

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

厚労省ページ病班作成のHPからの患者相談実態の解析（第4報）

研究分担者 ○石ヶ坪良明 横浜市立大学  
研究協力者 岳野 光洋 日本医科大学 アレルギー膠原病内科学分野  
桐野 洋平 横浜市立大学 血液免疫制御内科学  
吉見 隆介 横浜市立大学 血液免疫制御内科学  
蕪城 俊克 東京大学 眼科  
迫野 卓士 横浜市立大学 視覚器病態学  
渋谷 悦子 横浜市立大学 視覚器病態学  
安倍 清美 横浜市立大学 視覚器病態学  
水木 信久 横浜市立大学 視覚器病態学

研究要旨

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、ページ病研究班のホームページが作成されている。その中には、患者サービスとともに、日常診療の問題を患者の視点で取り上げることが目的とした主として患者向けの情報（相談）コーナーが設置されている。それらの質問を多様な側面からの解析を継続し、今後の日常診療の一助にすることを目的としている。

A. 研究目的

2009年～2017年7月までの後のページ病研究班のホームページの患者向けの情報（相談）コーナーに寄せられた質問内容を解析した。

B. 研究方法

2016年以降の患者からの相談内容から、地域、性別、年齢、罹病期間、相談者、質問内容などについて集計し、その実態を調査した。

（倫理面への配慮）

匿名のアンケート調査の集計であるが、倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

月平均、3.4回の相談があり（2007/11/28～2017/7/5に310件）、性別は女:125(40%)、男:69(22%)、不明:116(37%)、年齢は(137例記載)、9～86才(平均35.8才)、依頼者は、

本人212人(71%)および家族62人(21%)が多く、医師、公人からの依頼などであった。地域差は特になかったが、外国居住者からの相談もあった。相談内容については、治療122(33%)、診断129(35%)が主であった。そのうち、56例(腸管BD26例、神経BD25例、血管BD3例、神経・血管2例)は特殊型であった。

D. 考察

ホームページを介する相談は、個々の患者に対するサービスのみならず、患者の相談内容を解析することにより、臨床診療に役立てることも可能である。

E. 結論

相談内容の曖昧な記載部分を解消するために新たに添付したアンケート表の記載は7/50(14%)であり、詳細な情報を得るためにはさらな

る工夫が必要である。なお、特殊型についての相談が多く、特殊型の診療ガイドライン必要性が裏付けられた。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表	2 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

##### 著書・総説

1. 石ヶ坪良明 . ベーチェット病. 病気と薬 (薬局増刊号) 南山堂 2018 : 234 - 238

##### 学会発表

##### 2) 海外

口頭発表	3 件
原著論文による発表	4 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

##### 論文発表

1. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*. 2017; 56(11): 1918-1927
2. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Distinct clinical features between acute and chronic

progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 31;7(1):10196.

3. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24): e3863
4. Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, Takase-Minegishi K, Tamura M, Watanabe T, Asami Y, Uehara T, Yoshimi R, Yamazaki T, Sekiguchi A, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18(1): 2017.
5. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2017; 48(3): 438-443

#### H . 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

3. 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

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 ○廣畑俊成 北里大学医学部膠原病感染内科学  
研究協力者 東野俊洋 北里大学医学部膠原病感染内科学

研究要旨

今回我々は、これまでに作成されたベーチェット病の関節病変の診療ガイドラインの改定を行うために、北里大学病院にて2007年から2017年までに診療した関節病変を呈したベーチェット病患者についてその臨床的特徴を解析した。その結果、罹患関節は膝関節が最も多いこと、レントゲンでは骨破壊は見られないものの、関節裂隙の狭小化が約15%の症例で見られること、また急性期治療にはステロイドが有効であることなどが明らかにされた。これに基づいて、今後は多施設共同の後ろ向き研究を行ってベーチェット病の関節病変の実態を明らかにすることを目指す。

A. 研究目的

これまでに研究により、2016年版のベーチェット病の診療のガイドラインが策定された。この中で、ベーチェット病の患者の約60%に見られるとされる関節病変については、7つのCQと推奨文が提案されたものの、エビデンス度と同意度の決定には至っていない。さらに、治療についても、発作時の治療と発作予防の治療がうまく分けて検討されていないため、日常の臨床において混乱をきたす可能性も危惧される。また、HLA-B27関連疾患などに見られるようなaxial involvementがどの程度合併するのかについても明らかにされていない。しかがって、ベーチェット病の関節病変の実態の詳細を明らかにすることが、妥当かつ必要不可欠なCQの設定には必要と考えられる。

今回は、北里大学病院にて2007年から2017年までに診療した関節病変を呈したベ

ーチェット病患者についてその臨床的特徴を解析した。

B. 研究方法

北里大学病院の膠原病感染内科において2007年から2017年の間に1度でも関節症状を呈したベーチェット病の患者を対象とした。これらの患者の診療録とレントゲンのレビューを行い、ベーチェット病の関節病変の臨床像・治療の実態を検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては一施設に限った予備的な検討のみで、また患者の個人情報はいくも扱わないので倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

2007年から2017年の間に関節病変を呈したベーチェット病患者は16例見られた。その臨床的特徴と治療内容について後ろ向きに検討を行った。その結果、関節症状発症年齢は $37.4 \pm 6.2$ 歳(Mean  $\pm$  SD)、男女比

は6:10 (1:1.7)であった。罹患関節は、膝関節が最も多く、足関節、PIP関節がそれに続き、axial involvementは見られなかった(図1)。レントゲンでは、骨破壊を示したものはなかったが、約10-15%に関節裂隙の狭小化が見られた。

急性期治療としては80.0%でステロイド投与が行われ、ステロイド投与を受けた80.0%で改善を認めた。ステロイドの量は10mg-20mg/日と20mg/日以上では改善率に差がなく、10mg/日以下では改善率が低かった。発作の予防には、メトトレキサートとコルヒチンの併用がそれぞれの単剤治療に優っていた。

#### D. 考察

今回我々は関節症状を合併したベーチェット病のガイドラインの改定をおこなうために、北里大学病院にて2007年から2017年までに診療した関節病変を呈したベーチェット病患者についてその臨床的特徴を解析した。罹患関節は、膝関節、足関節などの中関節が多く認められた。レントゲンでは、約10-15%に関節裂隙の狭小化が見られた。これまでに関節裂隙の狭小化についての報告があるが、今回の結果はこの点を裏付けるものであり、ベーチェット病の関節病変の病態を考える上で重要な知見であると考えられる。

一方、これまでの報告では、コルヒチンに発作予防効果が認められることが前向き試験で示されている。今回の報告では、発作の予防には、メトトレキサートとコルヒチンの併用がそれぞれの単剤治療に優っていた。この点についても、今後多数例の解析により検討してゆく必要がある。

#### E. 結論

今回我々は関節症状を合併したベーチェット病のガイドラインの改定をおこなうために、一施設における関節病変を呈したベー

チェット病患者16例の臨床的特徴を解析した。今後は、他施設共同の後ろ向き試験により、より多数例の解析により関節病変の特徴を明らかにしてゆく予定である。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 国内

口頭(ポスター)発表 2(0)件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 4件

論文発表

1. 廣畑俊成: 動脈・静脈の疾患(下) VII 血管炎 多彩な血管を侵襲する血管炎 ベーチェット病. 日本臨床 75(suppl.5): 998-1003, 2017.
2. 廣畑俊成: 記憶に残る症例(34) 神経 Behcet 病との出会い アレルギー・免疫, 24: 804-808, 2017.
3. 廣畑俊成: 12. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患 12-11. Behcet 病. 「内科学(第11版)」, 矢崎義雄 総編集、朝倉書店、東京、p.1274-1276, 2017.
4. 廣畑俊成: 11. 膠原病アレルギー性疾患 21. ベーチェット病. 1336 専門家による私の治療, 猿田亨男、北村惣一郎 監修、日本医事新報社、東京、p.844-846, 2017.

学会発表

1. 松枝 佑、近藤 惇一、長谷川 靖浩、田中 住明、永井 立夫、廣畑 俊成: ワークショップ 16-6 シクロスポリンの神経ベーチェット病誘発機序の検討. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会(福岡) p192. 2017. 4.20
2. 菊地 弘敏、沢田 哲治、岡田 正人、岳野 光洋、桑名 正隆、石ヶ坪 良明、廣

畑 俊成：ワークショップ 16-3 神経ペー  
 ーチェット病の診療ガイドライン改定に  
 向けて．第 61 回日本リウマチ学会総  
 会・学術集会（福岡）p192．2017．  
 4.20.

2) 海外

口頭（ポスター）発表 3(0)件  
 原著論文による発表 2件  
 それ以外（レビュー等）の発表 0件  
 論文発表

1. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. Sci Rep. 2017 Aug 31;7(1):10196. doi:10.1038/s41598-017-09938-z.
2. Hoshiyama T, Matsueda Y, Tono T, Arinuma Y, Nagai T, Hirohata S: Differential influences of Fc gamma receptor blocking on the effects of certolizumab pegol and infliximab on human monocytes. Mod Rheumatol. 2017 Aug 14:1-7. doi: 10.1080/14397595.2017.

学会発表

1. Hirohata S: LS4-2 Recalcitrant complications of Behcet's disease. Luncheon Seminar 4, The 18th vasculitis & ANCA Workshop, Tokyo, March 27, 2017
2. Hirohata S: SY5-4 Neurological involvement in Behcet's disease. The

18th vasculitis & ANCA Workshop, Tokyo, March 28, 2017, Rheumatology 56(suppl.3): iii14, 2017

3. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Kuwana M, Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y: Influences of timing of introduction of infliximab on the outcome of patients with chronic progressive neuro-Behcet's disease. 23<sup>rd</sup> World Congress of Neurology, Kyoto, Sept 18, 2017.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

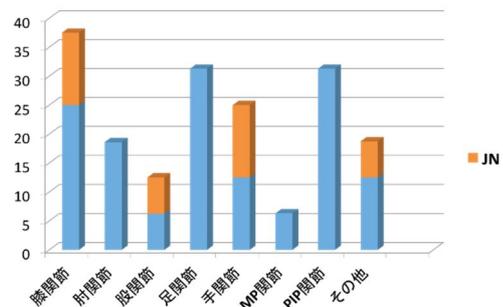


図1 ベーチェット病における関節病変: 罹患関節の分布  
 JN:関節裂隙の狭小化

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

ベーチェット病の症状類型化の試みとレセプトデータの利用

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 岳野 光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野  
桐野 洋平 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学  
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

1. ベーチェット病の症状類型化の試み

ベーチェット病の症状の出現パターンには一定の特徴があり、亜群を形成しているのではないかと考えられる。本研究の目的はベーチェット病の主症状、副症状、検査結果、性、発症年齢の情報を用いて症状の類型化を試みることである。分析に用いたのは 2003～14 年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ(入力率は年によって異なるが約 60%)である。分析項目は性、発症年齢、主症状(口腔内アフタ、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍)、副症状(関節症状、消化器症状、血管病変、中枢神経病変)、針反応(陽性、陰性)、HLA-B51(陽性、陰性)の 12 項目、解析方法は数量化 Ⅱ類を用いた。臨床調査個人票新規申請データ約 9000 例のうち、12 項目の情報を満たす分析対象は 2218 例であった。分析の結果、ベーチェット病の症状は 3 グループ抽出された。グループ 1 は、男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)、グループ 2 は、女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30 歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、中枢神経病変(-)であった。グループ 3 は、発症年齢(30～39 歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+ )であった。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用

(株)日本医療データセンターが保有する健保組合のレセプトデータの中からベーチェット病約 950 例のデータの特徴を確認し、利用可能性について検討した。レセプトデータには性・年齢、傷病名、治療法等の詳細な情報が含まれており、治療法については詳細な結果が得られるが、症状や重症度は不明である。今後は臨床調査個人票データとレセプトデータの両方の利点を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

A. 研究目的

1. ベーチェット病の症状類型化の試み

ベーチェット病の出現パターンには一定の特徴があり、亜群を形成しているのではないかと考えられる。本研究の目的はベーチェ

ット病の臨床調査個人票新規申請データの性、発症年齢、主症状、副症状および、検査結果(針反応、HLA-B51)の情報をを用いて類型化を試みることである。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用

(株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する健康保険組合のレセプトデータ (300万件以上)の中からベーチェット病の記載のある 950 例についてデータの特徴を確認し、どのような利用が可能か検討する。

## B. 研究方法

1. ベーチェット病の臨床調査個人票データは厚労省に利用申請を行い入手した。分析に用いたのは 2003～14 年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ(入力率は年によって異なるが約 60%)である。

分析項目は、性、発症年齢、主症状(口腔内アフタ、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍)、副症状(関節症状、消化器症状、血管病変、中枢神経病変)、および、針反応(陽性・陰性)、HLA-B51(陽性・陰性)の 12 項目、統計解析には数量化 類(HALBAU Ver.7)を用いた。数量化

類は多数の質的変数がある場合に類似のパターンを把握したり、変数間の関係を検討したりする方法である。

2. (株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する健康保険組合のレセプトデータ 2005 年～2016 年 9 月から、ベーチェット病の記載がある約 950 例を入手した。本データと臨床調査個人票データの特徴を比較し、どのような分析が可能か検討した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票、およびレセプトデータ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

1. 2003～14 年ベーチェット病新規申請データは 8980 例であったが、重複を除くと 8605

例であった。さらに 12 変数全ての情報を満たす分析対象は 2218 例であった。

分析結果を図 1 に示す。分析結果から 3 グループ抽出された。グループ 1 は、男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)、グループ 2 は、女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30 歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、中枢神経病変(-)であった。グループ 3 は、発症年齢(30～39 歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+)

であった。  
本データベースは更新データを用いて重症度の変化と特殊型の確認が可能である。新規申請から数年後の変化を確認し、ベーチェット病発症初期の症状や遺伝子を含む検査結果の情報から数年後の予後を予測することができるかどうか分析を継続する。また、同データで HLA-A26 の情報を加えた分析を試行する。

2. レセプトデータに含まれる情報は性・年齢、入院・外来、傷病名、雇った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)。薬剤名はシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、その他の薬剤も確認可能であった。

表 1 にベーチェット病の臨床調査個人票新規申請データとレセプトデータの特徴を示す。各データで確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。

分析対象数は臨床調査個人票データの方が多いが、治療に関する情報はレセプトデータが圧倒的に多かった。レセプトデータから症状や重症度の情報は得られないが、既往歴やベーチェット病以外の疾患についての詳細な情報が得られる。

予後については臨床調査個人票データでは新規申請データと更新データを連結させて、ある程度の予後を確認することが可能で

ある。レセプトデータでは対象者が退職しなければ長期に確認できる。今後は臨床調査個人票データとレセプトデータの両方の利点を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

#### E. 結論

ベーチェット病の主症状、副症状、検査結果(針反応、HLA-B51)、性、発症年齢の情報を用いて症状の類型化を試みた。分析に用いたのは2003～14年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ2218例である。解析方法は数量化Ⅱ類を用いた。分析の結果、ベーチェット病の症状は3グループ抽出された。グループ1は、男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)、グループ2は、女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、中枢神経病変(-)、グループ3は、発症年齢(30～39歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+であった。今後更新データで新規申請から数年後の重症度と特殊型を確認する。また、同データでHLA-A26の情報を加えた分析を試行する。

ベーチェット病のレセプトデータについては約950例のデータの特徴を確認し、利用可能性について検討した。レセプトデータには性・年齢、傷病名、治療法の情報が含まれており、症状や重症度の情報は得られないが、治療法については詳細な結果が得られる。今後は臨床調査個人票データとレセプトデータの両方の利点を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 1;56(11):1918-27, 2017.

##### 学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Nakamura Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y, Nakamura K, Inaba Y, Yokoyama K: Clinical manifestations and treatment of Behçet's disease in Japan: Analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, 8/19-22, 2017.
2. Nakamura M, Kurosawa M, Kaneko F: Clinical epidemiology of skin symptoms in Behçet's diseases in Japan. The 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, Yokohama, 12/1, 2017
3. 黒沢美智子、稲葉裕: 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第88回日本衛生学会総会, 東京, 3/22-24, 2018.

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

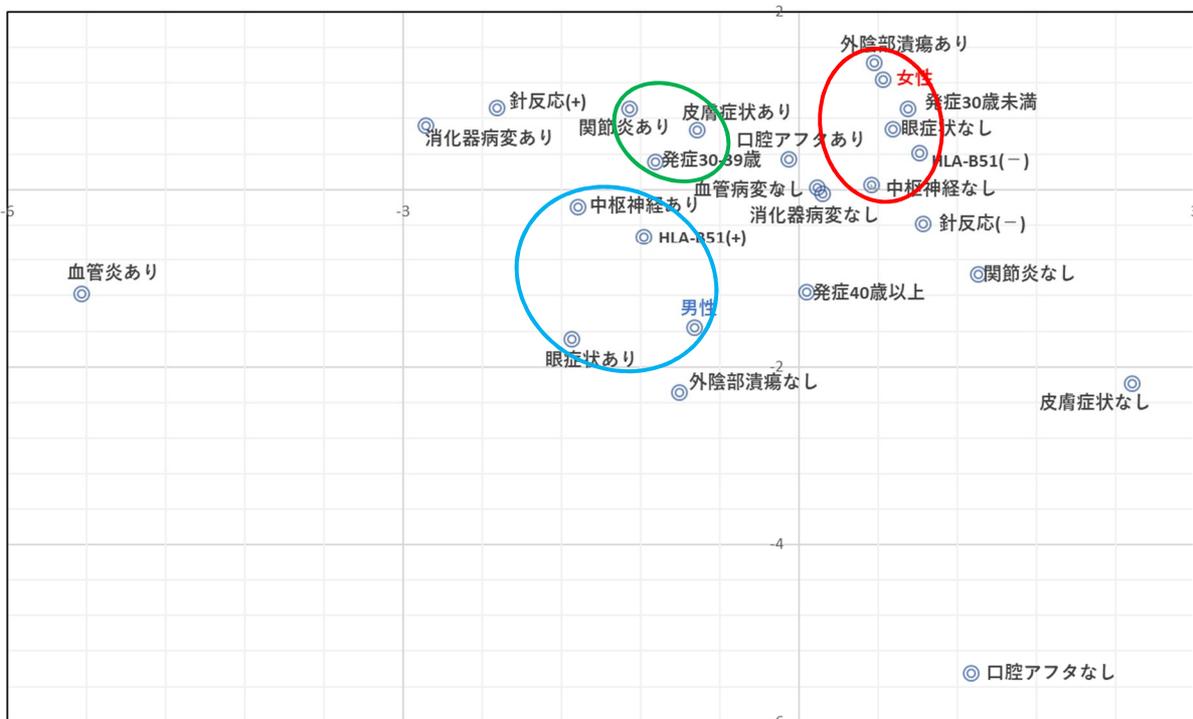
実用新案登録

なし

その他

なし

図1. ベーチェット病の主症状・副症状類型化(12変数)



グループ 1 男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)

グループ 2 女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、  
中枢神経病変(-)

グループ 3 発症年齢(30～39歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+)

表 1 ベーチェット病の臨床調査個人票新規申請データとレセプトデータの特徴

	臨床調査個人票新規申請データ	レセプトデータ
対象数	2218 例	約 950 例
対象年	2003～14 年 (11 年分)	2005～16 年 (11 年分)
性年齢分布	○	○
既往歴	×	○
症状	○	×
重症度	○	×
治療法	○	
他の疾患	×	
検査	検査結果	検査項目のみ
予後		

## 分担 研究報告書

### ベーチェットぶどう膜炎に対するアダリムマブの使用経験

分担研究者	○蕪城俊克	東京大学眼科
研究協力者	田中理恵、伊沢英知	東京大学眼科
	高本光子、冲永貴美子	さいたま赤十字病院眼科
	寺田裕紀子	東京都健康長寿医療センター眼科
	藤野雄次郎	JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科

#### 研究要旨

【目的】アダリムマブはTNF に対する完全ヒト化モノクローナル抗体製剤で、2016年9月にベーチェット病を含む難治性の非感染性ぶどう膜炎に対して保険適応となった。難治性のベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対してアダリムマブ投与を行った3症例の臨床経過を報告する。

【方法】診療録より臨床経過を後ろ向きに検討した。

【結果】症例1は51歳男性、不全型ベーチェット病。2013年両眼ぶどう膜炎を発症。眼底型の眼発作を繰り返し、2016年5月インフリキシマブを導入したが、2か月後に眼発作が再燃、その後も両眼に眼発作を繰り返した。2017年2月インフリキシマブによる投与時反応を起こしインフリキシマブを中止。1週間後にアダリムマブを導入した。導入6ヶ月後に両眼、8ヶ月後に右眼に眼発作を起こした。

症例2は62歳女性、不全型ベーチェット病。2012年から右眼にぶどう膜炎の再発を繰り返した。2014年4月インフリキシマブを導入したが5か月後から右眼の眼発作が再燃。2015年12月皮膚科でインフリキシマブによる掌蹠膿疱症型皮疹と診断され、2016年2月インフリキシマブを中止した。その後シクロスポリン内服を行ったが、右眼に強い眼発作を起こした。2017年4月からアダリムマブを導入した。導入7ヶ月後に右眼に硝子体混濁主体の眼発作を起こした。

症例3は34歳女性。2013年から両眼にぶどう膜炎の再発を繰り返した。2015年5月ベーチェット病不全型と診断。2017年1月より眼圧上昇、右眼に眼底型発作を起こし、同年3月にアダリムマブを導入した。導入後、内眼手術の影響と考えられる眼発作を1回起こしたが、その後6ヶ月間眼発作を認めない。

【結語】ベーチェット病ぶどう膜炎へのアダリムマブの治療効果は概ね効果良好であるが、再燃例もあった。さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

#### A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎は、我が国に多い難治性ぶどう膜炎疾患で、急性の眼内炎

症の増悪（眼発作）を繰り返すことを特徴とする。ベーチェット病ぶどう膜炎の約9割は眼底に炎症を認める網脈絡膜炎型であり、網

脈絡膜炎型の眼発作を繰り返すと徐々に網脈絡膜萎縮や視神経萎縮となり、不可逆的な視力障害となる<sup>1)</sup>。このため、ベーチェット病ぶどう膜炎は現在でも最も注意すべきぶどう膜炎の1つである。

2012年に作成されたベーチェット病眼病変診療ガイドライン<sup>2)</sup>では眼発作の再燃を繰り返す症例に対して、眼発作抑制を目的とした継続治療として第一選択薬はコルヒチン、第二選択薬はシクロスポリンやアザチオプリンを使用し、それでも眼発作がコントロール出来ない症例には infliximab (レミケード<sup>®</sup>、以下 IFX)を導入することが推奨されている。その後2016年9月に非感染性の中間部、後部、汎ぶどう膜炎に対してTNF阻害薬アダリムマブ(ヒュミラ<sup>®</sup>、以下 ADA)が保険適応となった。ADAはステロイド内服治療中の非感染性ぶどう膜炎において、ぶどう膜炎再燃までの期間を延長させ、活動性の無い症例を増加させ、ステロイド内服量を減量させる効果があると報告されている<sup>3,4)</sup>。

ADAの保険適応により、難治性ベーチェット病ぶどう膜炎に対してもADAが使用可能となったが、ベーチェット病に対するADAの使用経験は未だ少なく、IFXとADAの使い分け方など今後明らかにすべき課題も多い。

今回、東京大学附属病院眼科でベーチェット病ぶどう膜炎に対してアダリムマブを使用した3症例を経験したので報告する。

## B. 研究方法

対象は、2016年9月(保険収載)以降にベーチェット病ぶどう膜炎に対してアダリムマブを導入した3例(男性1例、女性2例)である。診療録より各症例の背景、臨床経過(ぶどう膜炎の再燃、矯正視力など)、治療内容について後ろ向きに検討した。

## C. 研究結果

症例1はベーチェット病不全型の51才男性。2013年1月左眼ぶどう膜炎を発症。2014年4月東京大学附属病院眼科を初診。左眼周辺部眼底に白色滲出斑を認めた。口腔内アフタと典型的再発性ぶどう膜炎からベーチェット病不全型と診断し、コルヒチン(0.5)2錠分2を開始した。2015年8~11月左眼に眼底型発作繰り返すためシクロスポリン275mg(4.5mg/kg)を開始。コルヒチンは1錠/日に減量。2016年2月腎障害のためネオールを150mgに減量。

その後も左眼に眼底型発作を繰り返すため、2016年5月IFX 5mg/kg/日投与を開始。しかし、同年8月~10月両眼に眼底型発作を繰り返し、IFXの投与間隔を6週毎に短縮。同年11月IFX投与中に投与時反応(蕁麻疹、血圧低下)。その後も両眼に眼底型発作繰り返すため、2017年1月シクロスポリン125mgを再開。2017年2月IFX点滴中投与時反応(吐き気、蕁麻疹、息苦しさ)を起こしたため、IFX投与は中止することとなった。その1週間後にADA80mg投与を開始。1週間後に40mg、以降2週毎にADA40mg投与を継続投与した。ADA切り替え後眼発作は治まっていたが、導入6ヶ月後に両眼に、8ヶ月後に右眼に眼発作を起こした(図1)。

各眼発作の臨床的重症度をBOS24スコア<sup>5)</sup>で後ろ向きに評価し、経過表に記載した。ADA導入前のIFX治療期間(295日間)には9回(両眼発作4回を含む。両眼発作は1回と計測)を起こし、眼発作1回あたりのBOS24スコア(両眼性発作は両眼のBOS24スコアを合計)は、 $6.0 \pm 3.7$ 点であった。一方、ADA導入後の236日間には眼発作回数は2回(両眼性発作1回を含む)と減少がみられたが、眼発作1回あたりのBOS24スコアは $8.5 \pm 1.5$

点となお重症の眼発作がみられた。

症例 2 はベーチェット病不全型の 62 才女性。2012 年 10 月両眼虹彩炎を発症。2013 年 3 月両眼に強いぶどう膜炎。同年 10 月右眼に強い眼発作で急激に視力低下し、東京大学附属病院眼科を初診した。口腔内アフタ、皮膚症状、再発性網膜ぶどう膜炎よりベーチェット不全型と診断し、コルヒチン(0.5)2錠開始。その後も右眼に眼底型発作を起こすため、2014 年 4 月 IFX 5mg/kg 投与を開始。同年 9 月～2015 年 1 月右眼発作を繰り返すため、IFX 投与を 7 週毎に短縮。2015 年 10 月右眼に強い眼底型発作。

2016 年 2 月 IFX の副作用による掌蹠膿疱症と皮膚科で診断され、IFX は中止。シクロスポリン 200mg2x 内服を再開。しかしその後も右眼に眼発作を繰り返すため、2017 年 4 月から ADA(80mg)投与を開始し、シクロスポリンは 120mg に減量した。ADA 開始後ぶどう膜炎は収まっていたが、同年 11 月に右眼に硝子体混濁主体の眼発作を起こした(図 2)。ADA 導入前のシクロスポリン治療期間(404 日間)には 4 回(すべて右眼)を起こし、眼発作 1 回あたりの BOS24 スコア(両眼性発作は両眼の BOS24 スコアを合計)は、 $7.25 \pm 4.0$  点であった。一方、ADA 導入後の 202 日間には眼発作回数は 1 回(右眼)のみであり、BOS24 スコアは 4 点であった。ADA 切り替えにより眼発作頻度、発作の程度とも低下がみられた。

症例 3 はベーチェット病不全型の 34 才、女性。2013 年 2 月左眼ぶどう膜炎を発症。2014 年 5 月両眼に強い虹彩炎。口腔内アフタ、皮膚症状と合わせベーチェット不全型と診断され、コルヒチン(0.5)2錠/日を開始された。2016 年 12 月と 2017 年 2 月に右眼に眼底型発作を起こし、東京大学附属病院眼科を初診。TNF 阻害薬をお勧めしたところ、患者は IFX より ADA を希望された。2017 年 3 月

ADA80mg 投与を開始、コルヒチンは中止した。同じ 4 月右眼膨隆虹彩(眼圧 45mm)のため右眼周辺虹彩切除術を施行。術後に硝子体混濁主体の眼発作を起こした。しかし、その後は同年 11 月までぶどう膜炎の再燃を認めていない(図 3)。ADA 導入前の当院での経過観察期間(83 日間)に 5 回の眼発作(いずれも片眼性)を認め、平均 BOS24 スコアは  $4.0 \pm 2.1$  点であった。一方、ADA 導入後の 245 日間には 1 回の眼発作を認め、BOS24 スコアは 7 点と高値であったが、この発作は内眼手術の侵襲と関連して起きた眼発作と思われた。ADA 導入により眼発作頻度は著明に減少した。

#### D. 考案

今回、ベーチェット病ぶどう膜炎に対して ADA を使用した 3 症例を経験した。3 例中 2 例は IFX が副作用のため中止となり ADA に切り替えた症例であった。3 例中 3 例で切り替え後にも眼発作を生じた。しかし、いずれの症例も眼発作頻度は減少していた。また、症例 3 の ADA 導入後の眼発作は内眼手術侵襲と関連したものと考えられ、その後は眼発作を生じていないことから、ADA は十分奏功していると考えられる。

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するアダリムマブの有効性については、最近海外から多数例での報告がなされている。Fabiani らは難治性ベーチェット病ぶどう膜炎 40 例に対し ADA を使用し、眼発作頻度が 2.0 回/患者・年から 0.085 回/患者・年に大きく減少したことを報告している<sup>6)</sup>。また、Vitale らはベーチェット病ぶどう膜炎 100 例に対して ADA を使用し 2 年間の治療成績を報告した<sup>7)</sup>。それによると、3 か月目の有効率は 81%で 24 か月目には 67%の症例が ADA 治療を継続していた。31%でぶどう膜炎が再燃がみられたが、ADA 単独群と ADA + 免疫抑制剤(DMARDs)群で

有効性、再発率に差はみられなかった。また他の TNF 阻害薬から ADA への切り替え例では非切り替え例と比べ有効性に差はないが、24 か月目での ADA 中止率が有意に高い結果であった。このことから、インフリキシマブからの切り替え例ではアダリムマブの有効性が長続きしない可能性があり、注意が必要と考える。

今回の我々の 3 症例で見る限り、ベーチェット病ぶどう膜炎へのアダリムマブの治療効果は概ね効果良好であると考えるが、3 例とも ADA 導入後に眼発作を生じた。海外でのベーチェット病に対する ADA の有効性の報告<sup>6,7)</sup>と比べ、有効性が低い可能性がある。この理由は不明であるが、ベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後は地域差があり、日本、インド、イランではぶどう膜炎が重症で視力予後不良例が多いこと<sup>8)</sup>が関連している可能性がある。いずれにせよ、今回の 3 例はいずれも特に活動性の高いベーチェット病ぶどう膜炎であり、症例 1,2 は IFX 治療でも眼発作を抑制できない症例であった。ベーチェット病ぶどう膜炎に対する ADA の有効性については、さらに症例数を増やし、経過観察期間を延長して有効性の検討を行う必要があると考える。

## E. 結論

難治性のベーチェット病ぶどう膜炎に対して ADA 治療を行った 3 症例を報告した。

## 参考文献

- 1) 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet 病眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌 116(4):395-426; 2012
- 2) Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
- 3) Jaffe GJ, Dick AD1, Brézin AP, et.al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932-43
- 4) Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10050):1183-92.
- 5) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 58(2):120-30, 2014.
- 6) Fabiani C, Vitale A, Emmi G et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:183-189.
- 7) Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:451-455.
- 8) Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, et al. Ocular features of Behçet's disease: an international

- collaborative study. Br J Ophthalmol. 2007; 91(12):1579-82
- 9) F. 健康危険情報  
特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Takamoto M, Ohtomo K, Karakawa A, Komae K, Okinaga K, Matsuda J, Fujino Y. Frequency of Uveitis in the Central Tokyo Area (2010-2012). Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(sup1):S8-S14
- 2) Komae K, Takamoto M, Tanaka R, Aihara M, Ohtomo K, Okinaga K, Matsuda J, Nakahara H, Fujino Y, Kaburaki T. Initial Trabeculectomy With Mitomycin-C for Secondary Glaucoma-associated With Uveitis in Behçet Disease Patients. J Glaucoma. 2017;26(7):603-607.
- 3) Tanaka R, Sakurai K, Kaburaki T. Scleritis Associated with SAPHO Syndrome: A Case Report. Ocul Immunol Inflamm. 2017 Jan 6:1-3. doi: 10.1080/09273948.2016.1264611.
- 4) Arai T, Tanaka R, Kaburaki T. Ocular Inflammation Associated with Polymyalgia Rheumatica without Concomitant Giant-Cell Arteritis: A Report of Three Cases. Ocul Immunol Inflamm. 2017 Feb 22:1-4. doi: 10.1080/09273948.2017.1278776.
- 5) 蕪城 俊克. 【生物学的製剤の時代における非感染性ぶどう膜炎の治療戦略】 これからの非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. あたらしい眼科 34(4):505-511, 2017.
- 6) 根本 穂高、蕪城 俊克、田中 理恵、大友 一義、高本 光子、川島 秀俊、藤野 雄次郎、相原 一. 日本における梅毒性ぶどう膜炎7例の臨床像の検討. あたらしい眼科 34(5):707-712, 2017.
- 7) 吉田 淳, 蕪城 俊克. 【ぶどう膜炎の画像解析】 レーザーフレアセルメーター. 眼科グラフィック 6(2):132-138, 2017.
- 蕪城 俊克. 【眼科における薬物療法パーフェクトガイド】 ぶどう膜炎 Vogt-小柳-原田病. OCULISTA 48: 65-71, 2017.
- 後藤 浩, 南場 研一, 蕪城 俊克, 毛塚 剛司, 園田 康平, 高瀬 博, 大黒 伸行, 大野 重昭, 水木 信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(2016 年版). 日本眼科学会雑誌 121(1): 34-41, 2017.
- 蕪城 俊克. 【眼科における薬物療法パーフェクトガイド-理論と実技のすべてがわかる】 検査の診断・治療への活用法 ぶどう膜炎の診断・治療に関する検査. 臨床眼科 71(11):294-302, 2017.
- 蕪城 俊克. 最近のぶどう膜炎の原因疾患のトレンド. 日本の眼科 88(8):990-991, 2017.
- 菅野 美貴子, 藤野 雄次郎, 杉崎 顕史, 石橋 健, 田邊 樹郎, 蕪城 俊克. 両眼性 Fuchs ぶどう膜炎の 5 例. 日本眼科学会雑誌 121(7): 535-544, 2017.
- 田中 理恵, 蕪城 俊克. 【眼科治療の進歩】 涙器・水晶体・強膜・ぶどう膜の疾患 強膜炎治療の進歩. 医学のあゆみ 262(10): 899-905, 2017.
- 蕪城 俊克, 田中 理恵. 【眼科治療の進歩】

淚器・水晶体・強膜・ぶどう膜の疾患 ぶどう膜炎の治療の進歩. 医学のあゆみ 262(10): 893-898, 2017.

蕪城 俊克. 【TNF 阻害剤の可能性を再考する】Uve 領域 非感染性ぶどう膜炎治療におけるステロイドのリスクと対応. クリニシアン 64(7): 689-693, 2017.

蕪城 俊克. 【見えるわかる 細隙灯顕微鏡検査】スリットを用いた虹彩、水晶体の観察. OCULISTA 46: 15-22, 2017.

## 2. 学会発表

1. 蕪城俊克. 教育セミナー4 眼内炎症と微生物の関係を考える サイトメガロウイルス網膜炎. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.6. 東京

2. 蕪城俊克. 教育セミナー5 眼科に必要な全身投与薬の基礎知識 生物学的製剤. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.7. 東京

3. 蕪城俊克. サブスペシャリティーサンデー6 ぶどう膜炎診療のトピックス ぶどう膜炎の免疫抑制療法. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.7. 東京

4. 蕪城俊克. ランチョンセミナー ぶどう膜炎治療におけるパラダイムシフト ぶどう膜炎における新しい治療～生物学的製剤を有効に使うには?～. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.7. 東京

5. 伊沢英知、田中理恵、高本光子、中原久恵、沖永貴美子、白濱新多朗、相原 一、蕪城俊克. 活動性および非活動性の非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブの使用経験. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.6. 東京

6. 芝原 勇磨、蕪城俊克、藤野雄次郎、間山千尋、田中理恵、白濱 新多郎、大友 一義、高本 光子、沖永 貴美子、相原 一. 前眼部OCTを用いたサイトメガロウイルス虹彩

炎における虹彩体積の評価. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.6. 東京

7. 小林 芙美、蕪城 俊克、田中 理恵、藤野 雄次郎、白濱 新多朗、高本 光子、沖永 貴美子、辻 英貴、相原 一. 眼内悪性リンパ腫における網膜血管炎の頻度. 第121回日本眼科学会総会. 2017.4.6. 東京

8. Toshikatsu Kaburaki. Diagnostic Standard and Guideline 2015 by Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Global Ocular Inflammation Workshops (GOIW). 2017/4/28. Bali, Indonesia.

9. Shintaro Shirahama, Toshikatsu Kaburaki, Hisae Nakahara, Rie Tanaka, Mitsuko Takamoto, Ayako Karakawa, Yujiro Fujino, Makoto Aihara. Frequency of uveitis in Central Tokyo area (2013-2015). ARVO annual meeting. 2017/5/8. Baltimore, USA.

10. Yuma Shibahara, Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Mitsuko Takamoto, Hisae Nakahara, Ayako Karakawa, Yujiro Fujino, Makoto Aihara. Evaluation of iris volume in Fuchs' Heterochromic Iridocyclitis using three-dimensional anterior segment optic coherence tomography. ARVO annual meeting. 2017/5/8. Baltimore, USA.

11. 田中 理恵、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、小前恵子、白濱新多朗、沼賀二郎、藤野雄次郎. 前房水 PCR 検査で診断し、抗生剤の全身投与により治癒した、細菌性網膜下膿瘍の1例. 第51回日本眼炎症学会. 2017/7/13. 大阪.

沖永 貴美子、高本光子、田中理恵、石井清、蕪城俊克. 後部強膜炎と鑑別が困難だった眼窩蜂窩織炎の1例. 第51回日本眼炎症学

会. 2017/7/13. 大阪.

12. 神田貴之、竹内 大、蕪城俊克、田中純美、南場研一、鴨居功樹、水木信久、澁谷悦子、丸山和一. 内因性ぶどう膜炎増悪時に対する局所および全身加療の実態調査 (最終報). 第 51 回日本眼炎症学会.

2017/7/13. 大阪.

13. 菅谷哲史、菊地善公、蕪城俊克、山上 聡. トリアムシノロンテノン嚢下注射により重症化した後天性トキソプラズマ網脈絡膜炎の一例. 第 51 回日本眼炎症学会. 2017/7/13. 大阪.

14. 蕪城俊克、田中理恵、唐川綾子、田岡和城、松田順子、辻 英貴、吉田 淳、高本光子、藤野雄次郎. 眼内悪性リンパ腫診断の必要条件の検討. 第 51 回日本眼炎症学会. 2017/7/13 大阪.

15. 蕪城俊克、田中理恵、唐川綾子、田岡和城、松田順子、辻 英貴、吉田 淳、鈴木茂伸、伊沢英知、高本 光子、藤野雄次郎. 眼内悪性リンパ腫の診断基準の十分条件の検討. 第 71 回日本臨床眼科学会. 2017/10/12 東京.

16. 杉浦彩、田中理恵、高本光子、伊沢英知、高木優介、小野久子、白濱新多朗、相原 一、蕪城俊克. 難治性非感染性ぶどう膜炎におけるシクロスポリン併用療法のステロイド減量効果. 第 71 回日本臨床眼科学会. 2017/10/12 東京.

17. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、毛塚剛司、園田康平、水木信久. インストラクショナルコース 症例から学ぼう -ぶどう膜炎診療のクリティカルポイント. 第 71 回日本臨床眼科学会. 2017/10/12 東京.

18. 石山 惣介、出田 隆一、蕪城俊克. 眼トキソプラズマ症後の肉芽腫性虹彩炎で Epstein-Barr ウイルスを検出した 1 例. 第 71 回日本臨床眼科学会. 2017/10/13 東京.

19. Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Kenichi Namba, Takeshi Kezuka, Nobuhisa Mizuki. Behçet Disease Ocular Attack Score 24 (BOS24); a novel disease activity score for ocular Behçet disease. 第 1 回日本ベーチェット病学会 2017/12/1 東京

20. 蕪城 俊克. ベーチェット病の診断と治療 ~ぶどう膜炎を中心に~ (アドバンス). 第 4 回総合アレルギー講習会【膠原病とアレルギー】2017/12/17 横浜

H. 知的財産権の出願、登録状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

インフリキシマブ治療中のベーチェット病患者における内眼手術に関する研究  
研究分担者 ○後藤 浩 東京医大眼科医学部眼科学分野

**研究要旨**

ベーチェット病に伴うぶどう膜炎症例に対して、何らかの内眼手術を必要とした症例について、特にインフリキシマブ治療導入による影響について検討する。

**A. 研究目的**

ベーチェット病診療ガイドライン作成を目的として、特に眼合併症に対するに対する外科的治療法実施のタイミングや手術に際してのCQを作成する。

**B. 研究方法**

東京医大眼科でIFX治療開始後1年以上経過したベーチェット病患者のうち、経過中に眼合併症に対して内眼手術が施行された症例の対象疾患とその術式、視力変化、術後眼炎症発作について検討した。

（倫理面への配慮）

症例は著明化し、個人は同定できないように工夫した。調査については書面にて同意を取得した。

**C. 研究結果**

ベーチェット病の眼症状に対する治療ガイドライン確立の一環として、外科的治療法についてエビデンスレベルならびに推奨度について検討した。

エビデンスレベルの高い論文は少ないものの、ベーチェット病は諸外国に比べて本邦では比較的症例数の多い疾患であるため、これまでの臨床経験も踏まえ、実臨床に即したガイドライン作成に向けて検討中であ

る。

**D. 考案**

研究班全体で取り組んでいる治療の中心である薬物療法のCQ作成が十分に進んでいないこともあり、仮作成した外科的治療に対する掘り下げた議論は定期的には開催している委員会の中でも十分には行われていないが、次年度は最終産物が仕上がる予定である。

**E. 結論**

IFX療法はベーチェット病に対する内眼手術後の眼炎症発作を隔日に抑制するが、侵襲を伴う手術に際しては従来と同様、慎重な対応が必要である。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

該当なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む。）

1.特許取得 なし

2.実用新案登 なし

3.その他 なし

## 厚生労働科学研究補助金

### ベーチェット病における皮膚潰瘍病変のガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 ○中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）

研究協力者 岩田 洋平 藤田保健衛生大学 皮膚科

浅井 純 京都府立医科大学 皮膚科

川上 民裕 聖マリアンナ医科大学 皮膚科

常深祐一郎 東京女子医科大学 皮膚科

金子 史男 脳神経疾患研究所附属皮膚免疫アレルギー疾患研究所

ベーチェット病の初発症状にはアフタ性口内炎、外陰部潰瘍、結節性紅斑などの特徴的な皮膚粘膜症状を生じる。これらの皮膚粘膜症状は経過中、再燃を繰り返す。皮膚粘膜症状のガイドライン作成のため、エビデンスレベルを考え、概説、クリニカルクエスチョンを作成した。総説に pathergy 反応、他の皮膚症状に関する記載を加えた。さらに皮膚粘膜症状に関するアルゴリズムを作成した。最終的に実用化に向けた皮膚粘膜病変に関するガイドライン作成をめざす。

#### A. 研究目的

ベーチェット病には様々な皮膚症状を生じ、長期間継続し、再発再燃を繰り返す。口腔アフタや結節性紅斑はしばしば有痛性であり、重症化すると社会生活上の活動制限を生じる場合がある。ベーチェット病の皮膚粘膜症状に関する症状や治療への理解や説明を行うために、皮膚粘膜症状に関する作成委員会を設けてガイドライン作成にむけて検討する。皮膚粘膜症状に関する概説を作成し、臨床・治療に関する質問、解説を作成する。さらに皮膚粘膜症状の診断・治療に関するアルゴリズムを加える。

#### B. 研究方法

ベーチェット病の皮膚粘膜症状の診断・鑑別診断・治療に関してのエビデンスにもとづく解析や報告は少ない。そこで今回、皮膚粘膜

症状の診断・治療を検討する委員会を設け、その概説を作成し、診断・鑑別診断・治療についてCQ（クリニカルクエスチョン）を作成し、アルゴリズムの作成を試みた。

#### C. 研究結果

皮膚粘膜症状には、結節性紅斑、毛包炎様皮疹、皮下の血栓性静脈炎、針反応があり、これらに関する概説を作成した。結節性紅斑、毛包炎様皮疹、などの皮膚症状の治療はステロイド外用などの外用療法、コルヒチン、ステロイド内服などの全身療法である。血栓性静脈炎には、ステロイド外用などの外用療法、免疫抑制剤・抗凝固療法などの全身療法がある。治療に関してエビデンスを含めて評価をおこなった。アフタ性口腔内潰瘍、外陰部潰瘍はベーチェット病に特異的であり、初発症状として生じることが多い。治療には、口腔

内潰瘍ではステロイド外用、含嗽、などがある。口腔潰瘍・外陰部潰瘍は有痛性であり、関節症状とともに、適宜、消炎鎮痛薬を服用する場合がある。針反応は刺激に対する生体の過敏反応であり、活動性に一致して生じることが多い。これらに関して検討をおこない、23項目のクリニカルクエスチョンを作成した(表)。

表。

- CQ1 ステロイド外用薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ2 ステロイド全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ3 コルヒチン全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ4 粘膜保護薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ5 抗菌薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ6 TNF- 阻害薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ7 ベーチェット病の外陰部潰瘍にステロイド外用は有効か？
- CQ8 外陰部潰瘍にステロイド全身投与は有効か
- CQ9 ベーチェット病の外陰部潰瘍にコルヒチン内服は有効か？
- CQ10 TNF- 阻害剤はベーチェット病の外陰部潰瘍に対して有効か？
- CQ11. 結節性紅斑にステロイド外用は有効か？
- CQ12. 結節性紅斑に非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は有効か？
- CQ13. 結節性紅斑にミノサイクリンは有効か？
- CQ14. 結節性紅斑に diaminodiphenyl sulfone (DDS, *Dapsone*)は有効か？

- CQ15. 結節性紅斑にコルヒチンは有効か？
- CQ16. 結節性紅斑にステロイド全身投与は有効か？
- CQ17. 結節性紅斑に TNF- 阻害薬は有効か？
- CQ18. 毛包炎様皮疹(瘡瘡様皮疹)に対してステロイド外用は有効か
- CQ19. 毛包炎様皮疹(瘡瘡様皮疹)に対して抗菌薬内服は有効か？
- CQ20. 毛包炎様皮疹(瘡瘡様皮疹)に対してコルヒチン内服は有効か？
- CQ21. ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎で、皮膚生検は必要か？
- CQ22. ステロイドや免疫抑制薬の全身投与はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ23. ワルファリンはベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？

#### D. 考察

ベーチェット病の症状は初発症状が炎症反応であり皮膚粘膜症状を生じることが多い。今回作成している皮膚粘膜症状の診断・治療ガイドラインを作成し、今後実用化にむけて検討する。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 国内

著書・総説

中村晃一郎。疾患別：皮膚科の検査値その評価法。Behcet 病と Sweet 病。皮膚科の臨床。59；6(5)：373 - 377, 2017.

中村晃一郎。日本医事新報。皮膚病変でみる内科疾患。Sweet 病。No4887, 28-29, 2017.

中村晃一郎。亢進に生じる疾患の診断と治療。  
アフタ性口内炎。Montly Book Derma 251, 7-  
9, 2016.

H. 知的財産権の出願、登録状況

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. 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

腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証

研究分担者 ○田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座  
研究協力者 宮川一平 産業医科大学医学部第一内科学講座

研究要旨

既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 21 症例に対し、抗 TNF- 抗体インフリキシマブを導入し、定量的な疾患活動性指数 DAIBD を用い 3 年間の有効性・安全性を評価した。主要評価項目であるインフリキシマブ導入 3 年後の潰瘍治癒率は 76.2 % (15/21 例) であり、副次評価項目である DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD が 73.3 から 3 年後には 11.6 へ有意に改善した。また併用副腎皮質ステロイド薬は、14.2 mg/day から 1.3 4mg/day に有意に減量された。以上、インフリキシマブ療法は既存治療抵抗性腸管ベーチェット病に対し長期間の高い有効性および優れた認容性を示すことが定量的指標を用いて証明された。

A. 研究目的

近年、腸管ベーチェットに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。しかし、生物学的製剤による治療に際し腸管ベーチェット病の定量的な疾患活動性評価指標がないことや、TNF 阻害療法に対して効果不良例が存在するという問題がある。既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 21 症例に対し、抗 TNF- 抗体インフリキシマブを導入し、定量的な疾患活動性指数 (DAIBD: Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease) を用い 3 年間の有効性・安全性を評価するとともに、効果不良例に対する効果的な後療法選択の可能性を検討した。

B. 研究方法

主要評価項目は、インフリキシマブ導入 3 年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とした。副次評価項目は 3 年後までの定量的な疾患活動性指数である

DAIBD に基づく疾患活動性改善効果、および副腎皮質ステロイド減量効果とした。

C. 研究結果

主要評価項目であるインフリキシマブ導入 3 年後の潰瘍治癒率は 76.2 % (15/21 例) であり、副次評価項目である DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD が 73.3 から 3 年後には 11.6 へ有意に改善した。また併用副腎皮質ステロイド薬は、14.2 mg/day から 1.3 4mg/day に有意に減量された。さらに DAIBD により定量的に一次無効症例に区分された 2 症例は、ステロイドパルス療法後に他の TNF 阻害療法へ変更することで疾患活動性が制御された。同様に定量的に二次無効症例に区分された症例は、併用療法を変更することなくインフリキシマブから他の TNF 阻害療法へ変更することで再度疾患活動性は再度制御された。

#### D. 考察

TNF 阻害薬の登場に伴い腸管ベーチェット病の治療効果や予後は劇的に改善していることが実臨床においても検証された。今後は、他の生物学的製剤、TNF 阻害薬でも同様に効果が発揮されるか、これらの新規薬剤は神経ベーチェット病や血管ベーチェット病にも効果を示すことができるかが課題である。また、他施設で同様の研究を実践して、DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性で評価、検証し、これらの治療戦略の確率が必要だと考えられる。

#### E. 結論

本研究により、インフリキシマブ療法は既存治療抵抗性腸管ベーチェット病に対し長期間の高い有効性および優れた認容性を示すことが定量的指標を用いて証明された。また定量的な疾患活動性評価が効果不良症例への後療法選択への一助となる可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Camen Morales L, Gonzaga JR, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Veatie S, Arora V, Rooney T, Schlichting D, Macias W, Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* (2017) 376, 652-662
2. Aletaha D, Bingham III CO, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, Popik S. Efficacy and safety of sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, in patients with active

rheumatoid arthritis despite anti-TNF therapy: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, global, phase 3 SIRROUND-T study. *Lancet* (2017) 389, 1206-1217

3. Tanaka Y. DMARD de-escalation – let the patient guide you. *Nat Rev Rheumatol* (2017) 13, 637-638
4. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KI, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* (2017) 76, 1253-1262
5. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, Zamora JV, Cobos JAC, Rooney T, de Bono S, Arora V, Linetzky B, Weinblatt ME. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2017) 76, 1853-1861
6. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Wada A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomized trial. *Ann Rheum Dis* (2017) 76, 1348-1356
7. Kubo S, Tanaka Y, et al (10名10番目). Peripheral immunophenotyping identifies

three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheum* (2017) 69, 2029-2037

## 2.学会発表

1. Miyagawa M, Nakayamada S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Kubo S, Hanami K, Yoshikawa M, Tanaka Y. The three-year study on the safety and efficacy of infliximab, an anti-

TNF antibody, in 21 patients with refractory intestinal Behcet's disease. The 7th East Asian Group of Rheumatology, 2017/July, Tokyo

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
該当せず

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

ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成を目指して

研究分担者 ○南場研一 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
研究協力者 大野重昭 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
北市伸義 北海道医療大学眼科  
岩田大樹 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
水内一臣 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

研究要旨

[目的] ベーチェット病患者の発症年齢は特に青壮年に多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも極めて重要な問題といえる。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療として旧来よりコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服が用いられてきた。近年では難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対してインフリキシマブ（IFX）が使用されるようになり、高い有効性を示してきた。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例や効果減弱例も一部にみられ視力を失っていくこともあるため、ベーチェット病の眼病変に対する適正な治療を確立することは急務と言える。また難治性の非感染性ぶどう膜炎に対してはアダリムマブが新たに使用可能となり、治療選択肢も増えつつある。我々は本疾患の眼病変における治療指針を整備することを目的とした。

[方法] ベーチェット病眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

[結果] ベーチェット病のぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかのアルゴリズムに基づいて、段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、IFXなどの代表的な治療方法についてのクリニカルクエスションの作成をした。我々の施設ではベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与について、クリニカルクエスションの作成をした。また、それらに対する推奨される用法・対処法について草案を作成した。また、ベーチェット病眼病変に関する有識者によるパネル会議にてデルファイ法による同意度の決定を試みた。

[まとめ] これらの検討から診療ガイドラインの礎をつくることが出来た。今後これらのクリニカルクエスションに対する回答とその根拠をとりまとめ、各施設とともに協議をして治療指針の完成を目指す。

・ 研究目的

我々はベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する治療として、眼炎症発作を抑制するためにコ

ルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服などを用いてきた。近年では難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病にインフリキシマ

ブ(IFX)が使用されるようになり、高い有効性を示している。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例、もしくは効果減弱により視力を失っていく症例もみられるのも事実である。

世界25カ所を調査した研究では、現在なおベーチェット病のぶどう膜炎患者の1/4が失明に至るといふ厳しい現実がある(Kitaichi N et al. Br J Ophthalmol, 2007)。とくにベーチェット病患者の発症年齢はさらに低いことを我々は報告した(Kitamei H et al. Acta Ophthalmol, 2009)。ぶどう膜炎は特に青壮年での発症が多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも極めて重要な問題といえる。ベーチェット病の眼病変に対する適正な治療指針を整備することが重要かつ急務であるとされており、そのための検討を行った。

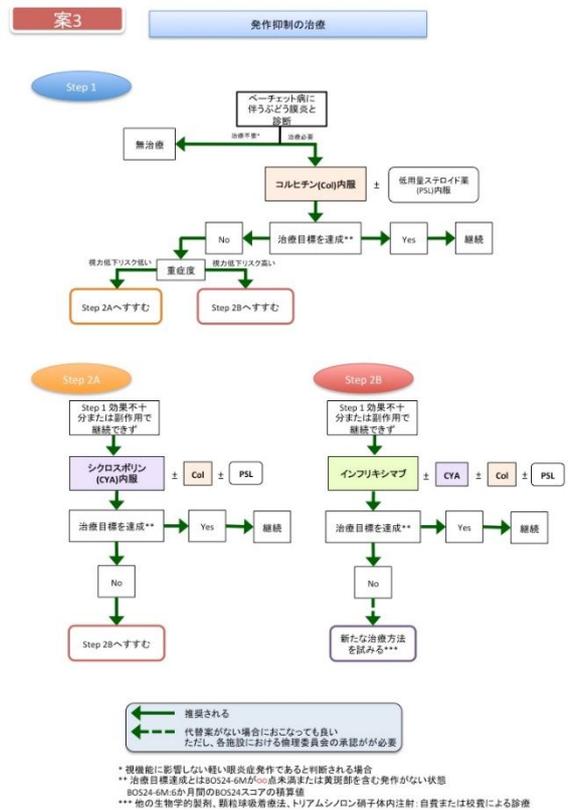
## B. 研究方法

ベーチェット病の眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

## C. 研究結果

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかを提示するため治療に関するアルゴリズム(図1)を作成し、段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、インフリキシマブなど代表的な治療について各施設に担当を割り振りのクリニカルケースションの作成をした。

図1 .ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療に関するアルゴリズム



我々は主にベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与に関する有効性ならびにその治療に伴う問題点についてクリニカルケースションを作成し、その原案を推敲した。具体的な原案を下記に示す。

1. プレドニゾロン内服はどのような時に導入するか？導入時の初期投与量は？  
 推奨 1 コルヒチンやシクロスポリンを用いても眼炎症発作が生じ、かつインフリキシマブの導入が困難な場合の治療選択肢として、現在の治療にプレドニゾロン内服の追加を検討してもよい。その場合、10~20mg/日程度から開始し、ゆっくりと減量または維持する。
2. プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？  
 推奨 2 減量は可能なかぎりゆっくりと行う。その後、低用量(5~10mg/日)を増減せずに継続的に使用することが望ましい。
3. プレドニゾロン内服中の全身モニタリン

グはどのようにするか？

推奨 3 定期的に血液検査(肝機能、腎機能、中性脂肪、コレステロール、血糖)、  
血圧、骨密度などを検査し、予想される副作用に対して、適宜関連する診療科との連携を図る必要がある。

また、ベーチェット病眼病変に関する有識者

によるパネル会議にてクリニカルクエスション

の一部についてデルファイ法による同意度の決定

を試みた。今後は推奨・解説とその根拠をとり

まとめ、治療指針の完成を目指す。

#### D.E. 考察と結論

我々が提起した治療のアルゴリズムならびにクリニカルクエスションを基に治療指針を作成することができると考えられた。今後協議を重ね、その完成を目指す。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表 7 件

原著論文による発表 0 件

それ以外(レビュー等)の発表 5 件

##### 論文発表

##### 著書・総説

1. 岩田大樹、北市伸義. ぶどう膜炎 ベーチェット病. 特集/眼科における薬物療法パーフェクトガイド. Monthly Book OCULISTA. 48: 59-64, 2017
2. 南場研一. 生物学的製剤の時代における非感染性ぶどう膜炎の治療戦略 シクロスポリン(ネオオーラル). あたらしい眼科. 3: 489-492,

2017

3. 南場研一. ぶどう膜炎への生物学的製剤. 特集 Coming Soon! 新規治療. Retina Medicine. 6: 27-31, 2017
4. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎における生物学的製剤の適応. CLINICIAN 64 : 74-81, 2017
5. 橋本勇希、南場研一、石田 晋. Laser speckle flowgraphy でみるぶどう膜疾患. 眼科検査の最新情報. 眼科. 58: 1199-1206, 2017

#### 学会発表

1. 北市伸義、堀江幸弘、南場研一、石田 晋、大野重昭、ベーチェット病アレルギー研究会. ベーチェット病患者におけるアレルギー疾患合併率の検討. 第 71 回日本臨床眼科学会、(2017 年 10 月 12 日-15 日、東京)
2. 岩田大樹. 自己免疫性ぶどう膜炎の新たな治療薬とその抑制機序の解析. 学術奨励賞受賞講演. 第 51 回日本眼炎症学会(2017 年 7 月 15 日、大阪)
3. 南場研一. ぶどう膜の診断治療アップデート. 第 85 回新潟臨床眼科研究会(2017 年 10 月 29 日、新潟)
4. 南場研一. 難症例から学ぶ「ぶどう膜炎の診断と治療」. Retina Research Forum(2017 年 9 月 10 日、東京)
5. 南場研一. ぶどう膜の鑑別診断・治療のポイント. 徹底ナビゲート(2017 年 7 月 14 日、大阪)
6. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 北海道ぶどう膜炎連携フォーラム(2017 年 6 月 3 日、札幌)
7. 南場研一. レミケード: ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎効能追加 10 周年記念 Web 講演会. ベーチェット病に伴うぶどう膜炎におけるレミケード治療の功績と未来(2017 年 3 月 21 日、東京)

##### 2) 海外

口頭発表 5 件  
原著論文による発表 2 件  
それ以外（レビュー等）の発表 0 件

#### 論文発表

1. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Mizuki N, Ota M, Inoko H, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N. HLA-B51 carriers are susceptible to ocular symptoms of Behcet disease and the association between the two becomes stronger towards the east along the Silk Road: a literature survey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25: 37-40
2. Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial observation and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25: S15-18

#### 学会発表

1. Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kezuka T, Mizuki N. Behcet disease ocular attack score (BOS24); a novel disease activity score for ocular Behcet's disease. 8th Japan-Korea Behcet's Disease Joint Meeting: Yokohama, Japan; 2017/12/1
2. Kitaichi N, Namba K, Ohno S. Prevalence of allergic disorders in Behcet's disease - A nationwide survey. 8th Japan-Korea

Behcet's Disease Joint Meeting: Yokohama, Japan; 2017/12/1

3. Namba K. Laser flare photometry, advances in the diagnosis and management of anterior segment inflammation, managing uveitis in the 21 century: Are you up for the challenges? 2017 IOIS Educational Course. 14th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) : Lausanne, Switzerland; 2017/10/18
4. Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido University Hospital. 14th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) : Lausanne, Switzerland; 2017/10/18
5. Ohno S, Jin X, Namba K, Kitaichi N. New treatment of non-infectious uveitis. 6th International Uveitis Symposium: Xiamen, China; 2017/4/1-2

H . 知的財産権の出願、登録状況

10. 特許取得  
なし
11. 実用新案登録  
なし
12. その他  
なし

ベーチェット病に関する調査研究

腸管型ベーチェット診療ガイドライン作成プロジェクト

研究分担者 ○久松理一 杏林大学医学部第三内科学

研究分担者 井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター

研究協力者 長堀正和 京医科歯科大学消化器内科

研究要旨：ベーチェット病に関する調査研究（水木班）において特殊型ベーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが始まり、腸管型については難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班、渡辺班、鈴木班）と本研究班が協力して腸管型ベーチェット病の診療ガイドラインを作成にあたっている。本ガイドラインは一般医家および一般消化器内科医を対象として作成され、疾患に対する知識の普及と基本的な診療の指針を示すものである。

共同研究者

久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授  
井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター 准教授  
小林清典 北里大学医学部新世紀医療開発センター 准教授  
長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科 特任准教授  
渡辺憲治 大阪市立総合医療センター消化器内科 副部長  
谷田諭史 名古屋市立大学医学部消化器・代謝内科学 講師  
小金井一隆 横浜市立市民病院炎症性腸疾患科 科長  
国崎玲子 横浜市立大学附属市民総合医療センター・炎症性腸疾患(IBD)センター 准教授  
新井勝大 国立成育医療研究センター器管病態系内科部消化器科 医長  
小林 拓 北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 准教授  
岳野光洋 日本医科大学リウマチ膠原病科  
上野文昭 大船中央病院 特別顧問  
松本主之 岩手医大内科学消化器内科消化管分

野 教授

鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科 教授

I. 研究目的

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究では2007年（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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。その後、我が国での炎症性腸疾患における抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の承認など治療法に大きな変化があったことから、2012年に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（日比班）において治療の現状に沿うように抗TNF $\alpha$ 抗体製剤を標準治療に位置づけた改訂版を作成した<sup>3,4</sup>。今回、ベーチェット病に関する調査研究班（水木班）において特殊型ベーチェット病に関する診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がり、腸管型については難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）との共同作業で作成することとなっ

た。本プロジェクトは一般医家および一般消化器内科医を対象としたもので疾患に対する知識の普及と基本的な診療のガイドライン作成を目指すものである。

1) Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol.* 42(9):737-45, 2007.

2)石ヶ坪良明. 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 ~ 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 (研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

3) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of Intestinal Behçet's Disease – Indication of anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2014 Jan;49(1):156-62.

4) 久松理一 . 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 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究 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 (研究代表者 日比紀文) 分担研究報告書 平成 26 年 2 月

## J. 研究方法

1) ベーチェット病の概要、病態、疫学、主症状、副症状、特殊型、および診断基準、重症度分類に関して簡潔にまとめを記載する

2) 眼症状は治療に限定して CQ を作成するが、眼症状以外の主症状や副症状、特殊型の症状、所見に関しては、診断に関する CQ も作成する

3) 希少疾患であるためシステマティックレビューは行わないが、CQ に対してそれぞれ検索、解説する

4) フォーマルコンセンサスの形成は、基本的には、デルファイ (Delphi) 法で行うが、各推奨文に対しパネリストが直接討論 (round table discussion) も行う

## K. 研究結果

H28 年度までに 2 回のデルファイ法による各 CQ の合意度を形成した。H29 年度はこれらを直接討議を経て最終案を作成した。また診断フローチャート、治療フローチャートも作成した。

## L. 考察

本疾患に対する治療は抗 TNF $\alpha$  抗体製剤の承認など治療法は大きく変わりつつあり、実臨床に適した診療ガイドライン作成が望まれている。一方でベーチェット病、特に特殊型は希少疾患であるため文献的なエビデンスは十分とは言えない。これらの状況を踏まえて水木班と鈴木班が共同で専門医によるコンセンサスをもとに診療ガイドラインを作成することは、一般医家および一般消化器内科医に腸管型ベーチェットに対する診断および治療の知識の普及につながり、最終的には患者への貢献となることが期待される。今後は作成されたガイドラインについて消化器病学会などの外部評価とパブリックコメントを求める予定である。

## M. 結論

水木班と鈴木班が共同で腸管型ベーチェット病診療ガイドラインの最終案を決定した。

## N. 健康危険情報

なし

O. 研究発表

今後消化器病学会等の外部評価とパブリックコメントなどを経て学会発表、論文発表の予定。

P. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当せず
2. 実用新案登録  
該当せず
3. その他 特記すべきことなし

[ここに入力]

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

ベーチェット病の精巣上体炎（副睾丸炎）ガイドライン作成に向けての研究

研究分担者 ○菊地弘敏 帝京大学医学部内科

研究要旨

ベーチェット病の副症状の一つである精巣上体炎（副睾丸炎）の調査・研究はほとんど行われておいていない。今回、少数ではあるが過去の臨床研究と症例報告、および当施設での診療経験をもとに、クリニカル・クエスチョン（CQ）の作成とCQに基づいたフローチャートのたたき台を作成した。

A. 研究目的

厚生労働省ベーチェット病究班では、『ベーチェット病診療ガイドライン』を作成中であるが、ベーチェット病の精巣上体炎に対するクリニカル・クエスチョン（CQ）とフローチャートはなかった。ベーチェット病の精巣上体炎に関する文献を検討し、新たにCQとベーチェット病の精巣上体炎の診断と治療のフローチャートを作成する。

ベーチェット病の精巣上体炎は、厚生労働省ベーチェット病診断基準に副症状として記載されているが、これまで精巣上体炎をターゲットにした臨床調査や研究はほとんど行われていない。今後、早期診断と治療法確立のためにも、症例を蓄積し詳細な検討を行う必要がある。また、CQの追加とフローチャートの修正をリウマチ専門医と泌尿器科専門医を加えて修正し同意度を投票し集計していく。

B. 研究方法

初めにベーチェット病の精巣上体炎に対するCQを収集・抽出し、CQとフローチャートのたたき台を作成した。

F. 健康危惧情報 特記事項なし。

C. 研究結果

最終的にベーチェット病の精巣上体炎のCQは4個とした。CQに基づき、新規にフローチャート（図1）を作成した。

G. 研究発表  
論文発表

1. Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S. Emergence of Smoldering ANCA-associated Glomerulonephritis During the Clinical Course of Mixed Connective Tissue Disease and Sjögren's Syndrome. Internal medicine.

D. E. 考察と結論

[ここに入力]

- doi: 10.2169/internalmedicine.9844-17.
2. Abe G, Kikuchi H, Arinuma Y, Hirohata S. Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 27(2): 278-283, 2017.
  3. Kikuchi-Ueda T, Kamoshida G, Ubagai T, Nakano R, Nakano A, Akuta T, Hikosaka K, Tansho-Nagakawa S, Kikuchi H, Ono Y. The TNF- $\alpha$  of mast cells induces pro-inflammatory responses during infection with *Acinetobacter baumannii*. *Immunobiology* 222(11): 1025-1034, 2017.
  4. Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Nishida S, Tansho-Nagakawa S, Kikuchi H, Ubagai T, Ono Y. Spontaneous formation of neutrophil extracellular traps in serum-free culture conditions. *FEBS Open Bio.* 7(6): 877-886, 2017.
  5. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H. Refractory optic perineuritis due to granulomatosis with polyangiitis successfully treated with methotrexate and mycophenolate mofetil combination therapy. *Eur J Rheumatol.* 4(1): 70-72, 2017.
- 学会発表
1. Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behcet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behcet's Disease. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2017, Madrid, Spain 14-17 June 2017
  2. Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behcet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behcet's Disease. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) Kyoto, Japan 16-21 September 2017
  3. Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsuo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Hirohata S. Recommendations for the Management of Neuro-Behcet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behcet's Disease. 2017 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting San Diego, USA 3-8 November 2017.
- H 知的財産権の出願、登録状況
13. 特許取得 なし
  14. 実用新案登録 なし
  15. その他

[ここに入力]

<b>CQ1</b>	ベーチェット病ではどの程度の頻度で精巣上体炎を合併するのか？
<b>推奨</b>	本邦のベーチェット病患者における精巣上体炎の発現頻度はほぼ5%と考えられる。
	エビデンスレベル：      推奨の強さ：      同意度：

### 解説

ベーチェット病の精巣上体炎の合併頻度は国により異なり、韓国 0.6%、中国 1.9%、中東ではイラク 31%、イラン 8.3%、トルコ 5-10%と報告されており地域差が認められる<sup>1-4)</sup>。

本邦における精巣上体炎の合併頻度は、2010年のベーチェット病臨床個人調査票新規申請データ 968人の解析によると、35人で3.6%であった<sup>5)</sup>。Ideguchiらもベーチェット病患者 412人（男性 184人）の臨床像の解析から、男性患者の6%に合併していると報告している<sup>6)</sup>。平成3年（平成3年10月1日から平成4年3月末）に行われた、ベーチェット病患者の全国疫学調査の結果では、3316人（男性 1879人、女性 2059人）が対象となり、精巣上体炎は 167人（5.0%）であり、昭和47年の調査および昭和59年の調査における頻度とほぼ同様の結果であった<sup>7)</sup>。これらのデータより、本邦のベーチェット病患者における精巣上体炎の発現頻度はほぼ5%と考えられる。

### 参考文献

1. Kirkali Z, et al. Urological aspects of Behçet's disease. Br J Urol. 67: 638-639, 1991.
2. Cho YH, et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urol. 170: 1231-1233, 2003.
3. Cetinel B, et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. Urology. 52: 863-865, 1998.
4. Davatchi F, et al. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. Int J Rheum Dis. 19: 95-103, 2016.
5. 黒沢美智子ほか. 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. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：水木信久）平成27年度総括・分担研究報告書 2016, 52-58.
6. Ideguchi H, et al. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Medicine (Baltimore). 90: 125-132, 2011.
7. 中江公裕ほか. ベーチェット病患者全国疫学調査成績：臨床疫学的成績とHLA-B51との関連. 厚生省ベーチェット病調査研究班（班長：坂根 剛）平成4年度研究業績 1993年, 70-82.

[ここに入力]

ベーチェット病の精巣上体炎 臨床経過（一般的事項）	
CQ2	ベーチェット病の精巣上体炎の臨床経過はどのようなものか？
推奨	精巣上体炎はベーチェット病の診断時またはその後に発症することが多く、長期間の再燃例は少なく、精巣上体炎そのものの予後は良い。
エビデンスレベル：      推奨の強さ：      同意度：	

## 解説

ベーチェット病の精巣上体炎は、一般的にはベーチェット病の診断時またはその後に発症することが多いと報告され<sup>1)</sup>、精巣上体炎がベーチェット病に先行して発症することはまれとされている<sup>2-4)</sup>。

炎症は1～2週間継続し、自然回復する場合もあれば治療を有する場合もある。再燃は一般的には少ないが、2～3回/年発症したとする報告もある<sup>5)</sup>。

2004年から2008年の臨床個人調査票のうち、新規受給者1794例の1年後の予後に関連する因子が検討されているが、1年後の悪化（ベーチェット病の重症度 Stage が進行したものを悪化）と精巣上体炎には有意な関連は認めなかった<sup>6)</sup>。

ベーチェット病の精巣上体炎の予後を長期で検討した報告はないが、当施設におけるベーチェット病患者100例の予後調査では、精巣上体炎はベーチェット病発症時に多く合併し、その後再燃を繰り返す症例は少なく、眼病変や特殊病型と比較し予後良好な合併症であった。

## 参考文献

1. Kaklamani VG, et al. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. J Urol. 163:487-9, 2000.
2. Sharquie KE, et al. Epididymo-orchitis in Behçets disease. Br J Rheumatol, 26:468-9, 1987.
3. Callejas-Rubio JL, et al. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behçets disease. J Urol. 160: 496, 1998.
4. Horii S, et al. Case of Behçet's disease diagnosed by bilateral epididymitis. Acta urologica Japonica. 60: 593-6, 2014.
5. Ulukaradag E, et al. Behçet's Disease Detecting by Attacks of Recurrent Epididymo-Orchitis: Case Reports. Urol J. 12: 2379-80, 2015.
6. 黒沢美智子ほか. 臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の研究方法 新規受給者の1年後、5年後の予後と1年後の予後に関連する要因. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：石ヶ坪良明）平成23～25年度総括・分担研究報告書2014, 93-98.

[ここに入力]

ベーチェット病の精巣上体炎 診断	
CQ3	ベーチェット病の精巣上体炎と鑑別が必要なのはなにか？
推奨	精巣上体炎の鑑別診断としては、最も頻度の高い感染症と緊急性の高い精巣捻転を精査する。また、ベーチェット病の疾患活動性を認めないときは、ベーチェット病以外の自己免疫性睾丸炎や腫瘍性病変も考慮する。
	エビデンスレベル：      推奨の強さ：      同意度：

### 解説

ベーチェット病が原因の精巣上体と診断するためには除外診断が中心となる。急性の陰嚢の腫脹疼痛であれば手術適応のある精巣捻転を考慮する。侵襲のない超音波検査は必ず施行し、精巣が正常な解剖学的位置に存在することを各確認する。それ以外の場合は、徐々に陰嚢の腫脹・圧痛・疼痛が起こり全身の発熱を伴うことが多い。

鑑別診断のための特に有用な検査はないが、尿のグラム染色や尿検査、尿培養検査さらに、*Chlamydia trachomatis* や *Neisseria gonorrhoeae* などの PCR 検査を行う<sup>1)</sup>。精巣上体炎の原因としては感染症が最も多く、14歳から35歳の年齢で最もよく認められる病原体は *Chlamydia trachomatis* や *Neisseria gonorrhoeae* などである。ベーチェット病の発症年齢とほぼ同年代であり、注意が必要である。それ以外の年齢では大腸菌類の感染症の頻度が高い<sup>1)</sup>。

一般的に、ベーチェット病の疾患活動性が高い時に精巣上体炎の合併することが多く<sup>2,3)</sup>、まったくベーチェット病の活動性所見を認めず、感染症も除外できるのであれば、自己免疫性睾丸炎も考慮する必要がある<sup>4)</sup>。また、MRIは腫瘍性病変を鑑別するには有用と考えられる<sup>5)</sup>。

### 参考文献

1. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 79: 583-7, 2009.
2. Kirkali Z, et al. Urological aspects of Behçet's disease. *Br J Urol*. 67: 638-639, 1991.
3. Pannek J, et al. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol*. 26: 151-154, 1997.
4. Silva CA, Cocuzza M, Carvalho JF, Bonfá E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmun Rev*. 13: 431-4, 2014.
5. Kenneth T. Calamia and Izzet Fresko. *Miscellaneous Manifestations of Behçet's Disease*. Yusuf Yazıcı, Hasan Yazıcı, eds. LLC: Springer Science+Business Media, 2010:189-204.

[ここに入力]

ベーチェット病の精巣上体炎 治療	
CQ4	ベーチェット病の精巣上体炎の治療は何か？
推奨	感染症が否定できるまでは抗菌薬を投与し、適宜コルヒチンやNSAIDs または小～中等量の副腎皮質ステロイド投与を提案する。
	エビデンスレベル：      推奨の強さ：      同意度：

### 解説

ベーチェット病の精巣上体炎に対するエビデンスのある治療方法はない。よって、感染症が除外できるまでは適切な抗菌薬を投与し、ベーチェット病の病勢が強ければコルヒチンやNSAIDs、または小～中等量の副腎皮質ステロイドの投与を行う<sup>1,2)</sup>。ベーチェット病の精巣上体炎は、比較的副腎皮質ステロイドに反応は良いが、減量とともに再燃することがあり、免疫抑制薬としてアザチオプリンやシクロスポリンの投与報告がある<sup>1-5)</sup>。

また、ベーチェット病の精巣上体炎に対する生物学的製剤の投与報告はないが、特殊病型に対してインフリキシマブを使用した際に、精巣上体炎も改善したとする報告がある<sup>6)</sup>。

### 参考文献

1. Cho YH, et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urol. 170: 1231-3, 2003.
2. Kaklamani VG, et al. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. J Urol. 163: 487-9, 2000.
3. Pannek J, et al. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. Scand J Rheumatol. 26: 151-4, 1997.
4. Callejas-Rubio JL, et al. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behçets disease. J Urol. 160: 496, 1998.
5. 黒沢美智子ほか. 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. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：水木信久）平成27年度総括・分担研究報告書2016, 52-58.
6. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. Medicine (Baltimore) 2016 Jun; 95(24): e3863. Published online

[ここに入力]

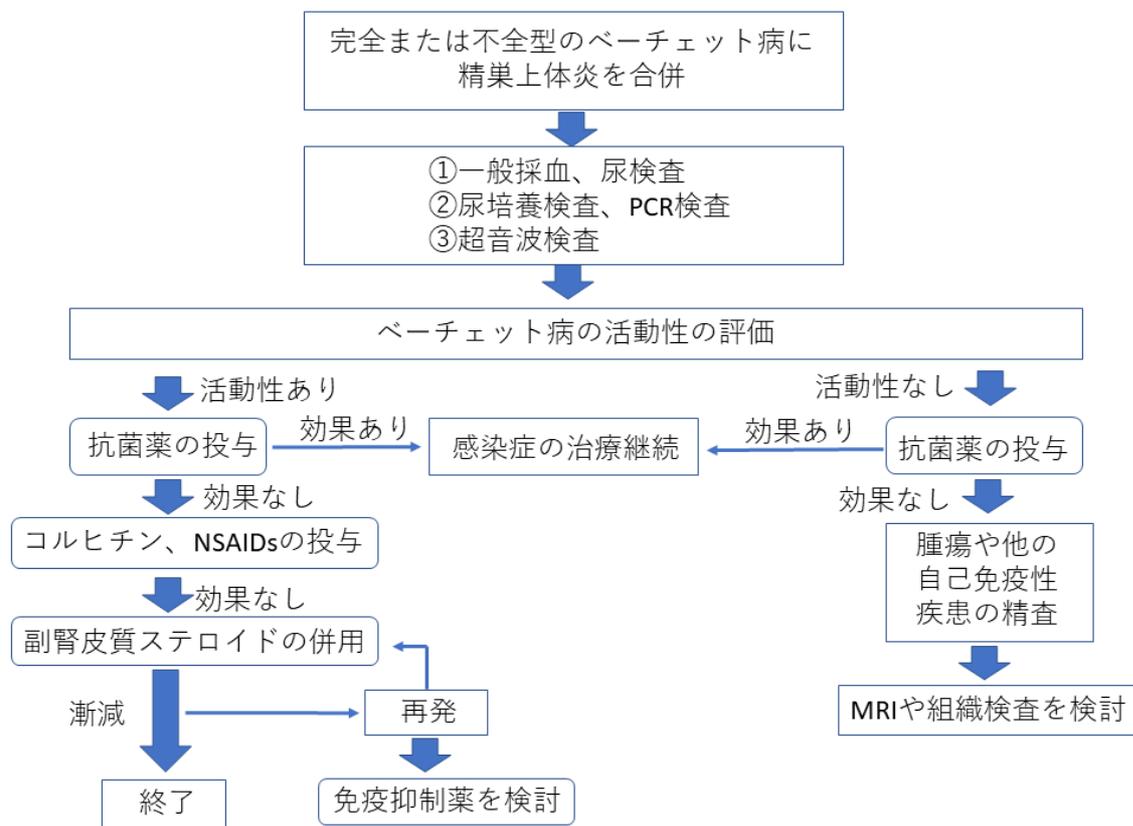


図1. ベーチェット病の精巣上体炎の診断と治療のフローチャート

[ここに入力]

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案

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）

永淵裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

桐野洋平（横浜市大 幹細胞制御内科）

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）

桑名正隆（日本医大 アレルギー膠原病内科）

石ヶ坪良明（横浜市大）

研究協力者：石橋宏之（愛知医科大学 血管外科教授）

荻野 均（東京医科大学 心臓血管外科主任教授）

前田英明（日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科准教授）

研究要旨

血管型ベーチェット病は難治性病態であり、生命予後規定因子にも上げられている。ベーチェット病の血管病変は動静脈にまたがり、心、肺にも病変を来すため、病態に応じた治療法が望まれるが、その治療指針は確立していない。本研究では血管型ベーチェット病の診断から治療に至る日常診療の各プロセスで役立つガイドラインを作成することを目的とした。

今年度は、平成28年度最終案までで同意度の低かった治療の項目を中心に、さらなる改定作業を進め、同意形成を行い、ほぼ最終案を固めた。特に問題となった深部静脈血栓症に対する抗凝固薬使用については、出血リスクがない限りその使用を推奨し、意見の分かれた手術療法に関しても最低限のコンセンサスを得た。

A. 研究目的

血管病変はベーチェット病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ベーチェット病多発地帯と比べると、本邦における血管病変の出現頻度は少ないなど、病像の人種差も指摘され、診療に関する外国の知見の適応については慎重であるべきである。本研究では文献に加え、本邦の診療実態を鑑み、エキスパートの意見を交え、診療ガイドライン案を作成することを目標とした。

B. 研究方法

1. クリニカルクエッションの設定

平成25年度の血管型ガイドライン案および平成27年度の各施設への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、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。

2. クリニカルクエッション,治療アルゴリズムの評価

[ここに入力]

個々のCQと推奨および解説に対して、治療に関してはエビデンスレベルを付記し、ワーキング・グループメンバーおよび外部評価者を含め、同意度を5点満点で評価した。

外部評価者 重松宏（国際医療福祉大）  
宮田哲郎（国際医療大）  
大北 裕（神戸大）  
新見正則（帝京大学）

### 3. 診療アルゴリズムの作成

診断から治療に至るまでの流れを参考とすべきCQとともに付記した。

## C. 研究結果

現時点の最終案である血管型ペーチェット病診療ガイドライン案 version 4.0 (20170729)を示す。なお、各CQの参考文献は割愛する。

<b>CQ1</b>	<b>頻度の高い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？</b>
<b>推奨</b>	ペーチェット病では下肢深部静脈血栓症が好発する。D-ダイマー、可溶性フィブリンが高値の場合には超音波検査、造影CTなどの画像検査を行うことを提案する。
<b>同意度 4.67 ± 0.62      推奨 B</b>	

**解説** ペーチェット病の血栓形成リスクは健康者の14倍との報告があり、下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT)が、男性、若年者に好発する。発症後数年以内にDVTを生じること多く、通常、他の血管病変に先行する。大腿/外腸骨静脈に多く、静脈血栓後症候(post-thrombotic syndrome: PTS)として慢性下肢疼痛、下腿浮腫、うっ滞性潰瘍や静脈性跛行を呈することがある。多発性・両側性病変を認め、再発性や長期に血栓が存在する場合も多い。Dダイマー、可溶性フィブリン

(soluble fibrin: SF)が上昇している場合には、超音波検査を行い腸骨・大腿静脈血栓の有無、下大静脈への血栓伸展の有無を検索する。造影CTを行えば、下肢DVTだけでなく肺塞栓も検索可能である。妊婦、造影剤アレルギーの症例はMRIで評価を行う。表在血栓性静脈炎は血管病変発症のリスク因子になる。本研究班105例の検討では、複数病変を有する例が46.7%、再発が24.8%に見られた<sup>2)</sup>。上大静脈/下大静脈症候群、Budd-Chiari症候群、脳静脈洞血栓症などの重症型を呈することもある。肺血栓塞栓症はフランスで9.7%や中国で15.1%との報告がある。ペーチェット病の下肢血栓は血管壁への癒着が強く、通常のDVTと異なり肺塞栓を起こしにくいとする考えもあるが、中枢型DVT(大腿静脈より中枢)では造影CTで肺血栓塞栓症の有無を検索することを推奨する。

<b>CQ2</b>	<b>動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？</b>
<b>推奨</b>	炎症に起因する大動脈および末梢動脈の動脈瘤あるいは動脈閉塞があり、超音波、造影CTなどの画像検査、ABI検査(足関節上腕血圧比)を提案する。
<b>同意度 4.57 ± 0.51      推奨 B</b>	

**解説** 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に虚血症状が生じ、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。

動脈瘤の多くは嚢状の仮性動脈瘤であり、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。末梢動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘍として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、胸腔内/腹腔内病変は無

[ここに入力]

症候性に増大し、致死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ペーチェット病による動脈病変を疑った場合、超音波、造影 CT、MRA、PET/CT などの画像検査で病変部を確認する。動脈閉塞では ABI 検査（足関節上腕血圧比）などを施行し、虚血の程度を評価する。FDG-PET/CT（保険適用外）を用いて、炎症性血管病変の局在診断と活動性が評価できるという報告もある。

動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、検査目的での動脈穿刺は避けるのが望ましい。

<b>CQ3</b>	<b>肺動脈病変の特徴とその診断に必要な検査は何か？</b>
<b>推奨</b>	肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症がある。胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI/MRA や血管造影などの画像検査を提案する。
<b>同意度 4.64 ± 0.63</b>	<b>推奨 B</b>

**解説** 肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症があるが、動脈瘤形成を伴わない血栓と塞栓との臨床的鑑別は容易でない。下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) の合併頻度が高いため、肺塞栓症として対応すべきとの意見や、ペーチェット病の血栓は血管壁への癒着が強く、塞栓を起こしにくいので、肺血管局所で生じた血栓症とする意見もある。20-30才代に好発し、喀血、咳、発熱、胸痛、呼吸困難などを呈するが、無症状のこともある。肺動脈瘤は主に肺動脈下行枝に生じ、多発性のこともあり、予後不良で、ペーチェット病の主要死因の一つである。国際間比較では日本の肺動脈瘤の頻度は少なく、研究班調査では

血管型ペーチェット病105例中肺動脈瘤8例、肺血栓塞栓症20例であった。

診断は胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI や血管造影などの画像検査で追加する。大腿より近位の下肢 DVT では、肺塞栓症の有無を調べるため肺動脈を含めた造影 CT を推奨する。肺血管病変の随伴病変として胸部 CT で結節・空洞病変、器質化肺炎、胸水などが検出され、閉塞性換気障害が認められることがある<sup>2,5)</sup>。また、血栓が主体で肺循環にも影響が及ぶため、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) との鑑別困難な場合は右心カテーテル検査が必要となる。

<b>CQ4</b>	<b>心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？</b>
<b>推奨</b>	主なものとして大動脈弁閉鎖不全症、心内血栓症、冠動脈血管炎などがあり、心電図、経胸壁心エコー、冠動脈 CT などを施行することを提案する。
<b>同意度 4.71 ± 0.47</b>	<b>推奨 B</b>

**解説** 心病変は稀ではあるが、男性例に多く、動静脈あるいは肺血管病変の併存が多い。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症をきたし、しばしば重症化する。このような症例は手術適応であるが (CQ14 参照)、術後合併症も少なくない。心内血栓症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る。冠動脈血管炎による急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の報告は稀だが、心筋シンチグラフィなどにより潜在的な冠動脈病変が検出されるとする報告もある。動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、治療目的以外の心カテーテル検査の適応は慎重に検討すべきである。

[ここに入力]

また、心病変で最も多いのは心外膜炎とする文献もあるが、国内での頻度は不明である。これ以外に心内膜炎、心筋線維症、心伝導障害などが報告されている。

<b>CQ5</b>	<b>静脈病変（血栓症）の原因としてペーチェット病と鑑別すべき危険因子や疾患は何か？</b>
<b>推奨</b>	主なものとして血栓性素因、抗リン脂質抗体症候群、 <u>Trousseau</u> 症候群の血栓症危険因子の鑑別を提案する。
同意度 4.60 ± 0.63      推奨 B	

**解説** 血管ペーチェット病は、典型的には皮膚粘膜症状、眼症状などのペーチェット病が先行し、血管病変が遅れて出現する 경우가多く、完全型、不全型、あるいは疑い例のペーチェット病の診断が他疾患との鑑別に最も重要である。研究班の解析では血管病変の出現時にはじめてペーチェット病の診断基準を満たす症例が血管型の約1/4を占める。また血管病変が先行する症例も存在するため、再発を繰り返す深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）や原因不明の上大静脈症候群では経過中にペーチェット病の他の主症状、副症状が出現しないかを注意深く経過観察することも必要である。ペーチェット病の血栓形成リスクは健常者の14倍であるが、血栓症を認めた場合には他に血栓をきたす危険因子や疾患がないかを鑑別することが必要である。血栓症の3大要因として血流の停滞、血液凝固機能の亢進、血管内皮の障害がある。通常のDVTは血流の停滞により生じることが多い。長期臥床、長距離旅行、肥満や妊娠などによる血流停滞の要因がないかを調べる。ペーチェット病では血液凝固機能の亢進や、好中球の機能過剰や血管炎による血管内皮細胞障害がDVTの原因になっていると考えられている。血液凝固機能亢進の鑑別として我が国

で頻度が高いProtein C欠損症、Protein S欠損症、アンチトロンピン欠乏症による先天異常、抗リン脂質抗体症候群、Trousseau症候群が主要な鑑別疾患で、患者の状態によっては表(割愛)にあげるような血栓の原因を鑑別する。

<b>CQ6</b>	<b>ペーチェット病の動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？</b>
<b>推奨</b>	高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含むIgG4 関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤など大型および中型動脈に病変を生じる疾患を鑑別することを提案する。
同意度 4.50 ± 0.65      推奨 B	

**解説** 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含むIgG4 関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病および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鑑別する必要がある。

血管病変は腸管病変と共存する頻度が有意に高い。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、皮膚粘膜症状、眼症状も類似することがあるので特殊型ペーチェット病との鑑別を要する。ペーチェット病がHLA-B51 と関連するのに対し、高安動脈炎はHLA-B52 と関連するので、両者の鑑別にHLAは参考所見となると考えられる。

<b>CQ7</b>	<b>ペーチェット病の肺動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？</b>
------------	----------------------------------

[ここに入力]

<b>推奨</b>	肺動脈瘤を来す高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、Hughes-Stovin 症候群を、腫瘤を形成し、喀血を来しうる疾患として感染症（肺アスペルギルス症，肺結核症）悪性腫瘍、気管支拡張症などを鑑別することを提案する。
同意度 4.79 ± 0.43      推奨 B	

**解説** 肺動脈瘤は無症状で経過することもあるが、喀血、胸痛などの原因となる。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ことが多いが、20~30%は血管病変が出現するまでベーチェット病の診断が確定しない例、あるいは血管病変が先行し、経過中にベーチェット病の診断に至る例がある。

肺動脈瘤の鑑別には巨細胞性動脈炎，高安動脈炎、また、頻度は低いが Hughes-Stovin 症候群、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群などがある。また、免疫抑制療法施行中に出現した新規肺病変では感染症の鑑別診断が必要であり、腫瘤を形成し、喀血の原因になるという観点からは悪性腫瘍も鑑別に上げられる。ベーチェット病患者で突然の胸痛や呼吸困難を生じた場合には肺動脈瘤や肺血栓塞栓症以外に心筋梗塞や解離性大動脈瘤、気胸なども鑑別する

<b>CQ8</b>	<b>血管病変の活動性はどうか判定するか？</b>
<b>推奨</b>	臨床症状、CRP などの血液検査炎症所見や凝固線溶系検査所見、画像検査所見より総合的に評価することを提案する。
同意度 4.60 ± 0.63      推奨 B	

**解説** 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、CRP、赤沈、白血球などの炎症所見や D ダイマーなどの凝固線溶系検査所見、画像検査所見（エコー検

査、造影 CT、MRA、PET-CT など）を加味して総合的に判断する。

Behcet's Disease Current Activity Form 2006 など、いくつかのベーチェット病全体の包括的活性指標が提唱されているが、血管型の急性期には他の特殊型と同様に局所病変の把握がより重要である。

<b>CQ9</b>	<b>ベーチェット病の深部静脈血栓症に免疫抑制薬は必要か？</b>
<b>推奨</b>	炎症を伴う静脈血管病変に起因する急性期の深部静脈血栓症には副腎皮質ステロイドで治療を開始し、重症例、効果不十分の場合、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を提案する。
エビデンスレベル 3   同意度 4.33 ± 0.71 推奨 C1	

**解説** 他の原因を除外し（CQ6 参照）、ベーチェット病の炎症を伴う静脈血管病変に起因する深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）と診断した場合には、血管病変と血栓症の治療（CQ14 参照）の両面を考慮する必要がある。後方視的検討で免疫抑制療法施行群は非施行群より血栓再発が抑制されることも示されている。

文献上、急性期には副腎皮質ステロイド中等量(0.5mg/kg)単独またはアザチオプリン(2mg/kg)併用で開始し、状態をみながら漸減するプロトコールなどがあり、他の免疫抑制薬としてメトトレキサート、シクロホスファミドなどが使用される。国内ではステロイド投与量、併用する免疫抑制薬、治療継続期間についてのコンセンサスは形成されてない。効果不十分の場合、Budd-Chiari 症候群、心内血栓合併例などの重症例ではステロイドパルス療法（ステロイドパルス施行時にはヘパリンを併用）、間欠的シクロホスファミド点滴静注療法（IVCY）、さらに難治性の場合はい

[ここに入力]

ンフリキシマブが試みられている（CQ13 参照）。なお、コルヒチンの血管病変に対する効果に関するまとまった成績は示されていないが、国内では使用例も少なくなく、その使用を制限する根拠はない。

<b>CQ10</b>	<b>深部静脈血栓症に対する抗凝固療法は有効か？</b>
<b>推奨</b>	出血リスクがなければ、抗凝固薬を使用することを提案する。
エビデンスレベル 5 同意度 4.56 ± 0.51 推奨 C1	

**解説** 2008 年 EULAR 推奨では禁忌に近い記載であるが、後方視的検討における深部静脈血栓症（deep venous thrombosis: DVT）を有するベーチェット病患者のワルファリン使用率は本邦で 69.6%、英国 89%、フランス 98.6%であった。いずれのコホートでも懸念された肺出血などの重篤な出血合併症は報告されていない。また、抗凝固療法が静脈血栓後症候(post-thrombotic syndrome: PTS)、静脈性間欠性跛行に有効との報告もある。PTS に対する支持療法を含め、他の原因の DVT と同様に治療することを提案する。なお、現在改訂中の EULAR 推奨では抗凝固療法は条件付きで支持されている。

未分画ヘパリン皮下注射・静脈注射あるいはフォンダパリクス皮下注射後、PT INR 1.5-2.5 を目標とし、ワルファリンを投与する。リバロキサ、アピバキサなどの Xa 抑制薬、直接経口凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)の single drug use が臨床的に標準となりつつあるが、ベーチェット病での使用経験は限られている。抗凝固療法の中止基準はなく、疾患活動期は継続すべきと思われる。また、抗凝固薬禁忌 DVT 症例における下大静脈フィルター留置の有効性に疑問が持たれており、ベーチェット病では血栓誘

発のリスクが高いことを念頭に、リスクとベネフィットを勘案し、検討すべきである。

<b>CQ11</b>	<b>ベーチェット病が原因の動脈瘤に対する内科的治療は？</b>
<b>推奨</b>	ベーチェット病の血管の炎症病変が原因で悪化する動脈瘤には副腎皮質ステロイドの投与およびシクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を推奨する。
エビデンスレベル 4 同意度 4.89 ± 0.33 推奨 B	

**解説** 他の原因を除外し（CQ7 参照）、ベーチェット病の血管の炎症病変により動脈瘤が悪化する場合、その進行抑制のために副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による治療が行われているが、まとまった治療成績は示されていない。しかし、血管炎の治療として中等量以上の副腎皮質ステロイドは必要であり、効果不十分の場合には、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬の併用、またはインフリキシマブの併用を考慮する（CQ 13 参照）。

具体的には他の血管炎症候群に準じ、プレドニゾン(1.0 mg/kg/day)で開始し、以後漸減とシクロホスファミド間欠静注（intravenous cyclophosphamide: IVCY）療法による寛解導入療法およびアザチオプリン(2 mg/kg/day)併用による維持療法などが報告されており<sup>3) 4)</sup>、シクロスポリンやメトトレキサートも選択肢として可能性がある。

補助療法として、降圧治療は高血圧治療ガイドラインに則って行う。

また、大きな動脈瘤や増大する動脈瘤を伴う場合には、緊急に心臓血管外科専門医にコンサルトした上で、手術、血管内治療も含め治療方針を検討する必要がある（CQ14、15、16 参照）。

[ここに入力]

CQ12	肺動脈病変に対して免疫抑制療法は有効か？
推奨	肺動脈病変に対して副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用療法を推奨する。
エビデンスレベル 3 同意度 4.56 ± 0.53 推奨 B	

**解説** 急性期には高用量のプレドニゾロン治療（1mg/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 1,000 mg 3日間）を行い、症状の軽快を確認後、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欠静注（intravenous cyclophosphamide: IVCY）療法をはじめ、メトトレキサート、アザチオプリンなどの併用を積極的に考慮する。再発抑制に関する治療成績は蓄積されていないが、静脈病変と同様に、維持療法は臨床経過をみながらプレドニゾロンを漸減し、中止を目指す。予後を見ると、免疫抑制薬の中止はより慎重にすべきであろう。初期治療に IVCY を選択した場合は血管炎症候群に準じ、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。IVCY の導入により治療成績は著明に改善したが、なお、死亡率は 20-30% であることから、今後は TNF 阻害薬の使用経験の蓄積が必要である(CQ13 参照)。

CQ13	血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？
推奨	従来の免疫抑制療法抵抗例にも有効との報告があり、重症例には TNF 阻害療法の使用を提案する。
エビデンスレベル 4 同意度 4.44 ± 0.53 推奨 C1	

**解説** 症例報告、症例シリーズが主体であるが、肺動脈瘤、下大静脈血栓症、末梢動脈

瘤、末梢動脈閉塞、心内膜炎などに TNF 阻害療法の有効例が報告されている。ただし、Budd-Chiari 症候群では無効例の報告もある。Hamuryudan らはシクロホスファミド間欠静注（intravenous cyclophosphamide: IVCY）療法抵抗性の肺動脈病変をもつベーチェット病患者 13 例に対し TNF 阻害療法を施行し、10 例で有効であった。うち 4 例で TNF 阻害療法を中止し、2 例に再発を認めた。重症感染症（肺結核、アスペルギルス症）が 2 例にみられた。インフリキシマブは本邦でも 2015 年に保険適用が承認された。治験での血管型の組み入れ症例は 4 例であったが、前向き試験で症状や画像所見の改善や炎症所見消退が認められ、今後の症例の蓄積が期待される。

TNF 阻害療法に併用するステロイド、免疫抑制薬についての報告は様々である。また、TNF 阻害療法の中止時期については一定の見解はまだない。

CQ14	心血管型病変に対する外科手術の適応は？
推奨	重症の大動脈弁閉鎖不全症の場合、弁膜症ガイドラインに従い人工弁置換術を推奨する。また、大動脈基部拡大を伴う場合には基部置換術を行う。胸部・腹部大動脈瘤の場合、大きさ、拡大速度、形状から破裂のリスクの高い場合、人工血管置換術を推奨する。
エビデンスレベル 4 同意度 4.43 ± 0.53 推奨 C1	

**解説** 外科手術の有効性に関しては、初回手術の早期成績は良好であるが、炎症の持続に伴う遠隔期の人工弁縫着部離解や吻合・縫合部離解などを高率に認め、再手術もしくは血管内治療による修復を行う。防止のためには縫合（着）部の補強およびステロイドや免疫

[ここに入力]

抑制剤による炎症のコントロールが重要となる。

### 1. 心臓外科領域

大動脈弁逆流（AR）に対する大動脈弁置換（AVR）：頻度的に稀である。単独 AVR の早期成績は血栓形成傾向の強い本症において機械弁を用いた場合でも良好であるが、遠隔期の人工弁縫着部離解（弁周囲逆流）を高頻度に認める。機序として、硬い人工弁縫着リングが持続炎症による脆弱な弁輪組織を破壊するためとされている。したがって、発生防止のために、人工弁縫着部の補強や縫着部位の移動、さらに大動脈基部置換術（Bentall 手術）の拡大適応などの工夫が必要である。

AR を伴った大動脈基部拡大に対する大動脈基部置換術（Bentall 手術）：早期成績は比較的良好であるが、遠隔期に基部縫合部の離解（仮性瘤）を高頻度に認める。同様に、硬い人工弁縫着リングが持続炎症に伴う脆弱な弁輪組織を破壊し、仮性瘤の発生の危険性があり、フェルトによる補強や人工弁の縫着位置の移動（スカート法）などの工夫が用いられている。ホモグラフト（同種大動脈弁）の使用の報告もある<sup>9)</sup>。特に再手術（の再手術を含む）は、大動脈弁輪の破壊を伴っており困難を極める。十分なフェルト補強を用いて弁輪形成後にベントール手術を行う必要がある。大動脈基部病変や冠動脈病変の合併から、稀に心移植の対象とされているが、成績は良好とは言えない。

冠動脈病変：稀ではあるが、冠動脈瘤が発生し、それに対する外科治療の報告がある。

心臓内血栓：主に右心系に発生するため、ほとんどが外科治療の対象とならず、抗凝固療法を併用した炎症コントロールの対象となる。

### 2. 大血管外科領域

胸部大動脈：上記 1- の大動脈基部病変の報告がほとんどで、弓部から下行大動脈病変に関する外科手術の報告は少ない。

肺動脈：肺動脈瘤破裂に対する肺切除の報告があるが、最近では血管内治療の対象とされる。

腹部大動脈（腸骨動脈瘤を含む）：大動脈瘤の多くが腹部大動脈瘤に関するものである。人工血管置換後の吻合部仮性瘤の発生がしばしばみられる。最近では、この仮性瘤に対する治療を含め血管内治療の割合が増加してきている。ただし、この場合もアクセス部の仮性瘤の報告があり、注意が必要である。

### 3. 前処置，外科手術後の後療法

術前の炎症コントロール：ステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性が報告されている。

術後（遠隔期）の炎症コントロール：吻合部仮性瘤を中心とした関連合併症の防止にはステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性を強調する報告が多い。ただし、  
共にランダム化比較試験はなく、エビデンスレベルは高くない。

CQ15	末梢血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
推奨	絶対的手術適応は破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、瘤切除、代用血管による血行再建、流入・流出血管の結紮を推奨する。

[ここに入力]

エビデンスレベル 4 同意度 4.00 ± 1.00  
推奨 C1

**解説** 動脈瘤（真性・仮性）あるいは閉塞性病変を呈する。頻度は低いながら、ペーチェット病の死亡の主原因となる。末梢動脈瘤は腹腔動脈、腎動脈、大腿動脈、膝窩動脈、前脛骨動脈、鎖骨窩動脈瘤の報告があり、好発部位は特に存在しない。絶対的手術適応は生命予後不良な、破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、術式は動脈硬化性動脈瘤に準じ瘤切除、代用血管による血行再建、動脈の結紮が行われる。代用血管は動脈硬化性と同様に膝窩動脈より中枢では人工血管（ポリエステル、ePTFE）、自家静脈が口径に応じて選択され、膝窩動脈末梢では自家静脈が選択されるがしばしば血栓性閉塞、吻合部瘤を生じ再手術の頻度が高い。

閉塞性病変は瘤に比べ頻度は低く報告例は少ない。重症虚血肢は救肢のため、バイパス手術の適応となる。代用血管は瘤手術と同様であるが、自家静脈は血管炎の波及、血栓性静脈炎の合併のため、しばしば使用できない場合が存在する。手術は可能な限り薬物療法を優先し、非活動期に行い、術後も免疫抑制薬、ステロイド、コルヒチンで血管炎の管理を行う。活動期の血管ペーチェット病では凝固系、血小板機能の亢進がみられ、抗血小板薬、抗凝固薬で加療を行う。

<b>CQ16</b>	<b>動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？</b>
<b>推奨</b>	血管ペーチェット病による動脈瘤治療において、血管内治療（ステントグラフト手術）を提案する。
エビデンスレベル 4 同意度 4.00 ± 0.82 推奨 C1	

**解説** 血管ペーチェット病による動脈瘤に対する血管内治療（ステントグラフト手術）は、従来の外科手術（人工血管置換術）に比

べて侵襲度が低く、合併症 / 死亡率が同等か低いいため、治療方法として考慮する。しかしながら、重要な分枝を含む動脈瘤や四肢動脈瘤には適応困難という解剖的制限がある。また、新しい治療法であるため、長期成績は明らかでなく、ステント留置部からの仮性動脈瘤形成も経験されており、注意を要する。既報の血管ペーチェット病による動脈瘤の治療に関する 14 のケースシリーズで、手術（11 論文、141 例）および血管内治療（6 論文、54 例）を比較すると、死亡率は手術 0 ~ 33%（全体 12.7%）、血管内治療 0 ~ 10%（全体 1.8%）、再発率はそれぞれ 0 ~ 56%（全体 21.3%）、0 ~ 22.2%（全体 11.1%）、閉塞率は 0 ~ 56%（全体 19.3%）、0 ~ 28.6%（全体 9.5%）であった<sup>1-6</sup>。患者背景、病変部位、手術および血管内治療の適応は各研究で異なり、その成績は直接比較できるものではない。いずれを選択するかは動脈瘤の部位、形態、患者背景、術者 / 施設の経験に基づいて判断すべきである。

<b>CQ17</b>	<b>血管病変に対する周術期の免疫抑制療法は有効か？</b>
<b>推奨</b>	外科手術は急性炎症期を避け、炎症消退期での待機的实施を推奨する。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬は合併症抑制に有効である。急性炎症期に手術をする際は、術前からステロイドによる免疫抑制療法の開始を推奨する。
エビデンスレベル 3 同意度 4.53 ± 0.64 推奨 B	

**解説** ペーチェット病患者の血管外科手術後には吻合部動脈瘤、グラフト閉塞の合併症が多い。針反応陽性は術後合併症のリスク因子であり、ペーチェット病特有の炎症病態が合併症発生に関与すると考えられ、免疫抑制療法の併用がその予防に有用であるとされている。副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の使用

[ここに入力]

量は、諸家の報告では非手術例の動脈病変治療とほとんど変わらない(CQ 11 参照)。待機的に手術ができる場合には、血管病変の活動性をステロイド等で抑制したのちに手術を行う。術前にパルス療法を含むステロイド単独あるいはステロイドと免疫抑制剤(シクロホスファミド、アザチオプリン、メソトレキサート)を併用することで術後の合併症を抑制できた報告がある<sup>3-5)</sup>。

緊急手術の場合でも中等量のステロイド(プレドニゾロン 20mg/日)を開始し、手術後に合併症や再発抑制のために、さらに追加の免疫抑制療法(ステロイドの増量やメソトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬)を検討する。

これら CQ に基づく診断から治療に至るアルゴリズムを図に示す。

#### D. 考察

最終案に至るまで、診断、鑑別診断、活動性判定に関してはCQ1-8については2回でほぼ同意を形成した。CQ9-17の治療については、2回目まで同意形成に至らず、評価者の意見のもとさらに修正を加え、3回のvotingを行い、同意を形成した。特に、CQ10の深部静脈血栓症に対する抗凝固療法、CQ14、15の外科手術については最終votingで、同意度4.0以上が確保された。

報告書作成中に欧州リウマチ学会のベーチェット病診療推奨が10年ぶり改定された。これまでの全国アンケート調査では国内外のガイドラインの異同についても意見が寄せられており、一部については再修正が必要と考えている。最終的には他病型のガイドラインとの整合性を確認し、公表可能になる予定である。

#### E. 結論

日本の診療実情を踏まえた、血管型ベーチェット病診療ガイドライン最終案がほぼ確定した。

#### F. 研究発表

##### 1 論文発表

##### 英文原著

- 1) Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 27:1-17, 2018
- 2) Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford).* 56(11):1918-1927, 2017
- 3) Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep* 7(1): 10196, 2017

[ここに入力]

## 和文総説

- 1) 岳野光洋. ベーチェット病の神経病変  
リウマチ科 57(5):473-480, 2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病の中枢神経病変  
リウマチ科 58(1):33-39, 2017
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病の遺伝素因  
リウマチ科 58(4):412-419, 2017
- 4) 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 医学の  
あゆみ 263(6):521-524, 2017

## 和文著書

- 1) 岳野光洋 多彩な血管を侵す血管炎.  
Behçet 病. 臨床脈管学、日本医学出版、  
p333-334、2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病. Year note  
Topics 2018-2019 (岡庭豊編)、メディッ  
クメディア、東京、F26-28, 2018

## 2 学会発表

### 国内学会

- 1) 岳野光洋: ベーチェット病と toll 様受容体.  
第 121 回 日本眼科学会総会 (東京).  
2017. 4.
- 2) 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、出口治  
子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、  
國下洋輔、神山玲光、渡邊俊幸、上原武晃、  
峯岸薫、浜真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見  
由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、上田  
敦久、五十嵐俊久、長岡昇平、石ヶ坪良明、  
中島秀明: ベーチェット病患者のサブグ  
ループ化と個別改良に向けての展望. 第  
61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福  
岡). 2017. 4
- 3) 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、  
桑名正隆、石ヶ坪良明、廣畑俊成: 神経ベ  
ーチェット病の診療のガイドライン改訂  
に向けて. 第 61 回日本リウマチ学会総会・  
学術集会 (福岡). 2017. 4.
- 4) 岳野光洋、出口治子、桑名正隆、菊池弘敏、  
永淵裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明: ベーチ  
ェット病深部静脈血栓症に対する抗凝固

療法. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学  
術集会. (福岡). 2017. 4.

- 5) 秀川賀春、月山秀明、小宮孝章、小林幸司、  
峯岸薫、岳野光洋、大野滋、中島秀明: 広  
範な下大静脈血栓症にて診断された血管  
Behçet 病の一例. 第 61 回日本リウマチ学  
会総会・学術集会. (福岡). 2017. 4.

### 国際学会

- 1) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M,  
Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I,  
Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S:  
Recommendations for the Management of  
Neuro-Behçet's Disease By the Japanese  
National Research Committee for Behçet's  
Disease. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting  
(San Diego). 2017. 11.
- 2) Horita N, Suwa A, Takeno M, Ishido T, Kirino  
Y and Mizuki N: Ocular Involvement Is  
Exclusive with Genital Ulcer and Skin Lesion  
in the Early Phase of Behçet's Disease:  
Nationwide Japanese Registration. 2017  
ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego).  
2017. 11.
- 3) Ishido T, Horita N, Takeno M, Ishido M,  
Kirino Y and Mizuki N: Clinical  
Manifestations of Behçet's Disease  
Depending on Sex and Age: Nationwide  
Japanese Registration. 2017 ACR/ARHP  
Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
- 4) Takeno M, Nagafuchi H, Ishibashi H, Ogino H,  
Maeda H, Kikuchi H, Ishigatsubo Y: Draft of  
recommendations for the management of  
vasculo-Behçet's disease in Japan. The 8<sup>th</sup>  
Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's  
Disease. (Yokohama) 2017.12
- 5) Kirino Y, Nakano H, Soejima Y, Takeno M,  
Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H:  
Beyond genome-wide association study of  
Behçet's disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint

[ここに入力]

Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama)  
2017.12

- 6) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M,  
Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I,  
Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S:  
Recommendations for the Management of  
Neuro-Behçet's Disease By the Japanese

National Research Committee for Behçet's  
Disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on  
Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

**H . 知的財産権の出願、登録状況**  
特になし

[ここに入力]

## 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

妊娠・授乳中の治療に関する安全性と小児ベーチェット病に関するステートメント

研究分担者：○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

伊藤秀一（横浜市大 小児科）

山口賢一（聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター）

研究協力者：金子佳代子（国立成育医療センター周産期・母性診療センター母性内科）

### 研究要旨

ベーチェット病の好発年齢は20-40歳代であり、多くの妊娠可能な女性が存在するものの、妊娠、授乳時の治療指針は確立していない。リウマチ性疾患や炎症性腸疾患患者に使用される免疫抑制薬やTNF阻害薬をはじめとした生物学的製剤の妊婦時における安全性に関する情報も蓄積されるにつれ、近年、その情報は国内外のガイドラインにも示されている。

本研究は現在作成中のガイドラインの中で、ベーチェット病患者に使用する薬剤の妊娠、授乳時の安全性の情報を提供することを目的とする。合わせて、小児ベーチェット病におけるTNF阻害薬の使用について検討した。

### A. 研究目的

ベーチェット病の好発年齢は20-40歳代であり、男女比は1:1.5程度である。患者には多くの妊娠可能な女性が存在するものの、妊娠、授乳時の治療指針は確立していない。

リウマチ性疾患に使用される免疫抑制薬の多くは添付文書上禁忌とされているものの、平成29年6月に厚労省よりシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの妊娠時の使用容認の指針が示された。また、TNF阻害薬をはじめとした生物学的製剤の妊婦における使用経験も蓄積している。また、コルヒチンに関しては、添付文書上、家族性地中海熱が妊娠禁忌より除外されている。

本研究は現在作成中のガイドラインの中で、ベーチェット病患者に使用する薬剤の妊娠、授乳時の安全性の情報を提供することを目的とする。合わせて、小児ベーチェット病

におけるTNF阻害薬の使用について検討した。

### B. 研究方法

#### 1. ワーキンググループの構成

妊娠時の診療に関連すること、関連薬剤の安全性に関する情報量を鑑み、内科医2名、小児科医2名よりなるワーキンググループを構成した。実質的活動は2月より開始した。

#### 2. クリニカルクエッションの設定と解説

これまで、眼科領域および治療全般に関するCQのうち安全性に関するCQを抽出し、その中で妊娠、授乳に関わるものをさらに選択した。これをもとにCQを再設定した。全体のガイドラインのフォーマットに基づき、推奨文、エビデンスレベル、参考文献を付記した。

[ここに入力]

## C. 研究結果

### 1. 最終 CQ 案

本研究による現時点での最終 CQ 案を示す。なお、各 CQ の参考文献は割愛する。

CQ1	妊婦、授乳中のコルヒチン投与は適当か？
推奨	治療量のコルヒチンは特に妊娠に大きな影響を与えないが、妊婦、授乳中の投与はリスクとベネフィットを考慮し慎重に検討することを推奨する。
エビデンスレベル 6	

**解説** コルヒチンは *in vitro* で有糸分裂を阻害し、動物実験で催奇形性を示すことから妊娠への影響が懸念されてきた。しかし、治療量をはるかに凌駕したコルヒチン投与による知見である。コルヒチン内服の妊娠に対する影響は主に家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) で検討されているが、最近報告された 4 つの研究のメタ解析結果ではコルヒチン服用群は非服用群より有意に流産が少なく (7.8% vs 10.0%,  $P=0.02$ )、早産が多かった (16.5% vs 6.5%,  $P < 0.001$ )。コルヒチン服用群の出産児体重は有意に低かったが ( $2985.12 \pm 413.96$  g vs  $3281.30 \pm 186.96$  g  $p=0.02$ )、大奇形率には差異を認めなかった (2.4% vs 2.6%,  $P=0.82$ )。コルヒチン服用の早産、出生時低体重に関しては、治療薬より疾患そのものの影響と考察されている。FMF の場合、コルヒチン中止により不妊や流産の原因となる腹膜炎やアミロイドーシスを来すことが懸念され、妊娠・授乳中も継続すべきとされている。European League Against Rheumatism (EULAR) では FMF に限定せず、コルヒチン 1 mg/日以下であれば妊娠、授乳中の継続投与も可能としている。

一方、日本のコルヒチンの添付文書では妊娠・授乳中は原則禁忌で、FMF のみ例外とされている。ベーチェット病患者を対象とした研究でもやはりコルヒチンの妊娠への悪影響は示されていないが、FMF と異なり、妊娠中のコルヒチン継続の妥当性に関する報告はない。したがって、拳児希望の患者および妊婦、授乳中の患者に対するコルヒチンの投与はリスクとベネフィットを考慮し慎重に検討することを推奨する。

CQ2	拳児希望男性患者にコルヒチン投与は適当か？
推奨	治療量のコルヒチン服用は精子機能に大きな影響はなく、拳児希望の男性患者でも適応があれば使用することを推奨する。
エビデンスレベル 6	

**解説** 男性のベーチェット病患者においてコルヒチン内服により精子数の低下、運動能の減少がみられたとの報告があるが、その後の検討では、常用量のコルヒチンによる造精能、精子機能への影響に関しては否定的な報告が多い。むしろ、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) における精巣アミロイドーシスと同様、ベーチェット病の男性不妊には稀ではあるが、精索静脈瘤や副睾丸炎など疾患そのものが関与する可能性が示唆されている。

日本の添付文書では、コルヒチン服用の父親の配偶者よりダウン症候群及びその他先天異常児が出生する可能性につき言及されているが、健常者、コルヒチン非服用ベーチェット病患者など適切なコントロールをおいた研究で実証されてはいない。コルヒチンはその薬理作用から造精能、精子機能を障害する可能性は否定できないが、治療量の服用による精子機能障害は稀であり、拳児希望であっても通常は服用を回避する理由にならないと思

[ここに入力]

われる。また、ベーチェット病の男性不妊に関しては原疾患の影響も考慮すべきかもしれない。

<b>CQ3</b>	<b>妊婦、授乳中の患者に投与が許容される免疫抑制薬は何か。</b>
<b>推奨</b>	妊婦、授乳中の患者に対するシクロスポリンあるいはアザチオプリンの投与はリスクとベネフィットを考慮した上で試行することを推奨する。
エビデンスレベル 3	

**解説**

**シクロスポリン**

ベーチェット病の妊婦症例へのシクロスポリン投与の報告はない。一方、腎移植などの妊婦症例に対するシクロスポリン投与に関しては、2つのコホート研究と1つのケース・コントロール研究がある。それによると1126名の妊婦に対してシクロスポリンを投与した結果、14.4%に流産を、3.4%に出生後先天奇形を認めたが、対照群と比較して有意差はなかった。また授乳中の患者にシクロスポリン投与を行った場合、乳液中にシクロスポリンが検出されるが、授乳を受けた乳児の血液中の濃度は乳児にシクロスポリンを直接投与した場合の2%以下であった。また授乳を受けた68例の乳児に明らかな副作用は認めなかった。従って、妊婦や授乳中の患者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、必要最低限の量のシクロスポリンを投与することを推奨する。

**アザチオプリン**

妊娠初期にアザチオプリンを使用した例で、先天異常の頻度が一般妊娠におけるそれと比較して高くなるということは示されていない。一方で、アザチオプリンを妊娠中に使用した母体から出生した児に血球減少や免疫担当細胞の減少がみられたとの報告があり、

これらは本剤の胎児毒性として考えられるため児の注意深い観察が必要である。

<b>CQ4</b>	<b>妊婦、授乳中の患者に投与が許容される免疫抑制薬は何か。</b>
<b>推奨</b>	妊婦、授乳中の患者に対してシクロフォスファミド、メトトレキサートは禁忌であり、その投与を回避することを推奨する。
エビデンスレベル 3	

**解説**

**メトトレキサート**

流産率増加（流産率：妊娠初期曝露群42.5%、非自己免疫疾患対照群17.3%）、催奇形性(大奇形率：妊娠初期曝露群6.6%、非自己免疫疾患対照群2.9%)があり、禁忌である。少なくとも一経周期より以前に他剤への変更が必要である。添付文書上、男性も精子の形成期間を考慮し、最終服用より3ヶ月間の避妊を指導するよう記載されているが、男性側の使用による児への悪影響については否定的な報告もある。

**シクロフォスファミド**

妊娠初期にシクロホスファミドに曝露したことにより、児に顔面や四肢の異常などが生じた例が報告されている。しかしながら併用薬の影響も考えられ、単剤でどの程度のリスクがあるのかは不明である。生命に関わるような状態で他の治療法がない場合を除き、妊娠中の使用は避ける。

<b>CQ5</b>	<b>妊婦・授乳中の TNF 阻害薬の投与は可能か？</b>
<b>推奨</b>	妊婦・授乳中の患者に対する TNF 阻害薬の投与はリスクとベネフィットを考慮することを推奨する。
エビデンスレベル 3	

**解説**

TNF 阻害薬の妊婦への投与に関しては、催奇形成を含み、妊婦および出産に対するリスクは低いと考えられている。

[ここに入力]

インフリキシマブおよびアダリムマブは通常の IgG と同様、胎盤完成前の器官形成期に胎児に移行することはないが、妊娠後期には胎盤を介して胎児へ移行し、出生後も一定期間残存するため、免疫抑制状態となることが危惧される。

他疾患では、欧州クローン病・大腸炎会議 (the European Crohn's and Colitis Organization : ECCO) は、母体の疾患活動を考慮したうえで抗 TNF- 抗体製剤は妊娠 24 週 ~ 26 週で、関節リウマチに関しては欧州リウマチ学会 (The European League Against Rheumatism : EULAR) より 20 週での中止を提案されている<sup>3)</sup>。ベーチェット病では中止による再燃の可能性は危惧されるため、ベーチェット病の妊娠例への TNF 阻害薬の使用報告が限られている現状では、中止もしくは継続の判断は慎重に行うべきである。また、インフリキシマブ投与を受けた妊婦から出生した乳児が、BCG 接種後に死亡した事例が報告されており、TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児には、生後半年間は BCG および生ワクチンの接種は控えることが推奨されている。

一方、授乳婦への TNF 阻害薬投与時の乳汁への移行は微量であり、消化管からの吸収も悪いため、乳児に対する影響についてはほとんどなく、授乳は許容できると考えられる。

しかし、極少量の

CQ6	小児に対して TNF 阻害薬 (インフリキシマブ、アダリムマブ) の投与は控えるべきか?
-----	--

<b>推奨</b>	重篤な小児ベーチェット病症例に対する TNF 阻害薬の投与は、その使用に習熟した医師の元で、リスクとベネフィットを十分に勘案し適応を判断することを推奨する。
エビデンスレベル 5	

**解説** ベーチェット病の小児患者に対するインフリキシマブおよびアダリムマブの有効性について少数例の報告があるが、その有効性や安全性に関するエビデンスは十分とは言えない。他の治療に抵抗性の重症例に限っては、そのベネフィットがリスクを上回る場合もあると考えられ、保険未収載を根拠として、すべての症例で使用を控える必要性については議論の余地がある。

米国で行われた小児クローン病および潰瘍性大腸炎患者を対象としたインフリキシマブの臨床試験において、その有効性ならびに安全性が示されている<sup>5,6)</sup>、本邦では 6 歳以上を条件に保険収載されており、「小児クローン病治療ガイドライン」でもステロイド薬や栄養療法などの標準治療が無効な中等症 ~ 重症例に対して TNF 阻害薬の投与を考慮するとされている。しかし、小児における副作用等についてのデータは十分蓄積されていないため、その適応は慎重に判断すべきで、経験を積んだ医師へのコンサルトが勧められる<sup>7)</sup>。

一方、アダリムマブは 2011 年に活動性を有する 4 歳以上の若年性特発性関節炎に対して適応を取得しており、小児患者への使用経験が報告されている。

現時点では小児における TNF 阻害薬と悪性腫瘍との関連性は未確定であるが、2009 年の FDA からの注意喚起および Beukelman らの報告があり、注意が必要である。

ベーチェット病の小児患者に対してインフリキシマブあるいはアダリムマブなどの TNF 阻害薬を投与する場合には、その使用に習熟

[ここに入力]

した医師の元でリスクとベネフィットを十分に勘案し、その適応を慎重に判断されるべきである。

## 2. ベーチェット病使用薬剤の妊娠時における安全性

表にまとめたものを本稿末に示す。

### D. 考察

冒頭で述べたよう、妊娠、授乳時における免疫抑制薬、TNF 阻害薬を始めとした生物学的製剤の妊娠、授乳時の安全性の情報が蓄積し、実臨床における診療環境も変化している。このような背景をもとに、本研究を開始した直後に「全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患罹患患者の妊娠、出産をどう考えた治療指針」（研究代表者 齋藤滋）が報告された。そのほかにも欧州リウマチ学会や欧州クローン病・大腸炎会議から妊娠・授乳時の生物学的製剤に関する指針が示されている。また、ベーチェット病で汎用されるコルヒチンについても欧州リウマチ学会からの家族性地中海熱ガイドラインでは妊娠への影響が否定的とされているほか、日本の添付文書では家族性地中海熱以外は禁忌とされている。今回、これらの情報をCQの解説に加えた。また、小児のTNF阻害薬に関しては炎症性腸疾患の経験からの安全性の情報を盛り込んだ。できるだけ、「リスクとベネフィットを勘案し、..」という表現をしている。

今後、小児科、産婦人科などの評価者メンバーを決めた上で、内容をブラッシュアップさせつつ、同意度の高いCQを完成することを旨とする。

### E. 結論

ベーチェット病患者妊娠時、授乳時の診療に有用な薬剤安全性に関するCQ案および小児のTNF阻害薬に関するCQ案を作成した。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

#### 英文原著

- 1) Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 27:1-17, 2018
- 2) Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford).* 56(11):1918-1927, 2017
- 3) Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep* 7(1): 10196, 2017

[ここに入力]

#### 和文総説

- 1) 岳野光洋. ベーチェット病の神経病変  
リウマチ科 57(5):473-480, 2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病の中樞神経病変  
リウマチ科 58(1):33-39, 2017
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病の遺伝素因  
リウマチ科 58(4):412-419, 2017
- 4) 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 医学の  
あゆみ 263(6):521-524, 2017

#### 和文著書

- 1) 岳野光洋 多彩な血管を侵す血管炎.  
Behçet 病. 臨床脈管学、日本医学出版、  
p333-334、2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病. Year note  
Topics 2018-2019 (岡庭豊編)、メディッ  
クメディア、東京、F26-28, 2018

#### 2.学会発表

##### 国内学会

- 1) 岳野光洋: ベーチェット病と toll 様受容体.  
第 121 回 日本眼科学会総会 (東京).  
2017. 4.
- 2) 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、出口治  
子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、  
國下洋輔、神山玲光、渡邊俊幸、上原武晃、  
峯岸薫、浜真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見  
由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、上田  
敦久、五十嵐俊久、長岡昇平、石ヶ坪良明、  
中島秀明: ベーチェット病患者のサブグ  
ループ化と個別改良に向けての展望. 第  
61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福  
岡). 2017. 4
- 3) 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、  
桑名正隆、石ヶ坪良明、廣畑俊成: 神経ベ  
ーチェット病の診療のガイドライン改訂  
に向けて. 第 61 回日本リウマチ学会総会・  
学術集会 (福岡). 2017. 4.

- 4) 岳野光洋、出口治子、桑名正隆、菊池弘敏、  
永淵裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明: ベーチ  
ェット病深部静脈血栓症に対する抗凝固  
療法. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学  
術集会. (福岡). 2017. 4.
- 5) 秀川賀春、月山秀明、小宮孝章、小林幸司、  
峯岸薫、岳野光洋、大野滋、中島秀明: 広  
範な下大静脈血栓症にて診断された血管  
Behcet 病の一例. 第 61 回日本リウマチ学  
会総会・学術集会. (福岡). 2017. 4.

##### 国際学会

- 1) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno  
M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi  
I, Mochizuki H, Kusunoki S and  
Hirohata S: Recommendations for the  
Management of Neuro-Behçet's Disease  
By the Japanese National Research  
Committee for Behçet's Disease. 2017  
ACR/ARHP Annual Meeting (San  
Diego). 2017. 11.
- 2) Horita N, Suwa A, Takeno M, Ishido T,  
Kirino Y and Mizuki N: Ocular  
Involvement Is Exclusive with Genital  
Ulcer and Skin Lesion in the Early  
Phase of Behçet's Disease: Nationwide  
Japanese Registration. 2017  
ACR/ARHP Annual Meeting (San  
Diego). 2017. 11.
- 3) Ishido T, Horita N, Takeno M, Ishido  
M, Kirino Y and Mizuki N: Clinical  
Manifestations of BehçEt's Disease  
Depending on Sex and Age: Nationwide  
Japanese Registration. 2017  
ACR/ARHP Annual Meeting (San  
Diego). 2017. 11.
- 4) Takeno M, Nagafuchi H, Ishibashi H,  
Ogino H, Maeda H, Kikuchi H,  
Ishigatsubo Y: Draft of recommendations

[ここに入力]

for the management of vasculo-Behçet's disease in Japan. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

5) Kirino Y, Nakano H, Soejima Y, Takeno M, Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H: Beyond genome-wide association study of Behçet's disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

6) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi

I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S: Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease By the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

H . 知的財産権の出願、登録状況  
特になし

[ここに入力]

表 主なベーチェット病治療薬の妊娠時のリスク

薬剤		適応	
プレドニゾン		特殊病型	ステロイド剤の催奇形性はない。プレドニゾンは胎盤通過性が低いので推奨される。10～15mg/日までで管理するのが望ましい。
NSAIDs		関節症状	胎児の動脈管収縮が起こるため妊娠後期は禁忌である。COX2選択的阻害薬はエビデンスが少ないため妊娠初期・中期も避けるべきである。
メトトレキサート		特殊病型	流産率の増加、催奇形性あり。服用時に万一妊娠した場合は患者と相談し、安易な人工妊娠中絶の選択は避け、個別の対応を要する。
シクロスポリン		眼病変	一般的には使用しないがステロイド単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。
アザチオプリン		特殊病型、眼病変	ステロイド単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。2 mg / kg 以下であれば安全とされる。
メルカプトプリン		腸管型	アザチオプリンの活性代謝物であり、アザチオプリンに準じる。
サラゾスルファピリジン		腸管型	妊娠中の使用は安全とされている。
5-ASA		腸管型	妊娠中の使用は安全とされている。
メサラジン		腸管型	催奇形性の報告はない。胎児腎毒性を生じた報告が1例あるが、メサラジンに起因するものかはっきりしない症例である。有益性が潜在的なリスクを上回ると考えられ、投与継続可能。
コルヒチン		主症状、関節炎	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的である。
シクロフォスファミド		血管型	催奇形性があるとされ、妊娠初期は禁忌である。胎児毒性があるため、妊娠中期以降も原則禁忌ではあるが、重症病態によっては使用が考慮される。
TNF 阻害剤	インフリキシマブ	眼病変、特殊型	催奇形性はないとする報告は多数ある。妊娠末期まで使用した場合、胎盤移行による影響が考えられるため、出生した児に生ワクチンを接種する際には注意を要する。
	アダリムマブ	眼病変、腸管型	
ワルファリン		血管型	基本的に禁忌だが、ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例では投与が許容される。

RA・SLE・IBDの妊娠中の薬剤リスクより、ベーチェット病に関係するものを抜粋、改変。

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

性別、発症年齢が症状に与える影響  
- 臨床個人調査票を用いた解析-

研究分担者：○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）  
桐野洋平（横浜市大 幹細胞制御内科）  
石ヶ坪良明（横浜市大）  
黒澤美智子（順天堂大 衛生学）  
水木信久（横浜市大 眼科）  
研究協力者： 石戸岳人（横浜市大 眼科）  
堀田信久（横浜市大 呼吸器内科）

研究要旨

ベーチェット病の発症には遺伝素因と環境因子が関与すると考えられている。遺伝素因は生涯固定したものであるが、環境因子は加齢とともに付加されることから若年者では遺伝素因の影響が強く、高齢発症では環境因子の比重が高くなる。本研究では新規患者の臨床個人調査票 7950 症例を用い、病初期の症状と性別、年齢の関係を解析した。

解析対象患者の厚労省基準、ICBD 基準、ISG 基準充足率はそれぞれ 81.9 %、83.4 %、70.6%であった。既報と同様、眼症状、血管症状は男性で、皮膚症状、陰部潰瘍、関節症状は女性で有意の高頻度であった。年齢の要素を加えて解析すると、眼症状は若年者で男性優位であるが、加齢とともに男女差は消失する。HLA-B51 陽性、針反応陽性も同様のパターンであった。皮膚症状、女性の陰部潰瘍、男性の副睾丸炎は好発年齢期の 20～40 才代にピークがあった。関節症状、神経症状、血管症状は加齢とともに増加した。また、腸管症状は小児期にもピークがあり、一旦減少したあと再び年齢とともに増加していた。

以上の結果より、好発年齢期と比べると小児期には腸管、高齢者では副症状の比率が多くなり、病像の相違が見られ、加齢に伴う環境因子が病像を修飾している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病の原因は不明であるが、その発症には遺伝素因と環境因子が関与すると考えられている。2010 年の GWAS 以後、多くの疾患感受性遺伝子が同定されているが、これらの研究では多様な臨床症状を持つベーチェット病を一群として扱った成績である。

しかしながら、最大の遺伝素因である HLA-B51 の保有率は眼症状がある患者で高く、腸管型患者では低くなるなど、この遺伝素因の寄与度は病型により異なることが示唆される。逆に言えば、病型ごとに関与する遺伝素因や環境因子が異なっている可能性がある。

一般に、遺伝素因が一生固定したものであるのに対し、環境因子の影響は加齢とともに

[ここに入力]

蓄積されていくことから、若年者では遺伝素因の影響が強く、高齢発症では環境因子の比重が高くなると考えられる。本研究の第一の目的は性別、発症年齢が症状に与える影響を解析することであり、その成績はベーチェット病における遺伝素因と環境因子の関連に何らかの示唆を生むものと期待される。

## B. 研究方法

### 1. 臨床個人調査票の研究使用申請

厚生労働省に臨床個人調査票の使用申請を行い、その新規患者用調査票を用い、2003年から2014年に登録された9045件につき、スクリーニングを行い、重複、書類不備などを除去後、解析可能なものについて、年齢、性別、主症状、副症状の有無、HLA-B51の有無、針反応の陽性、陰性を主な解析項目とした。

### 2. 各診断基準充足率

厚労省基準、International Study Group for Behçet's Disease (ISG) 基準、International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)基準の各基準の充足度を解析した。今回、その後の詳細な検討に関してはICBD基準を満たした患者について提示する。

### 3. 性別、年齢別の症状の解析

性別ごとの各症状の頻度につき比較券とした。ついで、症状の有無による平均年齢の差異を解析した。最後に、男女別に年齢を世代ごとに区切り、各症状の頻度を比較した。

## C. 研究結果

### 1. 症例のスクリーニング

重複、データ記載不十分例などを除外し、7950例を解析対象とした。各診断基準の充足率は厚労省基準 81.9%、ICBD 83.4%、ISG 70.6%であった(図1)。

### 2. 年齢分布

男女別に登録時の年齢をヒストグラムに示す(図2)。年齢は0-106才に分布し、平均年齢39才[IQR 31-50才]であった。罹病期間1年[0-4年]であった。ICBD基準充足例においては男性2651例、女性3976例と男女比1:1.5で、9才以下を除いて、すべて女性優位であり、男女とも30代をピークとし、ついで40代、20代の順であった。

### 3. 男女別症状出現頻度

各症状の出現頻度を男女別に比較すると、統計学的には男性に有意に高頻度なものとして、眼症状、血管症状および針反応、HLA-B51陽性率が上げられ、口腔内アフタ、皮膚病変、陰部潰瘍、関節症状は女性優位であった(表1)。消化器症状、神経症状には性差は見られなかった。

### 4. 症状の有無による年齢比較

次に個々の症状の有無で2群に分け、その年齢分布を検討した(表2)。針反応以外のすべての項目で有意差が得られたが、平均年齢はいずれも37~44才までの狭い範囲に集積しており、臨床的意義を見出すのは困難であった。

### 5. 性別・年齢別の各症状出現頻度の比較

先の解析では年齢による出現症状への影響を明確にすることができなかつたため、10才ごとに年齢を区切り、男女別に各症状の出現頻度を比較したところ(図3)、年齢が各症状、検査陽性頻度に影響することが明確になった。性別も考慮すると大きく3パターンに分類された。

パターンA: 若年時に男性優位で加齢とともに男女差が消失する。眼症状がもっとも典型的で、60才以降には男女差が見られなかつた。また、針反応、HLA-B51陽性もパターンとしては同様だが、30代以降で男女差がなくなっていた。

[ここに入力]

パターン B：20～40 歳代にピークが見られる。皮膚症状、女性の陰部潰瘍、男性の副睾丸炎などがこのパターンをとった。

パターン C：年齢とともに頻度が増加する。関節症状、神経症状、血管症状がこのパターンであり、関節症状の女性、血管症状の男性優位は全年齢を通して見られた。また、腸管症状は小児期のピーク後、一旦減少し、増加に転じていた。男性の陰部潰瘍も腸管症状と類似した推移をしていた。

#### D. 考察

本研究では 12 年に渡り 7950 例より得られた臨床個人調査票（新規）を解析対象とした。国内の成績では男女比はこれまでほぼ 1:1 と報告されていたが、今回は検討では 1:1.5 であり、小児期を除き、全年代で女性優位であった。年齢は申請時のものを解析したが、発症より平均 1 年であり、ほぼ発症年齢と考えることができる。そのピークは 30 代で、ついで 40 代、20 代に分布し、既報と比べるとほぼ同じあるいは多少晩年化の傾向が伺え、どの基準を当てはめても 60 才以上の比率は 10% を越えていた。

各症状の出現頻度は国内既報と比べると、眼症状が 37% と少なく、腸管症状が 30% と多かった。特に腸管型の増加は自験例の解析と同様であり、近年の日本の傾向と捕らえることができる。

男女間の比較では、統計学的には腸管症状、神経症状以外のすべての症状で有意差が見られた。眼症状、血管症状の男性優位、陰部潰瘍、関節症状の女性優位などは自験例の解析あるいは国際的なメタ解析の結果ともほぼ一致していた。しかし、皮膚症状、口腔内アフタのように統計学的には有意差があっても、それぞれ男女ともに 80% あるいは 90% 以上の高頻度であり、実臨床でこれを男女差と

捕らえるのは若干無理があるように思われた。

年齢に関して、症状の有無で比較した場合、どの症状、検査所見においても両群には統計学的に有意差が見られたが、その年齢は接近しており、この数値だけで臨床的な解釈は困難であった。

男女別、年齢別に各症状の頻度をグラフ化するとそれぞれの特徴が明らかになった。例えば、眼症状の男女は若年ほど顕著であり、高齢で消失すること、皮膚症状、女性の陰部潰瘍、副睾丸炎は好発年齢期あるいは性成熟期に頻度のピークを持つこと、関節炎、特殊型病変は加齢とともに頻度が増加することなどが明らかになった。ただし、特殊型の中でも腸管型は小児期にピークがあり、この点は国内外の小児ベーチェット病の特徴とも合致する。総合的に見てみると、眼症状以外の主症状は好発年齢期に多く、副睾丸炎以外の副症状は好発年齢期以外の時期に高頻度であった。詳細な検討はしていないものの、小児期、高齢発症ベーチェット病は好発年齢期発症例と比べると、多少病像が異なる可能性がある。特に超高齢社会を迎える日本においては、高齢者患者および高齢発症患者の病像の特徴を把握することは重要と考えられる。

本研究では、若年発症では遺伝素因の影響が、高齢発症では環境因子の影響が強いことを想定した。しかし、HLA-B51 で見る限り、この遺伝素因は高齢者でも一定の頻度で存在し、年齢にかかわらない強い遺伝素因であることが再確認された。

本研究の limitation としては平均発症後 1 年で経過観察期間が短いことであるが、逆に治療修飾はほとんど受けていない病像が解析できた点は本研究の利点である。臨床個人調査票（新規）は医療費受給が得られる特定疾患認定申請時に提出されるため、重症例の過

[ここに入力]

剰診断、軽症例の見逃しなどの危惧がある。また、特定疾患認定に厚生労働省診断基準が適用されるため、診断の必須項目とされない針反応については未施行例が多く、各診断基準充足率を比べたとき、特に ISG 基準の非充足例が多い要因となったと考えられた。

## E. 結論

臨床個人調査票（新規）を用い、世界に例をみない大規模な臨床研究を施行し、性別、発症年齢が臨床病型に影響することを解明した。

なお、本研究の骨子は英文原著 2)、国際学会3) にて報告した。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

#### 英文原著

- 1) Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 27:1-17, 2018
- 2) Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration.

*Rheumatology (Oxford).* 56(11):1918-1927, 2017

- 3) Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep* 7(1): 10196, 2017

#### 和文総説

- 1) 岳野光洋. ベーチェット病の神経病変 *リウマチ科* 57(5):473-480, 2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病の中樞神経病変 *リウマチ科* 58(1):33-39, 2017
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病の遺伝素因 *リウマチ科* 58(4):412-419, 2017
- 4) 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 *医学のあゆみ* 263(6):521-524, 2017

#### 和文著書

- 1) 岳野光洋 多彩な血管を侵す血管炎. Behçet 病. *臨床脈管学*、日本医学出版、p333-334、2017
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病. *Year note Topics 2018-2019* (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F26-28, 2018

### 2 学会発表

#### 国内学会

- 1) 岳野光洋: ベーチェット病と toll 様受容体. 第 121 回 日本眼科学会総会 (東京). 2017. 4.
- 2) 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、出口治子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、國下洋輔、神山玲光、渡邊俊幸、上原武晃、峯岸薫、浜真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、上田敦久、五十嵐俊久、長岡昇平、石ヶ坪良明、

[ここに入力]

- 中島秀明: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡). 2017. 4
- 3) 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、桑名正隆、石ヶ坪良明、廣畑俊成: 神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂に向けて. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡). 2017. 4.
- 4) 岳野光洋、出口治子、桑名正隆、菊池弘敏、永淵裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明: ベーチェット病深部静脈血栓症に対する抗凝固療法. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. (福岡). 2017. 4.
- 5) 秀川賀春、月山秀明、小宮孝章、小林幸司、峯岸薫、岳野光洋、大野滋、中島秀明: 広範な下大静脈血栓症にて診断された血管Behcet病の一例. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. (福岡). 2017. 4.
- ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
- 3) Ishido T, Horita N, Takeno M, Ishido M, Kirino Y and Mizuki N: Clinical Manifestations of Behçet's Disease Depending on Sex and Age: Nationwide Japanese Registration. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
- 4) Takeno M, Nagafuchi H, Ishibashi H, Ogino H, Maeda H, Kikuchi H, Ishigatsubo Y: Draft of recommendations for the management of vasculo-Behçet's disease in Japan. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12
- 5) Kirino Y, Nakano H, Soejima Y, Takeno M, Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H: Beyond genome-wide association study of Behçet's disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

#### 国際学会

- 1) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S: Recommendations for the Management of Neuro-Behcet's Disease By the Japanese National Research Committee for Behcet's Disease. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
- 2) Horita N, Suwa A, Takeno M, Ishido T, Kirino Y and Mizuki N: Ocular Involvement Is Exclusive with Genital Ulcer and Skin Lesion in the Early Phase of Behçet's Disease: Nationwide Japanese Registration. 2017
- 6) Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S: Recommendations for the Management of Neuro-Behcet's Disease By the Japanese National Research Committee for Behcet's Disease. The 8<sup>th</sup> Japan-Korean Joint Meeting on Behçet's Disease. (Yokohama) 2017.12

H. 知的財産権の出願、登録状況  
特になし

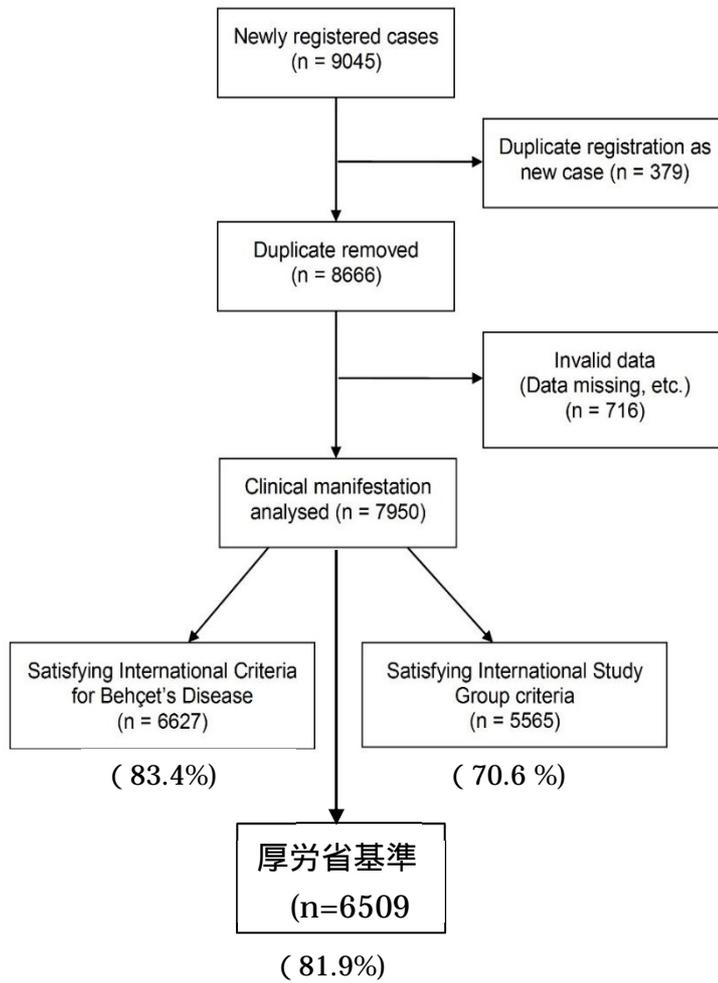


図 1.解析症例のスクリーニングと各診断基準充足率

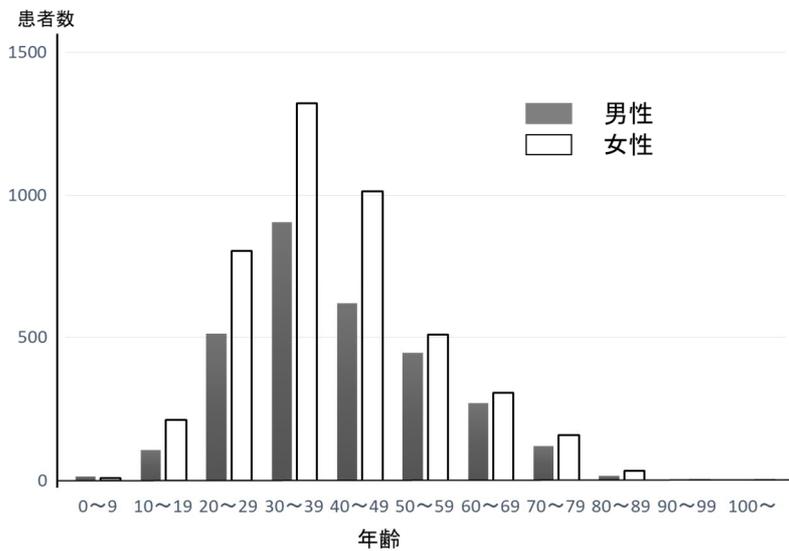
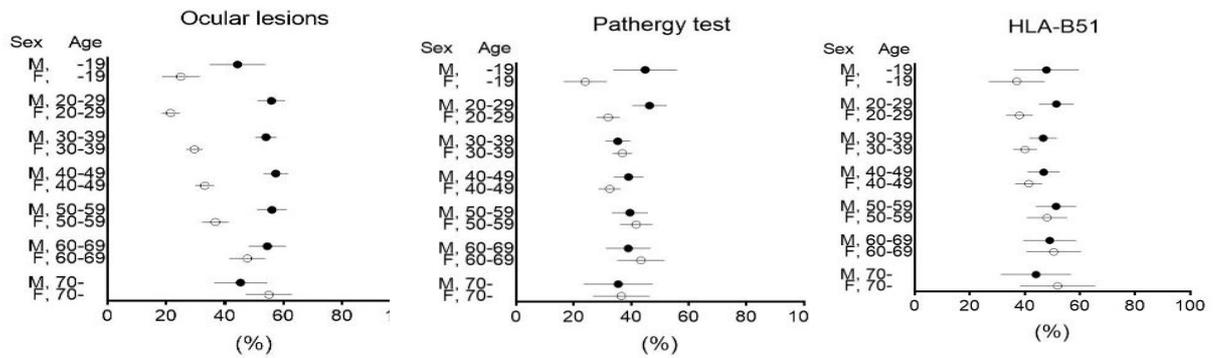
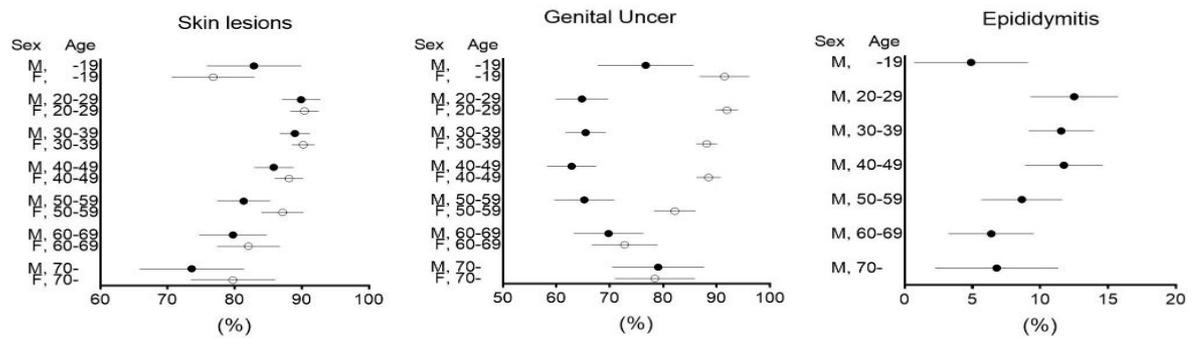


図 2 性別登録時年齢分布

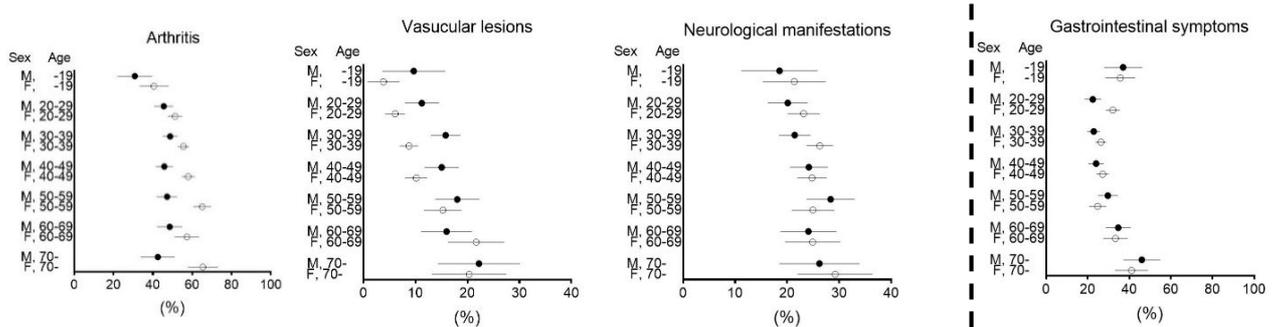
A.



**B**



**C**



**図3 性別・年齢別の各症状出現頻度からみたパターン分類**

**A 若年者で男性優位、加齢につれ男女差消失**

**B 20～40歳代にピーク**

**C 加齢とともに増加（腸管病変は若年にもピークあり）**

表 1 男女別症状出現頻度

	All (N=7950)	ICBD (N=6627)	男性 (n=2651)	女性 (N=3976)	OR	p
口腔内アフタ	94	97	98	99	0.49(0.32-0.75)	0.001
皮膚病変	82	87	86	88	0.82 (0.71-0.94)	0.006
眼病変	37	41	55	32	2.58(2.32-2.88)	0.001
陰部潰瘍	63	73	59	83	0.29(0.25-0.32)	0.001
関節炎	50	52	46	56	0.67(0.61-0.74)	<0.001
副睾丸炎	10	10	10			
腸管病変	32	28	27	30	0.91(0.81-1.02)	NS
血管病変	11	12	15	10	1.55(1.32-1.82)	<0.001
神経病変	23	24	23	25	0.91(0.81-1.02)	NS
HLA-B51 陽性	45	45	48	42	1.32(1.14-1.52)	<0.001
針反応	33	37	39	35	1.20(1.05-1.36)	0.006

表 2 症状の有無による年齢比較

	N = 6627		症状あり		症状なし		P
	N	Median age (IQR)	N	Median age (IQR)	N	Median age (IQR)	
口腔内アフタ	6500	39 (31-49)	89	44 (33-57)			0.003
皮膚病変	5674	38 (30-49)	856	42 (32-55)			< 0.001
眼病変	2617	40 (32-52)	3773	38 (29-47)			<0.001
陰部潰瘍	4716	38 (30-48)	1706	41 (32-53)			< 0.001
関節炎	3294	39 (31-50)	3007	38 (29-48)			<0.001
副睾丸炎	247	38 (31-47)	2150	40 (31-53)			0.023
腸管病変	1785	39 (30-52)	4557	38 (31-48)			0.038
血管病変	683	43 (33-56)	4833	38 (30-48)			< 0.001
神経病変	1543	39 (31-51)	4820	38 (30-49)			0.004
HLA-B51 陽性	1356	38 (30-49)	1688	37 (29-46)			0.022
針反応	1540	38 (30-50)	2641	38 (30-48)			0.18

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

ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望

研究分担者：○桐野洋平 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学

研究要旨

本研究ではベーチェット病患者を、臨床像を基にクラスター解析をおこない、亜群を検出する。見いだされた亜群の臨床的特徴、遺伝学的差異を調べ、それぞれの亜群に対する最適化医療確立を目指す。

A. 研究目的

ベーチェット病は再発性多発性アフタに加えて、特殊病型を含む様々な臨床症状が起こるヘテロな疾患である。臨床像に個人差が大きい疾患であるが、治療・予後予測につながるサブグループ化について本学通院歴のある患者群を用いて検討した。

B. 研究方法

当院と関連施設で診療歴のあるベーチェット病患者（労労省基準を満たさないものも含む）682例（男性287例 女性395例）について、性別と主症状、副症状、特殊病型、HLA-B51陽性などの臨床症状を独立変数として、SPSSを用いて主成分分析をおこなった。本研究課題は横浜市立大学附属病院ゲノム倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

主成分分析の結果、A群「男性かつ眼病変と神経病変を持つ」とB群「血管病変と腸管病変を持つ」を抽出することができた。これらの群とC群「眼および特殊病型を持たない」の3群で比較したところ、HLA-

B51陽性例はA群で多い傾向であったが有意差はなかった。生物学的製剤の導入はA群・B群はC群と比べ多い傾向であったが、A・B群間では有意差を認めなかった。

D. 考察

近年本邦でのベーチェット病の臨床像の変化が報告されている（Kirino et al, Arthritis Res Ther, 2016）。特に本研究で検出されたA群の減少、B群の増加が予想される。これらのサブグループでHLAを始めとする遺伝子多型、予後、そして最適な治療法が異なる可能性があり、今後ゲノムワイド関連解析の解析結果を参照し、遺伝学的差を検証する予定である。腸管型などベーチェット病の診断に困難な症例が存在しており、本研究を通じて本邦でベーチェット病診断の改善が必要か検討する。

E. 結論

ベーチェット病はいくつかの亜群に分類できる可能性がある。

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

小児ベーチェット病診断についての課題の整理、小児ベーチェット病診療ガイドラインの作成

分担研究者 ○山口賢一 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center  
伊藤秀一 横浜市立大学大学院 医学研究科 発生成育小児医療学

研究要旨

【目的】小児ベーチェット病は診断基準を満たしにくい傾向について海外から報告されている。日本小児リウマチ学会によるアンケート調査を用いて本邦例について同様の傾向を認めるか否かについて検討する。また、小児ベーチェット病診療に関するガイドライン案を作成する。

【方法】本学会員により小児ベーチェット病と診断され継続的に診療を受けている症例を対象に、厚生労働省 特定疾患ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）について検討した。ガイドライン案としてクリニカルクエスチョン（Clinical Question:CQ）および回答案を作成した。

【結果】ベーチェット病と診断されるのは60%の症例であった。40%の症例は疑い例に該当し、ベーチェット病の診断基準を満たさなかった。日本小児リウマチ学会では、症例登録システム（PRICURE: Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit REgistry）を構築し、学会員による登録を開始した。

【結語】小児ベーチェット病に関する診断基準を満たしにくいなどの臨床上の疑問点を整理し、5つのCQ案と回答案を作成した。小児リウマチ性疾患の登録システムが構築され、学会員による登録が開始された。

## A. 研究目的

ベーチェット病は、皮膚粘膜症状（反復する口内炎、皮膚症状、外陰部潰瘍）および眼症状（ぶどう膜炎）を特徴とする、増悪と寛解を反復する全身性血管炎である。好発年齢は10歳代後半から30歳代前半とされるが、全症例のうち5.4%から7.6%は小児期に発症する<sup>1</sup>。一方で、小児期にベーチェット病を発症した症例は、その時点でベーチェット病の診断基準を満たしにくい傾向がある。その傾向は海外でも報告されており、フランスの小児ベーチェット病200例の検討では、ISG（International Study

Group for Behçet's Disease）国際診断基準を満たす症例は半数にとどまった<sup>2</sup>。英国からの報告では、ISG国際診断基準を満たす成人ベーチェット病478例のうち16歳未満に発症した60例を検討したところ、小児期に診断基準を満たした割合は43%にとどまり、その他の症例は内科に移行後に診断基準を満たしていた<sup>3</sup>。基準を満たしにくい原因として、発症からの期間が短い小児例では臓器障害の組み合わせで診断する方法では過小評価されやすいこと、多くの基準は研究に際して典型例を分類する目的で作成されたものであることが影響したと推測された。日本小児リウマチ学会ベーチェッ

ト病ワーキンググループではアンケート調査を元に、本邦の小児ベーチェット病で同様の傾向の有無を確認する目的で解析を行った。また、現時点で明らかになっている小児ベーチェット病診療の課題をリストアップし、ガイドライン案の作成を目指した。さらに、継続的に小児ベーチェット病に関する課題を調査研究するためには疾患登録制度が有用であると考えた。

#### D. 研究方法

日本小児リウマチ学会ベーチェット病ワーキンググループが実施したアンケート調査を用いて、学会員がベーチェットと診断し継続的な診療を行っている小児期発症例を対象に、厚生労働省 特定疾患ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）において完全型、不全型、疑い、それ以外のいずれに該当するのかについて検討した。また、小児ベーチェット病に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、クリニカルクエスション（Clinical Question:CQ）を作成した。次に小児ベーチェット病に関する論文をレビューし、その設問に対する回答案を作成した。

#### E. 研究結果

アンケート調査には、15施設より51症例（男児 25例、女児 26例）の回答があった。全例が小児期発症のベーチェット病で継続的に診療を受けていたが、厚生労働省 特定疾患ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）を用いた検討では、完全型 2%、不全型 58%（うち10%は特殊病型）で、ベーチェット病と診断されるのは60%の症例であった。40%の症例は疑い例に該当するため、ベーチェット病の診断基準を満たさなかった。完全型、不全型、疑い例のいずれにも該当しない症例はいなかった。（資料1）基準を満たした症例と疑い例を、使用されている治療薬と予後について比較検討したが、明らかな

相違は認められなかった。

ガイドラインに関しては、担当者（山口、伊藤）が作成した5個のCQ案を作成し、その後に各CQに関する回答（Answer）案を作成した。また、回答文の内容をわかりやすくするための解説文と参考文献を付記した。今回作成した5つのCQ案およびそれに対する回答（Answer）案を資料2に示す。可能な項目に関しては、エビデンスレベルを文献検索の結果から設定した。さらに、回答文のエビデンスレベルに加え、益と害のバランスや患者の価値観や希望、コスト等を総合的に考慮し、推奨の強さの分類を行った。

日本小児リウマチ学会では、継続的に小児ベーチェット病をはじめとする小児リウマチ性疾患に関する課題を解決する目的で、その基盤となる症例登録システム（PRICURE: Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit REgistry）を構築（資料3）し、登録を開始した。

#### D. 考案

小児ベーチェット病に関する具体的な臨床上の疑問点を整理しCQ案を作成した。今後は、これらのCQ案および回答案について、さらなる文章の詳細について検討を加え、最終的には同意度の採点を行ってCQおよび回答を確定していく方針である。

#### F. 結論

小児ベーチェット病に関する臨床上の疑問点を整理し、5つのCQ案と回答案を作成した。日本小児リウマチ学会により小児ベーチェット病を含む小児リウマチ性疾患の登録システムが構築され、学会員による登録が開始された。

#### 参考文献

- 10) I. Mittal S, Agarwal M, Behçet's Disease, in Sawhney S. and Aggarwal A. (Eds), Pediatric Rheumatology, Springer, Singapore 2017
- 11) Kone-Paut I, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology. 50: 184-188, 2011
- 12) Paisal V et al. Childhood onset of behcet disease (BD) symptoms in an adult cohort of BD patients. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.6077>

なし  
18. その他  
なし

G. 健康危険情報  
特記事項なし。

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
1. Ken-ichi YAMAGUCHI, Satoshi FUJIKAWA, Working Group of Behçet's Disease, Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Clinical features of pediatric Behçet's disease patients in Japan. American College of Rheumatology, Pediatric Rheumatology Symposium. May 18, Houston, USA

H. 知的財産権の出願、登録状況

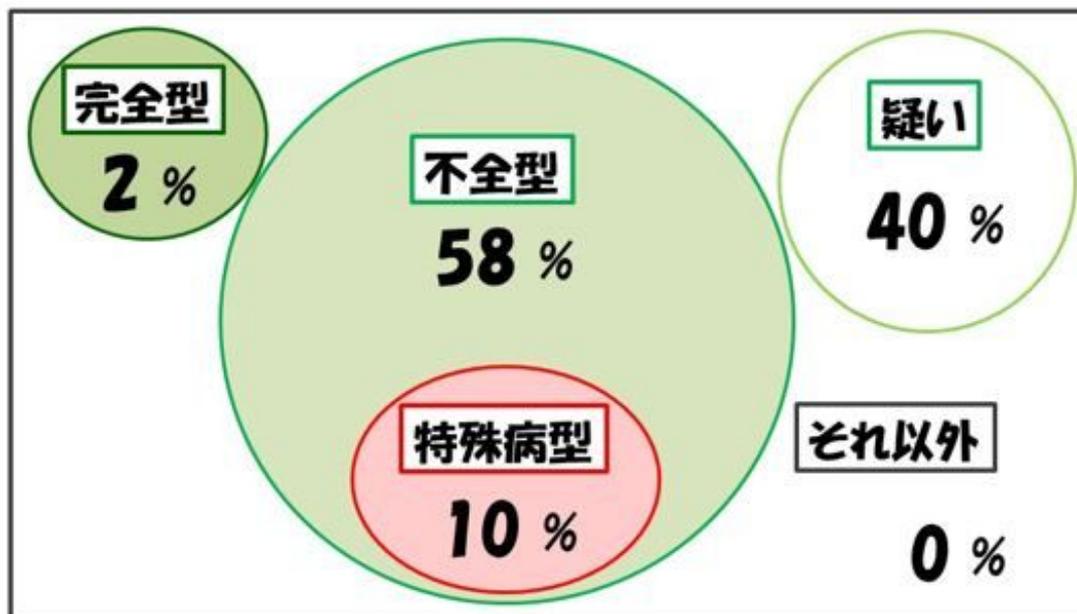
16. 特許取得  
なし

17. 実用新案登録

資料1

## 厚生労働省 特定疾患ベーチェット病 診断基準(2010年)

### 全経過を通じて基準を満たす症例の割合



日本小児リウマチ学会 ベーチェット病ワーキンググループ

CQ1	小児ベーチェット病の診断はどのように行うか。
推奨 1	厚生労働省ベーチェット病診断基準(2010年小改訂)を用いて診断することを推奨する。ただし、小児例におけるベーチェット病の診断基準の感度は十分に高くない。小児例の場合、完全型あるいは不全型の基準を満たしていない場合でもベーチェット病を疑う症例については、より専門的な判断が必要となるため小児リウマチ専門医などとの連携をはかることが望ましい。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説：ベーチェット病は、皮膚粘膜症状（反復する口内炎、皮膚症状、外陰部潰瘍）および眼症状（ぶどう膜炎）を特徴とする、増悪と寛解を反復する全身性血管炎である<sup>1</sup>。診断は、成人例および小児例ともに、厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）<sup>2</sup>に基づいて、認められる典型的な臨床症状の組み合わせによって決められる。一方で、2012年に日本小児リウマチ学会が実施したアンケート調査によると、本学会員がベーチェット病と診断し継続的に加療を行っている症例では、本基準に基づく完全型 2%、不全型 58%、疑い 40%であった。すなわち、完全型と不全型および特殊型（完全型または不全型の基準を満たし、腸管・血管・神経に特徴的な臓器障害を伴う）に該当しベーチェット病の基準を満たした症例は 60%であり、のこりの 40%の症例は疑い例に分類されることが明らかになった<sup>3</sup>。基準を満たす症例と疑い例の症例の経過を比較すると、二群間に用いられている治療薬や長期予後について明らかな差は認めなかった。基準を満たしにくい原因として、小児例では主症状である皮膚症状、陰部潰瘍、眼症状などの臓器合併症の頻度が低く、副症状である消化器症状の頻度が高いことが推測された。小児ベーチェット病が診断基準を満たしにくい傾向は海外でも報告されており、フランスの小児ベーチェット病 200 例の検討では、ISG（International Study Group for Behçet's Disease）国際診断基準を満たす症例は半数にとどまった<sup>4</sup>。英国からの報告では、ISG 国際診断基準を満たす成人ベーチェット病 478 例のうち 16 歳未満に発症した 60 例を検討したところ、小児期に診断基準を満たした割合は 43%にとどまり、その他の症例は内科に移行する年齢になったのちに診断基準を満たしていた<sup>5</sup>。小児期にベーチェット病を発症し医療機関を受診しながら、診断基準を満たさないために治療介入が開始されない状況は望ましくない。小児例では、完全型あるいは不全型の基準を満たしてなくてもベーチェット病が疑われる場合には小児リウマチ専門医あるいは小児ベーチェット病の診療経験が豊富な医師との連携をはかり、適切な診断と治療開始の遅れが生じないように配慮することが望ましい。

#### References.

- Mittal S, Agarwal M, Behçet's Disease, in Sawhney S. and Aggarwal A. (Eds), Pediatric Rheumatology, Springer, Singapore 2017
- 厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）[www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/File/056-201704-ki\\_jyun.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/056-201704-ki_jyun.pdf)
- 山口賢一，藤川敏 小児 Behçet's 病 別冊日本臨床 34: 867-873, 2012
- Kone-Paut I, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology. 50: 184-188, 2011
- Paisal V et al. Childhood onset of behcet disease (BD) symptoms in an adult cohort of BD patients. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.6077>

<b>CQ2</b>	小児ベーチェット病の鑑別診断には、どのような病気があるか。
<b>推奨 2</b>	小児ベーチェット病は、再発性アフタ性口内炎、単純ヘルペスウイルスなどの感染症、種々の血管炎、若年性特発性関節炎などのリウマチ性疾患、炎症性腸疾患、免疫不全症、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群 (PFAPA) や A20 ハプロ不全症などの自己炎症性疾患などを鑑別することを推奨する。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説：口内炎を反復しベーチェット病が疑われた小児例では、再発性アフタ性口内炎、単純ヘルペスウイルス感染症、薬剤性の口内炎などの鑑別が行われるべきである<sup>1</sup>。反復性口内炎に他の症状を合併しベーチェット病が疑われる場合には、認められる臨床症状にあわせて鑑別を進める<sup>2</sup>。厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）<sup>3</sup>に挙げられている主要鑑別対象疾患を確認することは大切である。小児ベーチェット病の場合それに加えて、若年性特発性関節炎、および周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群（PFAPA）や A20 ハプロ不全症などの自己炎症性疾患などの鑑別を行う<sup>2,4</sup>。

主な鑑別疾患として、以下のものが挙げられる。

口腔粘膜症状：再発性アフタ性口内炎、単純ヘルペスウイルス感染症、その他ウイルス感染症（HIV）、栄養障害、薬剤性

皮膚症状：結節性紅斑、Sweet 病、サルコイドーシス、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、化膿性毛囊炎、尋常性ざ瘡

外陰部潰瘍：性感染症（単純ヘルペスウイルス、梅毒）、外傷、全身性エリテマトーデス

眼症状：サルコイドーシス、原田病、網膜静脈血栓症、若年性特発性関節炎（抗核抗体陽性、付着部炎、乾癬性関節炎）HLA-B27 関連疾患、炎症性腸疾患

関節炎：若年性特発性関節炎、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、反応性関節炎

中枢神経症状：細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、脳炎・脳症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、精神疾患

消化器症状：炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）

血管症状：抗リン脂質抗体症候群、深部静脈血栓症、高安動脈炎、Hughes-Stovin 症候群

精巣上体炎：尿路感染症、結核、精索捻転

発熱などの全身症状：自己炎症性疾患（とくに 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群（PFAPA）A20 ハプロ不全症、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、家族性地中海熱（FMF）、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）など）

## References.

- Mittal S., Agarwal M, Behçet' s Disease, in Sawhney S. and Aggarwal A. (Eds), *Pediatric Rheumatology*, Springer, Singapore 2017
- Ozen S., Behçet Disease, in: Petty R.E., et. al. (Eds), *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th ed., Elsevier, Philadelphia, 2016

3. 厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）[www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/File/056-201704-kijyun.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/056-201704-kijyun.pdf)
4. Kadowaki T, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol* 141: 1485-1388, 2018

<b>CQ3</b>	小児ベーチェット病の治療薬として使用できない成人ベーチェット病の治療薬はあるか。
<b>推奨3</b>	小児ベーチェット病は成人ベーチェット病の治療指針に基づいた治療が行われる。成人例に投与される薬剤のうち、小児ベーチェット病の治療薬として保険収載されているものは一部に限られ、成人例のみにおいて保険収載されている薬剤、あるいはベーチェット病の治療薬としては保険収載されていない薬剤が少なくない。また、薬剤によっては小児（とくに低年齢児）への使用に関して注意喚起がされているものがある。そのため、治療薬の選択は小児リウマチ専門医などとの医療連携の元で慎重に行われ、投与の継続に際しても十分な安全性への配慮がなされることを推奨する。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説：ベーチェット病の治療は、主としていずれの臓器に障害が生じたかにより選択される<sup>1</sup>。小児ベーチェット病の治療を評価した比較対象試験は存在しないため、The European League Against Rheumatism (EULAR) による治療推奨（2010年）などの成人ベーチェット病の治療指針に基づいた治療を提供することを余儀なくされている<sup>2,3</sup>。2012年に実施された日本小児リウマチ学会によるアンケート調査の結果においても、成人症例に用いられる薬剤は小児に対しても使用されていることが明らかになった。それらの薬剤には、コルヒチン、ステロイド、非ステロイド消炎鎮痛薬、生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、シクロスポリン、ミゾリビン、免疫グロブリン製剤、外用ステロイド薬が含まれる。その一方で、小児ベーチェット病の治療薬として保険収載されている薬剤は、プレドニゾロンとシクロスポリンの2剤のみである。成人ではベーチェット病の治療薬として保険収載されているインフリキシマブやアダリムマブは小児ベーチェット病に対する適応は有しておらず、副腎皮質ホルモン点眼剤の小児例への使用の安全性は確立していないとされる。コルヒチン、メトトレキサート、アザチオプリンなどを含む多くの薬剤は、ベーチェット病の治療薬として保険収載されていない。とくに低年齢児での薬剤の選択には配慮が必要で、1歳未満の症例へのインフリキシマブ<sup>4</sup>、2歳未満の児へのナプロキセン<sup>5</sup>、コルヒチン<sup>6</sup>、アザチオプリン<sup>7</sup>および4歳未満の症例へのアダリムマブ<sup>8</sup>は、保険収載されている疾病に対して投与する場合であっても各添付文書において注意喚起がなされている。このような状況を考慮すると、治療薬は小児リウマチ専門医あるいは小児ベーチェット病の治療に習熟した医師との連携をとりながら選択されることが望ましく、全経過を通じて安全性に対する十分な配慮しつつ継続されることを推奨する。

#### References.

1. Ozen S., Behçet Disease, in: Petty R.E., et. al. (Eds), *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th ed., Elsevier, Philadelphia, 2016

2. Hatami G., Silman A., Bang D., et al. Recommendations for the management of Behçet's disease, *Ann Rheum. Dis.* 67: 1656-1662, 2008
3. Mittal S., Agarwal M, Behçet's Disease, in Sawhney S. and Aggarwal A. (Eds), *Pediatric Rheumatology*, Springer, Singapore 2017
4. インフリキシマブ添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400315\\_2399402F1026\\_1\\_40.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400315_2399402F1026_1_40.pdf)
5. ナプロキセン添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400315\\_1149007F1142\\_1\\_12.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400315_1149007F1142_1_12.pdf)
6. コルヒチン添付文書 [www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400186\\_3941001F1077\\_1\\_06.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400186_3941001F1077_1_06.pdf)
7. アザチオプリン添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/112268\\_3999005F1059\\_X\\_03.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/112268_3999005F1059_X_03.pdf)
8. アダリムマブ添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/112130\\_3999426G1024\\_2\\_18.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/112130_3999426G1024_2_18.pdf)

<b>CQ4</b>	小児ベーチェット病患者および小児期にワクチン未接種もしくは抗体陰性の若年成人ベーチェット病患者に不活化ワクチンおよび生ワクチンの（再）接種を行うべきか。
<b>推奨 4</b>	小児および小児期にワクチン未接種もしくはそれらの抗体が陰性の若年成人ベーチェット病患者への不活化ワクチン接種は、ステロイド薬・免疫抑制薬・生物学的製剤使用下においてもおおよそ安全かつ有効であり積極的に考慮する。一方、生ワクチンについては高用量ステロイド薬・免疫抑制薬・生物学的製剤に治療下においては原則禁忌であり、倫理委員会の承認の上での臨床研究として、個々の症例で検討すべきである。
エビデンスレベル：不活化ワクチン 2-3 生ワクチン 4 推奨の強さ：不活化ワクチン B-C1 生ワクチン C2 同意度：○○	

解説：ステロイド薬・免疫抑制薬・生物学的製剤使用下のベーチェット病患者のみを対象としたワクチンに関する研究は極めて少ない。そのため、わが国の免疫不全状態の小児を対象とした予防接種ガイドライン、欧州リウマチ学会の小児および成人リウマチが患者を対象とした予防接種ガイドライン、その他の疾患を対象とした臨床研究の結果などを参考に判断せざるを得ないという限界がある<sup>1,2,3,4</sup>。

一般的にステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤使用下の小児および成人リウマチ患者においても、不活化ワクチン（4種混合、肺炎球菌、インフルエンザ菌（Hib）、日本脳炎、B型肝炎、インフルエンザ、パピローマウイルス）については、獲得抗体の軽度低下の可能性はあるものの、有効性、安全性ともにおおむね問題はなく、患者の状態が安定していれば積極的に接種すべきである。

一方、生ワクチン（MMR、水痘）については、添付文書には免疫抑制をきたす治療を受けている患者には禁忌と記されている。ワクチン株による感染症の発生、原疾患の再燃や増悪、有効な抗体価獲得が不確実などの問題があるためである。しかしながら、免疫抑制中の患者における水痘、麻疹の感染は重症化し時に致死的になるため、むしろそのような患者の方がワクチンを必要としている。近年、免疫抑制

薬で治療されている肝移植後患者やネフローゼ症候群患者に対する生ワクチンの有効性や安全性の研究結果が報告され始めている<sup>7,8,9</sup>。しかしながら、生物学的製剤で治療中の患者への生ワクチン（MMR、水痘）については、少数の症例報告に限定されている。

したがって、ステロイド薬（プレドニゾロン換算で2mg/kg以上、あるいは体重10kg以上で20mg/日以上を2週間以上投与した場合を除く）、免疫抑制薬、生物学的製剤に治療下においては原則禁忌であるが、現時点では臨床研究として倫理委員会の承認の上で、個々の症例毎に検討すべきである。なお、さらなる詳細についてはガイドラインを含む参考文献を参照されたい。

#### References.

1. 小児リウマチ性疾患患者に対する予防接種．小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン2014．日本小児感染症学会、協和企画、東京、2014
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM; EULAR.EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 70:1704-12, 2011
3. van Assen S, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune Inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 70:414-22, 2011
4. Erkek E, et al. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 20:1508-11,2005
5. Kawano Y, et al. Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients. *Vaccine.* 17;33:1440-5, 2015.
6. Shinjoh M, et al. Updated data on effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine.* 29;33:701-7, 2015.
7. Kamei K, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr.* 2018 Feb 28. pii: S0022-3476(17)31756-0. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.061.

CQ5	小児ベーチェット病患者の移行における目標は？
推奨5	移行（transition）とは、小児科から成人診療科への単純な移動（transfer）ではない。移行とは患者の自立と社会参加を計画的に支援しながら、小児医療から成人医療への円滑な移動を目指す全人的な概念である。患者が自己支持、自律した医療行動、性的健康、心理的支援、教育的・職業的計画、健康とライフスタイルの6つの目標を達成するため支援を行う。移行は小児科医とリウマチ内科医に加え、関連する多職種が関わる移行プログラムの下で進められるべきであり、最終的なイベントである転科は、心理的、社会的な発達および教育の達成後に行うべきである。
エビデンスレベル：適応無し 推奨の強さ：適応無し 同意度：〇〇	

解説：治療の進歩に伴い、予後が改善した小児期発症の難病患者が成人に移行する機会が増加している。とりわけ小児リウマチ疾患の患者においては、免疫抑制薬や生物学的製剤の治療への導入により、慢性疾患を持たない健康な人と同様の生活が可能になった。一方でベーチェット病を含む、小児期発症のリウマチ疾患は、良好な管理が可能となったものの完治する事は少なく、生涯にわたり治療が必要となることが多い。小児リウマチ疾患の多くは、成人リウマチ疾患と治療や管理において共通する事も多く、その点は移行し易いといえよう。移行（transition）とは、単なる小児科から成人診療科への移動（transfer）ではなく、医療以外の彼らの人生や社会生活全般におよぶ全人的概念である<sup>1,2</sup>。移行の準備は思春期早期から始めるべきである。しかし、実際の移行のタイミングは疾患の状態、社会心理的発達、就学・就職など環境の変化など、様々な事柄を総合的に考慮して決定するべきである。円滑な移行には、患者が自己支持、自律した医療行動、心理的支援、性的健康、教育的・職業的計画、健康とライフスタイルの6つの目標を達成する必要がある（表1）。移行の準備は、小児科医、リウマチ内科医、その他の関連診療科の医師、専門看護師、心理職、ソーシャルワーカーなど多職種が関わる移行プログラムの下で行われることが望ましい。移行領域で先行している小児腎臓病における移行医療についての提言は、小児リウマチ疾患においても共通項が多く参考にして頂きたい<sup>3</sup>。しかしながら、わが国では充実した移行医療プログラムを提供できる施設が限られており、小児リウマチ専門医も全国で100人未満であるという構造的な問題があるが、「自己健康管理度チェックリスト」などの移行用のツールを活用することにより、日常診療の場で患者の移行への準備段階をある程度評価しうる<sup>4</sup>。

表1. 移行プログラムで目標とする6つの領域

- 患者が自分の健康状況を説明する（自己支持）
- 自ら受診して健康状態について述べ、服薬を自己管理する（自律した医療行動）
- 疾患による妊娠への影響、避妊の方法も含めた性的問題の管理（性的健康）
- さまざまな不安や危惧を周囲の人に伝えサポートを求める（心理的支援）
- 自らの身体能力にあった就業形態（教育的、職業的計画）
- 生活上の制限や趣味の持ち方（健康とライフスタイル）

References.

1. Royal College of Nursing: Adolescent Transitional Care; RCN Guidance for Nursing Staff <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/pub-004510>
2. Foster HE, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 76:639-646, 2017

3. 東野博彦. 小児期発症の慢性疾患患児の長期支援について 小児-思春期-成人医療のギャップを埋める「移行プログラム」の作成をめざして. 小児内科 38, 962-968, 2006.
4. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 - 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために - 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班 診療ガイドライン分科会トランジションWG 日本腎臓学会。日本腎臓病学会  
(<https://www.jsn.or.jp/academicinfo/report.php>)

#### 参考図書

小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド 石崎 優子編、水口 雅監修、じほう、東京、2017

#### 資料3



2017/04/15 更新



**Pediatric  
Rheumatology  
International  
Collaboration  
Unit  
REGistry**

**PRICURE**

疾患登録画面へは上のボタンを押してください



**Dictionary**

患者情報の入力に  
役立つツール集

診断・分類基準、疾患活動性指標  
など

閲覧は上のボタンを押してください

### 疾患登録委員会からのお知らせ

本番系が稼働しています。  
 運営委員の先生方のアカウントは登録しました。  
 4月11日よりアカウントを持っていない会員の先生にアカウントの発行をはじめました。  
 詳細は4月15日の運営委員会後にお知らせします。  
 入力の詳細はマニュアルを参照してください。  
 4月13日より"お役立つツール"の一部稼働を始めました。今後、順次拡充の予定です。



患者さんとご家族に疾患登録制度を説明する際に利用できるパンフレットです。左の図をクリックすると、PDFファイルが開きます。ご利用ください。

### PRICURE レポート (日本語)



### PRICURE News Letter (English)

- 1 日本小児リウマチ学会 疾患登録委員会  
 お問い合わせ先 神奈川県立こども医療センター 感染免疫科 今川智之 電話：045-711-2351  
 の向合メールアドレス： [privure@kcmc.jp](mailto:privure@kcmc.jp) (フリックするメニューが起動します)

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の作成（眼病変を中心に）およびベーチェット病学会開催について

研究分担者 ○河越龍方 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学  
研究代表者 水木信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学  
研究協力者 山根敬浩 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学  
竹内正樹 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学  
澁谷悦子 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

### 研究要旨

本研究課題ではベーチェット病に関して、診断基準、重症度分類、および Minds の診療ガイドラインに準拠した「診療ガイドライン」の作成を目的とする。診療ガイドラインに関しては、これまでに班会議や、メーリングリスト、眼病変と内科病変（特殊型、皮膚粘膜病変）のワーキンググループ（WG）内での討議を重ね、Clinical Question（CQ）を厳選し、診療ガイドラインの雛形が作成された。生物製剤に関してはインフリキシマブの他に新たにアダリムマブが保険上使用できるようになったため、新たに CQ に追加した（2017 年度案）。平成 29 年度は新たに作成された CQ を含め、再度全体にわたって考察した。

ガイドライン作成とは別に、専門医以外の医師及び一般人に情報発信する、ベーチェット病疾患自体の研究を促すための組織および発表の場を設けることが必要であり、その組織運営も行った。

#### A. 研究目的

ベーチェット病患者の総数や重症患者は近年減少傾向であると言われているが、実際の眼科の臨床現場においては、眼発作を伴う重症のぶどう膜炎症状を生じ、仕事や日常生活に支障をきたしている患者は多くみられる。また眼症状以外の全身の不調を伴う場合も多い。

私達は、臨床症状、治療法やその効果などの臨床実態調査および文献的な科学的根拠の検索を行い、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの完成を目指して作成活動を行ってきた。これまでに、診療ガイドライン全体の草案は出来上

がってきている。最終的には専門家以外の一般医が自身の診療科以外の領域も理解できるようなガイドライン構成となっており、どの診療科の医師でも理解し活用できる標準化医療としての BD 診療ガイドラインを完成させることが目標である。

#### B. 研究方法

H26 年度から継続して、Mind の診療ガイドライン作成の手引きを参考に Clinical Question（CQ）形式の診療ガイドラインを作成してきたが、担当毎に挙げた CQ を、ワーキンググループ（WG）

内で検討した。生物製剤の項については新たにアダリムマブに関する CQ の追加を行った。

### C. 研究結果

新たにアダリムマブ治療に関する以下の CQ を追加した。

CQ1 アダリムマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？

CQ2 アダリムマブ投与により、視力の回復は期待できるか？

CQ3 アダリムマブが無効(一次無効)もしくは効果不十分(二次無効)の網膜ぶどう膜炎症例ではどのように対応するか？

CQ4 眼発作が消失した患者では、アダリムマブを中断できるか？

CQ5 眼外症状に対するアダリムマブの効果は期待できるか？

CQ6 アダリムマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？

CQ7, CQ8 アダリムマブ導入時の併用薬はどのようにするか？

アダリムマブ導入後の併用薬はどのようにするか？

ガイドライン作成とは別に、幅広く専門家および一般の意見を取り入れられるようにするため、また医師及び一般人に情報発信するために日本ベーチェット病学会を発足させ、第 1 回総会を平成 29 年 12 月 1 日に開催し意見交換を行うことができた。また、国際基準との整合性がとれるよう調整を行うため、第 8 回日韓合同ベーチェット病会議を日本ベーチェット病学会と同時開催し、意見交換をすることもできた。

### D.E. 考察、結論

眼病変の CQ の作成と検討に時間がかかってしまったが、現在最終の CQ が整った。平成 30 年度 6 月中に、眼科 WG 内でデルファイ法にて同意度・推奨度の決定を行う。エビデンスレベルは Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に準拠して決定するが、ベーチェット病の場合は、どうしても文献的根拠が得にくいものが多く、当ガイドライン独自の方法で、エビデンスレベル(1~6)が満たないものを同意度で補うこととする。今後は他の分野との整合性をとって、全体で矛盾のない CQ となるよう調整する。

一般診療医にも分かりやすく、的確な診断と適切な加療、フォローアップまでを網羅した、実用性の高いガイドラインの完成を目指している。

また、班会議以外での学会での広く開かれた発表の場を来年度以降も継続して行っていく。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL, Remmers EF, Dense

- genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nature Genet.* 2017;49(3):438-443.
2. Ishido M et al. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10196.
  3. Ishido T et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1918-1927.
  4. Kawagoe T et al. Associations between CRYBA4 gene variants and high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:2151-2156.

#### 和文総説

眼科領域の自己免疫疾患 / 河越龍方、水木信久 / 『耳鼻咽喉科・頭頸部外科』 / 医学書院 / 2017年 印刷中

#### H.知的財産権の出願、登録状況

特になし

## (g) アダリムマブ

有効性	
CQ1	アダリムマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
推奨	ベーチェット病による眼炎症発作の抑制にアダリムマブは有効である可能性がある。眼炎症発作抑制を目的としてアダリムマブの投与を考慮しても良い。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

### 解説

アダリムマブは2008年に発売されたヒト型抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤である。我が国においては2016年に既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対して適応となり、ベーチェット病ぶどう膜炎に対しても使用が可能となった。アダリムマブの非感染性ぶどう膜炎に対する有効性については、前向きの開発臨床試験において報告されているが<sup>1)2)</sup>、ここではベーチェット病眼炎症発作に対する抑制効果は検討されていない。

アダリムマブのベーチェット病眼炎症発作の抑制効果については、国内外より複数の報告がある。Interlandiらの報告では、アダリムマブを平均21か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎12例24眼のうち、1例を除いた全例で眼炎症の改善と視力の向上が得られており、平均眼炎症発作回数は2回から0.42回と有意に減少したと報告されている<sup>3)</sup>。また、Fabianiらの多施設共同後向き研究では、40例66眼のベーチェット病ぶどう膜炎にアダリムマブを投与し、12か月後において、有意な矯正視力の向上、網膜厚の減少、網膜血管炎を有する患者数の減少とともに、眼発作回数は200件/100人年から8.5件/100人年と有意に減少したと報告されている<sup>4)</sup>。国内では、Takaseらがインフリキシマブのインフュージョンリアクションと再燃のためにアダリムマブへ治療薬を変更した後、6か月以上に渡り眼発作が起きていないとする症例報告<sup>5)</sup>と、Karubeらがインフリキシマブからアダリムマブに変更した後に年平均1.4回あった眼炎症発作が少なくとも1年間は完全に抑制されたとする症例報告がある<sup>6)</sup>。

### 参考文献

1. Jaffe GJ, et al: Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi:
2. Nguyen QD, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1183-92.
3. Interlandi E, et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S58-62.

4. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
5. Takase K, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet's disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011 31:243-245.
6. Karube H, et al. Anti-TNF therapy in the management of ocular attacks in an elderly patient with long-standing Behçet's disease. *Int Med Case Rep J*. 2016 Sep 27;9:301-304.

## 有効性

**CQ2** アダリムマブ投与により、視力の回復は期待できるか？

**推奨** 視力の維持および回復を目的としたアダリムマブ投与を考慮できる。ただし、回復の程度については眼組織の器質的傷害によるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。

エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇

### 解説

アダリムマブ投与により、視力の維持もしくは回復が得られたとする複数の報告がある。Bawazeer らの後向き研究では、アダリムマブを平均 10.8 か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎 11 例 21 眼のうち、17 眼で視力の改善が得られたと報告されている<sup>1)</sup>。Interlandi らの報告では、アダリムマブを平均 21 か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎 12 例 24 眼のうち、59%で視力の改善が得られ、36.5%で視力の維持が得られたと報告されている<sup>2)</sup>。Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は 1 年後に有意な視力改善が得られたと報告されている<sup>3)</sup>。Fabiani らの多施設共同後向き研究では、40 例 66 眼のベーチェット病ぶどう膜炎にアダリムマブを投与し、12 か月後において有意な矯正視力の向上が認められたと報告されている<sup>4)</sup>。

アダリムマブにより得られる抗炎症作用や眼炎症発作抑制作用が、視機能維持および回復に寄与していると考えられる。ただし、器質的組織障害をきたした症例においては視力の回復は期待できないことが想定されるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。不可逆的な組織障害をきたす前に早期治療介入が重要と考えられる。

### 参考文献

1. Bawazeer A, et al: Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet's disease. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2010 18(3):226-232.
2. Interlandi E, et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 ;32(4 Suppl 84):S58-62.
3. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF- therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014 ;53:2223-2231.
4. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]

有効性	
<b>CQ3</b>	アダリムマブが無効（一次無効）もしくは効果不十分（二次無効）の網膜ぶどう膜炎症例ではどのように対応するか？
<b>推奨</b>	患者背景を考慮の上、併用薬の追加または他の薬剤への変更を考慮する
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：000	

### 解説

アダリムマブの無効例の対応における報告は限られている。Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は 1 年後に有意な症状の改善が得られたが、アダリムマブに無効例の 3 例においてインフリキシマブに切り替えた結果、有効であったと報告されている<sup>1)</sup>。

現在、ベーチェット病に対し使用可能な生物学的製剤は限られており、安易な切替は治療の選択肢を減少させる可能性がある。そのため、アダリムマブが効果不十分な症例においては、併用薬の追加もしくは他の薬剤への変更を検討する。

### 参考文献

1. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014 ;53:2223-2231.

## 有効性

**CQ4** 眼発作が消失した患者では、アダリムマブを中断できるか？

**推奨** 眼発作が消失した患者でも、原則的にはアダリムマブの中断は推奨しない。

エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇

### 解説

眼発作が消失した患者に対してアダリムマブの投与中断後の経過を評価したエビデンスはない。

ベーチェット病によるぶどう膜炎においては、眼発作により失明に至るリスクが懸念される。また、ベーチェット病は眼外症状を呈することも多いため、アダリムマブ投与により眼症状が安定している患者においても継続的に投与を行うことが望ましい。

有効性	
<b>CQ5</b>	眼外症状に対するアダリムマブの効果は期待できるか？
<b>推奨</b>	眼外症状のうち、腸管型の重篤病変に対してアダリムマブ投与を推奨する。他の眼外症状においてもアダリムマブが有効性を示す可能性がある。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

## 解説

アダリムマブは腸管型ベーチェット病に対する開発臨床試験の結果から有効性が認められ<sup>1,2)</sup>、2013年5月に適応を追加している。詳しくは、全身症状のCQを参照。また、アダリムマブ投与により血管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病および他の眼外症状(口腔内アフタ、外陰部潰瘍、関節炎など)に対する有効性は複数報告されている<sup>3-6)</sup>。

## 参考文献

1. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):940-8
2. Inoue N, et al: Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behcet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial. Intest Res. 2017 ;15(3):395-401.
3. Lee Sung-Won, et al: Adalimumab treatment for threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet's disease: a case report. Clin Rheumatol. 2010 ;29:91-93.
4. Arida A, et al: Anti-TNF agent for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. Semin Arthritis Rheum. 2011 41:61-70.
5. Vallet H, et al: French Behçet Network. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun. 2015 Aug;62:67-74
6. Desbois AC, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory neuro-Behçet's disease: an observational study. Medicine. 2016 Jun;95(23):e3550.

## 使用要件・適応

**CQ6** アダリムマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？

**推奨** アダリムマブは既存治療に効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する治療薬であり、ベーチェット病の眼病変においてもコルヒチンおよびシクロスポリンで効果不十分な場合の投与を考慮できる。

エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇

### 解説

アダリムマブは我が国においては2016年9月に既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する治療薬として承認されている。その使用については、American Uveitis SocietyのExpert Panelではベーチェット病の眼症状における治療薬のファーストラインとして推奨されている。また、ベーチェット病の眼症状におけるステロイド減量療法のセカンドラインとして推奨されている<sup>1)</sup>。

本邦において2012年に報告されたベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインでは、通常、コルヒチンから導入し、効果不十分と判断されればシクロスポリンまたはインフリキシマブ導入を検討するとされている<sup>2)</sup>。このガイドラインを踏まえ、TNF阻害薬としてアダリムマブの治療適応を考慮したフローチャートを示した報告がある<sup>3)</sup>。

### 参考文献

1. Levy-Clarke G, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 ;121:785-796
2. 大野重昭 他: Behcet 病眼病変診療ガイドライン. *日本眼科学会雑誌* 116(4):394-426,2012
- 蕪城俊克: これからの非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. *あたらしい眼科* 34(4):505-511,2017

併用薬	
CQ7	アダリムマブ導入時の併用薬はどのようにするか？
CQ8	アダリムマブ導入後の併用薬はどのようにするか？
<b>推奨</b>	アダリムマブ導入時の併用薬の制限は無く、患者の状態を勘案して併用を考慮する。導入後に症状が安定している場合には、併用薬の減量、中止を考慮する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

## 解説

ベーチェット病の眼病変に対するアダリムマブ投与に際しては、併用薬に関する制限は無い。通常、アダリムマブ導入前にコルヒチンおよびシクロスポリンが投与されている症例が多いが、アダリムマブ導入時に、これらの薬剤を継続するか、あるいは中止するかについて検討された報告は少ない。

Fabiani らは、アダリムマブの単独療法と免疫抑制剤との併用療法と比較し、眼発作抑制効果を含めた症状の改善に有意差がないことを報告している<sup>1)</sup>。

ベーチェット病の眼病変に対してアダリムマブ単独療法でも十分奏功する可能性があるが、アダリムマブ導入時の併用薬については、病勢や患者の状況を勘案して検討するのが望ましい。

Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は投与後 1 週間より有意に免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート）を減量したと報告されている<sup>2)</sup>。

## 参考文献

1. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
2. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. Rheumatology. 2014 ;53:2223-2231.