

慢性進行型神経ベーチェット病寛解後のメトトレキサート減量・中止に関する検討

菊地弘敏（帝京大内科）、廣畑俊成（帝京大内科、信原病院リウマチ科）、  
沢田哲治（東京医大リウマチ膠原病内科）、河内泉（新潟大 脳研脳神経内科）

研究要旨

これまで厚生労働省ベーチェット病研究班では、神経ベーチェット病の多施設共同臨床調査を行い、急性型神経ベーチェット病（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）の特徴を明らかにした。さらに、CPNBの治療には関節リウマチ（RA）のアンカードラッグであるメトトレキサート（MTX）が有用であり、MTX 効果不十分の場合にはインフリキシマブ（IFX）が有効であることも示した。

一方、RA では近年 MTX を含めた免疫抑制療法中に発症するリンパ増殖性疾患（LPD）が危惧されている。もともと RA では一般人口に比して約 2～6 倍悪性リンパ腫の標準化罹患比や相対危険度が高い。わが国の研究では RA 患者の悪性リンパ腫の危険因子として、高齢、MTX 使用、タクロリムス使用が抽出されている。しかし、このようなリスクに対して、寛解後の RA でも MTX の減量および中止に関する方針は明らかにされていない。

我々は、MTX で寛解維持中の CPNB に LPD を合併し、MTX や IFX の投与を中止せざる負えなかった 3 例を経験した。MTX による LPD の発生には RA 自身がリスクになっていると考えられてきたが、ベーチェット病でも LPD が起こり得ることがわかった。今回 MTX を中止した 3 症例のその後の解析などから、MTX の中止の可能性について検討し、中止の目安について考察する。

A. 研究目的

メトトレキサート（MTX）で寛解維持中の慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）にリンパ増殖性疾患（LPD）を合併し、MTX とインフリキシマブ（IFX）の投与を中止せざる負えなかった症例を経験した。MTX や IFX で寛解後の CPNB に対する治療薬の減量・中止の可能性について検討した。

B. 研究方法

LPD を発症し MTX や IFX を中止した CPNB3 症例の臨床経過の検討した（図）。

C. 研究結果

長期間臨床症状と脳脊髄液（CSF）IL-6 が低値で安定していた症例では MTX や IFX を中止後も 1 年間再燃を認めなかった（表）。

D. 考察

MTX の合併症リスクも踏まえて、CPNB の寛解基準の検討が必要である。そのためには症状の変化（HDS-R, Barthel Index）、CSF IL-6 値、脳 MRI 所見（脳幹部萎縮）、寛解維持期間の基準を設定する必要がある。

E. 結論

AMED レジストリー研究の中で、CPNB に対して MTX や IFX を減量・中止した症例

を集積し、寛解後の MTX や IFX の使用方法（減量・中止に関する治療方針）を立案（ガイドライン改訂に向けて）していく。

## O. 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

1. **菊地弘敏** Behçet 病ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 を踏まえー 脳神経内科 93 (5) 624-631 2020
- 2 **菊地弘敏**. 神経ベーチェット病の新知見 臨床免疫・アレルギー科 74 (4) 373-380 2020
- 3 **菊地弘敏**.【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet 病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト 臨床皮膚科 74 (5) 103-107 2020

### 2. 学会発表

なし

### 2) 海外

口頭発表 0 件  
原著論文による発表 5 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 Hirohata S, **Kikuchi H**. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. ACR open rheumatology 3(1) 42-49 2021
- 2 Tomizuka T, **Kikuchi H**, Asako K, Tsukui D, Kimura Y, Kikuchi Y, Sasajima Y, Kono H. Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases.

Modern Rheumatology Case Reports, 2021;5:123-129.

- 3 Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Ota Y. Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan. J Infect Chemother. 2020 Sep;26(9):941-945.
- 4 Hirohata S, **Kikuchi H**, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Ishigatsubo Y. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med. 2020 Jun;59(19):2359-2367.
- 5 Tsutsui H, **Kikuchi H**, Oguchi H, Nomura K, Ohkubo T. Identification of Physical and Psychosocial Problems Based on Symptoms in Patients With Behçet's Disease. Rheumatol Int. 2020;40:81-89.

著書・総説

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2 実用新案登録

なし

### 3 その他

なし



**[CASE 1]**

A 47-year-old male patient: This patient developed CPNBD when he was 28 years old. He began treatment with MTX at 32 years of age, and IFX was added at the 35 years of age. Since then, there has been no aggravation of his symptoms. At 45 years of age, he developed a refractory cutaneous ulcer in his right lower extremity that was diagnosed as MTX-LPD, based on skin biopsy results. After discontinuation of MTX and IFX administration, the ulcer was completely cured.

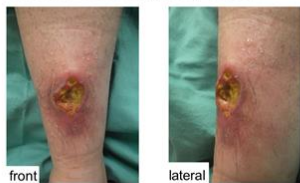


Figure 1. Findings of the right lower extremity skin: A 3.5-cm nodule with hard elasticity was confirmed in the right lower extremity. It was an ulcer with necrotic tissues in the center, and the ulcer mound with hard elasticity was observed. Around the nodule, a net-like erythema was confirmed, with a soybean-sized red nodule with hard elasticity on the lower side.

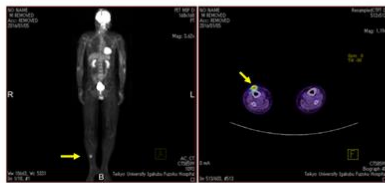


Figure 2. PET-CT findings: Localized abnormal accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) was confirmed on the front right lower extremity.

PET-CT: positron emission tomography-computed tomography

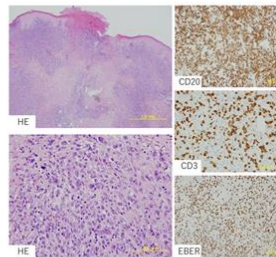


Figure 3. Skin biopsy findings: Erosion was confirmed in a part of the epidermis, but no atypia was apparent. From the dermis immediately beneath the epidermis to the subcutaneous adipose tissues, irregularly-shaped large atypical cells increased diffusely. In immunostaining, the atypical cells were CD20(+), CD3(-), CD5(-), and EBER-ISH(+). It was histologically diagnosed as EBER-positive B-cell lymphoproliferative disease (LPD).

HE: Hematoxylin and Eosin staining, CD: cluster of differentiation, EBER-ISH: Epstein-Barr encoding region-in site hybridization analyses

**[CASE 2]**

A 43-year-old male patient: This patient developed CPNBD when he was 28 years old. He began to receive MTX at 28 years of age. Since he developed fever and multiple cervical adenopathy at 42 years of age, he was diagnosed as having MTX-LPD, based on the results of lymph node biopsy. After discontinuation of MTX, and initiation of PSL administration (30 mg/day), the adenopathy improved immediately.

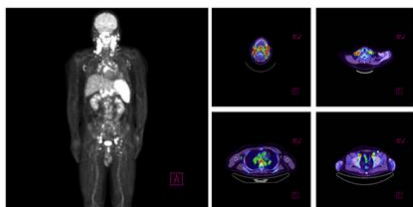


Figure 4. PET-CT findings: Multiple abnormal accumulation of FDG was confirmed in the lymph nodes from the craniocervical region to the supraclavicular fossa, axilla, mediastinum, abdominal paraaortic field, iliac artery field in and out of bilateral iliac arteries, and both inguinal regions.

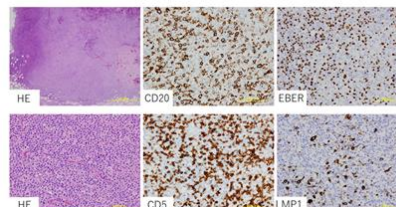
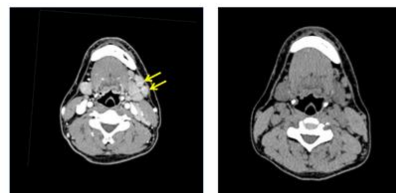


Figure 5. Right cervical lymph node biopsy findings: Atypical cells increased diffusely, and immunostaining suggested that the atypical cells were CD20(+), CD3(-), CD5(-), EBER-ISH(+), and LMP1(+). Thus, it was diagnosed as EBV-positive LPD.

HE: Hematoxylin and Eosin staining, CD: cluster of differentiation, EBER: Epstein-Barr encoding region, LMP1: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1.

**[CASE 3]**

A 43-year-old male patient: The patient developed CPNBD when he was 31 years old. He began treatment with MTX at 31 years of age, and IFX was added in the same year. Since then, there has been no aggravation of his symptoms. At 43 years of age, MTX-LPD was suspected due to multiple cervical adenopathy and increase of soluble interleukin (IL)-2 receptor (sIL-2R) and thymidine kinase (TK), and thus MTX and IFX administration was discontinued. Immediately after discontinuation, the adenopathy and the levels of sIL-2R and TK were improved.



At the onset 3 months after discontinuation of MTX

Figure 6. Comparison of cervical CT findings: At the onset (enhanced CT), multiple enlarged lymph nodes (24 × 17 mm size at maximum) were confirmed in the left dominant bilateral submandibular regions and the upper/intermediate/internal deep cervical region. Lymph node enlargement was eliminated 3 months after discontinuation of MTX administration (nonenhanced CT).

**(表) MTX-LPDを合併したCPNBD3例**

症例	性別	CPNBD 診断時 (歳)	MTX-LPD 診断時 (歳)	MTX			IFX	CSF IL-6 (pg/mL)			MTX 中止後 症状の 変化
				投与量 (mg/週)	投与期間 (年)	総投与量 (g)		投与	治療前	治療中止 直前	
1	男	31	45	20	11	14	+	131.2	12.9	5.1	なし
2	男	28	43	15	15	12.2	-	22.2	3.5	2.8	なし
3	男	31	43	17.5	12	11.3	+	193	26.3	16.2	なし