

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

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、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。関節炎の実態を把握するために、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォ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。また、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症例の実態調査では、感染炎は治療反応性は良好で、構造的損傷はほぼ認められないが、大関節障害により日常生活動作が著しく悪化させており、patient-reported outcome (PRO)を評価する必要がある。また、関節炎と臓器予後、失明リスク、生命予後の関連性を明らかにし、関節炎症例と重症度との関連性を示す必要がある。したがって、今後、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォ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予定である。

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、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。よって、臨床的諸問題を検討するために、令和元年度より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリ項目を作成した。令和 5-7 年度には、レジストリへの登録を促進すると共に、本分科会の重要な目標として、関節炎症例の重症度を示す必要がある。現在までの検討では、治療反応性は良好であり、

構造的損傷はほぼ認められない。一方、大関節障害により日常生活動作が著しく悪化させることが示唆されており、patient-reported outcome (PRO)を評価する必要がある。また、関節炎と臓器予後、失明リスク、生命予後の関連性が証明されれば、関節炎症例が重症であると示す事が出来る。即ち、レジストリのデータを活用して、①関節炎を有する患者の臨床的特徴と予後との関連性、②関節炎と日常生活動作などの PRO との関連性を明らかにする事が重要である。

B. 研究方法

- 1) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの登録
- 2) 本分科会として厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003)にて診断し、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。
- 3) 診断の手引きの関節炎の鑑別診断について改訂を行った。
- 4) AMED 研究「レジストリを活用したベーチェット病の予後不良病型発症予防のための treat-to-target 開発」(研究開発代表者桐野洋平先生)との連携を具現化、強化する。
- 5) ベーチェット病に伴う関節病変に関して PQ を作成する。

(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。患者の個人情報が入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の難病プラットフォームのためのレジストリには全国合計 23 施設を登録した。
- 2) 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。

- 3) 関節症状をもつ疾患との鑑別診断については、下記の疾患を挙げた。

膠原病(全身性エリテマトーデスなど)、関節リウマチ、脊椎関節炎(乾癬性関節炎、反応性関節炎など含む)、自己炎症症候群、結晶性関節炎、変形性関節症、線維筋痛症

- 4) AMED 研究「レジストリを活用したベーチェット病の予後不良病型発症予防のための treat-to-target 開発」(研究開発代表者桐野洋平先生)とも連携して、難病プラットフォーム研究データより、CDAI に準拠した圧痛関節数、腫脹関節数、患者全般的評価、医師全般的評価の各項目、付着部炎の有無、RF、抗 CCP 抗体などに加え、手・膝など関節 X 線、EQ-5D も評価し、1 年経過時点でのデータ解析を行い、また、BDCAF など全般疾患活動性、死亡の転帰を確認することとした。また、これらの研究をもとに、(1) 関節炎を有する患者の臨床的特徴と予後との関連性、(2) 関節炎と日常生活動作などの PRO との関連性を明らかにすることにした。

- 5) ベーチェット病に伴う関節病変に関して下記のように PQ を作成した。

PQ1 ベーチェット病の関節病変にはどんなものがありますか？

PQ2 関節に病気が生じるとき、どんな症状でしょうか。

PQ3 どの関節に症状が生じますか。頸や腰が痛いのもベーチェット病でしょうか。

PQ4 関節は変形しますか。

PQ5 関節に痛みや腫れができたときに、区別すべき病気にはどんなものがありますか。

PQ6 他の病気と区別するためにどのような検査をしますか。

PQ7 関節の病気が落ち着いているのか、まだ治療を要するのか、どのようにして判断しますか。

- PQ8 ベーチェット病による関節の症状に非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は有効ですか。
- PQ9 グルココルチコイド(副腎皮質ステロイド薬)内服は有効ですか。関節注射は有効ですか。
- PQ10 抗リウマチ薬メトトレキサートは有効ですか。
- PQ11 コルヒチンは有効ですか。
- PQ12 アプレミラストは有効ですか。
- PQ13 TNF 阻害薬は有効ですか。
- PQ14 塗布薬、湿布薬は有効ですか。冷やすのと温かめるのはどちらが有効ですか。
- PQ15 関節の手術になることがありますか。
- PQ16 動かすのと安静にするのはどちらが良いですか。

D 考察

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、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、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フォ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。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。その結果、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。

本分科会の目標として、関節炎症例の重症度を示す必要がある。現在までの検討では、治療反応性は良好であり、構造的損傷はほぼ認められない。一方、大関節障害により日常生活動作が著しく悪化させることが示されており、patient-

reported outcome (PRO)を評価する必要がある。また、関節炎と臓器予後、失明リスク、生命予後の関連性を明らかにし、関節炎症例と重症度との関連性を示す必要がある。したがって、難病プラットフォーム研究に登録されたレジストリを活用し、(1) 関節炎を有する患者の臨床的特徴と予後との関連性、(2) 関節炎と日常生活動作などの PRO との関連性を明らかにすることが必要と考察する。

E. 結論

ベーチェット病に伴う関節炎分科会の目標として、関節炎症例の重症度を示す必要がある。関節炎は、治療反応性は良好であり、構造的損傷はほぼ認められないが、大関節障害により日常生活動作が著しく悪化させ、patient-reported outcome (PRO)を評価する必要がある。また、関節炎と臓器予後、失明リスク、生命予後の関連性を明らかにし、関節炎症例と重症度との関連性を示す必要がある。令和6年度以降は、難病プラットフォーム研究に登録されたレジストリを活用し、(1) 関節炎を有する患者の臨床的特徴と予後との関連性、(2) 関節炎と日常生活動作などの PRO との関連性を明らかにする予定である。

F. 研究発表

1)国内

口頭発表	1 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.

著書・総説

- 田中良哉. TNF 阻害薬. ベーチェット病. 岳野光洋編. 日本医事新報社 75-82 (2023)
- 永渕裕子. 血管病変に対する抗凝固療法. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 編著 岳野光洋. 日本医事新報社 東京 2023 pp122-125.
- 田中良哉. ベーチェット病. 小児内科

(2023) 55, 209-212

2. 学会発表

1. 永渕裕子、後藤 由多加, 水島 万智子, 大岡 正道, 川畑 仁人. ベーチェット病患者における付着部炎の検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2023 年 4 月 24-26 日 福岡

2) 海外

口頭発表 件
原著論文による発表 4 件
それ以外(レビュー等)の発表 件

1. 論文発表

原著論文

1. Hiroko Nagafuchi, Hirotohi Kikuchi, Hiroyuki Ishibashi, Hideaki Maeda, Hitoshi Ogino, Yohei Kirino, Tetsuji Sawada, Kazuyoshi Saito, Masataka Kuwana, Shunsei Hirohata, Yoshiaki Ishigatsubo, Masanori Niimi, Yutaka Okita, Tetsuro Miyata, Hiroshi Shigematsu and Mitsuhiro Takeno. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's disease—secondary publication. *Modern Rheumatology*, 2023,34(1):182-193.
2. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Kuwana M, Kawachi I, Kirino Y, Ishigatsubo Y, Takeno M. Effect of infliximab on chronic progressive Behçet's disease: Influence of the timing of introduction on the patient outcome. *Intern Med.* 2023 Jun 21. doi: 10.2169/internalmedicine.1969-23. Online ahead of print.
3. Tomizuka T, Kikuchi H, Okubo M, Asako K, Miyata S, Kono H. Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral

ulcers. *Mod Rheumatol.* 2023 Apr 13;33(3):566-573.

4. Teshigawara T, Meguro A, Takeuchi M, Ishido M, Soejima Y, Hirahara L, Kirino Y, Ohno S, Mizuki N. Replication Study of the Association of GAS6 and PROS1 Polymorphisms with Behçet's Disease in a Japanese Population. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023. *Ocul Immunol Inflamm* Feb 22:1-7

著書・総説

- 1.
2. 学会発表
- 1.

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