

BUCによる治療は添付文書どおり300mg/日(100mg錠を一日3回、毎食後に経口投与)で開始されていた。しかし、300mg/日では副作用の発現頻度が上昇することが明らかになり、現在では一日100mgより投与を開始し、増量していく方法が推奨されている。しかし、一日300mgまで増量されることは少ない。これは、BUCの効果と副作用の発現とのバランスに基づいている。現在、BUCの一日平均処方量は約200mgである。投与中に副作用の発現がみられた場合には、減量または休薬して経過観察する。BUC投与時はピドキサールの併用の必要はない。

から、類似の副作用がみられ、その頻度もほぼ同等である。主な副作用として、過敏症(皮膚症状)、白血球減少(とくに顆粒球減少)、ネフローゼ症候群(蛋白尿)、肝障害ならびに胃腸障害などがある。

DPCおよびBUCによる腎障害では、組織学的には膜性腎症の病理像を示す。投与を中止するだけでは改善しないことが多い。このような場合には、副腎皮質ステロイドの投与もしくは増量(プレドニゾン30mg/日程度)によりすみやかに改善することが多い。

DPCに特有の副作用としては、頻度は低いものの、重症筋無力症、多発筋炎、ANCA関連血管炎などの自己免疫疾患の誘発がある。一方、BUCに特有な副作用としては、頻度はやはり低いですが、肺障害が報告されている⁵⁾。

③ 副作用

DPCとBUCはいずれもSH基をもっていること

Ⅲ. サラゾスルファピリジン(アザルフィジン®EN)

① 基礎的事項

アザルフィジン®EN(SASP)は、生体内では腸内細菌によりスルファピリジン(SP)と5-アミノサリチル酸(5-ASA)に分解され(図3)、両者がそれぞれ抗菌作用をもつところから、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に用いられてきた。1990年に

SASPのRAに対する有用性が再認識され、現在では中心的なDMARDの一つとなっている⁶⁾。SASP、SPはいずれも腸管で吸収されるが、5-ASAは吸収されない。このため、5-ASA自身も炎症性腸疾患の治療に用いられている。

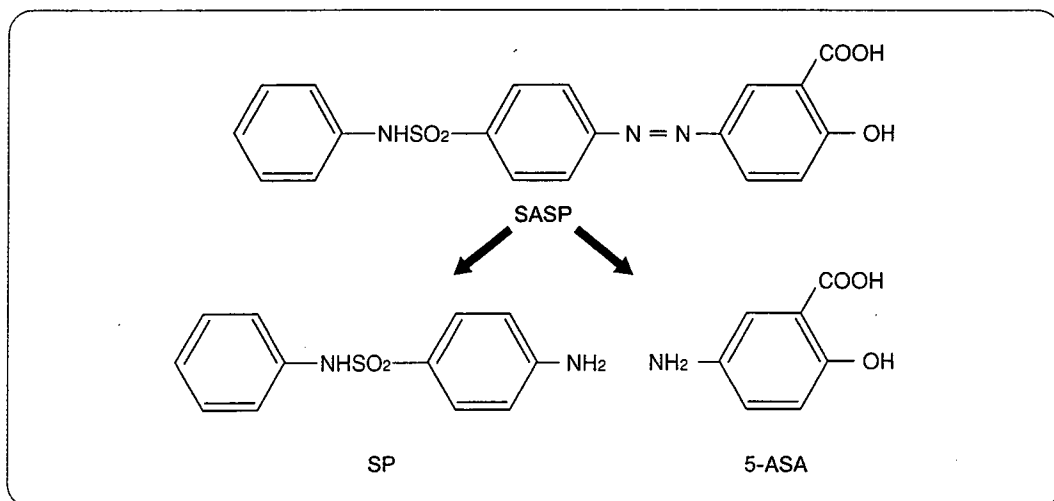


図3 サラゾスルファピリジン(SASP)とその代謝体の構造式

② 使い方

通常0.5g/日より開始して、副作用がなければ2～4週間後に1g/日まで増量する。欧米では2g/日まで認められているが、わが国の最大用量は1g/日であり、このため効果不十分と考えられる例も見られる。

③ 副作用

SASPの主な副作用は皮疹(光線過敏症)、胃腸障害、肝障害、白血球減少、間質性肺炎などである。比較的多い副作用は皮疹(光線過敏症)であり、光に当たるとかゆみが出るといった症状がみられ、こうした場合、本薬の投与を中止せざるを得ない。間質性肺炎は有名だが、BUCやMTXに

比較して報告例は少ない。

SASPの副作用のなかでは、白血球減少に最も注意すべきである。またグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(glucose-6-phosphodehydrogenase: G-6-PD)の代謝異常のある患者に投与した場合には、溶血が起こるおそれがあり、危険である。また、サルファ剤やサリチル酸製剤に過敏症の既往歴をもつ患者には投与禁忌である。G-6PD代謝異常の患者がRAを発症する確立は低いと思われるが、BUCと同様に、本薬の投与に際しては、投与前ならびに投与開始後3ヵ月間は2週間ごとに、その後も毎月1回、血液学的検査を行うべきである。

おわりに

以上、わが国で用いられているMTX以外の主なDMARDについて、その使用法、副作用を中心に概説した。MTX+BUCやMTX+SASPといった併用療法の有用性が報告され、近年積極的に行われるようになってきている^{7,8)}。しかし、こうした併用療法に際して、2剤を同時に開始して副作

用が出現した場合、いずれの薬剤に起因するのか判断に苦慮することになる。したがって、まず1剤を2～4週間使用して安全を確かめたうえで、他薬を併用するという慎重さが必要である。DMARD使用にあたっては、常時副作用の有無について注意を払うことがRA診療上重要である。



参考文献

- 1) Forestier J: The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injections. *Lancet*, 1: 441-444, 1932.
- 2) Abruzzo JL: Auranofin: A new drug for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 105: 274-276, 1986.
- 3) Hirohata S, Lipsky PE: Regulation of B cell function by bucillamine, a novel disease-modifying antirheumatic drug. *Clin Immunol Immunopathol*, 66: 43-51, 1993.
- 4) Hirohata S, Lipsky PE: Comparative inhibitory effects of bucillamine and D-penicillamine on the function of human B cells and T cells. *Arthritis Rheum*, 37: 942-950, 1994.
- 5) 根岸正雄, 他: Bucillamineによる肺障害—全国アンケート調査を基にして。リウマチ, 32: 135-139, 1992.
- 6) Van der Heijde DM, et al: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow up. *Lancet*, 335: 539, 1990.
- 7) O'Dell JR, et al: HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: Predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis*, 57: 209-213, 1998.
- 8) Ichikawa Y, et al: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol*, 15: 323-328, 2005.

主要な生物学的製剤の構造, 免疫薬理学的特徴と有用性のエビデンス
 サイトカインを標的とする生物学的製剤 TNF 阻害薬

完全ヒト化抗TNF- α 抗体 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

廣畑俊成

Fully human anti-TNF- α monoclonal antibodies (adalimumab, golimumab)

Shunsei Hirohata

Department of Rheumatology and Infectious Diseases,
 Kitasato University, School of Medicine

Abstract

A number of studies have emphasized the critical role of TNF- α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). New therapeutics called "biologics" have been recently admitted for treatment of RA, including infliximab and etanercept, also in Japan. Of note, fully human anti-TNF- α monoclonal antibodies, adalimumab and golimumab, have been developed to overcome several major problems resulting from the chimeric natures of infliximab. The efficacy and safety of adalimumab have been demonstrated in several clinical trials, as highlighted in this review. Thus, adalimumab has already been approved for treatment of RA in the United States and European Union. The clinical trials of another fully human anti-TNF- α monoclonal antibody golimumab are now under way.

Key words: tumor necrosis factor- α , rheumatoid arthritis, treatment, infection, HACA

はじめに

関節リウマチ (RA) の病態形成にあたっては, IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインが重要な役割を果たしている¹⁾. これらの炎症性サイトカインは関節滑膜の中で産生され, 関節の破壊の進展に寄与している. 一方, RA 関節滑膜の中では, IL-10, TGF- β , IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra), 可溶性 TNF レセプターなど炎症性サイトカインの活性を抑制する物質も産生されている²⁾.

近年種々の生物学的製剤が開発され, RA の治療においても革命的な変化がもたらされた. 特に, その先鋒をきったのが TNF 阻害薬である³⁾.

現在我が国で承認されているのは抗 TNF- α キメラ抗体のインフリキシマブと可溶性 TNF 受容体 Fc 融合蛋白のエタネルセプトの 2 種類である⁴⁾. インフリキシマブは第 1 世代の TNF 阻害薬としてはその有用性が高く評価されている. しかし, キメラ型抗体であることと, 点滴静注で使用することのため, 抗キメラ抗体 (HACA) の出現に伴う投与時反応 (特にアナフィラキシー) と効果の減弱が問題となっている. この点を改善するために完全ヒト化抗 TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブとゴリムマブが開発された.

アダリムマブは既に欧米では承認されて, 実際の臨床現場で使用されているが, ゴリムマブ

は臨床試験中である。

本稿では、特にアダリムマブの臨床成績・副作用を中心として概説したい。

1. アダリムマブ (adalimumab)

a. アダリムマブの性状

アダリムマブはファージ・ディスプレイ法を用いた遺伝子工学的手法により作成された完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体であり、その構造と性状はヒトIgG1と全く区別がつかない。またその血中半減期もヒトIgG1とほぼ同等である(約2週間)⁹⁾。

b. アダリムマブの臨床的有用性

1) ARMADA 試験

アダリムマブについてはいくつもの臨床試験で有用性が示されている。ARMADA試験は、無作為化2重盲験比較試験であり、活動性のRA患者271人を対象に、メトトレキサート(MTX)との併用において、プラセボまたはアダリムマブ20mg、40mg、80mgを2週に1度皮下注射で投与し、24週間観察を行った⁶⁾。図1に示すように、投与後24週での改善率は、ACR20とACR50においては、プラセボ群(14.5%と8.1%)に対し、アダリムマブ20mg、40mg、80mg(47.8%、67.2%、65.8%[ACR20]; 31.9%、55.2%、42.5%[ACR50])において有意に高かったが、用量間での有意差はみられなかった。一方、24週後のACR70ではプラセボ群(4.8%)に対し、アダリムマブ40mg、80mg(26.9%、19.2%)で有意に高かった。アダリムマブの効果の発現は迅速で、約30%の患者で投与後1週目で既にACR20を達成していた⁶⁾。また副作用については、アダリムマブ80mg群(11.0%)でプラセボ群(4.3%)より有意に多くの注射部位反応がみられた以外は、ほとんど差がみられなかった。

このARMADA試験の結果を受けて、アダリムマブは40mgを2週ごとに皮下注射で用いられるのが標準となった。

2) STAR 試験

このSTAR試験(Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)も24週に及ぶ2重盲験

プラセボ比較試験であり、通常のRAの治療(ステロイド、非ステロイド抗炎症薬[NSAID]、抗リウマチ薬[DMARD])のもとでアダリムマブ40mgあるいはプラセボの2週に1回の皮下注射を併用した際の有効性と安全性を検討したものである⁷⁾。RA患者636人を対象としており、アダリムマブ群318人、プラセボ群318人に割りつけ、主として副作用の発現を重点的に検討しようというものである。

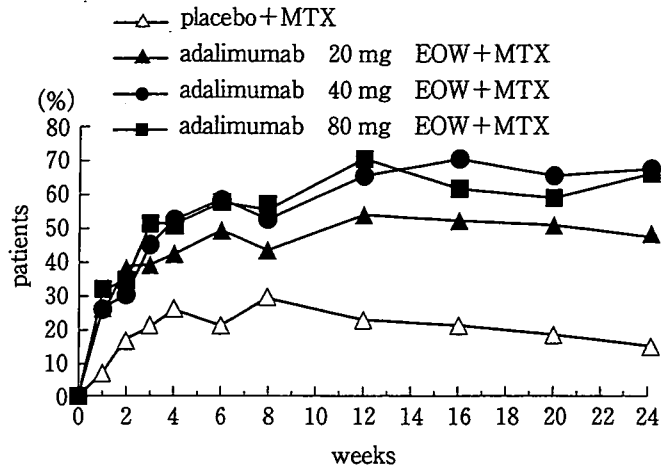
投与後24週でのACR20、ACR50、ACR70の達成率は、いずれもアダリムマブ群(52.8%、28.9%、14.8%)においてプラセボ群(34.9%、11.3%、3.5%)と比べて有意に高かった。一方、24週までの重篤もしくは致死的な副作用の発現率は、アダリムマブ群11.9%、プラセボ群15.4%と有意差はなかった(表1)。感染症の発現率はアダリムマブ群52.2%、プラセボ群49.4%であり、重篤な感染症の発現率も前者1.3%、後者1.9%と有意差がなかった⁷⁾。このSTAR試験の結果は、通常のステロイド、NSAID、DMARDの使用下で十分な反応の得られないRA患者に対して、アダリムマブ40mgの2週に1度の皮下注射は、副作用を増すことなく、RAの活動性を抑制できることを示している。

3) PREMIER 試験

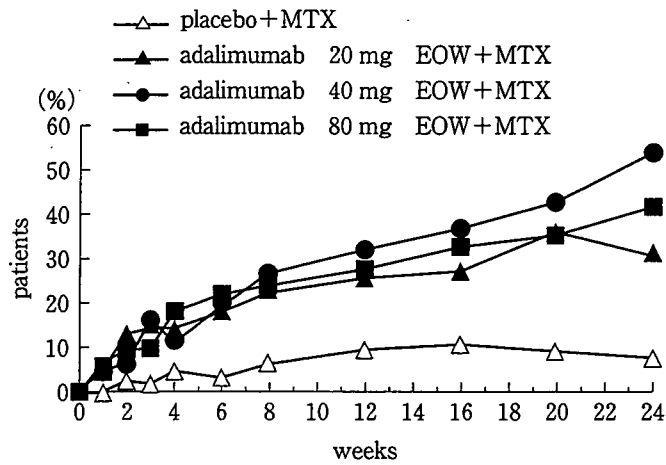
インフリキシマブ治療においてMTXはHACAの産生を抑制する以外にも、併用療法がその有用性を認めることが報告された⁸⁾。また、TEMPO試験においては、エタネルセプトによる抗TNF- α 療法とMTXの併用が各々の単独療法よりも優れていることが明らかにされた⁹⁾。しかしながら、MTXを投与されていない早期RA患者に対する併用効果は検討されていなかった。PREMIER試験は、いまだMTXを投与されていない発症後3年未満の活動性のRA患者799人を対象として行われた多施設2重盲験比較試験である¹⁰⁾。

全体を3群(MTX単独群、アダリムマブ隔週40mg皮下注射群、両者の併用群)に分けて2年間観察を行っている。投与後1年でのACR50達成率は、MTX群(46%)、アダリムマブ単独群(41%)に比し、併用群(62%)で有意に高かつ

ACR20



ACR50



ACR70

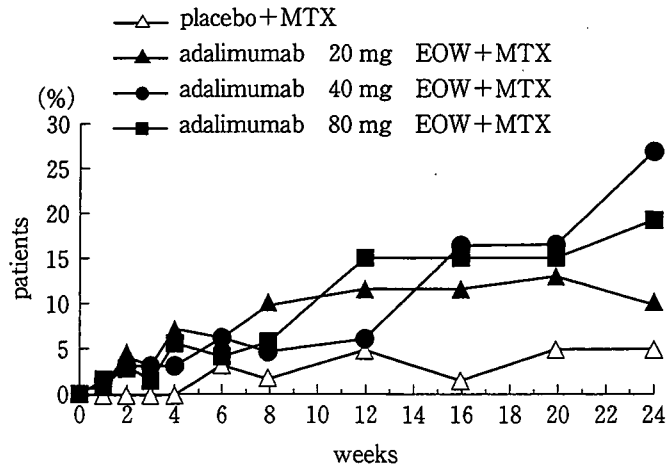


図1 ARMADA試験におけるRA患者のACR20, ACR50, ACR70達成率の推移
 MTX: メトトレキサート, EOW: 隔週皮下注射.
 (文献⁶⁾より引用)

表1 STAR試験でみられた主な副作用

	アダリムマブ+ 標準的な治療 (n=318)	プラセボ+ 標準的な治療 (n=318)	p値 ¹
副作用	275(86.5%)	263(82.7%)	NS
重大な副作用	17(5.3%)	22(6.9%)	NS
重篤もしくは致命的副作用	38(11.9%)	49(15.4%)	NS
薬剤中止に至る副作用	9(2.8%)	7(2.2%)	NS
感染症	166(52.2%)	157(49.4%)	NS
重篤な感染症 ²	4(1.3%)	6(1.9%)	NS
注射部位反応 ³	62(19.5%)	37(11.6%)	≤0.01
皮疹 ⁴	34(10.7%)	19(6.0%)	≤0.05

¹Pearson's chi-square test

²抗生剤の静注もしくは入院を要したもの

³注射局所の発赤・かゆみ

⁴注射部位反応を除く

(文献⁷より改変)

た。同様に併用群では、投与開始1年後および2年後のACR20, ACR70, ACR90達成率も有意に高く(図2), modified Sharp scoreで評価した骨破壊の進行も有意に低かった(図3)¹⁰。更に、投与開始2年後における寛解率(DAS28スコア2.6未満)が、併用群(49%)においては、MTX単独群(25%), アダリムマブ単独群(25%)に比し有意に高かった。一方、副作用の発現については3群に著明な差はみられなかったが、併用群においてアダリムマブ単独群に比して重篤な感染症の発現率が100 patient-years 当たり2.9と有意に高かった¹⁰。このPREMIER試験の結果は、アダリムマブとMTXの併用が、MTX未治療の早期RAの治療として有用で、高い寛解導入率をもたらすことを示している。併用療法で重篤な感染症の発症率が高かったことが直ちに本療法の危険性が有意に高いとの結論に結びつけられるわけではないが、十分な注意を払う必要があることは言うまでもない。

4) 第2あるいは第3のTNF阻害薬としてのアダリムマブ

アダリムマブの12週の投与試験(ReAct試験)に登録された6,610人のRA患者のうち、889人が以前にエタネルセプト・インフリキシマブもしくはその両方の投与を受けており、うち195人が無効のため中止、327人が効果の減

弱のため中止、190人が副作用のため中止されている。これらの患者にアダリムマブを投与したところ、いずれの群においても、12週後での反応性は(ACR20, ACR50, ACR70, EULAR反応性[DAS28の変化])TNF阻害薬未使用群と同等であった¹¹。一方、重篤な感染症の発生率はTNF阻害薬未使用群(2.9%)に比して、既使用群では4.3%とやや高い傾向を示した。本試験の結果は、アダリムマブはエタネルセプトやインフリキシマブに対して効果のない患者に対しても十分有用性が期待できることを示している。

c. アダリムマブの安全性

アダリムマブの副作用で最も頻度の高いのは注射部位反応と皮疹であるが、投与の中止を必要とする重篤なものはほとんどなかった。臨床的に一番問題となるのは感染症であるが、重篤なものも含めてその発生頻度はインフリキシマブやエタネルセプトと大きな差はみられない。TNF阻害薬の使用にあたっては、一般の細菌感染症はもとより、特に結核、真菌感染症、ニューモシステイス肺炎などについて慎重なモニタリングが必要である。

その他、TNF阻害療法に共通にみられるものとして、心不全の増悪、脱髄性神経病変、悪性リンパ腫の発生、SLE様症状などに注意が必要である。

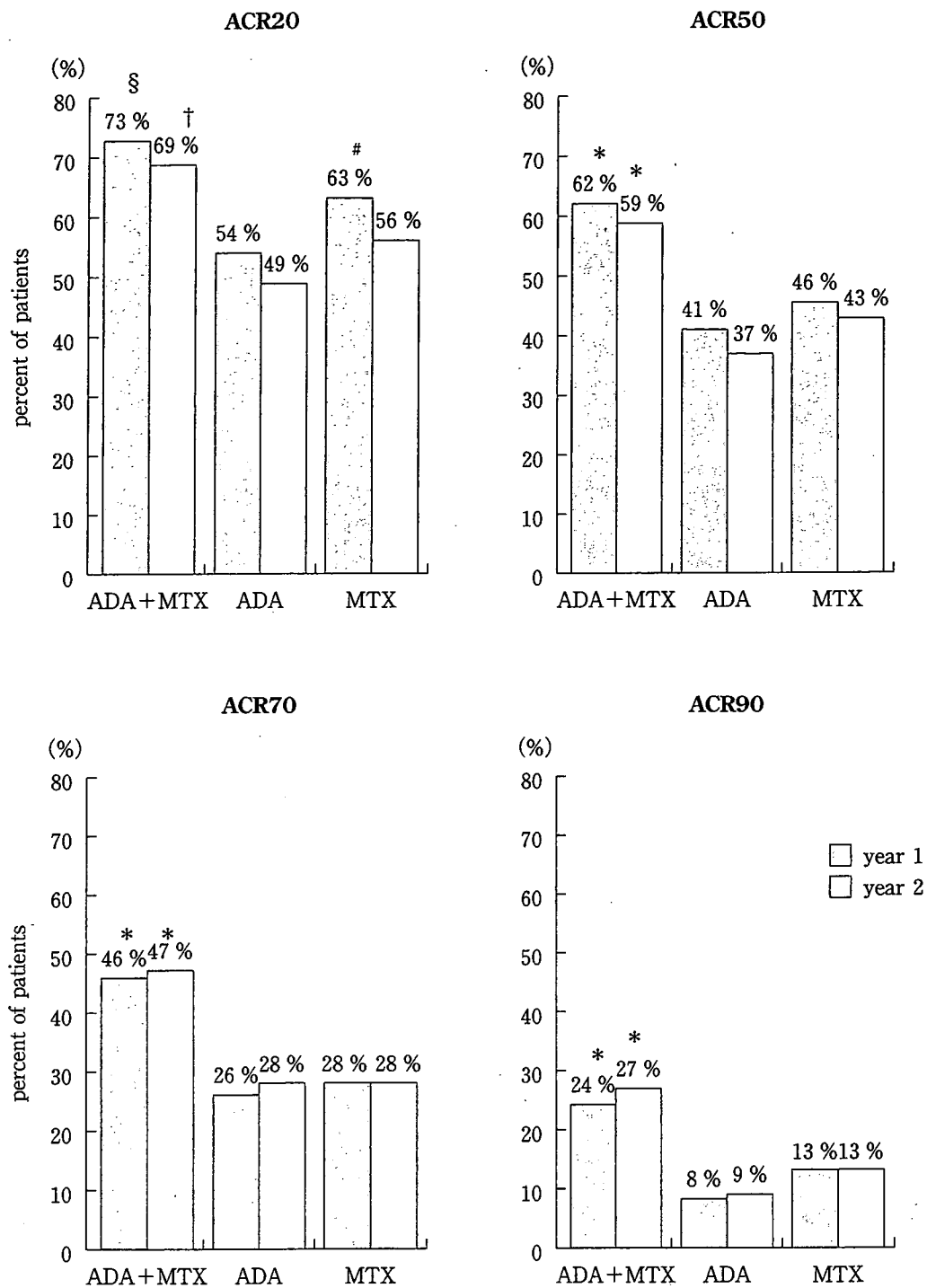


図2 PREMIER 試験における RA 患者の ACR20, ACR50, ACR70, ACR90 の達成率(1年後, 2年後)

ADA: アダリムマブ, MTX: メトトレキサート.

‡ p<0.001(アダリムマブ単独に対して)および p=0.022(MTX 単独に対して)

† p<0.001(アダリムマブ単独に対して)および p=0.002(MTX 単独に対して)

p=0.043(アダリムマブ単独に対して)

* p<0.001(アダリムマブ単独に対して)および p<0.001(MTX 単独に対して)

(文献¹⁰⁾より引用)

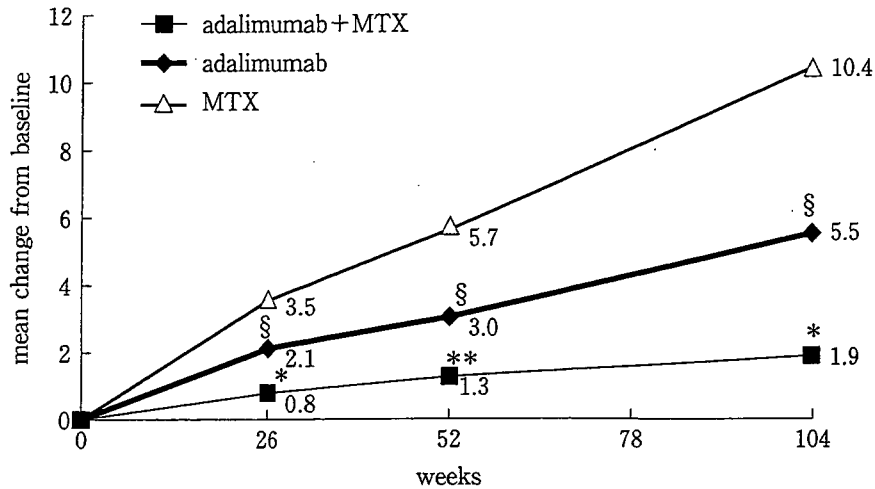


図3 PREMIER試験における骨破壊の変化(Sharpスコア)

* $p < 0.001$ (アダリムマブ単独に対して) および $p < 0.001$ (MTX単独に対して)

§ $p < 0.001$ (MTX単独に対して)

** $p = 0.002$ (アダリムマブ単独に対して) および $p < 0.001$ (MTX単独に対して)
(文献¹⁰⁾より引用)

2. ゴリムマブ(golimumab)

a. ゴリムマブの性状

ゴリムマブはヒトのIgG遺伝子のトランスジェニックマウスをTNF- α で免疫し、遺伝子工学的手法を用いて作成されたモノクローナル抗体である¹²⁾。アダリムマブと同様の完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体で、ヒトのIgG1と全く同じ性状を有する。血中半減期も約2週間である¹²⁾。

b. ゴリムマブの臨床的有用性

ゴリムマブは目下臨床試験が行われているところであり、その臨床成績はいまだ論文としては発表されていない。無作為化2重盲検プラセボ比較試験の経過が2006年アメリカリウマチ学会で報告されている¹³⁾。

172例のRA患者に対して、MTX(10mg/週以上)に加えて、プラセボ、ゴリムマブ50mg/4週、50mg/2週、100mg/4週、100mg/2週皮下注射の5群に分けて検討を行っている。投与後16週でのACR20、ACR50、ACR70、DAS反応率はいずれも全ゴリムマブ群でプラセボ群に比し有意に高かったが、ゴリムマブ群の中での用

量依存性は認められていない。副作用についても、これまでのTNF阻害薬と同等で、予期せぬ副作用などはなかったとのことである¹³⁾。ゴリムマブの投与量がどう設定されるかについては本試験の結果からは予測できないが、その臨床的有用性についてはアダリムマブと同等ではないかと予測される。

おわりに

以上本稿においては、完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブを中心に、その臨床的有用性と副作用を中心に概説した。ゴリムマブについても、アダリムマブと同等の臨床的有用性が期待される。両薬剤とも完全ヒト化抗体であることよりHACAの産生頻度は少ないことが期待され、また皮下注射で使用できることから、今後使用頻度が高くなることが予想される。いずれの薬剤もMTXの併用においてその効果を十分に発揮することが考えられるが、副作用(特に感染症)については十分に注意を払ってゆく必要があることを強調しておきたい。

■ 文 献

- 1) Feldmann M, et al: Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 14: 397-440, 1996.
- 2) Feldmann M, et al: Rheumatoid arthritis. *Cell* 85: 307-310, 1996.
- 3) Maini RN, et al: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354: 1932-1939, 1999.
- 4) Moreland LW, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337: 141-147, 1997.
- 5) Salfeld J, et al: Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 41 (Suppl): S57, 1998.
- 6) Weinblatt ME, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48: 35-45, 2003.
- 7) Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 30: 2563-2571, 2003.
- 8) St. Clair EW, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 3432-3443, 2004.
- 9) Klareskog L, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 363: 675-681, 2004.
- 10) Breedveld FC, et al: The PREMIER Study. A multi center, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54: 26-37, 2006.
- 11) Bombardieri S, et al: Efficacy and safety of adalimumab (HUMIRA[®]) as the second or third TNF antagonist used to treat patients with active rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice. *Arthritis Rheum* 54 (Suppl): S411, 2006.
- 12) 宮坂信之: アダリムマブとゴリムマブ. *最新医学* 61: 942-947, 2006.
- 13) Kay J, et al: One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 54 (Suppl): S833, 2006.

トピックス

II. 診断と治療の実際
10. Behçet病

広畑 俊成

要 旨

Behçet病は再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4主症状とする原因不明の炎症疾患である。特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetがあり、これらは患者の生命予後を左右することから、眼病変とともに極めて重要なウェートを占める。近年、難治性眼病変に対する抗TNF- α 抗体療法の有用性が証明され、特殊病型にも応用が期待される。

〔日内会誌 96：2220～2225, 2007〕

Key words : HLA-B51, インフリキシマブ, ぶどう膜炎, 神経Behçet

1. 疾患の概念と病態

Behçet病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。特殊な場合を除き、一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。本邦においては、本症を、上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類している。また特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetの3型を定義している。これら3つの特殊病型は、Behçet病の患者の生命予後を左右する場合も少なくないことから、本症の臨床においては眼病変の治療とともに極

めて重要なウェートを占める。

本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ない。1991年の実態調査によると、本邦における推定患者数は約18,300人(人口10万対14.9)で、男女比は0.96であり、発病年齢は30歳台にピークがある。2002年の実態調査では推定患者数は150,000人と、1972年の初回調査以来、初めて減少に転じている。本症の発症とHLA-B51が密接に関連することが指摘されているが、その陽性率はたかだか53.8%(完全型58.2%,不全型51.0%)である。

本症の病因は不明であるが、HLA-B51と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている。一方、本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く、手術・外傷・抜歯などでの増悪が見られることから、ある種の連鎖球菌が本症の発症に関与する可能性が考えられたが、患者のTリンパ球は連鎖球菌のみならず大腸菌などの他の細菌成分に対しても過敏に反応す

表 1. Behçet 病の診断基準 (1987 年厚生省特定疾患調査研究班) (抜粋)

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
	b) 皮下の血栓性静脈炎
	c) 毛嚢炎様皮疹, 座瘡様皮疹
	(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) 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) 変形や強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) 中等度以上の中樞神経病変
3	病型診断の基準
	(1) 完全型 主症状 4 つ
	(2) 不全型 a) 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ)
	b) 眼症状+主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)
	(3) 疑い 主症状の一部が出没
	(4) 特殊病型 a) 腸管 (型) Behçet 病
	b) 血管 (型) Behçet 病
	c) 神経 (型) Behçet 病
4	参考となる検査所見
	(1) 皮膚の針反応
	(2) 炎症反応 赤血球沈降速度の亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢血白血球数の増加
	(3) HLA-B51 (B5) の陽性

ることから, 連鎖球菌に対する特異性は否定的である¹⁾.

Behçet病においては, 皮膚・粘膜病変や眼病変のみでなく全身臓器に病変がおり得る。しかし, いずれの組織においてもみられるのは好中球や単核球の浸潤を主体とする非特異性の炎症性変化である。こうした炎症性細胞浸潤は特に小血管周囲にその傾向が強い。これは血管炎ではなく, 血管から組織へと炎症性細胞が浸潤している像を示すものと考えられ, Behçet病では全身の諸臓器において同様の像をみることが多い。

2. 診断へのアプローチと診断基準

1) 診断基準

Behçet病の診断は1987年に改定された厚生省(現厚生労働省)特定疾患調査研究班の診断基準により行われている(表1)。一つ一つの主症状, 副症状の有無を確認することと他疾患の除外が診断上重要である。発症当初からすべての症状がそろふことは稀で, 種々の症状が経時的に出没することが多い。1987年の厚生省研究班の診断基準により, 主症状4つすべてを認められるものを完全型, それ以外を症状の数に応じて不

全型・疑いとに分類する。鑑別診断で特に重要なものとしては、Reiter症候群、Sweet病、サルコイドーシス、痛風、Crohn病、潰瘍性大腸炎、Buerger病、多発性硬化症などである。

診断の補助的検査として、皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応(pathergy test)がある。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24~48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。また、活動期には末梢血白血球数の増多・血沈の促進・血清CRP陽性等がみられる。また、HLA-B51が陽性であれば診断上参考になる。

2) 主症状の捕らえ方のポイント

(1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状である場合が多い。痛みを伴う深い潰瘍で通常は約1週間程度で治癒する。ヘルペス口内炎との鑑別が問題になることが多い。

(2) 皮膚症状

結節性紅斑と毛のう炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、本症では皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。これは針反応と同等の現象である。

(3) 眼症状

炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ぶどう膜炎型に大別される。前者では、視力低下・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、時には前房蓄膿(hypopyon)を生じる。一方、後者では突然の霧視を訴えることが多く、視力低下の程度が強く、視力予後を左右する。眼底では時に出血を伴う滲出性の炎症が見られる。

(4) 外陰部潰瘍

陰茎・陰囊・小陰唇・膣壁等に口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる。鼠径部の皮膚にも潰瘍形成が及ぶこともある。一般に発病初

期に多くみられ、発熱を伴うことも少なくない。

3. 臓器病変や合併症

Behçet病の副症状は重篤な臓器障害をきたしうる特殊病型を含む。

1) 関節炎

一般に四肢の大小関節に非対称に出現し、約1~2週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことは稀である。一方、関節周囲の発赤や浮腫を伴うことが多く、時に痛風発作との鑑別が必要である。

2) 副睾丸炎

睾丸部の腫脹と疼痛をきたす。一過性だが再発性である。頻度はそれほど高くない。

3) 消化器病変(腸管Behçet)

Behçet病においては食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうるが、定型的には回盲部に深い潰瘍を形成する。時に穿孔をきたすことがあるので、注意が必要である。Crohn病との鑑別が困難な場合がある。

4) 血管病変(血管Behçet)

Behçet病では全身のあらゆる血管が障害されうるが、動脈系よりも静脈系に圧倒的に頻度が高い(約95%)。大静脈や主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢深部静脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。Budd-Chiari症候群や上大静脈症候群のみられることもある。さらに下肢の血栓より二次的に肺塞栓を生じる場合もある。動脈系では、胸腹部大動脈・大腿動脈での動脈瘤形成や中型主幹動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤による喀血・心内膜病変・冠動脈病変なども稀にみられる。

5) 神経病変(神経Behçet)

神経病変は約10%の患者に出現するBehçet病の遅発性病変である。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い(急性型)。髄液検査では細胞数・

表 2. Behçet 病の重症度 Stage 分類

Stage I	眼症状以外の症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍，皮膚症状，外陰部潰瘍）のみられるもの
Stage II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Stage III	網脈絡膜炎のみられるもの
Stage IV	失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症がある 活動性または重度の後遺症を残す特殊病型（腸管 Behçet 病，血管 Behçet 病，神経 Behçet 病）
Stage V	生命予後に危険のある特殊病型，中等度以上の知能低下を有す進行性神経 Behçet 病

蛋白濃度の上昇を示す。MRIでは，病変部位が T2 強調画像あるいは FLAIR 画像の高信号域として描出される。多彩な神経症状が時間的・空間的多発することから，時に多発性硬化症との鑑別が問題となる。また，シクロスポリン投与中の約 10～20% の患者に急性型の神経病変が誘発されるといわれている。一方，一部の患者には，急性型神経 Behçet の発作のおさまった後に，慢性進行性の痴呆様の精神神経症状が見られ，治療抵抗性で徐々に進行し，ついには人格の荒廃をきたしてしまう。同時に歩行障害や構語障害などの小脳・脳幹症状も進行することが多い。こうした例では，髄液の細胞数・蛋白は正常値であるにも拘らず持続的に髄液中の IL-6 が異常高値を示すのが特徴である^{1,2)}。こうした慢性進行型の神経 Behçet に移行する例は男性に多く，喫煙率と HLA-B51 の陽性率がいずれも約 90% 以上と極めて高く，タバコの何らかの成分が HLA-B51 によって抗原提示され，免疫反応が持続する可能性が考えられる³⁾。

上記の神経実質病変以外に，Behçet 病においては静脈洞血栓症がみられることがあるが，これはむしろ血管 Behçet と呼ぶべきものである。

4. 治療法の実際

2003 年に Behçet 病の厚生労働省研究班の重症度基準 Stage 分類が策定された(表 2)。この重症度基準の Stage 分類に基づいて大まかな治療方針を決定することができる(図)。以下に具体的な

方針を述べる。

1) 治療の基本方針

日常生活では，本症の増悪因子である気象条件・感染・手術・外傷・月経・ストレスに留意し，避けられる要因はなるべく避けるよう指導する。また，う歯やその他の感染巣（皮膚の膿瘍など）がある場合は必ずその治療を行わせる。さらに，毎食後必ず歯磨きと口腔内の洗浄をかかさなで行うよう指導する。

重篤な視力障害を残しうる眼病変，生命予後に影響を及ぼす特殊病型（神経・血管・腸管 Behçet）に対しては積極的な薬物療法を行うが，口腔内アフタ，陰部潰瘍，皮膚病変に対しては原則としてステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから，Behçet 病の治療薬として頻用されるが，副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状（こむらがえり）・肝障害などに注意する必要がある。関節痛，結節性紅斑，副睾丸炎に対してはコルヒチンに加えて非ステロイド抗炎症薬も用いられる。非ステロイド抗炎症薬の連用に際しては，特に消化性潰瘍に注意が必要である。また，皮膚粘膜病変には，イコサペント酸エチルの有効な場合があり，副作用も少なく，試みる価値はある。

一般に，ステロイドの全身投与は Behçet 病の急性炎症症状を短期的に軽快させる効果があるが，持続的長期投与には Behçet 病の各症状の発作を抑制する効果は認められない⁴⁾。ただし，眼病変のある患者においては急速にステロイドを

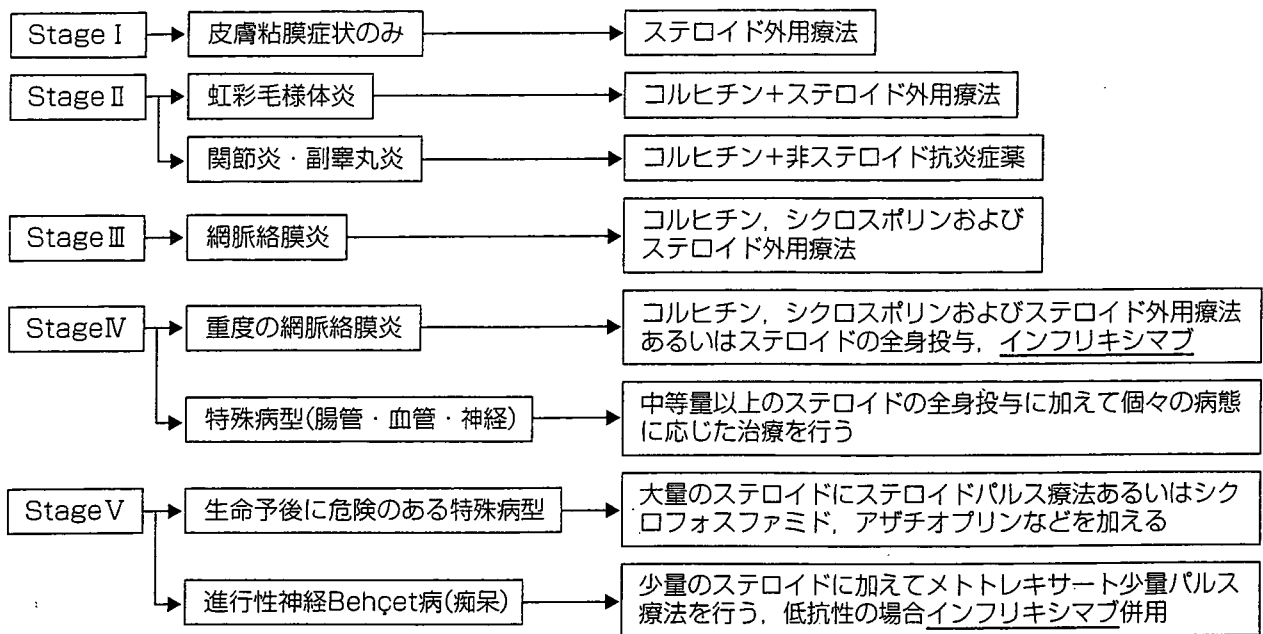


図. Behçet 病の重症度分類とそれに応じた治療方針
Stage I から V にゆくに従って重症となる

減量することにより眼発作が誘発されることが多いので注意が必要である。

2) 病態に応じた治療の実際

眼発作を繰り返す場合、および特殊病型を合併する場合はなるべく早く専門医に紹介する。治療の実際は以下のように総括される。

(1) 眼病変

前眼部型(虹彩毛様体炎)に対しては、散瞳薬の点眼、ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて、発作の予防を目的としてコルヒチンの全身投与も行う。網膜ぶどう膜炎型に対しては、ステロイドの外用に加えて、発作予防のための薬物の全身投与を精力的に行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中濃度(服薬直前の最低値-トラフレベル)を100~200ng/mlに保つように投与量を調節する。シクロスポリンとコルヒチンとの併用はミオパチーを起こしやすいので注意が必要である。シクロスポリンのその他の副作用として、腎障害、神経障害(髄膜脳炎様症状)に特に注意が必要である¹⁾。近年、難治性眼病変に対する抗TNF- α

抗体療法(インフリキシマブ)の有用性が証明され⁵⁾、わが国でも平成19年1月に保険適応が追加された。インフリキシマブ使用に当たっては、結核等の感染症の発症に注意する必要がある。

(2) 神経・血管・腸管病変

症状の重篤度に応じて中等量~大量のステロイド全身投与が行われる。症状が軽快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量により原病のみならず眼病変の増悪を誘発することがあるので注意が必要である。ステロイドでも活動性の炎症が十分なコントロールが得られない場合はアザチオプリン、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の投与を行う。これらの薬剤は、長期投与により悪性腫瘍の発生の危険性があるので、漫然と投与すべきではない。慢性進行型の神経ベーチェットに対しては、ステロイド、アザチオプリン、シクロフォスファミドはいずれも無効である。こうした慢性進行型に対してはメトトレキサートの少量パルス療法が有効である¹⁾。メトトレキサートにても十分コントロールできない慢性進行型の神経Behçetに対

してインフリキシマブが有効であることが示唆されている。

これ以外の特殊病型としては、血管病変に対してはワーファリン、低用量アスピリン、チクロピジンなどの投与を併用する。また、腸管Behçetに対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンの投与が有効な場合が多い。Crohn病においてはインフリキシマブの有用性が証明されているが、腸管Behçetにおいては症例報告が散見される程度で、今後症例を重ねた検討が必要である。

5. 実地医家ができることと専門病院に送るタイミング

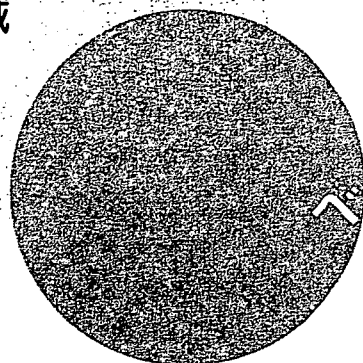
Behçet病の厚生労働省研究班の重症度基準Stage分類でStage2以下の場合には実地医家での治療とフォローアップで差し支えない。眼病変は視力障害を残し患者のQOL (quality of life) を著しく阻害する。生命予後に影響をおよぼすのは、神経・血管・腸管の特殊病型である。特に、慢

性進行型の神経Behçetは患者のQOLを著明に阻害し、廃人同様にしてしまうという点から、最も憂慮すべき病態である。従って、Stage3以上の病変を認めた場合や疑われる場合には、速やかに専門病院に紹介することが望ましい。また、Stage2であっても、症状が繰り返す場合は、専門病院での治療が必要と考えられる。

文 献

- 1) 広畑俊成：I. 病態解明の進歩 3. Behçet病. 日内会誌 88: 1904-1909, 1999.
- 2) Hirohata S, Kikuchi H: Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 5: 139-146, 2003.
- 3) Aramaki K, et al: HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 17: 81-82, 2007.
- 4) Hirohata S: Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 358-359, 2006.
- 5) Tugal-Tutkun I, et al: Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 52: 2478-2484, 2005.

連載



ベーチェット病

廣畑俊成*

ベーチェット病は再発性口腔内アフタ性潰瘍，皮膚症状，外陰部潰瘍，眼病変を4主症状とする原因不明の炎症疾患である。特殊病型として，腸管ベーチェット病，血管ベーチェット病，神経ベーチェット病があり，これらは患者の生命予後を左右することから，眼病変とともにきわめて重要なウェートを占める。薬物治療としては，眼病変には，コルヒチン，シクロスポリンが用いられる。特殊病型に対しては，ステロイドが一般的に用いられるが，慢性進行型の神経ベーチェットに対しては，メトトレキサートが有効である。近年，難治性眼病変に対する抗TNF- α 抗体療法の有用性が証明され，今後特殊病型にも応用が期待される。

はじめに

ベーチェット病は，再発性口腔内アフタ性潰瘍，皮膚症状，外陰部潰瘍，眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。特殊な場合を除き，一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく，急性の炎症が反復し，増悪と寛解をくり返しつづ遷延した経過をとるのが特徴である。わが国においては，本症を，上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類している。また特殊病型として，腸管の潰瘍性病変を示す腸管ベーチェット病，大小の動静脈の病変をきたす血

管ベーチェット病，脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経ベーチェット病の3型を定義している。これら3つの特殊病型は，ベーチェット病の患者の生命予後を左右する場合も少なくないことから，本症の臨床においては眼病変の治療とともにきわめて重要なウェートを占める。

1. ベーチェット病の診断と重症度の判定

ベーチェット病の診断は1987年に改定された厚生省(現厚生労働省)特定疾患調査研究班の診断基準によりおこなわれている¹⁾。一つ一つの主症状，副症状の有無を確認することと他疾患の除外が診断上重要である。発症当初からすべての症状がそろふことは稀で，種々の症状が経時的に出没することが多い。診断の補助的検査として，皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応(pathergy test)がある。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し，24~48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。また，活動期には末梢血白

key words

コルヒチン
シクロスポリン
メトトレキサート
インフリキシマブ

*HIROHATA Shunsei/北里大学医学部膠原病・感染内科学

表 1. ベーチェット病の重症度 Stage 分類

Stage I	眼症状以外の症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍, 皮膚症状, 外陰部潰瘍)のみられるもの
Stage II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Stage III	網脈絡膜炎のみられるもの
Stage IV	失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症, 活動性または重度の後遺症を残す特殊病型(腸管ベーチェット病, 血管ベーチェット病, 神経ベーチェット病)
Stage V	生命予後に危険のある特殊病型, 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病

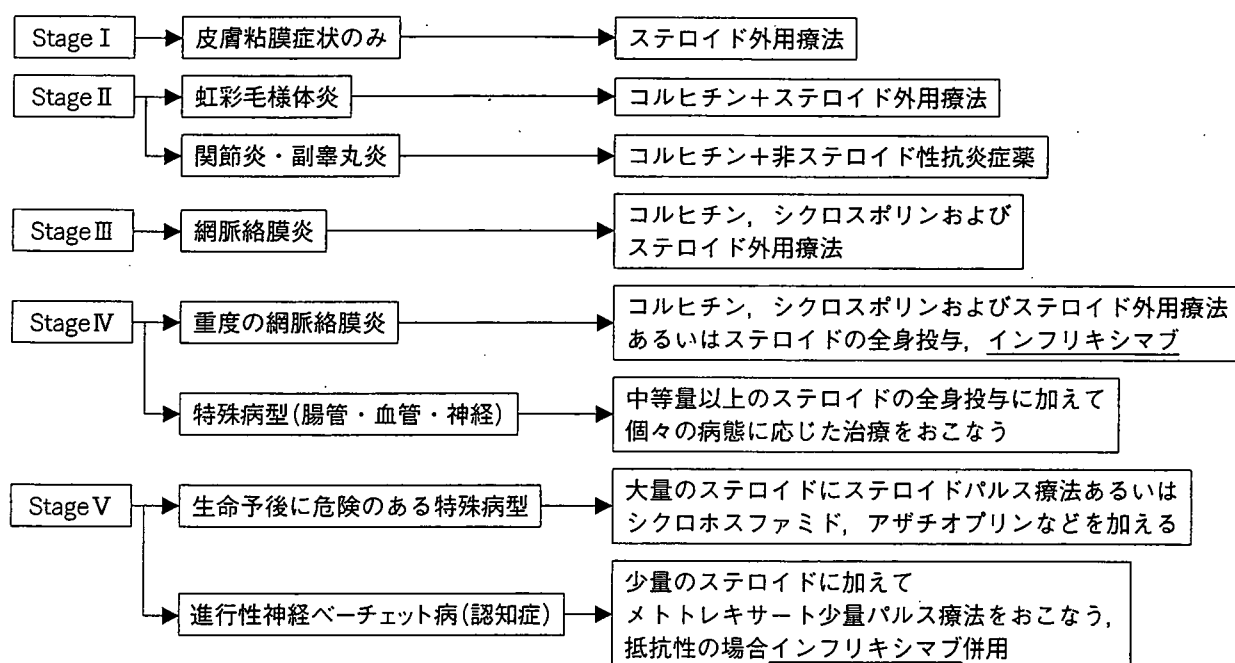


図 1. ベーチェット病の重症度分類とそれに応じた治療方針

Stage I から V にゆくにしたがって重症となる.

血球数の増多・血沈の促進・血清 CRP 陽性などがみられる。また, HLA-B51 が陽性であれば診断上参考になる。一方, 2003 年にベーチェット病の厚生労働省研究班の重症度基準 Stage 分類が策定された(表 1)。この重症度基準の Stage 分類に基づいて大まかな治療方針を決定することができる(図 1)。

2. ベーチェット病の治療

1) 治療の基本方針: コルヒチン

重篤な視力障害を残しうる眼病変, 生命予後に影響を及ぼす特殊病型(神経・血管・腸管ベーチェット病)に対しては積極的な薬物療法をおこなうが, 口腔内アフタ, 陰部潰瘍, 皮膚病変に対しては原則としてステロイドの外用を中心とした

局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、ベーチェット病の基本治療薬として頻用されるが、副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇形性・筋症状(こむらがえり)・肝障害などに注意する必要がある¹⁾。関節痛、結節性紅斑、副睾丸炎に対してはコルヒチンに加えて非ステロイド性抗炎症薬も用いられる。

2) 副腎皮質ステロイド

一般に、ステロイドの全身投与はベーチェット病の急性炎症症状を短期的に軽快させる効果があるが、持続的長期投与にはベーチェット病の各症状の発作を抑制する効果は認められない²⁾。ただし、眼病変のある患者においては急速にステロイドを減量することにより眼発作が誘発されることが多いので、注意が必要である。

3) 免疫抑制薬

A. シクロスポリン

シクロスポリンはTリンパ球機能を選択的に抑制する免疫抑制薬であり、とくに臓器移植に際してよく用いられるが、ベーチェット病の眼病変に対しても有効性が証明されている³⁾。一般に5 mg/体重 kg/日より投与を開始するが、血中濃度(服薬直前の最低値:トラフレベル)を50~200 ng/mlに保つようにその投与量を調整する⁴⁾。最も重要な副作用は腎障害であり、これは腎細小血管に対する作用(腎血流低下)と尿細管の障害に基づくものと考えられている。また、コルヒチンとの併用でミオパチーを起こしやすいことが報告されているので、併用は避ける方が望ましい。その他、発熱、頭痛、髄膜刺激症状を主徴とする神経ベーチェット病様の症状を誘発することが知られている⁵⁾。こうした神経症状は臓器移植の際にシクロスポリンを投与してもみられないことから、神経ベーチェット病の病態と深く関係するものと考えられる。

B. シクロホスファミド、アザチオプリン

アルキル化薬であるシクロホスファミドと代謝拮抗薬であるアザチオプリンは、眼症状の再発予防効果を有する(約20%)⁴⁾。しかし、長期連用により悪性腫瘍発生などの副作用がみられることなどから、最近では眼症状に対してはあまり用いられなくなった。

C. メトトレキサート

慢性進行型の神経ベーチェット病においては、髄液中のIL-6の持続的高値が病態と深く関与する⁶⁾⁷⁾。慢性進行型の神経ベーチェット病に対しては、ステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミドはいずれも無効であるが、メトトレキサートが有効であることが示されている⁶⁾⁷⁾(図2)。1週あたり10~15 mgを投与する。髄液IL-6が20 pg/ml以下に抑えられた状態が2年間維持できた後は、投与量を徐々に減量することができ、中止に至った例もある⁷⁾。副作用としては、葉酸阻害に基づく骨髄抑制、口内炎、消化管障害、肝障害と、アレルギーに基づくと考えられる間質性肺炎に注意が必要である。前者に対しては、葉酸(フォリアミン[®])の5~10 mg/週の投与で、ある程度予防可能である。

4) インフリキシマブ

近年、難治性眼病変に対する抗TNF- α 抗体療法(インフリキシマブ)の有用性が証明され⁸⁾、わが国でも2007(平成19)年1月に保険適用が追加された。インフリキシマブは体重1 kgあたり5 mgを0週、2週、6週、14週、以後8週毎に点滴静注をおこなう。インフリキシマブ使用にあたっては、アナフィラキシーなどの投与時的反応と結核などの感染症の発症に注意する必要がある。インフリキシマブは、腸管ベーチェット病や神経ベーチェット病に対しても有効であることが示唆されている。

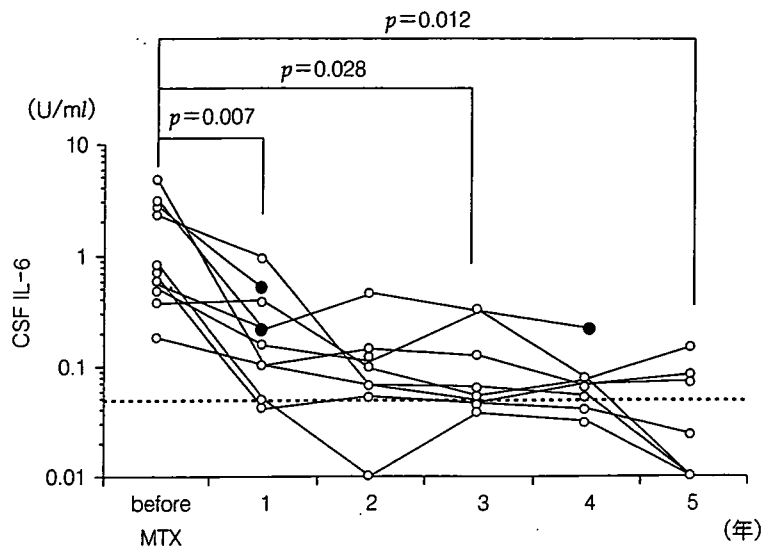


図 2. 進行性神経ベーチェット病に対するメトトレキサートの効果 (Kikuchi H *et al.*, 2003⁷⁾より引用)
 髄液 IL-6 の有意な低下がみられる。●は脱落したポイントを示す。

おわりに

以上、ベーチェット病におけるステロイド、免疫抑制薬などの薬物治療の現状について概説した。今後、インフリキシマブをはじめとする生物学的製剤が、眼病変のみならず、特殊病型に対しても、幅広く用いられるようになるものと考えられる。

文 献

- 1) 広畑俊成：I. 病態解明の進歩 3. ベーチェット病. 日内会誌 88 : 1904-1909, 1999
- 2) Hirohata S : Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behcet's syndrome? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2 : 358-359, 2006
- 3) Masuda K *et al* : Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet*

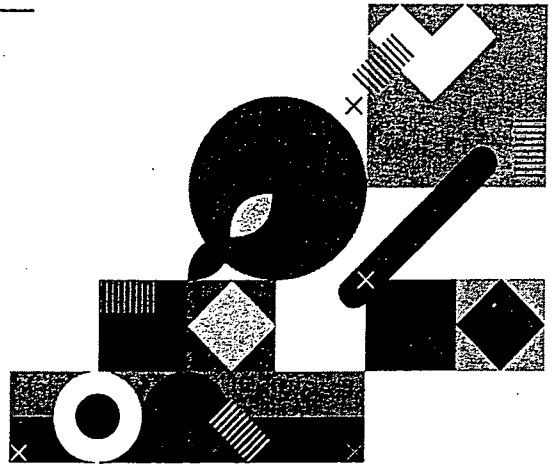
i : 1093-1096, 1989

- 4) 小暮美津子 : Behçet 病の眼科的治療. 医学のあゆみ 164 : 77-80, 1993
- 5) Kotake S *et al* : Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 106 : 586-589, 1999
- 6) Hirohata S *et al* : Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 5 : 139-146, 2003
- 7) Kikuchi H *et al* : Low dose MTX for progressive neuro-Behcet's disease : A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol* 528 : 575-578, 2003
- 8) Tugal-Tutkun I *et al* : Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease : an open-label trial. *Arthritis Rheum* 52 : 2478-2484, 2005

ベーチェット病

廣畑俊成

北里大学医学部膠原病・感染内科学教授



ベーチェット病とは

ベーチェット病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を四大主症状とする原因不明の炎症性疾患で、膠原病類縁疾患に位置づけられます。本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶ帯状のシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ないとされています。本邦における患者数は約2万人であり、発症率は最近横ばいとなっています。男女比は0.96であり、発病年齢は30歳台にピークがあります。ヒト白血球の型のうちHLA-B51との相関が認められるのが特徴です（患者さんの陽性率は約53.8%）。特殊な場合を除いて、本症では一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴です¹⁾²⁾。

ベーチェット病では、HLA-B51などに関連した遺伝的素因となんらかの外因が発症に関与すると考えられています。本症の患者さんには扁桃炎・う歯の既往が多く、また手術・外傷・抜歯などの後に増悪することが多いので、細菌感染や機械的刺激などに対する過剰な反応が病気の本態ではないかと考えられています。

どういうときに疑うか

ベーチェット病でよくみられる症状は、厚生省の診断基準のなかに取り上げられている四つの主症状と五つの副症状です（表1）。とくにこのなかで、繰り返す口腔内アフタ性潰瘍はほとんどの患者さんで見られます。こうした口腔内アフタ性潰瘍にいくつかの症状が重なってみられた場合は、ベーチェット病の可能性が高くなります。ベーチェット病の診断は、こうした症状の組み合わせによって行なわれています。わが国では、四大主症状をすべて示す完全型とそうでない不全型に分類されています。一方、特殊病型として、腸管ベーチェット、血管ベーチェット、神経ベーチェットの3型があり、これらは生命を脅かすほど重篤になる場合もあり注意が必要です。

ベーチェット病の症状

ベーチェット病の臨床症状は、診断の決め手として重要な主症状と、重篤な臓器障害をきたしうる特殊病型を含む副症状に集約されます。発症当初からすべての症状がそろうことはまれであり、種々の症状が経時的に出没することが多いのが特徴です。

主症状としては、まず口腔粘膜のアフタ性