

— 綜 説 —

ベーチェット病の免疫病態

岳野 光洋

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科分野

Immunopathology of Behçet's Disease

Mitsuhiro Takeno

Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder with recurrent oral aphthosis, skin lesions, uveitis, and genital ulcers as its main manifestations. More serious involvement of the central nervous system (CNS), gastrointestinal tract, and large vessels is observed in some patients. Because of the diverse clinical manifestations, diagnosis is made on the basis of symptoms. Therapeutic approach is determined according to the disease phenotype, and anti-TNF α mAb therapy is available for serious subtypes of BD in patients with ocular, CNS, gastrointestinal tract, and large vascular involvement. This therapy is ineffective in some patients, but it generally improves prognosis greatly and has proved effective in cases of organ involvement. Both genetic and environmental factors have been shown to contribute to the immunopathology of BD, and whether BD is an autoimmune disease or an autoinflammatory disorder is a subject of debate. In the 1990s, we and others showed that 60/65 kD heat shock protein (HSP) T cells play a pathological role in mediating cross-immune reactions between microbial pathogens and hosts, although no disease specific antibodies have been ever identified. On the other hand, its clinical features, responsiveness to colchicine, and increased levels of proinflammatory cytokines rather suggest that BD is an autoinflammatory disorder. A recent genome-wide association study (GWAS) and subsequent studies have shown that BD is associated with *IL10*, *IL23R/IL12RB2*, *ERAP1*, *CCR1*, *STAT4*, *KLRC4*, *TLR4*, *NOD2*, *MEFV* in addition to HLA-B*51, suggesting that both innate and acquired immune systems are involved in the development of BD. *IL10*, *CCR1* and *KLRC4* suggest the involvement of macrophages and NK cells, while *IL23R/IL12RB2* and *STAT4* indicate that Th1/Th17 cells play pathological roles. *TLR4* and *NOD2* indirectly suggest that microbial organisms are environmental factors. Moreover, epistasis between HLA-B*51 and risk allele of *ERAP1* suggest the contribution of an antigen-specific CD8+ T cell response to the disease. Elucidation of the immunopathology of BP would lead to new therapeutic targets.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 15-25)

Key words: Behçet's disease, HLA-B51, autoimmune disease, autoinflammatory disease, anti-TNF α mAb

Correspondence to Mitsuhiro Takeno, Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: m-takeno@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

ベーチェット病 (BD) は、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を反復しつつ慢性に経過する炎症性疾患で、一部の患者には腸管、血管、神経など、難治性の臓器病変も生じる¹²。経過を通じて出現した症状の組み合わせにより診断され、その臨床的病型は多様である。治療は病型およびその重症度を鑑み、選択される。近年、抗 TNF α 抗体治療が導入され、BD 眼病変の予後は大幅に改善した。また、腸管、血管、神経などの臓器病変にもその適応が拡大し、治療効果が期待されている。

原因はいまだ不明で、HLA-B*51 をはじめとした遺伝素因に何らかの環境因子が加わり、発症に至ると考えられる。その病態の中核は免疫異常であるが、臨床像、免疫異常、さらには近年の遺伝解析から自己免疫と自己炎症の双方の側面が寄与していると考えられる。本稿では BD の臨床像を概説し、これまでの病態に関する知見を紹介したい。

I. 臨床

1. 疫学

日本から地中海沿岸にかけて、かつてのシルクロード沿いに多く、本邦では平成 25 年度特定疾患医療受給者は 19,147 人 (人口 10 万人対 15 例) である。北海道 (人口 10 万人対 23.4)、青森 (22.7) で高く、最少は沖縄 (9.5) である。発症のピークは 30 歳代にあり、男女比はほぼ 1:1 だが、重症病型は男性、特に若年発症者に多い。かつては続発性ぶどう膜炎の原因疾患の首位であったが、近年減少し、サルコイドーシス、原田氏病に次ぐものとなった。発症年齢の上昇、不全型の増加、皮膚粘膜病変を主体とした女性患者の増加が近年の傾向である。

2. 臨床症状と診断

BD では多彩な症状がいろいろな組み合わせで出現する。口腔内アフタはほぼ必発であるが、それぞれの症状の頻度は国際間で若干の相違があり、本邦では腸管型が多く、血管型が少ない傾向にある (表 1)^{1,3,4}。疾患特異的な検査所見がないため、経過中に出現する症状の組み合わせにより診断される。通常、再発性口腔内アフタが先行し、ほかの主症状が出現して診断に至るのが典型的な経過であり、その後、一部に臓器病

変が発症する (図 1)^{3,4}。厚生労働省診断基準では頻度の高い 4 つを主症状、5 つを副症状として、その組み合わせで病型が決定される。臨床的実用性が高いが (表 2)、一部の症例は国際診断基準を満たさない (表 3)^{5,6}。特に、腸管型でその解離が大きい傾向にある。また、厚労省診断基準にも示されるよう、症状が多彩であるがゆえに多くの鑑別診断がある (表 2)。

3. 治療

BD の治療は一律ではなく、病型および重症度に応じた治療が必要である。ヨーロッパリウマチ学会 (European League against Rheumatism: EULAR) の診療推奨 (表 4) は各病変に応じた 9 項目の指針を示している⁷。日本の実情とも若干違いがあるため、厚生労働省ベーチェット病研究班では病型別の診療指針を作成または作成中で、インターネットでアクセスできるので、是非参考にしていきたい⁸⁻¹¹。

これまでの治療はコルヒチン、ステロイド、免疫抑制薬、特にシクロスポリンが中心であった。2007 年に難治性ブドウ膜炎に対するインフリキシマブ、2013 年には腸管型に対するアダリムマブ、2015 年腸管型、神経型、血管型に対するインフリキシマブに保険適応になり、すべての難治性病態に抗 TNF α 抗体治療が可能になった。

インフリキシマブは眼発作を強く抑制し、市販後調査における有効率は 90% 近い。長期成績は今後蓄積されるが、視力予後が大幅に改善していることは間違いない。しかし、その効果は濃度依存性で、抗薬剤抗体出現に伴う効果減弱が見られる。投与間隔の短縮や増量による対応とともに併用免疫抑制薬の工夫などが必要と思われる。一方、特殊型に対しては、腸管型以外の使用経験は少数例にとどまり、今後、症例を蓄積し、適応を明確することが課題である。

II. 免疫病態

1. 臨床面からみる自己免疫と自己炎症

BD は遺伝素因に何らかの環境因子が加わり、免疫が活性化され、病態が形成される。以前は自己免疫という考えが有力であったが、1999 年 Kastner DL らが tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の遺伝変異を同定して、自己炎症性疾患の概念が提唱されて以来¹²、BD と自己炎症性症候群の臨床的類似性が指摘されるようになった (表 5)¹³。自己炎症性症候群では眼病変、関節炎、皮膚病変など BD と類似した症状が発作性あるいは周期

表1 Frequency of clinical manifestations in patients with Behçet's disease

Author	Year	Country	Patient Number	percentage of patients									
				OA	GU	Eye	Skin	Pathergy	Arthritis	Epididymitis	GI	CNS	Vascular
BDRC	1972	Japan	2031	96	72	67	83	75	54	6	25	13	7
Nakae	1991	Japan	3316	98	73	69	87	44	57	6	16	11	9
Ideguchi	2010	Japan	412	100	73	65	88	NA	48	6	10	13	8
Zouboulis	1996	Germany	130	98	79	48	73	53	59	32	NA	NA	NA
Dilsen	1993	Turkey	496	100	77	47	78	NA	47	NA	5	8	38
Azizerli	2003	Tueky	101	100	70	28	(40*, 37**)	69	32	NA	NA	NA	NA
Krause	2007	Israel	112	100	68	53	41	44	70	NA	NA	12	18
Assaad-Khalil	1997	Egypt	274	92	76	76	39	58	50	NA	NA	NA	NA
Kim	1988	Korea	410	99	82	40	73	NA	31	NA	10	12	2

OA: oral aphthosis, GU: genital Ulcer, GI: gastrointestinal tract, CNS: cetral nervous system, BDRC: Behçet's Disease Research Committee

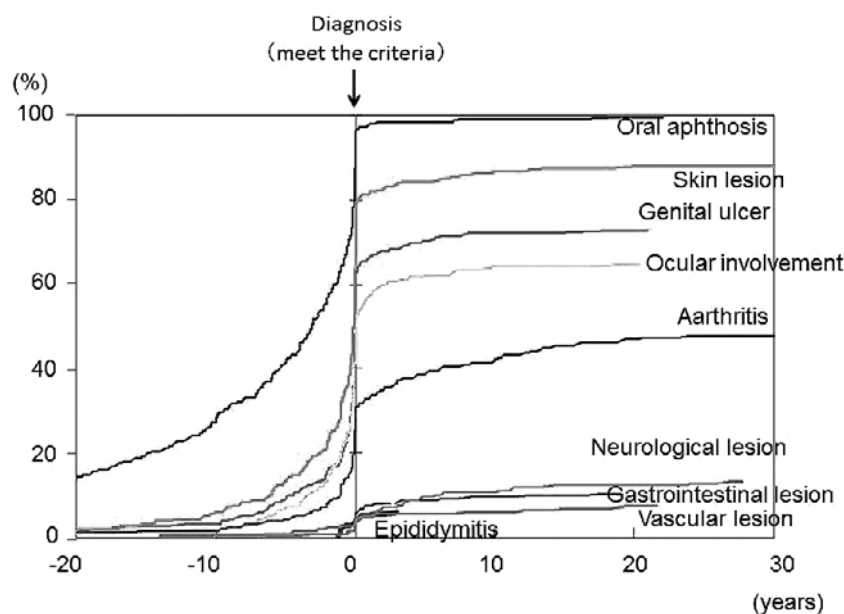


図1 Evolution of clinical manifestations in patients with Behçet's disease
Diagnosis is made at point "0". Negative and positive value indicates before and after the diagnosis

性に出現している。表5で唯一、非遺伝性疾患である PFPAP (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) 症候群は周期性発熱とともに口腔内病変が主症状であり、好発年齢を除くと、BD との臨床的類似性が高く、BD 患者の一部は幼少期に PFPAP 症候群の診断基準を満たすという¹⁴。また、イタリアから成人発症 PFPAP 症候群も報告されている¹⁵。

BD の臨床的特徴について全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) をはじめとした膠原病や自己炎症症候群と比較してみると、双方の要素があることがわかる (表6)¹³。自己炎症症候群

が一つの責任遺伝子により発症が規定されるのに対し、HLA を含めた複数の遺伝素因が疾患感受性に関わる点では膠原病に類似している。性別では、膠原病が女性優位であるのに対し、BD の男女比はほぼ1:1で、むしろ眼病変、血管病変、神経病変などの重症例は男性に多い。先述したよう症状、特に主症状の出現パターンは自己炎症性症候群に類似するが、特殊型の臓器障害は増悪・寛解の間隔が長く、むしろ膠原病と類似する。しかしながら、疾患特異的抗体を欠く点、臓器特異的自己免疫疾患との合併が少ないことは膠原病との大きな相違点である。さらに、BD 病変部の好中球浸潤は膠原病では決して典型的な病理像ではな

表2 Diagnostic Criteria for Behçet's disease by Behçet's Disease Research Committee, Ministry Health, Welfare, and Labour, Japan (2015 revision)

1 主要項目

(1) 主症状

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

② 皮膚症状

(a) 結節性紅斑様皮疹

(b) 皮下の血栓性静脈炎

(c) 毛嚢炎様皮疹, 瘡瘍様皮疹

参考所見: 皮膚の被刺激性亢進

③ 眼症状

(a) 虹彩毛様体炎

(b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)

(c) 以下の所見があれば (a) (b) に準じる

(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆

④ 外陰部潰瘍

(2) 副症状

① 変形や硬直を伴わない関節炎

② 副睾丸炎

③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④ 血管病変

⑤ 中等度以上の中枢神経病変

(3) 病型診断の基準

① 完全型: 経過中に (1) 主症状のうち 4 項目が出現したもの

② 不全型:

(a) 経過中に (1) 主症状のうち 3 項目, あるいは (1) 主症状のうち 2 項目と (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

(b) 経過中に定型的眼症状とその他の (1) 主症状のうち 1 項目, あるいは (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

③ 疑い: 主症状の一部が出現するが, 不全型の条件を満たさないもの, 及び定型な副症状が反復あるいは増悪するもの

④ 特殊型: 完全型又は不全型の基準を満たし, 下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し, 以下のように分類する.

(a) 腸管 (型) ベーチェット病—内視鏡で病変 (部位を含む) を確認する.

(b) 血管 (型) ベーチェット病—動脈瘤, 動脈閉塞, 深部静脈血栓症, 肺塞栓のいずれかを確認する.

(c) 神経 (型) ベーチェット病—髄膜炎, 脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と, 体幹失調, 精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する.

2 検査所見

参考となる検査所見 (必須ではない)

(1) 皮膚の針反応の陰・陽性: 20 ~ 22 G の比較的太い注射針を用いること

(2) 炎症反応

赤沈値の亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢血白血球数の増加, 補体価の上昇

(3) HLA-B51 の陽性 (約 60%), A26 (約 30%).

(4) 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では中隔性脂肪組織炎で浸潤細胞は多核白血球と単核球の浸潤による. 初期に多核球が多いが, 単核球の浸潤が中心で, いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる. 全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので, その有無をみる.

(5) 神経型の診断においては髄液検査における細胞増多, IL-6 増加, MRI の画像所見 (フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像) を参考とする.

3 参考事項

(1) 主症状, 副症状とも, 非典型例は取り上げない.

(2) 皮膚症状の (a) (b) (c) はいずれでも多発すれば 1 項目でもよく, 眼症状も (a) (b) どちらでもよい.

(3) 眼症状について

虹彩毛様体炎, 網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆は主症状として取り上げてよいが, 病変の由来が不確実であれば参考所見とする.

表2 (つづき)

(4) 副症状について
副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない(鑑別診断の項参照)。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。

(5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 γ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むし膠原病などを疑う。

(6) 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜, 皮膚, 眼を侵す疾患
多型滲出性紅斑, 急性薬物中毒, Reiter 病

(b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患
口腔粘膜症状: 慢性再発性アフタ症, Lipschutz 陰部潰瘍
皮膚症状: 化膿性毛囊炎, 尋常性痤瘡, 結節性紅斑, 遊走性血栓性静脈炎, 単発性血栓性静脈炎, Sweet 病
眼症状: サルコイドーシス, 細菌性および真菌性眼内炎, 急性網膜壊死, サイトメガロウイルス網膜炎, HTLV-1 関連ぶどう膜炎, トキソプラズマ網膜炎, 結核性ぶどう膜炎, 梅毒性ぶどう膜炎, ヘルペス性虹彩炎, 糖尿病虹彩炎, HLA-B27 関連ぶどう膜炎, 仮面症候群

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患
口腔粘膜症状: ヘルペス口唇・口内炎(単純ヘルペスウイルス1型感染症)
外陰部潰瘍: 単純ヘルペスウイルス2型感染症
結節性紅斑様皮疹: 結節性紅斑, パザン硬結性紅斑, サルコイドーシス, Sweet 病
関節炎症状: 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 強皮症などの膠原病, 痛風, 乾癬性関節症
消化器症状: 急性虫垂炎, 感染性腸炎, クロウン病, 薬剤性腸炎, 腸結核
副睾丸炎: 結核
血管系症状: 高動脈炎, Buerger 病, 動脈硬化性動脈瘤
中枢神経症状: 感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎, 全身性エリテマトーデス, 脳・脊髄の腫瘍, 血管障害, 梅毒, 多発性硬化症, 精神疾患, サルコイドーシス

表3 Comparison of BDRC criteria with two sets of International criteria

	BDRC	ISG	ITR-ICBD
Oral aphthosis	Major	Must	2
Skin lesion	Major	○	1
Ocular lesion	Major	○	2
Genital Ulcer	Major	○	2
Arthritis	Minor		
Epididymitis	Minor		
Gastrointestine	Minor		
Large Vessel	Minor		1
CNS	Minor		1
Pathergy test	Reference	○	1*
HLA-B51, A26	Reference		

BDRC: Behçet's Disease Research Committee, Ministry Health, Welfare, and Labour, Japan. See details in Table 2.

ISG: International Study Group for Behçet's Disease. Diagnosis of BD is made in a patient having two or more symptoms besides recurrent oral aphthosis as an essential symptom.

ITR-ICBD: *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease*. Diagnosis of BD is made in a patient having more than 4 score.

い。これらの点は膠原病と比較すると、獲得免疫系より自然免疫系の活性化が病態により強く寄与している

ことを示している。

2. BDにおける外因と免疫応答

多くの場合、病原微生物の自己免疫疾患の病態への関与は、病原体への免疫応答が宿主抗原との交差反応による自己免疫応答を惹起するという図式により説明されてきた。BDにおいては1990年代には病原微生物にユビキタスに存在する65 kDa熱ショック蛋白(heat shock protein: HSP65)が疾患関連抗原として注目された。この蛋白は哺乳類のHSP60として構造が保存され、免疫原性が強い。BD患者リンパ球がヒトHSP60ペプチド断片に過剰反応することが英国から報告されると¹⁶、日本、トルコで追試された^{17,18}。これらの報告をもとに、特定の微生物ではなく、細菌HSP65に対する免疫反応が宿主HSP60に対する自己免疫応答を惹起し、Th1型サイトカインが炎症病態を形成するという仮説に至った。当時はTh17の提唱前で、その成績は示されていない。

その後、自然免疫におけるtoll-like receptor (TLR)をはじめとしたpathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs)の認識機構が解明されると、BD病態においてもその関与が検討された。筆者らは特にHSP60がリガンドとなりうるTLR2, TLR4に着目

表4 Therapeutic Recommendations by EULAR

	COL	CS	AZA	CPA	MTX	CsA	IFX/ADA	IFN- α	SSZ
Uveitis		○	◎						
Refractory uveitis						◎	○	◎	
Mucocutaneous lesion	○	topical	○				○	○	
Arthritis	◎		○				○	○	
Large vascular lesion		○	○	○		○			
Intestinal lesion		○	○				○		○
CNS lesion		○	○	○	○	○	○		

◎: recommendation with evidence, ○: recommendation, X: contraindication

COL: colchicine, CS: corticosteroid, AZA: azathioprine, CPA: cyclophosphamide, NTX: methotrexate, CsA: cyclosporine A, IFX: infliximab, ADA: adalimumab, IFN- α : interferon- α , SSZ: Salazosulfapyridine

し、BD患者末梢血単核細胞におけるTLR4 mRNAの過剰発現を見出したほか¹⁹、表6のようにBD患者末梢血白血球、病変局所でのTLRファミリーの発現亢進が報告された²⁰⁻²⁵。また、活動性眼病変を有する患者末梢血単球ではTLR2のリガンドであるペプチドグリカン、TLR4のリポポリサッカライド刺激に対するIL-1 β 産生の亢進が観察されている²⁵。これらの所見はPAMPsのBD病態への寄与が示唆している。後述する遺伝解析でもこれらの自然免疫機能分子が疾患感受性遺伝子に同定されており、この経路を介した免疫系の賦活がBDの病態に寄与することを支持している²⁶。

ここ数年、腸内細菌をはじめとした細菌叢が宿主の免疫および代謝系を修飾し、種々の疾患の病態に寄与することが注目されている。BDでもmicrobiomeの異常が報告されている²⁷。こうした最近の知見は、決してかつて仮定された病原微生物の自己免疫への関与を否定するものではないが、より多様な形で宿主免疫応答を修飾していると考えらるべきであろう。

3. 遺伝素因の解析

遺伝素因が重要といっても、日常臨床でBD患者家族内発症に遭遇することはさほど多くないが、トルコの検討では λ_s は11.4~52.5と報告され、BD発症における遺伝素因の重要性を支持している²⁸。しかし、日本人の場合、最も強い遺伝素因であるHLA-B*51でもBDの発症は、その保有者1,500~2,000程度に1人にすぎない。2010年、日本およびトルコ-米国のグループが報告したGWASをブレイクスルーとして^{29,30}、imputation法やdeep sequencing法によりIL10, IL23R/IL12RB2, ERAP1, CCR1, STAT4, KLRC4, TLR4, NOD2, MEFVなどHLA以外の疾患感受性遺伝子が次々と同定された^{26,31}。そのほとんどが免疫機能分子をコードしているが、獲得免疫系にも自然免疫系にも

広く分布していることがわかる(図2)。すなわち、これらの遺伝子解析は先行した臨床的観察や免疫病態解析に基づく自己免疫および自己炎症の関与をより科学的に証明したと言える。

HLA-B*51の病因的意義は不明であるが、特定の(自己)抗原ペプチドの抗原提示し、BD特異的な免疫応答を惹起する可能性が考えられる。例えば、YasuokらはMICAの膜貫通部ペプチド特異的HLA-B*51拘束性CD8+T細胞の病因的意義を論じている³²。近年同定された疾患感受性遺伝子でこの抗原提示に関連するのはERAP1(endoreticulum aminopeptidase 1)をコードするERAP1である³¹。これはMHC上に提示される抗原ペプチドをトリミングする酵素で、そのリスクアレルはHLA-B*51陽性者のみ有意性が検出される。この遺伝子相互作用はエピスタシスといわれる。このリスクアレルはHLA-B*51上に結合するpeptidomeのレパートアを規定し、疾患に関連する抗原特異的T細胞反応を起りやすい状況にしている可能性がある。興味深いことに、強直性脊椎炎のHLA-B*27、乾癬のHLA-C*06はBDのERAP1保護的アレルとエピスタシスを示している。したがって、これらMHCクラスI分子疾患に共通した機序が介在し、自己免疫反応を惹起する基盤が形成されているものと想定される。

HLA-B*51以外にもHLA-A*26, B*15, B*27, B*57が感受性アレルとして、A*3, B*49は保護的アレルとして同定されている³³。これらの構造解析から疾患関連抗原をさらに絞り込むことが試みられている。さらに、KLRC4が疾患感受性遺伝子であることから、HLAクラスI分子によるNK細胞機能の制御という観点からも検討されている。

そのほか、Th1/Th17型の増殖・活性化に必要なIL23R/IL12RB2、受容体後の細胞内シグナル伝達経路にあるSTAT4が感受性遺伝子であり、いずれも獲得

表 5 Clinical manifestations of autoinflammatory syndromes

	Behcet's disease	FMF	TRAPS	Cryopyrin related periodic fever	Blau syndrome	Hyper-IgD syndrome	PAPA syndrome	PFAPA syndrome
Responsible gene		MEFV	TNFSF1A	CIAS1	NOD2	MVK	PSTPIP	nonhereditary
Onset	20 ~ 30 yo	~ 20 yo	~ 40 yo	~ 10 yo	~ 5 yo	~ 1 yo	~ 10 yo	~ 5 yo
Oral aphthosis	99.5%	70%	rare	possible		50% often		70%
Genital ulcer	72.6%	rare		conjunctivitis/ uveitis	granulomatous uveitis	rare		
Ocular lesion	64.6%	rare	conjunctivitis/ uveitis	conjunctivitis/ uveitis	exanthema			
Skin lesion	88.1%	erysipelas like erythema	erythema with myalgia	urticaria	maculopapular rash		pyoderma gangrenosum, acne	
Arthritis	48.1%	monoarthritis (hip, knee)	arthralgia	polyarthritis	granulomatous arthritis		aseptic pyogenic arthritis	arthralgia
Epididymitis	6.0%	rare						
GI lesion	10.4%	peritonitis	peritonitis					
CNS lesion	13.1%	aseptic meningitis		aseptic meningitis, hearing loss		mental retardation		
Vascular lesion	7.8%		myalgia, periocular edema					
Others					IgD, lymphadenopathy, diarrhea	cervical lymphadenopathy, pharyngitis, tonsillitis		

FMF: familial Mediterranean fever, TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PFAPA: periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis

表6 Comparison of clinical features among Behçet's disease, collagen disease, and autoinflammatory syndrome

	Behçet's disease	Collagen disease	Autoinflammatory syndrome
Hereditary	polygenetic	polygenetic	a single responsible gene
HLA	HLA-B51	strong link	no association
Onset	adult	adult	child
Female predominance	no	yes	no
Pattern of symptoms	episodic	exacerbation and remission	epicodic or periodic
Organ involvement	yes	yes	a part
Disease specific autoantibody	no	yes	no
Therapy			
Colchicine	main drug	no	1st choice for FMF
Corticosteroid	for organ involvement	main drug	symptomatic
TNF inhibitor	ocular lesion organ involvemnet	RA	a part
Type I interferon	ocular lesion	anti-type I IFN mAb (for SLE etc.)	FMF
IL-1 inhibitor	possible	no	effective

表7 Abnormal expression of toll-like receptors in patients with Behçet's disease

Author	Main lesion	Material and Method	Findings	Ref.
Kirio Y 2008		PBMC mRNA	TLR2 →, 4 ↑	19)
Yavuz S 2008		Granulocytes FCM	HSP stimulated TLR6 ↑	20)
Nara K 2008	Intestine	PBMC mRNA Intestine IHC	TLR2, 4 → TLR2, 4 ↑	21)
Do JE 2009		PBMC mRNA	TLR2, 4 ↑	22)
Hazaoui K 2012	Lung	BAL mRNA	NOD2, T-bet, TLR2, TLR4 ↑	23)
Liu X 2013	Eye	PBMC mRNA	TLR2, 3, 4, 8 ↑	24)
Liang L 2013	Eye	PBMC mRNA	TLR2, 4 ↑ IL-1b	25)

PBMC: peripheral mononuclear cells, HS: heat shock protein, FCM: flowcytometry
IHC: Immunohistochemistry, BAL: bronchoalveolar lavage

免疫の重要性を示唆する²⁹⁻³¹。

一方、自然免疫系の PAMPs 認識分子 *TLR4*, *NOD2* も疾患感受性遺伝子として同定された²⁶。TLR4 のエンドトキシンに対する低反応と関連する D299 G, T399I, *NOD2* の MDP に対する低反応と関連する R702W, G908R, L1007fs はずれも BD 発症に保護的に働く²⁶。遺伝子解析の結果からは TLR4, *NOD2* の機能保持が発症リスクであるという解釈になり、先行した BD 末梢血白血球、病変部での TLR の発現過剰と矛盾するものではない (表7)¹⁹⁻²⁵。

FMF と BD は臨床的類似性や合併例の存在、コルヒチン反応性などから、その病態に共通の因子があるものと考えられてきたが、FMF の重症型に見られる *MEFV* の M694V 変異も BD の疾患感受性遺伝子として同定された²⁶。ノックインマウスの解析により M694V 変異は LPS 刺激に対する IL-1β 過剰反応を示

す機能獲得型変異であることが判明した³⁴。さらに、インフラマソームの構成分子である NRLP/cryopyrin の T195M, V200M 変異が血管病変を有する BD 患者で検出された³⁵。V200M はアナキンラ反応性の Muckle-Wells 症候群患者でも報告されており³⁶、インフラマソームの活性化が病態に寄与している可能性が高い。先の TLR4, *NOD2* と合わせ、これら自然免疫系機能分子を介した微生物に対する過剰反応が BD の病態形成に寄与することを示唆している。

CCR1 非翻訳部のリスクアレルはその機能低下と関連し、微生物のクリアランスの低下が宿主反応の遷延を招くことも炎症増幅に寄与すると考えられ、*IL10* とともにマクロファージ、とりわけ M2 マクロファージの関与を示唆している²⁹⁻³¹。

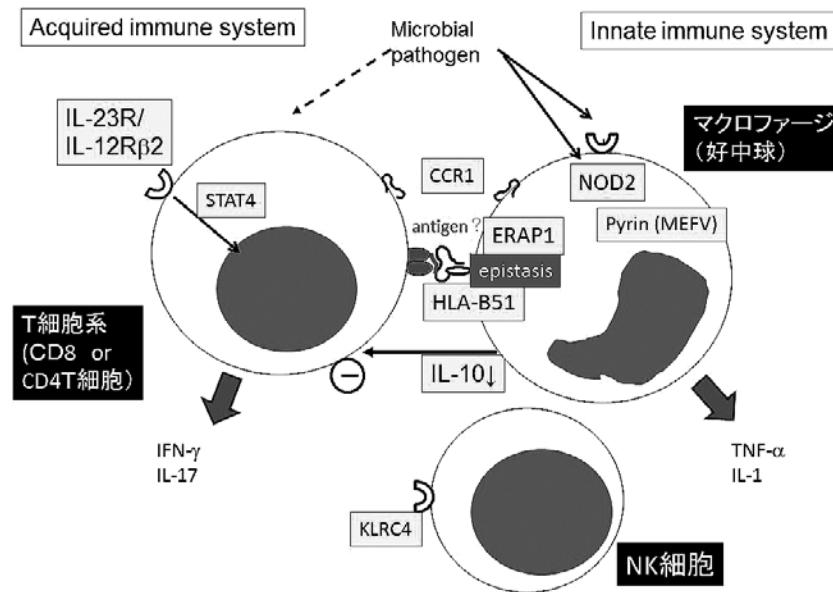


図2 Possible hypothesis of immunopathology of Behçet's disease

4. 治療からみて

BD の治療薬剤はステロイドのほか、T 細胞のサイトカイン産生を標的とするシクロスポリンをはじめとした免疫抑制薬など膠原病と共通するものもあるが、膠原病ではほとんど使用されないコルヒチンの位置づけが高い (表 1)。また、日本ではほとんど使用されないが、I 型インターフェロン (interferon: IFN) は眼病変に対して欧州リウマチ学会の治療推奨に上げられるほど評価が高く⁷、全身性エリテマトーデスなどにその抗体製剤が試みられるのとは対照的と言える。

コルヒチンは FMF では第一選択薬であり、その主な標的は好中球と言われてきたが、複数の薬理学的作用点がある³⁷。コルヒチンは細胞内でチューブリンに結合し、微小管重合の阻害する結果、チロシンキナーゼやフォスホリパーゼの細胞内刺激伝達の阻害、遊走能低下、食食中のリゾチーム酵素放出抑制、変形能の低下による血管外遊出阻害、活性酸素産生低下、内皮細胞との細胞接着低下など複数の作用点により好中球機能を制御する。さらに、古くから、臨床的にコルヒチンが用いられてきた痛風発作の病態の本態が尿酸結晶の成分である尿酸ナトリウムによるインフラマソーム活性化に基づく炎症であることが解明され、NLRP3 と ASC の会合阻害によるインフラマソーム活性化抑制もコルヒチンの作用点の一つであることが判明した³⁸。この薬剤がインフラマソーム機能抑制を標的とすると考えると FMF や痛風の効果も非常に理解しやすい。MEFV の M694V 変異が BD の疾患感受性遺伝子であることと考え合わせ、BD にも共通の分子病態

が関与している可能性がある。

インフラマソームの活性化による最終的な炎症メディエーターは IL-1β であり、その阻害は多くの自己炎症疾患に有効な治療手段である。BD でも IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラ、抗 IL-1β 抗体のカナキマブ、ゲボキズマブなどの有効性が報告されている³³。標準的治療とは言えないが、TNF 阻害薬治療抵抗性でも有効例の報告がある。膠原病で炎症性サイトカインが治療標的となっている関節リウマチでさえ、IL-1 阻害薬の評価は高くないことを考慮すると、治療反応の点からも BD には自己炎症の色彩が関与していると考えられるかもしれない。

おわりに

BD は臨床像だけでなく、現時点までの遺伝解析および免疫機能解析の結果からも、治療薬剤に対する反応性などの知見では、その病態に自己免疫の要素に自己炎症の双方の異常が関わっているのが妥当であろう。この BD の免疫学的な特徴を分子レベルで解明できれば、疾患特異的な新規治療法の開発につながるかもしれない。

文献

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-1291.
2. 岳野光洋: ベーチェット病. 免疫症候群 (第 2 版) 日本臨床 別冊. 2015; pp 625-630.
3. Ishigatsubo Y, Takeno M: Overview. Behçet's

- disease. In: Ishigatsubo Y (ed). 2015; pp 1-20, Springer, Tokyo.
4. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y: Behçet's disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 125-132.
 5. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
 6. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338-347.
 7. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al: EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
 8. 水木信久, 澁谷悦子, 目黒 明ほか: ベーチェット病眼病変診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究 平成 20~22 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). pp 195-226 http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_1.pdf
 9. 久松理一, 平井郁仁, 松本主之ほか: 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). 2014; pp 237-243 http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_2.pdf
 10. 廣畑俊成, 菊地弘敏, 桑名正隆ほか: 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). 2014; pp 247-252 http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_shinkeibd.pdf http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_3.pdf
 11. 岳野光洋, 黒澤美智子, 桑名正隆ほか: 血管型ベーチェット病診療ガイドラインステートメント案厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). pp 255-259 http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_4.pdf
 12. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
 13. 岳野光洋: 自己炎症疾患としてのベーチェット病. *リウマチ科* 2015; 54: 191-197.
 14. Cantarini L, Vitale A, Bersani G, et al: PFAPA syndrome and Behçet's disease: a comparison of two medical entities based on the clinical interviews performed by three different specialists. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb 10. [Epub ahead of print].
 15. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D: Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 269-271.
 16. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, et al: T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* 1993; 151: 2273-2282.
 17. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, et al: Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 204-212.
 18. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, et al: T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 708-713.
 19. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, et al: Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R16.
 20. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H: Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int* 2008; 28: 401-406.
 21. Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, et al: Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 245-251.
 22. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES: Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 840-848.
 23. Hamzaoui K, Abid H, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui A: NOD2 is highly expressed in Behçet disease with pulmonary manifestations. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 3.
 24. Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, Yang P: Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 6012-6017.
 25. Liang L, Tan X, Zhou Q, et al: IL-1 β triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR 2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 402-414.
 26. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 8134-8139.
 27. Consolandi C, Turrone S, Emmi G, et al: Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 269-275.
 28. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M: Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625.
 29. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al: Genome-wide association studies identify IL23R- IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 703-706.
 30. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010; 42: 698-702.
 31. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility

- loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 202-207.
32. Yasuoka H, Okazaki Y, Kawakami Y, et al.: Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3658-3662.
 33. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF: Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8867-8872.
 34. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al.: Gain-of-function Pypin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011; 34: 755-768.
 35. Yüksel Ş, Eren E, Hatemi G, et al.: Novel NLRP3/cryopyrin mutations and pro-inflammatory cytokine profiles in Behçet's syndrome patients. *Int Immunol* 2014; 26: 71-81.
 36. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607-612.
 37. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S: Colchicine: Old and New. *Am J Med* 2015; 128: 461-470.
 38. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR: Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36: 1465-1479.
 39. Caso F, Costa L, Rigante D, et al.: Biological treatments in Behçet's disease: beyond anti-TNF therapy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 107421.

(受付 : 2015 年 12 月 1 日)

(受理 : 2015 年 12 月 25 日)
