

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

ベーチェット病の関節・腸管病変活動性の検討

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授（関節分科会 会長）
研究協力者 東野俊洋 北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師
研究分担者 土橋浩章 香川大学血液・免疫・呼吸器内科 准教授
研究協力者 岸本暢将 杏林大学腎臓・リウマチ内科 准教授
研究分担者 永渕裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ内科 講師
研究分担者 桐野洋平 横浜市立大学病態免疫制御内科学 講師
研究代表者 岳野光洋 日本医科大学リウマチ膠原病内科 准教授
研究協力者 花見健太郎 産業医科大学医学部第1内科学講座 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。また、腸管病変は予後を規定する重要な臓器障害である。よって、臨床的諸問題を検討するために、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、早急に関節炎の実態を把握するために、本分科会として関節炎症状を有し、関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例を対象とした実態調査、および、当科の関節炎合併ベーチェット病 103 症例と、関節炎非合併ベーチェット病 127 症例の臨床的特徴を比較検討を行った。さらに、難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対して、新規ホスホジエステラーゼ 4 アプレミラストの安全性と有効性を検討した。これらの調査では、ベーチェット病患者の約 40%に関節炎を併発し、女性が 7 割、診断時年齢は 36-38 歳、大関節罹患が多く、関節破壊の頻度は少なく、メトレキサート、TNF 阻害薬などの治療が奏功するが再燃しやすいことなどが示された。また、新規薬剤であるアプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下しないことが示唆された。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、1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態、2) 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。

一方、腸管病変は予後を規定する重要な臓器障害である。TNF 阻害薬の導入により機能的予後は著明に改善したが、今回、3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対して、新規ホスホジエステラーゼ 4 アプレミラストの安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

レジストリの基礎成績を構築するために、東野班員を中心に班会議の施設におけるレトロスペクティブ調査を纏めた。関節炎症状を有し、関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例が対象となった。

2) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003)によってベーチェット病と診断された、当科の関節炎合併ベーチェット病 103 症例と、関節炎非合併ベーチェット病 127 症例の臨床的特徴を比較検討した。

3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性と安全性

2019 年 9 月以降に当科でアプレミラストを開始した難治性口腔潰瘍を伴うベーチェット病 19 例を対象にした。

(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

1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

調査を行った対象 151 例の男女比は 1:1.5、平均初発年齢 36.2 歳、関節炎発症年齢 37.0 歳、HLA-B51 は 58.9%、HLA-A26 は 24.7%で陽性、98.0%が皮膚症状を伴い、CCP 抗体は 2/72 で陽性であった。障害部位は、膝と足関節が最も多く、約半数の症例に認められ、手、肘、肩、近位指節関節の順であったが、脊椎には認めなかった。11 例に関節裂隙狭小化を認めたが、関節破壊は認められず、1 例は CCP 抗体陽性であった。関節炎症状出現時には、48.7%は無治療で、26.9%がコルヒチン、23.1%が副腎皮質ステロイドを服用していた。関節炎発症後、38.4%はコルヒチン、25.6%は副腎皮質ステロイドを開始された。改善率はいずれも約 80%であったが、副腎皮質ステロイドの方で効果発現が早く、プレドニゾン換算 11mg/D 以上では全例が改善した。一方、12 カ月間の経過観察により、関節炎の再燃率については、コルヒチンは副腎皮質ステロイドやメトトレキサートよりも少ないことが示唆された。

2) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

関節炎非合併 127 例と比較し関節炎合併例 103 例では、有意に眼病変・口腔内アフタ病変が少なく、結節性紅斑が多かった。また、女性、腸管型が多い傾向を認めた。関節炎合併 103 症例の特徴として HLA-B51 は 37.7%、HLA-A26 は 30.5%、リウマトイド因子は 14.0%、CCP 抗体は 1.5%で陽性であった。4 症例が関節リウマチ合併と診断。罹患関節は 64 関節中、圧

痛関節 4.4 か所、腫脹関節 1.7 か所で、部位は膝 28.2%、足 20.4%、手 24.3%、肘 17.5%、肩 17.5%、手指 MP11.7%、手指 PIP10.7%、手指 DIP2.9%であり、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併と診断された 4 例中 3 例のみレントゲンで骨びらんを認めた。治療はコルヒチン 79.6%、NSAIDs36.9%、メトトレキサート 50.5%、副腎皮質ステロイド 28.2%(平均用量 PSL 換算 6.19mg/日)、インフリキシマブ 26.2%、アダリムマブ 14.6%に導入されていた。治療導入 1 年後の経過が追えた 54 例のうち、23 症例に TNF 阻害療法が選択されたが、治療薬間で効果に差は認めず、圧痛関節数 3.5→0.7、腫脹関節数 1.3→0.1 といずれも改善を認めた。

3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性と安全性

難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病の 19 症例は、平均年齢 47.5 歳、罹病期間 180.5 カ月、腸管/血管型ベーチェット病:11 例 (腸管/血管: 10/2 例, TNF 阻害薬 /メトトレキサート/大量副腎皮質ステロイド: 7/3/4 例) であった。全症例における 24 週の継続率は 75%であった。中止に至った有害事象は、下痢 3 例、皮疹 3 例、頭痛 1 例であり、7 例中 5 例が開始後 14 日以内に中止された。アプレミラスト導入後半年の口内炎数は腸管/血管型ベーチェット病: 1.75→0、非特殊型ベーチェット病: 1.5→0.25、BDCAF score は 2.875→0.125、2.0→0.5 と両群とも治療後に有意に改善した(Mann-Whitney U test; P<0.05)。

D 考察

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として診断においても重要な症候であるが、頻度、臨床的特徴、疾患活動性との関連、重症度、画像所見、治療などについては確立した

知見は得られていない。分科会の成績では 98%に皮膚症候を伴うとの興味深い結果も得られ、関節炎を有する患者がどのような臨床的特徴を有するかを調査する必要がある。また、当科の成績では、ベーチェット病 (不全型、臓器型を含む) に伴う関節炎の頻度は 40.8% (93/228) と決して少なくなく、日常生活動作との関連性を調査する必要がある。さらに、関節炎合併例と非合併例ではベーチェット病の皮膚粘膜病変や特殊型の合併率が異なった。また、ベーチェット病の関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが比較的高頻度で小関節炎もあるが、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。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事が多い事が明らかになった。また、アプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下せず、開始後 2 週間の短期有害事象に留意することで安全にかつ有効に開始できる可能性が示唆された。

以上より、ベーチェット病に伴う関節炎の頻度、臨床的特徴、疾患活動性との関連、重症度、画像所見、治療などのクリニカルクエスチョンに、関節画像所見の変化、治療反応性なども加えて、分科会レベルでプロスペクティブな調査を開始する。一方、ベーチェット病に伴う関節炎の疾患活動性の評価、重症度分類の検討については、本分科会、本班、協力登録施設の協力を得て、ベーチェット病に伴う関節炎レジストリ登録を開始し、全国規模のレジストリのデータを基に解析、設定する予定である。

E. 結論

ベーチェット病に伴う関節炎の実態が明らかになり、大関節が比較的多く、関節破壊の頻度は少なく、治療が奏功するが再燃しやすいこと

などが示された。また、新規薬剤であるアプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下しないことが示唆された。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 1 件
原著論文による発表 0 件
それ以外（レビュー等）の発表 1 件

1. 論文発表

原著論文
なし

著書・総説

1. 田中良哉. ベーチェット病治療における生物学的製剤: 現況と将来展望. 日本臨床 79: 904-911, 2021

2. 学会発表

1. 藤田悠哉、宮川一平、花見健太郎、岩田慈、宮崎佑介、福興俊介、園本格士朗、河邊明男、大久保直紀、中山田真吾、田中良哉. 難治性腸管/血管型ベーチェット病 (BD) に対するアプレミラストの安全性と有効性. 第 63 回九州リウマチ学会 (主題). 令和 3 年 3 月 12-13 日, 久留米

2) 海外

口頭発表 0 件
原著論文による発表 3 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. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. Mod Rheumatol (2021, Online ahead of print)

2. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S,

Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mod Rheumatol (2021, Online ahead of print)

3. Onaka T, Nakano K, Uemoto Y, Miyakawa N, Otsuka Y, Ogura-Kato A, Iwai F, Tanaka Y, Yonezawa A. Allogeneic stem cell transplantation for trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome or myelodysplastic / myeloproliferative disease with refractory Behçet's disease, case report and the review of literature. Mod Rheumatol Case Reports (2021, Online ahead of print)

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

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし