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。そこで、令和元年度より関節炎分科会を構成し、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。令和２年度は、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項目を作成し、全国合計 23 施設を登録した。令和 3,4 年度には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、非合併ベーチェット病 148 症例の臨床的特徴を比較検討した。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、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、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発展させる必要がある。

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２年度は、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項目を作成､ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストを作成､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。令和３年度には、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

実態調査を行なった。令和 4 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

1) ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットホームのためのレジストリの作成

ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットホームのためのレジストリの作成、全国研究者リストを作成については、分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した

2) 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、まずは、本分科会でベーチェット病に伴う関節炎の実態調査を行なった。さらに、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。

3) 関節炎を伴うベーチェット病の臨床的特徴の比較検討

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。

4) 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。患者の個人情報が所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) ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットホームのためのレジストリの作成

分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した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項目を作成した。ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を行なった。

2) 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

本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。当科のベーチェット病 210 例のうち関節炎合併は 91 例（43.3%）、罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 であった。部位は膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14%で、腱付着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。関節炎合

併例では、非合併例を比較すると、眼病変・口腔内アフタ病変が有意に少なく、結節性紅斑が有意に多かった。関節炎合併例の特徴として HLA-B51 は 42%、HLA-A26 は 10%、リウマトイド因子は 16%、CCP 抗体は 2%で陽性であった。

治療は、コルヒチン 82%、メトトレキサート 54%、グルココルチコイド 25%(平均用量 10mg/日)、インフリキシマブ 25%、アダリムマブ 11%に導入されていた。治療導入後 1 年間の経過が追えた 31 例では、圧痛関節数 3.7→1.1、腫脹関節数 2.2→0.2 と改善し、薬剤間の有意差は無いが TNF 標的薬で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。以上より、ベーチェット病に伴う関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが小関節炎も少なくなく、治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 標的薬の順に使用されていた。

関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例が対象となった調査においては、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、プレドニゾロン換算 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。

3)　関節炎を伴うベーチェット病の臨床的特徴の比較検討

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。

4) 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

ベーチェット病は失明や腸管穿孔などの多彩かつ重篤な症状を呈し、約 20,000 人が指定難病の受給者である。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。ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎において、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究は世界的にも報告はなく、新規かつ独創的である。本研究を通じて、ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎における 1) 診断基準の改訂、2) 予後予測因子の開発、3) バイオマーカーの開発、4) 疾患活動性指標と治療目標の開発、5) ゲノム解析による病態解明、6) 治験開発への応用、7)難病プラットフォームへの参加が期待できる。

今回の調査では関節炎の併発は 40%に認められ、女性が 7 割を占め、関節リウマチと異なり大関節で比較的多く、治療が比較的有効であることなどがわかってきた。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、腱付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かった。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。

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。

今後検討すべきクリニカルクエスチョンとしては、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ッションに対しては、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、設定する必要である。

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、大関節の障害が比較的多く、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発展させる必要がある。

F. 研究発表

1）国内

口頭発表　5 件
原著論文による発表　1 件
それ以外（レビュー等）の発表　3 件

1. 論文発表

原著論文

1. 小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 家族生地中海熱(FMF)非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110

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. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
3. 田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150

2. 学会発表

1. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第 117 回日本内科学会総会・講演会(シンポジウム). 東京. 令和 2 年 8 月 7-9 日
2. 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
3. 花見　健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、宮﨑 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
4. 花見　健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、 宮﨑 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
5. 藤田悠哉、宮川一平、花見健太郎、岩田慈、宮崎佑介、福與俊介、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　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 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. Tanaka Y. Basic and Clinical of Rheumatology. The 22ne Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR アジアパシフィックリウマチ学会（教育講演）WEB 開催 令和 2 年 10 月 24-29 日

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