

ベーチェット病に伴う関節炎のレジストリ構築に向けて

研究分担者 氏名 田中良哉 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
研究協力者 氏名 宮川一平 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
研究協力者 氏名 吉成絃子 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教

研究要旨 ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候であるが、臨床的な特徴や治療などについては確立した知見は得られていない。よって、全国規模のベーチェット病のレジストリを構築した上で、ベーチェット病に関する臨床的諸問題を検討する必要がある。そこで、平成31年度(令和元年度)より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。今年度は、1) ベーチェット病に伴う関節炎に対する7つのクリニカルクエッションについてガイドラインを完成させた。2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成した。3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計23施設を登録した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者の40.3%に関節炎を併発することが判明した。4) 当科における91症例の関節炎併発ベーチェット病を調査し、女性が7割、診断時年齢は38歳、HLA-B51陽性は42%、大関節罹患が多く、メトレキサート、TNF阻害薬などの治療が有効であった。今後は、レジストリによる横断的かつ проспекティブな観察研究を進展させ、難病プラットフォームへ参加する。

A. 研究目的

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候である。しかし、その頻度、臨床的な特徴、検査成績、画像所見、鑑別診断、治療など、これまで確立した知見は得られていない。したがって、全国規模のベーチェット病のレジストリを構築した上で、ベーチェット病に関する臨床的諸問題を検討する必要がある。そこで、平成31年度(令和元年度)より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。本年度は、1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインを完成させること、2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成すること、3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全

国研究者リストを作成すること、4) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン、難病プラットフォームのためのレジストリの作成、全国研究者リストを作成については、分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した。当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態については、当科の91症例の患者背景や治療実態をレトロスペクティブに調査した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫

理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン作成

関節炎の概説を最終校閲すると共に、下記の7つの臨床的クエッションに対してガイドラインを完成した。CQ1: ベーチェット病の関節病変の臨床的特徴は何か？, CQ2: ベーチェット病の関節炎の鑑別に有用な検査は何か？, CQ3: ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か？, CQ4: ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か？, CQ5: ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？, CQ6: ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは有効か？, CQ7: ベーチェット病の関節炎に TNF 阻害剤は有効か？

2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリ項目を作成

共通項目と共に、関節炎の臓器別評価として、医師による全般活動性評価、関節炎・関節痛、仙腸関節炎・脊椎炎、腱付着部炎、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、MMP-3、腫脹関節痛、圧痛関節数などを加えた。

3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストを作成

全国から、本分科会に所属する8施設、分科会以外の15施設、合計23施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。なお、本分科会の調査では、ベーチェット病患者749症例中302症例、即ち、専門医が診て40.3%に関節炎を併発することが判明した。

4) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態

①当科の関節炎合併ベーチェット病91例の患者背景、関節炎や治療実態について研究を行った。女性は71.4%、平均ベーチェット病発症年齢35歳、関節炎評価時年齢38歳。不全型は83.5%、特殊型は49.5%(腸管37.3%、神経12.1%、血管5.5%)。②HLA-B51は41.7%、HLA-A26は9.6%、RFは15.9%、ACPAは1.8%で陽性、4.4%が関節リウマチ合併と診断された。③罹患関節は64関節中、圧痛関節4.4か所、腫脹関節1.9か所で、部位は膝44%、足30.6%、手28%、肘24%、肩22.4%、手指MP16%、手指PIP14%、足趾4%、手指DIP2%(重複含む)。④腱付着部炎は無く、関節リウマチ合併と診断された4例中3例のみ画像評価で骨糜爛、1例で手指DIP関節骨硬化像がみられた。⑤治療はコルヒチン82.4%、NSAIDs39.6%、メトトレキサート53.8%、副腎皮質ステロイド25.3%(平均用量10mg/日)、TNF阻害剤はIFX25.3%、ADA11%に導入されていた。治療導入1年後の経過が追えた31例は、圧痛関節数3.7→1.1か所、腫脹関節数2.2→0.2か所と改善し、薬剤間の有意差は無いがTNF阻害剤導入例で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。

ベーチェット病の関節炎は関節リウマチと異なり大関節炎が多く、非破壊性で、治療は副腎皮質ステロイドよりコルヒチン・メトトレキサート・TNF阻害剤が使用される実態が明らかとなった。

D 考察

ベーチェット病は失明や腸管穿孔などの多彩かつ重篤な症状を呈し、約20,000人が指定難病の受給者である。今回の調査でも関節炎の併発は40%に認められ、女性が7割を占め、関節リウマチと異なり大関節で比較的多く、治療が比較的有効であることなどがわかってきた。ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎において、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究は世界的にも報告は

なく、新規かつ独創的である。本研究を通じて、ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎における 1) 診断基準の改訂、2) 予後予測因子の開発、3) バイオマーカーの開発、4) 疾患活動性指標と治療目標の開発、5) ゲノム解析による病態解明、6) 治験開発への応用、7) 難病プラットフォームへの参加が期待できる。

E. 結論

1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインについて、概論、および、7つの臨床クエッションに対して完成させた。2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成した。3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。4) 当科における91症例の関節炎併発ベーチェット病を調査し、女性が 7 割、診断時年齢は 38 歳、HLA-B51 陽性は 42%、大関節罹患が多く、治療はコルヒチン、メトレキサート、TNF 阻害薬が有効であった。今後は、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究を進展させ、難病プラットフォームへ参加する。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	70 件
原著論文による発表	1 件
それ以外(レビュー等)の発表	12 件

1. 論文発表

原著論文
なし

著書・総説

- 田中良哉. 膠原病・リウマチ疾患における抗サイトカイン療法～update～. 日本内科学会雑誌 (2019) 108, 393-400
- 上野正庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮崎佑介、河邊明男、田中良哉. 上大静脈症候群を呈した血管ベーチェット病の1例. 九州リウマチ (2018) 38:124-129

2. 学会発表

- 岳野 光洋, 廣畑 俊成, 菊地 弘敏, 桑名 正隆, 齋藤 和義, 田中 良哉, 永渕 裕子, 沢田 哲治, 東野 俊洋, 桐野 洋平, 吉見 竜介, 土橋 浩章, 山口 賢一, 金子 佳代子, 伊藤 秀一, 竹内 正樹, 石ヶ坪 良明, 水木 信久. ベーチェット病. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム). 京都. 平成 31 年 4 月 15-17 日
- 土橋 浩章, 田中 良哉, 河野 肇, 杉井章二, 岸本 暢将, Sue Cheng, Maria Paris, 岳野 光洋. 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対するApremilastの有効性:無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の日本人サブグループ解析結果(28週データ). 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(ワークショップ). 京都. 平成31年4月15-17日
- 宮川一平、中野和久、中山田真吾、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対するTNF阻害薬の有効性.第58回九州リウマチ学会. 長崎. 令和元年9月7-8日
- 宮川一平、中野和久、中山田真¹、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対する TNF 阻害薬の効果. 第 3 回日本ベーチェット病学

会. 横浜. 令和元年 11 月 23 日

5. ○上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、佐藤友梨恵、永安敦、田中良哉. 強直性脊椎炎(AS)に併発した腸管型ベーチェット病(BD)に対してインフリキシマブ増量が奏功した 1 例. 第 3 回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年 11 月 23 日
6. ○吉成紘子、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、山口絢子、河邊 男、宮崎佑介、井上嘉乃、大久保直紀、佐藤友梨恵、轟泰幸、宮田寛子、上野匡庸、永安敦、日下勝秀、田中良哉. 当科におけるベーチェット病の関節炎の特徴. 第3回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年11月23日
7. ○松永五月、中野和久、宮崎佑介、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、日下勝秀、田中良哉. 腸管ベーチェット病経過中に神経病変との鑑別を要したメトロニダゾール(MNZ)脳症の一例.第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日
8. ○有富貴史、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、宮川一平、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 高熱が持続したTNFAIP3遺伝子変異を伴う乾癩性関節炎の一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日
9. ○小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、上野匡庸、田中良哉. 家族性地中海熱 (FMF)非典型例として治療中にベーチェット病を発症し、アダリムマブが奏功した一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日

2)海外

口頭発表	24 件
原著論文による発表	27 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

1.論文発表

原著論文

1. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al(24 人の 1 番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 94-10
2. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al(11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med*(2020) 382, 211-221
3. Jinnin M, Ohta A, Tanaka Y, et al(20 人の 16 番目). The first external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 387-392
4. ○ Miyagawa I, Nakano K, Tanaka Y, et al (11 人の 11 番目). Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* (2019) 22;21(1):151
5. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, (16 人の 1 番目) Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1320-1332.

6. Smolen JS, Pangan AL, Tanaka Y, et al(12人の5番目). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (2019) 393, 2303-2311
7. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (67人の55番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
8. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-8989
9. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al(12人の2番目). Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1305-1319

from the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting 第85回 米国リウマチ学会総会(ワークショップ). Atlanta, USA. 令和元年11月8-13日

G. 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
なし
 3. その他
なし
-

1. 著書・総説

なし

2. 学会発表

1. ○ Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 64 Weeks: Long-term Results