

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

血管型ベーチェット病の疾患活動性指標の血管型ガイドラインの妥当性の検証

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。

本研究ではまず、類似した大型血管病変を呈する高安動脈炎の疾患活動性の指標、ANCA 関連血管に使用される BVASなどを参考に検討した。しかしながら、いずれも臓器病変分布の相違、静脈病変の評価が困難などの問題があり、まずは、本邦の血管型ベーチェット病を改めてレジストリで解析する方針とした。具体的に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。また、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。

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、従来型免疫抑制療薬、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. 血管炎症候群に用いられる疾患活動性

類似した大型血管病変を呈する高安動脈炎の疾患活動性の指標、ANCA 関連血管炎などに使用される BVAS を血管型ベーチェット病に流用できるか検討した。

2. ベーチェット病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ーチェット病レジストリで検証すべき項目を検討した。

3. 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. 血管炎症候群に用いられる疾患活動性

以下の高安動脈炎の疾患活動性指標について検討した。

- Kerrの基準 (NIH)
- Disease Extent Index Takayasu (DEI Tak)
- Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010)

いずれも新規発症の虚血症状が重要な活動性所見となるが、ベーチェット病への応用に関しては以下の問題点が指摘されやた、

- ① 動脈瘤形成が多く無症状例も少なくない。
- ② ベーチェット病で頻度の高い静脈病変に関する評価が十分できない。重症度はVBDに

③ 血液検査における炎症所見、血管外病変を加味する必要がある。

④ 動脈瘤の手術適応に関してはその形態に関する情報も必要である。

また、ANCA関連血管炎などに使用されるBVASに関しては、項目に示される病変分布などから、その応用は困難であると意見の一致をみた。

したがって、血管炎症候群の既存疾患からの流用は困難で、血管ベーチェット病独自の指標を開発する必要があると考えられ、今後、難病プラットフォームベーチェット病レジストリデータベースをもとに検討する方針とした。

2. 難病プラットフォームベーチェット病レジストリで検証すべき項目

ベー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)

3. 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ー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 α 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 α 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 α 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。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

ベーチェット病血管病変に関する診療ガイドラインの実用性の検証、ベーチェット病血管病変に特化した疾患活動性指標とこれに対応した治療指針を確立するために難病プラットフォームベーチェット病レジストリデータベースおよび他のデータソースを用いて検討する。

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 14 件

1. 論文発表

原著論文
なし

総説・著書

1. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2020-2021 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2020
3. 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
4. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセクション 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. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集〈Clinical Science〉免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61,
6. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
7. 岳野光洋. ベーチェット病における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 64(5):567-572, 2020
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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 ベーチェット病の免疫病態と治療 (イーブニングセミナー) 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. 岳野光洋. ベーチェット病の病態の理解と治療ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 より (教育講演) 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14
3. 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
4. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解くー血管型を中心にー(招待講演イーブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 2 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. Isobe M, Takeno M, et al; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome-Digest Version. Circ J. 2020 24;84(2):299-359.
2. 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. Online ahead of print.

著書・総説

なし

学会発表

1. 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
2. Takeno M. External Comments on Difficult to treat Behçet's disease-Cases Gastrointestinal Behçet. 19th International Congress on Behçet's disease. 2022/7/8

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