

第二回 厚生労働省ベーチェット病に関する研究 班会議

# プログラム

日時 令和2年10月3日(土) 13時開始

13:00 開会の辞

研究代表者 岳野光洋(日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科)

13:05 厚生労働省健康局難病対策課 補佐 湯浅貴博先生 ご挨拶

**【指定演題3題】13:20~14:30**

座長:岳野 光洋

## 1 ベーチェット病の疾患活動性の現状と評価指標

○桐野洋平(横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、平原理紗(横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、副島裕太郎(横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、飯塚友紀(横浜南共済病院 リウマチ膠原病内科)、東野俊洋(北里大学医学部 膠原病・感染内科学)、廣畑俊成(北里大学医学部 膠原病・感染内科学)、小林大介(新潟大 腎・膠原病内科)、藤枝雄一郎(北大、第二内科)、渥美達也(北大、第二内科)、竹内正樹(横浜市大 眼科)、水木信久(横浜市大 眼科)、岳野光洋(日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科)

## 2 全身性エリテマトーデスの疾患活動性の評価と問題点

○田中良哉(産業医科大学医学部第1内科学講座)

## 3 血管炎症候群の疾患活動性の評価と問題点

○永渕裕子(聖マリアンナ医大 リウマチ内科)、菊池弘敏(帝京大学 内科)、石橋宏之(愛知医大 血管外科)、萩野均(東京医大 心臓血管外科)、前田英明(日本大学 心臓血管外科)、岳野光洋(日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科)

**【一般演題 セッション1】 14:40～15:20**

座長:水木 信久 (横浜市立大学)

**1-1 眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討**

○竹内正樹 (横浜市大眼科)、南場研一 (北海道大学眼科)、蕪城俊克 (自治医科大学附属さいたま医療センター眼科)、竹内大 (防衛医科大眼科)、後藤浩 (東京医科大眼科)、水木信久 (横浜市大眼科)

**1-2 ベーチェット病の皮膚粘膜病変の病態と治療の有効性の評価**

○中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科)、岩田洋平 (藤田医科大学皮膚科)、浅井純 (京都府立医科大学皮膚科)、川上民裕 (東北医科薬科大学皮膚科)、常深祐一郎 (埼玉医科大学皮膚科)、金子史男 (総合南東北病院 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)

**1-3 ベーチェット病に伴う関節炎の実態**

○田中良哉 (産業医科大学第1内科学講座)、吉成紘子 (同左)、土橋浩章 (香川大学血液・免疫・呼吸器内科)、東野俊洋 (北里大学 膠原病・感染内科学)

**1-4 小児ベーチェット病重症度基準作成の試み**

○山口賢一 (聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center)、岩田直美 (あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科)、伊藤秀一 (横浜市立大学 発生活育小児医療学)

**【一般演題 セッション2】 15:20～16:10**

座長:廣畑 俊成 (帝京大学)

**2-1 神経ベーチェット病レジストリの調査項目の検討**

○廣畑俊成 (帝京大 内科、信原病院 リウマチ科)、菊地弘敏 (帝京大 内科)、沢田哲治 (東京医大 リウマチ膠原病内科)、河内泉 (新潟大 総合医学教育センター、新潟大 脳研 脳神経内科)

## 2-2 慢性進行型神経ベーチェット病寛解後のメトトレキサート減量・中止に関する検討

○菊地弘敏（帝京大 内科）、廣畑俊成（帝京大 内科、信原病院 リウマチ科）、沢田哲治（東京医大 リウマチ膠原病内科）、河内泉（新潟大 総合医学教育センター、新潟大 脳研 脳神経内科）

## 2-3 血管型ベーチェット病（特に大型血管）の疾患活動性および重症度の評価方法に関する検討

○菊地弘敏（帝京大 内科）、永渕裕子（聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）、前田英明（日本大学 心臓血管外科）、石橋宏之（愛知医科大学 血管外科）、荻野均（東京医科大学 心臓血管外科学）、岳野光洋（日本医科大学 リウマチ膠原病内科）

## 2-4 腸管ベーチェット病における重症度基準作成とレジストリ構築の試み - 現状の課題を含めて -

○長沼 誠（関西医科大学内科学第三講座）、長堀正和（東京医科歯科大 臨床試験管理センター）、井上 詠（慶應義塾大 予防医療センター）、桐野洋平（横浜市立大 幹細胞免疫制御内科学）、田中良哉（産業医科大 第1内科学講座）、久松理一（杏林大 消化器内科学）

## 2-5 ベーチェット病と COVID-19

○櫻庭未多（日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科）、桑名正隆（日本医科大学リウマチ膠原病内科）、岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科、厚労省ベーチェット病に関する調査研究事務局）

総合討論 16:10～16:30

事務連絡 16:30～16:40

閉会の辞 岳野 光洋（日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科学）

第二回 厚生労働省ベーチェット病に関する研究 班会議

# 抄録集

日時 令和2年10月3日（土）13時開始

## 【指定演題 3 題】 13:20~14:30

座長: 岳野 光洋

### 1 「ベーチェット病の疾患活動性の現状と評価指標」

○桐野洋平 (横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、平原理紗 (横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、副島裕太郎 (横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)、飯塚友紀 (横浜南共済病院 リウマチ膠原病内科)、東野俊洋 (北里大学医学部 膠原病・感染内科学)、廣畑俊成 (北里大学医学部 膠原病・感染内科学)、小林大介 (新潟大 腎・膠原病内科)、藤枝雄一郎 (北大、第二内科)、渥美達也 (北大、第二内科)、竹内正樹 (横浜市大 眼科)、水木信久 (横浜市大 眼科)、岳野光洋 (日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科)

#### 【これまでの研究経過・結果】

関節リウマチにおいては Treat-to-target (T2T) による寛解目標を定めた治療戦略により患者予後の改善を認めているが、ベーチェット病 (BD) においては T2T が開発されていない。今回 BD における T2T 開発の予備調査のため、当科および共同研究施設において開始している疾患レジストリ研究のデータを用いて、Behçet's disease current activity form (BDCAF: 12 点満点) および Face scale (1-7 点) を用いた活動性指標の現状と、その経時的変化について検証した。現時点で解析できた横浜市大 213 例のデータによると、BDCAF の平均値は  $2.2 \pm 1.9$  であり、平均 2 つの BD 症状の残存を認めた。残存している症状としては口腔潰瘍 (51.6%)、関節痛 (41.8%) が多く認められた。Face scale の平均値は  $3.5 \pm 1.6$  であり、患者自身による疾患活動性評価が中等度認められた。BDCAF では過去 28 日間の症状の有無の 2 項変数で評価するため、治療による症状改善の推移を評価するのは困難であった。

#### 【今後の見込み】

今回の調査により BD 患者の多くで疾患活動性が残存していることが明らかとなった。今後、本邦における BD 患者の疾患活動性の現状と、最適な評価指標の開発が必要である。レジストリ研究が開始されれば、さらなる症例数増加と、長期的観察により、予後と直結する活動性指標と T2T の開発が期待できる。

## 2 「全身性エリテマトーデスの疾患活動性の評価と問題点」

○田中良哉（産業医科大学第1内科学講座）

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病や全身性エリテマトーデス（SLE）等の全身性自己免疫疾患の疾患活動性の評価は、治療の方針決定、効果判定、目標設定のために極めて重要である。関節リウマチの治療にパラダイムシフトが齎されたのは、分子標的治療の登場と共に、ACR20 や DAS28 などの世界共通の疾患活動性評価基準にも依存する。一方、SLE はしばしば全身諸臓器に病変が生じ、症例間の heterogeneity が極めて高いため、疾患活動性や重症度の評価も複雑とならざるを得ない。疾患活動性は、総合的客観的指標である英国 SLE 評価指数（BILAG）、SLE 疾患活動性指数（SLEDAI）等で評価される。臨床試験における薬効評価には、BILAG、SLEDAI、医師の全般評価の組合せによる SLE 反応性指標（SRI）や主に BILAG をベースにした複合指標 BICLA 等が使用される。例えば、BILAG では、全身症状、血液異常、及び、皮膚粘膜、神経系、筋骨格系、心血管・呼吸器系、消化器系、眼病変、腎症の 7 つの臓器障害に分けて、各系で重症度を半定量化するが煩雑である。SLEDAI は、臨床症候や検査成績に基づく基準項目を重要度に従って点数化するが中枢神経症状に偏りがあり、細かい注釈が夫々の項目に付記されており、使用には留意を要する。また、これらの指標を使用した抗 CD20 抗体などの治験はいずれも失敗に終わり、承認された分子標的薬は抗 BAFF 抗体ベリムマブのみである。一方、ループス腎炎は ISN/RPS 組織分類でⅢ～Ⅴ型は重症と分類され、MOBILITY などの腎障害評価指標が提案され、皮膚ループスは CLASI で評価される。BICLA などの包括的評価に加えて、各臓器に特徴的な評価指標を導入する方向への展開が示唆されている。

### 【今後の見込み】

ベーチェット病も多臓器障害を特徴としており、全身性エリテマトーデスと同様に疾患活動性や重症度の評価が困難な面もある。包括基準、および、臓器別基準に分けて評価するなどの工夫も必要かもしれない。

### 3 「血管炎症候群の疾患活動性の評価と問題点」

○永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ内科）、菊池弘敏（帝京大学 内科）、石橋宏之（愛知医大 血管外科）、萩野均（東京医大 心臓血管外科）、前田英明（日本大学 心臓血管外科）、岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

【目的】治療方針の決定と治療の有効性を評価するために疾患活動性を評価する必要がある。ベーチェット病での疾患活動性の評価方法を確立する目的で現在用いられている血管炎症候群の疾患活動性の評価方法を検証し、ベーチェット病に応用する際の問題点を検討する。【方法および結果】今回小型血管炎である ANCA 関連血管炎(AAV)でよく用いられている評価方法を中心に検討した。

①Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS):現在最も頻用される血管炎の指標である。9つの臓器別項目に分け、さらに血管炎に起因する症状・徴候をあげ、それぞれに軽重のあるスコアをつけている。4週より前から持続する症状・所見を persistent とし、4週以内に新規あるいは悪化した症状・所見を new/worse とし、スコアに差をつけている。BVAS が0または1で寛解（new or worse がないこと）、BVAS が1以上で再燃とする。②Vasculitis damage index (VDI) : 1) 血管炎自体による臓器障害および2) 血管炎に対する治療に起因する合併症（感染症、圧迫骨折など）による臓器障害のなかで非可逆的な病変として症状や状態が3ヶ月以上持続する際に点数化する。VDI の点数は発症当初は0点で経過中は不変あるいは増加する。非可逆性病変なので 点数が減ることはない。③重症度：重症度も治療方針の決定に必要である。European Vasculitis Study による重症度分類や腎病変 (RPGN) の重症度分類、厚労省の重症度分類がある。④ベーチェット病への応用の問題点 応用可能な点：1) BVAS と VDI のように疾患活動性と後遺症の評価を分ける。2) 疾患活動性には治療効果の得られる病変を選ぶ。3) 症状・徴候にスコアをつける。要検討な点：1) 血管炎では new/worse と persistent に分けてわけているが、ベーチェット病では軽快・再燃を繰り返すのが特徴である。主症状・副症状と特殊型は分けて考えるほうがよいか。3) 多臓器疾患なので重症度は臓器別に規定するか。あるいは重篤な病変や難治性病変を重症とするように作成するか。（そうすると厚労省の重症度分類のようになるのか。しかし、これは治療方針の決定には役立たない。）

【結語】多臓器が障害され、軽快・増悪を繰り返すベーチェット病の特性に適した疾患活動性の指標の選択が必要である。

**【一般演題 セッション1】 14:40～15:20**

座長:水木 信久 (横浜市立大学)

**1-1 「眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討」**

○竹内正樹 (横浜市大眼科)、南場研一 (北海道大学眼科)、蕪城俊克 (自治医科大学附属さいたま医療センター眼科)、竹内大 (防衛医科大眼科)、後藤浩 (東京医科大眼科)、水木信久 (横浜市大眼科)

**【これまでの研究経過・結果】**

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。そのため、眼病変では急性発作が起きた際に速やかに消炎すること、そして、発作を予防することが視機能を守るために重要であり、「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」においても眼炎症発作の治療と発作予防のための治療アルゴリズムが策定されている。

眼病変分科会では、ベーチェット病研究班班会議に先立ち、メールでのディスカッションを行い、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。視機能の最も一般的な指標である矯正視力については、不可逆的な障害を含んだ結果であるため、現在の疾患活動性や炎症の重症度を必ずしも反映しているとはいえない。従来、ベーチェット病では眼炎症発作の回数が病勢を表す指標として用いられていた。しかし、眼病変の炎症発作には前眼部にとどまる虹彩毛様体炎から、後眼部まで及ぶ汎ぶどう膜炎があり、更には汎ぶどう膜炎の中にも軽度の網脈絡膜炎から、視機能に直結する後極の滲出斑や出血を伴うものまで多岐にわたる。そのため発作回数のみでは正確な病勢を表すことはできない。2014年に蕪城らは、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を報告した。BOS24では炎症の生じた部位と程度により点数化され、その合計点として重症度を数値で示すことができる。また、半年間の累計である眼活動性スコア (BOS24-6M) によって眼病変の疾患活動性を表すことができる。これらの理由から、眼病変における重症度分類には BOS24 を、疾患活動性については BOS24-6M を用いることが有用であると考えられた。

**【今後の見込み】**

重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。



## 1-2 「ベーチェット病の皮膚粘膜病変の病態と治療の有効性の評価」

○中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科）、岩田洋平（藤田医科大学皮膚科）、浅井純（京都府立医科大学皮膚科）、川上民裕（東北医科薬科大学皮膚科）、常深祐一郎（埼玉医科大学皮膚科）、金子史男（総合南東北病院 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病の診療ガイドラインとして海外では EULAR（2018） recommendation があり、結節性紅斑や毛包炎様皮疹などの治療の有効な薬剤が示されている。これまで皮膚粘膜病変分科会において、皮膚粘膜病変の概説、クリニカルクエスチョン、治療アルゴリズム（案）を作成した。これらはベーチェット病ガイドライン 2020（日本ベーチェット病学会）で解説された（第3章、第4章）。また「Guideline of the treatment of skin and mucosal lesions」（Journal of Dermatology, 47, 223, 2020）を報告した。

海外でベーチェット病の治療をおこなった患者を20年間フォローし予後リスク因子を検討した報告で、男性、若年発症が予後リスク因子となること、また発症時に臓器障害を示さない症例でも将来的に予後良好という経過には必ずしもならないことが報告されている。このことから、皮膚粘膜病変の病態や臨床の特徴を早期に把握し、治療しながら経過を観察することも重要と考えられる。

### 【今後の見込み】

皮膚粘膜病変の治療としてステロイド外用薬、コルヒチンなどが第一選択薬である。EULAR では、コルヒチンは皮膚粘膜病変の再発の予防効果（結節性紅斑、毛包炎様皮疹）があるが、口腔内潰瘍の有効性に対しては有効性の報告と有効でないものの報告がなされている。国内で「外用療法で治療抵抗性の口腔潰瘍」に対してアプレミラストが承認された。既存治療薬、新規治療薬の有効性の評価のため、皮膚粘膜病変に対するコルヒチン、アプレミラストの有効性の評価を文献を含めて進めたいと考えている。

### 1-3 「ベーチェット病に伴う関節炎の実態」

○田中良哉（産業医科大学第1内科学講座）、吉成紘子（同左）、土橋浩章（香川大学血液・免疫・呼吸器内科）、東野俊洋（北里大学 膠原病・感染内科学）

#### 【これまでの研究経過・結果】

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。しかし、その頻度、臨床的な特徴、検査成績、画像所見、鑑別診断、治療など、これまで確立した知見は得られていない。まず、本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3% に関節炎を併発することが判明した。当科のベーチェット病 210 例のうち関節炎合併は 91 例（43.3%）、罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 であった。部位は膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14%で、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。関節炎合併例では、非合併例を比較すると、眼病変・口腔内アフタ病変が有意に少なく、結節性紅斑が有意に多かった。関節炎合併例の特徴として HLA-B51 は 42%、HLA-A26 は 10%、リウマトイド因子は 16%、CCP 抗体は 2%で陽性であった。

治療は、コルヒチン 82%、メトトレキサート 54%、グルココルチコイド 25%（平均用量 10mg/日）、インフリキシマブ 25%、アダリムマブ 11%に導入されていた。治療導入後 1 年間の経過が追えた 31 例では、圧痛関節数 3.7→1.1、腫脹関節数 2.2→0.2 と改善し、薬剤間の有意差は無いが TNF 標的薬で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。以上より、ベーチェット病に伴う関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが小関節炎も少なくなく、治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 標的薬の順に使用されていた。

#### 【今後の見込み】

今回の調査や文献、将来的には全国規模のレジストリのデータを基に、ベーチェット病に伴う関節炎の疾患活動性の評価、重症度分類の検討などを行う予定である。なお、関節炎レジストリについては、本分科会に所属する 8 施設、分科会以外の 15 施設、合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。

#### 1-4 「小児ベーチェット病重症度基準作成の試み」

○山口賢一(聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center)、岩田直美(あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科)、伊藤秀一(横浜市立大学 発生生育小児医療学)

##### 【背景】

小児期発症ベーチェット病(小児BD)は、成人例を対象に作成された診断(分類)基準の感度が低いことが明らかになっている。その背景として、小児例では臓器障害が限られており診断(分類)基準を満たしていない場合でも、それが身体的・社会的な成長に支障を与える場合、あるいは生命予後に関与する場合には、小児BDの診断のもとに治療が開始されている可能性を考えた。

##### 【方法】

小児BDに認められる症候ごとに、その重症度ごとに数段階に分けた表を作成した。それを基に、小児BDと診断された症例を対象に、認められる症候と診断および行われている治療について情報を集積する。

##### 【今後の見込み】

小児リウマチ診療中核施設を対象にアンケート調査を実施する。結果をもとに症候ごとの重みづけを行い、小児BDの重症度の目安となりうるかについて検討する。

【一般演題 セッション2】15:20～16:10

座長:廣畑 俊成 (帝京大学)

2-1 「神経ベーチェット病レジストリの調査項目の検討」

○廣畑俊成 (帝京大 内科、信原病院 リウマチ科)、菊地弘敏 (帝京大 内科)、沢田哲治 (東京医大 リウマチ膠原病内科)、河内泉 (新潟大 総合医学教育センター、新潟大 脳研 脳神経内科)

【これまでの研究経過・結果】

水木班長の最終年度である 2019 年度の研究で、ベーチェット病のレジストリ研究のための調査票の素案が策定された。これは全ての病型についての情報を含んだ core 部分と、各主症状と副症状についてのより特異的な branch 部分からなっている。神経病変についての branch 部分は急性型と慢性進行型に分けて策定した。急性型・慢性進行型については、core 部分と重複する髄液の細胞数とタンパクと IL-6 のデータを含めてある。それ以外には、画像データとして MRI の写真を組み込むこととしてある。さらに患者の日常生活の活動の状況を示すバーセルインデックスを加えている。また、慢性進行型については長谷川式の簡易知能スケールも加えている。治療薬剤についての情報は core 部分に含まれているが、branch 部分の情報はいずれも治療薬剤の効果を判定する上で有用であると考えられる。

【今後の見込み】

今回策定した branch 部分の内容について、再度吟味して revision を作成してゆく予定である。急性型の発作の再発については、再発ごとに MRI 画像を加えてゆくことで、再発の回数などを評価することができるが、1 年間の再発の回数を年度ごとに記載してゆくことも考慮に値する。慢性進行型では髄液の IL-6 が活動性の surrogate marker として有用であるが、血清の IL-6 がこれを補完できないか検討してみる余地があるかもしれない。また慢性進行型の患者では HLA-DRB1\*0901 の頻度が約 67% (急性型では約 17%) と高かったことから、そのリスク因子である可能性があり、これを新たに調査票の branch 部分に追加してゆく価値があるのではないかと考えられる。さらに、branch 部分あるいは core 部分へ神経ベーチェットの有無にかかわらず MRI 撮影の有無と所見の記載の追加を考慮したい。

## 2-2 「慢性進行型神経ベーチェット病寛解後のメトトレキサート減量・中止に関する検討」

○菊地弘敏（帝京大 内科）、廣畑俊成（帝京大 内科、信原病院 リウマチ科）、沢田哲治（東京医大 リウマチ膠原病内科）、河内泉（新潟大 総合医学教育センター、新潟大 脳研 脳神経内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

これまで厚生労働省ベーチェット病研究班では、神経ベーチェット病の多施設共同臨床調査を行い、急性型神経ベーチェット病（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）の特徴を明らかにした。さらに、CPNBの治療には関節リウマチ（RA）のアンカードラッグであるメトトレキサート（MTX）が有用であり、MTX 効果不十分の場合にはインフリキシマブ（IFX）が有効であることも示した。

一方、RA では近年 MTX を含めた免疫抑制療法中に発症するリンパ増殖性疾患（LPD）が危惧されている。もともと RA では一般人口に比して約 2～6 倍悪性リンパ腫の標準化罹患比や相対危険度が高い。わが国の研究では RA 患者の悪性リンパ腫の危険因子として、高齢、MTX 使用、タクロリムス使用が抽出されている。しかし、このようなリスクに対して、寛解後の RA でも MTX の減量および中止に関する方針は明らかにされていない。

我々は、MTX で寛解維持中の CPNB に LPD を合併し、MTX や IFX の投与を中止せざる負えなかった 3 例を経験した。MTX による LPD の発生には RA 自身がリスクになっていると考えられてきたが、ベーチェット病でも LPD が起こり得ることがわかった。今回 MTX を中止した 3 症例のその後の解析などから、MTX の中止の可能性について検討し、中止の目安について考察する。

### 【今後の見込み】

これらの合併症リスクも踏まえて、脳脊髄液 IL-6 や脳 MRI による脳幹萎縮の評価を行いながら CPNB の疾患活動性を評価し、MTX や IFX の減量・中止に関する治療方針を立案する。

## 2-3 「血管型ベーチェット病（特に大型血管）の疾患活動性および重症度の評価方法に関する検討」

○菊地弘敏（帝京大 内科）、永渕裕子（聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）、前田英明（日本大学 心臓血管外科）、石橋宏之（愛知医科大学 血管外科）、荻野均（東京医科大学 心臓血管外科学）、岳野光洋（日本医科大学 リウマチ膠原病内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

これまで厚生労働省ベーチェット病研究班では『ベーチェット病診療ガイドライン2020』の中で、血管ベーチェット病（VBD）の診断のために必要な検査や治療方針を示してきた。しかし、VBDに対する治療法の選択基準や、治療効果を評価する基準は確立されていない。

ベーチェット病は“多彩な血管を侵す血管炎”に分類されているが、中でも特徴的なのは大～中型動脈病変と静脈の狭窄や血栓症である。特に大血管病変では、高安動脈炎（TA）・巨細胞性動脈炎・感染性動脈瘤・慢性動脈周囲炎がしばしば鑑別疾患として取り上げられる。今回我々はTAの疾患活動性基準と重症度基準が、VBDの動脈病変評価に応用できないか検討した。

TAの疾患活動性にはKerrの基準、Disease Extent Index Takayasu（DEI Tak）、その後改良版のIndian Takayasu Clinical Activity Score（ITAS 2010）が提案されている。しかし、TAの評価では活動性の所見として虚血症状が中心となるのに比べ、VBDでは動脈瘤形成が多いため、この点を考慮した改良が必要である。また、後者2つの基準は煩雑でありレジストリー研究には適さないと考えられた。

一方、重症度の評価ではTAの場合、厚労省の重症度基準がある。ベーチェット病の重症度分類は血管病変以外も対象とするため、生命予後に大きな影響を及ぼす特殊型では、その臓器に特化した重症度分類の作成も検討する必要がある。

### 【今後の見込み】

今後は静脈病変についても検討し、VBDの疾患活動性の定義や重症度の指標を決めることで、内科的治療開始のタイミングと治療薬（抗凝固薬や免疫抑制薬）の選択、外科的治療のタイミング、さらには再発予防を期待した治療（例えばコルヒチンや抗凝固薬など）の使用方法も明らかにできると考えられる。そのためにレジストリー研究でのVBD症例集積やインフリキシマブの使用成績結果などの検討を進めていく。

## 2-4「腸管ベーチェット病における重症度基準作成とレジストリ構築の試み - 現状の課題を含めて-」

○長沼 誠（関西医科大学内科学第三講座）、長堀正和（東京医科歯科大 臨床試験管理センター）、井上 詠（慶應義塾大 予防医療センター）、桐野洋平（横浜市立大 幹細胞免疫制御内科学）、田中良哉（産業医科大 第1内科学講座）、久松理一（杏林大 消化器内科学）

### 【これまでの研究経過・結果】

腸管 BD は特殊型と位置付けられ、穿孔や出血などにより腸管切除術が必要となることもあり、術後再発や再手術率も高い。診療ガイドライン 2020 において治療フローチャートが作成されたが、外科手術の適応や生物学的製剤導入などの判断には重症度判定基準が必要となる。これまで疾患活動性指標としては韓国より Disease Activity Index for Intestinal BD (DAIBD) が報告されており、寛解、軽症、中等症、重症をスコアにより定義しているが、本邦における重症度に関する定義は存在しない。また内視鏡で volcano type と呼ばれる深い潰瘍病変は穿孔や腸管切除のリスクとなりうるが、内視鏡的重症度と予後に関するエビデンスは十分ではない。臨床像、炎症マーカー、内視鏡所見を組み合わせた予後予測や治療選択に有用な重症度基準を作成することは必要である。

水木班で作成されたレジストリにおいて腸管 BD 特有の入力項目が決定されたが、BD が多臓器にまたがる分野であるため、施設によって主たる診療科が異なるという現実があり、各医療機関への啓発は重要な課題である。また入力された豊富なデータをどのように活用するかも今後の課題である。今後、既報のエビデンスを参考にしながら、本邦独自の重症度基準作成のための項目設定を行うとともに、作成のためのデータ集積のためのレジストリ登録の推進を進めていく予定である。

## 2-5 「ベーチェット病と COVID-19」

○櫻庭未多（日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科）、桑名正隆（日本医科大学リウマチ膠原病内科）、岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科、厚労省ベーチェット病に関する調査研究事務局）

### 【これまでの研究経過・結果】

慢性疾患罹患患者では、COVID-19 感染がその基礎疾患にどのような影響を与えるかは大きな関心事であり、ベーチェット病患者もその例外ではない。本研究班事務局にも「ベーチェット病は重症化しやすいか」、「生物学的製剤を含めた免疫抑制療法の継続の可否」、「妊娠中の罹患」などの質問が寄せられ、国際ベーチェット病学会（ISBD）や日本リウマチ学会のホームページを参考に個別回答するとともに、内容を一般化し、当研究班のホームページ上でも情報を提供してきた。

COVID-19 感染ベーチェット病患者に関しては、トルコとスペインからのそれぞれ 10 例および 4 例のケースシリーズが報告されている。感染症治療としては、計 14 例のうち 13 例でハイドロキシクロキシンに処方されたほか、Lopinavir/ritonavir、Oseltamivir、Favipiravir、Azitromycine などが使用され、死亡例は呼吸不全による 1 例のものであった。また、感染判明後の B 病に対する治療では、TNF 阻害薬 3 例全例、免疫抑制薬は 5 例中 4 例で中止されていたが、プレドニゾロンは 4 例全例継続され、コルヒチンは 5 例中 1 例でのみで中止されていた。経過中 6 例で B 病症状の悪化の報告があるが、ほとんど皮膚粘膜症状、関節痛であり、1 例で新規の深部静脈血栓症を発症した。また、ISBD ホームページ上では、トルコを含めたヨーロッパ諸国より 7 例の症例について記載されている。感染判明後もインフリキシマブを予定通り継続した例も見られた。また、B 病に対するインタフェロン- $\alpha$  治療が保護的に働く可能性につき示唆されている。本邦の状況については、まだ、情報は得られていない。

B 病で特に感染リスクや重症化リスクが高いわけではないと考えられる。B 病治療についてはコルヒチン、ステロイドは継続、免疫抑制薬、生物学的製剤はケースバイケースで継続の可否を判断しているのが現状である。また、1 例にすぎないが、COVID19 感染症の病態でも注目されている新規血栓症発症例もあり、B 病の血栓リスクを考えると十分注意する必要があるかもしれない。

### 【今後の見込み】

COVID19 感染下でも B 病診療に混乱が生じないようホームページや本会議後に予定されているや研究班患者交流会を通じて、できるだけ的確な情報を患者、国民に提供していきたい。