

「日本におけるベーチェット病の表現型の変遷に寄与する  
臨床的クラスターの割合の変化」

○桐野洋平、副島裕太郎、（横浜市大 幹細胞免疫制御内科学）、岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院 アレルギー膠原病内科）、黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）、竹内正樹、水木信久（横浜市大 眼科）

研究要旨 我々は、ベーチェット病が重症度の異なる複数の臨床的亜群から構成されており、その結果、疾患のヘテロさが生じるという仮説を立てた。2つのベーチェット病患者レジストリのデータを用いて、階層的クラスター分析をおこなったところ、「皮膚粘膜」「皮膚粘膜+関節」「腸管」「眼」「神経」という5つの独立した臨床的亜群に分類することができ、その構成割合は時系列で変化していた。

A. 研究目的

ベーチェット病（Behçet's disease: BD）は発作性の眼・粘膜皮膚症状に加えてさまざまな症状を引き起こす、原因不明の全身性炎症性疾患である。2018年に更新されたヨーロッパリウマチ学会の治療・管理の推奨ではベーチェット症候群（Behçet's syndrome: BS）という単語を採用しつつ、「BSには多様性があり、年齢・性別・病型・臓器障害の重篤度に応じて、個別化した治療をおこなうべきである」ということを強調している。とくに眼・血管・神経・腸管病変は、強力な治療が必要になることが多い予後不良な病態であり、これらの発症を予測できれば、BDの個別化医療を進める大きな一歩になる。

重篤な病型と精巣上体炎は若い男性に多く、陰部潰瘍は若い女性に多い。また小児者では腸管病変が多いことは報告されている。腸管病変は本邦を含む極東アジアで多く、対して血管病変は地中海沿岸の諸国で多い。これらのことから、年齢・性別や遺伝学的・地域的

差異がBDの表現型に相互に関連していることを示唆している。しかし移民が少なく遺伝学的には均一な集団であるはずの本邦BD患者でも、「腸管型の増加、および眼病変とヒト白血球抗原（Human leukocyte antigen: HLA）-B\*51陽性率の低下」という経時的な臨床像の変遷があり、同様の傾向は韓国でもみられる。

「臨床的表現型の差異に遺伝学的背景があり、予後や治療効果に影響を及ぼす」という仮説については、たとえば関節リウマチ患者で、「抗CCP抗体」という自己抗体が陽性の患者では陰性の患者と比して「shared epitope (SE)」というHLA-DRにおける特定のアミノ酸配列をもつ症例が多いこと、SEと抗CCP抗体がともに陽性の患者では関節破壊がより進行しやすいが、「アバタセプト」というT細胞調節に関わる薬剤の効果が高いことは知られている。同様にBD患者も予後の違いと関連した、いくつかの臨床的亜群

に分類することができるかもしれないと考える。

BD 患者に亜群分類についてはいくつか報告がある。有名なトルコからの報告は、BD 患者 273 例で臨床症状を変数として「因子分析」という手法を用いて、「口腔内潰瘍・陰部潰瘍・結節性紅斑様皮疹」「ぶどう膜炎」「毛嚢炎様皮疹・関節症状」「表在静脈血栓症・深部静脈血栓症」という 4 亜群に分類している。この 4 亜群のうち「毛嚢炎様皮疹・関節症状」については別の報告で「腱付着部炎を伴い、血管病変が少ない (“acne-arthritis-enthesitis cluster” と称している)」こと、家族性発症が多いことも報告しており、遺伝学的な違いがこの亜群形成に関連していることを示唆する。また血管病変については、多重対応分析を用いて「深部静脈血栓症・脳静脈洞血栓・肺動脈病変は一連のものだが末梢動脈病変は独立している」とする報告がある。

これらの研究から、BD 患者を臨床症状や患者背景という比較的簡便に得られる情報をもとにして、重症度の異なる臨床的亜群に分類できる可能性がある。ただ最初の Tunc らの研究は患者数が少ないという理由で神経・腸管病変については解析されておらず、疫学の違いがある本邦 BD 患者で、この亜群分類をそのまま適用することは難しいと考えた。

## B. 研究方法

前項のような背景を踏まえ、筆者らは本邦の 2 つの BD 患者レジストリにおいて、クラスター分析という手法を用いて、臨床的亜群分類を試みた。

まず Discovery cohort として横浜市立大学とその関連施設 (YCU レジストリ) の BD 患者

657 例 (1999 年-2018 年) を対象に、BD の臨床症状 (口内炎・皮膚病変・眼病変・陰部潰瘍・関節炎・腸管病変・血管病変・神経病変) を変数として、ユークリッド平方距離を利用した Ward 法による階層的クラスター分析をおこなった。結果 5 つの亜群 (Cluster 1-5) に分類でき、その臨床像・患者背景・治療内容について比較した (図 1・表 1)。(倫理面への配慮)

本研究課題は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

Cluster 1 と Cluster 3 は皮膚粘膜病変が主体の亜群で、女性が多い。Cluster 1 は関節炎も伴い、いわゆる “acne-arthritis-enthesitis cluster” に当たる亜群と考えた。Cluster 5 は「男性かつ神経病変」で BD の重症型として以前から知られている亜群である。Cluster 2 は腸管・血管病変が主体で、眼病変は少ない。HLA-B\*51 陽性率も 33% と低い (他の亜群はだいたい 5 割)。国際的に用いられる International Study Group (ISG) 基準・International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet’s Disease (ITR-ICBD) 基準をみたす症例も少ない。以上からいわゆる典型的な BD とは異なる遺伝型・表現型を持つ亜群と我々は考えている。Cluster 4 は全症例で眼病変がみられるが、皮膚粘膜病変が他の亜群より少ない。生物学的製剤 (ほとんどは TNF 阻害薬 (Tumor Necrosis Factor inhibitors: TNFi) である) の投与率が高い・BD 診断から投与までの期間が短いことから、「重篤な眼病変に対して早期に TNFi が導入され、結果的にほかの BD 症状が出現しなかった」亜群と考察している。

治療に関しては、Cluster 2 と Cluster 5 で

ステロイド・免疫抑制薬による治療が多い。生物学的製剤は Cluster 4 でもっとも使用されており、前述の理由によると推察する。重症度の指標として入院歴を調べており、これは Cluster 2 と Cluster 5 で多く、それぞれ腸管・神経病変を反映していると考えられる。失明に関しては Cluster 4 と Cluster 5 で多かったが、そのほとんどは 1999 年以前に BD と診断された症例であった。最近の TNFi を含む高度な治療が、視力予後の改善に寄与していると考えられる。次に Validation cohort として厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare: MHLW）の特定疾患データベースにおける新規診断 BD 患者 6754 例で同様の解析をおこなった。詳細は割愛するが 7 つのクラスター（Cluster A-G）が同定され、基本的には YCU レジストリの亜群分類と対応がみられた（図 1）。

最後に YCU レジストリにおいて、BD 患者における亜群の構成割合を BD 診断年代ごとに比較した（図 2）。いわゆる「典型的な BD」（Cluster 1, 3, 5）では経時的に割合が減少しているが、Cluster 2 と Cluster 4 では増加がみられた。Cluster 2 については本邦を含む東アジアでの腸管病変の増加を反映していると考えられる。Cluster 4 については前述の理由でその割合が増えていると考えられるが、BD 全体を占める眼病変の割合は経時的に減少している（1999 年以前診断例 65.8%→2010 年以降診断例：51.6%）。D 考察

今後、本邦における BD 患者の疾患活動性の現状と、最適な評価指標の開発が必要である。レジストリ研究が開始されれば、さらなる症例数増加と、長期的観察により、予後と直結する活動性指標と T2T の開発が期待できる。

本研究は BD をいくつかの亜群に分類できるという考えを強く支持するものである。とくに我々は腸管病変をメインとする亜群を“intestinal variant”として、HLA-B\*51 陽性率の低さからその遺伝学的背景の違いが示唆されることも合わせて、典型的な BD の臨床像を示すほかの亜群と区別して捉える必要があると考えられる。この“intestinal variant”は免疫抑制薬や手術といった intensive な治療が必要になることも多く、経時的に BD 全体での割合も増加しているため、我々の日常診療で治療に悩むことも多い。しかし ISG・ITR-ICBD 基準を満たす症例が少ないこと、どのような症例を「腸管 BD」と診断するかということについての地域間での専門家の意見の違いもあり、この亜群に対する国際的な診療・研究のまとまったデータは少ない。我々としては、本邦をはじめとする東アジアから、この分野の診断・治療についての知見をより発信していく必要があると考えられる。たとえば病理所見で腸管 BD をほかの炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease: IBD）を鑑別できるかということに関する知見もそのひとつであろう。そしてひとくちに腸管 BD といっても、その臨床像は症例ごとにより異なり非典型例も多い。また現段階では「腸管 BD」として診断・治療されている可能性のある病態として、A20 ハプロ不全症をはじめとした monogenic IBD や、トリソミー 8 陽性の骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes; MDS）に代表される血液悪性腫瘍で起こる「腸管 BD 様の消化管病変」も含まれると考えられる。前者であれば遺伝性疾患としてとらえる必要、後者では難治性であった場合の治療オプション

(アザチジンや造血幹細胞移植など)に関わるため、本来であれば区別する必要がある病態であろう。このような heterogenous な「腸管 BD」の診断・治療を進めるためには、詳細な臨床像の把握と蓄積、そして背景因子の同定に基づく「腸管 BD の亜群分類」が必要になるだろう。ゲノムレベルでいえば、細かい表現型に基づいたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies; GWAS) は一案であるし、最近報告された VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) 症候群のように、ある種の体細胞変異やエピジェネティックな変化が、ある特定の表現型と関連している可能性もある (染色体異常という点でいえばトリソミー8 もそのひとつといえる)。

腸管病変を引き合いに出して論じたが、「細かい表現型を (時間的な経過を含めて) 把握・集積」し、「その組合せに対応した背景因子を同定」するという考えは、BD のすべての臓器症状を検討するうえで必要になってくる。たとえば皮膚病変であれば「結節性紅斑様皮疹」「毛嚢炎様皮疹」「表在性静脈血栓症」というようにいくつもの表現型をとらうが、毛嚢炎様皮疹であれば関節炎・腱附着部炎と、表在性静脈血栓症であれば血管病変との関連が示唆されるなど、皮膚病変の種類がほかの病変との関連、しいては患者の予後に関わってくる可能性がある。

また YCU レジストリの Cluster 4 から示唆された、治療と表現型の関連 (IFX 早期投与がほかの BD 症状を抑制している可能性) も、興味深い事項である。眼病変のために投与したアザチオプリンが結果的に血管病変の発症を抑制した可能性があるという報告

もあり、必要な患者に先制的な治療や検査をおこなうことで、特殊型に代表される重篤臓器病変の発症を抑制することができる、いわゆる”precision medicine”につながるものであると考える。

おわりに

BD における”precision medicine”実践のためには、長期経過を含めた詳細な臨床情報の集

積し、同時にその患者検体を用いて遺伝素因・バイオマーカーなどについても検索し、BD のいわゆる「予後不良因子」を見つけ出すことが必要になってくる。この目的を達成するため、現在我々は本邦における全国規模の多施設前向き BD レジストリ構築を進めている。

#### E. 結論

今回の調査により BD が亜型を形成していることが判明した。

#### F. 研究発表研究発表

##### 1) 国内

口頭発表 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 3 件

##### 1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

なし

##### 2. 学会発表

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 平原理紗, 飯塚友紀, 小林幸司, 吉見竜介, 浅見由希子, 須田昭子, 大久保忠信, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明. [本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する:厚生労働省および横浜市大学レジストリによる観察研](#)

2) 海外

口頭発表 0 件  
原著論文による発表 1 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. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Tishigatsubo Y, Mizuki N. et al. [Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan.](#) Arthritis Res Ther, 2021: 23(1) 49

著書・総説

なし

2.学会発表

なし

表 1

横浜市大レジストリ (n=657)	Cluster 1 (n=164)	Cluster 2 (n=140)	Cluster 3 (n=140)	Cluster 4 (n=146)	Cluster 5 (n=67)	P	
クラスター分析に使用した変数							
口腔内潰瘍, n (%)	653 (99.4)	164 (100.0)	138 (98.6)	140 (100.0)	144 (98.6)	67 (100.0)	0.265
皮膚病変, n (%)	585 (89.0)	164 (100.0)	130 (92.9)	140 (100.0)	93 (63.7)	58 (86.6)	<0.001
眼病変, n (%)	392 (59.7)	78 (47.6)	<b>48 (34.3)</b>	76 (54.3)	146 (100.0)	44 (65.7)	<0.001
陰部潰瘍, n (%)	474 (72.1)	164 (100.0)	105 (75.0)	140 (100.0)	21 (14.4)	44 (65.7)	<0.001
関節炎, n (%)	346 (52.7)	164 (100.0)	94 (67.1)	0 (0.0)	57 (39.0)	31 (46.3)	<0.001
精巣上体炎, n (%)	15/285 (5.3)	3/40 (7.5)	2/60 (3.3)	2/50 (4.0)	4/100 (4.0)	4/35 (11.4)	0.406
腸管病変, n (%)	113 (17.2)	0 (0.0)	<b>106 (75.7)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.4)	<0.001
血管病変, n (%)	55 (8.4)	0 (0.0)	54 (38.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	<0.001
神経病変, n (%)	67 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (98.5)	<0.001
患者背景・臨床像							
性別: 女性/男性, n (%)	372/285 (56.6/43.4)	124/40 (75.6/24.4)	80/60 (57.1/42.9)	90/50 (64.3/35.7)	46/100 (31.5/68.5)	32/35 (47.8/52.2)	<0.001
診断時年齢 (mean±SD)	36.58±12.29	37.37±12.25	35.41±13.41	33.59±10.25	40.48±12.84	34.79±10.43	<0.001
観察期間 (mean±SD)	13.72±11.79	16.33±12.07	13.72±12.52	13.27±12.53	10.16±9.44	16.08±10.70	<0.001
針反応, n (%)	74/170 (43.5)	27/66 (40.9)	7/23 (31.8)	21/34 (61.8)	13/32 (40.6)	6/16 (37.5)	0.174
HLA-B51, n (%)	214/449 (47.7)	58/114 (50.9)	<b>29/88 (33.0)</b>	49/94 (52.1)	49/98 (50.0)	29/55 (52.7)	0.047
ISG基準, n (%)	583 (88.7)	164 (100.0)	<b>107 (76.4)</b>	140 (100.0)	113 (77.4)	59 (88.1)	<0.001
ITR-ICBD基準, n (%)	645 (98.2)	164 (100.0)	<b>128 (91.4)</b>	140 (100.0)	146 (100.0)	67 (100.0)	<0.001
入院歴, n (%)	239/522 (45.8)	35/115 (30.4)	<b>69/97 (71.1)</b>	43/128 (33.6)	49/125 (39.2)	43/57 (75.4)	<0.001
失明, n (%)	98/582 (16.8)	10/141 (7.1)	8/124 (6.5)	22/133 (16.5)	34/123 (27.6)	24/61 (39.3)	<0.001
死亡, n (%)	3/520 (0.6)	0/114 (0.0)	2/96 (2.1)	1/128 (0.8)	0/125 (0.0)	0/57 (0.0)	0.230
治療							
コルヒチン, n (%)	375/522 (71.8)	73/115 (63.5)	77/97 (79.4)	83/128 (64.8)	96/125 (76.8)	46/57 (80.7)	0.009
ステロイド<GC>, n (%)	236/522 (45.2)	40/115 (34.8)	<b>65/97 (67.0)</b>	44/128 (34.4)	42/125 (33.6)	45/57 (78.9)	<0.001
GC最大投与量(PSL換算) (mg/日, mean±SD)	11.75±17.76	5.64±11.15	<b>18.98±19.77</b>	6.81±12.71	8.16±14.24	31.81±23.64	<0.001
ステロイドパルス療法, n (%)	36/522 (6.9)	2/115 (1.7)	<b>9/97 (9.3)</b>	2/128 (1.6)	4/125 (3.2)	19/57 (33.3)	<0.001
免疫抑制薬, n (%)	203/522 (38.9)	17/115 (14.8)	<b>71/97 (73.2)</b>	30/128 (23.4)	47/125 (37.6)	38/57 (66.7)	<0.001
生物学的製剤, n (%)	95 (14.5)	9 (5.5)	<b>23 (16.4)</b>	15 (10.7)	34 (23.3)	14 (20.9)	<0.001
BD診断から生物学的製剤投与までの期間 (years, mean±SD)	6.22±8.52	4.86±6.90	7.47±10.95	10.07±10.20	2.96±4.46	8.54±8.42	0.043

図 1

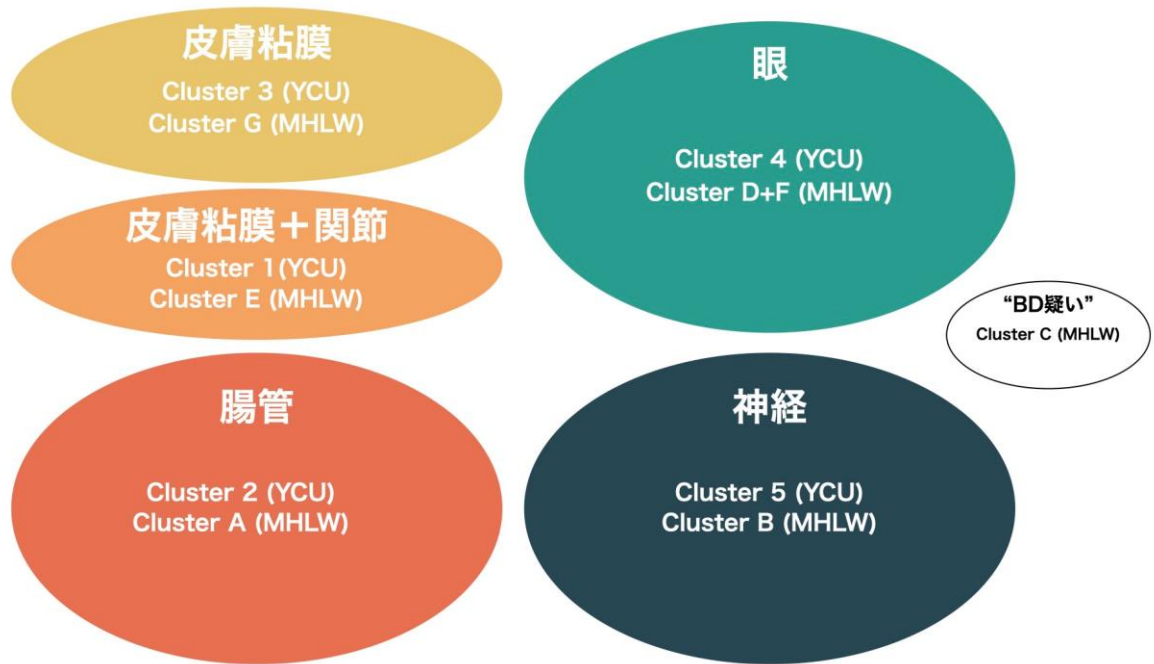


図 2

