

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

研究協力者 岸本暢将 杏林大学腎臓・リウマチ内科 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、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。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、当科の関節炎合併および非合併ベーチェット病 247 症例の臨床的特徴を比較検討し、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、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、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、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進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、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。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項目を作成した。また、

関節炎の実態を把握するために、東野らを中心に、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を発表してきた。本年度は、当科の関節炎合併ベーチェット病症例と、関節炎非合併ベーチェット病症例の臨床的特徴を比較検討した。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 阻害薬であるア

プレミラストの安全性と有効性を検討した。

## B. 研究方法

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003)にて診断した当科関節炎合併ベーチェット病 111 症例の臨床的特徴を関節炎非合併ベーチェット病 136 症例の臨床的特徴をレトロスペクティブに比較した。また、2019年9月以降に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 例を対象にホスホジエステラーゼ 4 阻害薬アプレミラストの安全性と有効性を検討し、患者背景や治療実態をレトロスペクティブに検討した。

(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

全 247 例中、関節炎合併は 111 例(44.9%)。関節炎合併例は、非合併例と比べて眼病変が少なく(22.5% vs 41.9%,  $p=0.001$ )、女性が多く(70.3% vs 57.4%,  $p=0.036$ )、結節性紅斑を伴う症例が多かった 44.1% vs 30.2%,  $p=0.023$ )。また、当科では腸管型ベーチェット病が多かった (40.5% vs 26.4%,  $p=0.019$ )。検査成績については、関節炎合併例と非合併例各検査では、HLA-B51 陽性率は 36.5 vs. 47.5%、HLA-A26 陽性率は 22.5 vs. 32.5%、RF 陽性率は 15.3 vs. 12.6%、CRP(mg/dl)平均値は 1.72 vs. 1.26 で各群に

差は無かった。関節炎合併ベーチェット病の罹患関節は 64 関節中、圧痛関節数 3.2、腫脹関節数 1.2、大関節 55.1%、少関節 47.7% であった。平均 HAQ-DI は 0.76 で、項目では歩行(0.90)、進展(1.19)、活動(1.05)が高値であった。治療はコルヒチン 76.6%、MTX47.7%、TNF 阻害薬 40.5%、グルココルチコイド 26.1%であり、1年間観察した 79 例では、圧痛関節数 3.2→0.5、腫脹関節数 1.4→0.1 と著明に改善した。

一方、難治性口腔潰瘍を伴うベーチェット病 19 例は、平均年齢 47.5 歳、罹病期間 180.5 カ月、腸管型ベーチェット病 11 例、血管型ベーチェット病 2 例で、7 例が TNF 阻害薬、3 例がメトトレキサート、4 例が大量グルココルチコイドで治療された。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、腸管型/血管型ベーチェット病で 1.75→0、非特殊型ベーチェット病で 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

関節炎合併ベーチェット病では、性差、眼病変や特殊型の合併率に特徴を認めた。罹患関節は大関節炎が多く、日常生活動作に強い障害を来していた。治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 阻害薬が多く使用された。一方、新規ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬アプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性特殊型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。

今後検討すべきクリニカルクエスションとしては、①関節炎を有する患者の臨床的特徴、②関節炎と日常生活動作などの PRO (patient-reported outcome)との関連性、③関節炎の構造的損傷、④関節炎の治療反応性、再燃、再燃時の治療方針などが挙げられる。これらのクリニカルクエスションに対しては、分科会レベルでプロスペクティブな調査を計画すると共に、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に関する全国規模のレジストリ登録を開始、充実させる。特に、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、レジストリのデータ蓄積が必須であり、これらを基に解析、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。しかし、大関節が障害されるために、歩行障害など日常生活動作が著しく制限されることが明らかになった。今後、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットホームのためのレジストリの登録数を増やし、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進展させる予定である。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 3 件  
 原著論文による発表 1 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. 著書・総説
- 1.

## 2. 学会発表

1. 平原 理紗、桐野 洋平、竹内 正樹、飯塚 友紀、副島 裕太郎、田中 良哉、土橋 浩章、川上 民裕、大宮 直木、平岡 佐規子、岳野 光洋、水木 信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和 4 年 11 月 5 日
2. 花見 健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、宮崎 佑介、井上 嘉乃、轟 泰幸、宮田 寛子、田中宏明、田中 良哉. 関節炎合併ベーチェット病 (BD) の臨床的特徴 ～当科ベーチェット病 247 症例の検討～. 第 50 回日本臨床免疫学会. 東京. 令和 4 年 10 月 13-15 日
3. 花見 健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、宮崎 佑介、井上 嘉乃、轟 泰幸、宮田 寛子、田中宏明、田中 良哉. 当科関節炎合併ベーチェット病 103 症例における臨床的特徴の報告. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 令和 4 年 4 月 25-27 日

## 2) 海外

口頭発表 1 件  
 原著論文による発表 3 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 (2022) 32(6):1146-1152
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 (2022) 32(2):413-421

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 (2022) 6, 273-277

#### 著書・総説

1.

#### 2. 学会発表

1.

#### 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