

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

急性型神経ベーチェット病の重症度分類基準の策定

廣畑俊成^{1,2}、菊地弘敏²、沢田哲治³、東野俊洋⁴、河内泉^{5,6}

信原病院リウマチ科¹、帝京大学医学部内科²、
東京医科大学リウマチ膠原病内科³、北里大学医学部総合診療部⁴、
新潟大学総合医学教育センター⁵、新潟大学脳研 脳神経内科⁶

研究要旨

急性型神経ベーチェット病の重症度分類基準の設定を行うために、以前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行った。ベーチェット病診療ガイドライン 2020 のアルゴリズムに示された治療内容とそれに対する反応性に基づいて、治療強度を5段階に分類した。アルゴリズムに基づく治療強度のスコアが高いほど急性期発作からの回復が悪い傾向が見られ、また治療強度スコアは脳局所症状・MRI 所見（高信号域の存在、脳幹病変の存在）と有意の相関を示した。そこで、脳局所症状の有無と MRI 所見の有無により急性型神経ベーチェット病の重症度(stage1-4)を策定した。この基準での stage が高いほど急性期発作からの回復が有意に悪く、また glucocorticoid の使用量は多くなる傾向にあり、この重症度分類の妥当性が確認された。

A. 研究目的

ベーチェット病診療ガイドライン 2020 では、神経ベーチェット病の診断治療のアルゴリズムが記載されている。しかし、どのような患者にどのような治療を行うべきかという具体的方針は示されていない。本研究においては、実臨床の場において治療方針の決定に有用な重症度分類を策定することを目的とする。

B. 研究方法

ベーチェット病診療ガイドライン2020のアルゴリズムに示された治療内容（glucocorticoid [GC]の投与量など）とそれに対する反応性に基づいて、治療強度を5段階に分類した-1：GCなし、2：GC中等量、3：GC大量、4:GCパルス、5：GCパルス無効で免疫抑制

薬併用。これを仮重症度分類基準とした。実際のデータベースとしては、平成23年から25年にかけて厚生労働省班会議で行った多施設共同研究で集積された急性型神経ベーチェット病（ANB）患者61例を用いた。評価項目として、神経症状、髄液所見、脳MRI所見、治療内容、症状の改善程度、発作の再発の有無を用いた。これらの評価項目がそれぞれの患者の仮重症度とどのように関係するか後ろ向きに解析した。その結果に基づき重症度分類基準を策定した。

（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くも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

仮重症度分類基準の重症度が高いほど急性期発作からの回復が悪い傾向が見られ、仮重症度分類基準の重症度が患者の実情を的確に反映するものと考えられた。一方、種々のパラメーターについての後ろ向きの検討では、仮重症度は脳局所症状・MRI 所見(高信号域[HI]の存在、脳幹病変[BS]の存在)と有意の相関を示した。そこで、脳局所症状(FS)の有無と MRI 所見の有無により ANB の重症度(stage I-IV)を策定した(図1)。この重症度分類基準での stage が高いほど急性期発作からの回復が有意に悪く(図 2)、また glucocorticoid の使用量は多くなる傾向にあった(図 3)。

D 考察

昨年度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、実際に治療を行うにあたっては役に立たない可能性が考えられる。しかしながら、この仮重症度分類基準による仮重症度は、平成 23 年から 25 年にかけての班会議で作成された ANB 患者のコホートにおいて、脳局所症状・MRI 所見(高信号域[HI]の存在、脳幹病変[BS]の存在)と有意の相関を示したことから、実際の重症度をよく反映していると考えられる。

そこで、脳局所症状(FS)の有無と MRI 所見の有無により策定した ANB の重症度(stage I-4)を新たに策定した。本重症度分類基準においては、stage が高いほど急性期発作からの回復が有意に悪く、また glucocorticoid の使用量は多くなる傾向にあり、実際の重症度をよく反映していると考えられる。

今後はこの重症度分類基準を基にして治療方針の決定ができるように ANB の診療のアルゴリズムの改定を行ってゆく必要がある。

E. 結論

以上より、脳局所症状の有無と MRI の高信号域の存在・脳幹病変の存在の有無により策定した

ANB の重症度分類基準は、治療方針の決定と予後の判定に有用であると考えられた。

急性型神経ベーチェット病の重症度分類基準

- Stage I 脳の局所兆候がなく、MRIでもT2(フレア)高信号域を認めない
- Stage II 脳の局所兆候を伴うが、MRIではT2(フレア)高信号域を認めない
- Stage III MRIではT2(フレア)高信号域を認めるが、脳幹の病変は認めない
- Stage IV MRIでは脳幹にT2(フレア)高信号域を認める

図 1 急性型神経ベーチェット病の重症度分類基準

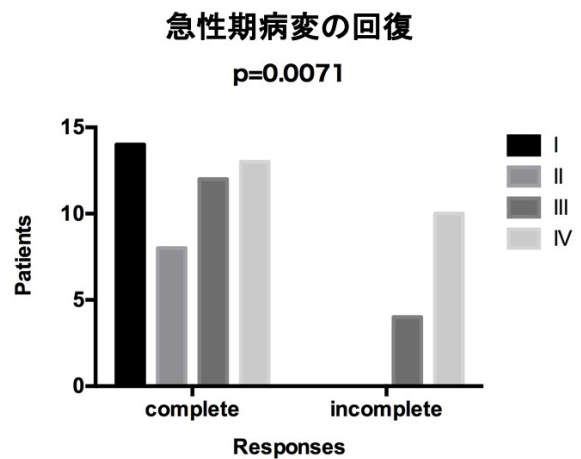


図 2 急性型神経ベーチェット病の重症度と発作からの回復

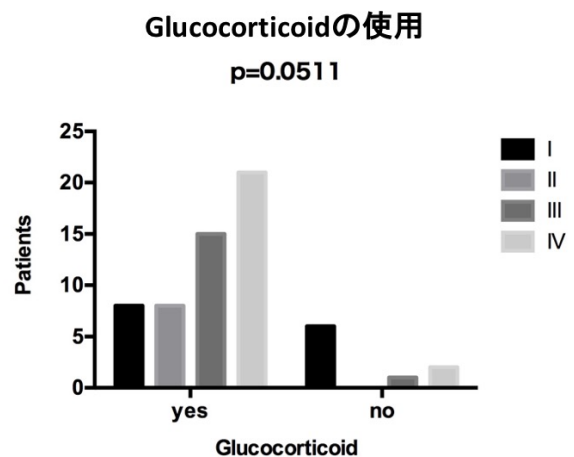


図 3 急性型神経ベーチェット病の重症度と glucocorticoid の使用量

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 0 件

1. 論文発表

原著論文

1. なし

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. 廣畑 俊成, 菊地弘敏: ワークショップ 69-4 慢性進行型神経ベーチェット病における中枢神経内 IL-6 産生の亢進. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡) p 758. 2023.4.25.

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

1. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibashi 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. *Modern Rheumatol* 2023; 32(1): 182-193. doi: 10.1093/mr/road002.
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 ; 63(4): 481-486. doi: 10.2169/internalmedicine.1969-23.

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. Hirohata S, Kikuchi H: Role of intrathecal production of IL-6 in the pathogenesis of chronic progressive neuro-Behçet's disease. *EULAR 2023, Milano*, FRI0385, p.116, 2023.6.02.
2. Hirohata S: Recent aspects in Neuro-Behçet's disease. The 24th Annual Meeting of the Korean Society for Behçet's Disease(KSBD) & The 10th Korea-Japan joint meeting on Behçet's Disease, Seoul, October 5, 2023.

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