

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性進行型神経ベーチェット病における MHC classII の検討

菊地 弘敏¹⁾、廣畑 俊成^{1,2)}

1) 帝京大学医学部内科学講座

2) 信原病院

研究要旨

慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）では HLA-B 51 陽性率が 80%以上であり、MHC class I が CPNB の病態形成に関与していると考えられる。一方、これまで MHC class II に関する報告はない。今回我々は、CPNB における MHC class II の関与を検討した。厚労省 BD 診断基準を見たす急性型神経 BD（ANB）12 人、CPNB 15 人、および HLA-B51 陽性で神経症状の既往がない BD 患者（non-NB）14 人をコントロール群として、計 42 人の日本人 BD 患者を対象として *HLA-DR* の遺伝子型を末梢血 PCR 法により測定した。HLA-B51 陽性率は ANB で 41.7%、CPNB で 86.7%、non-NB で 100%。*HLA-DRB1*0901* は ANB で 16.7%、CPNB で 66.7%、non-NB で 14.3%であった。CPNB と ANB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の相対危険度（RR）は 2.50（ $p=0.0185$ ）。CPNB と non-NB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の RR は 2.83（ $p=0.0078$ ）であった。これらの結果より *HLA-DRB1*0901* は CPNB で有意に多く、HLA-B51 と *HLA-DRB1*0901* が CPNB の病態形成に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）では HLA-B 51 が疾患感受性遺伝子として知られているが、慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）では 80%以上で陽性である。このことから MHC class I は CPNB の病態形成に関与していると考えられるが、これまで MHC class II に関する報告はない。今回我々は、CPNB における MHC class II の関与を検討した。

B. 研究方法

厚労省 BD 診断基準を満たす BD 患者で、急性型神経 BD（ANB）12 人、CPNB 15 人、および HLA-B51 陽性で神経症状の既往がない BD 患者

（non-NB）14 人をコントロール群とし、計 42 人の日本人 BD 患者を対象とした。ANB と CPNB の診断は厚労省 BD 研究班の「神経ベーチェット病の診療のガイドライン」により行った。*HLA-DR* の遺伝子型を末梢血の PCR 法により測定した。

C. 研究結果

HLA-B51 陽性率は ANB で 41.7%（5/12）、CPNB で 86.7%（13/15）、non-NB で 100%（14/14）。（Table 2）。

*HLA-DRB1*0901* は ANB で 16.7%、CPNB で 66.7%、non-NB で 14.3%であった（Table 3）。CPNB と ANB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の相対危険度（RR）は

2.50 ($p=0.0185$)、Odds 比は 10.0 (95%信頼区間 (CI) : 1.557-64.23)。

CPNB と non-NB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の RR は 2.83 ($p=0.0078$)、Odds 比は 12.0 (95% CI: 1.901-75.75) であった。

D 考察

CPNB では *HLA-DRB1*0901* の関与が明らかになったことから、ある種の外来抗原が HLA class II を介して ヘルパー T 細胞を活性化し、髄液中の IL-6 産生に関与している可能性が考えられる。MHC class II も病態に強く関与している可能性があり、未知の自己抗体が CPNB に存在する可能性も考えられる。

E. 結論

これらの結果より *HLA-DRB1*0901* は CPNB と有意に関連し、HLA-B51 と *HLA-DRB1*0901* が CPNB の病態形成、おそらくは髄液 IL-6 産生機序にも関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 件

1. 論文発表

原著論文

1.

著書・総説

1. 日本ベーチェット病学会. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)ベーチェット病に関する調査研究. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 診断と治療社、東京

2. 学会発表

1. **菊地弘敏**、板宮孝紘、浅子来美、河野肇、廣畑俊成. 慢性進行型神経ベーチェット病における MHC class II の検討 第 3 回日本ベーチェット病学会 2019 年 12 月
2. **菊地弘敏**. ベーチェット病の最新的话题を紐解く～ベーチェット病特殊病型の診断と治療～ 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
3. 板宮孝紘, 富崇史, 浅子 来美, 津久井大輔, 木村佳貴, **菊地弘敏**, 小口洋子, 本 善一郎, 竹内明輝, 河野肇. ベーチェット病に 8 Trisomy を有する MDS を合併する症例の臨床的特徴における文献的検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
4. 東野俊洋, 廣畑俊成, **菊地弘敏**, 沢田哲治, 岳野光洋, 永渕裕子, 桐野洋平, 宮川一平, 田中良哉, 山岡邦宏. 関節症状を有するベーチェット病患者の臨床特徴. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
5. 岳野光洋, 廣畑俊成, **菊地弘敏**, 桑名正隆, 齋藤和義, 田中良哉, 永渕裕子, 沢田哲治, 東野俊洋, 桐野洋平, 吉見竜介, 土橋浩章, 山口賢一, 金子佳代子, 伊藤秀一, 竹内正樹, 石ヶ坪良明, 水木信久. リウマチ性疾患のガイドライン ベーチェット病診療ガイドライン 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	4 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

1.論文発表

原著論文

1. Tsutsui H, **Kikuchi H**, Oguchi H, Nomura K, Ohkubo T. Identification of physical and psychosocial problems based on symptoms in patients with Behçet's disease. *Rheumatology international* 40(1) 81-89 2020
2. Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Ota Y. Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Journal of infection and chemotherapy* 25(5) 351-354 2019
3. **Kikuchi H**, Asako K, Kono H, Asahara M, Tanaka T, Kamoshida Go, Ueda T, Nagakawa S, Ubagai T, Kazumi Y, Ono Y. *Mycobacterium heckeshornense*-induced deep abscess in the gluteus maximus: a case report and review of the literature. *The Japanese Journal of Antibiotics* 72(1) 89-95 2019
4. Honma F, Fujigaki Y, Nemoto Y, **Kikuchi H**, Nagura M, Arai S, Ishizawa K, Yamazaki O, Tamura Y, Kondo F, Ohashi R, Uchida S, Shibata S. A Case of Rheumatoid Arthritis Presenting with Renal Thrombotic Microangiopathy Probably due to a Combination of Chronic Tacrolimus Arteriopathy and Severe Hypertension. *Case reports in nephrology* 2019 3923190

著書・総説

- 1....なし

2.学会発表

1. **Kikuchi H**, Hirohata S. Strong association of HLA-DRB1*0901 with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behçet's disease.
 2. **Kikuchi H**, Tomizuka T, Asako K, Kono H, Hirohata S. The Long-term Outcome of patients with arthritis of Behçet's disease. 2019 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting Atlanta USA November 8-13, 2019
- G. 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