

ベーチェット病の家族内発症例の臨床像

西浦 桂子, 小竹 聡, 市石 昭, 松田 英彦

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

9家系18症例のベーチェット病家族内発症例の臨床像, およびヒト白血球抗原(HLA)との相関を孤発例と比較検討した。その結果, 男女比は男性に多く, 家族内発症の分類では同胞例が多かった。病型分類では完全型が多く, 女性は全例が完全型であった。眼症状は両眼性の網膜ぶどう膜炎型が多く, 特に女性では眼症状の出現

頻度が高く, 視力予後の悪い傾向がみられた。HLAの検索ではHLA-B5が92%にみられ, 孤発例と比較して高頻度であった。(日眼会誌 98:604-608, 1994)

キーワード: ベーチェット病, 家族内発症例, 孤発例, 遺伝要因, 環境要因

Familial Occurrence of Behçet's Disease

Keiko Nishiura, Satoshi Kotake, Akira Ichiishi and Hidehiko Matsuda

Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

Abstract

Familial occurrence of Behçet's disease was studied in the Uveitis Survey Clinic of Hokkaido University Hospital. Eighteen patients in the nine families had familial occurrence of this disease. Male to female ratio was 0.28 in the familial cases, which was significantly higher than in the sporadic cases. Familial occurrence was most frequently seen among siblings. Most patients, including all of the females, belonged to the complete type. They had typical ocular lesions and exhibited bilateral uveoretinitis with poor visual prognosis, particularly in

the females. The frequency of HLA-B5 was 92% in the familial patients, which was significantly higher than in the normal controls and the sporadic cases. It is probable that patients with familial occurrence of this disease have poorer prognosis with stronger immunogenetic backgrounds. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:604-608, 1994)

Key words: Behçet's disease, Familial occurrence, Sporadic cases, Immunogenetic factors, Environmental factors

I 緒 言

ベーチェット病では人種をこえたヒト白血球抗原(HLA)との相関が知られ^{1)~5)}, 発症機構の一つに遺伝的要因が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。しかし, ベーチェット病の家族内発症例の報告は少なく, 報告があっても家系数も少なく^{6)~14)}, 臨床像や重症度などの詳細について明らかにされていない。また, 家族内発症例の頻度は本邦では2.1%と報告されているが¹⁵⁾, 全国アンケート調査による統計的数値であり, 症例の詳細については報告されていない。

そこで今回, 家族内発症例の頻度, およびその臨床像や重症度の特徴を検索することにより, ベーチェット病

の発症に関与する要因を追求することを目的として, この調査を行った。

II 対象および方法

北海道大学医学部附属病院眼科ぶどう膜炎外来において, 1967~1992年までの26年間にベーチェット病と診断された564例の本病患者のうち, 家系内に2人以上の本病発症がみられた9家系, 18症例を対象とし, 患者の臨床像と家族歴とを調査するとともに, 協力の得られた家系においてはHLA抗原の検索を行った。HLAタイピングの方法は, HLA-A, B, C抗原についてはNIH標準法により, HLA-DR抗原についてはnylon-wool column法によりBリンパ球を分離し, microlym-

別刷請求先: 060 北海道札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部眼科学教室 西浦 桂子
(平成5年10月25日受付, 平成6年1月20日改訂受理)

Reprint requests to: Keiko Nishiura, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine, Kita-15, Nishi-7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan

(Received October 25, 1993 and accepted in revised form January 20, 1994)

phocytotoxicity 法によって行った。なお、ペーチェット病の診断は厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班の診断基準に従った¹⁶⁾。

III 結果

1. 家族内発症例の家系調査

9家系18症例（男性14例、女性4例）の内訳は、同胞例が一番多く、4家系8例であった。このうち2家系は兄と弟、他の2家系は姉と弟であった。次いで親子例が2家系4例にみられ、1家系は母と息子、もう1家系は父と息子であった。その他、祖父と孫、従兄弟例、夫婦例がそれぞれ1家系2例ずつ認められた(表1)。今回の検索では1家系に3人以上の発症はみられなかった。

表1 ペーチェット病の家族内発症例
(男性14例、女性4例)

同胞例	8例	
兄弟		4例
姉弟		4例
親子例	4例	
母息子		2例
父息子		2例
その他	6例	
祖父孫		2例
従兄弟		2例
夫婦		2例

2. HLA 抗原の検索

家系1～9までの家系図と、検索し得た患者のHLA抗原を図1に示した。家系1と4は兄と弟の同胞例であ

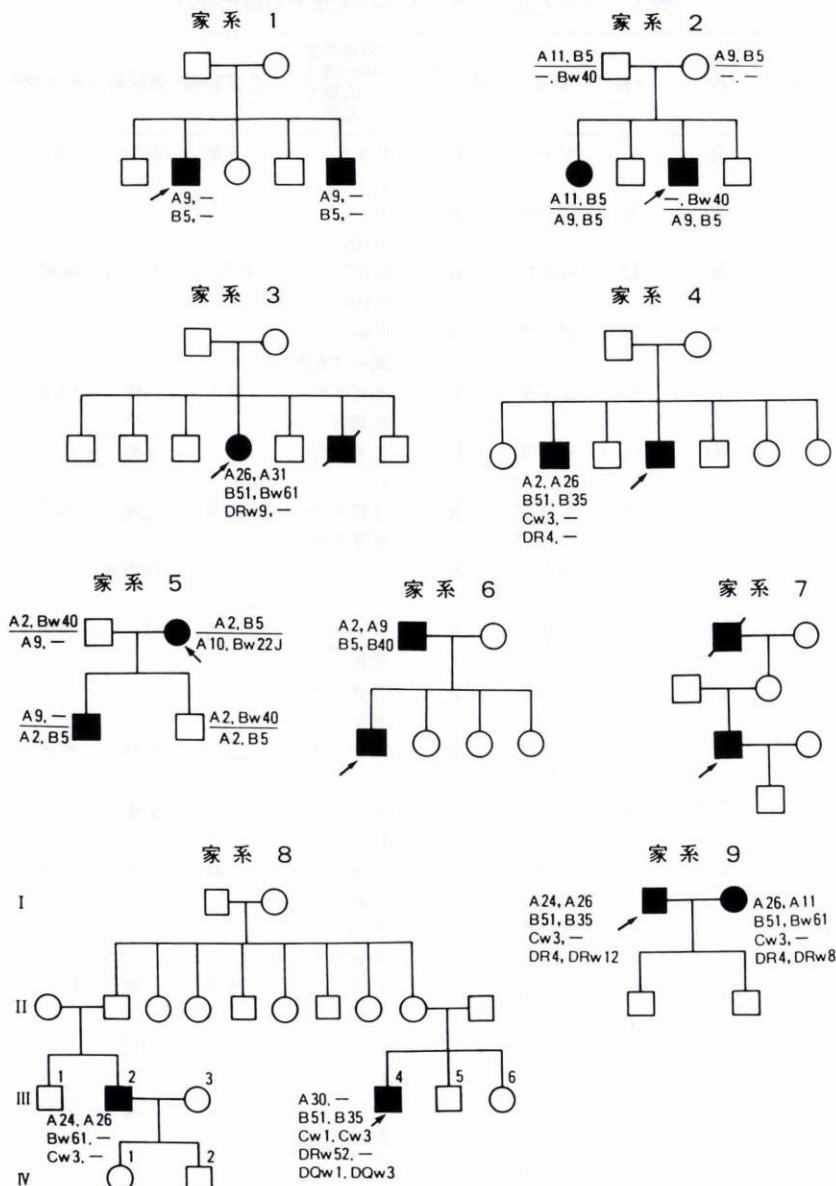


図1 家族内発症例の家系図。

白四角：男性，白丸：女性，黒四角：ペーチェット病，■：死亡，ノは発端者を表す。家系2および5はHLA遺伝子型を示し，家系1，3，4，6，8および9はHLA表現型を示す。

り、家系1ではHLA抗原は全く共通で、いずれもB5を有していた。家系4の兄もHLA-B51陽性、弟は神経ペーチェット病で他院入院中であり、HLA抗原の検索は行われていない。

家系2および3は姉と弟の同胞例で、家系2ではHLA-B5は姉と弟のみならず、ペーチェット病を発症していない両親においても陽性であった。また、姉と弟はHLA-A9B5という半数型(haplotype)を共有しており、これは母から遺伝されていた。家系3では、姉はHLA-B51は陽性であったが、弟は神経ペーチェット病で死亡しており、HLA抗原の検索はできなかった。

家系5は母と息子の親子例で、HLA-B5は母と息子の他、ペーチェット病を発症していない弟においても陽性であった。三者ともHLA-B5を含むhaploidenticalで

あり、これも母から息子へ遺伝されていた。

家系6は父と息子の親子例で、父はHLA-B5陽性であったが、息子は遠隔地居住のため検索できていない。

家系7は祖父と孫の例、家系8は従兄弟例である。

家系8ではIII-4の患者がHLA-B51陽性であった。

家系9は夫婦例で、夫婦ともにHLA-B51陽性であった。

3. 臨床症状

臨床症状のまとめを表2に示す。

家族内発症例の病型分類では、18例中13例(72%)が完全型であった(表3)。女性は症例数が少ないが、全例が完全型であり、また、同胞例は家系4の1例を除く全例が完全型であった。ただし、家系4の弟は発症後4~5年しか経過しておらず、今後、皮膚症状が出現して完全

表2 ペーチェット病の家族内発症例の臨床症状

症例	性	年齢	病型	眼病型 (R, I)	最終受診 時の視力 (右眼 左眼)	発症間隔	発症時の居住歴*
家系1	兄	45	完全型	R	1.5 1.5	3年	石山 同居
	弟	37	完全型	R	0.8 0.02		
2	姉	42	完全型	R	0.05 0.06	6か月	苫小牧 同居
	弟	37	完全型	I	0.6		
3	姉	55	完全型	R	眼前手動弁 光覚不弁 光覚弁	9年	夕張 別居
	弟	(死亡)	完全型	R	光覚不弁 1.0		
4	兄	58	完全型	R	光覚不弁 光覚不弁	10年	札幌 別居
	弟	48	不全型	R	1.2 1.2		
5	母	55	完全型	R	1.0 指数弁	同時	旭川 同居
	息子	33	完全型	R	光覚不弁 光覚弁		
6	父	62	不全型	R	光覚不弁 光覚弁	22年	札幌 別居
	息子	40	不全型	R	0.2 1.2		
7	祖父	(死亡)	完全型	R	光覚不弁 光覚不弁	不詳	不詳 別居
	孫	38	完全型	R	0.06 光覚不弁		
8	従兄弟	44	不全型	R	0.15 0.2	4年	札幌 別居
	従兄弟	30	不全型	R	1.5 1.5		
9	夫	56	完全型	R	0.8 0.9	18年	北見 同居
	妻	54	完全型	I	1.0 1.0		

* 2主症状の出現を発症とし、1家系内で両者とも発症した時点での同居の有無と居住歴を示した。

R: 網膜ぶどう膜炎型, I: 虹彩毛様体炎型

表3 ベーチェット病の病型分類

病型	男	女	計
完全型	9(64%)	4(100%)	13(72%)
不全型	5(36%)	0	5(28%)
計	14(100%)	4(100%)	18(100%)

表4 ベーチェット病の4主症状の出現頻度

4主症状	男(14例)	女(4例)	計(18例)
眼症状	14(100%)	4(100%)	18(100%)
口内アフタ	14(100%)	4(100%)	18(100%)
皮膚症状	13(92.9%)	4(100%)	17(94.4%)
外陰部潰瘍	10(71.4%)	4(100%)	14(77.8%)

型に移行する可能性は否定できない。また、家系4を除き家系内ではすべて同じ病型を呈していた。家系6および8は外陰部潰瘍を欠く不全型で、欠損する主症状が家系内で同じであった(表2)。

4主症状のうち眼症状、口内アフタは全例に認められ、皮膚症状は18例中17例(94%)に、また、外陰部潰瘍は18例中14例(78%)に認められた(表4)。

眼症状は、18例中16例(89%)が網膜ぶどう膜炎型であり、虹彩毛様体炎型の2例(11%)に比べ、圧倒的に多かった。

同じ網膜ぶどう膜炎型を呈した家系内でも、家系1および4のように患者の一方が眼発作を繰り返し視力が悪いのに、他方は発作の回数も少なく、あっても軽い虹彩炎や網膜出血で視力が良い場合、また、家系3、5、6および7のように、両者とも前房蓄膿を伴う強い眼発作を繰り返し、続発緑内障のために視力が悪い場合などがあり、同じ家系内でも同じ経過をとるというわけではなかった。

2主症状の出現をベーチェット病の発症とすると、家系内のどちらかが本病を発症した時点で同居していたのは家系1、2、5および9の4家系で、このうち家系1、2および5はお互いの年齢差から考えると発症間隔も短く、家系1および2では主症状の出現パターンもよく似ていた(表2)。しかし、生活習慣、嗜好、食生活などには特徴はみられなかった。

家系1の兄および家系7の祖父は血管ベーチェット病であり、家系3および4の弟は神経ベーチェット病であった。家系7の祖父は血管ベーチェット病により、家系3の弟は神経ベーチェット病により死亡していた。

IV 考 按

ベーチェット病の家族内発症例では同胞例が最も多く、9家系中4家系(44%)と約半数を占めていたが、親子例は9家系中2家系(22%)と同胞例に比べて少なかった。これは、同胞例では遺伝因子が全く同一である可能性があるが、親子例では半数型(haplotype)しか同

表5 ヒト白血球抗原(HLA)-B5(B51)とベーチェット病

	正常対照群 (n=553)	孤発例 (n=55)	家族内発症例 (n=13)
HLA-B5(B51)	210(38%) ^{a,b}	38(69%) ^a	12(92%) ^b

a : p<0.00001, RR=3.7
b : p<0.005, RR=19.6

一になり得ないためと考えられる。今回の検索でも、家系1の同胞例ではHLA identicalであり、家系2の同胞例、家系5の親子例ではHLA-B5を含むhaploidenticalであった。

家系9は今回の検索で唯一認められた夫婦例である。夫婦例としての報告は、現在まで国内外を問わず1例も見出されていないため¹¹⁾¹⁹⁾、貴重な症例と思われる。この夫婦例では、両者ともHLA-B51が陽性であった。結婚前から夫は口内アフタ、妻は皮膚症状、眼症状の出現があり、結婚後14年を経て両者とも4主症状がそろっている。

しかし、本病では夫婦例がごく稀であることから、各種微生物感染、環境汚染、飲食物や嗜好品の習慣などの外的因子のみでは本病を発症するには至らず、これらに加えて内的因子としての遺伝的要因もまた重要であることが示唆された。

家族内発症例でのHLA-B5(B51)の頻度を、以前北海道大学眼科で調査した孤発例と比較すると¹⁷⁾、表5に示すごとく、孤発例ではHLA-B5(B51)が69%であるのに対し、家族内発症例では92%と高頻度に出現していた(p<0.005)。

以上のことから、少なくとも家族内発症例では同居による共通した環境要因の役割よりも、遺伝的要因の方が発症機構にはより深く関与しているように思われた。家系8の同居したことの無い従兄弟例で本病を発症していることや、別居後に発症した家系が5家系と多かったことなどからも遺伝的要因の重要性が示唆される。

家族内発症例の病型分類では72%が完全型であった。北海道大学眼科における孤発例の統計では¹⁸⁾、完全型38.7%、不全型61.3%と不全型が多かったのに比べ、家族内発症例では完全型の方が圧倒的に多く、特に女性は全例が完全型であった。これは女性患者全例に眼症状が出現していたためである。

家族内発症例の4主症状の出現頻度を同様に孤発例と比較すると¹⁸⁾、やはり、女性で眼症状の出現率の高いことがわかる(孤発例での女性の眼症状の出現率は60.5%)。また、家族内発症例の眼症状は、1例を除き全例が両眼性で、男性1例、女性1例のみが虹彩毛様体炎型である他は全例が網膜ぶどう膜炎型を呈し、視力予後の悪いものが多かった。このことから、家族内発症例の眼症状は、全体的に重症例が多く、特に女性では眼症状の出現頻度

も高い上、網膜ぶどう膜炎型を呈し、視力予後が悪いことが明らかとなった。

ペーチェット病の家族内発症例は頻度の高いものではないが、ひとたび発症すれば孤発例よりは視力予後不良な両眼性の網膜ぶどう膜炎を生じる恐れが大きいことは、HLA-B5またはB51陽性の患者家族の本病発症に関して、十分注意が必要であることを示唆するものである。

なお、本研究の一部には厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班、および秋山記念生命科学振興財団の補助を受けた。

文 献

- 1) Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M: HL-A and Behçet's disease. *Lancet* 2: 1383-1384, 1973.
- 2) 大野重昭: Behçet病における組織適合抗原 HL-Aの研究. *日眼会誌* 78: 1158-1163, 1974.
- 3) Ohno S, Nakayama E, Sugiura S, Itakura K, Aoki K, Aizawa M: Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 80: 636-641, 1975.
- 4) 大野重昭: ペーチェット病とHLA. *日本臨床* 42: 397-404, 1984.
- 5) 大野重昭, 市石 昭, 粟田桂子, 松田英彦: ペーチェット病患者家族におけるHLAの研究. *日眼会誌* 93: 215-217, 1989.
- 6) Berman L, Trappler B, Jenkins T: Behçet's syndrome: A family study and the elucidation of a genetic role. *Ann Rheum Dis* 38: 118-121, 1979.
- 7) Fowler TJ, Humpston DJ, Nussey AM, Michael S: Behçet's syndrome with neurological manifestations in two sisters. *Br Med J* 2: 473-474, 1968.
- 8) Goolamali SK, Comaish JS, Hassanyeh F, Stephens A: Familial Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 95: 637-642, 1976.
- 9) Berlin C: Behçet's disease as multiple symptom complex. *Arch Dermatol* 82: 127-133, 1960.
- 10) Chamberlain MA: A family study of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 37: 459-465, 1978.
- 11) 高野元昭: Behçet病の家族内発生. *皮膚臨床* 14: 806-815, 1972.
- 12) 清水 保, 稲葉午朗, 橋本喬史: Behçet病. *内科* 33: 278-283, 1974.
- 13) Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, Sugiura S: Familial Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 22: 72-75, 1978.
- 14) 青木功喜, 勝保 寛, 二神種忠, 佐竹幸雄: ペーチェット病の家族例. *臨眼* 26: 5-6, 1972.
- 15) Yamamoto S, Toyokawa H, Matsubara J, Yanai H, Inaba Y, Nakae K, et al: A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 18: 282-290, 1974.
- 16) 水島 裕, 稲葉午朗, 三村康男, 大野重昭, 松田隆秀: 1987年度診断基準と治療の手びき. *最新医学* 43: 382-391, 1988.
- 17) 大野重昭: ペーチェット病の眼科的および免疫遺伝学的研究. *難病の発症機構*. 49-57, 1981.
- 18) 樋口真琴, 大野重昭, 小阪 貴, 近藤洋子, 松田英彦: 北大における最近のペーチェット病の動向. *眼科* 26: 267-270, 1984.
- 19) 清水 保, 田中一郎: Behçet病の疫学と実態. *最新医学* 26: 451-457, 1970.