Behçet 病の最近の動向

荒井 亮・近江正人・林 泉・西山茂夫*

Recent trend of Behçet's disease

Akira Arai・Masahito Oumi・Izumi Hayashi・Shigeo Nishiyama*

Behçet 病は1937年, トルコの皮膚科医であった Hulst Behçet によりはじめて記載された。その後さまざまな病名でよばれ, Reiter 病も含めて皮膚粘膜眼症候群と一括されたために混乱を生じたが, 現在では一般に Behçet 病として広く用いられている。

わが国では1953年ごろよりその患者数は急増し, 中近東や地中海沿岸諸国とともに Behçet 病の好発地域とされてきたが, 近年, 患者発生率の低下や軽症化が目立つようになった。今回筆者らは, 北里大学皮膚科における Behçet 病患者について, 昭和49年から昭和58年までの10年間, 合計152例について, 統計的観察を行い, それを報告するとともに, Behçet 病の病因についての考えを述べる。

臨床統計

自験152例は昭和47年および昭和57年の厚生省 Behçet 病研究班の診断基準に従った。その内訳は, 完全型37例, 不全型70例, 疑い45例であった。なお, 他の医療機関において診断および治療を受けていた症例は, 今回の統計の対象より除外した。性差は1.3:1と男性にやや多かったものの大差は認められず, また当科初診時の年齢は最低が12歳, 最高49歳であり, 平均年齢は35.1歳であった。これらの結果は, 最近の高橋ら¹⁾の報告と類似するものであった。

昭和49年より昭和58年までの10年間における当科初診患者総数は74,628人であり, Behçet 病の占める割合は0.2%であった。年度別初診患者総数に対する Behçet 病の新患者数の割合をみると, 年々その値は徐々に減少する傾向がみられた。

自験152例を完全型, 不全型, 疑いと, それぞれ分けて年度別にみると(図1), 完全型は昭和55年(1980)以降1ないし2人の発症しかみられなかった。不全型は昭和49年に16人と多かったが, 以後昭和52年まで激減し, 昭和53年から55年までやや増加したもののその後

図1 Behçet 病新患者数年次推移 (北里大学皮膚科)

は減少を認めた。また疑いの症例においては昭和51年および昭和58年に1人ずつと少なかったが, その他の年度は4人から7人の発症がみられた。これらをさらに男女別に比較すると, 完全型では男性に多くみられる傾向にあり, 女性は昭和55年度以降完全型の発症は認められなかった。不全型においては昭和49年に女性が11人と男性より多かったが総数では男女ともに35人ずつと同数であった。この傾向はやはり高橋ら¹⁾が報告したものと同様の結果であった。

Behçet 病の病因

現在まで Behçet 病の病因として, ①感染説, ②遺伝説, ③環境汚染説, ④自己免疫疾患説, と種々な立場からアプローチされてきた。最近では特に自己免疫疾患と考える立場が多いようである^{2,3)}。

西山ら^{4,5)}は Behçet 病における針反応や金属パッチテストで生ずる膿疱形成をその個体の細胞態度の面より検討するために, 病変部および末梢血白血球に含まれる微量金属についてX線微量分析の所見を報告した。その結果(表1), Behçet 病の結節性紅斑では, 血管内被細胞に塩素, 銅, リンの順に証明された。同様に末梢血白血球内の金属分布においても眼症状の有無に関係なく塩素, 銅, リンがほとんどすべての患者より証明された。これに対して全身性エリテマトーデスの末梢血白血球および紅斑部の毛細血管内被細胞を Behçet 病と対比して行っ

* Department of Dermatology, Kitasato University
北里大学医学部皮膚科学教室

表 1 Behçet 病：結節性紅斑における X線微量分析〔文献 5〕より引用]

Behçet's disease		erythema nodosum							
		Cu	Cl	P	S	Fe	Pb	Al	At
S. Y. 27F	E	+	+	+	+	-	-	-	+
	L	+	+	+	-	+	-	-	+
S. M. 42F	E	+	+	+	-	-	-	-	+
	L	+	+	+	-	-	-	-	+
S. K. 31M	E	+	+	+	-	+	+	-	-
	L	+	+	+	-	+	+	-	+
K. H. 23F	H	+	+	-	-	-	-	-	+
	L	+	+	-	-	-	-	-	-
T. F. 30M	E	+	+	+	-	+	+	-	+
	L	+	+	+	-	+	+	-	+
N. K. 41F	E	-	+	-	-	-	-	-	-
	L	-	+	-	-	-	-	-	-
U. M. 32F	E	+	+	-	-	+	+	-	-
	L	-	+	-	-	+	+	-	-
S. U. 23F	E	-	-	-	-	-	-	-	-
	L	-	-	-	-	-	-	-	-
K. K. 36M	E	+	+	+	-	-	-	-	+
	L	-	+	-	-	-	-	-	-
T. K. 27M	E	-	+	-	-	-	-	-	+
	L	-	+	-	-	-	-	-	-
		6	9	5	1	3	3	0	5

E: endothelial cell, H: histiocyte, L: blood leukocyte

図 2 5 yearly change of blood P.C.B. levels in Behçet's disease〔文献 5〕より引用]

た結果では銅は証明されず、塩素のみが微量に検出されたにとどまる。

以上より Behçet 病の貪食細胞には塩素、銅、リンなどの金属が多く含有されていることが明らかとなり、病変の発生にいかに関係しているかが問題となってくる。

これらの金属を Behçet 病の起炎物質と仮定した場合、体内への侵入経路を考えると、食物、職業および衣類などの環境因子をあげることができる。食物としては BHC (hexachlorocyclohexane), DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane), sumithion, palathion などの有機塩素や有機リンを含む農薬が、また職業性のものとしては PCB (2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl), 衣類では dieldrin が考えられる。

石川ら⁶⁾は、有機塩素化合物において BHC および

図 3 BHC 使用量の外国との比較

図 4 DDT 使用量の外国との比較

DDT の血中濃度が Behçet 病では、正常コントロールと比較して明らかに高かったことを報告している。PCB に関しては、当教室で施行した1974年よりの5年間の患者血中濃度の測定結果(図2)において、対照群と比べ明らかな差がみられ、またそれは年々減少していることが判明した。これらの結果はわが国における有機塩素の使用規制に関連しているものと思われる。

わが国における農業の生産量において、有機塩素、有機リンなどを含有する農薬をみると、それらは1972年以降、製造が規制され使用されていないと思われる。これに対し、銅やヒ素を含有する農薬は必ずしも減少していないと思われる。

ついで BHC および DDT の単位耕地面積当たりの使用量を Behçet 病のきわめて少ないカナダ、アメリカ、ドイツなどと比較すると、わが国では Behçet 病の

多いイタリア、ギリシャなどとともにその使用量が非常に多かったことが明らかである(図3, 4)。

有機塩素, 有機リンを含有する農薬の製造中止, Behçet 病患者における PCB 血中濃度が年々徐々に減少してきていることと平行して Behçet 病の症状が軽症化し, また新患者数が減少しているということは, この両者のあいだになんらかの関係があると推察できる。

堀ら⁷⁾は以上のような細胞内微量金属の分析所見と疫学的な特徴より, Behçet 病の各病変の起炎物質として, 有機塩素, 有機リン, 銅の複合物を想定し, これらの物質をそれぞれ LD₅₀ の 100 分の 1 量をミニプタに種々の間隔で投与した。その結果, 4 カ月から 1 年のあいだに眼症状を除いてヒトの Behçet 病にきわめて類似した症状が発生し, その病変部の病理組織学的所見も非常に類似していたことを報告した。なお, これらの症状は投与中止により消退するものであった。このように有機塩素, 有機リンおよび銅の複合物を投与することにより Behçet 病の実験モデルを作製することは可能であるが, それぞれの物質がどのように作用するかは明らかではない。

まとめ

わが国における Behçet 病患者数は1953年ごろより急増しはじめ, その症状の難治性, 失明者の増加が問題となり, 昭和47年に厚生省特定疾患の 1 つに加えられた。病因や治療に関する研究がすすめられている一方, 疫学的な調査では新患者数の減少, 症状の軽症化, 眼症状合

併の減少などのその病態の変貌がいわれてきており, 特に完全型は非常に減少し, 当科においてもその新鮮例はまれとなってきた。

今回の統計は当科のみ過去10年間の集計であるため, 疫学的調査としては不十分なものであると思われるが, その傾向は全国的な疫学調査⁹⁾とはほぼ同様の傾向であった。

今回, Behçet 病の病因として有機塩素, 有機リン, 銅を主体とする微量金属に関連した環境汚染に注目して述べた。しかしヒトの Behçet 病は, たんにこれらの金属の慢性中毒からは説明はできないと思われる。遺伝的素因として人種を問わず Behçet 病患者には HLA-Bw51 を有するものが多いということが判明しており⁹⁾, その根底には遺伝的な素因もあると考えられる。

現在, 種々の疾患に対して免疫学的アプローチが盛んであるが, 以上のような考え方も, ことによったら必要ではないかと思われる。

文 献

- 1) 高橋正明・他：臨床皮膚科 36: 591, 1984.
- 2) Lehner, T.: Academic Press, London, 127, 1979.
- 3) 橋本喬史：臨床免疫 15: 391, 1983.
- 4) 西山茂夫・他：西日皮膚 37: 7, 1975.
- 5) 西山茂夫：皮膚病診療 12: 1093, 1979.
- 6) 石川 哲・他：べ病調査研究班, 1973.
- 7) Hori, Y., et al.: J. Derm. 6: 31, 1979.
- 8) 中江公裕・他：べ病調査研究班, 1982.
- 9) Ohno, S., et al.: JAMA 240: 529, 1978.