

## I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

研究代表者 岳野光洋 日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科

ベーチェット病（BD）は炎症発作を繰り返す全身性炎症性疾患で、その病像も多様なため、眼科、皮膚科、膠原病内科、消化器内科などの各科連携による診療が必要である。本研究班は各診療科医により構成され、これまでに診断基準を確立し、治療の指針を提示してきたほか、さまざまな臨床研究、基礎研究において学術的成果を上げてきた。2020年に完成したBD診療ガイドライン2020を作成した。その内容の一部は英文を含めた学会機関誌で発表あるいは発表準備中である。また、患者を含めた国民にもホームページや講演会などを通じて普及されつつある。

一方、ガイドライン作成過程において、①推奨治療のエビデンスの欠如、②疾患活動性、重症度評価に関する指針が不十分である。③日本発の妊娠、移行期医療のデータがほとんどない。④コルヒチンなど主要治療薬に保険適応外のものがあるなどの課題も明らかになった。こうした課題を打開すべく、国内のリアルタイムに近い多数例についての質の高い情報を集積するため、令和2年度に採択されたAMED研究（研究代表者 横浜市大眼科 水木信久）が主体となり構築する難病プラットフォームを基盤にした全国規模のBDのレジストリとの本格的な連携を開始した。ガイドライン運用上問題となる疾患活動性、重症度評価に関する指針を腸管型で確立した。また、2019年にベーチェット病の難治性口腔内アフタ性潰瘍に保険適用になったPDE4阻害薬、アプレミラストについて、国際共同第三相無作為比較臨床試験の日本人サブ解析、68週間の長期成績などを報告するとともに、実臨床下での使用成績、免疫病態の是正効果を検討するとともに、既報のアプレミラスト使用例のメタ解析を行い、その有効性、安全性を検証し、口腔潰瘍以外の病変に対する効果も確認した。

これらの研究成果や国民の関心が高いCOVID-19感染症に関する問題については、適宜、研究班ホームページやweb上の患者交流会を通じて情報を提供していく。

### A. 研究目的

当 2008 年より取り組んできた診療ガイドラインを、2020 年に「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」として完成した。本研究では、今年度はベーチェット病（B 病）診療医、患者含めた一般国民にこれを普及し、英文論文として海外に発信することを

目的とする。

また、ガイドライン作成過程において、治療推奨に関するエビデンスの欠如、非典型例の診断、疾患活動性、重症度評価方法、主要治療薬であるコルヒチンが保険適応外などの諸課題も出きた。そこで、本研究では AMED 研究（研究代表者 横浜市大眼科 水

木信久)と連携して、難病プラットフォームを基盤にした全国規模のB病のレジストリを構築し、課題解決に取り組む。

また、B病研究班ホームページ、オンラインでの患者交流会などを通じて、研究成果や関心事の高いCOVID19感染症に関する情報を提供する。

## B. 研究方法

### 1. B病診療ガイドライン2020の普及

講演会、学術集会での発表、各病変分科会(眼病変、皮膚粘膜病変、神経病変、血管病変、腸管病変)で英文化を進める。また、運用上支障となる可能性がある治療薬の公知申請を検討する。

### 2. 全国規模のレジストリの構築

AMED研究「ベーチェット病の病態解明および治療法開発を目的とした全国レジストリの構築」(研究代表者 水木信久)と連携し、難病プラットフォームを基盤にしたB病患者レジストリを構築する。

### 3. 疾患活動性、重症度評価の確立

各病変別分科会(眼病変、皮膚粘膜病変、神経病変、血管病変、腸管病変)別に治療指針の決定に役立つ疾患活動性指標の確立を目指した。詳細の手法は各分科会に委ねられたが、国際的に提唱された既存の指標や類縁疾患の指標を中心に検討された。また、同様にして、指定難病の認定に関わる重症度評価についても検討した。

### 4. 研究分担者の独自の研究

研究分担者が自施設患者を対象とし、研究成果を上げた。COVID-19感染症に関しては、関連情報をまとめ、逐次報告した。

### 5. 患者への情報提供・交流

研究班ホームページ、インターネットを

利用したインターネット診療相談、オンライン交流会により患者と双方向性の情報交換を行った。

## C. 研究結果

### 1. B病診療ガイドライン2020の普及

今年度はCOVID19感染症蔓延のため、国内外の講演会、学術集会などがほとんど中止となったが、2021年からはオンラインでの学会開催、講演会が活発となり、各分野で一定の報告を行ってきた。一方、皮膚粘膜病変、神経病変、腸管病変の各分科会よりガイドラインを英文化し、報告したのをはじめ、眼病変、血管病変についてはその準備を進めている。

ガイドラインの運用上問題となっている保険適応外の治療薬の中で、B病の多くの症状に対して第一選択となるコルヒチンについては販売元の高田製薬とともに公知申請の準備を進めている。

実際にガイドラインが診療にいかされているかを後方視的に検証するため、quality indicatorを開発する予定である。ガイドラインに沿った診療の実践度を検討するだけでなく、作成したガイドライン自体に運用上の問題についても検討していく。

### 2. 全国規模のレジストリの構築

難病プラットフォームを基盤にしたB病患者レジストリの構築を目指し、令和2年度に採択されたAMED研究「ベーチェット病の病態解明および治療法開発を目的とした全国レジストリの構築」(研究代表者 横浜市大 水木信久)と連携して、その準備を進めている。令和3年4月に中央倫理審査も承認された。本研究班としても7月にキッ

クオフミーティングを行い、横浜市大を中心に 100 例を越す症例の登録が始まっている。

また、先行研究として「臨床所見に基づくベーチェット病の亜群分類およびゲノムワイド亜型解析によるエビデンス創出と全国的レジストリ構築」(研究代表者:横浜市大桐野洋平)の多施設共同研究により、国際的な疾患活動性指標である Behçet's disease current activity form (BDCAF)の検証や、血清サイトカインのネットワーク解析が行われている。

### 3. 疾患活動性、重症度評価の確立

#### 1) 全般的指標

国際的に使われている疾患活動性 BDCAF について、横浜市大を中心とした 299 例のコホートで検証した。横断的解析において、BDCAF $2.2\pm 1.9$  であり、平均 2 個強の症状が残存していることが明らかになった。主なものは口腔潰瘍(51.6%)、関節痛(41.8%)であった。また、患者自身の評価を反映する Face scale は  $3.5\pm 1.6$  (7 点満点)で、自覚的にも疾患活動性の残存が明らかになった。この結果は、横浜市大と共同研究機関で同様であった。BDCAF3 点以上、患者および医師の Face scale が高い症例では重症病変を発症する確率が高い傾向を認め、医師の客観評価と患者自覚評価に若干の乖離があることが示唆された。

#### 2) 眼病変

重症度の指標には 1 回の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を用いることとした。また、疾患活動性に

は BOS24 の半年間の累計値である眼活動性スコア (BOS24-6M) を用いることが有用であると考えられた。これらはレジストリの調査項目としており、多施設共同研究による評価を検討していく。

#### 3) 皮膚粘膜症状

口腔内アフタ、外陰部潰瘍、毛囊炎様皮疹/ざ瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹あるいは血栓性静脈炎の病変ごとに過去 4 週間の個数と大きさにより、各 10 点満点に疼痛 10 点を加えた 50 点満点のスコア化し、その点数に基づき、ほぼ寛解 0-1、軽症 2-10、中等症 11-24、重症 25-39、最重症 40-50 からなる重症度分類を提唱した。

#### 4) 腸管病変

腹痛、腹部圧痛、消化管出血 3 項目、ならびに CRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案を作成した。また重症例の中に手術適応症例と非適応症例が混在していることより、本重症度分類に絶対手術適応および相対手術適応を併記することとした

#### 5) 血管病変

現在用いられる血管炎症候群の疾患活動性評価法である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Vasculitis damage index (VDI)などの適応は困難であり、ベーチェット病の特徴にあった評価基準の策定が必要と考えられた。

#### 6) 神経病変

神経病変の活動性指標としての血清 IL-6 の役割を検討するとともに、新たなリサーチクエッションを提案した。

①慢性進行型神経ベーチェット病のアルゴリズムで MTX/IFX の無効例に対する抗 IL-6R 抗体や JAK 阻害薬の効果を検

討する。

②急性型神経ベーチェット病にTNF阻害薬が有効かどうか（発作そのものに対する効果と発作予防効果）を検討する。

③ベーチェット病診断基準における中枢神経病変の鑑別診断の見直しをおこなう。

#### 7) 関節分科会

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を行った。急性期発作にステロイド短期投与が有効であった。また、一定の割合で裂隙の狭小化や関節変形を伴うことが確認され、関節病変の進行を抑制するために、メトトレキサートをはじめとしたDMARD 治療の重要性が示唆された。また、産業医科大学の検討では、B 病患者 230 例中約 40%にあたる 103 例に関節炎合併が見られた。診断時年齢は 36-38 歳で女性が 7 割を占め、大関節罹患が多く、関節破壊の頻度は少なかったが、メトトレキサート、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。

#### 4. その他の個別研究

1) 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討（帝京大 菊池）

ベーチェット病（BD）の長期的な臨床経過（1989 年から 2020 年に当院を受診した BD 患者 155 人を対象）を後方視的に解析し、口腔内潰瘍（OU）は BD の諸症状のうち最も早期から出現し、全ての症状が寛解となる完全寛解を阻害する最も重要な要因が OU であることも明らかとなった。

2) 実臨床におけるアプレミラストの有効性とメタ解析（横浜市大 桐野、日本医大 岳野、産業医大 た）

治実臨床でアプレミラストを新規導入した 14 例を対象とした前向き観察研究で、その結果再発性口腔内アフタに対する有効性は治験通り再現され、他症状に有効である可能性も示唆された。また、治験では許容されなかったコルヒチン併用時の忍容性も確認された。

さらに、既報のアプレミラスト使用患者の臨床成績をメタ解析し、口腔潰瘍以外に、陰部潰瘍、皮膚病変、関節症状などに有効性が示された。

3) B 病患者の臨床亜群（横浜市大 桐野、順天堂大 黒澤、日本医大 岳野他）

横浜市大コホート 700 例と 2003~14 年の特定疾患臨床調査個人票約 7000 例を解析し、日本人 B 病患者が 5 つの異なる臨床的特徴をもつクラスターに分かれることを見出した。これらの 5 群は HLA-B\*51 陽性率、治療状況、予後にも相違が見られ、各クラスターの予後予測に基づく precision medicine の確立が課題になると思われる。

4) 難病法施行前後の B 病患者数の推移（順天堂大黒澤）

2015 年の難病法施行前後の B 病患者数の推移について検討するため、2013 年度と 2019 年度の年齢分布を衛生行政報告例で確認し、2012、2015、2017 年度の臨床調査個人票データにおける重症度(Stage)分布を比較した。B 病新規受給者における 4 主症状の有病比率を 2012 年と 2015 年で比較すると、皮膚症状で大きく低下し、眼症状で上昇していた。外陰部潰瘍は男性では変わらず、女性ではやや減少傾向であった。この変化は、認定基準が重症度 Stage II 以上になったため、受給者に対する眼症状陽性率

が増加したためと思われる。難病法施行後に限れば、2015年度以後で比較すると、眼病変の有病率は更新患者、新規患者に差異はなかった。難病法施行に伴う認定基準の変更により、指定難病データベースから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリを含め、ベッチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要と考える。

#### 5.患者への情報提供・交流

(帝京大・廣畑、日本医大 岳野、横浜市大 水木、桐野、竹内)

2008年より開設した研究班ホームページを横浜市大から日本医大に移設し (<https://www.nms-behcet.jp/>)、これまで同様にB病に関する情報を提供している。今年度は研究班メンバー、診療医リストなどを更新し、新たに研究業績なども加えることとした。また、web上の個別相談も継続している。

また、メーカー主催のB病患者会には、研究班組織としてではなく、研究班員が個人として、質疑応答への対応など側面的に協力した。

#### D 考察

「B病診療ガイドライン2020」の普及に関しては、COVID-19感染症の蔓延で思いがけない状況になったが、英文化については、残りの眼病変、血管病変も含めて進めていき、対外的な評価を受ける必要がある。また、ガイドライン作成過程で明らかになった治療推奨に関するエビデンスの欠如、非典型例の診断、疾患活動性、重症度評価方法、主要治療薬であるコルヒチンが保険適

応外などの課題があった。これらに関しては、今後、難病プラットフォームを基盤にしたBD患者レジストリの構築を進める中で、Clinical Questionとして取り上げ、検討していく予定である。

その中でも疾患活動性指標の確立は重要課題であり、ガイドラインに準拠した治療を普及させる意味でも重要である。また、今後、これに沿ったガイドラインの実践度を測る指標として、Quality Indicator (QI)の開発も予定している。同様に重症度評価方法の確立も指定難病制度をより公平に活用していく上では検討が必要である。

2015年の難病法施行後、特定疾患から指定難病に移行し、B病においては診断基準充足に加えて、重症度分類Stage II以上を満たすことが要件となった。これまで申請時に使用されていた臨床調査個人票のデータは貴重な疫学の情報源であったが、認定基準の変更により、Stage Iに留まる軽症例の実態の把握が困難になった。この点についてもレジストリの充実により、解決すべき問題と考えられる。

患者交流に関しては「B病友の会」の理解と協力もあり。今後もweb中心に全国配信による交流を検討している。

#### E. 結論

「B病診療ガイドライン2020」の普及を進めつつ、次のステップとして、AMED研究と連携した難病プラットフォームを基盤にしたB病患者レジストリの構築を目指し、エビデンスの欠如、疾患活動性、重症度評価などの課題に取り組んでいる。

研究成果やCOVID-19関連情報をホームページやオンライン交流会を通じて、患者

を含む国民に還元していく。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 3件  
原著論文による発表 0件  
それ以外（レビュー等）の発表 8件

### 1. 論文発表

原著論文 0件

著書・総説 8件

1. 岳野光洋 ベーチェット病. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023 (常深祐一郎、鶴田大輔編)、メディカルレビュー社 p54-55, 2022 3.31
2. 岳野光洋 ベーチェット病. 内科学 (矢崎義雄、小室一成編) 朝倉書店 pIII 410-414, 2022 3.31
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2021-2022 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
4. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
5. 岳野光洋. ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド (藤尾圭志編)、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021.04.21
6. 岳野光洋. 血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):884-889, 2021
7. 石ヶ坪良明、安倍清美、岳野光洋、竹内正樹、水木信久. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. ベーチェット病-基

礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):925-930, 2021

8. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021

### 2. 学会発表

1. イーブニングセミナー5. 「ベーチェット病の免疫病態と治療」 岳野光洋 第62回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 教育講演「ベーチェット病の病態の理解と治療 -ベーチェット病診療ガイドライン 2020 より-」 岳野光洋. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14, 国内, 口頭
3. ランチョンセミナー「ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ」 岳野光洋、第4回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27 国内、口頭

### 2) 海外

口頭発表 4件  
原著論文による発表 9件  
それ以外（レビュー等）の発表 1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. Online ahead of print.

2. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis *Mod Rheumatol*. Online ahead of print.
3. 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, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 32:413-421, 2022
4. Uchiyama S, Takanashi S, Takeno M, Gono T, Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M. Should we reconsider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an ageing society? *Mod Rheumatol*. 32:323-329, 2022
5. Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*. 61:1133-1140, 2022
6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 39 Suppl 132:80-87, 2021
7. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 31:856-861, 2021
8. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *M Mod Rheumatol*. 31:214-218., 2021
9. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the

phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 23:49, 2021

著書・総説

1. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jan 1;34(1):4-9

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. *EULAR Congress 2021*, 6
2. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. *EULAR Congress 2021*, 6
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome:

Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. *ACR 2021*, 11

4. Takeno M. Molecular Genetics & Therapeutic Applications in Behçet's Disease. Session: Recent Perspectives on Vasculitis-Related Diseases from Japan. 2021 ACR/ARHP (virtual), 2021.11

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