

ベーチェット病の成因研究最前線



Medical
Scope

横浜市立大学大学院医学研究科眼科学

竹内 正樹 Masaki Takeuchi

水木 信久 Nobuhisa Mizuki (主任教授)

● ABSTRACT ●

ベーチェット病は原因不明の全身性炎症疾患であり、遺伝的素因を有する個体に何らかの環境要因が関与することにより発症すると考えられている。最も強固な遺伝要因が $HLA-B*51$ であることから、MHCクラスIを中心とする獲得免疫異常が注目されてきた。一方、臨床では発作性にみられる好中球優位の炎症など自己炎症疾患としての側面も併せ持つ。それを裏付けるように、自然免疫に関わる感受性遺伝子も数多く同定されており、さまざまな免疫系が複雑に絡まり病態を構築していることが明らかとなった。また、環境要因として病原体の存在が考えられているが、生体防御や口腔・腸管細菌叢に関する知見も得られてきており環境要因の解明も期待される。

はじめに

ベーチェット病は発作と寛解を繰り返す全身性炎症疾患である。炎症は諸臓器に及び、口内炎、ぶどう膜炎、皮膚病変、陰部潰瘍を主症状とし、関節炎、消化器病変、血管炎、精巣上体炎、中枢神経病変を副症状とする¹⁾。ベーチェット病は1972年に当時の厚生省(現：厚生労働省)により指定された特定疾患であり、今日の登録患者数はおよそ20,000人である。ベーチェット病の病態はいまだ不明であるが、発症には遺伝素因をもった患者に病原体などの何らかの環境要因が関与していると考えられている。

自己免疫と自己炎症

自己免疫疾患では、一般的に獲得免疫の異常により外来抗原との交差反応によって宿主の正常な細胞や組織を抗原と認識することによって起こる。ベーチェット病では環境要因として病原体に関連した外来抗原の存在が示唆されていることや、最も強固な遺伝要因である $HLA-B*51$ をはじめとする主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)の疾患感受性が知られており、獲得免疫の異常が病態の中心であると推測される。しかし、これまでにベーチェット病の疾患特異的自己抗体についてはいくつかの報告がみられる

のみであり、特定には至っていない。一方、臨床面では、発作性炎症のエピソードや、好中球優位の炎症など自己炎症疾患の側面も多数みられ、ベーチェット病の病態には自己免疫と自己炎症の双方が共生していることがわかる(表1)。自己炎症疾患の中でも家族性地中海熱(familial Mediterranean fever : FMF)は、臨床像のみならず、好発地域やコルヒチンの有効性も含めてベーチェット病と共通点が多い。またFMFの重症型にみられる $MEFV$ のp.Met694Val変異はベーチェット病にも疾患感受性を示す²⁾。

環境要因と遺伝要因

ベーチェット病は北緯30度から45度にかけて地中海沿岸から、中東、中央アジア、東アジアの地域で好発し、その地理的な特徴からシルクロード病とも称される。ハワイとブラジルには百万人を超える日系人が日本から移住したが、日本人と遺伝背景を共有する彼らにはベーチェット病がほとんど発症しない。ベーチェット病の好発国であるトルコ人においても、ドイツ在住のトルコ系ドイツ人ではトルコ人よりも低いベーチェット病有病率が報告されている^{3) 4)}。このように居住地域によつての同一人種の有病率が異なることから、ベーチェット病の発症に環境要因が関与している根拠となる³⁾。

一方、ベーチェット病の家族内集積は日本人では2～