

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

血管型ガイドラインの妥当性の検証と疾患活動性指標作成に向けて

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）  
菊地弘敏（帝京大 内科）  
永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内）  
研究協力者：石橋宏之（愛知医科大学 血管外科教授）  
荻野 均（東京医科大学 心臓血管外科主任教授）  
前田英明（日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科准教授）

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。動静脈病変ともに免疫抑制療法による炎症制御がその治療の主体であるが、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立していないため、治療強度など治療の詳細な指針は未だ示されていない。

ベーチェット病診療ガイドライン 2020 作成時も、本邦のデータが乏しく、システマチックレビューの多くがトルコなどの国外の文献であったため、日本での実用性について検証する必要がある。そこで、本研究では血管病変に対する主治療薬の使用実態を調査することを第一の目的とした。さらに、開始、増量時および手術、血管内治療施行時の臨床情報に関する項目から治療介入・治療変更に直結した項目を抽出し、担当医が判断する疾患活動性、重症度を演繹することとした。これらの検討が可能になるように、難病プラットフォームベーチェット病レジストリを再検討した。

#### A. 研究目的

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。トルコをはじめとした他のBD多発地帯と比べると、本邦における頻度は少なく、病像の人種差も指摘されていることから、診療に関する外国の知見の適応に関しては慎重であるべきである。先に作成したベーチェット病診療ガイドライン 2020 にも記載されているよう、動静脈病変ともに免疫抑制療法による炎症制御がその治療の主体である。しかし、ガイドライン作成時に資料としたシステマチックレビューの多くがトルコなどの国外の文

献であったため、人種間の臨床像の相違が指摘されているベーチェット病においては、日本人患者に適切であるか検証する必要がある。また、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立していないため、主要薬であるグルココルチコイド、従来型免疫抑制療法、TNF 阻害薬の使いわけや各薬剤の用量設定などはケースバイケースで対応されている。また、緊急を除き、血管病変に対する待機的手術についてもその適応は明確でない。本研究ではベーチェット病診療ガイドライン 2020 の血管病変に関する実用性を検討するとともに重症度分類

あるいは疾患活動性指標を作成することを最終目的とし、その調査項目を確認することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 分科会メンバーにより、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立を目的とし、難病プラットフォームベッチェット病レジストリで検証すべき項目を検討した。

### 2. レジストリの調査項目の再検討

上記 CQ に一定の回答が出るように、レジストリの調査項目を再検討した。

## C. 研究結果

### 1. 難病プラットフォームベッチェット病レジストリで検証すべき項目

ベッチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された血管病変の主要治療薬であるグルココルチコイド（ステロイド）、免疫抑制薬および TNF 阻害薬の適応を検証するため、開始または増量時の状態を病変ごとに後方視的に解析する（表 1）。

外科手術および血管内治療についても病変別に同様の解析を行う（表 2）

### 2. レジストリの調査項目の再検討

上記検討をもとに以下をベッチェット病レジストリ研究における血管病変の重点検討項目を抽出した。

- ・ 主要評価項目：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、血管内治療の選択

- ・ 副次評価項目：治療成績（特に手術の短期、長期的成績、局所および異所再発）

- ・ 調査項目

- ①病変およびその部位

- ②治療選択：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、

血管内治療（手術療法・血管内治療時の併用薬物治療含む）

## ③治療後の経過

表1 ガイドラインに治療適応の検証①(内科的治療)

内科的治療(併存他病変でなく、血管病変に対する治療に限定)

Q1 血管病変に対して免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)を開始、増量

1-1 深部静脈血栓症に対して

急性炎症が強い場合、抗凝固療法と免疫抑制療法(ステロイドおよび免疫抑制薬)を併用する。

1-2 動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。

1-3 肺動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。

Q2 血管病変に対して生物学的製剤を開始

2-1 深部静脈血栓症に対して

抗凝固療法および従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例、再発を繰り返す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

2-2 動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

2-3 肺動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

表2 ガイドラインに治療適応の検証②(外科的治療・血管内治療)

Q3. 血管病変に対して緊急手術・血管内治療

3-1 大動脈病変に対して

破裂や急速瘤径拡大のある場合に検討する。

3-2 末梢動脈病変の場合

破裂や急速瘤径拡大、重症下肢虚血の場合に検討する。

Q4 血管病変に対して待機的手術・血管内治療

4-1 大動脈病変に対して

破裂リスクのある場合に検討する。

4-2 末梢動脈病変の場合

破裂や重症下肢虚血リスクがある場合に検討する。

Q5 血管病変に対して手術より血管内治療が優先

解剖的適応のある場合に、術者・施設の経験に応じて検討する。

## D 考察

日本における血管病変の頻度は少なく、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 作成時も、本邦のデータが乏しく、システムチックレビューの多くがトルコなどの国外の文献であった。一部、深部静脈血栓症に対する抗凝固薬の使用など、EULAR の推奨と異なる面もあったが、他病変ほど、日本の独自性は高くない。この点については、今後、レジストリ研究で確認していく必要がある。

ベーチェット病の血管病変に特化した疾患活動性あるいは重症度分類は、国外を合わせても確立したものはない。しかしながら、OMERACT に代表されるように、治験の薬効評価にも使用できるような疾患活動性指標を作成する世界的な動向はある。これらの動向も注視していきたい。

現時点で、全体として 300 例以上集積されたが、血管病変においては十分な症例数に至っていない。しかし、その実態を解析することは非常に重要であるので、今後、今回の検討項目を中心に解析を進める予定である。

また、血管手術、血管内治療については、JCVSD などのデータベースの使用についても検討する。

## E. 結論

今回、抽出した項目につき、レジストリ研究で検討を予定する。

## F 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 4 件  
原著論文による発表 0 件  
それ以外（レビュー等）の発表 5 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

### 著書・総説

1. 岳野光洋 : 免疫病・アレルギー性疾患・膠原

病 year note 2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F-43-59, F87-90、2022.3.4

2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2022-2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4

3. 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

4. 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

5. 岳野光洋 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 (岳野光洋編)、日本医事新報社 p48-53, 2023.2.25

### 2. 学会発表

1. 岳野光洋.ベーチェット病の病型分類 (教育講演) 第 121 回日本皮膚科学会総会、2022/6/4

2. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解く—血管型を中心に—(招待講演イブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2

3. 岳野光洋. ベーチェット病に対するアプレミラスト治療-RLIEF 治験の解析結果から-(招待講演ランチョンセミナー),.第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5

4. 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 2022/11/5,

### 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. 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. 2022 Feb 28;32(2):413-421. doi: 10.1093/mr/roab008
2. 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). 2022 Mar 2;61(3):1133-1140. doi:10.1093/rheumatology/keab499.
3. 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 2022 Oct 15;32(6):1153-1162.doi: 10.1093/mr/roab098
4. 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)

5. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Takeno M. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023 Jan 20:road002. doi: 10.1093/mr/road002. Online ahead of print.PMID: 36658731

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