

総会 2010年10月14日

2. 新見正則 血管バ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 第30回日本静脈学会総会 2010年6月17日 シーガイア 宮崎
3. 新見正則 血管バーチェット病ガイドライン作成に向けて 2010年8月28日 第10回血管外科アカデミー、犬山

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

発症（推定）からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像
—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 埼玉医科大学公衆衛生学

研究要旨

ベーチェット病受給者の発症（推定）からの経過年数別に臨床疫学像を確認するために、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した。H17年の新規申請データについて発症（推定）～医療機関初診、初診～医療費受給申請、発症（推定）～医療費受給申請までの平均年数を確認し、新規・更新データを用いて、発症からの経過年数別に病型、重症度、日常生活状況がどのように異なるか確認した。発症（推定）から初診まで平均約2.5～3年（0～1年が73%）、初診から受給申請まで平均約2～2.5年（0～1年が76%）、発症（推定）から受給申請まで平均約5年（0～1年が56%）経過していることを確認した。発症（推定）からの年数が経過するほど完全型ベーチェットや男性のStage IV（失明の可能性、特殊型ベーチェット）の割合、日常生活で何らかの介助が必要な人の割合が増加していた。日本におけるベーチェット病はこの30年間に臨床疫学像が変化（軽症化）しているとされるが、本研究で確認したベーチェット病の疫学像は発症してからの数年間と長期間経過した患者では病型や重症度の分布が異なっており、この傾向が疾病の自然史を示すのか、それとも将来の更なる軽症化を意味するのか、今後は過去に行われた調査結果や、臨床調査個人票データを用いて比較検討していく予定である。臨床調査個人票データは全国調査よりも数倍多い情報が毎年得られるという大きな利点があり、臨床疫学像やその経年変化の把握に有用である。

A. 研究目的

ベーチェット病の臨床疫学像は厚労省研究班で過去5回全国調査が行われ、報告されているが、H15年より医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データが都道府県で毎年入力され、厚労省に集積されるシステムが整備された。このデータベースを用いてベーチェット病受給者の発症（推定）からの経過年数別に臨床疫学像を確認した。

B. 研究方法

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。

ベーチェット病に限らず、どの疾患でもいつ発症したのかということを確認することは困難である。本研究では臨床調査個人票の「発病年月」を推定発症として計算に用いた。

発症（推定）～医療機関初診、初診～医療

費受給申請、発症（推定）～医療費受給申請までの平均年数は「初診年月日」、「受給申請年」の情報を用いて新規データについて確認した。また新規・更新データを合わせたデータを用いて、発症からの経過年数別に病型、重症度、日常生活状況がどのように異なるか確認した。

（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 D. 考察

H17年の臨床調査個人票9416例を用いて新規申請約800例について確認したところ、発症（推定）から医療機関初診まで平均約2.5～3年（0～1年が73%）、初診から医療費受給申請まで平均約2～2.5年（0～1年が76%）、発症（推定）から医療費受給申請まで平均約5年（0～1年が56%）経過していた。

新規・更新受給者約8418例の発症（推定）後の経過年数の分布を図1に示す。男女ほぼ同様で、推定発症から0-1年は全体の8-9%、2-5年は15-16%、6-15年は30-31%、16年以上経過している人は全体の45-46%と最も多かった。

発症（推定）から0～5年の性別年齢分布は男女とも30歳代が最も多く、発症から6～15年では40～50歳代が最も多く、発症から16年以上経過すると60歳以上の割合が最も多かった。

新規・更新データの内、病型と発症年月が入力されていた8417例について確認したところ、完全型ベーチェットは図2に示すように発症（推定）からの年数が経過するほど増加していた。特殊型の出現（有病）割合は男女とも腸管型は16年以上でやや少なくなっ

ており、神経型は男では発症から経過するほど減少していた（表1）。

Stage（重症度）分類はI～Vまであり、Vが最も重症である。男性の場合は発症（推定）からの年数が経過するほどIV（失明の可能性、特殊型ベーチェット）の割合が増加していたが、女性の場合その傾向は認められなかった（図3）。

日常生活は発症からの経過年数が増すほど何らかの介助が必要な人の割合が増加していた（図4）が、これは年齢による影響も考慮する必要がある。

日本におけるベーチェット病はこの30年間に臨床疫学像が変化（軽症化）していることが確認されている。本研究で確認したベーチェット病の疫学像は発症してからの数年間と長期間経過した患者では病型や重症度の分布が異なっており、この傾向が疾病の自然史を示すのか、それとも将来の更なる軽症化を意味するのか、今後は過去に行われた調査結果や、臨床調査個人票データを用いて比較検討していく予定である。臨床調査個人票データは全国調査よりも数倍多い情報が毎年得られるという大きな利点があり、臨床疫学像やその経年変化の把握に有用である。

E. 結論

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ベーチェット病受給者の発症（推定）からの経過年数別に臨床疫学像を確認した。新規データで、発症（推定）から初診まで平均約2.5～3年（0～1年が73%）、初診から受給申請まで平均約2～2.5年（0～1年が76%）、発症（推定）から受給申請まで平均約5年（0～1年が56%）経過していた。発症（推定）からの年数が経過するほど完全型ベーチェットや男性のStage IV（失明の可能性、特殊型ベーチェッ

ト)の割合、日常生活で何らかの介助が必要な人の割合が増加していた。ベーチェット病の疫学像は発症してからの数年間と長期間経過した患者では病型や重症度の分布が異なっており、この傾向が疾病の自然史を示すのか、それとも将来の更なる軽症化を意味するのか、今後は過去に行われた調査結果や、臨床調査個人票データを用いて比較検討していく予定である。

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. 黒沢美智子, 稲葉 裕, 石ヶ坪良明, 永井正規, 横山和仁: 特殊型ベーチェットの臨床疫学像—臨床調査個人票データを用いて-, 第80回日本衛生学会総会, 仙台, 2010/5/9-5/11, 第80回日本衛生学会総会講演集(日衛誌) 65, 2, p390.
2. Kurosawa M, Inaba Y, Takeno M, Nagai M, Yokoyama K: Epidemiologic and clinical characteristics of Behcet's Disease in Japan- using a clinical database for patients receiving financial aid for treatment, 14th International Conference on Behcet's Disease, London, July 8-10,2010, ABSTRACT BOOK p87
3. Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Nagai M, Uehara R, Ishigatsubo Y: Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease in Japan, 14th International Conference on Behcet's Disease, London, July 8-10,2010, ABSTRACT BOOK p44.

4. 黒沢美智子, 稲葉 裕, 横山和仁:発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像-臨床調査個人票データを用いて. 第75回日本民族衛生学会総会,札幌,2010/9/25- 26,第75回日本民族衛生学会総会講演集, p174-175

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

図1. 新規・更新受給者約8418例の性別発症（推定）後の経過年数

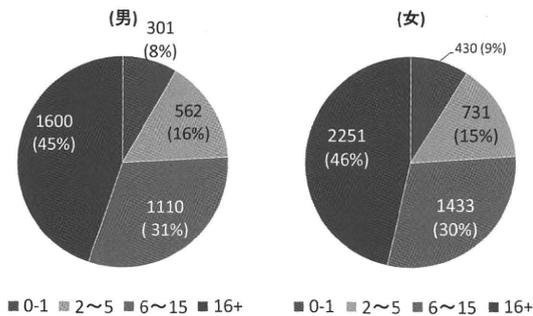


図3. ベーチェット病受給者の性別発症経過年別Stage分布

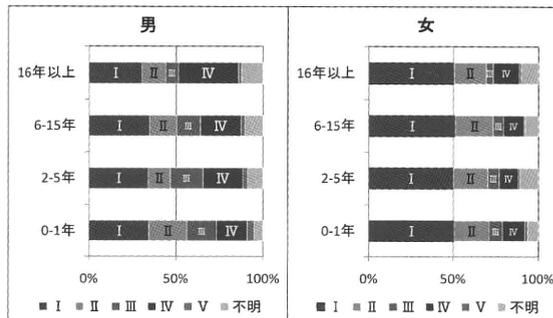


図2. H17年ベーチェット病受給者（8417例）の性別発症（推定）経過年数別に見た病型分布

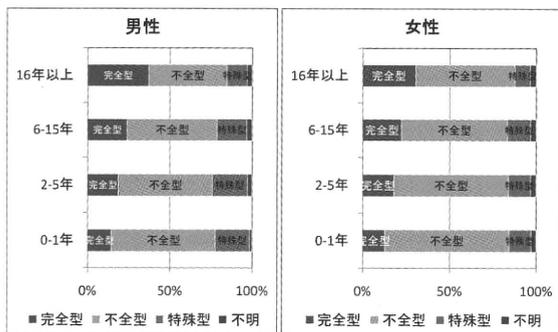


図4. ベーチェット病受給者の性別発症経過年別日常生活状況

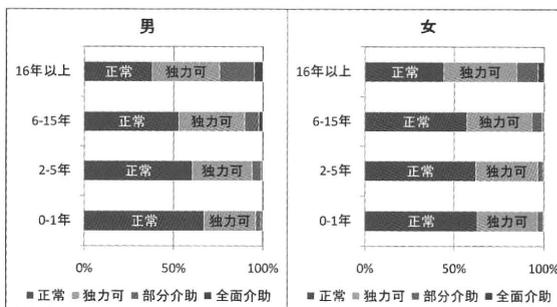


表1. ベーチェット病性別発症経過年別特殊有病割合

| 経過年数(男) | 腸管型 | 血管型 | 神経型 |
|---------|------------|----------|----------|
| 0-1年 | 33(11.0%) | 8(2.7%) | 28(9.3%) |
| 2-5年 | 77(13.7%) | 16(2.8%) | 46(8.2%) |
| 6-15年 | 128(11.5%) | 29(2.6%) | 86(7.7%) |
| 16年以上 | 90(5.6%) | 61(3.8%) | 77(4.8%) |

| 経過年数(女) | 腸管型 | 血管型 | 神経型 |
|---------|------------|----------|----------|
| 0-1年 | 53(12.3%) | 8(1.9%) | 9(2.1%) |
| 2-5年 | 81(11.1%) | 10(1.4%) | 30(4.1%) |
| 6-15年 | 153(10.7%) | 26(1.8%) | 56(3.9%) |
| 16年以上 | 153(6.8%) | 50(2.2%) | 72(3.2%) |

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患者の頭部MRI画像所見

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科
研究分担者 岳野 光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科
共同研究者 須田 昭子 横浜市立大学病態免疫制御内科
出口 治子 横浜市大附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター
立石宇貴秀 横浜市立大学放射線科

研究要旨

神経ベーチェット病（NBD）病変の検出には、CTでは不十分なこともあり、MRIの臨床的有用性が認識されている。本研究ではNBD27例を対象とし、MRIをT1、W1、T2WI、FLAIR撮動条件下で施行し、病変の解剖学的局在、脳実質の萎縮について、神経症状との関連から解析した。

NBD 27例のMRIで計77件の異常所見を認めた。病変部位は大脳（77.8%）、脳幹（59.3%）、基底核（37.0%）、小脳（22.2%）に分布し、大脳および小脳・脳幹萎縮はそれぞれ8例（38.1%）、3例（14.2%）に見られた。臨床症状のうち脳神経症状は脳幹病変と、人格変化・構音障害は大脳・小脳萎縮と関連していたが、頭痛、髄膜刺激症状など伴う特定な所見はなく、性別、年齢、HLAもMRI所見と関連しなかった。

以上より、多様なNBDの臨床症状の中で、MRIは脳神経症状の責任病巣である脳幹病変、人格変化・構音障害の原因となる脳実質萎縮の検出に特に有用である。

今後、これらのMRI所見の特徴を理解し、正確な臨床診断、的確な臨床活動性の判定を行うことで、適切な治療指針の決定につなげていく必要がある。

A. 研究目的

神経ベーチェット病（NBD）病変の検出には、CTでは不十分なことが少なくない。特に脳幹部病変の描出を含め、MRIの臨床的有用性は広く認識されている。本研究では自験例のMRI所見を臨床症状との関連から解析し、その臨床的有用性を検討する。

B. 研究方法

1. 対象：対象は1991年から2007年まで当院で診療を受け、厚生労働省のベーチェット病診断基準を満たす27例。男性17例、

女性10例、年齢 37.5 ± 12.5 才、ベーチェット病発症よりの罹病期間 7.2 ± 6.8 年、HLA-B51陽性 6/12例。

2. 頭部MRI：撮動条件はT1, W1, T2WI, FLAIRを施行し、病変の解剖学的局在、脳実質の萎縮について評価した。

3. 神経症状：撮動時の神経症状はカルテベースで抽出した。髄液検査所見、症状の経過をもとに以下の病型に分類した。

1)実質型

- 急性型:急性の脳幹脳炎、髄膜炎が主体。
- 慢性進行型:錐体路症状、球麻痺症状、

認知症などの症状が緩徐に進行する。

2) 非実質型：脳実質には病変を認めず、静脈洞血栓症などにより二次的に脳神経障害が出現したもの。

今回の検討には、非実質型は含まれなかった。

4. 統計

SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) より、chi-square testを解析に使用した。

(倫理面の配慮)

倫理委員会の承認を受け、守秘義務を遵守に配慮し、実施した。

C. 研究結果

1. MRIの異常所見

検討したNBD27例のうち、26例に何らかのMRI異常所見が見られ、計77件の所見を認めた。病変部位は、大脳(77.8%)、脳幹(59.3%)、基底核(37.0%)、小脳(22.2%)に分布し、大脳および小脳・脳幹萎縮はそれぞれ8例(38.1%)、33例(14.2%)に見られた。

2. 臨床症状との関連(表1)

臨床症状のうち脳神経症状は脳幹病変と、人格変化・構音障害は大脳・小脳萎縮と関連していた。頭痛、髄膜刺激症状など伴う特定の所見はなく、性別、年齢、HLAもMRI所見と関連しなかった。

個々の症例を経過とともにみていくと、典型的な脳幹脳髄膜炎をきたした急性型では、脳幹中心にT1 high intensityを認め、ステロイド治療が奏功するとともに消退した。また、慢性進行型では萎縮性病変が目立ち、経時的に観察しえた例では、萎縮の進行を認めた。

D. 考察

今回の検討で最も強い相関がみられたの

は、慢性進行型にみられる人格変化などの精神症状ではあるが、経時的に観察しえた例では、萎縮の進行を認めた。脳萎縮の程度と臨床症状の重症度の関連については今後の課題であるが、MRIにおける萎縮の進行が指標となり、長期の治療効果判定にも有用である可能性が考えられる。この点に関しては、IL-6などの髄液所見の推移とともに、症例を蓄積し、検討する必要がある。

もう一点、神経巣症状の局在病変の描出に有用であることを反映して、脳神経症状の出現と脳幹病変の存在が相関していた。対照的に、頭痛、髄膜刺激症状などと関連がないことはほぼ予想通りであった。しかし、以前の私たちの検討で急性型でも慢性進行型でも50%を超える症例にみられる錐体路症状と特定の症状の関連は認めなかった。また、体幹失調は脳幹病変とも小脳病変とも関連が明らかでなかった。これらの点についてもさらに症例を蓄積し、その責任病巣の局在を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

今回の検討では、頭部MRI検査は脳神経症状の責任病巣と思われる脳幹病変、人格変化などの精神症状および構音障害と脳実質の萎縮の相関が認められた。しかし、NBDの臨床症状はさらに多様であるので、症例を蓄積し、解析する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Haruko Ideguchi, Akiko Suda, Mitsuhiro Takeno, Atsuhisa Ueda, Shigeru Ohno, Yoshiaki Ishigatsumo. Chronological

manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: Retrospective cohort study in two university hospitals. *Medicine*.(in press)

2. 石ヶ坪良明. 【膠原病 新たな治療戦略】 膠原病類縁疾患 ベーチェット病. 臨牀と研究(0021-4965)87巻9号 Page1231-1236(2010.09)
3. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Baba Y, Kuroiwa Y, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol*. 2010 Feb 3.

2. 学会発表

国際学会

Akiko Suda, Haruko Ideguchi, Mitsuhiro Takeno, Shigeru Ohno, Atsushi Ihata, Atsuhisa Ueda, U Tateishi, T Inoue, Yoshiaki Ishigatsubo. MRI Imaging Findings in Neuro-Behcet Disease. Behcet's disease in Japan. 14th International Conference on Behçet's disease. London, UK, July, 2010

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

表1. MRI所見と臨床背景、神経症状との関連

| | 脳幹 | | 小脳 | | 大脳基底核 | | 大脳白質 | | 萎縮 | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|-------|-----|------|------|------|-----|
| | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| n | 17 | 10 | 6 | 21 | 10 | 17 | 21 | 6 | 11 | 16 |
| 性別 (男性%) | 65% | 50% | 67% | 62% | 50% | 71% | 57% | 83% | 82% | 50% |
| 錐体路症状 | 65% | 70% | 67% | 67% | 70% | 65% | 57% | 100% | 73% | 63% |
| 人格変化 | 35% | 10% | 17% | 29% | 20% | 29% | 33% | 0% | 55%* | 6% |
| 運動失調 | 29% | 20% | 0% | 33% | 20% | 29% | 24% | 33% | 46% | 13% |
| 構語障害 | 41% | 30% | 50% | 33% | 60% | 24% | 38% | 33% | 64%* | 19% |
| 脳神経症状 | 47%* | 10% | 50% | 29% | 30% | 35% | 38% | 17% | 55% | 19% |
| 髄膜刺激症状 | 35% | 40% | 33% | 38% | 60% | 35% | 67% | 50% | 14% | 44% |
| 頭痛 | 35% | 70% | 50% | 48% | 60% | 41% | 38% | 83% | 14% | 63% |
| HLA B51 (n=12) | 12% | 57% | 0% | 60% | 33% | 56% | 44% | 67% | 50% | 50% |

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臨床像
－全国疫学調査と自験例－

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科
研究分担者 岳野 光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科
共同研究者 須田 昭子 横浜市立大学病態免疫制御内科
出口 治子 横浜市大附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター
黒沢美智子 順天堂大 公衆衛生

研究要旨

本邦における血管ベーチェット病の臨床像については、最近、まとまった知見が示されていない。そこで、21年に、全国6,700診療科に特殊病型に対する全国規模の疫学調査を施行し、血管ベーチェット病の二次調査を行い、37施設より98例の回答を得た。また、合わせてより詳細な臨床情報が得られる自施設例についても検討した。

全国調査の98例では動脈・静脈・肺血管系病変をそれぞれ64、51、11例認め、18例に複数の病変が重複していた。動脈病変のうち動脈瘤41例54病変、閉塞20例28病変であり、大動脈のほか鎖骨下、腸間膜、腸骨、大腿動脈などに分布していた。静脈病変は74病変中53病変が下肢静脈に集中し、肺動脈瘤 2例3病変、肺塞栓11例15病変を認めた。治療は69例にステロイド治療、何らかの免疫抑制薬併用が23例、ワーフアリン45例、アスピリン31例であり、手術は過半数の50例に行われており、死亡は3例であった。

一方、1991年7月～2007年12月までの間に、横浜市大附属2病院を受診した412例を解析した結果、26例（6%）に血管病変（皮下の血栓性静脈炎は省く）を認めた。病変分布は動脈8例（31%）、静脈21名（81%）、重複3例（12%）であった。動脈病変では肺動脈閉塞（5例19%）が、静脈では下肢深部静脈血栓症（20例77%）が最多で、全国調査と大きく分布が異なった。

両者の成績を比較検討し、今後、症例数の少ない血管ベーチェット病の臨床像をどのように解析するかが課題である。

A. 研究目的

血管ベーチェット病は本症の難治性病態のひとつであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的な死因となりうる。しかし、本邦におけるその臨床像は必ずしも明らかでなく、治療指針も確立していない。本研究では血管ベーチェット病の診療実態を解析し、診療ガイド

ライン作成の基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 全国疫学調査

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、消化器内科、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、その解析を行った。さらに、二次調査として、アンケートを配布し、臨床情報を解析した。37施設より98例の臨床情報を回収した。

協力施設を以下に示す。

札幌医大、由利組合総合病院、東北大学、脳神経疾患研究所付属総合南東北病院、太田西ノ内病院、白河病院、白河厚生病院、自治医大、筑波大、鹿島労災病院、さいたま市立病院、順天堂越谷病院、亀田総合病院、東大、慶応大、順天堂大、日大板橋病院、昭和大学、河北総合病院、賛育会病院、横浜市大、藤沢市民病院、新潟県立新発田病院、山梨大学、山梨厚生病院、福井赤十字病院、名古屋市立病院、愛知医大、愛知県立循環器呼吸病センター、岡崎市民病院、大阪市立大学(血管外科、膠原病内科)、兵庫医大、島根県立中央病院、県立広島病院、佐世保中央病院、熊本市民病院、

2. 自施設例の解析

1991年7月～2007年12月までの間、横浜市大附属2病院を受診した412例をretrospectiveに調べ、血管病変を認めた26例(6%、男16例、女10例)について解析した。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査結果(表1)

特殊病型を対象とした一次調査では、6,700診療科より1,381の回答があり、神経型342例、血管型176例、腸管型733例であった。血管型患者診療施設に二次調査を送付し、37施設より回答のあった98例(年齢54.2±14.1才、男69例、女29例)を解析した。HLA-B51は19/51例(37%)であった。完全型、不全型、疑い例は11例で、6例は不明であった。

98例の病変分布は動脈・静脈・肺血管系病変をそれぞれ64、51、11例認め、18例に複数の病変が重複していた(図1)。動脈病変のうち動脈瘤41例54病変、閉塞20例28病変であり、大動脈のほか鎖骨下、腸間膜、腸骨、大腿動脈などに分布していた。静脈病変は74病変中53病変が下肢静脈に集中し、下大静脈、内頸静脈、腕頭静脈に分布した。また、肺動脈瘤2例3病変、肺塞栓11例15病変を認めた(図2)。

画像診断に関しては、CTが60%で最も多く、超音波エコー、血管造影、MRI/MRAなどが主体で、肺血流シンチ、PETという回答も少数例に認めた。

治療は、69例にステロイド治療、何らかの免疫抑制薬併用が23例(シクロスポリン7、シクロホスファミド6、アザチオプリン6、メソトレキサート4、ミゾリビン1)であった。抗凝固および抗血小板療法も行われ、ワーファリン45例、アスピリン31例に使われていた。インフリキシマブは5例で報告があったが、うち4例は併存する腸管病変に対する治療であった。

手術例は過半数を越える50例で施行され、死亡は3例であった(表2)。

2. 自施設例の解析

横浜市大附属の2病院の血管型BD患者26例では、BDと診断されたのが平均39.7歳、血管病変を併発したのが平均41.6歳だった。血管外の併存病変では、他の病型と比較し有意に眼病変が少なく($p<0.05$)、腸管病変は多かった($p<0.001$)。

病変分布は動脈病変8例(31%)、静脈病変21例(81%)であり、3例(12%)は動静脈両方に病変を認めた。動脈病変では肺動脈閉塞(5例19%)が、静脈では下肢深部静脈血栓症(20例77%)が最多だった(図2)。

治療については、ステロイドが50%に、免疫抑制薬（シクロスポリン、アザチオプリン、メソトレキサート、6MP）併用27%で、インフリキマブ2例はいずれも併存する腸管病変に対するものであった。ワーフアリン、アスピリンは各9例（35%）であった。手術は3例に施行され、うち1例は大動脈瘤手術4日後に死亡した。

D. 考察

全国疫学調査と自施設例の解析では、男性優位であること、眼症状が少ないことなど、共通の成績もあったが、病変の分布に大きな差異があった。全国疫学調査では動脈病変の頻度が高かったが、自施設例ではむしろ静脈病変が主体であった。同時期に解析された帝京大学の成績は自施設の成績とほぼ一致していた（図2）。過去の文献からも、静脈病変優位とする成績が多い。全国疫学調査で動脈病変が多くなったのは、血管外科系からの回答が多く、手術例に偏っていたためと考えられた。

治療に関しては、ステロイドは全国調査で70%、自施設例で50%であり、免疫抑制薬も約1/4に使用され、大きな差はなかった。インフリキマブの使用もみられたが、いずれも併存する腸管病変に対するものであった。

血管パーチェット病の治療でしばしば問題になるのは、抗凝固薬の使用である。静脈血栓症を有する患者には、肺血管病変を合併することが少なくなく、抗凝固薬の投与により致命的な咯血をきたす症例があること、抗凝固薬が血栓病変の再発を予防する効果ないとする報告がある。EULARの推奨でも、前向きな対照研究が必要であるとしながらも、現時点ではその使用を避けるべきとしている。しかし、本邦では、全国調査で46%、自施設例で35%にワーフアリンが使用されている。

本邦での肺血管病変による死亡例は少なく、また、あったとしても抗凝固薬の使用と致命的咯血との関連は明らかではない。病態の人種差を考慮すると、ワーフアリンの功罪については、日本でも独自の研究が必要であろう。

E. 結論

今回の全国疫学調査は、各施設別の血管パーチェット病患者の病変分布、病像とは相違があったが、症例数の少ない血管パーチェット病の病像を把握するには貴重な資料であり、今後もこうした解析を蓄積していく必要がある。

謝辞：今回の疫学調査にご協力いただいた各施設の先生方に心より深謝致します。

G. 研究発表

1. 論文発表

学術論文

原著

1. ○Haruko Ideguchi, Akiko Suda, Mitsuhiro Takeno, Atsuhisa Ueda, Shigeru Ohno, Yoshiaki Ishigatsubo. Chronological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: Retrospective cohort study in two university hospitals. *Medicine*. (in press)
2. ○石ヶ坪良明.【膠原病 新たな治療戦略】膠原病類縁疾患 パーチェット病. *臨牀と研究*(0021-4965)87巻9号 Page1231-1236(2010.09)
3. ○Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Baba Y, Kuroiwa Y, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol*. 2010 Feb 3.

和文著書

1. 石ヶ坪良明：今日の治療指針 ベーチェット病 746-748 2011年度版

2. 学会発表

国際学会

1. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Nagaoka S, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. Vascular manifestations of Behçet's disease in Japan : a survey of 98 patients. 14th International Conference on Behçet's disease. London, UK, July, 2010
2. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ohno S, Ishigatsubo Y. Vascular manifestations of Behçet's disease in Japan: a survey of two university hospitals. 14th International Conference on Behçet's disease. London, UK, July, 2010

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

表1. 血管ペーチェット病 調査票

血管ペーチェット病患者調査票
施設名 ()

| | | | |
|-----------|-------------|-------------------|-------|
| 患者整理番号 | | 血管病変分布 | |
| 年齢 | | 動脈瘤 | (部位) |
| 性別 | | 動脈閉塞 | (部位) |
| B病発症年齢 | | 静脈病変 | (部位) |
| 血管症状発症年齢 | | (皮下の浅在性血栓性静脈炎は除く) | |
| HLA-B51 | 無・有 | 肺動脈瘤 | (部位) |
| 厚労省B病診断基準 | 完全型・不全型・疑い例 | 肺塞栓 | (部位) |

| | | | |
|--------|-----|---------------|-----|
| 血管外症状 | | 病変を検出した画像診断 | |
| 口腔内アフタ | 無・有 | 血管造影 | 無・有 |
| 眼症状 | 無・有 | 造影CT(三次元CT含む) | 無・有 |
| 陰部潰瘍 | 無・有 | MRA | 無・有 |
| 皮膚症状 | 無・有 | 超音波 | 無・有 |
| 関節炎 | 無・有 | PET | 無・有 |
| 副睾丸炎 | 無・有 | 肺血シンチ | 無・有 |
| 腸管症状 | 無・有 | その他 | |
| 神経症状 | 無・有 | | |

検査
protein K

| | | | |
|---------------|---------|---------------|---------|
| 治療 | 全経過 | | ここ一年 |
| 手術 | 無・有 () | 手術 | 無・有 () |
| 副腎皮質ステロイド | 無・有 | 副腎皮質ステロイド | 無・有 |
| 最大使用量 (mg/日) | | 最大使用量 (mg/日) | |
| ステロイドパルス療法 | 無・有 | ステロイドパルス療法 | 無・有 |
| 免疫抑制薬 | 無・有 | 免疫抑制薬 | 無・有 |
| 薬剤名 | | 薬剤名 | |
| 最大使用量 (mg/日) | | 最大使用量 (mg/日) | |
| ワーファリン | 無・有 | ワーファリン | 無・有 |
| 維持量 (mg/日) | | 維持量 (mg/日) | |
| アスピリン | 無・有 | アスピリン | 無・有 |
| 維持量 (mg/日) | | 維持量 (mg/日) | |
| その他の薬剤 () | | その他の薬剤 () | |

本例の特徴と治療上の問題点(術後再発など)

表2. 血管ペーチェット病患者に対する治療

| | |
|------------|---------|
| 手術 | 50(51%) |
| ステロイド | 69(70%) |
| 免疫抑制剤 | 23(24%) |
| CsA | 7 |
| CP | 6 |
| AZ | 6 |
| MTX | 4 |
| MZB | 1 |
| 抗凝固療法 | 62(65%) |
| ワーファリン | 45 |
| アスピリン | 31 |
| ヘパリン | 4 |
| ウロキナーゼ | 2 |
| その他* | 9 |
| Infliximab | 5(5%) |

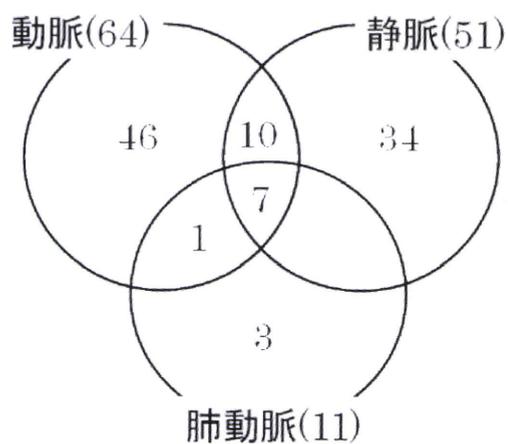


図1. 血管病変の分布

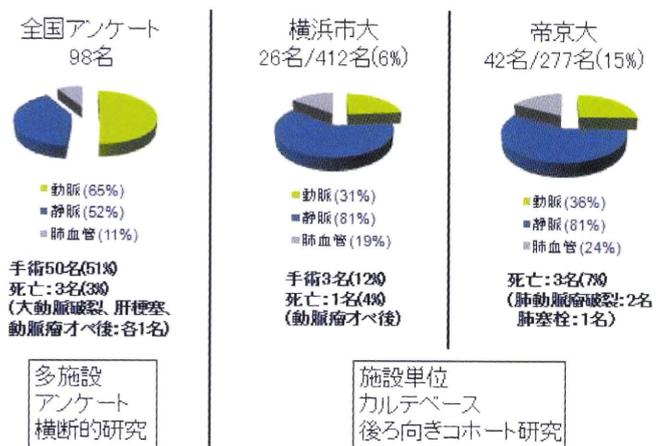


図2. 血管バイパス病患者臨床像の比較

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

腸管パーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科
研究分担者 岳野 光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科
研究協力者 菊地 弘敏 帝京大学内科
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 公衆衛生学

研究要旨

パーチェット病の特殊病型に対するインフリキシマブ（IFX）の有効性、安全性は確立していない。昨年度、全国6,700診療科に特殊病型に対する全国規模の疫学調査を施行し、二次調査として腸管パーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態を調べ、38施設より計89例のIFX治療歴のある腸管パーチェット患者の臨床成績を解析した。

対象患者の眼症状は26%、腹痛、下痢、下血を主症状とし、病変は回盲部に多発していた。ステロイド含む諸治療に抵抗性で、33%は腸管切除などの手術を施行していた。自覚症状改善、内視鏡的改善、ステロイド使用例におけるステロイド減量、観察期間中の手術なしを有効の基準とすると、IFX治療の有効率は61%であり、眼病変を有する例で有効性が高く、食道病変を有する例では抵抗性の傾向にあった。寛解到達中止は5例、副作用、無効による中止が19例であった。

抗TNF抗体療法は腸管パーチェット治療において有望な治療法であるが、その有効性、安全性については今後もデータを蓄積し、適応、投与方法を確立する必要がある。

A. 研究目的

腸管パーチェット病診療ガイドラインを作成するにあたり、治療におけるインフリキシマブ（IFX）をはじめとした抗TNF抗体の位置づけが問題になった。平成21年度の特殊病型に対する全国規模の疫学調査の二次調査として、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」共同で、腸管パーチェット病に対するIFX治療の実態を調査し、有効性、安全性を把握し、今後の治療指針に生かすことを目的とした。

B. 研究方法

1. 特殊病型に関する全国規模の疫学一次調査

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、消化器内科、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、その解析を行った。

2. 腸管パーチェット病患者に対するIFX治療二次調査

以下の対象施設に二次調査票を配布した。

① 腸管パーチェット病患者に対するIFXの

使用実績があり、一次調査において二次調査協力可能と回答した施設

- ② 「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」の分担研究者、研究協力者
- ③ ①、②に該当しないが、腸管ペーチェット病患者に対するIFXの治療成績につき文献的に報告している施設

C. 研究結果

1. 特殊病型に関する全国規模の疫学一次調査

一次調査6,700施設のうち1,381施設より回答があり、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IFX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。

2. 腸管ペーチェット病患者に対するIFX治療二次調査

北海道大学、札幌医科大学、札幌厚生病院、馬場記念病院、大田西総合病院、群馬大、自治医大、筑波大、埼玉医大、東大、東京医歯大、東京女子医大、帝京大、慶応大、昭和大学、北里大、横浜市大、新潟大、金沢大、浜松医大、聖隷浜松病院、名古屋大学、名古屋市立大学、滋賀医科大、京大、京都府立医大、大阪大、大阪市大、大阪鉄道病院、日高総合病院、兵庫医大、姫路赤十字病院、広島大、県立広島病院、愛媛大、九大、産業医大、福岡大筑紫病院、大分大、鹿児島大学

120を越える症例のデータが収集されたが、疑い例をのぞく89例（完全型21例、不全型78例）について解析した。眼症状が26%と少ないこと、腹痛、下痢、下血が主症状

で、回腸病変を有する例が80%を越えていることなど、従来より指摘されている腸管ペーチェット病の特徴を備えていた。IFX導入前にはメサラジンあるいはサラゾピリンはほぼ全例に、ステロイド薬は80%以上に使用され、半数以上が何らかの免疫抑制薬（CsA、MTX、AZA）を使用しており、腸管手術既往29例（33%）であった。

IFX投与量は3～6 mg/kgに分布し、単回投与から3年以上に渡り投与継続している例もあった。効果に関しては、自覚症状改善、内視鏡的改善、ステロイド使用例におけるステロイド減量、観察期間中の手術なしを有効の判定基準とすると、判定可能症例69例のうち42例（61%）が有効と判定された。眼症状を有すること、食道病変がないことと有効性が関連する傾向にあった。IFX導入後に手術に至った例が2例あった。

投与中止は24例で、寛解到達5例、無効中止が10例、副作用（感染症9例を含む）10例（1例は無効+副作用）であった。死亡例2例であった。

D. 考察

2007年1月にペーチェット病ぶどう膜炎にIFX（レミケード®）の適用拡大後、全例市販後調査が施行されている。その中間報告（2008年8月23日時点）では、224例に使用されており、腸管病変の比率は11.6%（26例）とされている。当然、これらの症例のほとんどは、IFX治療の標的が眼病変にあり、並存病変として特殊型病変を合併して考えられる。しかし、今回の疫学調査では実際にはより多くの症例で使用されていた。保険に関しては、ペーチェット病として請求されているもののほかに、クローン病、関節リウマチとしているものもあった。

IFXの治療効果に関しては、retrospective

studyであり、各施設の投与基準も一定でなく、評価は困難である。しかし、ステロイド、免疫抑制薬の治療抵抗例であること、手術既往例が30%以上であることなど、かなりの重症例を中心に投与が試みられていることがうかがわれる。有効性と関連する候補因子として、いずれも統計学的有意に至らないものの、眼症状、HLA-B51などが上がってきた。よりベーチェット病として典型的な症例にIFXの有効性が高いとも考えられる。しかし、一方では、眼病変が存在することで、保険の障害を考慮することなく、早期に導入できた症例も含まれる可能性もある。この点に関しては、今後、前向きに検討していく必要がある。

現在、同じく抗TNF抗体製剤であるアダリムマブの難治性腸管ベーチェット病に対する治験が進行中であり、その成績が注目される。

謝辞：今回の疫学調査にご協力いただいた各施設の先生方に心より深謝致します。

E. 結論

抗TNF抗体は腸管ベーチェット病に対する有効な治療として期待され、その有効性、安全性に関する知見を蓄積し、早期の実用化を目指す必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

1. ○石ヶ坪良明.【膠原病 新たな治療戦略】膠原病類縁疾患 ベーチェット病.臨牀と研究(0021-4965)87巻9号
2. 岳野光洋, 石ヶ坪良明【Emergency 実践ガイド】疾患と対応 膠原病Behcet

病(特殊型, 腸管型) 内科103巻6号 P1482-1487, 2010

和文著書

1. 石ヶ坪良明:今日の治療指針 ベーチェット病 746-748 2011年度版

2. 学会発表

国際学会

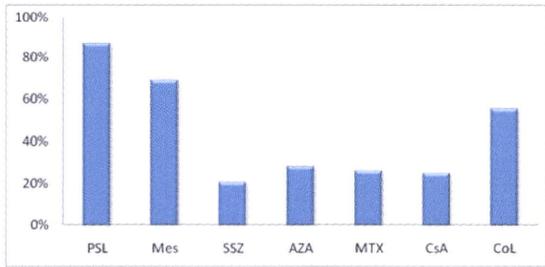
1. Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease in Japan. 14th International Conference on Behcet's disease. London, UK, July, 2010
2. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy is beneficial for intestinal Behcet's disease in Japan. American College of Rheumatology 74th ACR, Atlanta GA, Nov, 2010

国内学会

1. 岳野光洋、石ヶ坪良明.腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態. 第54回 日本リウマチ学会学術総会. 神戸、2010年4月

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし



手術

| | 全経過 | IFX前 | IFX後 | 回盲部 |
|--------|-------|-------|------|-------|
| 患者 | 31 | 29 | 3 | 24 |
| (n=89) | (35%) | (33%) | (3%) | (77%) |

図1. 対象患者のレミケード投与前の治療内容

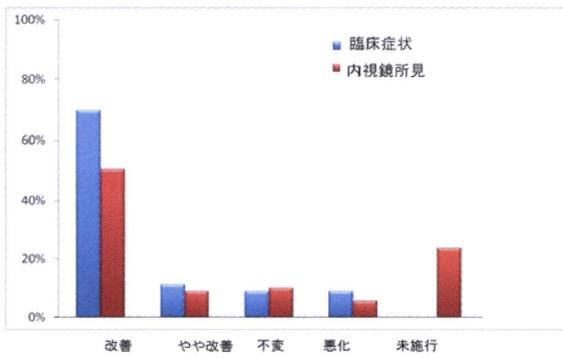


図2. 最終観察時点での効果判定

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

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
共同研究者 内藤 徹 福岡歯科大学高齢者歯科
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22年6月に歯周組織の精密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内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8名を対象とした。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。同様の方法で実施した平成20年および21年調査結果とデータを統合して分析を行った。解析対象者44名の平均年齢は51±16歳（20-84歳）であった。平均罹病年数±標準偏差は16±14年、Stage分類は症状なし7%、Stage I 32%、II 25%、III 7%、IV 9%、V 7%、不明14%であった。GHQスコア4以上の者は全体の52%を占めた。全体の95%にプロービング時の歯肉出血を認めた。全体の80%が1日2回以上歯磨きをすると回答し、歯磨き回数と口腔内状態の有意な関連は認められなかった。パーチェット病患者の歯周病の有病割合は一般集団より高く、口腔内アフタの出現が歯周組織の炎症や精神的健康度に影響している可能性が示唆された。さらに、疾患分類別の比較では、特殊型の患者は他の患者に較べて口腔内の健康状態が不良である可能性が示された。今後、さらに臨床データを蓄積しながら、口腔状態と生活習慣、疾患重症度の関連について疾患分類別に分析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、口腔内状態を含めた臨

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21年度に続き、パーチェット病患者の口腔内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。得られた結果をもとに、過去に実施した調査結果と合わせて記述的な分析を行った。

B. 研究方法

パ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22年6月17日、岡崎市）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年調査に参加した歯周病専門医1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。

口腔内検査結果は検査直後に説明を行った後、パーチェット病友の会愛知県支部を通して結果票を返送した。

（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、データの管理、分析に使用した。

本研究計画は、平成22年6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～平成22年調査結果

研究参加に同意が得られた患者8名（男性4名、女性4名）を解析対象とした。同様の方法で実施した平成20年調査（平成20年5月実施、18名）および平成21年調査（平成

21年5月実施、8名）で得られたデータを統合し、分析をおこなった。

解析対象者44名の平均年齢は 51 ± 16 歳（20-84歳）であった。平均罹病年数±標準偏差は 16 ± 14 年（範囲0-50年）、Stage分類は症状なし7%、Stage I 32%、II 25%、III 7%、IV 9%、V 7%、不明14%であった。過去1年間にパーチェット病に対する薬物投与があった者は、全体の73%を占めた。糖尿病の既往を有する者は2名であった。

喫煙状態については、現在喫煙者9%、過去喫煙者27%、非喫煙者61%であった。飲酒状態については、現在飲酒者30%、過去飲酒者14%、非飲酒者52%であった。

全体の80%が1日2回以上歯磨きをすると回答し、1日の平均歯磨き回数は 2.1 ± 0.9 回であった。男女別では男性 1.8 ± 0.8 回、女性 2.4 ± 0.8 回で、女性により高い頻度が認められた（ $P=0.02$ ）。歯磨き指導を受けた経験のある者は、男性61%、女性71%であった。歯間清掃器具をほとんど使用したことがない者は、男性61%、女性48%を占めた。男性の61%および女性の38%が「歯ぐきが腫れることがある」、男性の65%および女性の52%が「歯磨き時に出血することがある」と回答した。

全体の95%に歯周検査（プロービング）時の歯肉出血を認めた。また、全体の30%が診査時点で口腔内アフタを有しており、有しない者と比較して、プロービング時の歯肉出血が多く認められる傾向にあった。口腔内アフタを有していない者は有している者と比較して、GHQスコアが4以上となるオッズ比が有意に低かった（疾患重症度や年齢等の関連因子調整後のオッズ比；0.05 [95%信頼区間0.01-0.56]）。口腔内アフタの有無を含め、口腔内状態と歯磨き回数に関して有意な関連は認められなかった。