

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業))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)の発症リスク: 臨床調査個人票を用いて

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
岳野 光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野
桐野 洋平 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学
水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
共同研究者 副島裕太郎 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学

研究要旨

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的に分析した。ベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか、多重ロジスティックモデルを用いて発症リスクを分析した。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連していたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

A. 研究目的

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的にベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか分析した。

B. 研究方法

ベーチェット病の 2003～2014 年の臨床調査個人票データを厚労省に利用申請し入手した。2003～2012 年の新規申請データに 2004 年～

2013 年の更新データを ID でリンケージし、分析用のデータセットを作成した。新規申請データのうち、新規申請年より前に申請の記録がある症例を除き、さらに発症から 3 年以内であることが確認できた症例のみを分析に用いた。発症リスクの分析には多重ロジスティックモデルを用い、オッズ比と 95%信頼区間を求めた。

腸管型ベーチェットの発症に影響する要因リスク分析では新規申請時に腸管ベーチェットありの症例を除き、目的変数を 1 年後以降の腸管ベーチェットの有無とし、説明変数を新規申請時の性、年齢、各症状(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍、関節炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変)の有無、HLA-B51(陰性/陽性)、針反応、血清 CRP の陽性

(<1)の有無とした。症状と検査の分析は性と年齢を調整した。血管型ベーチェットと神経型ベーチェットについても同様の分析を行った。統計ソフトは HALBAU7 Ver7.5 を用いた。

C. 研究結果と D 考察

表1に新規申請から1年後以降に発症した腸管型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の腸管型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(若い) OR 0.99 (95%CI: 0.98-1.00)、眼症状ありOR 0.52 (95% CI: 0.37-0.74)、関節炎ありOR 1.45 (95%CI: 1.06-1.97)、消化器病変ありOR 5.64 (95%CI: 4.15-7.66)、血清CRP値の陽性(>1) OR 1.79 (95%CI: 1.12-2.65)であった。

表2に新規申請から1年後以降に発症した血管型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の血管型ベーチェット発症に影響していた要因は性(男性) OR 2.41 (95%CI: 1.32-4.42)、外陰部潰瘍ありOR 2.38 (95%CI: 1.15-4.93)、血管病変ありOR 9.05 (95%CI: 4.88-16.79)であった。

表3に新規申請から1年後以降に発症した神経型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の神経型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(高い) OR 1.02 (95%CI: 1.00-1.03)、性(男性) OR 1.88 (95%CI: 1.24-2.86)、血管病変ありOR 1.86 (95%CI: 1.07-3.23)、中枢神経病変ありOR 6.72 (95%CI: 4.39-10.28)であった。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連し

ていたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

E. 結論

ベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連していたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1)国内
口頭発表 0 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 2 件

1. 論文発表 原著論文

著書・総説

1. 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. 産業医学ジャーナル 41: 99-103, 2018.
2. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子,他: 日本人ベーチェット病の疫学:疫学から病因へ. リウマチ科 60: 322-329, 2018.

2. 学会発表

2)海外

口頭発表 3 件
 原著論文による発表 2 件
 それ以外(レビュー等)の発表 0 件

論文発表

1. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*: 2018. (in press)
2. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N: The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Modern Rheumatology* 15: 1-6, 2018.

学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information:

analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13 -15, 2018.

2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al: Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/ 13-15, 2018.
3. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease:data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands),9/13-15, 2018.

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 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年ベーチェット病新規申請者(発症 3 年以内)の腸管型ベーチェットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		183/4317	0.99	0.98-1.00	0.021
性	女	119/2279	1.00		0.166
	男	64/1738	0.80	0.59-1.10	
口腔粘膜の再発性 アフタ性潰瘍	なし	6/165	1.00		0.871
	あり	175/4083	1.07	0.47-2.47	
皮膚症状	なし	26/533	1.00		0.346
	あり	156/3703	0.81	0.53-1.25	
眼症状	なし	136/2551	1.00		<0.001
	あり	44/1587	0.52	0.37-0.74	
外陰部潰瘍	なし	51/1331	1.00		0.565
	あり	131/2829	1.11	0.78-1.57	
関節炎	なし	71/2001	1.00		0.020
	あり	105/2091	1.45	1.06-1.97	
消化器病変	なし	74/3199	1.00		<0.001
	あり	107/910	5.64	4.15-7.66	
血管病変	なし	161/3786	1.00		0.647
	あり	19/435	1.12	0.69-1.83	
中枢神経病変	なし	149/3173	1.00		0.992
	あり	41/951	1.00	0.70-1.43	
HLA-B51	陰性(-)	60/1103	1.00		0.076
	陽性(+)	37/1002	0.68	0.45-1.04	
針反応	なし	80/1871	1.00		0.055
	あり	54/914	1.42	0.98-1.99	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	32/1119	1.00		0.003
	あり	139/2805	1.79	1.12-2.65	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。

表 2 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年ベーチェット病新規申請者(発症 3 年以内)の血管型ベーチェットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		45/4862	1.00	0.98-1.02	0.932
性	女	17/2881	1.00		0.004
	男	28/1981	2.41	1.32-4.42	
口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	なし	2/212	1.00		0.865
	あり	42/4571	1.13	0.27-4.76	
皮膚症状	なし	5/778	1.00		0.281
	あり	39/3994	1.68	0.65-4.31	
眼症状	なし	31/3035	1.00		0.070
	あり	44/1624	0.51	0.25-1.06	
外陰部潰瘍	なし	10/1637	1.00		0.020
	あり	33/3056	2.38	1.15-4.93	
関節炎	なし	17/2300	1.00		0.077
	あり	27/2321	1.74	0.94-3.22	
消化器病変	なし	29/3166	1.00		0.852
	あり	13/1484	0.94	0.48-1.82	
血管病変	なし	24/4369	1.00		<0.001
	あり	19/382	9.05	4.88-16.79	
中枢神経病変	なし	32/3634	1.00		0.526
	あり	11/1015	1.25	0.63-2.49	
HLA-B51	陰性(-)	13/1275	1.00		0.261
	陽性(+)	7/1081	0.59	0.23-1.48	
針反応	なし	22/2103	1.00		0.507
	あり	13/998	1.26	0.63-2.52	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	9/1199	1.00		0.466
	あり	32/3248	1.32	0.63-2.78	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。

表 3 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年パーचेット病新規申請者の神経型パーचेットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		91/4722	1.02	1.00-1.03	0.026
性	女	40/2828	1.00		0.003
	男	51/1894	1.88	1.24-2.86	
口腔粘膜の再発性 アフタ性潰瘍	なし	6/189	1.00		0.433
	あり	84/4453	0.71	0.30-1.67	
皮膚症状	なし	20/706	1.00		0.169
	あり	69/3930	0.70	0.42-1.17	
眼症状	なし	56/2937	1.00		0.969
	あり	34/1586	1.01	0.65-1.56	
外陰部潰瘍	なし	35/1542	1.00		0.806
	あり	52/3011	0.95	0.60-1.48	
関節炎	なし	48/2208	1.00		0.244
	あり	37/2280	0.77	0.50-1.19	
消化器病変	なし	55/3047	1.00		0.611
	あり	32/1467	1.12	0.72-1.76	
血管病変	なし	75/4174	1.00		0.028
	あり	16/441	1.86	1.07-3.23	
中枢神経病変	なし	40/3700	1.00		<0.001
	あり	51/808	6.72	4.39-10.28	
HLA-B51	陰性(-)	29/1230	1.00		0.681
	陽性(+)	28/1017	1.12	0.66-1.90	
針反応	陰性(-)	50/2022	1.00		0.409
	陽性(+)	19/970	0.80	0.47-1.36	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	18/1152	1.00		0.351
	あり	66/3157	1.29	0.76-2.18	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。