

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<sup>1)</sup>、廣畑 俊成<sup>1,2)</sup>

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。(表 1)

#### 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             | 14 件 |
| 原著論文による発表        | 0 件  |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 5 件  |

##### 1. 論文発表

原著論文 なし

##### 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. **菊地弘敏**. 【膠原病 膠原病診療の Pearls

and Myths】 セミナー 実地医療に役立つ膠原病の診断・臓器障害の Pearls and Myths ベーチェット病の診断と鑑別を要する類縁疾患. Medical Practice 35(6) 911-915 2018 年

3. **菊地弘敏**. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第 4 版 5. ベーチェット病 医学書院 2018 年
4. **菊地弘敏**. リウマチ, 膠原病領域で注目される薬剤の best use—適応症例と使用上の注意点 ベーチェット病に対する TNF 阻害薬. 月刊リウマチ科 57(4) 377 - 383 2017 年
5. **菊地弘敏**. 【リウマチ、膠原病領域で注目される薬剤の best use—適応症例と使用上の注意点】 ベーチェット病に対する TNF 阻害薬. リウマチ科 57(4) 377 - 383 2017 年

##### 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

- 一チェック病患者の臨床特徴. 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 ベーチェック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
  6. **菊地弘敏**, 沢田哲治, 永渕裕子, 岳野光洋, 中村晃一郎, 廣畑俊成, 石ヶ坪良明, 水木信久. ベーチェック病の精巣上体炎 (副睾丸炎) における診療ガイドライン 第 2 回日本ベーチェック病学会 2018 年 12 月
  7. **菊地弘敏**, 沢田哲治, 岡田正人, 岳野光洋, 桑名正隆, 石ヶ坪良明, 河内 泉, 望月秀樹, 楠 進, 廣畑俊成. 神経ベーチェック病の診断と治療のガイドライン—診断と治療のアルゴリズムを中心に— 第 2 回日本ベーチェック病学会 2018 年 12 月
  8. 筒井秀代, 小口洋子, **菊地弘敏**. ベーチェック病 眼症状のあるベーチェック病患者の身体的・心理社会的問題点の抽出 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
  9. **菊地弘敏**, 板宮孝紘, 浅子来美, 廣畑俊成, 河野肇. 慢性進行型神経ベーチェック病の治療中に発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
  10. 芝景司, 星野裕明, 深沢豪俊, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. 罹病期間がベーチェック病患者の生活の質(QOL)に与える影響 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
  11. 深沢豪俊, 芝景司, 星野裕明, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. ベーチェック病患者の生活の質(QOL)における性差の検討 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
  12. 星野裕明, 深沢豪俊, 芝景司, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. ベーチェック病患者の QOL に影響を及ぼす症状の検討 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
  13. **菊地弘敏**, 沢田哲治, 岡田正人, 岳野光洋, 桑名正隆, 石ヶ坪良明, 廣畑俊成. ベーチェック病 神経ベーチェック病の診療のガイドライン改訂に向けて 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017 年 3 月
  14. 岳野光洋, 出口治子, 桑名正隆, **菊地弘敏**, 永渕裕子, 廣畑俊成, 石ヶ坪良明. ベーチェック病 ベーチェック病深部静脈血栓症に対する抗凝固療法 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017 年 3 月
- 2) 海外
- |                  |      |
|------------------|------|
| 口頭発表             | 8 件  |
| 原著論文による発表        | 12 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 0 件  |
1. 論文発表
    1. 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
  5. Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, Koshibu Y, Kikuchi-Ueda T, Nakano R, Kamoshida G, **Kikuchi H**, Ikeda H, Uchida Y, Sakamoto T, Ono Y. Analysis of Membrane Antigens on Neutrophils from Patients with Pneumonia. *International Journal of Immunology and Immunotherapy* 5(1) 2378-3672 2018
  6. Arinuma Y, **Kikuchi H**, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. *Modern rheumatology* 1-7 2018
  7. Watanabe M, Yamada C, Komagata Y, **Kikuchi H**, Hosono H, Itagaki F. New low-dose liquid pilocarpine formulation for treating dry mouth in Sjögren's syndrome: clinical efficacy, symptom relief, and improvement in quality of life. *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 4 4 2018
  8. Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S. Emergence of Smoldering ANCA-associated Glomerulonephritis During the Clinical Course of Mixed Connective Tissue Disease and Sjögren's Syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2017
  9. Kikuchi-Ueda T, Kamoshida G, Ubagai T, Nakano R, Nakano A, Akuta T, Hikosaka K, Tansho-Nagakawa S, **Kikuchi H**, Ono Y. The TNF- $\alpha$  of mast cells induces pro-inflammatory responses during infection with *Acinetobacter baumannii*. *Immunobiology* 222(11) 1025-1034 2017
  10. Kamoshida K, Kikuchi-Ueda T, Nishida S, Tansho-Nagakawa S, **Kikuchi H**, Ubagai T, Ono Y. Spontaneous formation of neutrophil extracellular traps in serum-free culture conditions. *FEBS OPEN BIO* 7(6) 877-886 2017
  11. Kimura Y, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H. Refractory optic perineuritis due to granulomatosis with polyangiitis successfully treated with methotrexate and mycophenolate mofetil combination therapy. *European journal of*

- rheumatology 4(1) 70-72 2017
12. Abe G, **Kikuchi H**, Arinuma Y, Hirohata S. Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology* 27(2) 278-283 2017

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
3. **Kikuchi H**, Tomizuka T, Itamiya T, Asako K, Kono H, Hirohata S. Strong association of *HLA-DRB1\*0901* with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behçet's disease. 2018 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting Chicago USA 21-24 October 2018
4. **Kikuchi H**, Tomizuka T, Itamiya T, Asako K, Ota Y, Yanagida T, Hirohata S, Kono H. Three cases of methotrexate-related lymphoproliferative disorder that developed during the treatment of chronic progressive neuro-Behçet's disease 18th International Conference on Behçet's Disease, 13-15th September 2018

5. Hirohata S, **Kikuchi H**. Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease. 18th International Conference on Behçet's Disease, 13-15th September 2018
6. **Kikuchi H**, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2017, Madrid, Spain 14-17 June 2017
7. **Kikuchi H**, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) Kyoto, Japan 16-21 September 2017
8. **Kikuchi H**, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. 2017 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting San Diego, USA 3-8 November 2017.

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

表 1

relative risk is 2.500 (Fisher's exact test: p=0.0185)  
odds ratio is 10.0 (95% confidence interval (CI): 1.557 to 64.23)

# Results

relative risk is 2.833 (Fisher's exact test: p=0.0078)  
odds ratio is 12.0 (95% CI: 1.901 to 75.75)

Table 3. HLA-DRB1 allele frequencies in Japanese BD patients

| ANB (n=12)               |     |           | CPNB (n=15)              |     |           | non-NB (n=14)            |     |           |
|--------------------------|-----|-----------|--------------------------|-----|-----------|--------------------------|-----|-----------|
| Alleles                  | No. | Friq. (%) | Alleles                  | No. | Friq. (%) | Alleles                  | No. | Friq. (%) |
| <i>HLA-DRB1*04:01:01</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*01:01:00</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*01:01:01</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*04:03:01</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*04:03:01</i> | 2   | 13.3      | <i>HLA-DRB1*04:03:01</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*04:05:01</i> | 3   | 25.00     | <i>HLA-DRB1*04:05:00</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*04:05:01</i> | 4   | 28.6      |
| <i>HLA-DRB1*04:10:00</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*08:02:01</i> | 4   | 26.7      | <i>HLA-DRB1*04:10:00</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*08:02:01</i> | 5   | 41.67     | <i>HLA-DRB1*08:03:02</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*08:02:01</i> | 5   | 35.7      |
| <i>HLA-DRB1*08:03:00</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*09:01:02</i> | 10  | 66.7      | <i>HLA-DRB1*08:03:02</i> | 2   | 14.3      |
| <i>HLA-DRB1*08:03:02</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*12:01:01</i> | 3   | 20        | <i>HLA-DRB1*09:01:02</i> | 2   | 14.3      |
| <i>HLA-DRB1*08:09:00</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*12:02:01</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*11:01:01</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*09:01:02</i> | 2   | 16.67     | <i>HLA-DRB1*14:03:01</i> | 2   | 13.3      | <i>HLA-DRB1*12:01:01</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*12:01:01</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*14:05:01</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*13:02:01</i> | 2   | 14.3      |
| <i>HLA-DRB1*13:02:00</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*14:54:00</i> | 2   | 13.3      | <i>HLA-DRB1*14:03:01</i> | 4   | 28.6      |
| <i>HLA-DRB1*13:02:01</i> | 1   | 8.33      | <i>HLA-DRB1*15:01:01</i> | 1   | 6.67      | <i>HLA-DRB1*14:05:01</i> | 2   | 14.3      |
| <i>HLA-DRB1*14:54:00</i> | 1   | 8.33      |                          |     |           | <i>HLA-DRB1*15:02:01</i> | 1   | 7.14      |
| <i>HLA-DRB1*15:01:01</i> | 1   | 8.33      |                          |     |           |                          |     |           |
| <i>HLA-DRB1*15:02:01</i> | 1   | 8.33      |                          |     |           |                          |     |           |

ANB: acute neuro-Behçet's disease, BD: Behçet's disease, CPNB: chronic progressive neuro-Behçet's disease, Friq.: Frequencies, HLA: Human Leukocyte Antigen, NB: neuro-Behçet's disease,