

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

神経ベーチェット病の診断の予備基準

研究分担者	廣畑俊成	北里大学医学部膠原病感染内科
	菊地弘敏	帝京大学医学部内科
	桑名正隆	慶応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	横浜市立大学医学部病態免疫制御内科
	石ヶ坪良明	横浜市立大学医学部病態免疫制御内科

神経ベーチェット病の診断基準を作成するために神経症状をきたしたベーチェット病患者について後向きコホート調査を行った。1988年から2008年までに診療した神経症状を示したベーチェット病患者について国内の専門施設に臨床調査票の記入を依頼した。合計142件の解析可能な調査票が集積された。142件のうち、急性型神経ベーチェット（Acute NB）が73件、慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）が36件、神経ベーチェットでないもの（非NB）が33件であった。昨年得られた、神経ベーチェット病は男性に多くシクロスポリンが発作を誘発すること、及び喫煙とHLA-B51が炎症の遷延化に関与することが確認された。髄液の細胞数はAcute NB>CPNB>非NBの順で有意に上昇していた。Acute NBと非NBの比較において、髄液細胞数を18.5/cmmをカットオフとした場合、感度95.6%、特異度96.7%でAcute NBを診断できた。CPNBと非NBの比較において、髄液IL-6を5.5pg/mlをカットオフとした場合、感度96.2%、特異度100%でCPNBを診断できた。以上の結果より、Acute NBの診断には髄液細胞数我有用であることが示された。一方、髄液細胞数はCPNBの約30%で正常であり、診断には役立たず、髄液IL-6が有用であることが明らかとなったが、CPNBではHLA-B51の陽性率が極めて高いことから、これ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。

A. 研究目的

ベーチェット病の特殊病型である腸管ベーチェット、血管ベーチェット、神経ベーチェットは時に患者の生命予後を左右する重篤な病態でありながら、その診断と治療方法は未だ確立していない。特殊病型の診療のガイドラインを作成することはベーチェット病の予後の改善に大きく貢献するものである。然るに、神経ベーチェットを含む特殊病型について、

過去の文献にはエビデンスレベルの高いものは見当たらない。そこで、昨年度は神経症状をきたしたベーチェット病患者についての多施設後向きコホート調査を行なった。5施設より解析可能な症例が103症例集積され、神経ベーチェット病は男性に多くシクロスポリンが発作を誘発すること、及び喫煙とHLA-B51が炎症の遷延化に関与する可能性が強く示唆された。今年度はベーチェット病の患者数

の多い聖マリアンナ医科大学からも症例を提出してもらい、これをもとにして神経ベーチェット病の診断の予備基準を作成した。

B. 研究方法

1987年以降2008年までに、研究班に属する施設（横浜市立大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、慶應義塾大学医学部附属病院、北里大学病院）とその関連施設において入院または外来治療を行ったベーチェット病患者で神経症状を呈したものについて、調査票を作成し、患者の個人情報を削除した入院サマリーのコピーを添付して送ってもらう。集まった調査票を基にして、神経ベーチェット病に特異的なパラメーターを抽出し、診断基準の作成を行う。それぞれの症例についての問題点については、第1回班会議の際に協議した。聖マリアンナ医科大学の症例についてはメールでの協議にて合意に至った。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報が漏洩することなく、プライバシーが保護されるように細心の注意を払う。2008年7月に改定された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究内容については原則として各施設の倫理委員会の承認を受けることとする。

C. 研究結果

聖マリアンナ医科大学附属病院の症例と横浜市立大学からの症例追加があり、合計142件の解析可能な調査票が集積された。142件のうち、急性型神経ベーチェット（Acute NB）が73件、慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）が36件、神経ベーチェットでないもの（非NB）が33件であった。年齢と性別は、Acute NB: 39.0 ± 11.5 , M:F=43:28, CP NB: 42.5 ± 11.8 , M:F=29:7, 非NB:

44.6 ± 14.6 , M:F=20:13であった。HLA-B51の陽性率は、Acute NBで51.2%, CPNBで89.7%, 喫煙率は、Acute NBで63.2%, CPNBで92.9%であった。Acute NBの約15%でシクロスポリンが投与されていた。

髄液の細胞数はAcute NB>CPNB>非NBの順で有意に上昇していた。Acute NBと非NBの比較において、髄液細胞数を $18.5/\text{cmm}$ をカットオフとした場合、感度95.6%、特異度96.7%でAcute NBを診断できた（図1）。CPNBと非NBの比較において、髄液IL-6を 5.5pg/ml をカットオフとした場合、感度96.2%、特異度100%でCPNBを診断できた（図2）。

D. 考察

ベーチェット病全体の男女比はほぼ1:1であるが、神経ベーチェットはAcute NB・CPNBとも男性に多く、特にCPNBでは約80%が男性であった。また、喫煙とHLA-B51がCPNBに圧倒的に多く、この両者がリスクファクターとなることが裏付けられた。

昨年の調査ではAcute NBの約30%でシクロスポリンが投与されていたが、本年の調査では約15%程度であった。これは聖マリアンナ医科大学のベーチェット病患者における難治性眼病変の有病率が影響したものであるが、本年度の結果が実数に近いのではないかと考えられる。

今年度の注目すべき成果として、Acute NBの診断には髄液細胞数我有用であることが示された。これより、表1に示すようなAcute NBの診断予備基準を確立することができ。今後はこの基準の妥当性について検討してゆく必要がある。

一方、髄液細胞数はCPNBの約30%で正常であり、診断には役立たず、髄液IL-6が有用であることが明らかとなったが、CPNBではHLA-B51の陽性率が極めて高いことから、これ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。

G. 結論

髄液細胞数を18.5/cmmをカットオフとした場合、感度95.6%、特異度96.7%でAcute NBを診断できたことから、これを含めた診断基準を確立できた。

H. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive Neuro-Behcet's syndrome. J Neurol Sci, 272: 99-105, 2008.
2. Hirohata S, Yanagida T, Tomita T, Yoshikawa H. Differential influences of bucillamine and methotrexate on the generation of fibroblast-like cells from bone marrow CD34+cells of rheumatoid arthritis patients. Int Immunopharmacol, 9:86-90,2009
3. Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H. Enhanced expression of mRNA for Kruppel-like factor 5 in CD34+cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 68:763-4, 2009
4. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y, Hashimoto H; NPSLE Research Subcommittee. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. Amulticenter retrospective study. Clin Rheumatol. 28: 1319-1323, 2009.
5. Inomata H, Takei M, Nakamura H, Fujiwara S, Shiraiwa H, Kitamura N, Hirohata S, Masuda H, Takeuchi J, Sawada S. Epstein-Barr-Virus-Infected CD15 (Lewis X)-Positive Hodgkin-Lymphoma-Like B Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis. Open Rheumatol J. 3:41-7, 2009.
6. Hirohata S, Kikuchi H. Histopathology of the ruptured pulmonary aneurysm in a patient with Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 27(Suppl.53):S-91-95, 2009.
7. 飯塚進子、岡本一起、広畑俊成、加藤智啓: 全身性エリテマトーデスとプロテオミクスを用いた自己抗原の解析. 日本臨床免疫学会会誌, 32: 43-47, 2009
8. 有沼良幸、廣畑俊成: 抗NR2グルタミン酸レセプター抗体と中枢神経ループス. リウマチ科 41: 121-126, 2009
9. 広畑俊成: 医学と医療の最前線: Behcet病に対する新規治療. 日内会誌, 98: 1140-1146, 2009.
10. 廣畑俊成: Behcet病の治療の進歩-TNF阻害薬のインパクト. 医学のあゆみ 230: 764-769, 2009
11. 廣畑俊成: 炎症と免疫における分子標的治療の新展開 第14回 VLA-4, $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン. 炎症と免疫 17:582-587, 2009.
12. 廣畑俊成: 大脳白質をめぐって—画像と最新の知見 炎症 神経Behcet病.CNSループス。 CLINICAL NEUROSCIENCE, 27: 1284-1286, 2009.
13. 廣畑俊成: 血管炎症候群における神経障害. Neuroimmunology 17: 277-282, 2009.
14. 廣畑俊成: 新たな抗リウマチ薬

- everolimus. リウマチ科 41: 502-506, 2009.
2. 学会発表
1. Hirohata S, Kikuchi H: Differential expression of IL-6 and TNF-alpha in cerebrospinal fluid from patients with Neuro-Behcet's syndrome. EULAR 2009, Copenhagen, SAT-0204, 2009.
 2. Iizuka N, Okamoto K Matsushita R, Arito M, Nagai K, Kurokawa MS, Suematsu N, Masuko K, Hirohata S, Kato T. Proteomic analysis of autoantigens in SLE patients with CNS involvement. 73rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Philadelphia, Arthritis Rheum 59(Suppl.9): No.116, 2009.
 3. Yoshio T, Yamazaki S, Okamoto H, Onishi S, Hirohata S, Minota S. IgG Anti-NR2 glutamate receptor antibodies from patients with SLE as causative auto-antibodies of damage to the blood-brain barrier. 73rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Philadelphia, Arthritis Rheum 59 (Suppl. 9): No.584 , 2009.
 4. Nagai T, Yanagida T Hirohata S. Antiribosomal P protein antibody induces Th1 responses by enhancing the production of IL-12 in activated monocytes. 73rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Philadelphia, Arthritis Rheum 59(Suppl.9): No.583 , 2009
 5. Hirohata S, Shibuya H. Suppressive influences of IFN- α on IL-17 expression and Th17 differentiation. 73rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Philadelphia, Arthritis Rheum 59 (Suppl.9): No.1238 , 2009.
 6. Tanaka S, Wada T, Matsushita R, Hirohata S. Improvement in long-term prognosis of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases, including systemic sclerosis, mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. 73rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Philadelphia, Arthritis Rheum 59(Suppl.9): No.1708 , 2009.
 7. 廣畑 俊成、菊地 弘敏： シンポジウム S2-5： ベーチェット病に対するTNF阻害療法. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会・第18回国際リウマチシンポジウム（東京） p114, 2009. 4. 24
 8. 廣畑俊成:シンポジウム2：膠原病の病態解明と治療最前線 5. 膠原病と生物学的製剤. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会（秋田）アレルギー 58: 1111, 2009
 9. 廣畑俊成、菊地弘敏：急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の臨床像の比較. 第50回日本神経学会総会（仙台）. P.94, 2009. 5.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
7. 特許取得
該当なし
 8. 実用新案登録
該当なし
 9. その他
該当なし

CSF Cell count

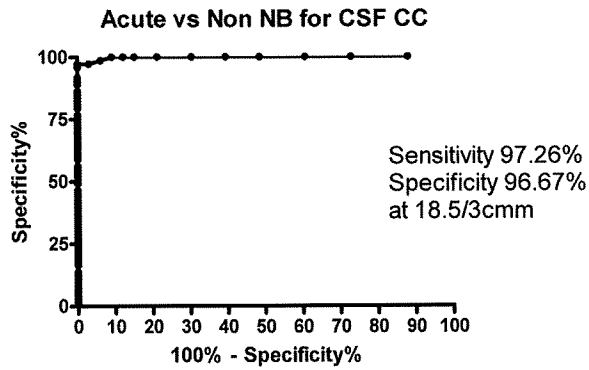


図 1. 髄液細胞数によるROC解析

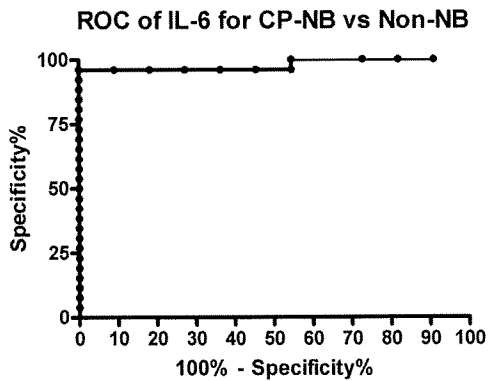


図 2. 髄液IL-6によるROC解析

表 1. 急性型神経ベーチェット病の診断基準

急性型神経ベーチェットの診断基準(案)

1. 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型の基準を満たす
2. 急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状を示す
3. 髄液の細胞数が6.2/cmm以上

1-3のすべてを満たすものを急性型神経ベーチェット病と診断する

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

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

研究分担者 新見正則 帝京大学医学部学部外科学教室

研究要旨

血管ベーチェット病の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。一方で、動物実験はマウスの心臓移植モデルを使用して柴苓湯が移植片の拒絶抑制に有益であり、免疫制御細胞が誘導されていたとの結論がでた。これを現在、マウスのブドウ膜炎モデルに応用している。柴苓湯がマウスのブドウ膜炎の発症を抑制している結果が得られており、この機序を解析している。

A. 研究目的

血管ベーチェット病の臨床ガイドラインの作成とベーチェット病への漢方薬の応用を研究している。

B. 研究方法

血管ベーチェット病の臨床ガイドラインは、自分自身の経験の他、学会発表や多数の論文を基に、コンセンサスガイドラインとして素案を作成した。

一方、動物実験ではマウスの心臓移植モデルを使用して柴苓湯の有効性を確かめて。これをマウスのブドウ膜炎に応用し、ぶどう膜炎の発症抑制効果が認められた。

C. 研究結果

血管ベーチェット病のガイドラインの素案は添付する。マウスの心臓移植モデルの結果もTransplantationに掲載されたものを添付する。これを眼病変に応用し、柴苓湯を臨床使用量の10倍量で21日間連日投与すると、マウスのブドウ膜炎の発症が明らかに抑制さ

れた。これは東大眼科の蕪城先生との共同研究である。

D. 考察

血管ベーチェット病のガイドラインの素案はここ数年各種学会で発表しているが明らかな異論はない。これを脈管学会評議員に送付し、かれらの意見を集めより質の高いコンセンサスガイドラインとする。EBMを基にするガイドラインの作成はEBM研究が血管ベーチェット病の領域では皆無で不可能である。動物実験は興味ある結果が導き出され、漢方薬のベーチェット病への臨床応用が期待される。

I. 結論

血管ベーチェット病のガイドラインは順調に作成が進んでいる。また、漢方のぶどう膜炎への応用も期待できる。

J. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

15. Zhang Q, Nakaki T, Iwami D, Niimi M, and Shirasugi N Induction of Regulatory T Cells and Indefinite Survival of Fully Allogeneic Cardiac Grafts by Ursodeoxycholic Acid in Mice Transplantation. 2009
16. Zhang Q, Iwami D, Aramaki O, Yakubo S, Nishimura K, Ishige A, Watanabe K, Matsuno K, Shirasugi N, Niimi M. Prolonged survival of fully mismatched cardiac allografts and generation of regulatory cells by Sairei-to, a Japanese herbal medicine. Transplantation. 2009, 27; 87(12):1787-91
17. Iwami D, Zhang Q, Aramaki O, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Purified eicosapentaenoic acid induces prolonged survival of cardiac allografts and generates regulatory T cells. Am J Transplant. 2009;9(6): 1294-307.
18. 新見正則 血管ベーチェット病 J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 391-398
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

1. 新見正則 血管ベーチェット病ガイドライン作成に向けて 2009年11月27日 品川プリンスホテル 第3回ベーチェット症例カンファレンス
2. 新見正則 血管ベーチェット病ガイドライン作成の問題点 2009年10月30日 第50回日本脈管学会総会、東京
3. 新見正則 血管ベーチェット病のガイ

ドライン作成に向けての静脈病変に対する問題点 2009年7月2日 名古屋観光ホテル 第29回日本静脈学会総会

4. 新見正則 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて 2009年5月15日 名古屋国際会議場第37回日本血管外科学会総会
5. 新見正則、血管ベーチェット病ガイドライン作成に向けて。厚生労働省特定難病疾患研究班会議報告会 2009年7月24日 横浜市大
6. 新見正則、血管ベーチェットについて 第31回ベーチェット病友の会総会 2009年7月5日 東京 戸山身障者センター

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

特殊型ベーチェット(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—

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
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
永井正規 埼玉医科大学医学部公衆衛生学

研究要旨

特殊型(腸管型、血管型、神経型)ベーチェット病の臨床疫学像についての情報は多くない。特殊型ベーチェット病の臨床疫学像を確認することを目的に、都道府県より厚労省にオンラインで集積される臨床調査個人票データを用いて分析した。用いたデータはH17年の臨床調査個人票(新規・更新)9416例で入力率は56.6%であった。特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の病型別に性比、性別発症年齢分布、日常生活状況、通院状況、社会活動状況(就労状況)、Stageの分布、家族歴、HLA-B51陽性割合、合併症、治療等について確認した。9416例のうち特殊型ベーチェットは1512例(16.1%)に認められ、そのうち腸管型は843例(特殊型の中で55.8%)、血管型は225例(14.9%)、神経型は444例(29.4%)であった。性比は血管型と神経型に男性が多く、全体の性比と異なっていた。発症年齢は30歳代が最も多く、ベーチェット病全体と特殊型ではほぼ同様であった。日常生活状況は神経型で介助が必要な人の割合が高く、18-59歳男性の就労・就学割合も神経型で低かった。HLA-B51は病型別に測定割合が異なっていたが、陽性割合は他の型と比べて血管型で高いと考えられる。ベーチェット病の中でも特殊型は患者数が少なく、臨床調査個人票データを用いて分析する意義は大きい。

A. 研究目的

特殊型(腸管型、血管型、神経型)ベーチェット病の臨床疫学像についての情報は多くない。これまでに行われた全国疫学調査ではベーチェット病全体の臨床疫学像を分析した結果が示され、特殊型の詳細な分析は行われていない。

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は平成15年より毎年都道府県で入力され、オンラインで厚労省に集積されている。今回、臨床調査個人票データを用いて、特殊型ベーチェット病の実態を確認す

ることを目的に厚労省よりデータを入手し、臨床疫学像を分析した。

B. 研究方法

H17年の臨床調査個人票(新規・更新)9416例(入力率56.6%)を用いて、特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の病型別に性比、性別発症年齢分布、日常生活状況、通院状況、社会活動状況(就労状況)、Stageの分布、家族歴、HLA-B51陽性割合、合併症、治療等について確認した。

(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できない。

C. 研究結果、及びD.考察

H17年の臨床調査個人票(新規・更新)9416例のうち、特殊型ベーチェットは1512例(16.1%)に認められた。そのうち腸管型は843例で、特殊型の中では最も多く55.8%であった。血管型は225例(14.9%)、神経型は444例(29.4%)であった。

性比(男/女)はベーチェット病臨床調査個人票全体(新規・更新)では0.76であった。特殊型ベーチェットの腸管型では0.76、血管型1.14、神経型1.46で、血管型と神経型は男性が多く、全体の性比と異なっていた。

性年齢分布は全体(新規・更新)では男女とも50歳代が最も多く、特殊型も同様の傾向であったが、神経型の女性のみ60歳代が多かった。全体及び特殊型ベーチェットの性別発症年齢分布を図1~4に示す。発症年齢は全体では男女とも30歳代にピークがあり、特殊型もほぼ同様に30歳代での発症が多かったが、腸管型の男性のみ発症年齢がやや高く40歳代での発症が多かった。

日常生活状況はベーチェット病全体(新規・更新)では「正常」と「やや不自由だが独力可能」(以下、独力可能)な人が80.2%であった。腸管型と血管型も80%以上が独力可能であったが、神経型では独力可能の割合が55.4%と低かった(図5-8)。何らかの介助が必要な人は全体では11.4%、腸管型では6.8%、血管型は10.2%であったが、神経型では37.8%とかなり高かった。神経型では全面介助の割合も14.4%と高く、他の病型とは異なる状況であった。

また、主に入院している人の割合は全体で

は2.7%、腸管型では4.5%、血管型は3.6%とやや高かったが、神経型は14%とかなり高かった。

表1に18-59歳の男性2554人(新規・更新)の社会活動状況として、就労、就学、在宅療養、入院等の割合を示す。就労と就学を合わせた割合は全体では71.3%、腸管型では80.6%、血管型では77.6%と全体よりやや高かったが、神経型は33.5%と低かった。神経型では在宅療養や入院等の割合が他の型と比べてかなり高かった。

表2に全体及び特殊型(新規・更新)のStage別分布を示す。全体では眼症状以外の症状を示すStage Iの割合が最も高く47.4%、次いでStage IV(失明の可能性があるか失明に至った眼症状があるか活動性または重度の後遺症を残す特殊型)が23%であった。特殊型はStage IVの割合が最も多く、腸管型では45.1%、血管型では41.2%、神経型は56.3%であった。Stage V(生命予後に危険のある特殊病型、中等度以下の知能低下を有する進行性神経型ベーチェット)の割合は全体では1.7%であったが、特殊型では腸管型3.2%、血管型8.5%、神経型15.5%と高かった。

家族歴の有無は新規データで確認可能である。家族歴有りは全体では5.3%、特殊型では腸管型と血管型が各々4.8%、4.2%とやや低かったが、神経型は8.1%とやや高かった。

表3に新規申請者のHLA-B51測定割合と測定者の陽性割合を示す。HLA-B51は全患者が測定しているのではなく、全体で43.3%のみ測定していた。病型別には血管型の測定割合が45.8%と全体と同程度であったが、腸管型の測定割合は39.8%とやや低く、神経型では67.6%と高かった。HLA-B51の陽性割合は全体の測定者(43.3%)の中では46.5%であった。全体の測定割合とほぼ同程度だった血管型でHLA-B51の陽性は63.6%と高かった。

新規特殊型の合併症有りの割合とその内容を確認したところ、腸管型では31.3%に合併症があり、内容は慢性腎不全や潰瘍性大腸炎やC型肝炎など様々であった。血管型では合併症の割合がやや高く41.7%、内容は間質性肺炎や肝障害などであった。神経型も29.7%に合併症があり、内容は糖尿病、間接リウマチ、肝障害など様々であった。

治療選択割合は病型別に大きな差はなく、ステロイド治療は特殊型全体で約5割、免疫抑制剤治療は12%、コルヒチン治療は28%に行われていた。

K. 結論

平成17年(2005年)のベーチェット病臨床調査個人票データ9416例を用いて、特殊型ベーチェットの臨床疫学像を示した。特殊型ベーチェットは1512例(16.1%)に認められ、そのうち腸管型は843例(特殊型の中で55.8%)、血管型は225例(14.9%)、神経型は444例(29.4%)であった。

性別は血管型と神経型で男性が多く、全体の性別と異なっていた。発症年齢は30歳代が最も多く、ベーチェット病全体と特殊型ではほぼ同様であった。

日常生活状況は神経型で介助が必要な人の割合が高く、18-59歳男性の就労・就学割合も他の病型と比べて、神経型で低かった。

HLA-B51は病型別に測定割合が異なっていたが、陽性割合は他の型と比べて血管型で高いと思われる。

臨床調査個人票データは毎年都道府県で入力され、ベーチェット病については約10000件がオンラインで厚労省に集積されている。

患者数が少ない特殊型の場合、臨床調査個人票データを用いる意義は大きい。5~10年のデータが累積されれば、臨床像の変化を把握することも可能である。

L. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

10. 黒沢美智子、稲葉裕、横山和仁、特殊型ベーチェット(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—、第74回日本民族衛生学会総会、京都、2009.11.12-13.

2. Michiko Kurosawa, Yutaka Inaba, Akiko Tamakoshi, Takashi Kawamura, Masaki Nagai. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Behcet Disease in Japan: Comparison of the results of Nationwide Survey (2002) and the clinical data that patients applied to receive public financial aid (2004). The joint meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological Association, Saitama, 2010. 1.9-10.

H. 知的財産権の出願、登録状況

10. 特許取得

なし

11. 実用新案登録

なし

12. その他

なし

図1 2005年ベーチェット臨床調査個人票の性別
発症年齢分布

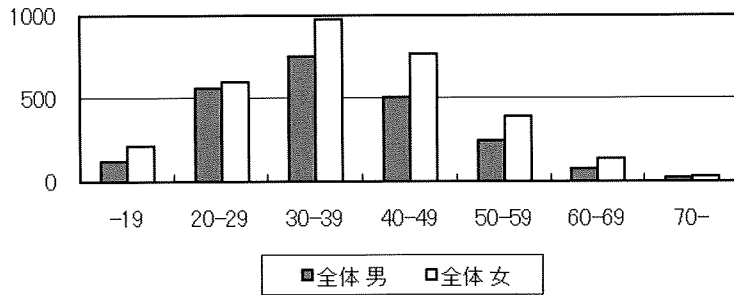


図2 腸管型ベーチェットの性別発症年齢分布(2005年)

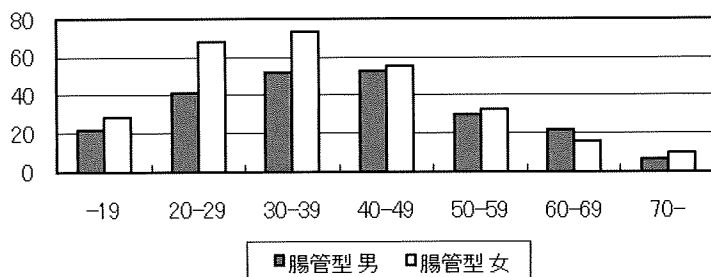


図3 血管型ベーチェットの性別発症年齢分布(2005年)

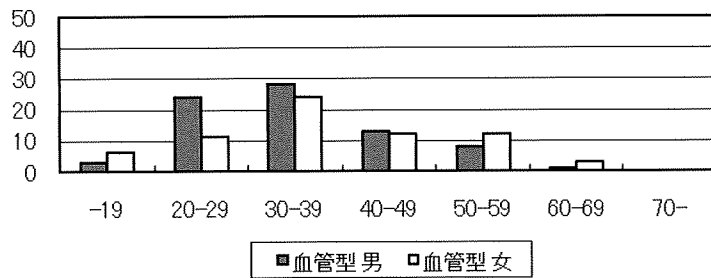


図4 神経型ベーチェットの性別発症年齢分布(2005年)

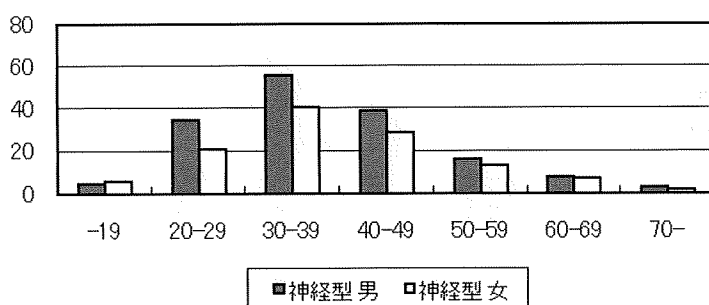


図5 ペーチェット病の臨床調査個人票
全体の日常生活状況

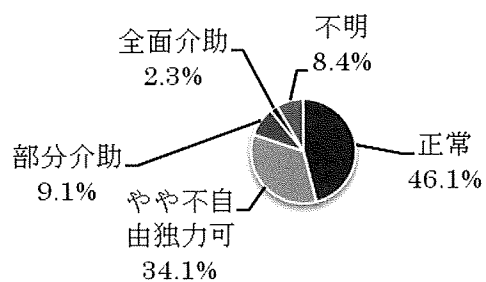


図6 腸管型ペーチェットの日常生活状況

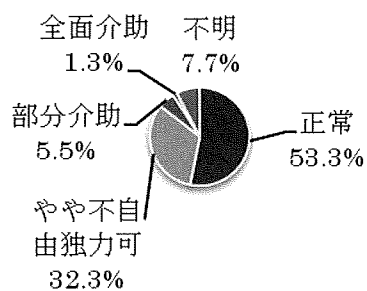
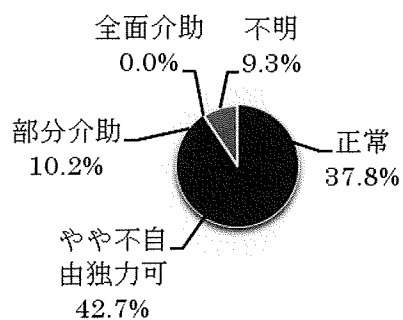


図7 血管型ペーチェットの日常生活状況



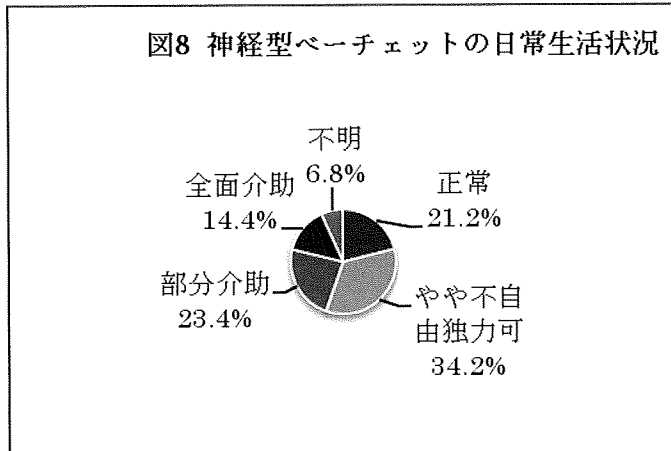


表1 18歳～59歳の男性受給者(新規・更新)の社会活動状況

	就労	就学	在宅療養	入院・入所	家事・その他
全体 (2552人)	68.90%	2.40%	14.40%	3.50%	10.80%
腸管型(233人)	78.50%	2.10%	8.60%	6.40%	4.40%
血管型(76人)	76.30%	1.30%	11.80%	2.60%	8.00%
神経型(188人)	32.40%	1.10%	35.10%	19.10%	12.30%

表2 全体及び特殊型(新規・更新)のStage別分布

Stage	全体	腸管型	血管型	神経型
I	4010(47.4)	291(40.2)	7(38.7)	7(21.9)
II	1649(19.5)	74(10.2)	19(9.5)	19(4.8)
III	787(9.3)	9(1.2)	4(2.0)	5(1.3)
IV	1863(23.3)	326(45.1)	82(41.2)	224(56.3)
V	144(1.7)	23(3.2)	17(8.5)	63(15.8)
計	8453(100)	723(100)	199(100)	398(100)

Stage 不明を除く

表3 新規申請者の HLA-B51 測定割合と測定者の陽性割合

病型(例数)	測定者(%)	陽性者(%)
全体(829)	363(43.3%)	169(46.5%)
腸管型(83)	33(39.8%)	8(24.2%)
血管型(24)	11(45.8%)	7(63.6%)
神経型(37)	25(67.6%)	14(56.0%)

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 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

平成20年および21年に歯周組織の精密検査を含めた口腔内検査を実施し、ベーチェット病患者の口腔状態および関連要因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36名（男性19名、女性17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。52±16歳（25-84歳）であった。疾患分類の内訳は完全型6名、不全型12名、特殊型14名、その他4名であった。Stage分類は、Stage I 12名、II 9名、III 2名、IV 4名、V 3名、その他6名であった。未処置歯を持つ者の割合は28%で、そのうちの半数が5歯以上の未処置歯を有していた。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39±25%であった。全体の72%が一般に歯周病ありと判定されるCPI≥3を示した。調査時に口腔内アフタありと回答した者はなしと回答した者に較べて、男女ともに未処置歯を有する割合がより高く認められた。過去の臨床データを含めた検討において、患者の歯周病有病割合が一般集団より高い可能性が示唆された。また、口腔内アフタの出現が歯周組織の炎症や未処置歯数に影響することも推察された。今後はさらに臨床データを蓄積しながら、口腔状態と生活習慣、病状の関連について分析を進める予定である。

A. 研究目的

ベ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。

そこで平成20年度に続き、ベ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を含めた口腔内検査を実施した。過去に実施した口腔内検査結果と合わせて記述的な分析を行った。

B. 研究方法

ベーチェット病友の会静岡県支部の医療講

演会・歯科検診（平成21年5月17日、静岡市）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、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、平成20年調査と同じ歯周病専門医4名が担当した。

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、QOLなどに関連した項目で構成した。会場内で研究参加者が質問票を記入、同日に回収した。

口腔内検査結果は、後日パーチェット病友の会静岡県支部を通して報告を行った。

（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、平成21年5月に名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1) 平成20年および平成21年調査結果

研究参加に同意が得られた患者18名（男性10名、女性8名）を対象とした。同様の方法で実施した平成20年調査結果（平成20年5月実施、愛知県支部医療講演会に参加したパーチェット病患者18名）とデータを統合して分析した結果を示す（表1）。

表 1.平成20-21年調査対象者の特徴（n=36）

	男性 (n=19)	女性 (n=17)
年齢, 歳	50±16	55±17
疾患分類		
完全型	5 (26.3)*	1 (5.9)
不全型	7 (36.8)	5 (29.4)
特殊型	5 (26.3)	9 (52.9)
不明	2 (10.5)	2 (11.8)
喫煙		
吸わない	9 (47.4)	13 (76.5)
過去喫煙	7 (36.8)	3 (17.6)
現在喫煙	3 (15.8)	1 (5.9)
飲酒		
飲まない	8 (42.1)	13 (81.3)
過去飲酒	4 (21.1)	1 (6.3)
現在飲酒	7 (36.8)	2 (12.5)
糖尿病既往あり	1 (5.3)	1 (5.9)
口腔内アフタあり	9 (47.4)	3 (17.6)

*人数(%)

解析対象者36名の平均年齢は52±16歳（25-84歳）であった。平均罹病年数±標準偏差は18±14年（範囲0-50年）、Stage分類はStage I 12名、II 9名、III 2名、IV 4名、V 3名、その他6名であった。糖尿病の既往を有する者は2名であった。

喫煙歴については、男性の現在喫煙者16%、過去喫煙者37%、非喫煙者47%、女性の現在喫煙者6%、過去喫煙者18%、非喫煙者77%であった。飲酒習慣の内訳は、男性の現在飲酒者37%、過去飲酒者21%、非飲酒者42%、女性の現在飲酒者13%、過去飲酒者6%、非飲酒者なし81%であった。

調査時に口腔内アフタありと回答した者は全体の33%であった。男女別で見ると、男性47%、女性18%と、男性により高い割合が認

められた。全体の89%が過去1年間に口腔内アフタが出現したと回答した。

さらに、調査時に口腔内アフタありと回答した者は、なしと回答した者に較べて未処置歯を有する割合がより高く認められたが、その差は統計学的に有意ではなかった（男性；44% vs 20%、女性；33% vs 23%）。調査時の口腔内アフタの有無や年間の口腔内アフタ出現回数と歯磨き回数の検討で、男女ともに両者の間に有意な関連は認められなかった。

未処置歯を持つ者の割合は28%（10名）で、そのうちの半数が5歯以上の未処置歯を有していた。性別に見ると、未処置歯を持つ者の割合は、男性32%、女性23%と男性にやや高く示された。

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39±25%であった。全体の72%が、一般に歯周病ありと判定されるCPI≥3（CPI；Community Periodontal Index、歯周ポケット4mm以上の診査対象歯が1歯以上）を示した。

男性の現在喫煙者あるいは過去喫煙者は、非喫煙者に較べてCPI≥3を示す割合が有意に高く認められた（100% vs 44%、 $P<0.01$ ）。女性においては同様の関連は認められなかった。

歯磨き頻度について、全体の75%が1日に2回以上磨くと回答した。その一方、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（53%）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全体の61%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に気付くことがあると回答した割合は、それぞれ全体の50%、56%を占めた。調査時に口腔内アフタありと回答した者は、なしと回答した者に較べて、歯周組織の腫脹（75% vs 35%）あるいは歯磨き時の出血を認める

ことがある（83% vs 39%）と回答する割合が有意に高く認められた（ $P<0.05$ ）。

2) 2003年調査結果を含めた検討

2003年にベーチェット病患者32名を対象として、歯周組織の簡易検査を含めた口腔内検査を実施した。2008年および2009年調査とは診査方法が異なるため、可能な範囲で結果を統合して解析した（ベーチェット病患者群68名；男性39名、女性29名）。平成17年歯科疾患実態調査結果(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/01/tp0129-1.html>)を一般集団群として、性年齢別にベーチェット病患者群との比較を行った。

一般に、1人平均未処置数および喪失歯数において両群に著しい差は認められなかった。その一方で、25-29歳の男性および55-59歳の男女で、ベーチェット病患者群に未処置歯がより多い傾向が認められた。60歳代の男女ではベーチェット病患者群に喪失歯がより少ない傾向が示された。

さらにCPI≥3を有する者の割合を比較すると、60-69歳男性および40-49歳女性を除き、男女ともにすべての年齢層でベーチェット病患者群により高い割合が示された（図1-2）。

D. 考察

このたびの検討から、ベーチェット病患者の歯周病の有病割合が一般集団より高く、口腔内アフタの出現が歯周組織の炎症や未処置歯数に影響している可能性が示唆された。

全体の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、全員にプロービング時の歯肉出血が認められた。歯磨き回数と口腔内アフタの出現回数に有意な関連は示されなかったが、口腔清掃の徹底という面からアフタの存在が阻害因子になる可能性は考えられよう。また、有意な関連ではなかったが、

口腔内アフタを有する者が未処置歯を持つ傾向にあったことは、アフタがあるため口腔清掃が行き届きにくい、歯科治療が受けにくいなど、複数の因子が関係していると推察される。受診抑制にかかわる他の要因を含めた、さらなる検討は予防医学的観点からも有用であろう。

喫煙や糖尿病は、歯周病発症および進行のリスク因子として知られている。今回の結果から、患者男性の現在喫煙者は一般に較べて低く示されており、集団全体の結果として歯周病の進行が抑制される方向に働いていることも考えられた。

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。

M. 結論

ベーチェット病患者の歯周病の有病割合が一般集団より高いことが推察された。また、口腔内アフタ症状が歯周組織の炎症や未処置歯数に影響している可能性が示唆された。

今後はさらに臨床データを蓄積しながら、口腔状態と生活習慣、病状の関連について分析を進める予定である。

N. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤井由希, 関根千佳, 山田 清, 高田康二, 山川悦子, 内藤真理子. 職域における口腔保健活動と口腔関連QOL: 少数

回および多数回参加者による比較検討.
口衛誌 (in press)

2. Naito M, Kato T, Fujii W, Ozeki M, Yokoyama M, Hamajima N, Saitoh E. Effect of dental treatments on activity for daily living and quality of life in Japanese institutionalized elderly. Arch Gerontol Geriatr (in press)

2. 学会発表

1. Naito M, Kurosawa M, Inaba Y. Development of the Japanese version of the Behcet's Disease Quality of Life (BD-QoL). The 16th Annual Meeting of the International Society for Quality of Life Research, New Orleans, USA, 2009. Oct. 28-31.
2. 内藤 徹、内藤真理子、稲垣幸司、畔地美紀、山本 弦太、坂野雅洋、野口 俊英、鈴木奈央、米田 雅裕、廣藤 卓雄. ベーチェット病患者の歯周組織所見の検討. 第52回春季日本歯周病学会、岡山、2009年5月15-16日.

H. 知的財産権の出願、登録状況 なし

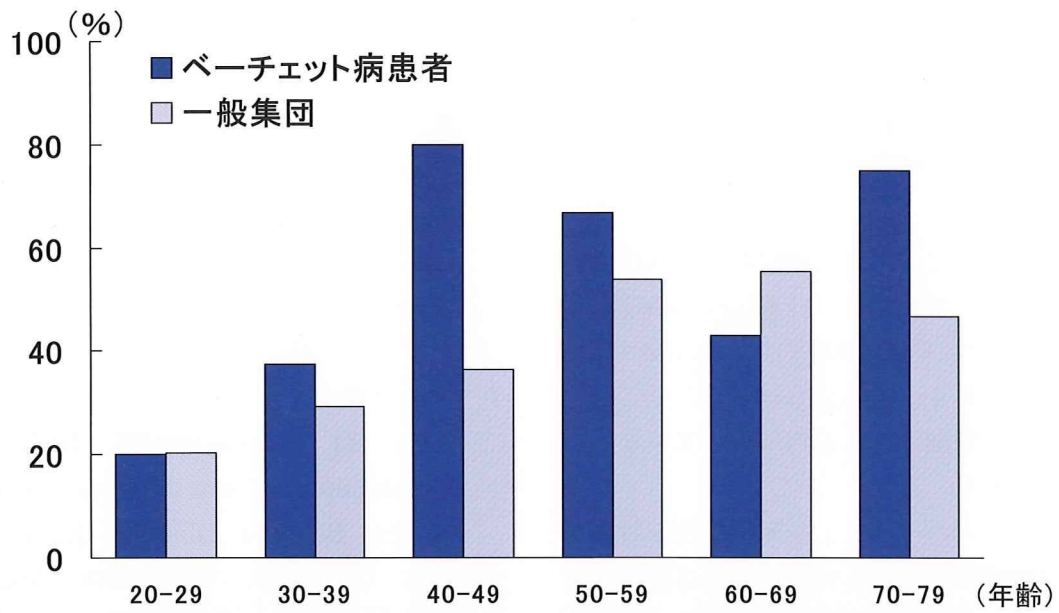


図1. CPI ≥ 3 (歯周ポケット4mm以上の診査対象歯が1歯以上)を有する者の割合の比較[男性]

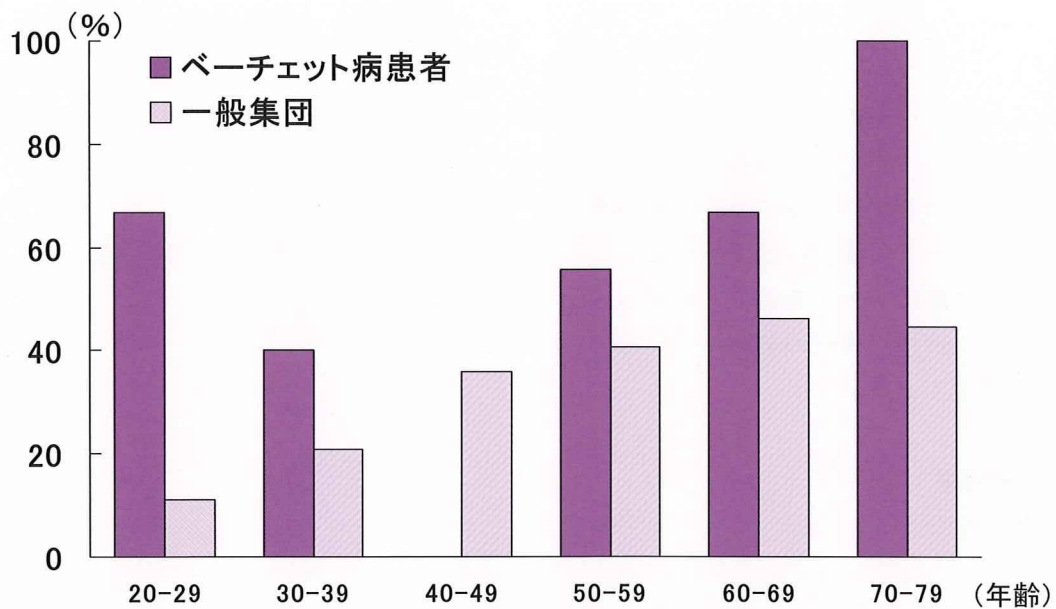


図2. CPI ≥ 3 (歯周ポケット4mm以上の診査対象歯が1歯以上)を有する者の割合の比較[女性]

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

日本に特化したベークェット病の減少および軽症化の理由を探る

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	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

研究要旨

日本におけるベーク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、その理由を明らかにするため日本に特化した現象を探索している。これまで、口腔ケアの変化が関与することを明らかにした。本研究では「電子入力された臨床個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」のデータベースから1955-2004年に至る各発病年における人数と経済活動との相関を調べた。ベークェット病をはじめとする多くの疾患の年度別発症者数とGDPとの相関を認めた。経済活動の指標であるGDPと飲料自動販売機数およびその売り上げは相関する。自販機売上の中心は茶系清涼飲料水であり、茶カテキンは強い抗菌および抗炎症作用を示すことが知られている。日本におけるベークェット病の疫学傾向と茶系清涼飲料水の普及は関連があると考えられた。

A. 研究目的

日本におけるベーク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とした。これまで、日本に特化したベークェット病の減少および軽症化の理由として口腔清掃に対する行動変化があることを指摘した。これはブラッシングの回数変化として歯科疾患実態調査との比較から明らかとなった。しかし、このことのみで説明することには無理がある。いくつかの複数の要因があるとするならば何なのかを考えた。ベークェット病では初発症状として口腔アフタがほとんどの患者に見られる。ブラッシング回数の増加が関連するとするな

らば、別要因も口腔環境に影響を与えるものかもしれない。本研究では「電子入力された臨床個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書、2005、稲葉ら」のデータベースから1955-2004年に至る各発病年における人数と経済活動との相関を調べた。経済活動に伴う変化をもたらす疾病の変遷から日本に特化したベークェット病発症者数の減少と軽症化の理由を探るため、経済活動の指標であるGDP(国内総生産)との関連性を調べた。さらに、自販機台数と清涼飲料水の売り上げについても検討した。

B. 研究方法

対象とした疾患は「電子入力された臨床個

人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」のデータベース（稲葉ら、2005）の48疾患である。GDPは国内で新たに生産されたモノやサービスの付加価値の合計額のことであり、Domestic（国内の）ゆえに日本企業が海外で生産したモノやサービスは含まない。あくまで日本国内の生産活動が数字として表現され、景気を測る指標となっている。データベースとしては内閣府データベースを基本とした。なお、以前は日本の景気を測る指標として、主としてGNP（国民総生産）が用いられてきたが、現在は国内の景気をより正確に反映する指標としてGDPが重視されている。すなわち、GNPは国内に限らず海外の日本企業の生産額も含むため、海外に生産拠点移動が著しい現状から解析には不相当であると考えた。GDPは、国連が定めた一定のマニュアルであるSNA（System of National Account）に従い、各種の既存統計を加工することにより推計されるので、同一レベルでの国際比較が可能である。経済の変化はライフスタイルに大きな影響を与える。ベーチェット病では口腔アフタがほとんどのケースで初発となるため、口腔に影響を与える食事・飲料などで日本に特化し、かつ日本経済とリンクした現象を探索した。ここで浮上したものが飲料自動販売機の登場と飲料内容の変化である。データは社団法人日本自動販売機工業会および社団法人全国清涼飲料工業会が保有するデータに基づいた。

GDPとの相関、年度別に見た発病者人数との相関を調べるため、「電子入力された臨床個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」のデータベースでは各年度の人件数（5年ごとにまとめられている）と年度をあわせるため、GDPや自販機台数、清涼飲料水売り上げ金額などは5年ごとに平均値としてまとめた。「電子入力された臨床個人票に

基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」は1925年から2004年までのデータが記載されているが、1925-1954年までのデータは比較するための人数が統計学的に少ないため使用しなかった。したがって、解析は1955-2004年行い、ついで1970-2004年について行った。

C. 研究結果

1955-2004年のGDPとベーチェット病発症人数を図1に示した。回帰分析を行うとベーチェット病をはじめとする多くの疾患でGDPとの強い相関を認めた。ほとんどの疾患でGDPと有意な相関を認めた（表1）。しかしながら、1955-1969年は疾病の認識・診断が十分でなかった可能性がある。これは交絡因子として本来相関がないものを統計学的に相関ありと判定している可能性があった。そこで、1970年以降に絞って相関を調べた。表1に結果を示す。ベーチェット病では実質GDPと有意に相関した。一方、プリオン病や網膜色素変性症では相関を認めなかった。人口補正を行っても行わなくても同様の結果を得た。

ベーチェット病は北高南低型の地域分布を示す。日本全体で見たGDPとの相関が意味あるものとするならば、北海道総生産と北大新規患者数でも同様の結果が得られるはずと考えた。しかし、全国BD増減と北大BD増減は異なるパターン（逆相関）を示し、全国ベーチェット病新規患者数が増加しているとき、北大では減少していた。全国ベーチェット病患者数（発症時）はGDPと相関し、北大ベーチェット病新規患者数はGDPおよび道内総生産と有意に逆相関した。ベーチェット病の初発は口腔アフタであり、眼科外来では進行あるいは重症化したケースのため、全く異なった逆相関という結果が得られたと考えた。

一見矛盾に見える逆相関の現象を理解する