

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

神経ベーチェット病レジストリ研究と重症度基準の策定

廣畑俊成<sup>1,2</sup>、菊地弘敏<sup>2</sup>、沢田哲治<sup>3</sup>、河内泉<sup>4,5</sup>

信原病院リウマチ科<sup>1</sup>、帝京大学医学部内科<sup>2</sup>、  
東京医大 リウマチ膠原病内科<sup>3</sup>  
新潟大 総合医学教育センター<sup>4</sup>、新潟大 脳研 脳神経内科<sup>5</sup>“研究分担者”

研究要旨

ベーチェット病レジストリ研究のため神経病変の調査票の最終検討と修正を行った。またベーチェット病の神経病変についての **research question** として重症度分類基準の策定に取りかかった。重症度分類を行う上でのたたき台として、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。

A. 研究目的

ベーチェット病診療のレジストリ研究の基盤形成のため、神経病変についての調査項目の最終検討を行うとともに、**research question** として重症度分類基準の策定に取りかかる。

B. 研究方法

レジストリ研究のための調査票の項目について、神経分科会の委員の間でメールにて合議を行い、最終改定を行った。また、**research question** として神経ベーチェット病の重症度分類基準の策定に着手した。

具体的には、平成23年から平成25年の班研究で集積された神経ベーチェット病の症例をデータベースとして後ろ向き研究を計画した。重症度分類を行う上でのたたき台として、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。

(倫理面への配慮)

今回の研究に関してはまた患者の個人情報はいは全く扱わないので倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

調査票のなかで誤字や検査データや薬剤の量の記載の不備について修正を行った。血清 IL-6 が急性型および慢性進行型の症例で上昇していることから、神経病変の surrogate marker になる可能性を示した。

重症度分類基準の策定の叩き台として、ベーチェット病診療ガイドライン2020に記載されている神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムに従って、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の仮重症度分類基準をそれぞれGroup1A-5A, Group!c-3Cとして設定した（表1）

D 考察

今回の改定でレジストリの調査票は最終的に決定された。血清の IL-6 が慢性進行型や

急性型の神経ベーチェット病のみならず、眼病変、関節病変、腸管病変を含めてベーチェット病全般のサロゲートマーカーになる可能性があると考えられる。血清 IL-6 の検査が保険適応になったことから、ベーチェット病においても検討を重ねてゆくことが求められる。さらに、髄液 IL-6 についても今後保険適応を取るよう働きかけてゆくことが研究班に求められていると考えられる。

今回設定した仮重症度分類基準はあくまで治療内容に基づいて設定されたものであることから、実際にその妥当性について改定を加えてゆく必要がある。

平成23年から25年にかけての班会議で、班に属する諸施設より多数の症例が集積され、後ろ向きコホートが得られている。今後はこのコホートも用いて後ろ向きの解析を行い、今回設定した仮基準についての妥当性を評価してゆく必要がある。その際の評価項目としては、特に予後が重要で、急性型では1年後-数年後の発作の再発の有無、慢性進行型では1年後-数年後の症状の進行の有無、MRIでの脳幹の萎縮の進行の有無が重要である。

さらにレジストリを用いた前向き研究により重症度分類基準についての再評価を行ってゆくことが望まれる

## E. 結論

神経ベーチェット病のレジストリ研究のための調査票の改定が完成した。また、2020に収載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。さらに以前作成された後ろ向きコホートを用いた評価方法を設定した。

### 急性型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

- Group 1A ステロイド投与の必要ない髄膜炎で脳の局所兆候がない
- Group 2A 脳の局所兆候を伴うが、中等量までのステロイドに反応して改善
- Group 3A 脳の局所兆候を伴い、中等量以上のステロイドに反応して改善
- Group 4A 脳の局所兆候を伴い、改善のためステロイドパルス療法を要する
- Group 5A 脳の局所兆候を伴い、ステロイドパルス療法でも改善が乏しい

### 慢性進行型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

- Group 1C メトトレキサートのみで髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの
- Group 2C メトトレキサートとインフリキシマブの併用で髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの
- Group 3C メトトレキサートとインフリキシマブの併用でも髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできないもの

表1 神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

## F. 研究発表

- 1) 国内
  - 口頭発表 2件
  - 原著論文による発表 1件
  - それ以外（レビュー等）の発表 6件

### 1. 論文発表 原著論文

1. **Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Ishigatsubo Y.** Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med 2020; 59(19): 2359-2367. PMID:32611961

### 著書・総説

1. 廣畑俊成. 免疫性神経疾患 update IV.特論 神経 Behcet 病-ガイドラインをふまえて. 日本臨床 78(11): 1931-8, 2020

2. 廣畑俊成. ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理. 日本臨床 79(6):792-9, 2021.
3. 廣畑俊成: 2. 膠原病に伴う神経障害 脳神経内科診断ハンドブック、下畑享良編、中外医学社、東京、pp. 574-579, 2022
4. 廣畑俊成: [専門医のためのアレルギー学講座]-膠原病とアレルギー-2. 関節リウマチを除く膠原病の診断と治療。アレルギー 2022; 71(3): 168-180.
5. 廣畑俊成: VIII. 内科疾患や腫瘍に伴う神経免疫疾患 神経ベーチェット病/神経スウィート病. 日本臨床 2022; 80(Suppl. 5): 494-498.
6. 廣畑俊成: 1章 ベーチェット病の臨床 10. 神経病変 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、東京、pp. 54-61, 2023.

## 2. 学会発表

1. 廣畑俊成、菊地弘敏: 0-31-5 慢性進行型神経ベーチェット病における髄液 IL-6 上昇の機序の解析。第 63 回日本神経学会総会 (東京) .2022.5.21 臨床神経学 62:S230, 2022
2. 廣畑俊成、菊地弘敏: 023-1 慢性進行型神経ベーチェット病の中樞神経病変の病理組織学的特徴。第 37 回日本臨床リウマチ学会 (札幌) . P.217. 2022.10.30

## 2) 海外

口頭発表 0 件  
 原著論文による発表 3 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. Hirohata S, Kikuchi H, Ikeda M, Kyogoku M. Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia, Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl.132)(5):137-138.doi:10.55563/clinexprheumatol/p24org.
2. Hirohata S. Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci 2022; 434:120127. doi:10.1016/j.jns.2021.120127
3. Tsukui D, Hirohata S, Kikuchi H, Uozaki H, Kono H. Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2022;40(8):1584-1587.doi:10.55563/clinexprheumatol/il4pc7.

## 著書・総説

1.なし

## 2.学会発表

1. 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし