

(腸管型、血管型、神経型)の特徴、発症からの経過年数別、発症年齢別の特徴を示した。

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. 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.
2. 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.
3. 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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 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	829	83	24	37	5

注) ○は症状有り、×は症状なしまたは不明。

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臨床像とMRI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学
研究分担者 岳野 光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科学
研究協力者 須田 昭子 横浜市立大学病態免疫制御内科学
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
馬場 泰尚 横浜市大神経内科
黒岩 義之 横浜市大神経内科
立石宇貴秀 横浜市立大学放射線科

研究要旨

1991年～2007年に横浜市立大学附属の二病院を受診したベーチェット病（BD）患者412例のうち、神経ベーチェット病と診断された症例について患者背景、臨床経過、検査所見、MRI所見、治療、転帰をretrospectiveに検討し、病型別に解析した。

神経ベーチェット病は54/412例（13%）、1例の静脈洞血栓症による非実質型を除き、53例が実質型で、うち38例（70%）は脳幹脳炎、髄膜炎などを主徴とした急性型、他の15例（28%）は錐体路症状、球麻痺症状、認知症などの症状が緩徐に進行する慢性進行型であった。

発症危険因子は男性（33例、61%、特に慢性進行型では78%）、シクロスポリン、タクロリムス治療があげられ、HLA、発症年齢との関連は見られなかった。急性型はステロイド治療に反応し、改善したが、一部の症例では症状の再燃、慢性進行型への進行が見られた。慢性進行型の治療反応性は乏しく、障害が蓄積する例が多かった。

MRIでは、患者27例に計77件の異常所見を認めた。病変部位は大腦（77.8%）、脳幹（59.3%）、基底核（37.0%）、小脳（22.2%）に分布し、大腦および小脳・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・構音障害は大腦・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。

上記の検討により明らかになった神経ベーチェット病の特徴は、診療ガイドライン作成上の基礎資料としていく予定である。

A. 研究目的

神経ベーチェット病の臨床像には、報告により地域差や人種差がみられる。我国では、近年、まとまった報告が出されていない。そこで、本研究では当施設で神経ベーチェット病と診断された患者の臨床像をretrospective

に解析し、その実態を調査した。

また、その診断、病状把握に必要な不可欠であるMRIについては臨床像との関連を解析した。

B. 研究方法

1. 対象：1991年～2007年の間に横浜市立大学附属病院および附属市民総合医療センターに受診し、1987年厚生省ベーチェット病分類基準を満たす患者412例のうち、さらに神経ベーチェット病と診断された症例に関して、診療録ベースでretrospectiveに、臨床症状、経過、髄液検査所見、CT所見、MRI所見、治療内容、治療反応性などを解析した。

2. 病型分類

臨床症状、経過、髄液検査所見、CT所見、MRI所見などから、神経症状を以下の病型に分類した。

1) 実質型

- a. 急性型: 急性の脳幹脳炎、髄膜炎が主体。
- b. 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。

3. MRI画像解析

MRIを施行し得た27例について撮像条件は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。

4. 神経学的重症度の評価

観察終了時点での神経学的状態についてKurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) を用いて評価した。本法は多発性硬化症に用いられる標準的評価法で、神経障害を程度に応じて0から10までの11段階(10=死亡)で評価する。この評価法に基づき、EDSS=0;無症候、1,2;軽度、3-5;中等度、6-10;重症に分類した。

5. 統計

SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) より、chi-square test、Fisher's exact probability testを用いた。また、Student's t-test、Welch's t-test,も解析に使用した。

(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. 病型分類

神経ベーチェット病は54/412例(13%)で、静脈洞血栓症による非実質型は1例のみ。急性型38例(70%)、慢性進行型15例(28%)であった(表1)。

2. 臨床背景

その臨床背景を検討した結果、神経型は男性(33例、61%、特に慢性進行型では78%)に有意に高頻度であったが、HLA、発症年齢に関しては統計学的に有意な所見はなかった。また、神経型BD病患者は非神経型患者に比して、併存症状として眼病変を有する頻度が高く、陰部潰瘍の比率が低かった。他の症状には有意差は認められなかった(表1)。

神経症状の発症前治療で、神経症状の発現に関与していたのは、眼病変に対するシクロスポリン、タクロリムス治療であった。これらの薬剤服用者で22/93(24%)であったのに対し、非使用者では9/315(5%)であった。

3. 急性型と慢性進行型の臨床像の比較

急性型と慢性進行型との比較では、ベーチェット病の発症年齢、神経症状発現までの罹病期間などに差異はなかった(表2)。臨床症状としては、頭痛、発熱は急性型に多いのに対し、人格変化などの精神症状、不随意

運動、失調、自律神経症状は慢性進行型でより高頻度で、錐体路症状や球麻痺症状は両方の病型でみられた(表3)。髄液検査では細胞数は急性型 $272 \pm 508/\text{mm}^3$ 、慢性進行型 $29 \pm 26/\text{mm}^3$ で急性型で有意に高かった($P=0.032$)が、蛋白濃度は 62 ± 32 、 $62 \pm 19\text{mg/dl}$ と有意差はなく、慢性進行型でも持続的な炎症が病態を形成していることを示している。

4. MRI所見

検討した神経型BD 27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。病変部位は大腦(77.8%)、脳幹(59.3%)、基底核(37.0%)、小脳(22.2%)に分布し、大腦および小脳・脳幹萎縮はそれぞれ8例(38.1%)、33例(14.2%)に見られた。

臨床症状のうち脳神経症状は脳幹病変と、人格変化・構音障害は大腦・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(表4)。

5. 転帰

観察終了時点での神経学的状態のEDSSによる評価は急性型は半数以上が何ら後遺症のない状態に軽快していたのに対し、慢性進行型は何らかの症状を呈しEDSSも有意に高かった。

6. 薬剤関連神経症状の転帰

先に述べたようにシクロスポリン、タクロリムス治療が神経症状の発現に関連していたが、全例が急性型として発症し、4例は薬剤中止のみで軽快したが、残りの15例には副腎皮質ステロイド薬治療が行われた。9例はその後再発なく、CsA再投与により再燃した1例を含め、6例は症状の再燃あるいは慢性進行型へ移行した。

D. 考察

本研究は病院のカルテベースの解析であるため、大学附属病院という特性上、重症になってから紹介された症例や、慢性進行型でリハビリ主体の施設に転院し、その後の経過が不明の症例など、研究手法によるバイアスは考慮に入れておく必要はあるが、発症、症状、転機まで解析できた点では貴重な成績と言える。また、対象としたパーचेット病患者に占める神経症状の出現頻度は13%で、1972年、1991年の本邦で施行した全国的な疫学調査とほぼ同等の比率であり、日本の状況のある程度反映しているものと考えられる。

これまで神経パーचेット病の危険因子としては、男性、若年発症、HLA-B51、喫煙、シクロスポリン治療歴などがあげられていたが、本研究でも男性、シクロスポリン使用は有意な因子であった。しかし、解析症例数の関係もあり、HLAに関しては、有意差はなかったものの、特に慢性進行型では解析した7例中5例がHLA-B51であり、決して関連性を否定するものではなかった。喫煙歴に関しては、残念ながら通院中止の症例もあり十分な情報が得られなかった。また、神経型患者では眼病変の頻度が高く、陰部潰瘍の頻度が低かった。後者についての意味付けは不明であるが、眼病変に関しては多変量解析の結果、シクロスポリン、タクロリムス治療の使用が神経症状出現の直接的危険因子であり、眼病変と神経症状の関連にこれに随伴したものの可能性が高い。

MRIに関して、最も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数ではあるが、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に関し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

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、髄膜刺激症状などに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より症例を蓄積し、その責任病巣の局在を明らかにしていく必要がある。

病型に関しては、トルコ、ドイツの報告とは大きく異なり、10-20%とされる非実質型はわずか1例（2%）であった。当班の各内科医からも非実質型、脳静脈洞血栓症の経験は少ないという意見が聞かれた。外国との相違はおそらく遺伝的背景、人種差によるものと思われるが、特定の要因の同定はされていない。

結果には示さなかったが、本研究はカルテベースの後方視的研究であり、治療に関しては診療科の異なる各主治医の判断に委ねられ、決まった指針はなく、その評価は難しい。いずれの病型に関しても治療の主体はステロイド薬であり、免疫抑制薬の使用は慢性進行型であっても比較的少なく、メトトレキサートの使用は2例にすぎなかった。その限られた条件の中での解析になるが、急性型はステロイド治療に反応し、改善したが、一部の症例では症状の再燃、慢性進行型への進行が見られた。慢性進行型の治療反応性は乏しく、障害が蓄積する例が多く、結果として図2のような神経障害を抱えていた。

シクロスポリンによる神経症状の発現は、

近年どの施設でも多く経験されている。しかし、その機序は不明であるが、病状からは薬剤投与歴のない神経ペーチェット病と区別できない。その後の経過は、薬剤中止およびステロイド投与で軽快する例がほとんどであるが、一部は慢性進行型へ移行する。これまで、シクロスポリン治療中に神経症状が発症すると中止せざるを得なくなり、眼病変の治療にも難渋することが少なくなかった。著者らは、このような症例にインフリキシマブを使用し、眼病変も神経病変も良好にコントロールできている例を経験している。インフリキシマブ治療は眼病変のみならず、ペーチェット病患者全体の病状、経過を変えていく可能性があり、その観点でも、今後、十分に観察していく必要がある。

E. 結論

当施設で経験された神経ペーチェット病患者の病型は実質型が主体で、男性優位であった。薬剤関連のものを含め急性型は一般に予後良好だが、慢性進行型は神経障害を蓄積していた。規模を拡大し、これらの成績を検証していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

学術論文

英文原著

1. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral

- blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R16. Epub 2008 Jan 31.
2. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int.* 2009 Oct 9.
 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.* 257(6):1012-20, 2010
 4. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 42(8):703-6. 2010
 5. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Chronological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: Retrospective cohort study in two university hospitals. *Medicine*, in press

和文総説

1. 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 《膠原病の難治性病態の早期診断・早期治療のこつ》*神経Behcet.* 内科101(4):728-731,

2. 学会発表

国際学会

1. Suda A, Takeno M, Ideguchi H, Takase K, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, and Ishigatsubo Y Neurological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective analysis in Japan. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May
2. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Uehara T, Samukawa S, Harada S, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan. 72nd American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, October
3. Takeno M. Clinical aspect of Neuro-Behçet's Disease in Japan. American College of Rheumatology 73th ACR, Philadelphia, PA, October 20, 2009
4. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ohno S, Ishigatsubo Y. Immunosuppressant related neurological involvement in Behçet's disease. American College of Rheumatology 73th ACR, Philadelphia, PA, October 20, 2009
5. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ohno S, Ihata A, Ueda A, Tateishi U, Inoue T, Ishigatsubo Y. MRI Findings in Neuro-Behçet Disease American College of Rheumatology 73th ACR, Philadelphia, PA, October 20, 2009

国内学会

1. 須田昭子、出口治子、岳野光洋、上原武晃、浜 真麻、桐野洋平、井畑 淳、大野 滋、上田敦久、馬場泰久、黒岩義之、石ヶ

坪良明. 当院における神経ベーチェット病(NBD)の検討. 第23回日本臨床リウマチ学会2008年11月

2. 須田昭子, 出口治子, 岳野光洋, 寒川 整, 浜 真麻, 桐野洋平, 井畑 淳, 上田敦久, 大野 滋, 石ヶ坪良明. 神経ベーチェット(NBD)発症の危険因子の検討. 第53回日本リウマチ学会学術総会. 東京, 2009年4月
出口治子, 須田昭子, 岳野光洋, 高瀬 薫, 大野 滋, 桐野洋平, 井畑 淳, 上田敦久, 石ヶ坪良明. ベーチェット

病患者412名の臨床的特徴 討. 第53回日本リウマチ学会学術総会. 東京, 2009年4月

3. 須田昭子, 出口治子, 岳野光洋, 大野 滋, 井畑 淳, 上田敦久, 石ヶ坪良明. 神経ベーチェット病患者の頭部MRI画像所見の検討第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

表1. 神経ベーチェット病患者と非神経ベーチェット病患者の背景

	神経型 (n=54)	非神経型 (n=358)	全例	P
発症年齢 (才)	35.8 ± 10.3	37.0 ± 12.1	36.9 ± 11.9	NS
男性比率	33 (61%)	151 (42%)	184 (45%)	0.009
HLA-B51陽性	16/29 (55%)	107/217 (49%)	123/246 (50%)	NS
口腔内アフタ	54 (100%)	356 (99%)	410 (100%)	NS
陰部潰瘍	33 (61%)	266 (74%)	299 (73%)	0.043
眼病変	42 (78%)	224 (63%)	266 (65%)	0.029
皮膚症状	45 (83%)	318 (89%)	363 (88%)	NS
関節炎	20 (37%)	178 (50%)	198 (48%)	NS
副睾丸炎	4/33 (12%)	7/151 (5%)	11/184 (6%)	NS
腸管病変	2 (4%)	41 (12%)	43 (10%)	NS
血管病変	2 (4%)	30 (8%)	32 (8%)	NS

表2. 急性型と慢性進行型の比較

	神経型全例 (n=54)	急性型 (n=38)	慢性進行型 (n=15)	非神経型 or n (%)
男性比率	33 (61%) †	21 (55%)	11 (73%) †	151 (42%)
ベーチェット病発症(才)	35.8±10.3	34.8±10.7	38.2±10.9	37.0±12.1
神経症状発症(才)	39.8±11.2	38.1±9.9	44.4±13.6	—
神経症状発症までの期間(年)	4.1±7.3	3.3±5.5	6.2±10.7	—
HLA-B51 陽性率	17/29 (57%)	12/21 (57%)	5/7 (71%)	107/217 (49%)

†: p<0.05. 非神経型ベーチェット病患者と比較して

表3. 急性型と慢性進行型の神経症状

症状・所見	急性型 (n=38)	慢性進行型 (n=15)	P
頭痛	25(66%)	3(20%)	0.003
発熱	16(42%)	2(13%)	0.046
人格変化	3(8%)	14(93%)	0
膀胱直腸障害	4(11%)	8(53%)	0.001
不随意運動	3(8%)	6(40%)	0.005
失調	4(11%)	6(40%)	0.013
錐体路徴候	21(55%)	10(67%)	NS
構音障害	13(34%)	7(47%)	NS
脳神経障害	10(26%)	6(40%)	NS
感覚異常	10(26%)	4(27%)	NS
髄膜刺激症状	8(21%)	1(7%)	NS
小脳症状	7(18%)	4(27%)	NS
嚥下障害	3(8%)	4(27%)	NS
痙攣	3(8%)	1(7%)	NS

表4. 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学
研究分担者 岳野 光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科学
研究協力者 須田 昭子 横浜市立大学病態免疫制御内科学
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、平成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、ワファリン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、脳神経疾患研究所附属総合南東北病院、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

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。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。

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、ミゾリピン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。

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。

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、インフリキシマブ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。ワーファリン、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1）。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。インフリキシ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。

血管ペ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、前向きの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%にワーファ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、ワーファ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、各施設別の血管ペ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ペ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. 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. 13th 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. 13th 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 最大使用量 (mg/日)	副腎皮質ステロイド	無・有 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 薬剤名 最大使用量 (mg/日)	免疫抑制薬	無・有 薬剤名 最大使用量 (mg/日)
ワーファリン	無・有 維持量 (mg/日)	ワーファリン	無・有 維持量 (mg/日)
アスピリン	無・有 維持量 (mg/日)	アスピリン	無・有 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%)

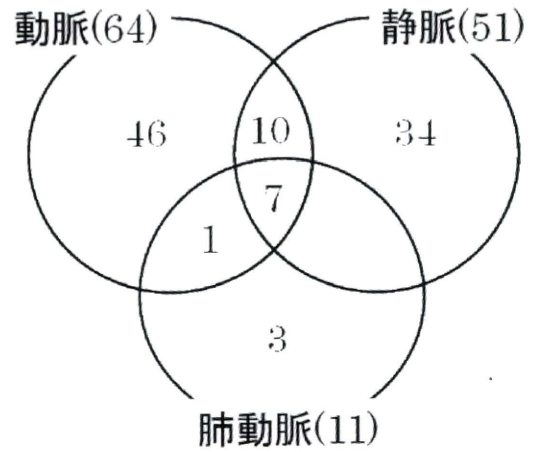


図1. 血管病変の分布

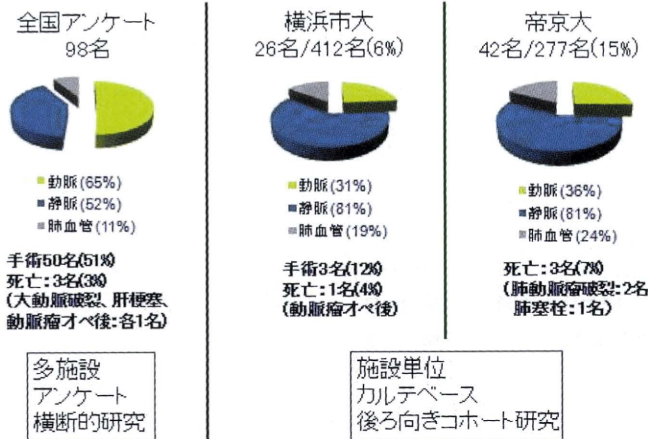


図2. 血管ペーチェット病患者臨床像の比較

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

ベーチェット病患者の口腔保健とQOLに関する研究

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
研究協力者 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
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
稲葉 裕 実践女子大学生活科学部公衆衛生学

研究要旨

以下の点を柱として研究を進めた。第一に、口腔状態に関する臨床的検討を目的に、歯周組織の精密検査を含めた横断研究を開始した。歯周病専門医の協力の下、3地区、計44名のデータを新規に収集し、臨床的な検討を行った。これまでの調査において、患者の歯周病有病割合は一般集団より高く示された。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していることが考えられた。その一方、対象集団の喫煙率や糖尿病の罹患率は一般よりも低く、歯周病の進行抑制に働いている可能性も示唆された。対象集団内の口腔状態の差は大きく、口腔保健に対する意識や医療機関のアクセスのしやすさといった社会的要因が口腔状態に影響を与えていることが推察された。第二に、ベーチェット病患者を対象としたQOL尺度であるBD QoL (University of Leeds) の日本語版開発を進めた。暫定版によるパイロット・スタディを実施し、計45名のデータを収集した。パイロット・スタディにおいて、韓国版による調査結果と類似したQOLスコアパターンを示した。40歳から59歳でQOLの低下傾向が認められた。質問紙の逆翻訳を行い、原作者に送付してコメントを得た。コメントをもとに質問紙を改訂し、原作者との間で調整を行った。さらに、社会への研究成果還元および医療従事者の啓発活動として、口腔保健をテーマとした医療講演会を実施し、研究報告を行った。シンポジウムでの発表を通して、専門家以外の医療従事者に対する啓発活動を進めた。医療情報を受け取りにくい患者層に対する情報提供・発信方法について、さらに検討していく必要があると思われた。

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、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を含めた口腔内検査を平成20年から22年にかけて実施し、データの分析を行った。

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。

筆者らは平成15年からパ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、英国で開発されたパーチェット病の疾患特異的QOL尺度であるBD QoLの日本語版作成を第二の目的として研究を進めた。

B. 研究方法

1) パーチェット病患者の口腔状態に関する臨床的検討

パーチェット病友の会愛知県支部（平成20

年5月11日、名古屋市）、静岡県支部（平成21年5月17日、静岡市）、東三河支部（平成22年6月12日、岡崎市）の医療講演会・歯科検診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、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、精神的健康度（GHQ）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。

口腔内検査結果は当日の結果説明に加えて、パーチェット病友の会支部を通して、後日、各々の研究参加者にコメントをそえて郵送した。

（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、データおよび検体の管理、分析に使用した。

各年度の研究計画は、それぞれ名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受けた。

2) BD QoL 日本語版の作成

パーチェット病患者を対象としたQOL尺度であるBD QoL (University of Leeds) の日本語版開発を行った。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.)

の手順に従って日本語版開発を進めた。

C. 研究結果

1) ベーチェット病患者の口腔状態に関する臨床的検討

研究参加に同意が得られた患者44名（男性23名、女性21名）を対象とした。

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年間にベ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（図1）。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]）。

さらに、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。

全般に、1人平均現在歯数において両群に大きな差は認められなかった（図2-3）。60歳代以上の男女では、ベーチェット病患者群により現在歯が多い傾向が示された。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。

CPI ≥ 3 を有する者の割合を比較すると、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4-5）。

一般集団と比較して、口腔清掃頻度に有意な差はなく、口腔状態と口腔清掃頻度に関して有意な関連は認められなかった。

2) BD QoL 日本語版の作成

平成19年度に作成した暫定版によるパイロット・スタディを実施し、計45名の患者データを収集した。

パイロット・スタディ結果では、韓国版による調査結果と類似したQOLスコアパターンが認められた。とくに40歳から59歳でQOLが低下していた。また、罹病期間や主観的健康観はQOL低下に有意に関連していた。

質問紙の逆翻訳を行い、原作者に送付してコメントを得た。コメントをもとに質問紙を改訂し、原作者との間で調整を行った。

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精神的健康度に影響している可能性が示唆された。

全体の8割以上の対象者が1日に2回以上歯磨きを回答する一方で、多くの者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、口腔内アフタがあるため歯科治療が受けにくいなど、口腔状態へのその他の影響も推察される。歯科受診抑制にかかわる要因を含めた、口腔内アフタに関するさらなる検討は予防医学的観点からも有用

であろう。

本研究の参加者、とりわけ高齢者は健康意識が高いことが予想され、それがよりよい口腔状態につながっていることが推察された。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、本集団においては、糖尿病の罹患率や喫煙率の低さが歯周病の進行を抑制する方向に働いていることも考えられた。

一般にGHQのスコア4以上は、精神的健康度の悪化を示すことが知られている。今回の対象者においては、全体の半数以上（52%）の者が4以上を示した。横断的分析であることから因果関係は問えないものの、アフタの有無と精神的健康度が有意に関連することが示唆された。

BD QoL 日本語版については、改訂版を用いた信頼性・妥当性検証の本調査実施に向けて、現在準備を進めている。

3年にわたる研究成果の中で、患者の口腔状態の詳細な臨床データを収集、分析したことはとくに意義が大きいと考えられる。過去、日本人のパ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おらず、有用な疫学資料となることが期待される。その一方、調査結果を一般化するためには、背景の異なる、より大規模な集団で検証を進めることが必要であろう。

これまでの研究結果をもとに、口腔保健をテーマとした医療講演会を実施し、研究成果の社会への還元および口腔保健に対する啓発活動に努めてきた。また、シンポジウム等での発表を通して、専門家以外の医療従事者に対する啓発活動に取り組んでいる。ただし、限られた範囲での活動であることから、今後、医療情報を受け取りにくい患者層に対する情報提供・発信方法について検討していく必要があると考えている。

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。

E. 結論

パ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精神的健康度に影響している可能性が示唆された。

今後は、臨床ならびに患者の主観をベースにしたアウトカムデータをさらに蓄積していく予定である。研究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。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 2010;50:65-68.
2. 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 2010;60:2-10.
3. Naito M. Oral health, general health, and health-related quality of life. Conference proceedings of International Symposium for Global Oral Health Science Niigata 2010. Journal of Dental Health(in press)

2. 学会発表

1. 内藤真理子, 鈴嶋よしみ, 畔地美紀. ベーチェ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回日本口腔衛生学会学術総会, 大宮, 2008年10月6-8日.
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年11月5-7日.
3. Naito M, Kurosawa M, Inaba Y. Development of the Japanese version of the Behçet'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.
4. 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.
5. 内藤真理子, 稲垣幸司, 山本弦太, 畔地美紀, 内藤 徹. ベーチェット病患者の口腔状態に関する臨床的検討. 第59回日本口腔衛生学会学術総会, 新潟, 2010年10月6-8日.
6. Naito M. Oral health, general health, and health-related quality of life. International Symposium for Global Oral Health Science Niigata 2010, Niigata, Japan, 2010. Oct.9.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1. ベーチェット病患者における、診査時点の口腔内アフタの有無別にみたプロロービング時の歯肉出血割合

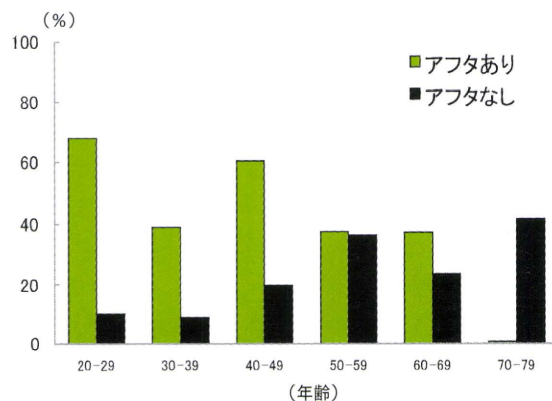


図2. ベーチェット病患者と一般集団における1人平均現在歯数の比較 (男性)

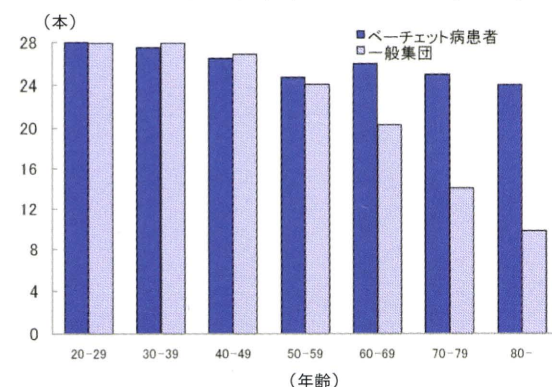


図3. ベーチェット病患者と一般集団における1人平均現在歯数の比較 (女性)

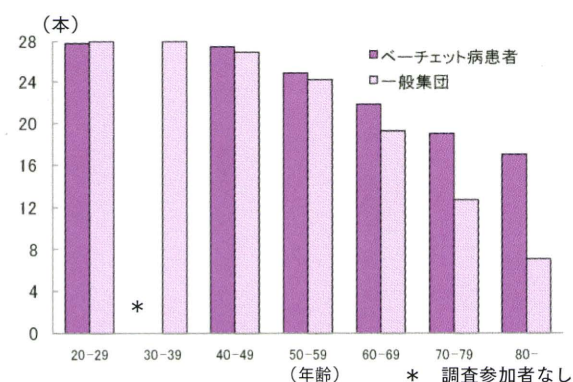


図4. ベーチェット病患者と一般集団におけるCPI \geq 3（歯周ポケット4 mm以上の診査対象歯が1歯以上）を有する者の割合の比較（男性）

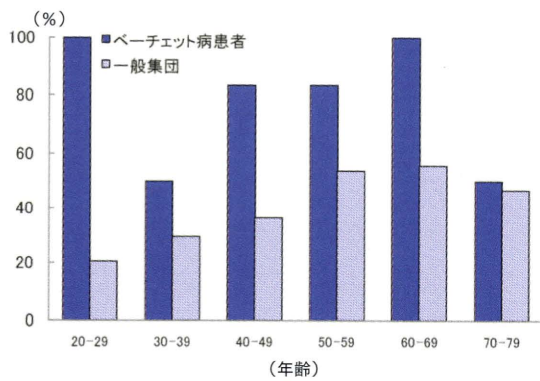
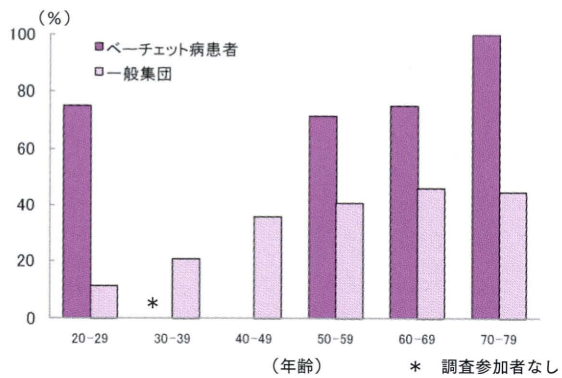


図5. ベーチェット病患者と一般集団におけるCPI \geq 3（歯周ポケット4 mm以上の診査対象歯が1歯以上）を有する者の割合の比較（女性）



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

ベーチェット病の減少・軽症化に影響を与えるライフスタイルと
口腔細菌叢のコントロールに関する研究

研究分担者 磯貝恵美子 東北大学農学研究科動物微生物学教室
研究協力者 佐藤 一樹 東北大学農学研究科動物微生物学教室
 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 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

日本におけるベ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、その理由を明らかにするため口腔細菌叢に影響を与えうる日本に特化した現象を探索した。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。ベーチ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。GDPの変化はライフスタイルと密接に関係している。この中で特に口腔細菌叢に関連する項目を絞ると1) 口腔ケアに対する行動変化-ブラッシングの頻度、2) 飲料嗜好性の変化が関連すると考えられた。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した。飲料用自販機は日本に特化した文化である。自販機売上を中心はベーチェット病増加時には砂糖含有飲料の増加が、減少に転じてからは茶系清涼飲料水の増加が認められた。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。熱アルコール抽出した茶カテキンはベーチェット病患者由来の口腔ストレプトコッカスに対して抗菌作用を示した。

以上のことから、日本においてのみ見られるベーチェット病の減少と軽症化は経済成長に伴うライフスタイル-口腔ケアに対する行動変化と茶系清涼飲料水の普及に関連すると考えられた。

A. 研究目的

日本におけるベ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、その理由を明らかにすることを目的とした。

我々は、これまで、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。ベーチェット病では初発症状として口腔アフタがほとんど