

International Study Group for Behçet's disease (ISG) 基準では特殊型、特に腸管型で大きい。さらに、2014年に発表された International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's disease (ITR-ICBD) 国際基準では神経症状、血管症状が組み入れられているが、本邦患者を対象に厚労省診断基準との整合性は検討されていない。本研究では厚労省基準で診断された日本のベーチェット病患者を対象として、特殊型を中心にISGおよびITR-ICBD国際基準の充足率を検討した。

B. 研究方法

1. 対象：1991年から2007年に横浜市立大学の二つ附属病院を受診し、厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たす412例（男184、女228、36.9±11.9才）。
2. 方法：後方視的に診療録より厚労省診断基準、ISG診断基準、IRT-ICBD分類（診断）基準に上げられた症状、検査所見の情報を抽出し、充足度を算出した（表1）。

表1. 各診断基準の比較

| | 厚労省 | ISG | ITR-ICBD |
|-------------|------|-----|----------|
| 口腔内アフタ | 主症状 | 必須 | 2 |
| 皮膚症状 | 主症状 | ○ | 1 |
| 眼病変 | 主症状 | ○ | 2 |
| 陰部潰瘍 | 主症状 | ○ | 2 |
| 関節炎 | 副症状 | | |
| 副睾丸炎 | 副症状 | | |
| 腸管病変 | 副症状 | | |
| 血管病変 | 副症状 | | 1 |
| 神経病変 | 副症状 | | 1 |
| 針反応 | 参考所見 | ○ | 1* |
| HLA-B51、A26 | 参考所見 | | |

厚労省の病型診断

- 完全型：4主症状が出現したもの
- 不全型：3主症状
2主症状 + 2副症状
定型的眼症状 + 他の1主症状
or 2副症状

ISGの病型診断

- 再発性口腔内アフタ + 2項目

ITR-ICBDの病型診断

- 針反応の有無にかかわらず、4点以上

C. 研究結果

全症例のISG基準充足率90%で、非充足例は特殊病型（27/111例=24%、重複例12例含む）、腸管型（13/43例=30%）、血管型（7/26例=27%）、神経型（12/54例=20%）で、特殊型以外（15/301例=5%）より有意に多かった。一方、ITR-ICBD基準は99%で、非充足の6例はすべて神経型・血管型重複のない腸管型症例であった（表2）。

表2. 国際基準の充足率

| | 患者数 | 充足率 (%) | |
|----------|-----|---------|----------|
| | | ISG | IRT-ICBD |
| 全体 | 412 | 90 | 99 |
| 特殊型以外 | 301 | 95 | 100 |
| 特殊型* | 111 | 76 | 95 |
| 腸管型 | 43 | 70 | 86 |
| 血管型 | 26 | 73 | 100 |
| 神経型 | 54 | 80 | 100 |
| 腸管以外の特殊型 | 369 | 92 | 100 |

*12例が重複（腸管+血管8例、腸管+神経2例、血管+神経2例）

D. 考察

今回検討した3つの基準を比較すると、厚労省基準の主症状は共通するが、副症状の扱いに差異がある（表1）。ITR-ICBD基準では早期診断を意識し、スコアリングシステム

が取り入れられている。皮膚症状以外の主症状2つでBD病との分類が可能であり、さらに血管、神経症状を組み入れることで、厚労省の特殊型にあたる重症例の診断感度が上がっている。厚労省基準を満たす本研究対象患者の99%はITR-ICBD基準を満たし、特殊型患者に限ってもISG基準が充足率76%であるのに対し、ITR-ICBD基準は95%である。この基準の非充足例はすべて血管型、神経型との重複のない腸管型（6例）であった。

腸管型患者は疫学的にも遺伝学的にも他病型と比較し、特徴的な点がある。まず、臨床的には眼病変の頻度が低く、血管型および関節症状の出現頻度が高い。その結果、副症状が項目に入っていないISG診断基準の充足率は必然的に低くなる。また、HLA-B*51陽性率も低い。さらに、眼病変や他の特殊型など、一般にBDでは重症型が男性優位であるのに対し、腸管型では男女比はほぼ同じ、または若干女性に多い。地域的に見ても日本と韓国での頻度が高い。しかしながら、この点においては韓国でも日本の厚労省基準が臨床的に使用されていることを念頭に置いておくべきである。腸管型患者を集団としてとらえた場合には上記の特徴があるが、ISGあるいはITR-ICBD基準の充足例と非充足例の相違は現時点では明らかでない。

本研究の発端となった「腸管型患者には必ずしも不全型の条件をみたさない症例が多い」という意見に表わされるように、厚労省基準では「疑い例」にとどまる例でも腸管病変だけみれば、抗TNF抗体などの治療適応とすべき症例は少なくない。実際、BDの腸管外徴候を欠きながらも局所病変はBDの典型的腸管病変と区別がつかない単純性潰瘍に対しては、2013年の段階でヒュミラは保険適用されている。腸管病変に主眼においた場合には、単純性潰瘍、「疑い例」、腸管型BDの

疾患スペクトラムには連続性があり、移行例もあるとされ、明確に区別することは難しいとの意見もあるが、「疑い例」未満の症例をBDと過剰に診断してしまうと、日本で扱うBD患者集団が国際標準と解離してしまうことが危惧される。

E. 結論

1. 厚労省診断基準とISG基準は特殊型でしばしば解離する。
2. ITR-ICBD基準非充足例は腸管型のみみられた。
3. 典型的な特殊型の病変があっても、全身的に「疑い例」に留まる例をBDと診断すべきではない。

F. 研究発表

1 論文発表

英文原著

- 1) Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol.* 34(2):321-7, 2015
- 2) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 349(1-2):
- 3) Arimoto J, Endo H, Kato T, Umezawa S, Fuyuki A, Uchiyama S, Higurashi T, Ohkubo H, Nonaka T, Takeno M, Ishigatsubo Y, Sakai E, Matsuhashi N,

Nakajima A. Clinical value of capsule endoscopy for detecting small bowel lesions in patients with intestinal Behçet's disease. Dig Endosc. 2015 online first

英文著書

- 4) Ishigatsubo Y and Takeno M: Overview. Behçet's disease.(Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo,Japan, pp 1-20, 2015
- 5) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y: Vascular involvement of Behçet's disease. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 79-100, 2015
- 6) Ishigatsubo Y and Takeno M: Perspective. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 151-172, 2015

和文総説

- 7) 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変リウマチ科53 (6) : 578-584, 2015
 - 8) 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54 (2) : 191-197, 2015
 - 9) 岳野光洋、桑名正隆. 【細菌性髄膜炎の臨床と最新の治療】 膠原病・膠原病類縁疾患. Clinical Neuroscience 33 (11) : 1270-1271, 2015
- 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変. 呼吸と循環63 (11) : 1081-1086, 2015
- 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 625-630, 2015

和文著書

- 12) 岳野光洋. ベーチェット病. Topics 2015

-2016 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、p236-237、2015

- 13) 岳野光洋. ベーチェット病. リウマチ・膠原病診療ハイグレード. 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー (松本功他編)、文光堂、東京、pp390-399、2015
- 14) 岳野光洋. ベーチェット病. リウマチ病学テキスト. (山本一彦他編) 診断と治療社、東京、pp400-408、2016

2. 学会発表

国内学会

- 1) 岳野光洋、桐野洋平、菊地弘敏、齋藤和義、桑名正隆、廣畑俊成、石ヶ坪良明. ベーチェット病インフリキシマブ治療における血中濃度・抗薬物抗体と効果・安全性の関連. 第59回日本リウマチ学会総会、名古屋、2015年4月23-25日
- 2) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、大野滋、上田敦久、石ヶ坪良明. 厚労省基準特殊型ベーチェット病における国際基準との解離. 第43回日本臨床免疫学会、神戸、2015年10月22-24日
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病における自己免疫と自己炎症 (モーニングセミナー) 第39回皮膚脈管・膠原病研究会、高知2016年1月23日

国際学会

- 4) Takeno M, Kirino Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab is responsible for reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's disease with uveitis. EULAR 2015 Annual European Congress of Rheumatology. Rome, Italy, June 10th - June 13th, 2015,

5) Takeno M. Current topics of Behçet's disease in Japan: anti-TNF therapy in management of Behçet's disease The 16th Annual Meeting of the Korean Society for Behcet's Disease. Seoul, Korea, Oct 29, 2015

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

血管型ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けて

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）
菊地弘敏（帝京大 内科）
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）
廣畑俊成（北里大 膠原病・感染内科）
沢田哲司（東京医大 リウマチ・膠原病内科）
石ヶ坪良明（横浜市大）
水本信久（横浜市大 眼科）
研究協力者：桑名正隆（日本医大 アレルギー膠原病内科）
共同研究者：出口治子（国立横浜医療センター リウマチ科）
須田昭子（横浜市大市民総合医療センター）

研究要旨

血管型ベーチェット病は難治病態であり、生命予後因子にも上げられている。これまでに文献と研究班内症例解析結果をもとにガイドライン案を作成し、平成26年度に公開した。昨年度、このガイドライン案のステートメントについて大学病院のリウマチ科、血管外科を対象にアンケート調査を行い、26施設診療科より回答を得た。その肯定的あるいは否定的な意見を参考に、本年度は新たにクリカルクエッション（CQ）を設定した。さらに、それぞれに対する推奨および解説、想定される治療のアルゴリズムについてたたき台レベルの案を作成した。今後、さらにその内容を吟味し、リウマチ内科医のみならず、血管外科医も含めコンセンサスを形成していく予定である。

A. 研究目的

血管病変はベーチェット病（BD）の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。トルコをはじめとした他のBD多発地帯と比べると、本邦における頻度は少なく、病像の人種差も指摘されていることから、診療に関する外国の知見の適応に関しては慎重であるべきである。これまでに血管型ベーチェット病診療ガイドライン

案を公開してきたが、昨年度これに対するアンケート調査を行い、今年度はその調査結果を踏まえ、新たにクリカルクエッション（CQ）を策定することを目的とした。

B. 研究方法

血管型ベーチェット病診療ガイドライン案に対するアンケート調査結果を反映させた新たにクリカルクエッション（CQ）を設定し、

全体班会議、ガイドライン検証委員会で検討した。また、CQに対する推奨および解説案を作成するとともに、想定される治療アルゴリズム案を作成した。

C. 研究結果

CQを再設定した。ステートメントの形式は異なるが、平成24年度案および再度文献検索を行い、新たに推奨および解説の案を作成した。現時点までの進捗に応じた案を提示する。なお、推奨度、同意度は今後検討する。

本ガイドラインの目的

ベーチェット病における大血管病変はしばしば致命的な経過をとり、予後を規定する本症の重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析に基づき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。

疾患定義

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2003年）における血管型の定義に従う。すなわち、完全型あるいは不全型の基準を満たし、臨床的、画像的に比較的大きな動脈静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。

診断基準に基づき、表在性血栓性静脈炎は皮膚症状ととらえる。しかし、この病変が存在する場合は、深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置く。血管病変よりベーチェット病が疑われても、診断基準上の疑い例の診療に関して、鑑別診断を含む診断の項目以外のステートメントは参考程度にとどまる。

疫学

本邦での疫学研究、臨床研究（対象ベーチェット病患者数277～3316例）に基づく血管型の発症頻度は6.3～15.3%である。重症

型、特に肺動脈瘤（研究班血管型症例の2%、本邦BD患者の推定頻度は0.2%程度）は若年男性に多く、女性には稀である。

本研究班における血管型症例105例の検討では、血管病変の分布は静脈系71.4%（血栓68.6%）、動脈病変29.5%（動脈瘤19.0%、閉塞12.4%）、肺病変24.8%（肺塞栓19.0%、動脈瘤7.6%）、心病変6.7%の分布で、諸外国の報告ともおおむね一致している。複数の血管病変が併存することがあり、動脈、特に肺動脈病変は静脈病変を伴うことが多いとされる。

肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致命的となりうる。

本研究班の血管型105症例の検討では、ベーチェット病診断確定により血管病変発症までの期間は7.1年±7.9年であり、診断確定時に血管病変を有する例が27例（25.7%）、血管病変がベーチェット病の診断に先行した例は2例（1.9%）であった。

以下の推奨はあくまでも案の段階である。

診断

CQ 1 静脈病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chiari症候群などの重症型も生じうる。血栓マーカーを含めた血液検査、超音波、造影CTなどの画像検査で病変部を確認する。 |
|----|--|

ベーチェット病の血栓形成リスクは健常者の14倍と報告されている。深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chiari症候群などの重症型も生じうる。また、神経型の非実質型に分類される脳静脈洞血栓も病態としては類似する。

病歴、症状、身体所見より深部静脈血栓症が疑われた場合、特発性含めた他の原因による深部静脈血栓症に準じ、まず血栓の存在を

確認し、その範囲を確定する。その身体所見には血栓部より末梢の片側性の浮腫、皮膚色調の変化、側副血行路による表在性の怒張および静脈瘤の形成、皮膚炎、皮膚潰瘍の形成などがある。血液検査ではDダイマーが血栓の存在を示唆する補助的なマーカーである血栓の存在は超音波、造影CTによりその広がりを含めて評価する。これらの検査で診断困難でさらに疑いがある場合には、MRV、静脈造影を用いる。また、病変は多発することが多く、肺血管病変を含めて他病変の存在を検索する必要があるが、肺塞栓は少ないとされている。本研究班の105例の検討では、複数の血管病変を有する例が46.7%、経過中の再発が24.8%に見られた。

CQ2 動脈病変をどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 大動脈および末梢動脈に炎症に起因する動脈瘤あるいは閉塞病変が生じる。血栓マーカー、炎症反応を含めた血液検査、超音波、造影CTなどの画像検査で病変部を確認する |
|----|--|

大動脈および末梢動脈に炎症に起因する動脈瘤あるいは閉塞病変が生じる。急性期には発熱、倦怠感などの全身症状を伴う。罹患血管の支配領域の虚血症状が生じ、多彩な症状が出現しうるが、閉塞性動脈病変は無症候性のこともある。動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈の動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘤として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、腹腔内病変の場合は無症候性に増大し、致命的破裂に至る場合もある。

病歴、症状、身体所見、血液検査の炎症反応などからベーチェット病による動脈病変を疑った場合、超音波でスクリーニング後、造影CT、三次元CTで病変部を確認する。必要

に応じて、IVDSA、MRAを施行する。FDG-PET/CT（保険適応外）では病変の局在診断と活動性が評価できることで有望視されている。直接の動脈穿刺による動脈造影は、外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、血管内治療目的以外、検査のみの目的での施行は避けるのが望ましい。

CQ3 肺血管病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

| | |
|----|---|
| 推奨 | 肺血管病変には肺動脈瘤、これに壁に血栓を伴う病変、肺血栓単独病変がある。胸部X線、CT、肺血流シンチなどの画像検査で病変部を確認する。 |
|----|---|

肺血管病変には肺動脈瘤、これに壁に血栓を伴う病変、肺血栓単独病変がある。もっとも多い症状は咯血であり、致命的になりうる。咳、発熱、胸痛、呼吸困難などの症状も呈しうる。画像診断として胸部X線、CT、肺血流シンチなどの画像検査で病変部を確認する。病変は下葉に多発する。一部の症例では、CTで結節・空洞病変、器質化肺炎、胸水など随伴病変が検出される。

肺血管病変は下肢静脈血栓の合併頻度は高いが、肺血管閉塞は肺塞栓より肺血栓によるものと考えられている。その理由として

- ①剖検例の肺塞栓は稀である。
 - ②通常、肺塞栓に血管炎所見は見られないが、ベーチェット病の場合には血栓に活動性肺動脈炎の所見を伴う。
 - ③ベーチェット病では肺血流シンチにおけるミスマッチの所見が持続する。
 - ④抗凝固療法の併用なしで免疫抑制療法が寛解誘導および再発予防効果を持つ。
 - ⑤ベーチェット病における肺動脈瘤と肺血栓の臨床像は基本的に同じである。胸痛、呼吸困難より咯血が多い。
- などが上げられる。しかしながら、異論も少

なくない。

CQ 4 心臓病にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

| | |
|----|---|
| 推奨 | 心内膜炎およびこれを伴う弁膜病変、心内血栓症、心筋線維症、心伝導障害、冠動脈血管炎、心外膜炎などが報告されている。胸部X線、心電図、超音波、冠動脈CT、MRI、心筋シンチグラフィ、心臓カテーテル検査など機能的な評価を含めて検索する必要がある。 |
|----|---|

心臓病は男性例に多く、動静脈あるいは肺血管病変を併存が多い。上行大動脈瘤が大動脈弁領域まで進展すると、弁輪拡大による大動脈弁閉鎖不全をきたし、しばしば重症化する。手術適応であるが、術後合併症も多く、予後不良である。心内血栓では病理学的に炎症細胞浸潤が見られ、心内膜炎の波及と考えられ、治療上も抗凝固療法、線溶療法より免疫抑制療法が必要である。冠動脈血管炎によるACSの報告は稀だが、心筋シンチなどの検討で潜在的な冠動脈病変が検出される。心外膜炎は最も多い心臓病とされ、典型的には一過性の心嚢水貯留を来す。

このようにベーチェット病の心臓病変は、頻度は低いながらも多岐にわたるので、疑われる場合には胸部X線、心電図、超音波などでスクリーニング後、想定される病変に応じた画像検査を施行し、手術、血管内治療に際しては機能的な評価を含めて検索する必要がある。

CQ 5 静脈病変で鑑別すべき疾患は何か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 特発性静脈血栓症ほか、血液凝固異常(Protein C欠損症、Protein S欠損症など)、抗リン脂質抗体症候群、手術侵襲、悪性腫瘍、局所圧迫など、他の原因による血栓症を除外する必要がある。 |
|----|--|

典型的には皮膚粘膜症状、眼症状などのベーチェット病が先行し、血管病変が遅れて

出現するので、その経過が他疾患との鑑別に最も重要である。しかし、血管病変先行例のほとんどの初発症状は静脈血栓症であり、研究班の解析では血管病変の出現をもって診断基準を満たす症例が血管型の約1/4を占める。特にこうした症例では治療方針決定のためには血管病変の原因を鑑別する必要がある。ベーチェット病では比較的若年から発症しうるので、我が国で頻度が高いProtein C欠損症、Protein S欠損症、アンチトロンビン欠乏症などの先天異常も検索する。一方では、ベーチェット病の血栓傾向とProtein CやProtein Sの活性低下との関連が指摘されているが、我国では十分検討されていない。また、日本人ではみられない易血栓形成性のLiden V 変異、prothrombin変異などの遺伝子変異は、諸外国の報告からもベーチェット病の血栓傾向には関与しないと考えられている。

参考までに肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)では、以下の深部静脈血栓症の危険因子として上げられている(表1)。

CQ 6 ベーチェット病の動脈病変で鑑別すべき疾患は何か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 中型から大型の動脈に炎症性の動脈瘤を形成しうる高安動脈炎、巨細胞動脈炎、大動脈病変を合併するANCA関連血管炎、感染症を含めた炎症性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含むIgG4関連疾患、結節性多発動脈炎および閉塞性病変をきたすBurger病、閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。 |
|----|--|

静脈病変と同様、臨床経過、随伴する皮膚粘膜症状、眼症状などの血管外症状が鑑別の決め手になるが、動脈病変で初発する稀な例においては、上記を考慮する必要がある。

血管病変は腸管病変と共存する頻度が優位に高い。高安動脈炎に潰瘍性大腸炎が合併することがしばしばあり、ベーチェット病の腸管外病変と類似した症状を呈することがある。腸管型・血管型合併症例との鑑別に際し、皮膚粘膜症状、眼症状も類似することがあるので、腸管病変に最も相違が出るものと考えられる。また、高安動脈炎はHLA-B52と関連するので、ベーチェット病との鑑別にHLAは参考所見となると考えられる。

CQ7 ベーチェット病の肺病変で鑑別すべき疾患は何か？

| | |
|----|---|
| 推奨 | 肺出血をきたす悪性腫瘍、GPA、MPA、高安動脈炎、肺結核、肺真菌症などを鑑別におく。特に免疫抑制療法施行中には肺結核をはじめとした感染症を鑑別診断の念頭に置く。 |
|----|---|

肺出血が初発症状として出現することは少ないが、ベーチェット病の疑いがあり、その診断確定前には上記諸疾患を鑑別する必要がある。また、ベーチェット病の診断が確定後も、特に免疫抑制療法施行中に出現した新規肺病変に関しては肺結核をはじめとした感染症を鑑別診断の念頭に置く必要がある。

活動性

CQ8 血管病変の活動性、治療効果はどう判定するか？

| | |
|----|-------------------------------|
| 推奨 | 臨床症状、血液検査所見、画像検査所見より総合的に評価する。 |
|----|-------------------------------|

血管病変の活動性は急性の臨床症状がどう推移するか経過を追跡しつつ、血液検査所見、画像検査所見を加味して、判断する。血液検査ではCRPなどの炎症所見、D-ダイマーなどの血栓マーカーが有用である。他疾患の場合と同様に画像検査は診断時に異常を検出し

えた、できるだけ侵襲の少ない検査を中心にモニターしていく。

近年、高安動脈炎や巨細胞動脈炎の診断、活動性評価に¹⁸F-FDG PET-CTが汎用されるようになってきた。ベーチェット病でも動脈病変、肺血管病変の診断、評価の有用性が報告されている。

治療

CQ9 深部静脈血栓症に対して免疫抑制治療は有効か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 深部静脈血栓症に対して副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法が推奨される。 |
|----|--|

深部静脈血栓症に対する免疫抑制療法の効果については各国からいくつかの後ろ向き研究が報告されている。基本的には副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の組み合わせであるが、免疫抑制薬としてはアザチオプリンの使用が最も多く、そのほか、メソトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、モコフェノールモフェチルなども使用されている。一例を上げると、下肢の深部静脈血栓症の場合、プレドニゾン0.5~1.0mg/Kg/dayとアザチオプリン1~2mg/Kg/dayで開始する。臨床経過をみながらプレドニゾン0.5mg/Kg/dayを漸減、中止する。免疫抑制薬には再発予防効果も示されている。2年間の維持では不十分とする記載もあり、3年を目途として継続する。

Budd-Chiari症候群などの重症例ではより強力な免疫抑制療法が必要で、動脈病変に準じて、ステロイド大量療法と間歇的シクロスポリン点滴静注療法などが適応になる（動脈病変参照）。一部でインフリキシマブ、アダリムマブの使用経験も報告されているが、その成績は一定してない。

CQ10 肺血管病変に対して免疫抑制治療は有効か？

| | |
|----|--------------------------------------|
| 推奨 | 肺血管病変に対して副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法が推奨される。 |
|----|--------------------------------------|

急性期には高用量のプレドニゾロン治療（1 mg/kg/日）、状態によってはメチルプレドニゾロンパルス療法（mPSL 1,000mg 3日間）を行い、症状の軽快を確認しつつプレドニゾロンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間歇的静注療法（IVCY、投与方法は血管炎症候群・ループス腎炎治療に準ずる）をはじめ、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンなどの併用を積極的に考慮する。

再発に関する成績は蓄積されていないが、静脈病変同様、免疫抑制薬の維持治療は3年間を目途とする。初期治療にIVCYを選択した場合はメトトレキサート、アザチオプリンなどの経口薬による維持療法を考慮する。

なお、単施設（イスタンブール大学）での経年的な肺動脈瘤の治療成績の解析ではIVCYの導入により著明に改善したが、未だに死亡率は25%程度とされ、IVCYの効果と限界を示唆している（表2）。

CQ11 動脈瘤、動脈閉塞に対して免疫抑制治療は有効か？

| | |
|----|--------------------------------------|
| 推奨 | 肺血管病変に対して副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法が推奨される。 |
|----|--------------------------------------|

静脈病変、肺血管病変と同様に副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法が基本であるが、まとまった成績は示されていない。プレドニゾロン0.5~1.0mg/kg/dayとアザチオプリン1~2 mg/kg/dayあるいはIVCY療法などが用いられる。

CQ12 心病変に対する免疫抑制療法は有効か？

| | |
|----|---|
| 推奨 | 心病変の種類により治療方針は異なるが、抗凝固療法、免疫抑制薬、コルヒチンが治療有効性と関連することが示されている。最も頻度が高い心外膜炎にはコルヒチンの有効とされ、アザチオプリンとアスピリンの併用も有効とされる。冠状動脈、心筋、心内膜病変に関しては副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の治療が用いられる。 |
|----|---|

CQ13 血管型病変に対する抗TNF- α 抗体治療は有効か？

| | |
|----|----------------------------|
| 推奨 | 従来の免疫抑制療法抵抗例、重症例には適応となりうる。 |
|----|----------------------------|

症例報告、症例シリーズが主体であるが、その有効例が報告されている。ただし、Budd-Chirari症候群では無効例も報告され、治療開始のタイミングなども重要な要素かもしれない。本邦でも保険適応が承認され、今後の症例の蓄積が期待される（表3）。

CQ14 血管型病変に対する抗凝固療法、抗線溶療法、抗血小板療法は有効か？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 抗凝固療法による治療上の有益性は証明されていない。一方、肺出血を含めた出血合併症の増加も示されていない。抗線溶療法、抗血小板療法に関しては効果、安全性を判断する十分な成績は示されていない。 |
|----|--|

2008年EULARの推奨では抗凝固療法の有効性は証明されておらず、また、深部静脈血栓症と合併頻度の高い肺血管病変からの肺出血を助長する恐れがあるとして、その使用を推奨していない。その後報告でも、抗凝固療法単独での治療効果、再発予防効果は示されておらず、また、免疫抑制療法と併用でも付

加的効果は認められない (表4)。

一方、後方視的解析では各国とも抗凝固薬 (および抗血小板薬) の使用頻度は半数を超え、ほぼ全例に使用している報告もあるが、肺出血を含めた出血リスクの増強は示されていない。

日本の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版)」ではベーチェット病は取り上げられておらず、これに準拠してワーファリンが使用されている例が多いが、研究班内の成績では、出血合併症はあったとしても軽微で休薬等に対応できる程度のものであり、肺出血を含めた出血リスクを回避するために、前例で抗凝固療法を使用すべきでないとする根拠は乏しいと思われる。また、諸外国のコホートでも、EULARの推奨とは相反し、血管型とくに静脈病変には抗凝固薬は比較的高頻度に使用されているが、必ずしも重篤な出血合併症のリスクが増えるという根拠は示されていない (表5)。

しかしながら、咯血リスクが高いと考えられる肺動脈瘤などの肺血管病変が存在する場合は慎重を期すべきである。

心内血栓症、心筋梗塞例、脳静脈洞血栓症、術後のグラフトの閉塞予防には抗凝固療法の併用が有効であったとする報告が見られる。

そのほかの補助療法として、心不全対策、炎症性動脈瘤の降圧治療など循環器専門医と連携して循環動態の管理にあたる。

CQ15 動脈瘤・動脈閉塞・心弁膜病変に対する手術療法の有効と安全性は？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 動脈病変においては、手術に伴う吻合部動脈瘤形成をはじめ、術後合併症、再発が少ないことを考慮し、免疫抑制療法を優先し、炎症急性期の手術は可能なかぎり回避するのが望ましい。しかし、動脈瘤の切迫破裂、血管病変による出血の場合は救命的緊急手術の適応となる。 |
|----|--|

心血管外科医の意見を踏まえ、推奨文の妥当性を検討し、解説を作成予定。

CQ17 血管病変手術周術期に免疫抑制療法は必要か？

| | |
|----|---|
| 推奨 | 術後合併症、再発・再燃、グラフトの閉塞予防には術前からの免疫抑制療法の併用が望ましい。 |
|----|---|

心血管外科医の意見を踏まえ、推奨文の妥当性を検討し、解説を作成予定。

CQ16 動脈瘤・動脈閉塞の血管内治療の有効と安全性は？

| | |
|----|--|
| 推奨 | 外科的手術に代替しうる可能性があるが、この際にも術後にステント起始部よりの動脈瘤の再発例が報告されており、術前よりの免疫抑制療法を開始が推奨される。 |
|----|--|

心血管外科医の意見を踏まえ、推奨文の妥当性を検討し、解説を作成予定。

D. 考察

血管型はベーチェット病の生命予後に影響しうる重要な臓器病変であるが、日本での頻度は特殊型で最も少なく、個々の医師が経験する症例数も限られている、世界的に見てもエビデンスレベルが高い文献は乏しい。特に今後、さらに議論すべきは

1. 免疫抑制療法に関しては、ステロイドの投与量、免疫抑制薬の種類などを規定した標準プロトコールが作成できるか。
 2. 保険適用になったインフリキシマブの適正使用指針を示せないか、
 3. 世界的に議論されている抗凝固療法、抗血小板療法の位置づけをどう扱うか。
 4. 手術時の免疫抑制療法併用の利点と欠点を踏まえ、特にステロイド投与量の設定をどうするか
- など課題は少なくない。

E. 結論

血管型診療ガイドラインのCQを固定し、それぞれに対する推奨および解説案を作成した。今後、文献的検索を追加し、それぞれを確定したのち、リウマチ内科医のみならず、血管外科医を含め、コンセンサスを形成する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文原著

- 1) Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol*. 34(2):321-7, 2015
- 2) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci*. 2015; 349(1-2):
- 3) Arimoto J, Endo H, Kato T, Umezawa S, Fuyuki A, Uchiyama S, Higurashi

T, Ohkubo H, Nonaka T, Takeno M, Ishigatsubo Y, Sakai E, Matsuhashi N, Nakajima A. Clinical value of capsule endoscopy for detecting small bowel lesions in patients with intestinal Behcet's disease. *Dig Endosc*. 2015 online first

英文著書

- 4) Ishigatsubo Y and Takeno M: Overview. Behcet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 1-20, 2015
- 5) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y: Vascular involvement of Behcet's disease. Behcet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 79-100, 2015
- 6) Ishigatsubo Y and Takeno M: Perspective. Behcet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 151-172, 2015

和文総説

- 7) 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変 *リウマチ科*53 (6) : 578-584, 2015
 - 8) 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*54 (2) : 191-197, 2015
 - 9) 岳野光洋, 桑名正隆. 【細菌性髄膜炎の臨床と最新の治療】 膠原病・膠原病類縁疾患. *Clinical Neuroscience* 33 (11) : 1270-1271, 2015
- 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変. *呼吸と循環*63 (11) : 1081-1086, 2015
- 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 625-630, 2015

和文著書

- 12) 岳野光洋. ベーチェット病. Topics 2015-2016 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、p236-237、2015
- 13) 岳野光洋. ベーチェット病. リウマチ・膠原病診療ハイグレード. 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー (松本功他編)、文光堂、東京、pp390-399、2015
- 14) 岳野光洋. ベーチェット病. リウマチ病学テキスト. (山本一彦他編) 診断と治療社、東京、pp400-408、2016

2. 学会発表

国内学会

- 1) 岳野光洋、桐野洋平、菊地弘敏、齋藤和義、桑名正隆、廣畑俊成、石ヶ坪良明. ベーチェット病インフリキシマブ治療における血中濃度・抗薬物抗体と効果・安全性の関連. 第59回日本リウマチ学会総会、名古屋、2015年4月23~25日
- 2) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、大野滋、上田敦久、石ヶ坪良明. 厚労省基準特殊型ベーチェット病における国際基準との解離. 第43回日本臨床免疫学会、神戸、2015年10月22-24日
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病における自己免疫と自己炎症 (モーニングセミナー) 第39回皮膚脈管・膠原病研究会、高知2016年1月23日

国際学会

- 4) Takeno M, Kirino Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab is responsible for reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's disease with uveitis. EULAR 2015 Annual European Congress of Rheumatology.

- 5) Takeno M. Current topics of Behçet's disease in Japan: anti-TNF therapy in management of Behçet's disease. The 16th Annual Meeting of the Korean Society for Behçet's Disease. Seoul, Korea, Oct 29, 2015

H. 知的財産権の出願、登録状況 特になし

表1 静脈血栓症の危険因子

| | |
|------|---|
| 事項 | 危険因子 |
| 背景 | 加齢 長時間座位：旅行、災害時 |
| | 外傷：下肢骨折、下肢麻痺、脊椎損傷 悪性腫瘍、先天性凝固亢進：凝固抑制因子欠乏症 後天性凝固亢進：手術後 心不全 炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、血管炎 下肢静脈瘤 脱水・多血症 肥満、妊娠・産後先天性iliac bandやweb、腸骨動脈によるiliac compression 静脈血栓塞栓症既往：静脈血栓症・肺血栓塞栓症 |
| 治療 | 手術：整形外科、脳外科、腹部外科 薬剤服用：女性ホルモン、止血薬、ステロイド カテーテル検査・治療 長期臥床：重症管理、術後管理、脳血管障害 |
| 参考文献 | ：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版) |

表2 イスタンブール大学の肺動脈瘤治療成績

| 報告年 | 症例 | 死亡 (%) | 主要治療 |
|------|----|--------|---------------|
| 1994 | 24 | 12 50 | ステロイド |
| 2004 | 26 | 6 23 | 高用量ステロイド+IVCY |
| 2012 | 34 | 9 26 | 高用量ステロイド+IVCY |

VCY：間欠的シクロホスファミド点静療法

参考文献：Hamuryudan V, et al. Am J Med, 2004;
Hamuryudan V, et al. Br J Rheumatol, 1994; Seyahi E, et al. Medicine (Baltimore), 2012

表3. 血管型ベーチェット病に対する抗TNF抗体製剤の使用報告

| 報告者 | 性 | 年齢 | 血管病変 | 先行治療 | 製剤 | 併用治療 | 転帰 | |
|--------------------------|-------|----|------|-----------------------|-----------------|------------|----------------|-------------|
| Baki K, et al 2006 | スイス | 男 | 25 | 肺動脈瘤右心室血栓 | Col、GC、AZA、抗凝固 | IFX | GC AZA | 寛解 |
| Seyahi E, et al 2007 | トルコ | 男 | 12 | Budd-Chiari症候群肺動脈瘤 | GC、IVCY | IFX | GC | 死亡 |
| | | 男 | 28 | Budd-Chiari症候群下大静脈血栓症 | GC、IVCY | IFX | GC | 死亡 |
| | | 男 | 15 | Budd-Chiari症候群下大静脈血栓症 | | IFX | GC | 不変=>IVCYで軽快 |
| Endo LM, et al 2007 | 米国 | 女 | NA | 左膝窩動脈閉塞心室・心房血栓 | IVCY血栓溶解、抗凝固 | IFX | GC | 寛解 |
| Lee, SW, et al 2010 | 韓国 | 男 | 43 | 肺動脈瘤多発静脈血栓 | Col、GC、IVCY、抗凝固 | ADA | GC | 寛解 |
| Schreiber BE, et al 2011 | 英国 | 男 | 43 | 肺動脈血栓多発静脈血栓多発末梢動脈瘤 | GC、IVCY | IFX | MTX GC=>MTX | 寛解 |
| Adler S, et al 2012 | スイス | 男 | 57 | 多発末梢動脈瘤下肢深部静脈血栓 | 免疫抑制、手術 | IFX => ADA | MTX | 寛解 離脱 |
| | | 女 | 43 | 胸腹部大動脈瘤 | Col、GC、 | IFX | MTX、GC | 寛解 |
| | | 男 | 38 | 上行大動脈炎心内膜炎 | Col、MTX、手術 | IFX | AZA、手術 | 寛解 |
| | | 男 | 28 | 内腸骨静脈血栓 | 手術、抗凝固 | IFX | GC CyA=>AZA | 寛解 離脱 |
| | | 男 | 51 | 内頸動脈 | GC、AZA、 | IFX | MTX、GC | 寛解 |
| Aamar S, et al 2014 | イスラエル | 女 | 39 | 肺動脈瘤 | GC、IVCY、AZA | ADA | GC | 寛解 |

ADA：アダリムマブ、AZA：アザチオプリン、Col：コルヒチン、CyA：シクロスポリン、GC：副腎皮質ステロイド、IFX：インフリキシマブ、IVCY：間欠的シクロホスファミド点静療法
 参考文献：Baki K, et al, Ann Rheum Dis, 2006; Seyahi E, et al, Rheumatology, 2007; Endo LM et al, Clin Rheum, 2007, Lee, SW, et al, Clin Rheum, 2010, Schreiber BE, et al, Seminar Arthristis Rheum, 2011, Adler S, et al, Arthritis Care Res 2012, Aamar S, et al, Rheum Int 2014

表4 ベーチェット病深部静脈血栓症に対する免疫抑制療法と抗凝固療法の再発抑制効果

| 報告者 | Alibaz-Oner F(トルコ) | Ahn LH(韓国) |
|--------|--------------------|------------|
| 対象患者数 | 260 | 37 |
| 血栓再発率 | | |
| 全体 | 32.9% | 16.2% |
| 免疫抑制療法 | 29.1 | 12.5 |
| 抗凝固療法 | 91.6 | 75 |
| 免抑+抗凝固 | 22.4 | 5.9 |

参考文献：Alibaz-Oner F, et al., Medicine (Baltimore), 2015; Ahn LH, et al, Clin Rheum, 2008

表5. 各国の血管ベーチェット病患者に対するワーファリン、抗血小板薬の使用頻度

| | 班内調査 | イギリス | フランス | トルコ | 中国 | |
|-----------------|---------|---------|------|---------|-----------------|-------|
| 全BD症例数 | | 657 | 820 | | 766 | |
| 血管BD病数 | 105 | 62 | 101 | 295 | 260 | |
| | | | | | 93 | |
| | 血管型 | 静脈血栓 | 動脈病変 | 静脈血栓 | 静脈血栓 (84.6%) | 動静脈血栓 |
| 使用頻度 (%) | | | | | | |
| ワーファリン | 58.1 | 89 | 46.5 | 98.6 | 59.8 | 81.7 |
| アスピリン | 49.5 | | 43.5 | | | 6.5 |
| 他の抗血小板薬 | 30.5 | | | | | |
| 出血の合併症例数 (%) | 8 (9.2) | 2 (3.6) | | 7 (2.4) | 7 (4.7) | |

参考文献：石ヶ坪良明ほか. 平成23年度厚労科研費報告書, 2012; Metha P,et al.Rheumatology(Oxford),2010;Geri,G.et al.Medicine(Baltimore),2012;Desbois AC,et al.Arthritis Rheum,2012;Wu,X.et al,Medicine(Baltimore),2014

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

慢性進行型神経ベーチェット病の診断と治療評価方法の研究

研究分担者：菊地 弘敏 帝京大学医学部内科
：廣畑 俊成 北里大学医学部膠原病感染内科

研究要旨

慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）のMRI所見では脳幹部の萎縮が特徴的所見である。神経ベーチェット病の診療ガイドラインにおいても、脳幹部萎縮はCPNB診断の補助所見として取り上げられている。MRIを用いた定量的解析でも脳幹部萎縮はCPNBに特徴的所見であることが示され、その萎縮はわずか半年間の髄液IL-6持続高値に強く相関することが明らかとなった。しかし、CPNBの臨床症状には体幹部の運動失調以外にも認知機能障害を認め、その責任病変は脳幹部萎縮のみでは説明困難である。今回我々は、CPNBの認知障害の責任領域を明らかにするため、アルツハイマー病（AD）を対照とし、海馬領域の萎縮と脳幹部面積を比較検討した。脳幹部面積はADや神経病変を合併していないベーチェット病（non-NB）と比較しCPNBで有意に萎縮を認めた。VSRAD解析からCPNBとADはnon-NBと比較し、海馬領域に有意な萎縮を認めた。CPNBでは、脳幹部とともに海馬領域も影響を受け、進行性の認知機能障害に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

今回我々は、CPNBの認知障害の責任領域を明らかにするため、アルツハイマー病（AD）を対照とし、海馬領域の萎縮と脳幹部面積を比較検討した。

B. 研究方法

CPNB13例（男性11例、女性2例、平均年齢 51.2 ± 12.1 歳 [mean \pm SD]）と、年齢・性別を一致させた神経病変を合併していないベーチェット病（non-NB）13例（男性10例、女性3例、平均年齢 54.4 ± 11.4 歳）、AD（男性5例、女性1例、平均年齢 78.8 ± 7.5 歳）6例の計32例について比較検討した。ベー

チェット病患者は国際分類基準を満たし、AD患者はICD-10による診断基準を満たす者とした。CPNBは難治性で緩徐進行性の神経行動学的変化や運動失調に加え、少なくとも2週間以上の期間をあけて測定した髄液IL-6が 20pg/mL 以上の持続的高値を示したものとした。

C. 研究結果

脳幹部面積はADやnon-NBと比較しCPNBで有意に萎縮を認めた。VSRAD解析からCPNBとADはnon-NBと比較し、海馬領域に有意な萎縮を認めた。CPNBの全例で脳幹部萎縮を認めたが、海馬領域の萎縮と脳幹部面

積との間に相関は認めなかった。

D. 考察と結論

CPNBでは、脳幹部や海馬領域が影響を受け、進行性の認知障害に関与する可能性が示唆された。しかし、CPNBにおける脳幹部面積と海馬領域の萎縮には明らかな相関を認めないことから、認知障害の進行は海馬領域以外にも要因が存在する可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *Journal of the neurological sciences* 2015; 349: 143-148
2. Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Tansho-Nagakawa S, Nakano R, Nakano A, Kikuchi H, Ubagai T, Ono Y. *Acinetobacter baumannii* escape from neutrophil extracellular traps (NETs). *Journal of infection and chemotherapy* 2015; 21: 43-49.
3. Nakano R, Nakano A, Ishii Y, Ubagai T, Kikuchi-Ueda T, Kikuchi H, Tansho-Nagakawa S, Kamoshida G, Mu X, Ono Y. Rapid detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Journal of infection and chemotherapy*. 2015; 21: 202-206.
4. Arinuma Y, Kikuchi H, Wada T, Nagai T, Tanaka S, Oba H, Hirohata S. Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in

systemic lupus erythematosus. *Lupus science & medicine*. 2014; 1: e000050

学会発表

1. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Cognitive Impairment in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease: Comparative Study of Brainstem and Hippocampus Region using Brain MRI. XXII World Congress of Neurology - WCN 2015, Santiago 2015.10.31-11.5
2. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Iga S, Kimura Y, Kono H, Hirohata S. Cognitive Impairment in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease: Comparative Study of Brainstem and Hippocampus Region using Brain MRI. 79th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Francisco 2015.11.7-11

G. 知的財産権の出願、登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））分担研究報告書

ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて、
臨床調査個人票新規申請データで患者の実態を示す

研究分担者：黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座

研究協力者：中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科学

石ヶ坪良明 横浜市立大学

岳野 光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野

水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

研究要旨

ベーチェット病診療ガイドライン作成に資することを目的に、2010年のベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ968例を用いて、特殊型や症状別に治療などの実態を示す。今回、確認したのは以下である。1.主症状の組み合わせ別症例数と特殊型ベーチェット症例数の分布、2.主症状の組み合わせ別副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変）の分布、3.主症状の組み合わせ別治療状況、4.特殊型ベーチェット（腸管型、血管型、神経型）の治療状況、5.主症状、副症状と治療状況。

現在準備中の厚労省難病データベースはベーチェット病の副症状の消化器症状や血管病変、精神・神経症状の項目が改訂され、治療に関してはシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブの項目が追加される。一日も早い新データベースの稼働を望む。

A. 研究目的

平成26年5月23日に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成27年1月1日に施行された。

医療費の自己負担軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票データベースシステムは厚労省が平成15年に開始し、平成26年12月まで継続していたが、難病法成立後は新しい難病データベースが稼働する予定で終了した。しかし平成27年度に新データベースシステムは準備のため開始せず、難病法成立後の患者の実態確認は新システムの開始を待

つ状態にある。

そこで、今年度は平成26年までのデータベースを用いて、当班で作成・改正作業が行われている診療ガイドラインに資することを目的に、特殊型や症状別に治療などの実態を確認することとした。

B. 研究方法

平成26年までのベーチェット病臨床調査個人票は新規申請データと更新データがあり、新規申請用の臨床調査個人票は症状や治療の情報が多て。今回は比較の入力率の高い2010

年のベーチェット病新規申請データ968例を用いて、以下を確認した。

1. 主症状の組み合わせ別症例数と特殊型ベーチェット症例数の分布
2. 主症状の組み合わせ別副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変）の分布
3. 主症状の組み合わせ別治療状況
4. 特殊型ベーチェット（腸管型、血管型、神経型）の治療状況
5. 主症状、副症状と治療状況（倫理面への配慮）

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

表1にベーチェット病2010年新規受給申請968例の4主症状16通りの組み合わせ別症例数と特殊型ベーチェットの分布を示す。

4主症状の組み合わせで最も多かったのはNo.3「眼症状を除く3症状有り」の400例で、全体の41.3%を占めていた。次いで多かったのはNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」の125例（12.9%）、次いでNo.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」120例（12.4%）、「4主症状の全てが揃う完全型」No.1は92例（9.5%）であった。

特殊型ベーチェットは腸管型が最も多く129例で全体の13.3%、血管型は17例（1.8%）、神経型は59例（6.1%）に認められた。腸管型が多く認められたのは主症状組み合わせNo.3「眼症状を除く3症状有り」やNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」であった。しかし腸管型の割合が最も多かったのはベーチェット病の診断基準を満たしていないNo.8「口腔内アフタ性潰瘍」であった。血管型も組み合わせNo.3やNo.4に多かった。神経

ベーチェットは組み合わせNo.4に最も多かった。

2005年のベーチェット病新規申請データ829例の同結果¹⁾と比較すると完全型の割合は2005年13.8%から2010年9.5%に減少し、組合せNo.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」も14.7%から12.4%に減少していた。一方、組合せNo.3「眼症状を除く3症状」有りは38.1%から41.3%に増加し、同様に組合せNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」も10.1%から12.9%に増加していた。約5年間で有症状の分布はやや変化していることがわかった。

次に表2、表3にベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別に、副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変）の分布を示す。変形や硬直を伴わない関節炎は全体の47.4%に認められるが、4主症状の組み合わせNo.3「眼症状を除く3症状有り」やNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」、No.11「皮膚症状」+「外陰部潰瘍」、No.1完全型にも多く認められた。副睾丸炎は男性のみの症状であるので、表中に%を示していないが、No.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」に多かった。消化器症状の腹痛は全体の24.9%、潜血・下血は全体の15.7%に認められたが、主症状の組み合わせ別にみるとNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」やNo.7「口腔内アフタ性潰瘍」+「外陰部潰瘍」に多く、ベーチェット病の診断基準を満たしていないNo.8「口腔内アフタ性潰瘍」にも多く認められた。血管病変の血管障害（動脈病変、静脈病変）は全体の7.3%、小血管障害は4.3%に認められたが、主症状組み合わせ別にみると、No.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」やNo.6「口腔内アフタ性潰瘍」+「眼症状」に多かった。中枢神経病変の頭痛は全体の16.9%、麻痺は5.2%、精神症状は6.0%に認められたが、主