

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

ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望

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

研究要旨

ベーチェット (BD) 病は特殊病型を含む様々な臨床症状が起こるヘテロな疾患であるが、治療・予後予測につながるサブグループを見いだすことを目的とする。

A. 研究目的

予後予測につながるサブグループを見いだすことを目的とする。

B. 研究方法

ベーチェット (BD) 病は特殊病型を含む様々な臨床症状が起こるヘテロな疾患である。臨床像に個人差が大きい疾患であるが、治療・予後予測につながるサブグループ化について本学で通院歴のある患者群を用いて検討している。予備検討では本学と関連施設で診療歴のある BD 病患者（厚労省基準を満たさないものも含む）691例（男性294例 女性397例）について、特殊病型を含む臨床像を変数として主成分分析 (PCA) をおこない臨床症状に基づくサブグループに分類した。また見いだされた群間の治療・HLA型の差、およびサブグループの年代による変遷を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学附属病院ゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

主因子解析により、A 群「眼・神経病変を持つ」、B 群「血管・腸管病変を持つ」、C 群「眼・特殊型病変を持たない」という 3 つのサブグループが示唆された。この 3 群を比較したところ、性別は A・B 群で男性/C 群で女性が、HLA-B51 陽性例は A 群で、生物学的製剤投与例は A・B 群で有意に多かった。

サブグループの経時的変化について 1999 年以前/2000～2007 年/2008 年以降に分けてみたところ、A 群は減少(57.8%/50.0%/44.0%)、B 群は増加(9.4%/15.2%/18.7%)していた。

D 考察

本邦の BD 患者はぶどう膜炎・神経ベーチェット病を中心とした「古典的」ベーチェット病と、腸管型を中心としたクラスターが存在していることが判明した。HLA-B51 陽性の患者は近年減少傾向であり、非典型的な不全型 BD の患者が増加傾向である。今後全国規模のレジストリ研究を行い、さらに精度の高いクラスター解析を通じて、予後と直結する患者像を見いだすことを目指している。

E. 結論

本邦の BD 患者は複数の亜型が存在しており、それぞれ臨床像・予後が異なる可能性がある。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 1 件
原著論文による発表 9 件
それ以外（レビュー等）の発表 0 件

1. 論文発表

口頭発表

2. 桐野洋平. 遺伝学を用いたベーチェット病の最適化医療の確立. 第 62 回日本リウマチ学会総会, 東京, 2018 年 4 月.

原著論文

- 1) 平原理紗, 桐野 洋平. ベーチェット病の診断・疾患活動性におけるバイオマーカー. リウマチ科 63(1) 2020年1月.
- 2) 桐野 洋平. ベーチェット病. 新臨床内科学, 医学書院 2019年10月.
- 3) 桐野 洋平ら. ベーチェット病診療ガイドライン. 診断と治療社 2019年8月.
- 4) 桐野 洋平. ベーチェット病の急性病態. リウマチ科 62(2) 2019年7月.
- 5) 桐野 洋平. ベーチェット病における最適化医療の試み. 炎症と免疫 27(4) 2019年5月.
- 6) 桐野 洋平. 狭義の自己炎症性疾患 ベーチェット病. 日本臨床 76(10) 1875-80 2018年10月.
- 7) 岳野光洋, 桐野洋平. ベーチェット病の病態. 先端医学社 2018年10月.
- 8) 桐野 洋平. ベーチェット病と遺伝子多型. リウマチ科 61(2) 128-134 2018年.
- 9) 桐野 洋平. ベーチェット病における HLA-class I と ERAP1 遺伝子多型の役割. 炎症と免疫 26(6) 489-492 2018年.

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 7 件
それ以外 (レビュー等) の発表 1 件

口頭発表

1. Kirino Y. Nation-wide Behçet's disease registry to identify a population of patients associated with poor prognosis. 20th Annual Meeting of the Korean Society for Behçet's Disease, Seoul, Korea 2019, 11.
2. Kirino Y. Nature or Nurture debate. International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam, Netherland, 2018, 9.

原著論文による発表

1. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2019 Dec 18:1-16.
2. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: a nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2019 Aug 6:1-7.
3. Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi S, Mizuguchi TM, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyatake S, Matsumoto N*. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):137.
4. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda 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. *Mod Rheumatol*, 2018, epub.
5. Nakano H, Kirino Y*, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H. GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1-macrophage predominant inflammation in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*, 20(1):124, 2018.
 6. 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. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2):357-362.
 7. Hidekawa C, Minegishi K, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, Takeno M, Nakajima H. Successful treatment of extensive venous thrombosis with combination of immunosuppressants and a direct Xa inhibitor in Behçet's disease. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2018, 2(2):204-208.
 8. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep*, 2017,7:10196.
- 著書・総説
1. Kirino Y, Nakajima H. Clinical and genetic aspects of Behçet's disease in Japan. *Intern Med*, 2019, 58(9):1199-207.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし