

Suzuki J, Oh-I K, Kezuka T, Sakai J, Goto H	Comparison of Patients with Ocular Tuberculosis in the 1990s and the 2000s	Jpn J Ophthalmol	54	19-23	2010
後藤浩	前房蓄膿の消退メカニズム	日本眼炎症学会雑誌	12	1-4	2010
臼井嘉彦, 後藤浩	特集 強膜炎: 2. 強膜炎と全身疾患	眼科	52	1155-1160	2010
鈴木潤, 臼井嘉彦, 坂井潤一, 後藤浩	眼窩蜂巣炎様症状を併発した桐沢型ぶどう膜炎の1例	あたらしい眼科	27	1307-1309	2010
Suzuki J, Goto H, Komase K, Abo H, Fujii K, Otsuki N, Okamoto K	Rubella virus as a possible etiological agent of Fuchs heterochronic iridocyclitis	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	248	1487-1491	2010
Usui Y, Takeuchi M, Yamakawa N, Takeuchi A, Kezuka T, Ma J, Matsuda R, Okunuki Y, Akiba H, Goto H:	Expression and Function of Inducible Costimulator on Peripheral Blood CD4+ T Cells in Behcet's Patients with Uveitis: A New Activity Marker?	IOVS	51	5099-5104	2010
後藤浩	血液疾患と眼	日医雑誌	139	1642-1646	2010
Usui Y, Takeuchi M, Hattori T, Okunuki Y, Nagasawa K, Kezuka T, Okumura K, Yagita H, Akiba H, Goto H.	Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by regulatory dendritic cells in mice.	Arch Ophthalmol.	127(4)	514-9	2009
Okunuki Y, Usui Y, Nagai N, Kezuka T, Ishida S, Takeuchi M, Goto H.	Suppression of experimental autoimmune uveitis by angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	50(5)	2255-61	2009
Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M.	Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain-type creatine kinase as novel autoantigens.	Mol Vis.	14	1094-104	2008
Fujimori K, Oh-i K, Takeuchi M, Yamakawa N, Hattori T, Kezuka T, Keino H, Suzuki J, Goto H, Sakai J, Usui M.	Circulating neutrophils in Behçet disease is resistant for apoptotic cell death in the remission phase of uveitis.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	246(2)	285-90	2008
中村晃一郎	ベーチェット病	今日の治療指針2010,医学書院		p970	2010
金子史男, 斎藤早苗, 富樫亜吏, 尾山徳孝, 中村晃一郎	ベーチェット病の補助診断としての自家唾液反応によるブリック反応	日本皮膚学会雑誌	120(9)	1901-1905	2010
金子史男, 富樫亜吏, 斎藤早苗, 尾山徳孝, 中村晃一郎	ベーチェット病の病態, 2010	Biotherapy	24(3)	191-198	2010
Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K.	Behcet disease (Adamantiades - Behcet disease)	Clinical and Developmental Immunology		681956 (7p)	2010
Satoh M, Oyama N, Yamada H, Nakamura K, Kaneko F	Treatment trial of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of prednisolone, methotrexate and alendronate.	J Dermatol	35(3)	168-171	2008
Kawakami Y, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F	A case of localized dermatitis herpetiformis of the face	J Am Acad Dermatol	58(2)	S59-60	2008
Shibata S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, et al	IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with Psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population.	J Dermatol Sci	53(2)	163-5	2009
Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Kakinuma T, et al	Interferon-18 gene polymorphism-137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients	J Dermatol Sci	53(2)	162-3	2009
中村晃一郎	皮膚症状を示す小児疾患と免疫抑制薬。小児皮膚疾患におけるシクロスポリンの適応と使い方	小児皮膚科学会雑誌	28(2)	139-143	2009
中村晃一郎	知っておきたい皮膚病の常識・非常識。ヒスタミンの作用とヒスタミン受容体の最近の知見	Monthly Book Derma	160	66-69	2009
中村晃一郎	専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー疾患治療のエンドポイント。アトピー性皮膚炎治療のエンドポイント	アレルギー	58(10)	1386-1392	2009
中村晃一郎	外来でみる子どもの皮膚疾患診療のポイント: 蕁麻疹・食餌依存性運動誘発アナフィラキシー・アナフィラキシーの皮膚症状と治療	Monthly Book Derma	157	15-19	2009
中村晃一郎	アトピー性皮膚炎: 診断Update: アトピー性皮膚炎の病勢血中マーカー	医学のあゆみ	228(1)	41-46	2009

IV 診療ガイドライン

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

ベーチェット病眼病変診療ガイドライン

横浜市大 眼科 水木 信久
澁谷 悦子
目黒 明
飛鳥田有里

東京大 眼科 蕪城 俊克
藤野雄次郎

東京医大 眼科 後藤 浩
横井 克俊
坂本 俊哉

北海道大 眼科 大野 重昭
南場 研一

北海道医療大 眼科 北市 伸義

第1章 ベーチェット病の分子遺伝学

I はじめに

ベーチェット病の発症機構は未だ明確ではないが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えてHLA-B51抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも1つはHLA-B*51対立遺伝子であると考えられる。しかしながら、HLA-B*51対立遺伝子を保有する人は日本人では約16%も存在するが、本病を発症する人はその中のほんのわずかに過ぎない。したがって、本病発症には外来抗原などの外的要因やHLA-B*51対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与していると考えられる。

II ベーチェット病の病因

ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸から中近東、東アジアに至る北緯30度から北緯45度付近のシルクロード沿いの地域に多発することが知られている。これらの地域のどの民族においても患者群のHLA-B51抗原陽性頻度は健常群に比して有意に上昇しているため¹⁾、HLA-B51抗原が本病の発症に何らかの影響を及ぼしていることは間違いない。シルクロード沿いの地域の有病率は人口10万人あたり10~370人と高値を示すのに対し、欧米では10万人あたり1人にも満たない稀な疾患である²⁾³⁾。欧米の健常群のHLA-B51抗原陽性頻度がシルクロード周辺地域に比べて低値であるように、人種間におけるHLA-B51抗原出現頻度の偏りがこの有病率の地域差に反映していると推測される。一方、イタリア、ポルトガル、エスキモーの健常群のHLA-B51抗原陽性頻度はシルクロード沿いの地域と同等であるにもかかわらず、本病の有病率はイタリアおよびポルトガルでは10万人あたり2人程度、エスキモーにおいては本病の発症は報告されていない。このため本病の発症をHLA-B*51対立遺伝子のみで規定することはできず、他の発症要因の存在を考慮しなければならない。本病は、シルクロード周辺地域に偏在するのに加え、日本人と同じ内的遺伝背景を持つアメリカ在住の日系人では本病患者がみられないことを考え合わせると、本病発症にはシルクロード周辺地域に共通した何らかの外的要因が関与している可能性が高い。

近年、ベーチェット病の外的要因として、細菌由来の熱ショック蛋白質 (HSP: heat shock protein) の関与が示唆されている。HSPはシャペロンとして生体防御や機能維持に関与する細胞内タンパク質であり、免疫原性が

強く、種を超えてアミノ酸配列の相同性が極めて高い。本病患者の口腔内細菌叢には連鎖球菌が高頻度に存在し、これら連鎖球菌由来のHSPとヒト由来のHSPの交叉反応性から本病が発症するという自己免疫反応説を示唆する報告がある。

III ベーチェット病の病態

活動期のベーチェット病では、急性炎症病変部への好中球主体の浸潤が観察される。好中球は末梢血中の多核白血球の90%以上を占め、高い運動性と貪食能により体内に侵入する細菌を細胞内に取り込み、効率よく殺菌分解する。本病の基本病態はこの好中球の機能亢進にあると考えられている。本病患者の好中球では、走化性亢進、活性酸素および炎症性サイトカイン産生能の亢進がみられるため、元来、生体の防御機構の初期に作用する物質が組織障害を引き起こし、本病の病態形成に関与すると推測されている。この好中球の機能亢進は寛解期の患者では観察されなくなるため、本病における好中球の機能亢進は好中球自体の機能異常ではなく、何らかの要因により惹起されることが推測される。このことから好中球の機能異常と本病で高頻度にみられるHLA-B51抗原の関連が検討されており、現在までにHLA-B51分子が好中球の機能制御に関与している可能性が示唆されている。HLA-B51抗原陽性者はベーチェット病の有無に関わらず、好中球による活性酸素産生能が亢進していた⁴⁾。さらに、ヒトのHLA-B51遺伝子を発現したトランスジェニックマウスの好中球はfMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe) 刺激により活性酸素を産生するのに対し、HLA-B35遺伝子を発現したマウスでは活性酸素の産生はなかった⁴⁾。このようにHLA-B51遺伝子自体が好中球の機能を制御し、本病の発症に直接関与している可能性が示唆されている。

ベーチェット病の炎症局所において、好中球の浸潤に先立ってリンパ球の出現が観察される。すなわち、本病の病態形成に好中球の機能亢進が主に関与するとしても、その病態が成立するためには前段階としてリンパ球の活性化が惹起されていると考えられる。HLA-B51分子と結合した抗原ペプチドから抗原刺激を受けてT細胞が活性化し、この活性化されたT細胞により放出される種々の炎症性サイトカインが他のリンパ球や好中球を病変局所に集積し、本病の炎症・免疫反応が成立すると推測され、本病における好中球機能亢進状態に至る過程には、リンパ球やそれらが分泌する種々のサイトカインが大きく関与しているといえる。サイトカインを産生するヘルパーT (Th) 細胞は産生するサイトカインの種類からTh1とTh2の2種類に分類され、Th1/Th2細胞のバラ

ンスの乱れ（偏倚）が疾患発症の引き金となる。一般にTh1偏倚は細胞性免疫の関与する臓器特異的な自己免疫疾患、Th2偏倚は液性免疫の関与する全身性の自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症に関与することが知られている。ベーチェット病ではTh1優位なサイトカインの産生（TNF- α 、IL-2、IL-8、IL-17、IFN- γ ）が数多く報告されている。本病患者ではT細胞に作用しTh1細胞分化を促すIL-12の産生が上昇していることから、IL-12が本病におけるTh1応答の誘導に極めて重要な役割を担っていると考えられる。一方、本病患者ではTh2サイトカイン（IL-4、IL-6、IL-10）の産生も健常者に比して有意に上昇することが報告されており、本病の病態形成にはTh1偏倚だけでなく、Th2への偏倚もまた何らかの役割を担っているのかもしれない。

IV ベーチェット病とHLA領域

1. HLA-B*51対立遺伝子

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)であるHLA (human leukocyte antigen) は、第6番染色体短腕上の6p21.3領域に存在し、免疫応答を遺伝的に制御している。HLA領域の遺伝子の最大の特徴は、機能を有するヒトの遺伝子としては最も高度な多型性を示すことであり、その類い稀なる多型性により、免疫応答の個人差が生じ、疾患発症のかかりやすさに違いが生じてくることが推測されている。

ベーチェット病では、主要な遺伝要因としてHLA-B*51対立遺伝子が見いだされ、HLA-B遺伝子を中心としたHLA領域の解析が進んでいる。一般に、HLAクラスI分子は外来抗原ペプチドを収容溝に取り込み、CD8+T細胞への抗原提示を行うが、そのペプチド収容溝を構成するアミノ酸の相違によって結合ペプチドが異なるため、特定のペプチドに対する免疫応答が大きく異なり、それにより疾患が発症する可能性がある。本病では、どの民族においても患者群でHLA-B51抗原が顕著に増加することが知られているが、興味深いことに、HLA-B51抗原と2箇所のアミノ酸残基以外全く同一であるHLA-B52抗原は本病と全く相関していない。このためHLA-B51分子特異的な2箇所のアミノ酸に結合する特定の抗原に対する免疫応答が本病の発症に直接関与している可能性が考えられている。近年の研究により、HLA分子と結合する抗原ペプチドが解析され、HLA-B51分子結合モチーフが明らかになってきている (<http://www.syfpeithi.de/>)。しかしながら、本病に関与する外来および自己抗原は未だ不明であり、病因を解明する上で今後さらなる解析が必要である。

2. HLA-A*26対立遺伝子

近年、HLAクラスI領域を網羅した詳細な多型解析により、日本人においてHLA-A*26対立遺伝子がHLA-B*51対立遺伝子に依存しない本病の疾患感受性遺

伝子であることが報告された⁵⁾。HLA-A*26対立遺伝子は、HLA-B*51対立遺伝子とは連鎖しないで独立に本病と相関しているため、HLA-A*26対立遺伝子は、ベーチェット病の第2の疾患感受性遺伝子であることが示唆されている。本邦では、この両対立遺伝子のどちらかを保有しているベーチェット病患者は患者全体の80%近くに達する。しかし、他の民族において本病とHLA-A*26対立遺伝子の相関を示唆する報告は複数あるものの⁶⁾⁻⁹⁾、その再現性の検証は明確に行われていないため、今後多くの民族で本病とHLA-A*26対立遺伝子の関連を検証する必要がある。

V ベーチェット病と非HLA領域

ベーチェット病患者の20~50%はHLA-B51抗原陰性であり、本病発症にはHLA-B*51対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与している可能性が高い。近年、新規の疾患感受性遺伝子を同定するため、疾患でみられる機能異常などから疾患感受性となり得る遺伝子を対象とした「候補遺伝子解析」および全染色体を網羅的に解析し、疾患感受性遺伝子を探索する「全ゲノム網羅的相関解析」が行われている。以下に本病のリスクファクターとして報告のあった疾患感受性候補遺伝子を挙げる。

1. ICAM-1

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) は免疫系の細胞の相互作用を制御する細胞接着因子で、主に血管内皮細胞に発現する。炎症反応ではICAM-1の発現の増大がみられ、ベーチェット病を含む複数の炎症性疾患の患者において、可溶性ICAM-1の血中濃度の上昇が観察されている。ICAM-1遺伝子内には複数のSNP (single nucleotide polymorphism : 一塩基多型) が存在し、近年の研究により、ICAM-1遺伝子多型が本病と有意に相関することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

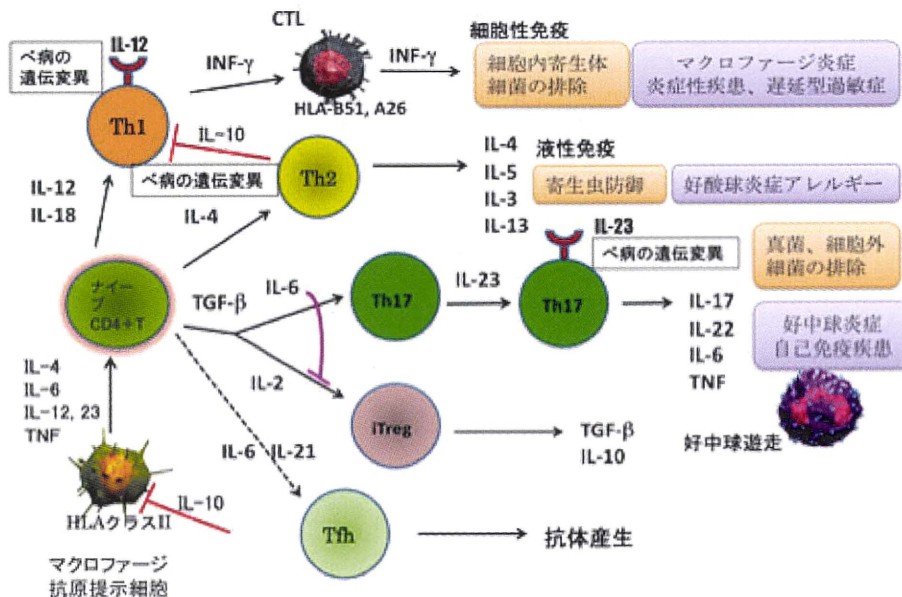
2. Factor V

ベーチェット病の基本病変は全身の各所に炎症を来たすことであり、その炎症の特徴の一つに血栓性静脈炎を発症しやすい点が挙げられる。血栓性静脈炎は静脈内膜の炎症に伴い、静脈内で血栓を形成し静脈閉塞を生じるが、本病患者では健常者に比して血栓性静脈炎発症のリスクが14倍も高いとの報告がある¹²⁾。1994年、Factor V遺伝子内の点突然変異 (FV Leiden) が血液凝固異常に関与することが報告¹³⁾されて以降、血栓性静脈炎のリスクファクターとしてFV Leidenが注目され、本病患者においてFV Leidenが有意に上昇していることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。また、FV Leidenが眼症状と顕著に相関するとの報告もあり、本病患者の視力予後への影響が示唆されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

3. eNOS

一酸化窒素 (nitric oxide、NO) は主に血管内皮細胞から産生され、血管拡張、血小板凝集の抑制、細胞接着

図1. 獲得免疫のサイトカインとパーチェット病 (細胞工学28, 2009: サイトカインの新時代より改変)



因子発現の抑制および血管平滑筋の弛緩などに作用する。NOは、L-アルギニンを基質として、NO合成酵素(NO synthase、NOS)により生成される。NOSは3種類のアイソフォーム、NOS-1、NOS-2およびNOS-3 (endothelial NOS、eNOS) からなるが、近年の研究により、主に血管内皮細胞に存在し、白血球接着の抑制や血管拡張に作用するeNOS遺伝子の多型がパーチェット病と有意に相関することが示された¹⁸⁾¹⁹⁾。活動期の本病患者においてNOの減少が報告されており、eNOS遺伝子多型に由来するNOの減少が本病でみられる内皮機能の異常および血栓形成に大きな役割を担っていると推察される。

以上の3遺伝子は候補遺伝子解析により本病との相関が報告されている。しかし3遺伝子ともに疾患に対する遺伝子効果は低く、民族によっては疾患と全く相関を示さない例もあるため、いずれの遺伝子においても未だ確実な成績は得られていない。

4. IL10遺伝子およびIL23RまたはIL12RB2遺伝子

近年実施された全ゲノム網羅的相関解析 (genome-wide association study) により、「IL10」および「IL23R-IL12RB2」の2遺伝子領域のSNPが人種を超えてパーチェット病の発症に強く関係していることが報告され、この2遺伝子領域のSNPにより本病の発症リスクが有意に高まることが明らかにされた²⁰⁾²¹⁾。したがって、IL10遺伝子およびIL23R遺伝子またはIL12RB2遺伝子を介した免疫応答が本病の発症に関与することが示唆される。IL-10のmRNA発現の減少がIL10遺伝子上のリスクSNPと相関して観察されることから、Th1系の免疫応答に抑制的に働くIL-10の発現低下が本病発症に関与していることが示唆される。一方、IL12RB2はIL-12のレセプターを構成する遺伝子で、Th1細胞やNK細胞、抗原提示細胞などに発現しており、リスクSNPによりIL-12に

対する易刺激性が亢進してTh1系免疫応答を過剰に引き起こしている可能性が考えられる。したがって、これら2遺伝子の遺伝変異は、Th1系の免疫応答を抑制するサイトカインであるIL-10の発現を低下させ、また一方で、Th1細胞の易刺激性を亢進するような変異ではないかと考えられ、どちらも結果的にTh1系免疫応答を活性化する機序で本病の発症機序に関連している。

IL23RはIL-23のレセプターを構成する遺伝子である。IL-23レセプターはTh17細胞やマクロファージに発現しており、近年、Th17細胞は細胞外細菌排除などの感染防御、好中球炎症や自己免疫疾患発症に深く関わっていることが示唆されている。パーチェット病では、以前からStreptococcus sanguinisなどの特殊な連鎖球菌に対する免疫応答、感染防御機能が亢進しており、これらの細菌感染が疾患発症のトリガーになっている可能性が示唆されていた。そして、それにより好中球が病巣に異常に遊走し、好中球自体の機能も亢進し、暴走していることが本病病態を形成していると考えられていた。したがって、IL-23レセプターの遺伝変異により、このTh17細胞のIL-23に対する易刺激性が亢進して、本病発症に促進的に働いている可能性が考えられる。

以上まとめると、パーチェット病では、その病因となる外来抗原がHLA分子を介して最初の免疫応答を惹起し、その後、Th1系免疫応答、Th17系免疫応答が発動される過程でそれらの細胞表面のレセプター分子 (IL-12レセプターやIL-23レセプター分子) の異常や、それらを制御するサイトカイン (IL-10分子) の異常などにより、これらの免疫系が加速・進展していき、歯止め (ブレーキ) がかからない状態に陥って慢性病変が維持、継続されるのではないかと考えられる (図1)。

VI おわりに

ベーチェット病の病態および疾患感受性遺伝子について、最新の知見を交えて概説した。近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、疾患の病因および病態の解明は遺伝子レベルで急速に進展している。本病に限らず、

疾患感受性遺伝子を同定する最終的な目的は臨床応用であり、遺伝学的知見は疾患の理解のみならず、疾患のよりの確な診断や治療といった臨床医学の新たな一歩を可能にすると考えられる。

参考文献

- 1) Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 100: 1455-1458, 1982.
- 2) Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54: 213-220, 1999.
- 3) Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ: Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 84: 209-222, 2005.
- 4) Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 38: 426-433, 1995.
- 5) Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al: Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 69: 747-54, 2010.
- 6) Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, Chen MS, Wen MS, Tsai HY, et al: Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmological departments. *J Formos Med Assoc* 89: 413-417, 1990.
- 7) Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E, et al: A strong association between HLA-B*5101 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 50: 57-60, 1997.
- 8) Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES: HLA-E*0101 and HLA-G*010101 reduce the risk of Behcet's disease. *Tissue Antigens* 69: 139-144, 2007.
- 9) Yabuki K, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Tabbara KF, Goto K, et al: HLA class I and II typing of the patients with Behcet's disease in Saudi Arabia. *Tissue Antigens* 54: 273-277, 1999.
- 10) Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 27: 73-76, 2000.
- 11) Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol* 28: 1283-1287, 2001.
- 12) Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM : Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 40: 652-655, 2001.
- 13) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64-67, 1994.
- 14) Gül A, Ozbek U, Oztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T: Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 35: 1178-1180, 1996.
- 15) Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN: Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 24: 2196-2198, 1997.
- 16) Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al: Factor V Leiden mutation associated with ocular involvement in Behcet's disease. *Am J ophthalmol* 128: 352-356, 1999.
- 17) Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 81: 283-285, 2003.
- 18) Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol* 29: 535-540, 2002.
- 19) Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A: Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behcet's disease. *Rheumatology* 44: 614-617, 2005.
- 20) Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42: 703-706, 2010.
- 21) Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet* 42: 698-702, 2010.

第2章 ベーチェット病の疫学

I はじめに

ベーチェット病患者についての全国規模の疫学調査が旧厚生省、現在の厚生労働省疫学研究班によって、1972年に我が国で初めて実施された。その後5～7年毎に継続して疫学調査が行われている¹⁾⁴⁾。その結果、1. 平均発症年齢の上昇、2. 完全型の割合の減少、3. 各主症状の発現頻度の減少、4. 症状の軽症化などの特徴がみられている。

II 患者数, 男女比, 発症年齢

1. 患者数

全国推計患者数は、調査開始の1972年には8,500人であったが、1984年には12,700人、1991年には18,400人と年々増加していた。しかし、2002年には15,000人と減少した(表1)。その理由は明らかではないが、近年ベーチェット病の軽症化傾向があり、医療機関を受診しない軽症者の割合が増加したことが原因のひとつと考えられている。

2. 男女比

男女比は、1972年には1.20、1984年0.92、1991年0.96、2002年0.93であり、ほぼ同等ではある。当初は男性患者がやや多かったものの、近年、女性患者の割合が増加している(表1)。これはベーチェット病の診断基準が明確に規定され普及し、軽症の女性患者の登録が増えたことも一因といわれている。

3. 発症年齢

平均発症年齢は男性では31.3歳(1972年)→33.4歳(1984年)→34.6歳(1991年)→35.0歳(2002年)、女性では34.1歳(1972年)→37.0歳(1984年)→36.8歳(1991年)→38.1歳(2002年)であった。どの年代でも男性患者の発症年齢は女性患者よりも若い、近年、男女ともに4歳ほど高齢化している(表1)。

また、調査時年齢も男性では35.2歳(1972年)→42.1歳(1984年)→45.6歳(1991年)→47.8歳(2002年)、女性では39.5歳(1972年)→45.7歳(1984年)→49.4歳(1991年)→51.3歳(2002年)と、常に男性患者が女性患者より若かった。また最近では男女ともに10歳ほど高齢化している(表1)。

III 病型, 症状, 重症度

1. 病型

1972年調査時、眼症状、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍の4つの主症状が全て揃った完全型

ベーチェット病患者の割合は、本病全体の45.7%と半数弱であったが、2002年には28.8%にまで減少した。特に男性では1972年には50.8%が完全型であったが、1984年には44.1%、1991年には35.9%と段階的に減少し、2002年には29.9%にまで低下し、女性よりも顕著であった(図1、2)。

表1. ベーチェット病の推移¹⁾²⁾

	1972年	1984年	1991年	2002年
患者数	8,000人	12,700人	18,300人	15,000人
性比	1.20	0.92	0.96	0.93
平均年齢 (調査時)				
男	35.2歳	42.1歳	45.6歳	47.8歳
女	39.5歳	45.7歳	49.4歳	51.3歳
平均年齢 (発症時)				
男	31.3歳	33.4歳	34.6歳	35.0歳
女	34.1歳	37.0歳	36.8歳	38.1歳

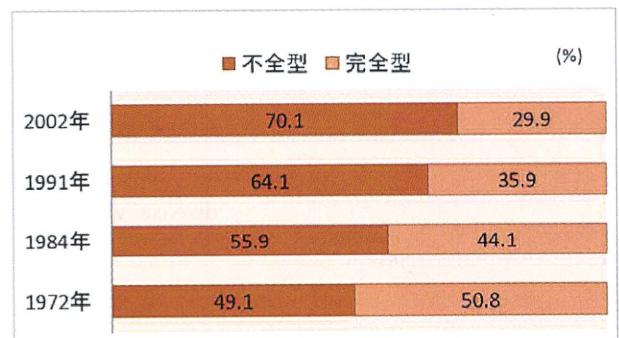


図1. 男性患者における病型別頻度の推移(%)²⁾

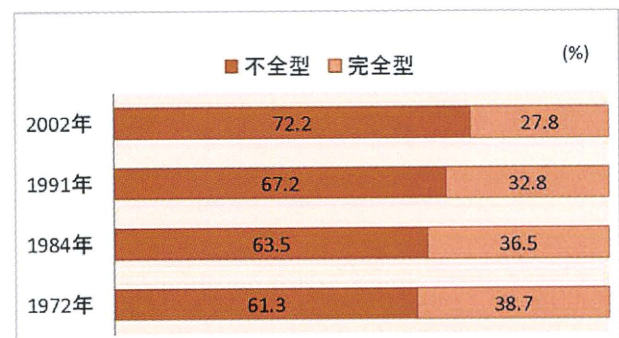


図2. 女性患者における病型別頻度の推移(%)²⁾

2. 症状

眼症状、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍と、いずれの主症状も近年発現頻度が減少している。眼症状は男性に多く、外陰部潰瘍は女性に多くみられる(表2)。

1) 眼症状

眼症状は男性に多い。男性では86.3% (1972年)→66.4% (1984年)→71.4% (1991年)→70.0% (2002年)、女性では67.8% (1972年)→35.0% (1984年)→35.7% (1991年)→45.3% (2002年)となっている (表2、図3)。1972年から1984年にかけて男性では20%、女性では30%以上減少し、その後変化はほとんどみられない。

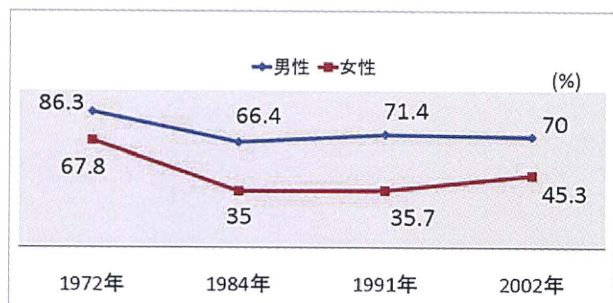


図3. 眼症状有病率の推移 (%)²⁾

2) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍は男女とも主症状の中で最も頻度が高い。1972年には男性97.9%、女性98.8%とほぼ必発であったが、2002年には男性87.6%、女性92.1%であり、近年男女ともにやや減少傾向にある (表2、図4)。

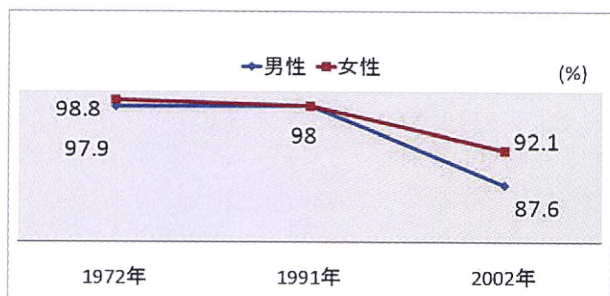


図4. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍有病率の推移 (%)²⁾

3) 皮膚症状

皮膚症状は1972年には男性で89.8%、女性で90.4%と男女ともに9割程度にみられたが、近年減少傾向にあり、2002年には男性で70.1%、女性で78.3%となっている。若干女性に多い傾向がある (表2、図5)。

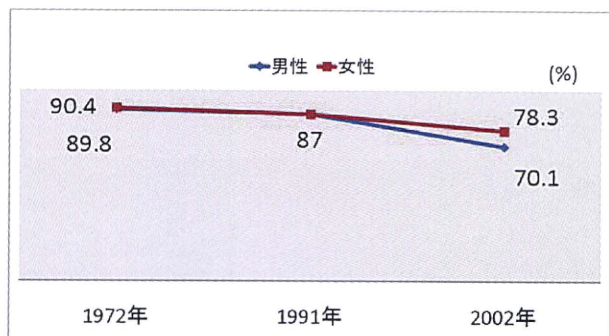


図5. 皮膚症状有病率の推移 (%)²⁾

4) 外陰部潰瘍

外陰部潰瘍は1972年には男性で76.8%、女性で83.8%にみられたが、2002年には男性で43.8%、女性で64.6%となった。これまで一貫して女性に多くみられている。この30年間で男性は3割、女性は2割程度減少し、女性の発症頻度は男性より20%程度多い (表2、図6)。

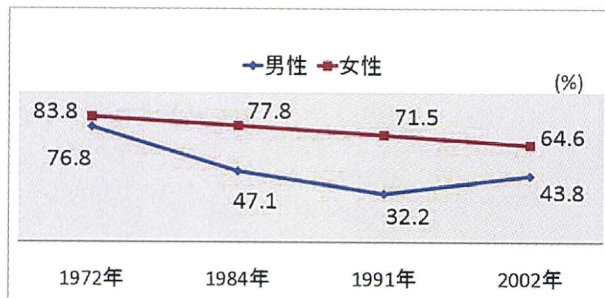


図6. 外陰部潰瘍の有病率の推移 (%)²⁾

5) 主症状の男女別推移

主症状の有病率を1972年と2002年で比較すると、4主症状のすべてが減少傾向にある。

男性では特に外陰部潰瘍の減少 (76.8→43.8%) が目立っている。女性ではもともと少なかった眼症状が、さらに減少 (67.8→45.3%) している (図7、図8)。

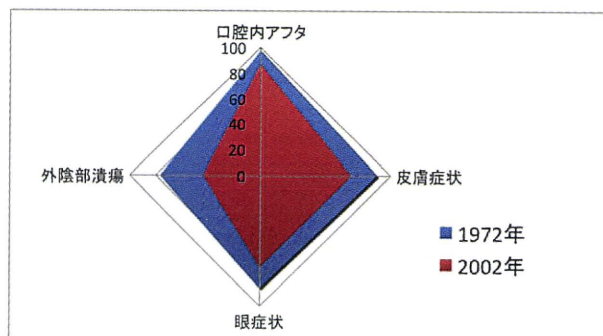


図7. 男性患者の主症状有病率の比較

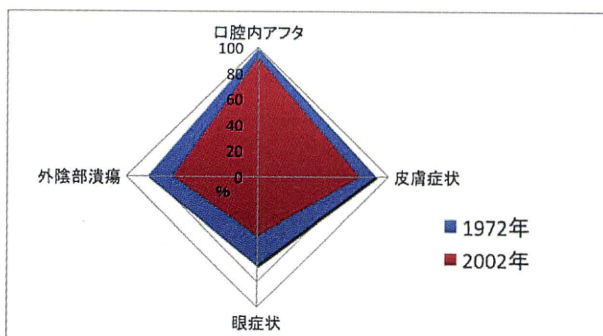


図8. 女性患者の主症状有病率の比較

3. 重症度

1) 臨床経過

ベーチェット病の発作頻度の比較では、過去1年間で発作がないか改善している例が24.5% (1972年) から57.0% (1991年) と大幅に増加している。一方、悪化例は、

30.1% (1972年) から9.1% (1991年) と顕著に減少している (図9)⁴⁾。特に眼症状は90%以上が両眼性に発症することが特徴であり、眼症状の経過がベーチェット病患者のその後のquality of life (QOL) を大きく左右する要因となっている。2007年の報告では、最終視力が0.1未満の症例が44%にみられ、1970年～1990年代の報告の60～80%に比べると、視力不良例も減少している (表3)³⁾。

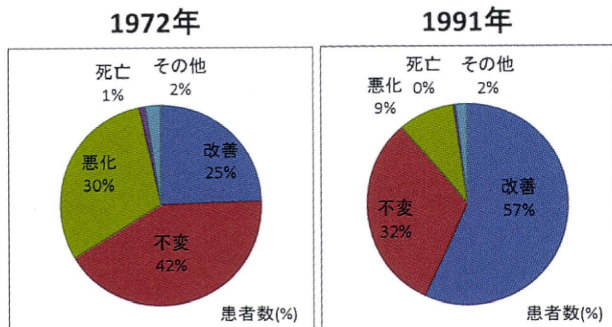


図9. 過去1年間の全身症状の臨床経過⁴⁾

表3. 10年以上経過観察したベーチェット病患者の視力予後³⁾

	最終視力0.1未満の割合
Mishimaら(1979年)n=272	83%
三村ら(1979年)n=164	66%
BenEzraら(1986年)n=52	74%
湯浅ら(1991年)n=185	56%
三宅ら(1997年)n=34	82%
川島ら(2007年)n=192	44%

2) 重症例の割合

2002年から調査項目に加わった重症度は、重症が

2.3%、中等度が33.2%、軽症が51.6%、症状なしが12.9%であった。性別でみると重症、中等度の割合は男性が47.8%であり、女性の24.2%に比べて多かった。逆に軽症は男性が39.8%、女性は62.5%であり、女性の割合が有意に高かった ($P < 0.001$)。重症度は男性 > 女性で性差が大きい (図10)。

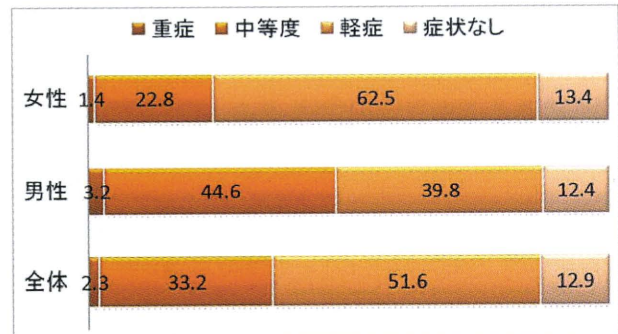


図10. 性別にみた重症度割合 (2002年)²⁾

IV おわりに

近年の完全型の減少や主症状有病率の減少、改善例の増加などの原因は、本病自体の軽症化傾向に加えて、コルヒチンの普及や、1980年代半ばに登場したシクロスポリンなどの強力な免疫抑制薬が本病に承認、使用され始め、治療が飛躍的に進歩したことなどが考えられる。さらに2007年1月には、世界に先駆けて我が国でベーチェット病患者における難治性網膜ぶどう膜炎に対して、生物学的製剤である抗ヒトTNF (tumor necrosis factor:腫瘍壊死因子)- α 抗体製剤、インフリキシマブ(レミケード®)の適応が承認された。今後、このような新しい生物学的製剤の普及により、さらなる治療成績の向上が期待される。

参考文献

- 1) 稲葉 裕: ベーチェット病全国疫学調査－患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度 総括・分担研究報告書, 89-90, 2005
- 2) 稲葉 裕: ベーチェット病全国疫学調査－臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度 総括・分担研究報告書, 91-94, 2005

- 3) 川島秀俊: ベーチェット病の長期観察例の視力予後の解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書: ベーチェット病に関する調査研究 平成19年度 総括・分担研究報告書, 63, 2008
- 4) Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, et al: A study of Comparison between the Nationwide Epidemiological Survey in 1991 and Previous Surveys on Behcet's Disease in Japan. Environmental Health and Preventive Medicine 4: 130-133, 1999

第3章 ベーチェット病の眼症状

I はじめに

ぶどう膜炎のなかでもベーチェット病はサルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病などと並び頻度が高く、その難治性もあいまって本邦ではとくに重要な眼疾患のひとつに位置付けられている。

ベーチェット病は眼以外にも皮膚、粘膜、消化器、血管、神経などの多臓器を侵す全身疾患であり、その診断は眼症状のみならず全身の諸症状を勘案し、診断基準に照らし合わせて行われる¹⁾³⁾。ベーチェット病の診断に直結する特異的な臨床検査はなく、特徴的な症状の組み合わせにより診断される。一方、ベーチェット病にみられる諸症状は、再発と寛解を繰り返し、時間的、空間的多発性がある。眼症状も例外ではなく、本病に特徴的な複数の眼所見が同時に現れることは少ない。したがって、経時的に眼所見を観察、確認することによって、はじめに眼科的にベーチェット病が疑われ、診断に至ることも少なくない。

本章では、ベーチェット病と他のぶどう膜炎にみられる眼所見の頻度を比較した統計学的解析に基づき、ベーチェット病のぶどう膜炎の診断に重要な眼所見を列挙し、その特徴について概説する。換言すれば、以下に挙げた眼所見を伴うぶどう膜炎に対しては、臨床的にベーチェット病を疑う必要がある。

II ベーチェット病にみられる眼所見の頻度

表1～3はぶどう膜炎を伴うベーチェット病患者257例にみられた主な眼所見の頻度を示したものである。眼所見が両眼にみられた症例は全体の86.0%、片眼にとどまった症例は14.0%であり、多くは両眼に症状が現れる。経過観察期間が長くなれば、両眼性の頻度はさらに高くなると考えられる。

表1. ベーチェット病の前眼部所見の頻度

前眼部所見	頻度
前房蓄膿(隅角蓄膿を含む)	33.9%
前房中の線維素析出	7.0%
再発性の虹彩毛様体炎	86.8%
周辺虹彩前癒着	16.3%
虹彩後癒着	25.3%
n=257	

表2. ベーチェット病の硝子体、網膜所見の頻度

硝子体/網膜の所見	頻度
硝子体混濁 1) びまん性	78.2%
2) 雪玉状	26.8%
一過性の網膜滲出斑	
1) アーケード内	47.9%
2) 周辺部	63.4%
網膜出血	66.5%
網膜血管白鞘化	22.6%
網膜血管白線化	21.4%
黄斑浮腫 1) びまん性	34.2%
2) 囊胞様(CME)	45.1%
新生血管(隅角, 視神経乳頭, 網膜)	9.7%
n=257	

表3. ベーチェット病の蛍光眼底造影所見

蛍光眼底造影所見	頻度
シダ状の蛍光漏出*	84.1%
視神経乳頭の過蛍	71.4%
無灌流領域	7.7%
* 有りの場合の領域: 平均3.8象限	
n=220	

III 眼所見の特徴

1. 結膜、角膜、前房

前眼部でみられる主な眼所見は、①毛様充血、②角膜後面沈着物、③前房内フレアおよび細胞、④前房蓄膿、⑤虹彩後癒着である。

毛様充血は眼炎症発作時にみられるが、必発の所見ではない。毛様充血を伴う炎症発作時には眼痛を伴うことが多い。

角膜後面沈着物は微細かつ不規則であり、豚脂様にはならず色素を含むこともほとんどない。前房フレアや前房内炎症細胞の浸潤の程度は様々である。ベーチェット病以外の急性前部ぶどう膜炎とは異なり、線維素の析出は少ない。

前房蓄膿は本病に特徴的な眼所見である(図1)。比較的サラサラして重力に応じてニボーを形成することが多く、体位変換などで流動し易い特徴がある。これに対し、ベーチェット病以外の急性前部ぶどう膜炎にみられる前房蓄膿は塊状で崩れにくい性状を示し、ベーチェッ

ト病とは異なる。なお、前房蓄膿を呈する眼炎症発作は全体の30-40%にとどまり、前房蓄膿は必発の所見ではないことに留意する。一方、毛様充血を伴わずに前房蓄膿を生じることがあり、これはcold hypopyonと呼ばれる。

虹彩後癒着がみられることもあり、瞳孔縁の全周に癒着を生じると眼圧上昇をきたし、膨隆虹彩となる。

これらの前眼部炎症は片眼ずつ、ときに両眼同時に繰り返して生じるのが特徴である。多くの場合、前房蓄膿は数日から1週間程度で消失し、前眼部炎症自体も1～2週間程度で鎮静化していく。

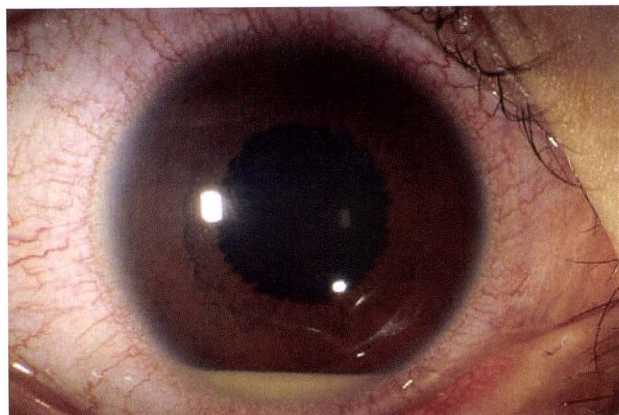


図1. 前房蓄膿

2. 隅角

隅角蓄膿 (angle hypopyon) は前房蓄膿の消退過程や、はじめから量的に少ない前房蓄膿の場合に隅角鏡を用いることによって検出される蓄膿のことで、前房蓄膿と同等の診断的意義がある。また、前房蓄膿を伴う前眼部炎症を起こした症例の寛解期には、下方隅角に複数の黒褐色を呈する、やや厚みのある色素塊 (pigment pellet) をみることがある (図2)。ただし、隅角蓄膿やpigment pelletはベーチェット病以外のぶどう膜炎でも観察されることがあり、特異的なものではない。

時に周辺虹彩前癒着を生じることがあるが、サルコイドーシスにしばしばみられるテント状を呈することは少ない。

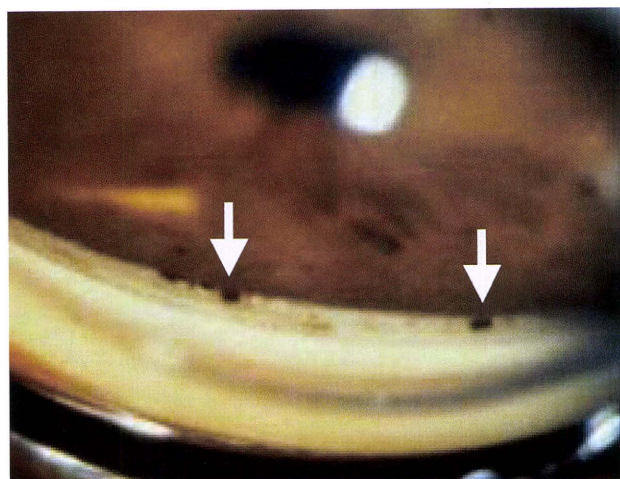


図2. pigment pellet

3. 硝子体

微塵様の硝子体混濁が発作性に生じる。あるいは既存の硝子体混濁が発作性に増加する。びまん性の混濁を呈することが多いが、時に限局性、塊状の硝子体混濁がみられる。

前眼部炎症や網脈絡膜の炎症とは異なり、一度生じた硝子体混濁は比較的長期にわたって残存する。

4. 網脈絡膜

炎症活動期には網脈絡膜炎、網膜血管炎、網膜出血などがみられる。

網脈絡膜炎は眼底周辺部や後極部に単独もしくは複数の網膜滲出斑として現れ、周囲には網膜の浮腫や出血を伴うことが多い (図3)。周辺部の滲出斑は発作のたびに出現場所が変化することが多いが、黄斑部を含む後極部では発作のたびに同一部位に現れる傾向があり、著しい視機能傷害の原因となる (図4)。

網膜血管周囲炎やびまん性の網膜毛細血管炎はベーチェット病にみられる眼底所見の最大の特徴のひとつであるが、検眼鏡的に確認することは困難であり、後述する蛍光眼底造影で証明される。閉塞性の網膜血管炎により、網膜静脈分枝閉塞症様の出血をきたしたり (図5)、網膜血管の拡張や蛇行をみることがある。

黄斑浮腫は眼底後極部の滲出病変とともにびまん性に生じる場合と、続発症としての嚢胞様黄斑浮腫がある。

これらの眼底病変は前眼部炎症と同様に、繰り返して出現するのが特徴で、片眼ずつ発作を生じることが多い。通常は1～2週間の経過で消炎に向かう。比較的速やかに消失するのがベーチェット病の特徴でもあり、他の網膜ぶどう膜炎との鑑別上、重要である。

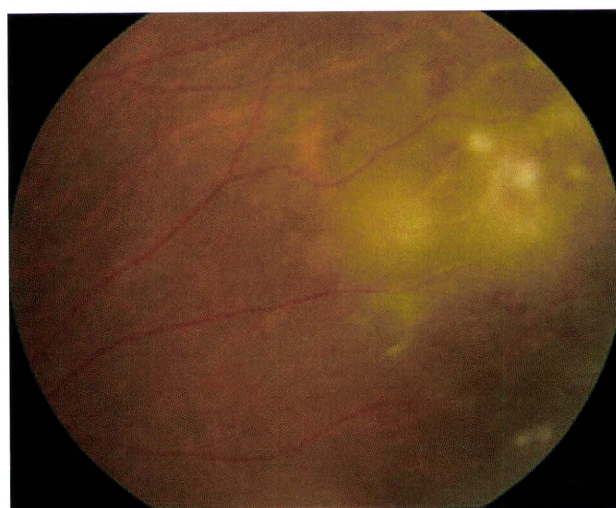


図3. 網脈絡膜炎 (周辺部)

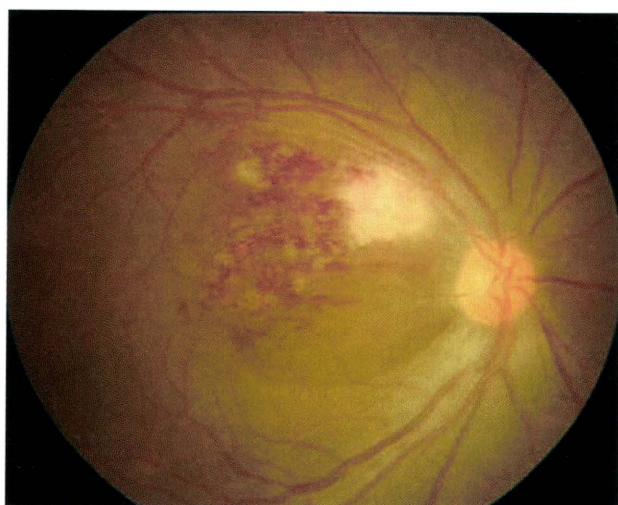


図4. 網脈絡膜炎（後極部）

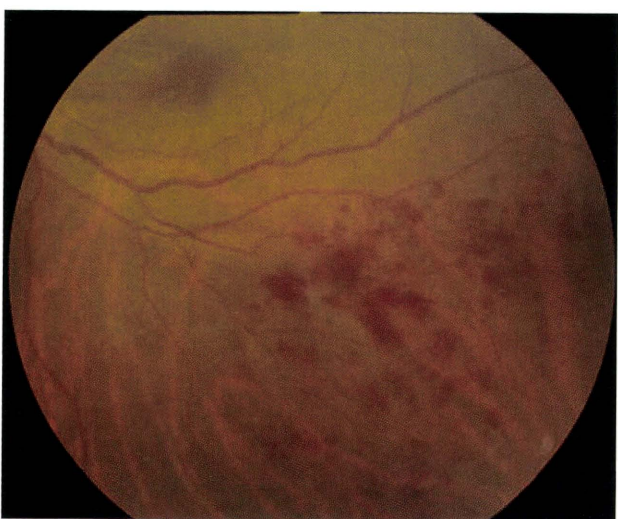


図5. 網膜出血

5. 視神経乳頭

炎症発作時には視神経乳頭の発赤や腫脹がみられる。比較的軽度な発赤が持続することがある。

眼内の炎症を繰り返しながら、視神経乳頭に新生血管を生じることがある。まれではあるが、虚血性神経症をきたす場合もある。

6. 蛍光眼底造影検査

視神経乳頭の過蛍光や網膜血管周囲炎による血管壁の染色（図6）、網膜毛細血管からの広範囲にわたる蛍光漏出などを特徴とする。「シダ状蛍光漏出」と呼ばれる網膜毛細血管レベルの炎症による蛍光漏出は、造影中期以降に明らかとなる本病に独特の所見で、眼底の赤道部～周辺部で顕著である（図7）。この網膜毛細血管からの蛍光漏出は炎症発作期のみならず、寛解期にもみられるため、診断的価値が高い。同様の血管炎はベーチェット病以外のぶどう膜炎でもみられることがあるが、ベーチェット病では眼底の3象限以上にわたって広範囲に観察されることが多く、反対にシダ状の蛍光漏出が眼底の一部に局限している場合は他疾患の可能性も考慮すべきである。

その他、蛍光眼底造影では閉塞性網膜血管炎による網膜無灌流領域、網膜新生血管からの蛍光漏出、視神経乳頭由来の新生血管からの蛍光漏出などをみることがある（図8）。

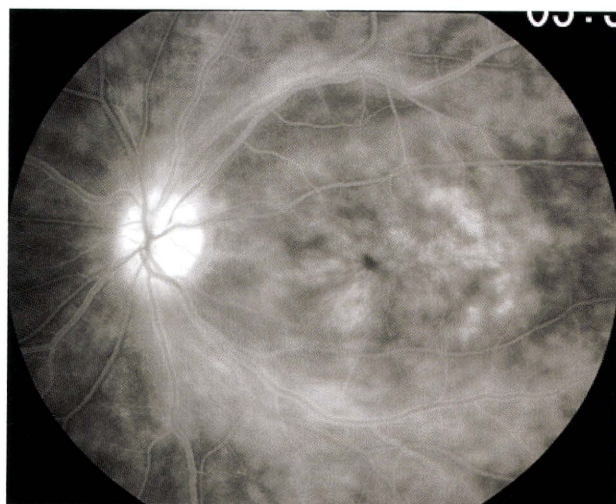


図6. 網膜血管の染色



図7. 網膜血管からのシダ状蛍光漏出

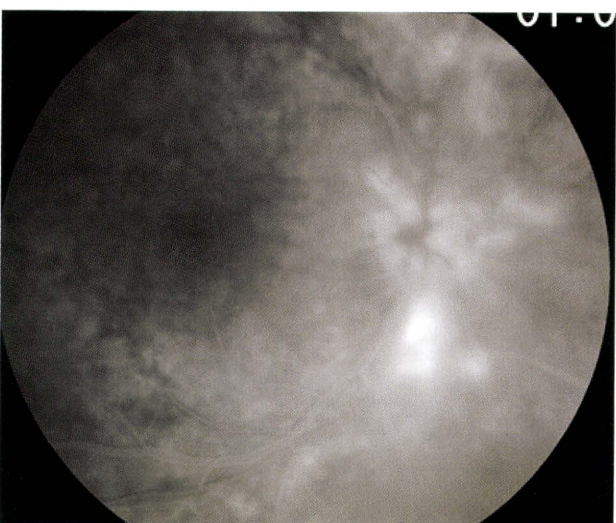


図8. 視神経乳頭新生血管からの蛍光漏出

IV 続発症、合併症

主な続発症、合併症には、併発白内障、続発緑内障、嚢胞様黄斑浮腫、硝子体出血、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、網膜剥離、低眼圧（眼球癆）がある。

併発白内障は水晶体後嚢下の混濁を呈することが多いが、原因としては再発、遷延する眼内炎症とともに、治療に用いられる局所ステロイド薬の影響も考えられる。

続発緑内障の原因は虹彩後癒着（瞳孔ブロック）や虹彩・隅角の血管新生などによる血管新生緑内障の他、ステロイド薬による眼圧上昇の可能性も考慮すべきであるが、はっきりとした原因を特定することのできない眼圧上昇をみることも少なくない。

嚢胞様黄斑浮腫は炎症寛解期にもみられ、しばしば遷延する（図9）。黄斑前膜を伴った偽黄斑円孔もみられる。

硝子体出血は網膜あるいは視神経乳頭から生じた新生血管の破綻によって生じる（図10）。

網脈絡膜炎を度々繰り返しながら次第に網膜血管は狭細化、さらに白線化をきたす。末期には散在性に色素の増殖を伴ったびまん性の網脈絡膜萎縮の状態となる（図11）。また、視神経萎縮をきたし、不可逆的な視機能障害の原因となる（図12）。

網膜剥離には急性期の激しい網膜ぶどう膜炎とともにみられる滲出性網膜剥離のほか、慢性期の毛様体炎膜の形成による網膜への牽引が原因となって生じる場合がある。毛様体炎膜による牽引性網膜剥離では低眼圧となり、やがて眼球癆に至る。毛様体炎膜が遷延すると毛様体の牽引を生じ、難治の眼痛を生じることがある。

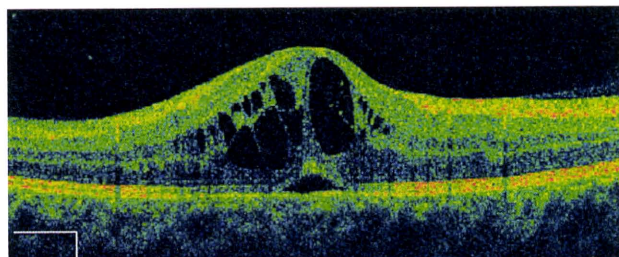


図9. 嚢胞様黄斑浮腫（光干渉断層計所見）



図10. 硝子体出血

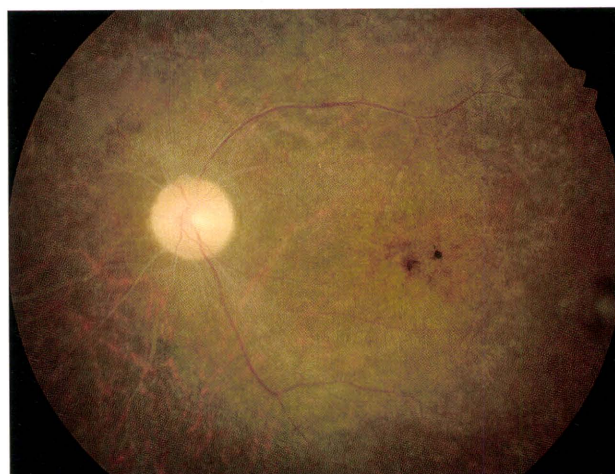


図11. 網脈絡膜萎縮

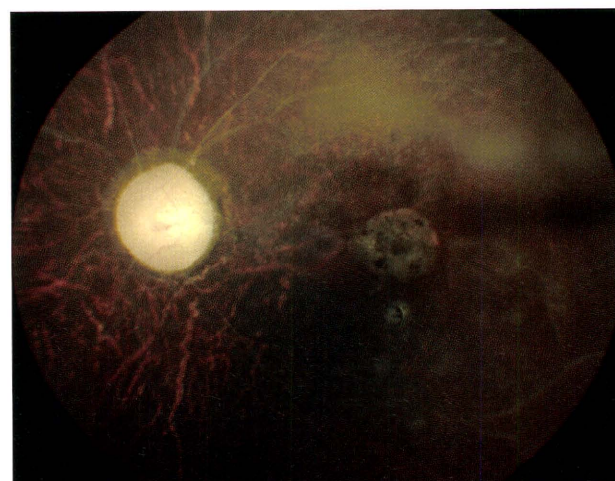


図12. 視神経萎縮

V 診断に重要な眼所見

ベーチェット病に特徴的な眼所見は上記の通りであるが、診断に際しては、これらの複数の眼所見が一定の経過観察期間中に繰り返し現れることを確認することが大切である。

眼所見のなかでも他のぶどう膜炎と比較して感度・特異度ともに統計学的有意差をもって頻度の高い眼所見は、以下の通りである。

1) 眼所見

- ①再発性の虹彩毛様体炎
- ②前房蓄膿
- ③びまん性の硝子体混濁
- ④出血を伴う、または伴わない網膜滲出斑

2) 蛍光眼底造影所見

- ①網膜血管からのシダ状蛍光漏出（網膜毛細血管炎）
- ②黄斑部の過蛍光（黄斑浮腫）
- ③視神経乳頭の過蛍光

以上の1) 眼所見の①を含む2項目と2) 蛍光眼底造影所見の2項目（2)-①があれば1項目でも可）を満たしている場合には、眼科的にベーチェット病の可能性

を疑う必要がある。一方、豚脂様角膜後面沈着物のほか、虹彩や隅角に結節性病変などの肉芽腫性炎症としての変化をみることはほとんどない。これらの所見がみられる場合には他の疾患を考慮すべきである。

ベーチェット病の診断はこれらの眼科的所見に加え、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍などの眼外症状と併せながら、総合的に進めていく。

参考文献

- 1) 稲葉 裕：ベーチェット病全国疫学調査 - 患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度 総括・分担研究報告書, 89-90, 2005
- 2) 稲葉 裕：ベーチェット病全国疫学調査 - 臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度 総括・分担研究報告書, 91-94
- 3) 川島秀俊：ベーチェット病の長期観察例の視力予後の解析.
- 4) Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, et al: A study of comparison between the nationwide epidemiological survey in 1991 and previous surveys on Behcet's disease in Japan. Environ Health Prev Med 4: 130-134, 1999.

第4章 ベーチェット病の検査

I はじめに

ベーチェット病の診断に特異的な検査所見はなく、本病は特徴的な臨床症状の組み合わせにより診断される。しかし、下記のような診断の参考となる検査所見も多い。厚生労働省特定疾患調査研究班によりベーチェット病の診断基準は2003年に改訂されたが、診断基準のなかに記載されている検査所見も含め以下に示す (<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

II 血液検査

- 1) 炎症反応；白血球増多（好中球）、赤血球沈降速度の亢進、血清CRP上昇、血清γグロブリンの相対的増加、IgG, IgA, IgDの増量、血清補体活性（CH50）や補体成分の増加（時に一過性の低下）
- 2) HLA-B51；HLA-B51（HLA-B*5101）が、日本人健常者では15%程度で陽性であるが、ベーチェット病患者では50-70%で陽性となる。

III 皮膚の針反応

滅菌した注射針の刺入により、皮膚の過敏反応として刺入部位の発赤、無菌性小膿胞形成が現れる。

22～18Gの比較的太い注射針を用いる。海外では針反応の頻度が高く約40%にみられる。補助診断としての有用性は高いが、我が国での針反応の発現頻度は近年低下し10%以下である。一方、インフリキシマブ導入検討時のツベルクリン反応の評価には、針反応の影響を考慮する必要がある。

IV 連鎖球菌ワクチンによるプリックテスト (連鎖球菌に対する過敏反応)

ベーチェット病患者の多くはStreptococcus sanguinisをはじめとする口腔内連鎖球菌に強い過敏反応を示すことから、連鎖球菌死菌抗原を用いたプリックテストにより、20～40時間後に強い紅斑がみられる。

V 病理所見

本病の病理標本ではこれまで細菌やウイルスは検出されておらず、好中球浸出を特徴とした非特異的な炎症像

を示す。その他、リンパ球主体の小静脈病変も特徴である。急性期の結節性紅斑様皮疹は、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球であるが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身性血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともある。

VI 眼科検査

1) 細隙灯顕微鏡検査

ベーチェット病の眼発作は「虹彩毛様体炎型」と「網膜ぶどう膜炎型」に分けられる。後者が90%以上を占め、視力予後も不良である。

①虹彩毛様体炎型：前眼部の炎症を繰り返し、特徴的な前房蓄膿性虹彩毛様体炎を生じる。ただし前房蓄膿は軽度な場合は隅角鏡でしか分からないこともあり、隅角検査は必須である。

前眼部発作は消炎すると視力が回復することが多いが、虹彩後癒着を生じることもある。

②網膜ぶどう膜炎型：網膜血管炎は網膜静脈炎が主病変であるが、網膜動脈炎を生じることもある。このほかに網膜出血、滲出斑、網膜浮腫、黄斑浮腫、硝子体混濁などの多彩な炎症所見がみられる。発作を繰り返し経過が長くなると併発白内障、続発緑内障、血管新生緑内障、網脈絡膜萎縮、黄斑変性、網膜血管の白鞘化、白線化、視神経萎縮などを引き起こし、最終的には眼球癆や恒久的な視力低下をきたすこともある。

2) 蛍光眼底造影検査

網膜毛細血管からの著明な蛍光漏出が特徴的で、「シダ状蛍光漏出」と形容される。網膜静脈の拡張がみられ、血管閉塞による無血管野、新生血管がみられることがある。

3) 光干渉断層計（OCT）

本病の網膜ぶどう膜炎型に伴う網膜浮腫、黄斑浮腫、網膜肥厚、網膜剥離などの評価が可能である。

VII おわりに

先に述べたように、ベーチェット病と確定するための特別な検査はない。しかしベーチェット病が全身ほぼすべての臓器に病変を生じることを念頭に、入念な問診と注意深い診察、特徴的な検査結果と検査所見が診断の鍵となる。

第5章 ベーチェット病眼病変の診断と鑑別診断

I ぶどう膜炎診断の意義

ぶどう膜炎は、虹彩、毛様体、脈絡膜で構成されるぶどう膜とその周囲組織（網膜、視神経、角膜、強膜、硝子体など）に外因並びに内因により生じる炎症性疾患であり、臨床所見や原因から50種類近くの診断病名が知られている。ぶどう膜炎の診療にあたっては、診断名を明らかにして、その疾患に応じた治療を選択していくことが重要である。特に病原体が原因で起こるぶどう膜炎（感染性ぶどう膜炎）では、原因となる病原体を駆除しなければぶどう膜炎は鎮静化しない場合が多いため、消炎治療のみではなく抗菌薬（抗ウイルス薬）の使用が必要となる。従って、可能な限りぶどう膜炎の診断名を確定するように努力する必要がある。

ぶどう膜炎の鑑別診断にあたっては、①我が国での新患ぶどう膜炎患者の疾患別頻度の統計、②炎症の部位（前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎）、③肉芽腫性か非肉芽腫性か、④片眼性か両眼性かなどの情報が参考になる。我が国における41大学病院のぶどう膜炎初診患者の統計では、ベーチェット病（6.2%）はサルコイドーシス（13.3%）、Vogt-小柳-原田病（6.7%）に次いで多かった（表1）¹⁾。また、診療所では大学病院と比べ、糖尿病虹彩炎やヘルペス性虹彩炎の割合が多いとされている²⁾。ぶどう膜炎の炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性、片眼性・両眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布の模式図を図1、2に示す。

表1. わが国におけるぶどう膜炎初診患者の診断名¹⁾（2002年、41大学病院）

疾患名	患者数	(%)	疾患名	患者数	(%)
サルコイドーシス	407	13.3	真菌性眼内炎	32	1
Vogt-小柳-原田病	205	6.7	眼内リンパ腫	32	1
ベーチェット病	189	6.2	膠原病性ぶどう膜炎	31	1
細菌性眼内炎	115	3.8	サイトメガロウイルス網膜炎	24	0.8
ヘルペス性虹彩炎	110	3.6	結核性ぶどう膜炎	20	0.7
Posner-Schlossman症候群	57	1.9	炎症性腸疾患によるぶどう膜炎	18	0.6
糖尿病虹彩炎	48	1.6	若年性ぶどう膜炎 (若年性関節リウマチを除く)	17	0.5
HLA-B27関連ぶどう膜炎	46	1.5	Fuchs虹彩異色性虹彩毛様体炎	15	0.5
急性網膜壊死	41	1.3	若年性関節リウマチによる ぶどう膜炎	15	0.5
眼トキソプラズマ症	36	1.1	その他	341	11.1
眼トキソカラ症	35	1.1	同定不能例	1191	38.9
HTLV-1関連ぶどう膜炎	35	1.1	合計	3060	100

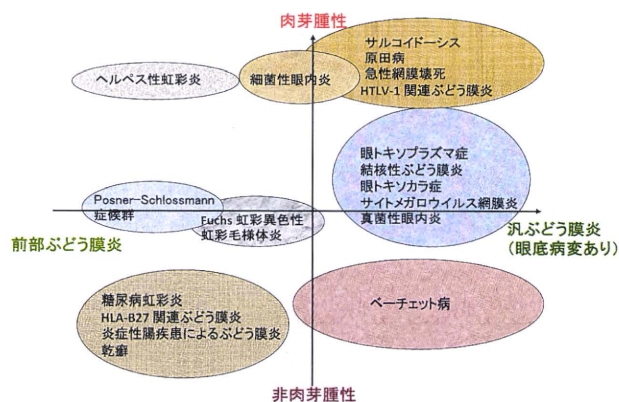


図1. 炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布

各疾患の臨床像の分布は典型例を表したものであり例外はある。

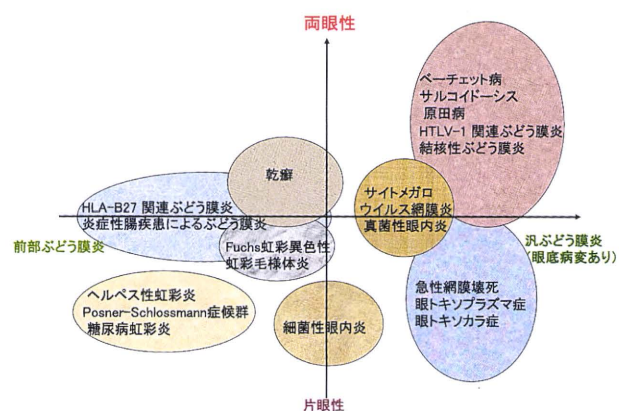


図2. 炎症の部位、両眼性・片眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布

各疾患の臨床像の分布は典型例を表したものであり例外はある。

II ベーチェット病ぶどう膜炎の診断

ベーチェット病によるぶどう膜炎は比較的特徴的な眼所見がみられる場合が多い（「第3章 ベーチェット病の眼症状」の項を参照）。しかし、ベーチェット病は全身性炎症性疾患であり、ベーチェット病の診断はあくまで厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班によるベーチェット病の診断基準（1991年版、表2）に基づくものとする。厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班による診断基準、および参考のためにベーチェット病の国際診断基準³⁾を表3に示す。

表2. ベーチェット病の臨床診断基準

1 主要項目

(1)主症状

- ①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
- ②皮膚症状
 - (a)結節性紅斑、(b)皮下の血栓性静脈炎、
 - (c)毛嚢炎様皮疹、(d)痤瘡様皮疹
 参考所見：皮膚の被刺激性亢進
- ③眼症状
 - (a)虹彩毛様体炎、(b)網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）、(c)以下の所見があれば(a)(b)に準じる
 - (a)(b)を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆
- ④外陰部潰瘍

(2)副症状

- ①変形や硬直を伴わない関節炎
- ②副睾丸炎
- ③回盲部潰瘍で代表される消化器病変
- ④血管病変
- ⑤中等度以上の中中枢神経病変

(3)病型診断の基準

- ①完全型

経過中に4主症状が出現したもの
- ②不全型
 - (a)経過中に3主症状、あるいは2主症状と2副症状が出現したもの
 - (b)経過中に定型的眼症状とその他の1主症状、あるいは2副症状が出現したもの
- ③疑い

主症状の一部が出没するが、不全型の条件を満たさないもの、および定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの
- ④特殊病型
 - (a)腸管（型）ベーチェット病：腹痛、潜血反応の有無を確認する。
 - (b)血管（型）ベーチェット病：大動脈、小動脈、大小静脈障害の別を確認する。
 - (c)神経（型）ベーチェット病：頭痛、麻痺、脳脊髄症型、精神症状などの有無を確認する。

表3. ベーチェット病の国際診断基準

- ①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
 医師または患者の観察による小アフタ性、大アフタ性、またはヘルペス状の潰瘍形成が12か月間にすくなくとも3度出没すること。
 再発性口腔内潰瘍形成があり、さらにつぎの②～⑤の4項目のうち2項目が存在するときに、その患者はベーチェット病であるといえる。
- ②再発性外陰部潰瘍
 医師または患者の観察によるアフタ性潰瘍形成、または瘢痕形成
- ③眼症状
 前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または細隙灯顕微鏡検査で硝子体内に細胞の証明あるいは眼科医の観察による網膜血管炎
- ④皮膚症状
 医師または患者の観察による結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹または丘膿疹病変あるいはコルチコステロイド治療を行っていない思春期以後の患者で医師により観察される瘡瘡様結節
- ⑤皮膚の針反応（パサジータテスト）
 24～48時間後に医師により観察されたもの

注意) これらの項目は他疾患を除外できたときのみ適応する。

III 鑑別診断

ベーチェット病眼症状と鑑別すべき代表的なぶどう膜炎疾患に下記のものがある。それぞれの疾患の特徴とベーチェット病ぶどう膜炎との鑑別法について述べる。

1. サルコイドーシス (図3-6)

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患で、両側肺門部リンパ節腫脹 (91%)、ぶどう膜炎 (66%)、肺野病変 (41%)、皮膚病変 (13%)などを主体とする。サルコイドーシスによるぶどう膜炎は男性では20～30歳代に多く、女性は20歳代と60歳代の2峰性を示す。ぶどう膜炎は肉芽腫性で、豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節、隅角結節、テント状の周辺虹彩前癒着、雪玉状または塊状硝子体混濁を呈することが多い。眼底所見では、散在性の網膜静脈周囲炎、血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑 (candle wax dripping)、瘢痕期には網脈絡膜滲出斑が萎縮し、光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣がみられる。蛍光眼底造影検査では、散在性の網膜静脈周囲炎や血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑からの蛍光漏出などが描出される。

サルコイドーシスの診断は、厚生労働省びまん性肺疾

患調査研究班によるサルコイドーシスの診断基準 (2006年改定)による⁴⁾。また、眼科医がサルコイドーシスによるぶどう膜炎の診断を容易にするために、「サルコイドーシス眼病変の診断の手引き」が作成されている (表4)⁵⁾。ここに挙げられている6項目中3項目以上を満たす症例はサルコイドーシスぶどう膜炎を疑い、診断基準に従って全身精査を行う。

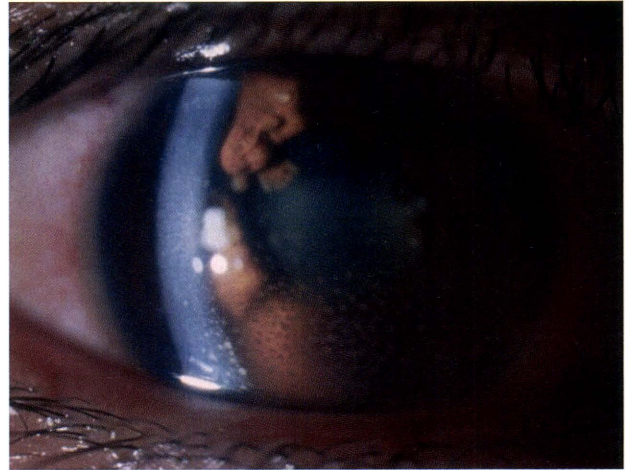


図3. サルコイドーシスによる肉芽腫性前部ぶどう膜炎

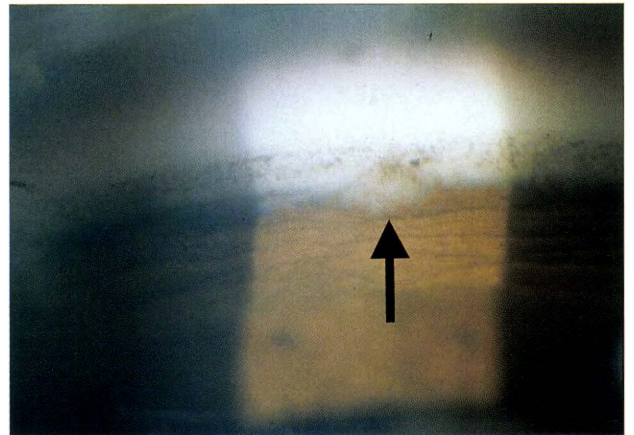


図4. 隅角結節



図5. サルコイドーシスぶどう膜炎の眼底所見 (白斑、出血、乳頭浮腫、静脈周囲結節、硝子体混濁)

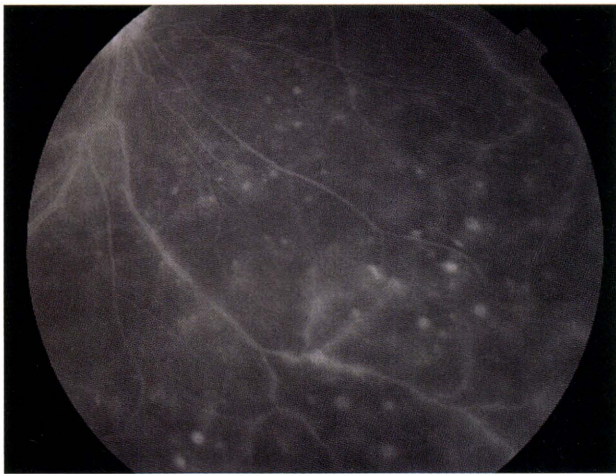


図6. サルコイドーシスぶどう膜炎の蛍光眼底造影
(網膜静脈周囲炎)

表4. サルコイドーシス眼病変を示唆する臨床所見

- 1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎
(豚脂様角膜後面沈着物, 虹彩結節)
- 2) 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
- 3) 塊状硝子体混濁 (雪玉状, 数珠状)
- 4) 網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節
- 5) 多発する網脈絡膜滲出斑
または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
- 6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
その他の参考となる眼病変:
角結膜乾燥症, 上強膜炎・強膜炎, 涙腺腫脹,
眼瞼腫脹, 顔面神経麻痺

2. 細菌性または真菌性眼内炎 (図7-9)

細菌性または真菌性眼内炎には、眼内手術後の術後眼内炎と、全身の感染巣から菌塊が血行性に転移することによる転移性眼内炎がある。細菌性では前者が多く、真菌性では後者が多い。眼内炎の術後の発症時期、および進行の早さは原因菌の種類により異なる。ブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌などの化膿菌（強毒菌）による眼内炎は術翌日から1週間以内に発症する。術後1週間以降に発症する場合は弱毒菌や真菌が原因と考えられる。術後眼内炎の診断のポイントは、手術自体による炎症は自然軽快傾向があるのに対し、術後眼内炎は放置すれば増悪する点にある。また、転移性眼内炎は肝膿瘍や肺膿瘍、心内膜炎などの感染巣からの血行性転移であり、CRPなどの炎症マーカーが高値である場合が多く、血液培養および全身の感染巣検索が診断の助けとなる。

強毒菌による細菌性眼内炎では、自覚症状としては眼痛、羞明、視力低下を来とし、他覚所見としては充血、前房内炎症が出現し、進行すると前房蓄膿、線維素（フィブリン）析出、角膜浮腫、硝子体混濁が出現する。確定診断は前房水または硝子体液の培養検査による原因菌の

同定であるが、結果が出るまでに数日かかるため、この結果を待たずに硝子体手術（または前房洗浄）および抗菌薬を溶解した眼内還流液による眼内洗浄が必要である。

一方、転移性真菌性眼内炎はサイトメガロウイルス網膜炎とともに比較的頻度の高い眼科領域の日和見感染症で、後天性免疫不全症候群（AIDS）、白血病などの血液疾患、抗癌剤やステロイドを使用中の免疫抑制状態の患者におこる場合が多い。初期には白色の網膜小滲出斑が散在するのみで前房内には炎症がみられない場合が多いが、進行すると網膜滲出斑は大型となり、硝子体混濁が増強し、前房内にも炎症を来たすようになる。静脈内留置カテーテルを長期間（2週間以上）留置した場合に多いとされ、カテーテル先端の培養検査で真菌（90%以上はCandida属）が証明されることが多い。その他、血液培養検査での真菌陽性、血液検査で真菌の細胞膜成分であるβ-D-グルカンの高値も診断の根拠となる。

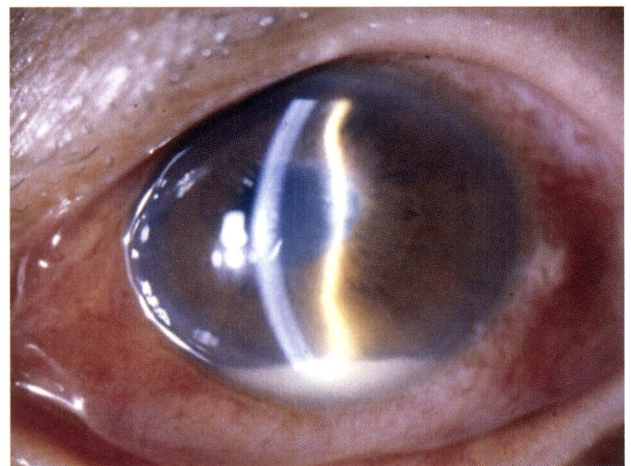


図7. 細菌性眼内炎（前房蓄膿、線維素析出）



図8. 細菌性眼内炎（前房蓄膿、線維素析出、角膜浮腫）