生命科学教室
	細道 一善	東海大学医学部分子生命科学教室
	椎名 隆	東海大学医学部分子生命科学教室
	井ノ上 逸朗	東海大学医学部分子生命科学教室
	目黒 明	横浜市立大学医学部眼科学教室
	水木 信久	横浜市立大学医学部眼科学教室

研究要旨

ベーチェット病は遺伝子要因として主要組織適合性抗原の *HLA-B51*, *-A26* と強い正の相関をもつことが報告されているが、どちらの対立遺伝子も保有していない患者さんがいることから、両遺伝子以外に発症感受性遺伝子の存在の可能性が考えられる。実際、*-B51* 陰性群を用いた *HLA* 領域におけるマイクロサテライト解析により *HLA-A* から *HLA-E* の間に隣接して位置する、機能不明な *TRIM10* と *TRIM15* 遺伝子間に強く相関することが示唆されている。*TRIM* 遺伝子はヒトゲノムに 66 個同定されており、細胞増殖の調節や自然免疫などの機能、自己免疫性疾患やウイルス性感染症との関連が報告されていることから、*TRIM10*, *TRIM15* も何らかの疾患との関連する可能性が考えられる。そこで本研究では、SNP 関連解析によりベーチェット病と *TRIM10*, *TRIM15* との関連の可能性を明らかにすることを目的とし、ベーチェット病と関連する SNP を 2 SNPs 見出した。また、両 SNP の存在するハプロタイプについてハプロタイプ解析により *-B51*, *-A26* への効果について検討し、ベーチェット病感受性ゲノム領域の 1 つである *HLA* 領域について SNP 関連解析を進めることの必要性を認めた。

した。

A. 研究目的

HLA-B51 をターゲットとした創薬研究は当研究室でも行っているが、ベーチェット病患者の *-B51* 陽性率は約 55 % であることから、*-B51* 陰性患者に対する創薬も必要である。そこで新たな創薬ターゲット探索の第一段階として、既知の遺伝要因である *-B51*, *-A26* 以外の遺伝要因の探索を目標とし、本研究ではベーチェット病と *TRIM10*, *TRIM15* 遺伝子との関連の可能性を明らかにすることを目的と

B. 研究方法

本研究で患者群の検体は平成 19 年度に報告した「ゲノムワイドなマイクロサテライトによる相関解析を用いたベーチェット病の感受性遺伝子の探索に関する研究」に用いたベーチェット病患者 380 人のゲノム DNA、健常者群の検体は本研究室保有の健常者 384 人のゲノム DNA を用いた。すなわち、すべての血液提供者よりインフォームド・コンセントを書面に