

2009360/4A

厚生労働省研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 22 年 (2010年) 3 月

厚生労働省研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 22 年 (2010年) 3 月

目 次

I 班員名簿	1
--------	---

II 総括研究報告	3
-----------	---

ベーチェット病に関する調査研究班

研究代表者 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)

III 分担研究報告

1. ガイドライン作成・疫学統計（臨床研究分科会）関連

(1) 臨床調査個人票	10
-------------	----

臨床調査個人票の改定案

石ヶ坪良明（横浜市大病態免疫制御内科）、岳野光洋（横浜市大病態免疫制御内科）、廣畑俊成（北里大学医学部膠原病・感染症内科）、黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）、大野重昭（北海道大学大学院炎症眼科学）、蕪城俊克（東京大学医学部附属病院眼科学）、新見正則（帝京大学医学部外科）、水木信（横浜市大視覚病態学）、後藤 浩（東京医科大学眼科）、金子史男（脳神経疾患研究所附属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）、中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科）、菊地弘敏（帝京大学医学部微生物学講座）

(2) 診療ガイドライン作成	23
----------------	----

ベーチェット病眼症診療ガイドライン(診断)に関する研究

後藤 浩（東京医科大学医学部眼科教室）

ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインの確立に関する研究

(診断・鑑別診断について)

蕪城俊克（東京大学医学部附属病院眼科学教室）、水木信久、澁谷悦子（横浜市大眼科学教室）、後藤浩、横井克俊、坂本俊哉（東京医科大学眼科学教室）、大野重昭、南場研一、北市伸義（北海道大学大学院眼科学教室）

ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立—治療—

大野重昭（北海道大学炎症眼科学講座）、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）

腸管ベーチェット病の診療ガイドライン平成21度案

—コンセンサスステートメントに基づく—

石ヶ坪良明（横浜市大病態免疫制御内科）、岳野光洋（横浜市大病態免疫制御内科）、菊地弘敏（帝京大学微生物学）、長堀正和（東京医歯大消化器病態学）、井上詠（慶應義塾大学内視鏡センター）、尾藤誠司（国立病院機構東京医療センター臨床研究センター）、黒沢美智子（順天堂大医学部衛生学）

神経ベーチェット病の診断の予備基準

廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科）、菊地弘敏（帝京大学微生物学）、桑名正隆（慶應義塾大学医学部内科）、沢田哲治（東京医科大学リウマチ膠原病内科）、永渕裕子（聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科）、岳野光洋（横浜市大学病態免疫制御内科）、石ヶ坪良明（横浜市大病態免疫制御内科）

血管ベーチェット病のガイドライン作成とベーチェット病に対する漢方薬の有効性に関する動物実験

新見正則（帝京大学医学部外科学教室）

(3) 疫学・統計 60

特殊型ベーチェット病(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像

—臨床調査個人票データを用いて—

黒沢美智子（順天堂大医学部衛生学）、稲葉 裕（実践女子大学生生活科学部）、石ヶ坪良明（横浜市大病態免疫制御内科学）、岳野光洋（横浜市大病態免疫制御内科学）永井正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

ベ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

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）、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）

日本に特化したベーチェット病の減少および軽症化の理由を探る

磯貝恵美子（北海道医療大学歯学部保健衛生学教室）、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）、大野重昭（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野）、金子史男（脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）、磯貝 浩（札幌医科大学医学部実験動物施設）

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

(1) 遺伝素因 79

全ゲノム網羅的SNP解析によるベーチェット病の感受性遺伝子の同定

水木信久（横浜市立大学医学部眼科学教室）、目黒 明（横浜市立大学医学部眼科学教室）太田正穂（信州大学医学部法医学）、塩田朋子（横浜市立大学医学部眼科学教室）、河越龍方（横浜市立大学医学部眼科学教室）、南場研一（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学）、大野重昭（北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学）、岳野光洋（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学）、石ヶ坪良明（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学）、杉田直（東京医科歯科大学医学部眼科学）、望月學（東京医科歯科大学医学部眼科学）、猪子英俊（東海大学医学部分子生命科学）

ベーチェット病感受性領域のSNP関連解析から病態解明

猪子英俊（東海大学医学部分子生命科学教室）、倉田里穂（東海大学医学部分子生命科学教室）、中岡博史（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）、斉藤卓磨（東海大学医学部分子生命科学教室）、田嶋敦（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）

ベーチェット病における疾患感受性候補遺伝子*ROBO1*のSNP解析

太田正穂（信州大学医学部法医学教室）、勝山善彦（信州大学付属病院薬剤部）、目黒明、水木信久（横浜市立大学大学院視覚器病態学）、南場研一、大野重昭（北海道大学医学部視覚器病学）、岡晃、猪子英俊（東海大学分子生命科学遺伝情報部門）

ベーチェット病の診断における自家唾液ブリックテストの解析およびIL-7R α 遺伝子多型解析

中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科)、金子史男 (脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)、目黒明、水木信久 (横浜市立大学眼科)

ベーチェット病におけるインフラマソーム

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、寒川整(横浜市立大学病態免疫制御内科)、桐野洋平(横浜市立大学病態免疫制御内科)、上田敦久(横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)、水木信久(横浜市立大学眼科)、Kastner DL(Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)、Remmers E(Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

ベーチェット病病変部へのTh17前駆細胞の浸潤にMIP-3 α -CCR6 axisが関与している

桑名正隆 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、安岡秀剛 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、陳竹 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、竹内勤 (慶應義塾大学医学部内科学教室)

ベーチェット病におけるTGF- β /Smadシグナルの定量および局在検討

鈴木登 (聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室)、清水潤 (聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室)、金子史男 (脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)、金子栄 (島根県立病院皮膚科)

ベーチェット病動物モデルの免疫異常解析と制御法の開発に関する研究

—Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) 投与による実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) の軽症化—

岩渕和也 (北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)、岩田大樹 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、海老原晶子 (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)、北市伸義 (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)、石田晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、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炎症眼科学講座)、梅澤一夫 (慶應義塾大学大学院理工学研究科生物化学)、藤堂省 (北海道大学大学院医学研究科一般外科学分野)、小野江和則 (北海道大学名誉教授)

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する抗TNF- α 抗体硝子体内投与に関する研究

大野重昭（北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座）、北市伸義（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）

IV 研究成果の刊行に関する一覧表 121

V 班会議プログラム 141

I 班員名簿

平成21年度 ベーチェット病に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	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	教授
研究分担者	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	特任教授
	猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学	教授
	岩渕 和也	北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野	准教授
	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学	教授
	磯貝恵美子	北海道医療大学歯学部保健衛生学講座	講師
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科学	准教授
	水木 信久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学	主任教授
	太田 正徳	信州大学医学部法医学教室	准教授
	廣畑 俊成	北里大学医学部膠原病・感染内科学	教授
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授
	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	講師
	新見 正則	帝京大学医学部外科	准教授
	蕪城 俊克	東京大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	後藤 浩	東京医科大学眼科学教室	主任教授
中村晃一郎	埼玉医科大学皮膚科	教授	
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	准教授	
研究協力者	金子 史男	(財)脳神経疾患研究所 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所	所長
	尾藤 誠司	独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 政策医療企画研究部 臨床疫学研究室	室長
	沢田 哲治	東京医科大学病院内科学第三講座/リウマチ膠原病内科	准教授/診療科長
	長堀 正和	東京医科歯科大学 消化器内科	助教
	永渕 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科	講師
	菊地 弘敏	帝京大学医学部微生物学講座	講師
事務局		横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL : 045-787-2628 FAX : 045-788-8773 E-mail : sec1nai@med.yokohama-cu.ac.jp	
経理事務担当	国安 暁子	横浜市立大学 医学・病院運営推進部先端医学研究課 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL : 045-787-2506 FAX : 045-787-2509 E-mail : kuniyasu@yokohama-cu.ac.jp	係長

Ⅱ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）

研究要旨

臨床研究では、眼病変、腸管型、神経型、血管型各病型別の診療ガイドラインの作成を最重要課題とし、腸管型の診療ガイドライン（コンセンサス・ステートメントに基づく）平成21年度案を公開するほか、眼病変についても来年度完成予定である。神経型は診断についての基準を確立し、血管型も外部評価を受ける準備を進めている。診療ガイドラインを作成するには現在の実状の把握が不可欠であるので、症例数の少ない特殊病型に関して、本年度は大規模な疫学調査を施行した。さらに、腸管型に対するインフリキシマブ治療、血管型の病型解析に関する二次調査を現在施行中である。これらの調査で実態を把握し、今後の新しい診療指針の提唱に生かしていく予定である。また、臨床調査個人票からより効率的な疫学情報が得られるように改定するとともに、これに応じて厚生労働省診断基準の小改定を行う。

病因に関しては従来の研究を踏襲し、遺伝素因と環境因子の両面から検討している。遺伝素因に関しては、SNPによるGWASで免疫異常に関わる2遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定したほか、従来のマイクロサテライト法より浮上した *TRIM*、*ROBO1*などの疾患感受性候補遺伝子についても引き続き解析している。今後、国際共同研究で人種間の比較検討を行う予定である。また、病態に関してはTh17細胞を中心とした自己免疫疾患の側面とともに、pyrin会合蛋白の解析など自己炎症の側面についても解析を進めている。実験モデルEAUを用いた解析ではDHMEQ、TNF- α 抗体の硝子体内投与などに臨床的、病理学的改善の効果が示され、今後の新規治療法として期待される。

昨年開設したホームページの運営が軌道にのり、学会レポートなどで新しい医学的情報を提供するとともに、多くの患者さんの質問・相談が寄せられ、これらに回答した。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）は原因不明の全身性炎症性疾患で多彩な病状を呈し、その治療指針も確立したとは言い難い。本研究班では、昨年度に引き続き各病型別の診療ガイドラインの作成に取り組んでいる。眼病変については、研究分担者の施設が拠点となり、ガイドラインの作成にあたり、症例数の少ない神経型、腸管型、血管型の特殊病型については、全国規模の疫学調査を施行し、さらに腸管型につ

いてはアンケート調査による二次調査を施行した。

もっとも頻度の少ない血管型に関しては、病像全般についての包括的な調査を施行した。この調査は単に実態を把握するだけでなく、診療ガイドライン作成の上での資料とする。また、特定疾患医療費申請に用いられる臨床調査個人票は重要な疫学調査の資料であるが、現行の申請書、特に「継続」では不十分な点があることが指摘され、全面的な改定を行う

とともに厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003年改定)についても参考事項を中心に見直しを行った。

遺伝素因に関しては、マイクロサテライト法によるゲノムワイドな疾患感受性遺伝子候補の検索の結果を受けて、さらに候補遺伝子のSNP解析を進めている。また、米国NIH Kastner DL博士、トルコ イスタンブール大Gül A教授との国際共同研究体制を確立し、人種における遺伝素因の異同についても検討を行っている。

また、近年、BDに自己炎症症候群としての側面が注目されていることもあり、インフラマゾームを中心とした関連遺伝子の解析も進めている。

病態の解析に関しては、従来の研究成果を踏まえて、自然免疫異常、自己免疫的側面の両面を解析し、治療標的の検討につなげる。

環境因子については、従来の成果をもとに特に口腔内衛生の観点から、病態への関与、軽症化の要因、セルケアをキーワードとして検討している。

B. 研究方法

1. 臨床的研究(臨床分科会)

1) 診療ガイドライン作成

① ブドウ膜炎

大野(北大)、後藤(東京医大)、蕪城(東大)、水木(横浜市大)が担当。

診断・鑑別診断、疫学・検査・分子遺伝学、治療の各項目について作成委員の自験例を中心に解析し、小委員会を適宜開催し、コンセンサスを確認した。また、ベーチェット病患者の眼病変の検討にあたっては、北大、東京医大、横浜市大眼科通院中の患者257例を対象とし、前眼部、隅角、硝子体、網脈絡膜、視神経の各所見と続発症、合併症の特徴について解析した。

② 腸管BD

岳野(横浜市大)、菊地(帝京大)、長堀(東京医歯大)、井上(慶応大)、石ヶ坪(横浜市大)が担当。

これまでの診療ガイドライン案の公開準備をすすめた。また、最も議論の多いインフリキシマブ治療について、全国疫学調査を行い、有効性、安全性を解析した。

③ 神経BD

廣畑(北里大)、永渕(聖マリアンナ医大)、菊地(帝京大)、沢田(東京医大)、岳野、石ヶ坪(横浜市大)が担当。

過去20年間に各施設において入院または外来治療を行った神経症状を呈したBD患者を対象に調査票を用いて検討した。疑義照会により昨年度のデータを固定するとともに、聖マリアンナ医大よりの調査結果を加えて解析した。

④ 血管BD

新見(帝京大)、石ヶ坪、岳野(横浜市大)黒沢(順天堂大)が担当。

血管BDに関する文献検索と、手術に関わる血管外科医への聞き取り調査を行った。

また、後述するよう疫学調査により、実態調査を施行した。

MINDs法による診療ガイドライン作成に精通した尾藤(国立東京医療センター)は横断的にガイドライン作成グループに参画した。

2) 疫学統計・臨床一般

① 特殊病型に関する全国規模の疫学一次調査および二次調査

一次調査は石ヶ坪、岳野(横浜市大)黒沢(順天堂大)、二次調査は上記に加え、長堀(東京医歯大)、井上(慶応大)が担当。

100床以上の病床を有する医療施設で、特殊病型の診療に当たる可能性のある内科、リウマチ内科、神経内科、消化器科、血管外科などの6,700診療科に特殊病型に対するアン

ケートを配布し、その結果を解析した、腸管、血管についてはこれをベースに二次調査を施行した。

②臨床調査個人票をベースとし、患者ごとの症状の組み合わせを解析することにより、病型の分類を試みた（黒沢（順天堂大））。

BD患者の口腔内衛生状態、喫煙、飲酒と口腔内アフタを中心にした症状との関連を解析した（内藤（名古屋大））。日本のBD軽症化の社会的要因を検討した（磯貝（北海道医療大））。

3) 臨床調査個人票改訂案

黒沢（順天堂大）、大野（北大）、蕪城（東大）、後藤（東京医大）、金子（脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）、中村（埼玉医大）、廣畑（北里大）、新見（帝京大）水木、岳野、石ヶ坪（横浜市大）が担当。

現在の臨床調査個人票の記載上の問題点を班会議およびメールにて意見交換し、改定案をまとめ、臨床系研究分担者および協力者の施設で試行し、問題点を洗い出し、最終的に「臨床調査個人票改定に関する小委員会」で討議した。また、この改定に対応した診断基準の小改定を行った。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

全染色体を網羅する約50万個のSNP（Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Set）を用いて、ゲノムワイドな相関解析（genome-wide association study：GWAS）を行うことにより、HLA-B51対立遺伝子以外の本疾患感受性遺伝子の同定を試みた。日本人BD患者574例、健常者671例を対象とした（水木（横浜市大））。また、SNPを用いたGWASは米国NIH Kastner DL 博士、トルコ Gül A教授との国際共同研究としても解析を行った（石ヶ坪（横浜市大））。

これまでのマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな解析から、HLA領域に存在し、HLA-B51、HLA-A26とは独立した疾患感受性遺伝子である *TRIM* についてSNPを用いた解析を行った（猪子（東海大））。また、第3染色体3q12に位置する候補遺伝子 *ROBO1* について日本人、韓国人、トルコ人患者のサンプルを用いて解析した（太田（信州大））。また、*IL-7R α* 遺伝子多型（-449）genotype頻度に関して、病型別の解析を行った（中村（埼玉医大））。

2) 環境因子

BD患者は *Staphylococcus sanguinis* の菌体成分を用いた皮内テストに過剰反応を示すが、その代用として自家唾液を用いたプリックテストの反応を検討した（中村（埼玉医大））。また、BD患者の口腔内衛生状態、軽症化の社会的要因解析など、先述した疫学的手法で解析を進めた（内藤（名古屋大）、磯貝（北海道医療大））。

3) 免疫異常の解析

① 自己免疫異常

自己免疫発症にかかわるTh17細胞のBD病態における役割を検討するため、患者末梢血中のTh17前駆細胞、CD4⁺CCR6⁺細胞の頻度、そのリガンドであるMIP-3 α を解析した（桑名（慶応大））。同様の目的で、患者末梢血単核細胞および皮膚病変におけるTGF- β レセプター、Smad2、IL-23レセプター、ROR-C、Foxp3などのmRNAを定量的に解析し、また、Smad2のリン酸化の状況を検討した（鈴木（聖マリアンナ医大））。

② 自己炎症としての側面

家族性地中海熱（FMF）の責任遺伝子であるMEFV遺伝子の多型を解析している。また、BDを始めとした自己炎症性疾患の炎症惹起機構を解明するため、その遺伝子産物であるpyrinとの会合蛋白を同定し、pyrinの

機能を解析している（石ヶ坪、岳野（横浜市大））。

③動物実験モデル

実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)に対する低毒性新規NF- κ B阻害薬、dehydroxymethyl- epoxyquinomicin (DHMEQ)（岩淵(北大)）、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与（大野(北大)）、柴苓湯（蕪城(東大)、新見(帝京大)）の臨床的有用性を免疫学的に解析した。

3. 広報活動

本研究班事務局でホームページにて、情報提供および患者の質問に適宜回答している。

（倫理面への配慮）

厚生労働省の指導に基づき、臨床調査研究においては、臨床系の研究分担者、研究協力者のすべての施設が参加する「ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けた臨床調査研究」の研究計画に基づき、各施設で倫理委員会の承認を受け、被検者にも主旨を十分理解していただき、同意をいただいた上で実施し、守秘義務を遵守に配慮した。

患者より採血、生検などの採取検体を使用する研究においては、それぞれの研究ごとに各施設の倫理委員会の承認を受け、その主旨を十分説明し、文書同意を得たうえで実施した。

動物実験において詳細な計画を立て、最小限の動物を用いることとし、動物に余分な苦痛を与えないように注意した。

C. 研究結果およびD.考察

1. 臨床的研究（臨床分科会）

1) 診療ガイドラインの作成

①ブドウ膜炎

ベーチェット病眼病変の解析の結果、眼所見として

- i) 再発性の虹彩毛様体炎
- ii) びまん性の硝子体混濁

iii) 嚢胞様黄斑浮腫

iv) 後極部の網膜滲出斑

v) 前房蓄膿

蛍光眼底造影所見として

i) 羊歯状の蛍光漏出

ii) びまん性の黄斑浮腫

iii) 視神経乳頭の過蛍光

3項目が診断の上で重要であり、上記眼所見5項目中2項目、蛍光眼底造影所見3項目中2項目が陽性の場合には、高い感度、特異度でベーチェット病の診断に至る可能性が高いことが明らかになった。今後、他疾患と比較検討し、診断基準を構築していく予定である。

鑑別診断に関しては、サルコイドーシス、結核性ぶどう膜炎、急性網膜壊死、トキソプラズマ網膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、ヘルペス性虹彩炎、梅毒性ぶどう膜炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、仮面症候群、細菌性眼内炎、糖尿病虹彩炎の12疾患を挙げ、これらの疾患の疫学的、臨床的特徴、典型的画像所見などとともにベーチェット病との鑑別に努める。また、疫学・検査・分子遺伝学については、それぞれの特徴的所見と補助診断としての意義に触れる。

治療について、従来の治療薬の有効性、安全性を検討し、発作抑制治療としてコルヒチン、シクロスポリン、インフリキシマブ、消炎治療として、前眼部病変に対するステロイド薬の点眼・結膜下注射、後眼部病変に対するステロイド薬の後部テノン嚢下注射、点滴、内服などもを短期的に行うことを推奨している。

いずれの項目もかなり完成度は高く、平成22年度中に公開予定である。

②腸管BD

平成16年からの難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（主任研究者 日比紀文

(慶応大))「腸管ベーチェット・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」を土台として、検討してきた診療ガイドライン案を「コンセンサス・ステートメントに基づく」と副題をつけ、「平成21年度案」として公開する。今後、実用に際して矛盾、問題を検討し、さらに完成度の高い「診療ガイドライン」の作成を目指すこととする。

腸管型に対するインフリキシマブの使用例については、後述する疫学調査の一環として、二次調査を行い、疑い例を含め120を越える症例で使用されている実態が明らかになった。有効性、安全性については現在解析中である。

③神経BD

解析可能な調査票計142件について解析し、男性、シクロスポリン使用、喫煙、HLA-B51陽性が炎症の遷延化に関与することが確認された。急性型神経BDの診断には髄液細胞数が、慢性進行型神経BD(CPNB)には髄液IL-6が有用であることが明らかとなった。CPNBではHLA-B51の陽性率が極めて高いことから、これらも含めた診断基準の策定が今後の課題であると考えられる。

④血管BD

臨床ガイドラインの素案は脈管学雑誌(2009, 49: 391-398)に掲載された。これを日本全国の脈管学会評議員に送付し改善変更点集めて、来年度にはより完成度の高いものにする。特殊病型の中でも患者受診診療科が最も多岐にわたっているため、実態をより詳細に把握するために、疫学調査より二次調査を展開し、現在、アンケートデータ収集中である。これらの解析結果を参照に検討していく。

2) 疫学統計・臨床一般

症例の少ない特殊病型の実状を把握するため、6,700施設を対象にアンケートによる一

次調査を行い、患者0を含み1,381施設より回答があり、これらの施設での診療患者数はのべ3,537症例であった。そのうち特殊病型神経型342例、血管型176例、腸管型733例、それぞれの病型でのインフリキシマブ使用症例数は、神経型27例、血管型15例、腸管型95例であり、調査上は腸管型でもっとも使用頻度が高かった。

先述した腸管型に対するインフリキシマブ使用例の調査に加え、血管型についても症例解析を行っている。

平成17年の入力済みの臨床調査個人票データ9416例(入力率56.6%)より特殊型1512例(16.1%)を解析した。内訳は、腸管型55.8%、血管型14.9%、神経型29.4%であった。発症年齢は30歳代でBD全体と差異がなかった。血管型、神経型は男性優位であった。ADLは神経型で低下しており、要介助者が多く、就労・就学率も低かった。

口腔内衛生状態の解析からBDの口腔内アフタの出現と齲歯、歯周病の関連の可能性が示唆されたが、今回の検討では有意差には至っていない。日本人の食生活において、砂糖飲料から抗菌作用のあるカテキン含有茶系清涼飲料水の消費の増加が口腔内衛生状態の向上とともにBDの軽症化に寄与している可能性が示唆された。

3) 臨床調査個人票の改定案

副症状、参考となる所見の記載事項、鑑別診断の一部を変更し、治療状況に関してはシクロスポリン、インフリキシマブを加えた。もっとも大きな改定は、「更新」の症状、治療状況を「ここ1年」と「全経過」を通じての記載に変更した。改定の詳細は別項に譲るが、この改定により、個々の症例の病態が把握でき、疫学調査にも有用性が高まると思われる。

診断基準についても、診断原則や病型分類

などその骨子は従来そのままとし、参考事項、鑑別診断を改正することで、臨床調査個人票との整合性を確認した。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

SNPを用いたGWASにより、HLA領域以外に顕著な有意性を示す領域を解析し、免疫応答に直接関与する2遺伝子を疾患感受性遺伝子候補として同定した。国際共同研究で人種間比較を行うとともに、同定した遺伝子領域内の全ての塩基配列のダイレクトシーケンシングを行い、本病の発症に最も顕著に相関・作用するSNPの特定を行う予定である。

HLA領域にありHLA-B51、HLA-A26とは独立した疾患感受性遺伝子としては*TRIM31*、*TRIM39*などが候補に挙げられた。また、第3染色体3q12に位置する候補遺伝子*ROBO1*のSNP解析では日本人、韓国人、トルコ人患者においてそれぞれ連鎖不平衡ブロック構造が見出され、やはり疾患感受性に寄与する可能性が示唆された。いずれについても蛋白レベルでの機能的な解析が待たれる。

IL-7R α 遺伝子多型(-449) genotype頻度は眼症状の有無で差があり、発症よりも病型に関与する可能性が示された。

2) 環境因子

BD病患者では自家唾液プリックテストに対して高率に陽性反応を示し、口腔内常在菌の病態への関与が示唆されるとともに、補助診断としての有用性が期待される。

疫学的な結果より、口腔内衛生状態の病態、病状への関与が示唆され、口腔内常在菌の病因的役割が示唆された。

3) 免疫異常の解析

①. 自己免疫異常

BD病変部では恒常的にMIP-3 α が高く、疾患活動期にはTh17の前駆細胞であるCD4⁺CCR6⁺T細胞が局所に浸潤することで、病変

形成に関与する可能性が示唆された。

また、BD患者T細胞にはTGF- β /Smadのシグナル伝達異常があり、抑制性T細胞の機能異常が病態に関与している可能性が示唆された。

②自己炎症としての側面

ヒト白血球のDNAライブラリーよりYeast two hybrid systemを用いてpyrinとの会合蛋白のスクリーニングを行い、炎症発現機序の関連が想定される会合候補蛋白が複数検出されている。解析を継続中である。

c. 動物実験モデル

低毒性新規NF- κ B阻害薬DHMEQは序Th1/Th17系の誘導抑制を介してEAUの発症遅延と病理学的改善をもたらした。また、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与も臨床的、組織的改善をもたらした。機序については今後の課題であるが、柴苓湯も臨床的に効果を認めた。

3. 広報活動

昨年開設したホームページの運営が軌道にのり、学会レポートなど、新しい医学的情報を提供したほか、過去一年間に患者さんから40件の質問・問い合わせが寄せられた。原則として事務局より回答したが、一部、専門性の高い質問に関しては、研究分担者に依頼した。今後、ご承諾を得られた質疑内容については、個人情報に十分留意し、匿名化、普遍化し、FAQについてまとめて公開することを予定している。

E. 結論

1. 腸管型の診療ガイドライン案平成21年度案を公開するほか、眼病変についても来年度完成予定である。神経型は診断についての基準が確立し、血管型も外部評価を受ける準備を進めている。
2. 特殊病型の大規模疫学調査、腸管型、血管型の二次調査を行い、データ解析中

である。

3. 臨床調査個人票、厚生労働省診断基準を改定した。
4. SNPによるGWASで免疫異常にかかわる2遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定したほか、他の疾患感受性候補遺伝子についても引き続き解析し、国際共同研究で人種間の比較検討を行う
5. 自己免疫疾患の側面としてTh17の関与が示唆されている自己炎症の側面についても検討を要する。
6. 実験モデルEAUを用いた解析では、DHMEQ、TNF- α 抗体の硝子体内投与などが有望と思われた。
7. ホームページの運営が軌道にのり、多くの患者さんの質問・相談が寄せられ、これらに回答した。

Ⅲ 分担研究報告

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

臨床調査個人票の改定案

研究代表者	石ヶ坪良明	横浜市立大学大学院学研究科病態免疫制御内科学
研究分担者	岳野光洋	横浜市立大学大学院学研究科病態免疫制御内科学
	廣畑俊成	北里大学医学部膠原病・感染症内科学
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学
	大野重昭	北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学
	蕪城俊克	東京大学医学部付属病院眼科学
	新見正則	帝京大学医学部外科
	水木信久	横浜市立大学大学院学研究科視覚病態学
	後藤 浩	東京医科大学眼科学
	金子史男	脳神経疾患研究所附属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所
	中村晃一郎	埼玉医科大学皮膚科学
	菊地弘敏	帝京大学医学部微生物学

研究要旨

現行のベーチェット病の臨床調査個人票の情報、特に「更新」に関しては疫学調査を行う上で不十分であるという指摘があり、研究分担者および協力者の意見を反映して、臨床調査個人票改定案を作成した。さらに、この改定案を各施設で施行し、実用性をチェックし、さらなる修正点を検討し、最終的な改定案を作成した。

最大の変更点は、「更新」の個人票からも十分な情報が得られるように、症状、治療について「ここ1年間」と「全経過を通じて」を加えたことである。そのほか、「新規」・「更新」の各症状の表記、「新規」個人票の「参考となる所見」および「鑑別診断」についても全面的に見直した。この変更に伴い、厚生労働省ベーチェット病診断基準についても見直しを行い、特殊型の定義、参考となる所見、参考事項など診断における補助項目について改定を行い、臨床調査個人票改定案との整合性を確認した。

A. 研究目的

特定疾患における臨床調査個人票は重要な疫学調査の情報源であるが、現在のベーチェット病の「更新」個人票では十分な調査ができないとの指摘があった。また、一方では、「新規」個人票の参考となる所見にある「レンサ球菌ワクチンプリックテスト」の項目に

ついて、事務局に数件の問い合わせがあったが、その抗原の供給体制などの問題から、十分な対応ができなかった。こうした反省から、個々の項目を見直し、日常臨床業務に支障をきたさず、かつ、疫学調査の情報源としても十分に対応できる個人票の改定案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 現在の臨床調査個人票の記載上の問題点を班会議およびメールにて意見交換し、改定案をまとめた。
2. 1.で作成した改定案を臨床系研究分担者および協力者、当科関連病院に配布し、「新規」は平成18年度以降の診断患者を対象として、「更新」は各施設10例をめぐりに施行した。
以下の施設の協力を得た。
帝京大内科、慶応大リウマチ内科、東京医大リウマチ・膠原病内科、東京医科歯科大学消化器内科、北里大学膠原病・感染内科、東大眼科、横浜市立大学眼科およびリウマチ・血液・感染症内科、横浜市立大学附属センター病院リウマチ・膠原病センター 藤沢市民病院血液・膠原病科、国立横浜医療センターリウマチ科、横浜南共済病院リウマチ科。
3. 実施上の問題点を解析し、さらに新しい改定案を作成した。
4. 3.の作成案に関して、さらに班会議および「臨床調査個人票改定に関する小委員会」で討議した。
5. 臨床調査個人票改定に対応して、診断基準についても見直しを行い、両者の整合性を確認した。

C. 研究結果

1. 臨床系の研究分担者、研究協力者の意見をもとに、改定案を作成し、各施設10例程度の試行を行ったが、その試行を通じて、さらに数点の問題が指摘された。この試行時の各項目の記載率なども参考にし、再度、「臨床調査個人票改定に関する小委員会」で検討し、最終改定案を作成した(表1、表2)。

主な変更点は以下の通りである。

- 1) 「新規」・「更新」共通の変更点(表2参照)
 - a. 副症状③消化器病変腹痛を内視鏡で確認できる消化器病変「あり」「なし」に変更し、具体的な病変部位を記載することとする。
 - b. 副症状④血管病変の分類を動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症(皮下の血栓性静脈炎は含まない)、肺塞栓に変更する。
 - c. 副症状⑤神経病変の分類を急性型(髄膜炎・脳幹脳炎など)、慢性進行型(体幹失調・精神症状など)に変更する。
 - d. 薬物療法の記載を、(1.ステロイド(プレドニゾン換算 mg/日) 2.シクロスポリン 3.コルヒチン 4.インフリキシマブ 5.その他())に変更する。
 - e. 「主な治療法」を「その他の治療法(手術など)」に変更する。
 - f. 「本例の特徴」を除く。
- 2) 「新規」のみの変更点
 - a. 参考となる所見のHLA-B51(B5)をHLA-B51とし、HLA-A26およびその他のHLAクラスIについての記載項目を加える。
 - b. 参考となる所見「レンサ球菌ワクチンプリックテスト」を除く。
 - c. 結節性紅斑の生検組織像は「脂肪織炎および血管病変」のあり・なしに変更する。
 - d. 視力は非発作時の視力であることを明記する。
 - e. 眼症状をもつ疾患の鑑別診断を以下に変更する。サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-I関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病性虹彩炎、HLA-