

原 著

ベーチェット病における 宿主側因子と環境因子について

奥脇 賢一¹⁾、升田 豊¹⁾、佐藤美菜子¹⁾
藤田 哲²⁾、宮田 幹夫²⁾、石川 哲²⁾

1) 相模原協同病院眼科 2) 北里大学医学部眼科

Host-side Factors and Environmental Factors in Behçet's Disease

Kenichi Okuwaki¹⁾, Yutaka Masuda¹⁾, Minako Sato¹⁾
Akira Fujita²⁾, Mikio Miyata²⁾, Satoshi Ishikawa²⁾

1) Department of Ophthalmology, Sagamihara Kyodo Hospital

2) Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

要約 ベーチェット病と診断された患者40名に対して、宿主側因子としてのHLA クラス I 抗原の検索と、環境因子としての職業および住居地の環境などを調査した。その結果、HLA 抗原においてはA26 (抗原頻度50%、Pc: 0.02) が患者群で有意に増加していた。以前より相関があると言われていたB51 (抗原頻度32.5%、Pc: 2.67) においては全体では有意な増加は認められなかったが、昭和50年以前の発症者において出現頻度 (52.9%) が高かった。また昭和51年以後ではA26 の出現頻度 (60.8%) が非常に高かった。本病患者の職業をみると、何らかの

環境汚染物質に曝露される可能性の高い職業に従事している者が、一般の職業人口割合と比較して非常に高率 (A26: 83.3%、B51: 69.2%、一般: 25.5%) であった。また患者の住居地環境や趣味などから農業に接触する可能性の高い者を農業従事者のグループに含めると、A26 保有の患者において圧倒的に高率 (71.4%) であった。本病発症の原因とし宿主側因子と環境因子があり、それらの因子は時代とともに変化するものであると思われた。

(臨床環境 2 : 106~110, 1993)

Abstract HLA class I antigens of forty patients clinically diagnosed with Behçet's disease were examined to learn about host-side factors of the disease. A survey has been made of the patients' professions and the surrounding environments of their residential areas. HLA antigen, A26 (antigen frequency: 50%, Pc=0.02) was seen to have increased significantly in the patients' group compared with the controls. For B51 (antigen frequency: 32.5%, Pc=2.67), which has been reported to be correlated with Behçet's disease, no significant increase was observed in total patients, but the incidence was higher among the patients who developed the disease before 1975 (52.9%). Incidence of A26 was high among the patients who developed the disease from 1976 to 1985 (60.8%). It was

observed that patients who were engaged in professions with a high risk of being exposed to chemicals in the work environment showed very high rates of incidence compared with the general professional population (A26: 83.3%, B51: 69.2%, general: 25.5%). If the patients with high risk of coming into contact with agricultural chemicals in their residential environments or because of their hobbies are included in the group of the people engaged in agricultural activities, the rate was overwhelmingly high among these patients who had A26 (71.4%). The host-side factor and the environmental factor are causes of the occurrence of this disease, and it was considered that these factors had been changing against the times.

<Key Word> : Behçet's disease, host-side factor, environmental factor, HLA, agricultural chemicals

別刷請求宛先：奥脇賢一

〒229 相模原市橋本 2 丁目 8 番 18 号 相模原協同病院眼科

Reprint Requests to Kenichi Okuwaki, Department of Ophthalmology, Sagamihara Kyodo Hospital, 2-8-18, Hashimoto, Sagamihara, Kanagawa 229, Japan

I 緒言

ベーチェット病の原因は多方面からの研究が諸家により報告されているが、我々はかねてから本病の原因は宿主側因子と環境因子がその主体をなすと考えてきた。宿主側因子として免疫遺伝学的立場からの研究、特にHLA 抗原との相関については余りにも有名であり、特にB51 と相関が強いと言われている^{1) 2) 3) 4)}。しかしB51 との相関に関する報告は時代背景を考慮して検討した研究は存在していない。時代が移り変われば、それに伴い環境も変化して行くものとする。特に汚染物質等の規制による環境変化は広い地域に多大な影響を及ぼし、その変化は宿主側因子にも影響をもたらすものと思われる。そこで我々は、環境因子の変化に伴い宿主側因子としてのHLA 抗原にも変化がもたらされるか検討し、興味ある結果が得られたので報告する。

II 方法

対象はベーチェット病と診断された患者40名で男性は27名、女性は13名。初発年齢は12歳～47歳で平均初発年齢は31.5歳。病型は完全型22名(男性15名、女性7名)、不全型18名(男性12名、女性6名)。またHLA のタイピング方法は、Terasaki-NIH-Standard 法(微量リンパ球細胞障害試験)で、HLA のクラス I 抗原を検索した。コントロール群は患者と非血縁関係にある眼病変を有さない145名を選択し同一方法にて検索した結果を用いた。さらに問診等により初発症状の発症年次、発症前の患者の職業、加えて住居環境や趣味などについてもできる限り調査した。

III 結果

表 1-A

HLA クラス I 抗原頻度

(R. R.; relative risk, P; probability value of Fisher, Pc; corrected P)

HLA Type	Behcet's Disease (N=40)	Contorols (N=145)	R.R.	P	Pc
A 2	35.0% (14)	37.9%	0.94	0.51	7.59
A 11	12.0 (5)	22.1	0.50	0.13	1.96
A 26	50.0 (20)	23.4	3.27	0.001	0.02
Aw24	55.0 (22)	65.5	0.64	0.15	2.25
Aw31	5.0 (2)	8.3	0.58	0.38	5.72
Aw33	7.5 (3)	9.7	0.76	0.84	7.15

1) HLA 抗原検索結果(表1) : A 抗原(表1-A)ではA26 が患者群で抗原頻度50%、コントロール群で23.4%であり、R. R. は3.27、P は0.001、Pc も0.02で患者群で

表 1-B

Type	B (N=40)	C (N=145)	R.R.	P	Pc
B 51	32.5% (13)	21.4%	1.77	0.11	2.67
B 52	17.5 (7)	16.6	1.07	0.53	13.26
B 7	10.0 (4)	9.7	1.04	0.58	14.38
B 12	10.0 (4)	10.3	0.96	0.61	15.19
B 13	5.0 (2)	1.4	3.76	0.20	5.12
B 15	12.5 (5)	16.6	1.01	0.59	14.66
B 27	5.0 (2)	1.4	3.76	0.20	5.12
B 40	27.5 (11)	38.6	0.60	0.13	3.33
Bw16	10.0 (4)	9.0	1.13	0.52	13.08
Bw22	17.5 (7)	26.9	0.58	0.16	3.90
Bw35	22.5 (9)	15.2	1.62	0.19	4.82
Bw59	2.5 (1)	1.4	1.83	0.52	13.02

有意に増加していることが認められた。その他のA 抗原については有意差は認められなかった。B 抗原(表1-B)ではB51 が患者群で抗原頻度32.5%、コントロール群で21.4%であり、患者群で若干の増加傾向が認められるものの、R. R. は0.77、P は0.11、Pc においても2.67であり、我々の結果からは、患者群で有意に増加していると断言できなかった。その他のB 抗原についても有意差は認められなかった。C 抗原(表1-C)では各抗原とも有意差は認められなかった。

表 1-C

Type	B (N=40)	C (N=145)	R.R.	P	Pc
Cw1	25.1% (10)	34.5%	0.68	0.17	0.87
Cw3	55.0 (22)	46.2	1.42	0.21	1.05
Cw4	2.5 (1)	8.3	0.28	0.18	0.91
Cw7	15.0 (6)	17.9	0.81	0.43	2.17

2) 初発年次別患者発症数: 今回の検索で相関が認められたA26 と、以前より相関があると言われ、今回の検索では相関があまり高くなかったB51 とについて、初発年次別発症数を図1に示す。発症年次の変化を鮮明にするために昭和50年と51年との間にラインを引くと、A26 のみの保有者(黒丸)は16名であるが、このうち50年以前の発症者はわずかに4名、51年以後の発症者は12名であり、51年以後明らかに発症者が増加していると言える。次にB51 のみの保有者(白丸)は9名であるが、51年以後の発症者はわずかに2名、50年以前の発症者は7名であり、50年以前で明らかに発症者が増加している。次に昭和50年以前と51年以後における各抗原のそれぞれの出現率(表2)を見ると、50年以前では、発症者総数は17名、そのうちA26 保有者6名、B51 保有者9名で、A26 保有者の出現率は35.2%、B51 保有者は52.9%であり、

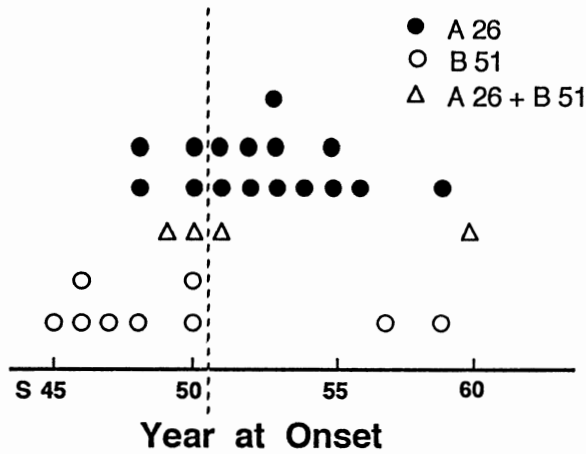


図 1

HLA-A26 およびB51 保有患者の初発年次別患者発症数

明らかにB51 保有者の出現頻度が高くなっていった。さらに51年以後のそれぞれの出現率は、発症者総数は23名、そのうちA26 保有者14名、B51 保有者4名で、A26 が60.8%、B51 が17.3%であり、明らかにA26 保有者の出現率が増加していた。

表 2

HLA-A26 およびB51 保有患者の昭和50年以前と51年以後の期間内における出現率

	昭和50年以前 出現率	昭和51年以後 出現率
A26保有者	35.2% (6/17)	<u>60.8% (14/23)</u>
B51保有者	<u>52.9% (9/17)</u>	17.3% (4/23)
	昭和50年以前発症者 総数 17名 A26保有者 6名 B51保有者 9名	昭和51年以後発症者 総数 23名 A26保有者 14名 B51保有者 4名

3) 発症前職業および住居環境等について：発症以前の職業を3つのグループ(表3)に分けた。さらに、昭和50年の国勢調査をもとに15歳以上の神奈川県の実業分類別人口表⁵⁾より割り出した各グループの人口割合は、グループAが24.1%、グループBが1.4%、グループCが67.4%であった。パーチェット病患者のうちHLA-A26 およびB51 保有者について発症以前の職業などを調査した結果、職業を明確にできたのは29名のうち27名であった。その内訳は、全体(表4-1)で見るとA26 保有者はグループAが66.6%、グループBが16.6%で何らかの外的因子に暴露されている可能性のある職業の患者はA、B合わせて83.3%であり、神奈川県の実業人口割合と比較し非常に高頻度で認められた。B51 についてもグループBは0%であるが、グループAは69.2%であり同

表 3

職業分類、カッコ内は神奈川県の社会経済分類別人口表より割り出した各グループの割合

- Group A 化学物質を扱う可能性の高い職業 (24.1%)
弱電関係, 各種研究所, 塗装業,
溶接業, 旋盤業, クリーニング業
- Group B 農薬に接する機会の多い農業従事者 (1.4%)
- Group C 化学物質や農薬との接触の可能性の低い職業 (67.4%)
一般事務職, 営業職, 教職,
学生, 主婦

様に高頻度で認められた。A26 とB51 との出現頻度に差のた昭和50年以前と51年以後をそれぞれの抗原と比較しても同様の結果(表4-2、表4-3)で、特に両者で差は認められなかった。職業以外の環境として趣味や住居地域で、農薬などに接する機会、つまり家庭菜園や周辺が

表 4-1

HLA-A26 およびB51 保有患者の発症以前の職業割合

全体	Group A (24.1%)	Group B (1.4%)	Group C (67.4%)	A+B (25.5%)
A26	66.6%(12/18)	16.6%(3/18)	16.6%(3/18)	83.3%(15/18)
B51	69.2%(9/13)	0.0%(0/13)	30.7%(4/13)	69.2%(9/13)

表 4-2

50年以前	A	B	C	A+B
A26	80.0%(4/5)	0.0%(0/5)	20.0%(1/5)	80.0%(4/5)
B51	55.5%(5/9)	0.0%(0/9)	44.4%(4/9)	55.5%(5/9)

表 4-3

51年以後	A	B	C	A+B
A26	61.5%(8/13)	23.0%(3/13)	15.3%(2/13)	84.6%(11/13)
B51	100%(4/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	100%(4/4)

田畑で農薬散布が行なわれている地域に居住しているなどを調査し、これらに該当する患者をグループBに含め表4を修正すると、表5-1のごとくA26ではグループBが66.6%と際だって高値を示していた。表5-1はA26とB51両者を保有している4名がそれぞれの抗原保有の患者数に含まれているので、A26とB51固有の性質をより鮮明に表現する目的で、表5-2のようにそれぞれの抗原を単独で保有している患者についての頻度をみた。A26のみの保有者ではグループBに属するものが71.4%でさらに高頻度となっていた。また追加された患者のうち4

名に対して血液中の環境汚染物質の濃度を検索した。その結果全例でスミチオン等の低毒性有機燐濃度が高値であった。

表 5-1

HLA-A26 およびB51 保有患者で職業以外で農業と接する機会の多い住居地域や趣味などのある患者をグループB に含めて表 4 を修正した表

	A(24.1%)	B(1.4%)	C(67.4%)
A26保有	27.7% (12-7/18)	<u>66.6%</u> (3+7+2/18)	5.5% (3-2/18)
B51保有	46.1% (9-3/13)	30.7% (0+3+1/13)	23.0% (4-1/13)

表 5-2

	A	B	C
A26のみ保有	21.4% (8-5/14)	<u>71.4%</u> (3+5+2/14)	7.1% (3-2/14)
B51のみ保有	44.4% (5-1/9)	22.2% (0+1+1/9)	33.3% (4-1/9)

IV 考察

パーチェット病とHLA 抗原との相関については以前より報告されており、特にB51 との相関は余りにも有名である^{1) 2) 3) 4)}。しかし今回の検索結果は以前の報告と若干の相違が見られた。B51 に関しては患者全体では若干の増加傾向はあるものの有意に増加しているとは言えない結果であった。A26 に関しては患者群で若干の増加傾向はあるが、有意差は認められないとする報告^{1) 4)}が以前より散見され、A26 と本病との関連の可能性が示唆されていたが、今回の結果はB51 に変わってA26 との間に明らかに強い相関が認められた。しかし全体では相関を示さなかったB51 についても昭和50年以前の出現率をみると52.9%と高率であり、この年代では本病発症因子として関与していたと思われる。さらに51年以後での出現率はB51 は17.3%と低率となり、それに変わってA26 が60.8%と非常に高率となっていた。このことは本病の原因を宿主側因子と環境因子の観点から考えると、この年代で宿主側因子に変化がもたらされたことは明らかであり、それを取り巻く環境因子に変化が起きたことが原因と推察される。それを裏付ける事実として昭和44年末に環境汚染物質の規制が行なわれている⁶⁾。それに伴いパラチオン等の強毒性有機燐剤やBHC 等の有機塩素剤が使用禁止となり、それに変わって低毒性有機燐剤やカーバメート剤がその後の使用農業の中心となった。環境汚染物質が本病発症の重要な因子とする報告は多数存在している。その中で、Ishikawa ら⁷⁾ は環境汚染物質である有機燐、有機塩素等をミニブタに慢性微量投与しパー

チェット病類似のモデルを作りあげている。症状発現のメカニズムの詳細は不明であるが、これらの物質が本症発症のトリガーとして重大な役割を演じている事実を示す重要な研究である。またパーチェット病患者の血液中にBHC などの環境汚染物質が高濃度に検出されたとする報告^{8) 9)}もある。パーチェット病の原因として環境汚染物質が重要な役割を演じている事は疑いのない事実であり、本研究においても何らかの汚染物質と本病発症との関係を検索した。患者の職業の割合を見ると、汚染物質に暴露されている可能性の大きい職業に従事していた患者の割合が、一般の職業人口割合に比べ圧倒的多数となっていた。しかしA26 保有者とB51 保有者間では差が生じていなかった。そこで居住地の周辺環境や趣味などで農業と接触する可能性のある患者をグループB (農業従事者など) に含めてみると、その結果は、A26 のみの保有者では71.4%となり非常に高率となっていた。またB51 のみの保有者でも22.2%であり一般の職業人口割合と比較すると高率となっていた。しかしA26 保有者とB51 保有者のグループB の割合を比較するとA26 保有者が圧倒的に高率であった。この結果はA26 保有者においては、患者血液中のスミチオンなどの有機燐濃度が高値であったことから、低毒性有機燐剤をはじめとする農業が本病発症の重大な原因のひとつと考えられ、B51 保有者の発症原因とは差異があるものと考えられた。しかしB51 保有者の発症率の高かった昭和50年以前では、BHC などの有機塩素剤や強毒性有機燐剤が昭和44年末に規制されたという事実はあるが、規制されたからといってただちに使用中止されたとは考え難く、また暴露されても症状発現までに数年のタイムラグがあるとする報告¹⁰⁾もあることを考慮すると、これらによって本病が発症した可能性も否定できるものではないと思われる。本病発症の原因である環境因子とし農業の影響は重大であるが、そのものひとつだけによって環境因子が既定されるのではなく、複数の因子が重なりあい環境因子を形成していると考えられる。しかし農業等の汚染物質はその中において重要な位置を占めるものと思われる。今後も環境変化は続いて行くものであり、それに伴い宿主側因子であるHLA 抗原にも変化がもたらされ、B51 やA26 に変わって他のHLA 抗原が本病発症の宿主側因子として出現する可能性も考えられ、さらに研究を進めていく必要を感じている。

文献

- 1) 大野重昭：ベーチェット病とHLA。日本臨床、42: 397～404, 1984
- 2) Yazzi H, Chambelain M, et al: HLA antigens in Behçet's disease: A reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann. Rheum. dis.*, 39: 344～348, 1980
- 3) Ohno S, Oguchi M, et al: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch. Ophthalmol.*, 100: 1455～1458, 1982
- 4) 大野重昭、広瀬茂人、他：ベーチェット病における疾患感受性および疾患低抗性因子の検索、日眼90、767～770、1986
- 5) 第29回日本統計年鑑、34～35、1979
- 6) 農薬ハンドブック1985年版、日本植物防疫協会、2、1986
- 7) Ishikawa S, Miyata M, et al: Experimental "Muco-cutaneo-entero-genital syndrome" in pedigreed miniature swine (toxicological study), *Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease*, In: Dilsen N, Konice M and Ovul C. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford*, 1979, pp. 53-59
- 8) 石川 哲、疋田春夫、他：Behçet 病患者血中の環境汚染物質測定結果、厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班、昭和48年度研究業績、156-160, 1974
- 9) 杉浦清治、斉藤一宇、他：Behçet 病患者における2、3環境汚染物質の検索、日眼82: 255-259, 1978
- 10) 福田敏雅、若倉雅登、他：ベーチェット病の臨床統計的検討—とくに職業特異性について—、眼紀31: 1426-1430, 1980