

性別、発症年齢が症状に与える影響

- 臨床個人調査票を用いた解析 -

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）
桐野洋平（横浜市大 幹細胞制御内科）
石ヶ坪良明（横浜市大）
黒澤美智子（順天堂大 衛生学）
水木信久（横浜市大 眼科）
研究協力者：石戸岳人（横浜市大 眼科）
堀田信久（横浜市大 呼吸器内科）

研究要旨

ベーチェット病の発症には遺伝素因と環境因子が関与すると考えられている。遺伝素因は生涯固定したものであるが、環境因子は加齢とともに付加されることから若年者では遺伝素因の影響が強く、高齢発症では環境因子の比重が高くなる。本研究では新規患者の臨床個人調査票 7950 症例を用い、病初期の症状と性別、年齢の関係を解析した。

解析対象患者の厚労省基準、ICBD 基準、ISG 基準充足率はそれぞれ 81.9 %、83.4 %、70.6%であった。既報と同様、眼症状、血管症状は男性で、皮膚症状、陰部潰瘍、関節症状は女性で有意の高頻度であった。年齢の要素を加えて解析すると、眼症状は若年者で男性優位であるが、加齢とともに男女差は消失する。HLA-B51 陽性、針反応陽性も同様のパターンであった。皮膚症状、女性の陰部潰瘍、男性の副睾丸炎は好発年齢期の 20~40 才代にピークがあった。関節症状、神経症状、血管症状は加齢とともに増加した。また、腸管症状は小児期にもピークがあり、一旦減少したあと再び年齢とともに増加していた。

以上の結果より、好発年齢期と比べると小児期には腸管、高齢者では副症状の比率が多くなり、病像の相違が見られ、加齢に伴う環境因子が病像を修飾している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病の原因は不明であるが、その発症には遺伝素因と環境因子が関与すると考えられている。2010 年の GWAS 以後、多くの疾患感受性遺伝子が同定されているが、これらの研究では多様な臨床症状を持つベーチェット病を一群として扱った成績である。

しかしながら、最大の遺伝素因である HLA-B51 の保有率は眼症状がある患者で高く、腸管型患者では低くなるなど、この遺伝素因の寄与度は病型により異なることが示唆される。逆に言えば、病型ごとに関与する遺伝素因や環境因子が異なっている可能性がある。

一般に、遺伝素因が一生固定したものである

のに対し、環境因子の影響は加齢とともに蓄積されていくことから、若年者では遺伝素因の影響が強く、高齢発症では環境因子の比重が高くなると考えられる。本研究の第一の目的は性別、発症年齢が症状に与える影響を解析することであり、その成績はベーチェット病における遺伝素因と環境因子の関連に何らかの示唆を生むものと期待される。

B. 研究方法

1. 臨床個人調査票の研究使用申請

厚生労働省に臨床個人調査票の使用申請を行い、その新規患者用調査票を用い、2003年から2014年に登録された9045件につき、スクリーニングを行い、重複、書類不備などを除去後、解析可能なものについて、年齢、性別、主症状、副症状の有無、HLA-B51の有無、針反応の陽性、陰性を主な解析項目とした。

2. 各診断基準充足率

厚労省基準、International Study Group for Behçet's Disease (ISG) 基準、International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)基準の各基準の充足度を解析した。今回、その後の詳細な検討に関してはICBD基準を満たした患者について提示する。

3. 性別、年齢別の症状の解析

性別ごとの各症状の頻度につき比較券とした。ついで、症状の有無による平均年齢の差異を解析した。最後に、男女別に年齢を世代ごとに区切り、各症状の頻度を比較した。

C. 研究結果

1. 症例のスクリーニング

重複、データ記載不十分例などを除外し、7950例を解析対象とした。各診断基準の充足率は厚労省基準 81.9%、ICBD 83.4%、ISG 70.6%であった(図1)。

2. 年齢分布

男女別に登録時の年齢をヒストグラムに示す(図2)。年齢は0-106才に分布し、平均年齢39才[IQR 31-50才]であった。罹病期間1年[0-4年]であった。ICBD基準充足例においては男性2651例、女性3976例と男女比1:1.5で、9才以下を除いて、すべて女性優位であり、男女とも30代をピークとし、ついで40代、20代の順であった。

3. 男女別症状出現頻度

各症状の出現頻度を男女別に比較すると、統計学的は男性に有意に高頻度なものとして、眼症状、血管症状および針反応、HLA-B51陽性率が上げられ、口腔内アフタ、皮膚病変、陰部潰瘍、関節症状は女性優位であった(表1)。消化器症状、神経症状には性差は見られなかった。

4. 症状の有無による年齢比較

次に個々の症状の有無で2群に分け、その年齢分布を検討した(表2)。針反応以外のすべての項目で有意差が得られたが、平均年齢はいずれも37~44才までの狭い範囲に集積しており、臨床的意義を見出すのは困難であった。

5. 性別・年齢別の各症状出現頻度の比較

先の解析では年齢による出現症状への影響を明確にすることができなかつたため、10才ごとに年齢を区切り、男女別に各症状の出現頻度を比較したところ(図3)、年齢が各症状、検査陽性頻度に影響することが明確になった。性別も考慮すると大きく3パターンに分類された。パターンA:若年時に男性優位で加齢とともに男女差が消失する。眼症状がもっとも典型的で、60才以降には男女差が見られなかった。また、針反応、HLA-B51陽性もパターンとしては同様だが、30代以降で男女差がなくなっていた。パターンB:20~40歳代にピークが見られる。皮膚症状、女性の陰部潰瘍、男性の副睾丸炎などがこのパターンをとった。パターンC:年齢とともに頻度が増加する。関節症状、神経症状、血管症状がこのパターンで

あり、関節症状の女性、血管症状の男性優位は全年齢を通して見られた。また、腸管症状は小児期のピーク後、一旦減少し、増加に転じていた。男性の陰部潰瘍も腸管症状と類似した推移をしていた。

D. 考察

本研究では 12 年に渡り 7950 例より得られた臨床個人調査票（新規）を解析対象とした。国内の成績では男女比はこれまでほぼ 1:1 と報告されていたが、今回は検討では 1:1.5 であり、小児期を除き、全年代で女性優位であった。年齢は申請時のものを解析したが、発症より平均 1 年であり、ほぼ発症年齢と考えることができる。そのピークは 30 代で、ついで 40 代、20 代に分布し、既報と比べるとほぼ同じあるいは多少晩年化の傾向が伺え、どの基準を当てはめても 60 才以上の比率は 10%を越えていた。

各症状の出現頻度は国内既報と比べると、眼症状が 37%と少なく、腸管症状が 30%と多かった。特に腸管型の増加は自験例の解析と同様であり、近年の日本の傾向と捕らえることができる。

男女間の比較では、統計学的には腸管症状、神経症状以外のすべての症状で有意差が見られた。眼症状、血管症状の男性優位、陰部潰瘍、関節症状の女性優位などは自験例の解析あるいは国際的なメタ解析の結果ともほぼ一致していた。しかし、皮膚症状、口腔内アフタのように統計学的には有意差があっても、それぞれ男女ともに 80%あるいは 90%以上の高頻度であり、実臨床でこれを男女差と捕らえるのは若干無理があるように思われた。

年齢に関して、症状の有無で比較した場合、どの症状、検査所見においても両群には統計学的に有意差が見られたが、その年齢は接近しており、この数値だけで臨床的な解釈は困難であった。

男女別、年齢別に各症状の頻度をグラフ化するとそれぞれの特徴が明らかになった。例えば、眼症状の男女は若年ほど顕著であり、高齢で消失すること、皮膚症状、女性の陰部潰瘍、副睾丸炎は好発年齢期あるいは性成熟期に頻度のピークを持つこと、関節炎、特殊型病変は加齢とともに頻度が増加することなどが明らかになった。ただし、特殊型の中でも腸管型は小児期にピークがあり、この点は国内外の小児ベーチェット病の特徴とも合致する。総合的に見てみると、眼症状以外の主症状は好発年齢期に多く、副睾丸炎以外の副症状は好発年齢期以外の時期に高頻度であった。詳細な検討はしていないものの、小児期、高齢発症ベーチェット病は好発年齢期発症例と比べると、多少病像が異なる可能性がある。特に超高齢社会を迎える日本においては、高齢者患者および高齢発症患者の病像の特徴を把握することは重要と考えられる。

本研究では、若年発症では遺伝素因の影響が、高齢発症では環境因子の影響が強いことを想定した。しかし、HLA-B51 で見る限り、この遺伝素因は高齢者でも一定の頻度で存在し、年齢にかかわらず強い遺伝素因であることが再確認された。

本研究の limitation としては平均発症後 1 年で経過観察期間が短いことであるが、逆に治療修飾はほとんど受けていない病像が解析できた点は本研究の利点である。臨床個人調査票（新規）は医療費受給が得られる特定疾患認定申請時に提出されるため、重症例の過剰診断、軽症例の見逃しなどの危惧がある。また、特定疾患認定に厚生労働省診断基準が適用されるため、診断の必須項目とされない針反応については未施行例が多く、各診断基準充足率を比べたとき、特に ISG 基準の非充足例が多い要因となったと考えられた。

E. 結論

臨床個人調査票（新規）を用い、世界に例をみない大規模な臨床研究を施行し、性別、発症年齢が臨床病型に影響することを解明した。

なお、本研究の骨子は英文原著 2)、国際学会3) にて報告した。

F. 研究発表

別項記載にて省略

G. 知的所有権の取得状況

- 1 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

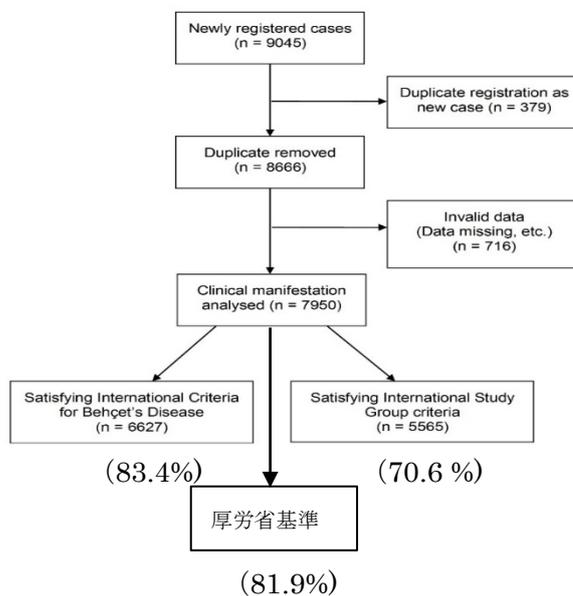


図 1.解析症例のスクリーニングと各診断基準充足率

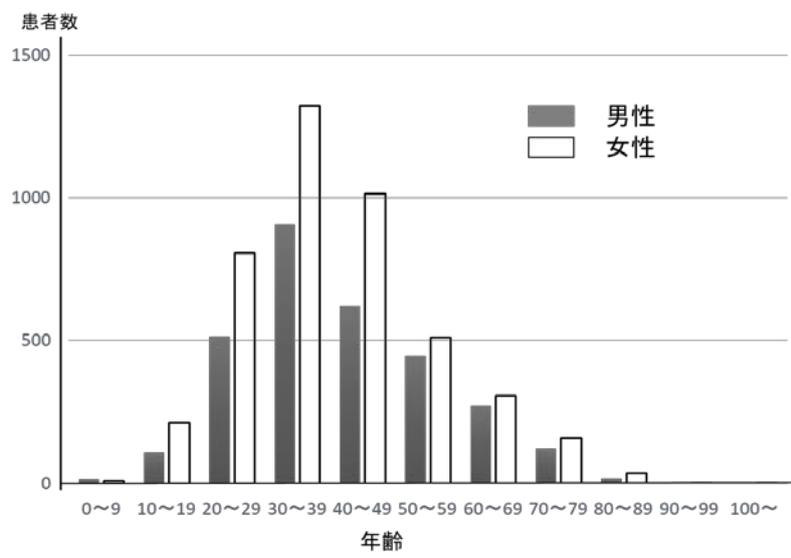
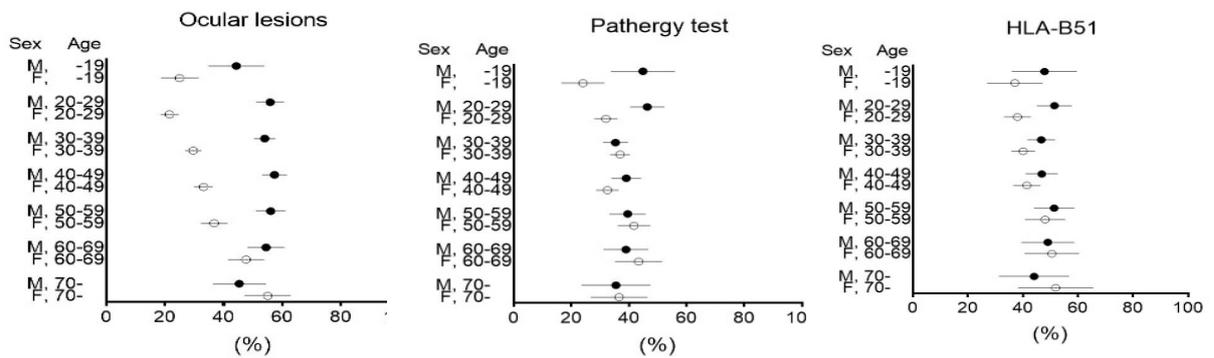
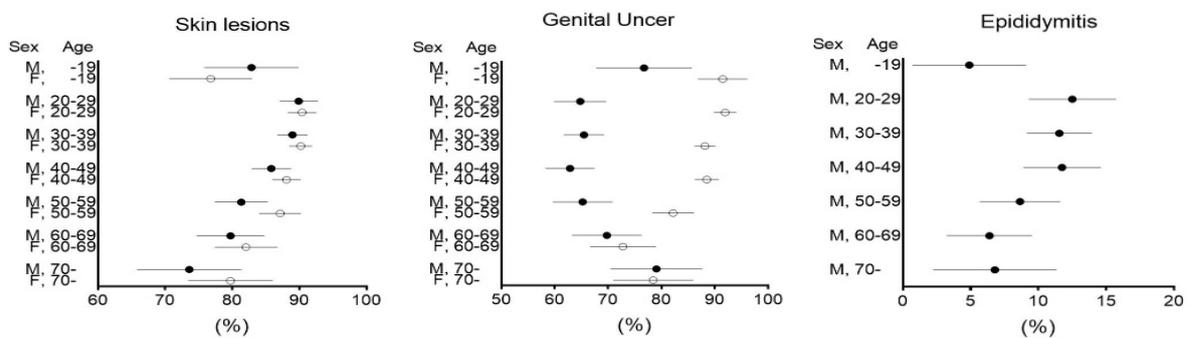


図2 性別登録時年齢分布

A.



B



C

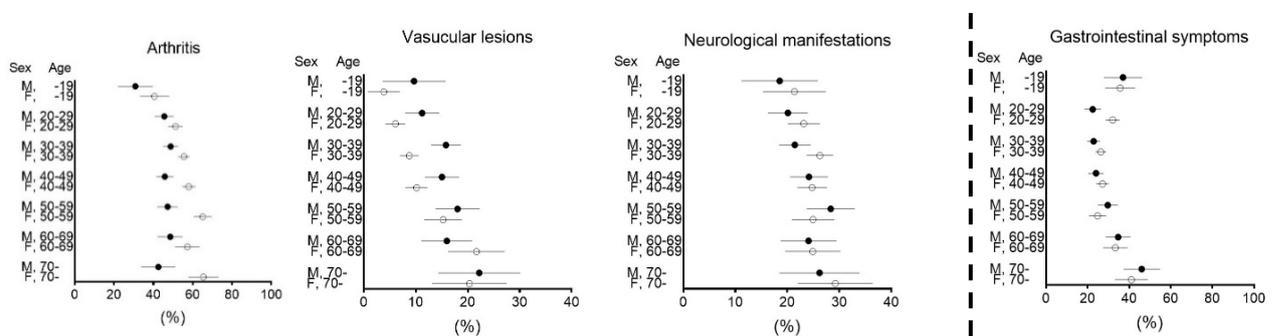


図3 性別・年齢別の各症状出現頻度からみたパターン分類

A 若年者で男性優位、加齢につれ男女差消失

B 20~40歳代にピーク

C 加齢とともに増加 (腸管病変は若年にもピークあり)

表1 男女別症状出現頻度

	All (N=7950)	ICBD (N=6627)	男性 (n=2651)	女性 (N=3976)	OR	p
口腔内アフタ	94	97	98	99	0.49(0.32-0.75)	0.001
皮膚病変	82	87	86	88	0.82 (0.71-0.94)	0.006
眼病変	37	41	55	32	2.58(2.32-2.88)	0.001
陰部潰瘍	63	73	59	83	0.29(0.25-0.32)	0.001
関節炎	50	52	46	56	0.67(0.61-0.74)	<0.001
副睾丸炎	10	10	10			
腸管病変	32	28	27	30	0.91(0.81-1.02)	NS
血管病変	11	12	15	10	1.55(1.32-1.82)	<0.001
神経病変	23	24	23	25	0.91(0.81-1.02)	NS
HLA-B51 陽性	45	45	48	42	1.32(1.14-1.52)	<0.001
針反応	33	37	39	35	1.20(1.05-1.36)	0.006

表2 症状の有無による年齢比較

	N = 6627		N = 6627		P
	症状あり		症状なし		
	N	Median age (IQR)	N	Median age (IQR)	
口腔内アフタ	6500	39 (31-49)	89	44 (33-57)	0.003
皮膚病変	5674	38 (30-49)	856	42 (32-55)	< 0.001
眼病変	2617	40 (32-52)	3773	38 (29-47)	<0.001
陰部潰瘍	4716	38 (30-48)	1706	41 (32-53)	< 0.001
関節炎	3294	39 (31-50)	3007	38 (29-48)	<0.001
副睾丸炎	247	38 (31-47)	2150	40 (31-53)	0.023
腸管病変	1785	39 (30-52)	4557	38 (31-48)	0.038
血管病変	683	43 (33-56)	4833	38 (30-48)	< 0.001
神経病変	1543	39 (31-51)	4820	38 (30-49)	0.004
HLA-B51 陽性	1356	38 (30-49)	1688	37 (29-46)	0.022
針反応	1540	38 (30-50)	2641	38 (30-48)	0.18