

血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント案

厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

ベーチェット病に関する調査研究班 (研究代表者 石ヶ坪良明)

平成 26 年 2 月 23 日

血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント案 (2014年2月23日)

本ガイドラインの目的

ベーチェット病における大血管病変はしばしば致命的な経過をとり、予後を規定する本症の重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析にもとづき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。

I. 疾患概念と疫学

1) 疾患定義

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003年)における血管型の定義に従う。すなわち、完全型あるいは不全型の基準を満たし、臨床的、画像的に大動脈、小動脈、大小静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。

診断基準に基づき、表在性血栓性静脈炎は皮膚症状ととらえる。しかし、この病変が存在する場合は、深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置いておく。血管病変よりベーチェット病が疑われても、診断基準上の疑い例の診療に関して、鑑別診断を含む診断の項目以外のステートメントは参考程度にとどまる。

2) 疫学

本邦での疫学研究、臨床研究(対象ベーチェット病患者数277~3316例)に基づく血管型の発症頻度は6.3-15.3%である。重症型、特に肺動脈瘤(研究班血管型症例の2%、本邦BD患者の推定頻度は0.2%程度)は若年男性に多く、女性には稀である。

本研究班における血管型症例105例の検討では、血管病変の分布は静脈系71.4%(血栓68.6%)、動脈病変(動脈瘤19.0%、閉塞12.4%)、肺病変24.8%(肺塞栓19.0%、動脈瘤7.6%)、心病変6.7%の分布で、諸外国の報告ともおおむね一致している。複数の血管病変が併存することがあり、動脈、特に肺動脈病変は静脈病変を伴うことが多いとされる。

肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致命的となりうる。

本研究班の血管型105症例の検討では、ベーチェット病診断確定により血管病変発症までの期間は7.1年±7.9年であり、診断確定時に血管病変を有する例が27例(25.7%)、血管病変がベーチェット病の診断に先行した例は2例(1.9%)であった。

3) 病理所見・発症機序

a. 静脈系：静脈壁の炎症を伴う閉塞性炎症性血栓形成である。

b. 動脈系：初期には動脈壁中膜から外膜、特に vasa vasorum に好中球、リンパ球が浸潤し、内膜には浸潤細胞は少ない。慢性期には中膜が破壊され、外膜

からその周囲に線維化が生じる。vasa vasorum の閉塞が動脈壁の壊死を惹起し、仮性または嚢状動脈瘤の形成に至る。

- c. 肺血管系：肺動脈の vasa vasorum に単核細胞を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。肺血管血栓症は血管壁の炎症により in situ で形成された血栓症であり、合併する静脈系血栓からの塞栓は少ないとされるが、異論もある。

II. 臨床症状と診断

1) 臨床症状

いずれの血管病変に関しても解剖学的に多発すること経過中に再発することを念頭に一つの病変を見つけた場合には合併病変を検索すべきである。本研究班の検討では、複数の血管病変を有する例が 46.7%、経過中の再発が 24.8%に見られた。

- a. 静脈系：深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈、下大静脈、肝静脈、脳静脈洞にも生じる。血栓部より末梢の浮腫、側副血行路による表在性の怒張、皮膚潰瘍の形成などが見られる。稀であるが、上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chirari 症候群も報告されている。また、神経型の非実質型に分類される脳静脈洞血栓の日本での頻度は少ない、
- b. 動脈系：発熱、倦怠感などの全身症状とともに障害血管病変に応じた多彩な症状が出現する。閉塞性動脈病変は無症候性のこともあるが、支配領域のさまざまな虚血症状が生じる、動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈の動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘤として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、腹腔内病変の場合は無症候性に増大し、致命的破裂に至る場合もある。
- c. 肺血管病変：肺動脈瘤は咯血をきたし、致命的になるほか、胸痛、咳、呼吸困難などの呼吸器症状をとることがある。また、下肢静脈血栓の合併は少なくないが、肺塞栓のリスクにならないとする報告もあるが、異論もある。
- d. 心病変：稀ではあるが、弁膜病変（特に大動脈弁閉鎖不全）、心筋線維症、冠動脈血管炎、心内血栓症、心電図異常（QTd 延長）などが報告されている。

2) 画像所見

血管型病変の局在診断には、経静脈血管造影（DSA 含む）、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、超音波エコー、肺血流シンチなどが有用である。また、PET/CT は病変局在とともに炎症の活動性の情報も得られる。

- a. 静脈系：超音波エコー、造影 CT、MRA が有用である。
- b. 動脈系：超音波エコー、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、経静脈動脈血管造影（IVDSA）、などが有用である。動脈の直接穿刺は穿刺部動脈瘤を惹起する危険があるので、血管内療法目的以外では避けるべきである。
- c. 肺血管系：CT（Spiral CT、三次元 CT、CTA）、MRA、PET/CT（FDG-

PET/CT)、肺血流シンチなどが有用である

d. 心病変: 超音波エコー、冠動脈 CT、MRI、心筋シンチグラムなどで質的診断とともに機能的な評価を行う。

3) 検査所見

a. 血液検査: 疾患活動性のマーカーとして特異的なものはないが、血沈、CRPなどの炎症所見や D-dimer が補助的に指標となる。

b. 遺伝因子: 血管型に特徴的な遺伝素因は同定されていない。

4) 鑑別診断

a. 静脈系: 特発性静脈血栓症ほか、凝固異常 (Protein C 欠損症、Protein S 欠損症など)、抗リン脂質抗体症候群、手術侵襲、悪性腫瘍、局所圧迫など、他の原因による血栓症を除外する必要がある、

b. 動脈系: 中型から大型の動脈に炎症性の動脈瘤を形成しうる大動脈炎症候群、細菌性動脈瘤、結節性動脈周囲炎および閉塞性病変をきたす Burger 病、閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。

c. 肺血管系: 喀血きたす肺結核をはじめとした感染症を鑑別診断の念頭に置く。特に免疫抑制療法施行中においては注意する。

5) 活動性評価

臨床症状、画像診断、検査所見より総合的に評価する。

III. 治療

1) 治療目標

致死的となりうる動脈瘤破裂、肺血管よりの出血を回避し、血管病変に伴う諸症状を緩和する。

2) 薬物療法

a. 免疫抑制療法: 炎症所見など疾患活動性があると判断される病変に対しては、ステロイド、免疫抑制療法の使用は予後の改善に寄与することが示されており、早期より積極的に使用すべきである。また、その使用に際しては、結核、B型肝炎、C型肝炎の潜在性感染など十分なスクリーニングと慎重なモニタリングが必要である。

i) 動脈瘤、肺動脈瘤の急性期には高用量のプレドニゾン治療 (1 mg/kg/日)、状態によってはメチルプレドニゾンパルス療法 (mPSL 1,000 mg 3日間) を行い、症状の軽快を確認しつつプレドニゾンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間歇的静注療法 (投与方法は血管炎症候群・ループス腎炎治療に準ずる。)をはじめ、メソトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンなどの併用を積極的に考慮する。

ii) 心病変には抗凝固療法の使用の有用性が示されており、免疫抑制薬、コルヒチンも有用と考えられる。

b. 生物学的治療: 症例報告レベルで有効例が散見され、新たなオプション治療として期待される。

c. 抗凝固療法: 海外で蓄積された知見から、深部静脈血栓症に対する治療を含めた抗凝固療法の施行は、致死的な喀血につながる可能性がある肺病変合併症例、特に肺動脈瘤が存在する時には慎重を期すべきである。ただし、本邦およびフランス、英国の報告では深部静脈血栓症に対する抗凝固療法、さらに動脈血栓病変に対する抗血小板療法使用中の肺喀血誘発は多くない。

心内血栓症、心筋梗塞例、脳静脈洞血栓症、術後のグラフトの閉塞予防には抗凝固療法の併用が有用であったとする報告が見られる。

3) 外科的手術

動脈病変においては、手術に伴う吻合部動脈瘤形成をはじめ、術後合併症、再発が少なくないことを考慮し、免疫抑制療法を優先し、炎症急性期の手術は可能なかぎり回避するのが望ましい。しかし、動脈瘤の切迫破裂、血管病変による出血の場合は救命的緊急手術の適応となる。また、海外の知見では、術前・術後の免疫抑制療法併用の有用性が示されている。

4) 血管内治療

外科的手術に代替しうる可能性があるが、この際にも術後にステント起始部よりの動脈瘤の再発例が報告されており、術前よりの免疫抑制療法を開始が推奨される。

5) 再発・再燃の対応

術後の再発・再燃、グラフトの閉塞予防には免疫抑制療法・抗凝固療法が有効との報告がある。

6) 併存病変の治療

眼病変をはじめとした併存病変に対する治療を診療科間で連携して行う。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
ベーチェットに関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明

血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成ワーキンググループ

岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）
黒澤美智子（順天堂大学医学部衛生学）
桑名 正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））
沢田 哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）
菊地 弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）
永淵 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）
齋藤 和義（産業医科大学第一内科）
廣畑 俊成（北里大学医学部膠原病・感染症内科）
大関 一（新発田病院 胸部外科）
前田 英明（日大板橋病院 血管外科）
廣瀬 立夫（埼玉市民病院 リウマチ膠原病内科）
河野 肇（帝京大・内科）
土橋 浩章（香川大・内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）
出口 治子（国立横浜医療センター）
須田 昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）