

ベーチェット病の臨床像

—疫学的特徴と視力予後—

安藤 一彦¹⁾, 藤野雄次郎²⁾, 土方 清乃³⁾, 伊沢 保穂²⁾, 増田寛次郎²⁾

¹⁾関東中央病院眼科, ²⁾東京大学医学部眼科学教室, ³⁾東芝病院眼科

要 約

過去 20 年間に東京大学附属病院眼科に受診したベーチェット病患者の臨床所見について集計し, 視力予後を含め, 全体的な評価を行った. 症例数, 性比, 発症年齢, 完全型・不全型の比率, 眼外主症状の合併比率について, その疫学的特徴の変遷を調べた. 全体的にみて, 当科におけるベーチェット病患者の臨床像の変化は, 全国疫学調査にみられる変化と同様の傾向であった. 最小二乗法を用いて, 受診後 3 年間の視力予後の変化を調べた結果, 初診

時視力が 0.5 以上の症例では, 1974 年から 1983 年に受診した患者群よりも 1984 年から 1993 年に受診した患者群の方が視力予後が良好であると考えられた. シクロスポリンによる治療成績の向上が視力予後改善の一因であると推測された. (日眼会誌 101: 814-818, 1997)

キーワード: ベーチェット病, 疫学的特徴, 最小二乗法, 視力予後

Clinical Aspects of Behçet's Disease —Epidemiological Features and Visual Prognosis—

Kazuhiko Ando¹⁾, Yujiro Fujino²⁾, Kiyono Hijikata³⁾,
Yasuho Izawa²⁾ and Kanjiro Masuda²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kanto Central Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, the University of Tokyo School of Medicine

³⁾Department of Ophthalmology, Toshiba Hospital

Abstract

Behçet's disease patients who visited the eye clinic of Tokyo University Hospital during the past 20 years were surveyed retrospectively, and their epidemiological features and visual prognosis were demonstrated. We evaluated the number of patients, sex ratio, age of onset, ratio of complete type to incomplete type, and ratio of major symptoms other than the ocular manifestation. The results showed a tendency similar to the results of the nationwide hospital survey in Japan. We also evaluated the visual prognosis of Behçet's disease patients in our clinic by the least square method. In the groups of

patients whose visual acuity at the initial visit was over 0.4, the visual prognosis of those who visited from 1984 till 1993 was significantly better than that of those who visited from 1974 till 1983. The use of cyclosporine was presumed to be one of the most important factors in the improved visual prognosis of Behçet's disease patients in our clinic. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 814-818, 1997)

Key words: Behçet's disease, Epidemiological feature, Least square method, Visual prognosis

I 緒 言

ベーチェット病は, 我が国の代表的内因性ぶどう膜炎の一つであり, いくつかの大学関連病院眼科では, Vogt-小柳-原田病, サルコイドーシスとともに, 外来で最も頻

度の高い内因性ぶどう膜炎であることが報告¹⁾されている. 当科では, 1989 年から 1991 年までの 3 年間に初回受診した内因性ぶどう膜炎患者 394 例中 49 例 12.4% がベーチェット病と診断された¹⁾. ベーチェット病は, 眼症状, 口腔内粘膜の再発性アフタ性潰瘍, 結節性紅斑などの

別刷請求先: 158 東京都世田谷区上用賀 6-25-1 関東中央病院眼科 安藤 一彦

(平成 9 年 3 月 11 日受付, 平成 9 年 5 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuhiko Ando, M.D. Department of Ophthalmology, Kanto Central Hospital, 6-25-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158, Japan

(Received March 11, 1997 and accepted in revised form May 14, 1997)

表1 対象の分類

初回受診年	初診時視力	
	0.1~0.4	0.5以上
1974~1983	27例(32眼)	37例(49眼)
1984~1993	28例(35眼)	30例(39眼)

初診時視力0.1以上、かつ初診から3年以上経過をみた122例155眼を上記のごとく4群に分けた。

皮膚症状、外陰部潰瘍など、全身に多彩な症状がみられ、その他にも非常に多くの臨床的特徴を有する疾患であることはよく知られている²⁾。ベーチェット病患者に対するアンケート調査の結果では、眼症状が患者の quality of life (QOL) に最も強く影響することが報告³⁾されており、眼内炎症の抑制は患者の QOL 維持のために極めて重要である。ベーチェット病の眼症状に対して、現在では強力な免疫抑制剤が投与されるようになったが⁴⁾⁵⁾、治療に抵抗して眼内炎症を繰り返し、視機能が悪化する症例は未だ少なくない。複数の施設から、その治療成績の向上が報告^{6)~9)}されているが、長期罹患者の視力予後は決して良好であるとはいえない¹⁰⁾¹¹⁾。当科でも専門外来を設置し、多数のベーチェット病患者の診療に携わっており、その臨床像の推移を把握する必要があると考えられた。今回、我々は過去20年間に当科に受診したベーチェット病患者の臨床所見について集計し、視力予後を含め、全体的な評価を行った。

II 対象と方法

1974年1月から1993年12月までに東京大学附属病院眼科を受診した、眼症状を有するベーチェット病患者399例を対象とした。症例数、性比、発症年齢、完全型・不全型の比率、眼外主症状の合併比率について、初診年度により5年ずつ集計して、その推移を調べた。

さらに、上記症例のうち初診時視力0.1以上で、かつ3年以上経過をみる事ができた122例155眼について、初診年度により1974~1983年と1984~1993年の群に分け、さらに初診時視力により0.1以上0.4以下と0.5以上の群に分けた。すなわち、全体を4群に分け(表1)、各群の視力予後を比較した。眼症状のない眼、白内障手術により急激に視力回復した眼は対象眼から除いた。最小二乗法により、初診時から3年間の視力変化に対する回帰直線の勾配を計算し、これを視力予後の指標とした¹²⁾。視力の対数値を経時的にプロットし、個々眼について、以下の等式に表される回帰直線を求め、その勾配 α の各群ごとの平均値を比較した。

$$-\log\log(V_{\max}/V) = -\log\log(V_{\max}/V_0) + \alpha t$$

t は初診時からの日数、 V_0 は初診時視力、 V は初診から t 日後の視力、 V_{\max} は最高視力 (α が V_0 に最も影響されない値として4とする) を表す¹²⁾。図1に実際の症例の視力の経時変化とそれに対する回帰直線を例示した。

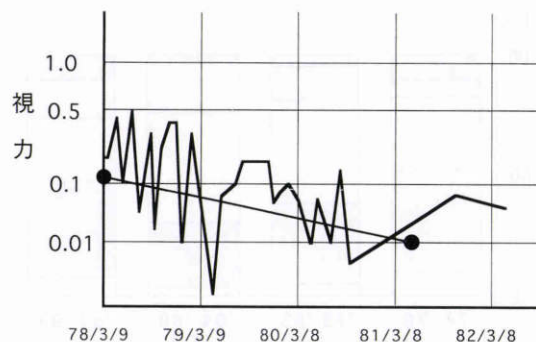


図1 ベーチェット病患者の視力の経時変化と回帰直線の1例。

対象となった1症例の左眼視力の経時変化を例示した。初診日(1979年3月9日)からの日数(横軸)に対して視力の対数値(縦軸)をプロットし、回帰直線を求め、その勾配を視力予後の指標とした。3年間の視力変化に対する回帰直線(●—●)の勾配は $-2.3 \times 10^{-4}/\text{day}$ と計算された。

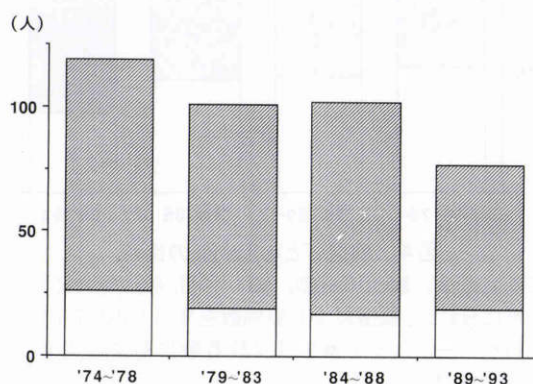


図2 新規ベーチェット病患者受診者数。
□：女性、▨：男性。初診年に従って4群に分けた。各群の症例数、つまり、各5年間の新規ベーチェット病患者受診者数(縦軸)を示した。

視力予後に、眼症状の病型が影響している可能性について検討するために、初診時視力0.5以上で、かつ3年以上経過をみる事ができた症例について、1974~1983年に受診した患者群と、1984~1993年に受診した患者群について、視力予後が比較的良好とされる¹³⁾虹彩毛様体炎型(前眼部型)の眼数の割合を調べた。また、両群から虹彩毛様体炎型の眼を除いて、回帰直線の勾配を平均して視力予後を比較した。

治療薬剤について比較検討するために、初診時から3年間当科で経過をみた症例について、1年以上継続投与された内服薬を調べた。次に、比較的多くの症例で使用された薬剤に注目し、投与薬剤ごとに症例をまとめ、その回帰直線の勾配の平均を比較した。

III 結果

1974年1月から1993年12月までに東京大学附属病院眼科を受診したベーチェット病患者は、男性318例、女

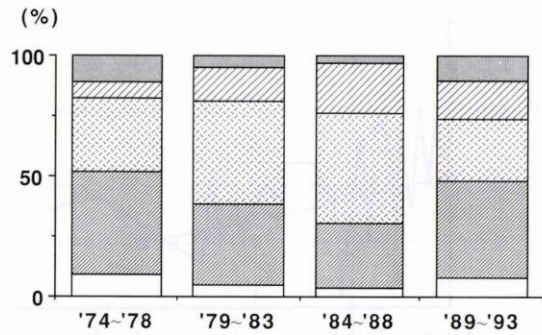


図3 発症年齢ごとの症例数の比率.

□: 11~20, ▨: 21~30, ▩: 31~40, ▨: 41以上, ■: 不明. 初診年に従って4群に分けた. 発症年齢により症例数を集計し, 各5年間での新規ペーチェット病患者受診者数に対する比率(縦軸)を示した.

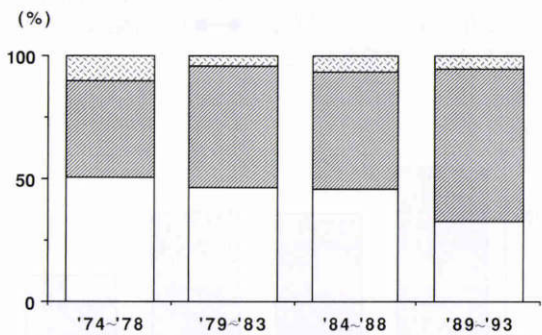


図4 病型ごとの症例数の比率.

□: 完全型, ▨: 不全型, ▩: 不明. 初診年に従って4群に分けた. 病型により症例数を集計し, 各5年間での新規ペーチェット病患者受診者数に対する比率(縦軸)を示した.

性81例であった. 初診患者数の経年推移を図2に示すが, 1974~1988年までの15年間は, 5年間に100~120例の受診があったが, 最近の5年間では77例の受診で減少する傾向にあった(図2). 性は, 20年間を通して男性に多く発症がみられたが, 最近5年間では男性患者数が減少し, 女性患者数の比率が19/77(24.7%)と相対的に増加する傾向がみられた(図2). 発症年齢は, 20年間を通して21歳以上40歳以下での発症が全体の約70%を占め, その傾向には大きな変動はみられなかった(図3). 1979年以降は41歳以上で発症する症例が微増していた(図3). 完全型・不全型の比率は, 不全型が増加する傾向にあり, 最近5年間の不全型の比率は48/77(62.3%)であった(図4). 眼外主症状は, 口腔内アフタと皮膚症状の合併が多かった(図5). 外陰部潰瘍の合併は20年間を通して他の症状より少なく, また, 次第に減少する傾向がみられ, 最近5年間では31/77(40.3%)であった(図5).

初診時視力0.1以上で, かつ3年以上経過をみる事ができた131例169眼について, 初診時から3年後の視力予後を調べた. 回帰直線の勾配の平均値を各群の視力予後の指標とした. 得られた平均値が高いほど視力予後

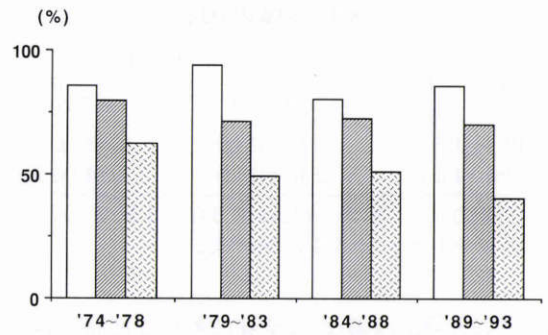


図5 眼外主症状の合併比率.

□: 口腔内アフタ, ▨: 皮膚症状, ▩: 外陰部潰瘍. 初診年に従って4群に分けた. 各眼外主症状を有する症例数を集計し, 各5年間での新規ペーチェット病患者受診者数に対する比率(縦軸)を示した.

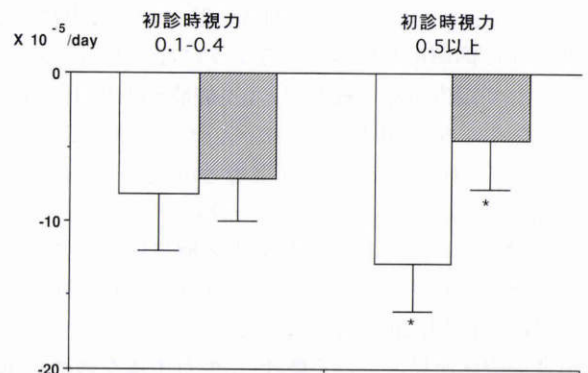


図6 ペーチェット病患者の初診後3年間の視力予後.

□: 初診年1974~1983, ▨: 初診年1984~1993. 表1に示した通り, 初診時視力0.1以上, かつ3年以上経過をみた症例を4群に分け, それぞれの群について回帰直線の勾配の平均値(縦軸)を求めた. 初診時視力0.1以上0.4以下の場合, 両群間に有意差はなかった. 初診時視力0.5以上の場合, 5%以下の危険率で, 両群間に有意差がみられた(t検定).

*p: <0.05

が良好と考えられる.

初診時視力が0.1以上0.4以下の場合, 1974~1983年に受診した患者群では, 回帰直線の勾配の平均が -8.15×10^{-5} , 1984~1993年に受診した患者群では, 回帰直線の勾配の平均が -7.16×10^{-5} で, 有意差はなかった(図6).

初診時視力が0.5以上の場合, 1974~1983年に受診した患者群では, 回帰直線の勾配の平均が -12.91×10^{-5} , 1984~1993年に受診した患者群では, 回帰直線の勾配の平均が -4.55×10^{-5} で, 5%以下の危険率で統計学的有意差(t検定)が認められた(図6). 初診時視力が0.5以上の症例では, 1974~1983年に受診した患者群よりも1984~1993年に受診した患者群の方が視力予後が良好であると考えられた.

初診時視力0.5以上の症例について, 1974~1983年に受診した患者群と, 1984~1993年に受診した患者群につ

表2 虹彩毛様体炎型の眼数の割合

初回受診年	初診時視力	
	0.1~0.4	0.5以上
1974~1983	1/32眼 (3.1%)	5/49眼 (10.2%)
1984~1993	0/35眼 (0%)	2/39眼 (5.1%)

表3 3年間経過観察した症例の治療薬剤

初診時視力 0.5以上 (1974~1983)	
コルヒチン/シクロフォスファミド	14例 (19眼)
コルヒチン	13例 (17眼)
コルヒチン/シクロフォスファミド /ステロイド	3例 (3眼)
シクロフォスファミド	2例 (3眼)
コルヒチン/ステロイド	1例 (1眼)
なし	4例 (6眼)
	37例 (49眼)
初診時視力 0.5以上 (1984~1993)	
コルヒチン	9例 (12眼)
シクロスポリン	9例 (12眼)
コルヒチン/シクロスポリン	3例 (4眼)
コルヒチン/シクロフォスファミド /シクロスポリン	2例 (3眼)
その他	4例 (5眼)
なし	3例 (3眼)
	30例 (39眼)

初診時視力 0.5以上の2群について、1年間以上継続して投与された内服薬と、その症例数を示した。

いて、虹彩毛様体炎型の眼数の割合を調べたが、両群に大きな差はなかった(表2)。両群から虹彩毛様体炎型の眼を除いて、回帰直線の勾配を平均すると、1974~1983年に受診した患者群では -14.36×10^{-5} (44眼)、1984~1993年に受診した患者群では -5.15×10^{-5} (37眼)で、やはり5%以下の危険率で統計学的有意差(t検定)が認められた。

次に、初診時から3年間、当科で経過をみた初診時視力0.5以上の症例について、1年以上継続投与された内服薬を調べた(表3)。投与された内服薬については、明らかに両群に相違がみられた。1974~1983年の10年間はシクロフォスファミドとコルヒチンが中心で、1984年からの10年間はシクロフォスファミドの投与は減り、コルヒチンとシクロスポリンの投与が中心となっている。次に、比較的多くの症例で使用された薬剤ごとに症例をまとめ、その回帰直線の勾配の平均値を比較した(表4)。1974~1983年のコルヒチンとシクロフォスファミドをそれぞれ1年以上投与した群およびコルヒチン投与群に比較して、1984~1993年のコルヒチン投与群およびシクロスポリン投与群の方が視力予後良好であるという結果になった。

IV 考 按

眼症状を有するベーチェット病新規患者数には大きな

表4 治療薬剤による視力予後の相違

受診年	治療薬剤	眼数	回帰直線の勾配の平均
1974~1983	コルヒチン /シクロフォスファミド	19	-15.11×10^{-5}
	コルヒチン	17	-7.16×10^{-5}
1984~1993	コルヒチン	12	0.30×10^{-5}
	シクロスポリン	12	-1.96×10^{-5}

3年以上経過をみた初診時視力0.5以上の症例について、投与薬剤ごとに集計し、回帰直線の勾配の平均を求めた。

変動がみられないという他施設からの報告¹⁴⁾もあるが、全国疫学調査による推定罹患率は、10万人当たり0.89人(1983年)から0.75人(1990年)と減少傾向にある¹⁵⁾。東京大学附属病院眼科におけるベーチェット病の初診受診者数も、最近5年間では全国疫学調査と同様に減少傾向がみられた。性比は、当科における最近5年間では男性患者数の減少に伴って、女性患者数の比率が増加していた。複数施設で、女性患者数の比率の増加が指摘されている⁹⁾¹⁴⁾。平成3年度の全国疫学調査では、女性患者数の比率は20年前の結果に比較すると増加しているが、7年前の結果と比較すると減少している¹⁵⁾。発症年齢は、20年間を通して20~30代での発症が約70%を占めているが、41歳以上で発症する症例が微増していた。全国疫学調査でも発症年齢の平均値が高くなる傾向が指摘されている¹⁵⁾。病型は、完全型の比率が減少し、不全型の比率が増加しており、全国疫学調査の結果と同じ傾向がみられた¹⁵⁾。眼外主症状は、口腔内アフタと皮膚症状の合併が多くみられた。眼症状を有する症例では外陰部潰瘍を合併することは少ないことが報告¹⁶⁾されているが、今回の集計結果でも同様の特徴がみられた。他施設から、外陰部潰瘍の合併症例の減少が不全型の増加の原因となっているという報告⁸⁾がなされているが、今回集計した眼外主症状合併比率の推移をみると、その推測を支持すると考えられた。全体的にみて、当科におけるベーチェット病患者の臨床的特徴の推移は、全国疫学調査にみられる変化と同様の傾向であると考えられた。

最小二乗法を用いて、初診時から3年間の視力変化を検討した結果、初診時視力が0.5以上の症例では、1974~1983年に受診した患者群よりも1984~1993年に受診した患者群の方が視力予後が良好であった。視力が悪化する前に受診した症例については、視力予後が改善していると考えられた。

視力予後の改善に、眼症状の病型が影響している可能性について若干の考察を加える。初診時視力0.5以上の症例について、1974~1983年に受診した患者群と、1984~1993年に受診した患者群について、視力予後が比較的良好的である¹³⁾虹彩毛様体炎型の眼数の割合を調べたが、両群に大きな差はなかった(表2)。また、両群から虹彩毛様体炎型の眼を除いた場合にも、回帰直線の勾配の平均値について、両群間に統計学的有意差が認められた。

視力予後の改善に、虹彩毛様体炎型の症例数の変化が影響しているという事実はなかった。

次に、薬剤の影響について検討したところ、1年以上継続投与された内服薬を調べた結果では、1974～1983年の10年間は、コルヒチンとシクロフォスファミドが中心で、1984年からの10年間は、シクロフォスファミドの投与は減り、コルヒチンとシクロスポリンの投与が中心となっていた。近年の治療成績の向上にシクロスポリンが寄与しているとする報告⁶⁾⁸⁾¹⁷⁾があり、治療薬剤を比較すると、今回の結果についても、その可能性は考えられる。治療薬剤ごとに視力予後を比較した結果では(表4)、1974～1983年受診群のコルヒチンとシクロフォスファミド投与群よりもシクロスポリン投与群の方が視力予後は良好で、この結果からも重症例に対するシクロスポリンの良好な治療効果が推測される。

本報告では、多数症例について比較する目的から、受診後3年間という限られた期間での視力予後の検討を行った。より長期の予後については、さらにデータを集積し、検討していく必要があると考えている。

文 献

- 1) ミニシンポジウム。ぶどう膜炎の疫学。臨眼 47: 1237-1270, 1993.
- 2) 安藤一彦, 沼賀二郎: ベーチェット病の診断と治療。眼科 38: 1139-1145, 1996.
- 3) 星 恵子, 大滝好子, 松田隆秀, 高橋秀仁, 吉田勝美: ベーチェット病のQOL。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成6年度研究業績集, 191-195, 1995.
- 4) Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, Scher I, Wacker WB, Gery I: Treatment of intra-ocular inflammatory disease with cyclosporin A. Lancet 2: 235-238, 1983.
- 5) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. Lancet 2: 1093-1096, 1989.
- 6) 田内芳仁, 三木 聡, 藤江直子, 三村康男: ベーチェット病患者の視力推移。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成元年度研究業績集, 13-14, 1990.
- 7) 東田みち代, 中川やよい, 多田 玲, 笹部哲生, 藤井節子, 春田恭照, 他: 1990(平成2)年におけるベーチェット病の現況。眼紀 42: 1014-1018, 1991.
- 8) 小竹 聡, 笹本洋一, 古館直樹, 合田千穂: 北大眼科における最近のベーチェット病の動向。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成4年度研究業績集, 157-159, 1993.
- 9) 安吉弘毅, 砂川光子, 大平明弘, 田辺昌代, 吉田宗徳, 沖波 聡: 1970年から1992年の間の京大ぶどう膜炎外来におけるベーチェット病患者の推移。臨眼 48: 67-70, 1994.
- 10) 湯浅武之助: ベーチェット病の疫学と臨床統計。眼科 33: 225-232, 1991.
- 11) 湯浅武之助, 中川やよい, 多田 玲, 春田恭照, 藤岡佐由里: ベーチェット病の長期罹患患者における眼病変の実態。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成3年度研究業績集, 73-75, 1992.
- 12) Hijikata K, Masuda K: Visual prognosis in Behçet's disease: Effects of cyclophosphamide and colchicine. Jpn J Ophthalmol 22: 506-519, 1978.
- 13) Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K: Behçet's disease in Japan: Ophthalmologic aspects. Trans Am Ophthalmol Soc LXXVII: 225-279, 1979.
- 14) 大野重昭, 井上豊乃, 鎌田光二: 横浜市立大学におけるベーチェット病の臨床的観察。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成元年度研究業績集, 15-16, 1990.
- 15) 中江公裕: ベーチェット病患者全国疫学調査成績。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成5年度研究業績集, 53-54, 1994.
- 16) Nakae K, Masaki F, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T: Recent epidemiologic features of Behçet's disease in Japan. Behçet's Disease, 145-151, Elsevier Science 1993.
- 17) 小暮美津子, 島川真知子, 高橋義徳: シクロスポリン導入後のベーチェット病眼症の予後。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成3年度研究業績集, 182-184, 1992.