

血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて

石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

○出口治子 (国立横浜医療センター リウマチ内科)、

須田昭子 (横浜南共済病院 膠原病リウマチ内科)、

渡邊玲光 (横浜市大 病態免疫制御内科)、桑名正隆 (慶応大 内科)、

沢田哲治 (東京医大 リウマチ内科)、菊地弘敏 (帝京大 微生物学)、

永渕裕子 (聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科)、

廣畑俊成 (北里大 膠原病感染内科)、齋藤和義 (産業医大 第一内科)、

岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科)

【これまでの研究経過・結果】

血管ベーチェット病は本症の重症病態で動脈病変、肺血管病変は致死的になる可能性もあるものの、その診断、治療指針はまだ定まっていない。本研究では過去5年間の血管ベーチェット病に関する英文文献とその重要な参考文献170件以上について、その内容を吟味し、厚生労働省ベーチェット病研究班施設の105例の臨床解析を反映させた診療に関するステートメント案の作成を試みた。

診断は厚労省基準(2003年)を満たし、血管造影、CT、MRI/A、超音波、PET/CT、肺血流シンチなどの画像診断により静脈、動脈、肺病変を確認する。内科的治療としてはステロイド、免疫抑制薬を主体であるが、凝固療法・抗血小板療法は国内では大きな合併症もなく繁用されているが、EULAR推奨で強調される肺血管病変、特に動脈瘤存在時の使用には注意を喚起した。外科手術は吻合部動脈瘤などの再発率の高さを考慮し、動脈瘤切迫破裂など緊急性の高いものが適応であるが、術前術後の免疫抑制療法併用が重要である。ステントなどの血管内治療も免疫抑制療法併用が前提である。少数の報告がある抗TNF抗体などの生物学的製剤については現時点ではオプション治療と考えられる。

【今後の見込み】

エビデンスレベルの高い文献はないので、この案をたたき台として、国内のリウマチ内科医、血管外科医の血管ベーチェット病診療医より広く意見を求め、日本の実状にあったガイドラインを作成することを目標にする。

VI特殊病勉強会プログラム・抄録集

厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

ベーチェット病に関する調査研究

特殊型ベーチェット病会議

プログラム・抄録集

日 時：平成 24 年 2 月 4 日（土）

13 時 ～ 16 時 20 分

会 場：J A 共済ビル カンファレンスホールA-D

東京都千代田区平河町 2-7-9

I. プログラム

13：00－13：05

開会の辞 厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
ベーチェット病に関する調査研究
研究代表者 石ヶ坪 良明（横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科）

13：05－14：05

第一部 特殊病型診療ガイドラインと全国調査報告（発表15分、質疑 5分）
座長 石ヶ坪 良明（横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科）

1. 血管ベーチェット病全国調査の盲点と診療ガイドラインの問題点
出口治子（横浜市大市民総合医療センター）
2. 神経ベーチェット病診断ガイドラインと治療指針の作成に向けて
廣畑俊成（北里大 膠原病・感染内科学）
3. 腸管ベーチェット病診療ガイドラインに対するアンケート調査結果報告
岳野光洋（横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科）

14：05－14：20 休憩

14：20－15：35

第二部 特殊病型に対する生物学的製剤治療（発表 6分）

座長 廣畑俊成（北里大）／岳野光洋（横浜市大）

4. ステロイドおよび免疫抑制薬に抵抗性を示し、インフリキシマブが有効であった腸管ベーチェット2例

山前正臣（聖マリアンナン医大西部病院）

5. Infliximabによる寛解を維持している腸管Behcet病幼児例

石毛 崇（群馬大）

6. 急性型で発症し、慢性の経過にインフリキシマブを使用し、症状の改善傾向を認める一例

平野 亨（大阪大）

7. ベーチェット病の眼症状に対してインフリキシマブ単独投与下で認知機能障害を果たした男性例

金月 勇（慈恵医大）

8. 慢性進行型神経ベーチェット病に対するインフリキシマブの長期治療成績

菊地弘敏（帝京大）

9. 鎖骨下動脈瘤にステント留置後、インフリキシマブ投与を施行した一例

渡邊玲光（横浜市大）

15：35－16：15

第三部 総合討論

座長 石ヶ坪 良明（横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科）

1. 特殊病型に対する生物学的製剤治療

2. 診療ガイドラインに望むこと

16：15－16：20

閉会の辞 厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明（横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科）

II. 抄録集

第一部

特殊病型診療ガイドラインと全国調査報告

血管ベーチェット病の全国調査の盲点と診療ガイドラインの問題点

出口治子¹⁾、須田昭子²⁾、渡邊玲光³⁾、黒澤美智子⁴⁾、桑名正隆⁵⁾、沢田哲治⁶⁾、菊地弘敏⁷⁾、永淵裕子⁸⁾、齋藤和義⁹⁾、廣畑俊成¹⁰⁾、岳野光洋³⁾、石ヶ坪良明³⁾

¹⁾横浜市大総合医療センター リウマチ膠原病センター、²⁾横浜南共済病院、
³⁾横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科、⁴⁾順天堂大医学部衛生学、⁵⁾慶応大 内科、
⁶⁾東京医大 リウマチ・膠原病内科、⁷⁾帝京大 微生物学、
⁸⁾聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科、⁹⁾産業医大第一内科、
¹⁰⁾北里大 膠原病・感染内科

血管ベーチェット病はしばしば難治性であり、治療も確立されておらず、生命予後因子であるという報告もある。しかし、ベーチェット病の病状には人種差、地域差もあり、日本の血管ベーチェット病患者に外国の知見を応用できるかどうかは、その特徴を見極めて判断する必要がある。

厚労省ベーチェット病班では2009–10年、全国37施設98症例の血管型B病患者の臨床情報を解析した。男性70%、B病発症40.5歳、血管病変発症45.2歳。動脈病変（65%）のうち動脈瘤（42%）、動脈血栓（20%）、肺動脈血栓症（11%）、静脈病変は下肢深部静脈血栓症を主体に51例（52%）、動静脈病変合併は17例（17%）。手術歴は50例（51%）で、再手術は6例。薬物治療はプレドニゾロン69例（70%）、免疫抑制剤23例（23%）、インフリキシマブ5例（うち4例は合併腸管病変への使用）であった。しかし、このアンケート調査における動静脈病変の比率、手術歴頻度の高さは自験例と大きな解離があり、アンケートという調査研究手法によるbiasの問題も明らかになった。

そこで、2011年は厚労省ベーチェット病班所属8施設的全血管ベーチェット病患者105例を対象に解析した。血管病変発症42.7歳、男性68%。病変部位は静脈系に最も多く（71%）、動脈系（31%）、肺循環系（25%）の順であり、その局在診断には造影CT、血管造影、超音波、肺血流シンチ、MRI/MRAなどが用いられた。治療では副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬はそれぞれ73%・35%の症例で使用され、17%（18例）が外科手術を受けていたが、再手術例はなかった。死亡8例の死因は肺出血3例、動脈瘤術後の循環不全、敗血症、ニューモシスティス肺炎、イレウス、不明が各1例あった。眼病変あるいは腸管病変を治療標的とした場合を含め、インフリキシマブが使用された5例では血管病変の改善もみられた。また、EULARで使用回避が推奨されている抗凝固薬、抗血小板薬が79%に使用されていたが、その使用による出血イベントは腸管出血や皮下出血などを8例に認めるのみであり、休薬で軽快し、重篤なものはなかった。

血管病変、中でも動脈病変、肺病変は予後不良因子とする諸外国の報告との相違点、EULARの推奨を踏まえた上で、日本の実状にあった診療ガイドラインを確立していく必要がある。

神経ベーチェット病の診断ガイドラインと治療指針の作成にむけて

廣畑俊成¹⁾、菊地弘敏²⁾、沢田哲治³⁾、永渕裕子⁴⁾、桑名正隆⁵⁾、岳野光洋⁶⁾、
石ヶ坪良明⁶⁾

¹⁾北里大学 膠原病感染内科、²⁾帝京大学 内科、³⁾東京医科大学 リウマチ膠原病内科、

⁴⁾聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科、⁵⁾慶応義塾大学 内科、

⁶⁾横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科

神経ベーチェットを含む特殊病型について、過去の文献にはエビデンスレベルの高いものは見当たらない。そこで、神経ベーチェット病の診断基準を作成するために神経症状をきたしたベーチェット病患者について後向きコホート調査を行った。

1988年から2008年までに診療した神経症状を示したベーチェット病患者について国内の専門施設に臨床調査票の記入を依頼した。合計144件の解析可能な調査票が集積された。

144件のうち、急性型神経ベーチェット (Acute NB) が76件、慢性進行型神経ベーチェット (CPNB) が35件、神経ベーチェットでないもの (非NB) が33件であった。

髄液の細胞数はAcute NB > CPNB > 非NBの順で有意に上昇していた。髄液細胞数を6.2/cmmをカットオフとした場合、感度97.4%、特異度97.0%でAcute NBを診断できた。

Acute NBによく見られるとされるMRIでのフレア高信号域は60.5%にみられたが、非NBでもかなり認められ (42.4%)、感度と特異度ともに不十分であった。これらの結果に基づきAcute NBの診断基準を策定した。

CPNBにおいては、MRIで脳幹の萎縮を認める割合が特異的に上昇していた (71.4%)。また、CPNBと回復期のAcute NBの比較において、髄液IL-6を16.55pg/mlをカットオフとした場合、感度86.7%、特異度94.7%でCPNBを診断できた。以上の結果に基づきCPNBの診断基準を策定した。

平成23年度施行した本診断基準に関するアンケート調査では、IL-6測定が保険適応でないこと、日常診療で判定可能な特異性の高い臨床症状や鑑別診断に関する記載の必要性の指摘があった。今後、この点を加味して、診断基準の改訂を検討するとともに、病型ごとの治療指針についても検討を進める予定である。

腸管ベーチェット病診療ガイドラインに対するアンケート調査結果報告

岳野光洋¹⁾、渡邊玲光¹⁾、長堀正和²⁾、井上 詠³⁾、齋藤和義⁴⁾、菊地弘敏⁵⁾、
黒沢美智子⁶⁾、石ヶ坪良明¹⁾

¹⁾横浜市大 免疫・血液・呼吸器内科 ²⁾東京医歯大 消化器病態学

³⁾慶応大 内視鏡センター ⁴⁾産業医大 第一内科

⁵⁾帝京大 微生物学 ⁶⁾順天堂大 公衆衛生

腸管ベーチェット病は、ベーチェット病患者の予後を左右する合併症の一つであるが、従来治療に抵抗性がある症例も多く、治療指針の確立が望まれている。近年、腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ（IFX）の有効性が相次いで報告されていることから、2009－10年にその実態調査を行い、39施設、計96例のIFX治療歴のある腸管ベーチェット患者の臨床成績を解析した。内視鏡所見を含め、効果判定可能な症例78例中56例（72％）に有効で、特に眼、関節症状を有する患者では有効率が高かった。寛解到達5例、副作用・効果不十分21例で中止されていた。後方視的研究であるため、IFX適応の基準は施設間で異なり、治療成績にも反映されていたが、対象患者が手術施行例45例（47％）を含み、その多くがステロイド、免疫調整薬治療に抵抗性であったことを考慮すると十分評価できる数字と思われる。

腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案では、保険の問題があるもののIFXをオプション治療としたのを含め、13のステートメント、補遺7項目を提示した。今年度は、その各ステートメントに対するアンケート調査を行い、53施設より解析可能な回答を得た。うち75％は本ガイドラインを知っていた。IFX治療については保険の問題、エビデンスの不足を指摘する意見もあったが、有効性を評価する意見が多数で、その適応についてはステロイド and/or 免疫調節薬抵抗例との回答がもっと多く、治療の中心、top downで、という積極的な意見も見られた。また、クローン病同様増量や期間短縮を望む声もあった。そのほか、診断に関しては腸管病変の非典型例の扱い、単純性潰瘍との関係、病理所見の位置づけ、鑑別診断としてのCMV腸炎について意見が出され、重症度判定については客観性の欠如、ステロイドのtaperingの記載などが問題視された。また、IFXとともにオプション治療に上げられた顆粒球除去については極めて低評価であった。

第二部

特殊病型に対する生物学的製剤治療

ステロイドおよび免疫抑制薬に抵抗性を示し、インフリキシマブが有効であった腸管ベーチェット 2 例

山前正臣

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 リウマチ・膠原病内科

目的：ステロイドおよび免疫抑制薬に抵抗性を示した腸管ベーチェットに対してインフリキシマブの有効性を検討した。

症例：ステロイド大量療法、シクロスポリン、タクロリムスやアザチオプリン抵抗性 1 例およびステロイド中等量およびメトトレキサート抵抗性を示した 1 例、計 2 例。ともに活動性眼病変を合併している。

結果：2 例ともに腹部症状（腹痛、下血）の改善ならびにインフリキシマブ投与前および投与後の腹部CT、下部消化管内内視鏡において明らかな改善を認めている。インフリキシマブ投与開始時には平均プレドニゾン投与量が25mg/日であったが、最終観察時にはともにプレドニゾン 5 mg/日投与まで減量できた。

結語：腸管ベーチェットは腸管穿孔や消化管出血など重篤な合併症を来すことがあり、インフリキシマブはこのような症例の有用な治療方法となる可能性がある。

Infliximabにより緩解を維持している腸管Behcet病の幼児期発症例

石毛 崇¹⁾、羽鳥麗子¹⁾、龍城真衣子^{1,2)}、金子浩章^{1,3)}、友政 剛^{1,4)}、荒川浩一¹⁾

¹⁾群馬大学大学院医学系研究科 小児科学

²⁾国立病院機構高崎病院小児科

³⁾みらいこどもクリニック

⁴⁾パルこどもクリニック

【背景】 infliximabにて8年間にわたり寛解を維持している腸管Behcet病の症例を報告する。

【症例】 1歳0ヶ月発症、女児。

【主訴】 発熱・下痢・耳介潰瘍

【病歴】 1歳時より発熱・下痢・血便・耳介及び肛門部潰瘍・口腔内アフタを認めるようになった。抗菌療法に反応無く、内視鏡にて多発大腸潰瘍を認め、腸管ベーチェット病と診断した。栄養療法（ED,IVH）と薬物療法（SASP, PSL, CyA, 6-MP）を組み合わせ治療したが、PSL減量に伴い繰り返し再燃した。寛解導入及び成長障害対策として、2歳8ヶ月時よりinfliximab 5 mg/kg投与を開始し、速やかに緩解を得た。投与開始当初は、4週程度で発熱・血便の再発を認めていたが、成長に伴い徐々に間隔を空けることができたようになった。PSLは3歳5ヶ月時に離脱した。11歳0ヶ月現在、7週間隔の維持投与にて緩解を維持しており、明らかな成長障害も認めていない。

【結語】 小児例においてもIFX投与は有効な治療と思われた。一方、投与量および投与間隔については病勢に応じてより柔軟な対応が必要と思われた。

急性型で発症し、慢性の経過にインフリキシマブを使用し、症状の改善傾向を認める一例

平野 亨

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科

44歳男性。2000年（34歳時）より網膜ぶどう膜炎を反復し右眼失明にいたる。2007年（41歳時）激しい頭痛のため近医入院。髄液細胞数500/ul、MRIで視床から基底核にかけT2高信号域を指摘、神経ベーチェット病と診断される。この頃より粗暴な言動、万引き、性格変化、無気力が目立つようになる。その後ステロイドで治療継続されるも倦怠感の増強、精神活動性の低下、失調様歩行、呂律困難、左眼発作の増悪が認められ、2009年2月インフリキシマブ導入。導入早期より倦怠感の改善が見られた。2011年6月MTX導入。現時点で、なお障害は残るものの、意欲の改善、歩行距離の延長、思考のまとまり、礼節の保持、呂律困難の改善を認め、人格障害や中枢神経症状の進行は抑制されている。インフリキシマブ、MTXの投与を継続し、ステロイドの減量が可能となった（PSL10mg/日以下）。

インフリキシマブ投与下で認知機能障害で発症した神経ベーチェット病の一例

金月 勇、中原淳夫、高橋英吾、平井健一郎、野田健太郎、浮地太郎、
古谷和裕、吉田 健、黒坂大太郎
東京慈恵会医科大学 内科学講座 リウマチ・膠原病内科

27歳男性。X年9月(25歳時)より眼痛が出現し、両眼虹彩炎を認めた。口腔内潰瘍も出現し同11月当院当科受診。虹彩炎、口腔内潰瘍にて不全型ベーチェットと診断した。虹彩炎は寛解増悪を繰り返していたため、X+1年1月よりインフリキシマブ(以下IFX)を開始した。眼症状は改善しIFXで継続加療していた。X+2年4月下旬より頭痛、発熱、しゃべる際に言葉が流暢に話せない、つじつまが合わないことを言う、などの症状が出現したため入院となった。改訂長谷川式簡易知能評価スケールにて認知機能低下を認めた。髄液中IL-6の上昇(172pg/ml)を認めたが、脳MRIでは異常を認めなかった。以上より神経ベーチェット病と診断した。ステロイドパルス療法、プレドニゾン(以下PSL)40mg/日、メソトレキセート(以下MTX)10mg/週の内服にて加療した。頭痛、認知機能は改善し、髄液中IL-6値も正常化した。IFXは神経ベーチェットの発症後休薬していたが、PSLの減量中に眼病変の増悪を認めたため再開した。現在神経症状、眼症状ともに安定している。IFX投与中に神経ベーチェット病を発症した症例であり、神経ベーチェット病に対するIFXの有効性において示唆に富む症例と考えられたため、ここに報告する。

慢性進行型神経ベーチェット病に対するインフリキシマブ療法の長期治療成績

菊地弘敏^{1,2)}、廣畑俊成³⁾

¹⁾帝京大学医学部 微生物学講座

²⁾帝京大学医学部附属病院 内科

³⁾北里大学医学部 膠原病・感染内科

慢性進行型神経ベーチェット病 (CPNB) に対しメトトレキサート (MTX) 少量パルス療法が有効であるが、MTXの増量困難や効果不十分な症例も認められる。MTXに治療抵抗性のCPNB 5例 (男性5例、開始時35.6±7.2歳) に文書で同意を得たうえでインフリキシマブ (IFX) の有効性と安全性を検討した短期 (6ヵ月) オープン試験を行った。

IFX 5 mg/kgは0、2、6週、以後8週間隔で点滴投与し、臨床症状・MRI画像所見・髄液 (CSF) IL-6を経時的に測定した。全例でIFX投与翌日にはCSF IL-6の著明な低下 ($p=0.043$) を認めたが、投与間隔が延びるとCSF IL-6が上昇傾向を示す症例が見られた。投与開始後24週の時点での評価では症状とMRI所見では有意な進行は見られなかった。IFXの副作用は1例で頭痛を認めたが自然軽快し、1例でニューモシスティス肺炎が疑われたためST合剤の予防投与が行われた。その後、1例はIFXの5回投与以降CSF IL-6の再上昇を認めないためIFXを終了し、その後も悪化は認めていない。1例は同意の撤回でIFXを終了しMTXの増量で対応した。MTXの内服コンプライアンスが保たれたことでCSF IL-6は低下し、その後は悪化を認めていない。残りの3例は6年間継続投与され、1例はその後CSF IL-6の再上昇なく、臨床所見も6年間悪化は認めない。2例はIFXの8週間隔投与ではCSF IL-6の十分な抑制が得られず投与間隔の短縮が行われ、1例は尿失禁とミオクロヌスは不変、1例は歩行障害の悪化を認めた。以上よりIFXはMTX治療抵抗性のCPNBに対して有用な治療であることが示唆された。

カテーテル治療とインフリキシマブ治療が奏功した血管型ベーチェット病の一例

○渡邊玲光、岳野光洋、上田敦久、石ヶ坪良明

横浜市立大学大学院研究科 病態免疫制御内科学

症例は41歳男性、皮疹、関節痛・左ぶどう膜炎を発症し、左頸部に次第に増大する拍動性腫瘍を認めた。画像上左鎖骨下動脈瘤認め、入院直後に切迫破裂し緊急カテーテル術を施行した。術後高用量副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミド・シクロスポリン使用しても炎症反応持続し、コントロール不良であり、インフリキシマブ（IFX）の導入により病態の安定を得た。

血管ベーチェット病に対する治療法は確立されていないが、EULAR recommendationでは副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドをはじめとした免疫抑制薬の使用が推奨されているが、生物学的製剤の有効例の報告は少ない。また、動脈病変では外科的手術後に仮性動脈瘤などの病変再発が多いことも報告されている。本例は経皮血管的カテーテル術やIFXがベーチェット病における炎症性動脈瘤形成例の治療オプションとなりうる可能性を示唆している。

VII 腸管ガイドライン

腸管ベーチェット病診療コンセンサスステートメント案（2012）

*原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

（研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科）

*ベーチェット病に関する調査研究班

（研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科学）

2012年度 改訂版作成に当たって

2007年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された^{*1}。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）により2009年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された^{*2}。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤（インフリキシマブ）の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ベーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した^{*3}。今回の改訂に際してはベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）で行われた腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態調査を参考資料として用い^{*4}、腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ^{**}で作成されたものを、原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班（研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科）およびベーチェット病に関する調査研究班（研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科学）の共同ステートメント案として報告する。

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍^{*5}が内視鏡やX線造影で確認され、ベーチェット病診断基準^{*6}の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
 2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内視鏡やX線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。
- 上記2項目を満たす症例を腸管ベーチェット病と診断する。

重症度判定

重症度は、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見（腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無）、潰瘍の深さや腸管合併症（出血、狭窄、瘻孔など）の有無、炎症反応（CRP、白血球数、血沈）、貧血の程度などから総合的に判断する。

治療目標