

## 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討

○冨塚 崇史、菊地 弘敏、中島 壘、大久保 麻衣、津久井 大輔、木村 佳貴、小口 洋子、浅子 来美、廣畑 俊成、河野 肇

帝京大学 医学部 内科 リウマチ・膠原病グループ

### 目 的

ベーチェット病 (BD) の長期的な自然史、特に各症状 (主症状や副症状、特殊病型) がどのような予後をたどるのかは不明な点が多い。また、各症状の寛解基準も定まっていない。今回我々は、当院を受診したBD患者の臨床情報を用いて、BDの長期的な臨床経過を後方視的に明らかにすることを目的とした。

### 方 法

1989年から2020年に当院を受診した厚生労働省BD診断基準とBDの国際診断基準の両者を満たす患者155人を対象とし、それぞれの臨床情報を電子カルテからデータベース化した。さらに、各症状の寛解基準を定め、対象患者の長期的な臨床経過を後方視的に検討した。寛解基準は、調査時点で“治療の有無にかかわらず最低1年間はBDの各症状の再燃を認めていないこと”と定義した。

### 結 果

既報と同様に、口腔内潰瘍 (OU) はBDの諸症状のうち最も早期から出現していた。一方、BDと診断されたのち、各症状が寛解していくのにも係わらず、OU有病率の減少は最も緩徐であった。そのため、全ての症状が寛解となる完全寛解を阻害する最も重要な要因がOUであることも明らかとなった。

### 結 論

本研究ではBDの各症状がどのような予後をたどるのか、後方視的ではあるが長期的に観察することで、BDの自然史を明らかとした。今回定めた各症状の寛解基準では、OUがBDの完全寛解に最も影響を与えていることが明らかとなった。

## ベーチェット病における口腔内潰瘍の予後規定因子の検討

○富塚 崇史<sup>1</sup>、菊地 弘敏<sup>1</sup>、中島 壘<sup>1</sup>、大久保 麻衣<sup>1</sup>、津久井 大輔<sup>1</sup>、木村 佳貴<sup>1</sup>、  
小口 洋子<sup>1</sup>、浅子 来美<sup>1</sup>、宮田 敏<sup>2</sup>、廣畑 俊成<sup>1</sup>、河野 肇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ

<sup>2</sup>帝京大学大学院公衆衛生学研究科

### 目 的

ベーチェット病（BD）の長期臨床経過における口腔内潰瘍（OU）の予後規定因子を検討した。

### 方 法

1989～2020年に当院を受診し、厚生労働省BD診断基準とBD国際診断基準の両者を満たす155人を対象とした。初めに各症状の寛解基準を定め、それをもとに対象患者の長期経過の推移を後方視的に調査した。OUの予後規定因子を明らかにするため、CART（classification and regression tree）解析と多変量解析を行い、抽出された因子はハザード比よりOuP score（OU prognosis score）を作成した。OuP scoreは4段階に分けてリスク層別の検討を行った。

### 結 果

OUの予後規定因子として、「女性」「針反応陽性例」「OUの若年発症」「OUの無治療または対症療法の期間が長いこと」などが寛解抵抗因子として抽出された。OuP scoreのリスク層別は、ROC曲線下面積（AUC）が0.717であり、予測能・診断能の精度はmoderate accuracyであった。よって、OuP scoreは低いほどOU寛解抵抗性を示し、OUの予後予測に有用である可能性が示された。また、BD発症年齢が44.5歳以上であればOUの予後が良好ということも判明した。

### 結 論

若年発症のOUについては、寛解に導く積極的な治療が後のBD全体の予後を改善する可能性がある。

一般演題

1-3

## ベーチェット病疾患感受性遺伝子 TRIM39の機能解析

○小宮孝章<sup>1</sup>、吉見竜介<sup>1</sup>、國下洋輔<sup>1,2</sup>、櫻井菜月<sup>1</sup>、秀川智春<sup>1</sup>、吉岡裕二<sup>1</sup>、峯岸薫<sup>1</sup>、  
桐野洋平<sup>1</sup>、中島秀明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学

<sup>2</sup>横浜南共済病院 膠原病リウマチ内科

### 背景

Tripartite motif-containing 39 (TRIM39) をコードする TRIM39 遺伝子は皮膚エリテマトーデスやベーチェット病の疾患感受性遺伝子として同定されているが、その免疫応答における機能は明らかでない。

### 目的

Trim39 欠失マウスの表現型を解析することにより、TRIM39 蛋白の免疫学的な機能を解明する。

### 方法

Trim39 欠失 C57BL/6 マウスを作製した。Cytometric Bead Array を用いて血清サイトカイン濃度および免疫グロブリン濃度を網羅的に測定し、野生型 C57BL/6 マウスのそれらと比較した。糞便中の IgA 濃度を ELISA 法によって測定し、野生型マウスのそれと比較した。脾臓由来 T 細胞での転写因子発現量をリアルタイム PCR 法により測定し、同様に比較した。

### 結果

Trim39 欠失マウスにおける成長による体重変化や生存期間は野生型マウスと変わらなかった。Trim39 欠失マウスでは野生型に比べ、血清 IL-27 濃度が有意に高く、IgA および IgG1 の濃度は有意に低かった。Trim39 欠失マウスでは、糞便中の IgA 量も有意に低かった。Trim39 欠失マウスでは T 細胞において転写因子 T-bet の発現量が野生型よりも有意に高かった。

### 結論

TRIM39 は生体内で IL-27 や免疫グロブリン産生の制御に関与している可能性が示唆された。

一般演題

1-4

## アプレミラストがベーチェット病に及ぼすサイトカインの効果

○脇谷理沙、中島崇作、島田裕美、加藤幹也、宮城太一、杉原幸一、三野利奈、水崎旬音、亀田智広、土橋浩章

香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

### 背景

アプレミラストは、ベーチェット病 (BD) に伴う再発性口腔潰瘍の治療薬として、本邦では2019年12月に承認された。しかし、BD患者の口腔内潰瘍以外の病変に対する有効性や炎症性サイトカインへの効果については十分には明らかにされていない。

### 目的

BD患者でのアプレミラストによる血清サイトカインの変化に対する効果を明らかにする。

方法：当院でアプレミラストを新たに開始されたBD患者を対象とした。投与3ヶ月後、6ヶ月後で口腔内潰瘍、陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎の改善率を調査した。また血清サイトカインについてIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-23はマルチプレックス免疫測定法 (Luminex Assay, R&D Systems)、IFN- $\gamma$ 、IL-10はELISA (Simple Plex, ProteinSimple) を用いてアプレミラスト投与前後で解析した。

### 結果

対象は14名 (男性3名、女性11名)。平均年齢は $46.6 \pm 13.0$ 歳、平均罹患期間は $10.2 \pm 8.8$ 年であった。投与前の全ての患者に口腔内潰瘍を認め、陰部潰瘍が5名、皮膚病変が8名、関節炎が6名であった。それぞれの病変の6ヶ月後の改善率は口腔内潰瘍100%、陰部潰瘍100%、皮膚病変46%、関節病変28%であった。

血清サイトカインはアプレミラスト投与後にTNF- $\alpha$ 、IL-23は低下した。関節炎を有する症例は関節炎がない症例よりIL-8の低下率が大きい傾向があった。IL-10とIFN- $\gamma$ は投与前後で変化を認めなかった。

### 考察

アプレミラストは口内炎以外の病変にも有効な可能性がある。血清サイトカインプロファイルの変化と各ドメインへの効果の関連はさらなる検討が必要である。

## 東北医科薬科大学皮膚科におけるベーチェット病診療の実態

○川上民裕、横山華英、池田高治、高橋一夫

東北医科薬科大学医学部皮膚科学分野

東北医科薬科大学皮膚科に赴任時（2018年10月）から現在まで経過観察しているベーチェット病患者12例を検証した。平均年齢35.3歳、男性2例、女性10例、完全型1例、不全型11例であった。口腔内アフタ11例（92%）、結節性紅斑様皮疹10例（83%）、毛嚢炎10例（83%）、陰部潰瘍8例（67%）、眼病変2例（17%）、関節痛8例（67%）、腸管病変・血管病変・神経病変はなかった。皮膚生検を施行したのは3例で、すべて結節性紅斑様皮疹部から検出していた。病理組織所見は、真皮深層から皮下脂肪織にかけて、好中球、リンパ球などの炎症細胞浸潤が脂肪隔壁を中心に認め、壊死性血管炎像が混在していた。罹患血管は動脈でなく静脈であり、3例とも臨床像はやや小型の結節性紅斑様であった。治療は全例でコルヒチンが使用され、アプレミラスト6例（50%）、副腎皮質ステロイド6例（50%）、TNF製剤は1例のみであった。さらに、同じ期間に皮膚科以外の診療科で治療、経過観察しているベーチェット病患者の診療実態も提示し、皮膚科患者との相違を検証する。現在、ベーチェット病は、臨床像によって、皮膚粘膜、関節、眼、腸管、神経・血管などの臨床亜群に分類されつつある。皮膚科が主科となるベーチェット病症例は、眼病変を伴わない傾向がある。

## 日本のベーチェット病患者の臨床症状に対する HLA-B51の影響

○水木悠喜<sup>1</sup>、堀田信之<sup>1</sup>、堀江幸弘<sup>2</sup>、竹内正樹<sup>1</sup>、吉見竜介<sup>1</sup>、桐野洋平<sup>1</sup>、黒澤美智子<sup>3</sup>、  
北市伸義<sup>2</sup>、岳野光洋<sup>4</sup>、金子猛<sup>1</sup>、水木信久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学

<sup>2</sup>北海道医療大学

<sup>3</sup>順天堂大学

<sup>4</sup>日本医科大学

### 目 的

厚生労働省のデータベースを元に、ベーチェット病（BD）患者の臨床症状に対する HLA-B51 の影響を精査する。

### 方 法

厚生労働省から新規の BD と認められた患者のデータベースが得られた。ICBD の基準を満たし、HLA-B51 のデータのある患者を選定し、HLA-B51 陽性グループと陰性グループの間の各症状の有病率をオッズ比で比較検討した。

### 結 果

3044 人の分析において、1334 人（43.8%）は男性で 1710 人（56.2%）は女性であった。年齢の中央値は 38 歳で、HLA-B51 は 1334 人（44.5%）で陽性であった。それぞれの症状の有病率は口腔潰瘍で 98.5%、皮膚病変で 85.5%、眼病変で 42.1%、外陰部潰瘍で 69.1%、胃腸症候群で 29.0% であった。HLA-B51 陽性症例において、虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎といった眼病変のリスクが高く（OR 1.59、95% CI 1.37-1.84;  $p < .001$ ）、外陰部潰瘍のリスクは低く（OR 0.72、0.62-0.84;  $p < .001$ ）、腸管症状のリスクも低率であった（OR 0.65、0.55-0.77;  $p < .001$ ）。口腔潰瘍、皮膚病変、ツベルクリン反応、関節炎、精巣上体炎、血管病変、神経学的症状といった他の組織に関する事象において、重要な違いは無かった。

### 結 論

HLA-B51 は、眼病変のリスクが高く、外陰部潰瘍および胃腸症状のリスクが低いことに関連している。これらの調査結果は、治療法の選択だけでなく、疾患経過の推測にも有用である可能性がある。

## ベーチェット病に伴う症状がもたらす患者の社会参加への影響

○筒井 秀代<sup>1</sup>、菊地弘敏<sup>2</sup>、小口洋子<sup>2</sup>、河野肇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>星城大学リハビリテーション学部リハビリテーション学科

<sup>2</sup>帝京大学医学部内科学講座

### 目 的

ベーチェット病のさまざまな症状が患者の生活の質を低下させることは報告されている。しかしながら、どのような日常生活動作や社会参加に影響があるかを具体的に検討した報告は見受けられない。そこで、社会参加への影響についての検討を症状ごとに行った。

### 方 法

2019年10月から2020年3月にかけて、我々が開発した92項目のチェックリスト (BD-checklist 92) の項目を用いたアンケート調査を実施した。174名の患者から回答が得られた (回収率 32.7%)。調査項目のうち、「参加」に該当する10項目を用いて、各症状 (口内炎、眼症状、陰部潰瘍、皮膚症状、関節痛、疲労感、抑うつ) のない患者群を参照カテゴリーとしたロジスティック回帰分析を行った。

### 結 果

眼症状を報告した群は眼症状を報告しなかった群に比べて、オッズ比 (OR) が2.60倍、疲労感を報告した群は疲労感を報告しなかった群に比べて2.68倍、抑うつを報告した群は抑うつを報告しなかった群に比べて4.25倍、症状による社会参加への影響が有意に大きかった。具体的には、眼症状は余暇活動 (OR 2.95)、疲労感は仕事 (OR 2.69) や地域活動 (OR 4.11)、抑うつは友人関係 (OR 6.78) や買い物 (OR 7.01) などへの「参加」に影響がみられた。

### 結 論

ベーチェット病患者の社会参加に与える影響は、症状によって異なることが示唆された。

一般演題

2-4

## 腸管ベーチェット病の腸管活動性モニタリング における体外式腸管エコー検査の有用性

○角田翔太郎<sup>1,3</sup>、谷口勝城<sup>1,3</sup>、平井香織<sup>2</sup>、和泉美郷<sup>2</sup>、福野よしみ<sup>2</sup>、渡辺美香<sup>2</sup>、厚坂励生<sup>1,3</sup>、  
古澤享子<sup>1,3</sup>、藤井紘大<sup>1,3</sup>、西田大恭<sup>1</sup>、大坊侑<sup>1</sup>、荒木謙太郎<sup>1</sup>、蛭名俊明<sup>2</sup>、沼田和司<sup>3</sup>、木村英明<sup>1</sup>、  
国崎玲子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患（IBD）センター

<sup>2</sup>同 臨床検査部

<sup>3</sup>同 消化器病センター内科

### 背 景

ベーチェット病（BD）の腸管病変は、大出血や穿孔から生命に危険を及ぼしうるため病変の適切なモニタリングが必要だが、下部内視鏡検査（CS）は侵襲的で、頻回の施行は困難である。経腹的超音波によるエコー検査（腸管US）は低侵襲な検査だが、腸管BDに関する既報はない。

### 目 的

BD腸管病変の活動性評価における腸管US検査の有用性を検討する。

### 対象と方法

2007年から2020年に、当院でCSと腸管USを同時期に施行した腸管BDを対象とし、健康人10例と比較した。CSによる潰瘍活動性は3段階（活動期、治癒期、癒痕期）で評価し、腸管USは、腸管壁厚、壁内血流、白苔エコー、リンパ節腫脹を評価項目とした。

### 結 果

対象は54症例（男性32：女性22）、105病変。壁厚は対照群：1.7mmに対し、癒痕期：4.0mm、治癒期：4.5mm、活動期：7.6mmと、活動期病変で高値を示した（ $p < 0.001$ ）。ROC曲線による活動性潰瘍の拾い上げは、壁厚5.0mm以上で感度88%、特異度94%（AUC0.968）であった。壁内血流は潰瘍の活動性と相関し（ $p < 0.001$ ）、白苔エコー、リンパ節腫脹所見は、活動期潰瘍で有意に高率だった（感度30%、特異度93%、 $p < 0.001$ 、感度58%、特異度93%、 $p < 0.001$ ）。

### 結 語

腸管BDに対する腸管US検査は、潰瘍の活動性モニタリングに有用と考えられた