

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

内視鏡活動度を加味した腸管ベーチェット病
重症度基準作成
(難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班との連携)

研究分担者	氏名	長沼誠	所属先	関西医科大学医学部
研究分担者	氏名	井上詠	所属先	慶應義塾大学医学部
研究分担者	氏名	長堀正和	所属先	東京医科歯科大学医学部
研究分担者	氏名	久松理一	所属先	杏林大学大学医学部
研究分担者	氏名	田中良哉	所属先	産業医科大学医学部
研究分担者	氏名	桐野洋平	所属先	横浜市立大学大学医学部
研究協力者	氏名	福井寿朗	所属先	関西医科大学医学部

研究要旨 本研究は久松班と岳野班の主任研究者・分担研究者において、本邦における腸管ベーチェット病に対する重症度を作成することを目的としている。令和3年度に腹痛、腹部圧痛、血便の臨床症状3項目、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。その後令和4年度には重症度の妥当性を評価するため、今年度は多施設共同研究により重症度別の治療法や予後、治療法による重症度の推移について検討をおこなった。現在各施設の倫理委員会承認が終了し、データを集積中である。中間解析を令和5年日本消化器病学会総会および第10回 Asian Organization for Inflammatory Bowel Disease の annual meeting にて公表予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病に関する研究班（岳野班）において、重症度基準を特殊型ベーチェット(BD)において作成することが求められている。本研究は久松班と岳野班のメンバーにおいて、本邦における腸管BDに対する重症度を作成することを目的とした

意見や内視鏡活動性を加味した重症度作成の提案がなされている。本年度は臨床症状、他覚的所見、CRP、内視鏡所見を元にした重症度原案を作成した。

作成にあたり久松班において、重症度作成に関するアンケート調査を行うとともに、客観性のある重症度を作成するために消化器内科、外科、内視鏡専門医から構成される腸管ベーチェット病重症度作成委員を久松班の分担研究者、研究協力者から選出し、作成作業をおこなった。

B. 研究方法

1 重症度の作成

令和2年度班会議においてベーチェット病の全身状態も反映した重症度を作成する方向の

2 重症度と治療選択、治療経過・推移との関係、予後（入院率・手術率など）

令和3年度に作成した重症度をもとに、当科患者の重症度を判定し、その妥当性・問題点について検討するため、多施設共同研究をおこなった。各施設の腸管ベーチェット病（BD）（疑い）患者を登録し、腹痛・圧痛・出血・CRP・潰瘍病変より重症度を評価し

（表）、判定された重症度と介入した治療内容の妥当性を検討した。

（倫理面への配慮）

研究開始にあたり、主研究施設である関西医科大学倫理審査委員会にて承認を得たのち、各施設の倫理委員会へ申請・承認を得て研究をおこなった。

C. 研究結果

1 重症度分類作成

1) 重症度作成に関するアンケート調査

重症度案について協議をおこない、複数の臨床症状と血清学的評価、内視鏡所見を加味した内容で作成をすることとしたが、重症度をスコアで評価する意見もあったため、久松班研究分担者、研究協力者に対してアンケートを行った。61%がスコアによる重症度の評価・重症度基準の作成、31%がスコアなしによる重症度作成が望ましいことが確認された。しかしながらスコア作成はスコアの重みづけの評価方法、妥当性の評価の困難さなどが課題として挙げられ、最終的にスコアによる評価を行わずに重症度の作成をおこなう方針となった。

1) 重症度分類作成委員による重症度案の作成

重症度分類原案を作成したのち、消化器内科、消化器外科、内視鏡専門医から構成される6名の作成委員、3名の評価委員により作成作業を経て、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。

以上の結果を令和3年度の報告書において公表した（表1）。

2 作成した重症度と治療選択・治療推移・予後との関係

全国22施設より参加表明が得られ、倫理委員会申請・患者登録・データ入力をおこなった。令和5年1月までに、66例の症例のデータを集積・解析をおこなった。中間報告を令和4年度岳野班班会議（令和4年11月日）久松班班会議（令和5年1月）にて中間報告として発表した。

1 重症度分布

治療介入前の重症度は重症42例、中等症19例、軽症4例、寛解1例であったが、治療により重症8例、中等症19例、軽症19例、寛解20例となっており、重症度の推移が治療により推移していることが観察された。また重症度判定において、介入前の77%、介入後の79%が内視鏡によりなされていた。

2 重症度別による治療法選択

重症例は中等症例に比して、入院する症例が多い傾向にあり、抗TNF α 抗体製剤・手術を要する症例が有意に多いことが示された。またステロイド使用例の割合は中等症・重症でほぼ同率であったが、軽症例で使用された症例はなかった。

D 考察

令和3年度の久松班に夜アンケート調査では各項目のスコアによる重症度分類作成が好ましいという意見が61%であったが、より簡

便で妥当性を評価しやすい重症度分類を作成する上で、スコア化はしないこととなった。また消化管出血の重症度の重み付けや潰瘍病変の定義などの取り決めが困難であったが、最終的に複数回の web 会議やメール審議を経て最終案を作成することができた。

また作成した重症度の妥当性の検討については、入院例・手術例・抗 TNF α 抗体製剤を要した症例が重症例で多く認められ、また軽症例ではステロイド。抗 TNF α 抗体製剤を使用した症例がないことより、作成された重症度は、2020 年ベーチェット病ガイドライン治療アルゴリズムに沿った形で治療選択がなされていることが確認された。令和 5 年度は症例を蓄積し、結果を公表予定である。

E. 結論

腸管ベーチェット病の重症度分類について、腹痛、腹部圧痛、消化管出血の 3 項目、および 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最終案を作成した。

また重症度分類は治療選択や予後と関連があることより、実臨床の重症度判定に有用である可能性が示唆された。

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 3 件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

1. 福井寿朗, 長沼誠 ステロイド治療 日本臨床 2022;80:439-443
2. 長沼誠 消化器 炎症性腸疾患 内科 2021;127:566-568
3. 長沼誠、福井寿朗 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 第 1 章ペー

レット病の臨床 8. 腸管病変 岳野光
洋編 日本医事新報 東京

2. 学会発表

1. 福井寿朗、長沼誠、久松理一他. 当院患者における腸管ベーチェット病重症度基準（案）を用いた重症度判定についての検討 第 109 回日本消化器病学会総会 長崎

2) 海外

口頭発表 2 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. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. J Gastroenterol 2022 ;57(4):246-266.
2. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, Takeno M, Ueno F, Matsumoto T, Mizuki N, Suzuki Y, Hisamatsu T. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol. 2020 Jul;55(7):679-700. doi: 10.1007/s00535-020-01690-y. Epub 2020 May 7.

3. Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;35(8):1340-1346. doi: 10.1111/jgh.14995.
 4. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. *J Gastroenterol* 2021; 56(12): 1062-1079
 5. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. *J Gastroenterol* 2021; 56(6): 489-526.
- disease. IBD Expert Meeting, Mar 30, 2022, Korea -Virtual
 2. Fukui T, Naganuma M, Hisamatsu T, et al. A Multi-Center Observational Study for Validation to Establish Novel Severity Criteria for Intestinal Behçet's Disease. (Interim Report). 11th Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn's and Colitis. Pusan
- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

著書・総説
特に無し

学会発表

1. Hisamatsu T. Real-world evidence of anti-TNFs in intestinal Behçet's

表1 腸管ベーチェット病重症度分類

	腹痛 ¹	圧痛 ¹	消化管出血 ¹	CRP(mg/dL)	潰瘍病変 ²
Grade 0	なし	なし		基準値以下	潰瘍なし（瘢痕病変のみも含む）
Grade 1	軽度 (日常生活に支障を感じない程度の軽い痛み)			基準値以上～1.0未満	1cm未満のアфта・潰瘍
Grade 2	中等度 (時に日常生活に支障を感じるほどの痛み)	圧痛あり・ 腹膜刺激徴候なし	顕性出血あり	1.0以上	1cm以上の境界明瞭な浅い潰瘍 (円形・類円形・不整潰瘍・地図状潰瘍など)
寛解	Grade 0の4項目全てを満たす				1 腸管ベーチェットの消化管病変に由来したのみ 2 潰瘍病変が複数存在する場合には最もGradeの高い病変で評価する (回盲部以外の病変を含む) 3 深掘れ潰瘍：辺縁が断崖状に切れ込んだ境界明瞭な深い潰瘍
軽症	Grade 1の1項目以上を満たすが、Grade 2以上の項目を含まない				
中等症	Grade 2の1項目以上を満たすが、重症の基準を含まない				
重症	以下1つ以上の臨床症状・他覚的所見・画像所見を満たす場合を重症とする				
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 強い腹痛¹（日常生活に制限が出る我慢のできない痛み） ・ 腹膜刺激徴候 ・ 血圧低下または輸血を要する消化管出血¹ ・ 深掘れ潰瘍³ ・ 腹腔内膿瘍 ・ 穿通・穿孔 				
	手術適応 <ul style="list-style-type: none"> ・ 絶対的手術適応：穿孔・線維化した高度狭窄・腹腔内膿瘍・大量出血 ・ 相対的手術適応：内科的治療に抵抗する難治例・瘻孔形成 				