

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 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
研究協力者 氏名 土橋浩章 所属先 香川大学血液・免疫・呼吸器内科 准教授
研究協力者 氏名 東野俊洋 所属先 北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師

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、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、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。また、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。一方、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。さらに、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、難病プラットフォームへの登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を発展させる予定である。

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、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、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、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、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。患者の個人情報所属機

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

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。当科のベーチェット病 210 例のうち関節炎合併は 91 例 (43.3%)、罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 であった。部位は膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14%で、腱付着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。関節炎合併例では、非合併例を比較すると、眼病変・口腔内アフタ病変が有意に少なく、結節性紅斑が有意に多かった。関節炎合併例の特徴として HLA-B51 は 42%、HLA-A26 は 10%、リウマトイド因子は 16%、CCP 抗体は 2%で陽性であった。

治療は、コルヒチン 82%、メトトレキサート 54%、グルココルチコイド 25%(平均用量 10mg/日)、インフリキシマブ 25%、アダリムマブ 11%に導入されていた。治療導入後 1 年間の経過が追えた 31 例では、圧痛関節数 3.7→1.1、腫脹関節数 2.2→0.2 と改善し、薬剤間の有意差は無いが TNF 標的薬で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。以上より、ベーチェット病に伴う関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが小関節炎も少なくなく、治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 標的薬の順に使用されていた。

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

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。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、メトトレキサート、TNF 阻害薬が有効であった。今後は、難病プラットフォームへの登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を発展させる予定である。

K. 研究発表

1) 国内

口頭発表	28 件
原著論文による発表	8 件

それ以外(レビュー等)の発表 29 件

1. 論文発表

原著論文

1. ○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、田中良哉. 家族生地中海熱(FMF)非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110

著書・総説

- 1 ○東野俊洋. ベーチェット病の関節病変. 日本臨床(印刷中)
2. ○田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
3. ○田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150

2. 学会発表

- 1 ○田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第117回日本内科学会総会・講演会(シンポジウム). 東京. 令和2年8月7-9日

2) 海外

口頭発表	50 件
原著論文による発表	103 件
それ以外(レビュー等)の発表	23 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. Zhang M, Iwata S, Tanaka Y, et al(12 人の 12 番目). Methionine commits cells to differentiate into plasmablasts through epigenetic regulation of BTB and CNC homolog 2 by the methyltransferase enhancer of zeste homolog 2. *Arthritis Rheumatol* (2020) 72, 1143-1153
5. Johnson SR, Brinks R, Tanaka Y, et al(64 人の 55 番目). Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 1333-1339
6. Cohen SB, Tanaka Y, et al(11 人の 5 番目). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase 3 clinical programme. *Ann Rheum Dis* (2021) 80, 304-311
7. Tanaka Y, et al(13 人の 1 番目). Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Active Rheumatoid

Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73, 587–595

8. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al (20 人の 3 番目). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase 3 randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* (in press)
9. Aringer M, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria Item Performance. *Ann Rheum Dis* (in press)
10. Miyazaki Y, Tanaka Y, et al (7 人の 7 番目). Efficacy and safety of tofacitinib vs. baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis* (in press)

著書・総説

1. Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. A wide perspective of targeted therapies for precision medicine in autoimmune diseases. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* (2020) 5, 447–453
2. Nash P, Kerschbaumer A Tanaka Y, et al (29 人の 25 番目). Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* (2021) 80: 71–87

3. Schett G, Tanaka Y, Isaacs J. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol* (2021) 17: 135–144

学会発表

6. ○ Tanaka Y. Basic and Clinical of Rheumatology. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR アジアパシフィックリウマチ学会(教育講演) WEB 開催 令和 2 年 10 月 24–29 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