

免疫系疾患

ベーチェット病

1. 概要

ベーチェット病は、全身の諸臓器に急性の炎症性発作を繰り返す難治性の炎症性疾患です。1937年に、トルコの医師“フルス・ベーチェット(1889～1948年)”が初めて報告しました。しかし、ベーチェット病らしき病気は、紀元前5世紀に古代ギリシャの医聖“ヒポクラテス”の書物に既に記載されています。また、紀元後200年には、中国の漢方医“張仲景”による『傷寒雑病論』には、“孤惑病”として記載されており、実は、ベーチェット病は、ずいぶん昔から存在する病気だったと考えられます。働き盛りの男性に比較的多くみられ、以前は眼の炎症発作を繰り返し失明に至ることもあった病気ですが、現在は適切な診断のもと、免疫抑制薬、生物製剤などの適切な治療を受けることにより、そのような重症例は減少してきています。

2. 疫学

1972年から始まった旧厚生省および厚生労働省の全国疫学調査によると、患者数は1972年には8,500人、1984年には12,700人、1991年には18,300人と年々増加していましたが、その後やや減少傾向にありましたが、平成25年3月末現在、特定疾患医療受給者数は19,147人とほぼ平衡状態にあります。調査開始当初は、男性患者がやや多かったものの、その後の男女比はほぼ同等となっています。平均発症年齢は、1972年は32.7歳でしたが、2002年には36.6歳と上昇しています。また、ベーチェット病全体の病態の傾向として、男女とも完全型が減少し、主症状の頻度の減少や、軽症化、重症例の減少がみられています。

3. 原因

原因は不明ですが、別名「シルクロード病」と呼ばれるほど、世界的にみると、地中海沿岸諸国(トルコ、ギリシャ、イタリア、フランス、チュニジア、モロッコ、エジプト)、中近東(サウジアラビア、イラン、イスラエル、レバノンなど)、東アジア(中国、モンゴル、韓国、台湾、日本など)といった北緯30度から北緯45度付近のシルクロード沿いに多発する疾患で、何らかの共通の“環境因子”の存在が疑われます。これらの地域の有病率は人口10万人に対し20～270人なのに対し、欧米では10万人あたり、たった1人(未満)です。また、ベーチェット病患者では、ヒトの免疫応答の重要な役割を担っている“主要組織適合抗原、HLA(human leukocyte antigen:ヒト白血球抗原)”の特定タイプ、HLA-B51抗原の陽性率が50～70%と健常者に比べても高いことが分かっています。また、近年IL10およびIL23R/IL12RB2の2つの遺伝子領域の“一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)”が疾患感受性遺伝子であることも報告され、“遺伝素因”も考えられています。すなわち、ベーチェット病は、今のところ、内的要因と外的要因が働いて発症する、『多因子疾患』と考えられています。その後も、さらに、免疫応答や炎症に関わる*ERAP1*, *CCR1*, *STAT4*, *KLRC4*, *TLR4*, *NOD2*, *MEFV*などの疾患感受性遺伝子が次々と同定されています。

4. 症状(5. 合併症も含めて)

ベーチェット病には、特異的な血液検査所見はありません。白血球の増加やCRP(C-reactive protein)の上昇、

赤沈の上昇、補体価の上昇などみられますが、これらは様々な疾患で生じる全身の炎症を示す数値です。前述した HLA-B51 抗原については、ベーチェット病患者では、50～70%で陽性となりますが、日本人では健常者でも 15%程度で陽性になりますので、これだけでも診断することはできません。診断は、からだの臨床症状の組み合わせによりなされます。すなわち、①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍②眼症状③皮膚症状④外陰部潰瘍の4つの「主症状」と、①関節炎②副睾丸炎③血管病変④消化器病変⑤中枢神経病変の5つの「副症状」を確認します。経過中に4つの主症状が出現した場合は『完全型ベーチェット病』と診断します。経過中に3つの主症状、あるいは2つの主症状と2つの副症状が出現したもの、もしくは典型的な眼症状とその他の1つの主症状、あるいは2つの副症状が出現したものを、『不全型ベーチェット病』と診断します。また、副症状の③血管病変④消化器病変⑤中枢神経は、生命予後に多大な影響を与えるため不全型ベーチェット病以上で、これらの副症状が主な病状の場合には『特殊型ベーチェット病：血管ベーチェット、腸管ベーチェット、神経ベーチェット』として分類しています。以下に各臨床症状について説明します。

1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

ベーチェット病で最初に現れる症状で、診断が確定する数年前から現れていることも多く、最終的にはほぼ100%の患者さんで見られます。主症状のなかで男女とも最も頻度が高い所見です。口腔内アフタ性潰瘍は、辺縁がはっきりした丸い小さな潰瘍で、痛みを伴い、頬の粘膜、歯茎、舌、唇の内側、口蓋など、様々な個所に1～数个出現します。扁桃や咽頭、食道にもできることもあります。口内炎は普通の人にも一般的によくみられ、ベーチェット病に特異的なものではありませんが、ベーチェット病の場合、何度も、“繰り返し出現する”ことが特徴です。

2) 皮膚症状

皮膚症状は、男女ともに9割程度の患者さんにみられます。結節性紅斑や、皮下の血栓性静脈炎、毛囊炎様皮疹などが表れます。結節性紅斑は、痛みを伴うやや盛り上がった紅斑で、膝より下の伸側によくみられます。1～2週間ほどで、瘢痕(はんこん)を残さず治癒しますが、これも“再発と寛快を繰り返す”のが特徴です。皮膚の刺激性が亢進しているのも特徴的で、カミソリ負けや採血後に皮下の血栓性静脈炎が誘発されることがあります。また、針を刺した24～48時間後に、無菌性の小嚢包(のうほう)ができることがあり、ベーチェット病の「針反応」と呼ばれます。

3) 眼症状

眼症状は男性患者に多く、男性患者の70%、女性患者の45%程度(2002年の調査)にみられます。男性で重症化する傾向があります。炎症の部位により以下のふたつに分けられます。

(a) 虹彩毛様体炎型

虹彩や毛様体など眼球の比較的前の方(前眼部)に起こる炎症を「虹彩毛様体炎」といいます。ベーチェット病患者の眼症状の2割程度にみられます。充血、霞みや視力低下が主な症状です。炎症が強いと、角膜と虹彩の間(前房)の下に白い膿がたまることもあります。これは、「前房蓄膿」とよばれ、炎症で出現した白血球の沈殿です。さらさらした前房蓄膿がみられるのは、目の病気の中でも限られていて、ベーチェット病に特徴的な所見です。

(b) 網膜ぶどう膜炎型(網脈絡膜炎)

眼球の奥、すなわち網膜や脈絡膜(眼底、後眼部)に起こる炎症を「網膜ぶどう膜炎(網脈絡膜炎)」といいます。眼底(後眼部)発作といって、出血や白斑を伴った網膜血管炎がみられます。白斑は、網膜血管の虚血や血管からしみ出てくる白血球の浸潤病巣などです。黄斑(おうはん:物を見るときに一番重要な

働きをする網膜の中心部分)に出血や白斑が出現することもあり、このような場合は急激に視力が低下します。とくにこの黄斑部分に発作が生じると消炎後も視機能障害(後遺症)を残す可能性が高く、患者さんの生活の質(quality of life: QOL)を大きく下げてしまいます。少し良くなっても、発作を繰り返し何度も起こしているうちに、徐々に視力が下がり、最終的に失明に至ることもあります。ただし最近では、ベーチェット病の軽症化傾向や、生物学的製剤などの新しい治療の導入によって、以前のような失明に至るほどの重症例はかなり減っており、視力予後も改善してきています。虹彩毛様体炎や網膜ぶどう膜炎の炎症の強さや経過により、虹彩後癒着(虹彩とその後方の水晶体が癒着)や、水晶体上皮色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆(がんきゅうろう)などがみられることもあります。

4) 陰部潰瘍

外陰部潰瘍は、ベーチェット病の特徴的な症状のひとつです。男性患者の45%、女性患者の65%程度にみられます(2002年の調査)。境界がはっきりした潰瘍で、かなり強い痛みを伴うこともあります。陰茎、陰囊、小陰唇、膣壁、肛門などに生じ、1~2週間で治ります。口腔内アフタや結節性紅斑とは異なり繰り返し生じることはなく治癒しますが、瘢痕が残ります。他の病気では稀な所見なので、陰部潰瘍がみられた場合は、ベーチェット病を強く疑います。

5) 副症状

(1) 関節炎

6割近くの患者さんに生じ、主症状並に高頻度に見られます。大きな関節で変形や硬直を伴わないのが特徴です。

(2) 副睾丸炎

一過性、再発性の睾丸部の炎症で、腫れや痛みがみられます。ベーチェット病に特異性の高い症状です。

(3) 血管病変(血管ベーチェット病)

大きな血管(腹部大動脈、胸部大動脈、上・下大静脈、肝静脈など)に血栓や血管瘤を生じることがあります。男性に多く見られます。動脈瘤破裂は命に関わる合併症です。

(4) 消化器病変(腸管ベーチェット病)

食道、胃、回盲部(小腸から大腸への移行部)、大腸に、単発または多発性の潰瘍を生じます。特に回盲部には、多発性で打ち抜き状の深い潰瘍(深掘れ潰瘍)を生じることがあり、穿孔することも多いので注意が必要です。手術で切除が必要となる場合もあります。盲腸部の潰瘍は穿孔することは少ないといわれています。近年は回盲部以外の潰瘍が増加してきています。症状は、ものを飲み込む時の痛み、腹痛、下血などで、虫垂炎や炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)との鑑別が重要となります。

(5) 中枢神経病変(神経ベーチェット病)

ベーチェット病を発症して数年(5~10年)たった頃に、頭痛、ふらつき、手足の麻痺、呂律が回らない、複視(物が2重に見えること)や(急性型)、認知症などの精神症状(慢性型)などが表れる場合があり、“中枢神経ベーチェット”とよばれます。男性に多く見られます。これらは、脳幹や中脳、橋といった脳の基底部に生じた病変の影響です。これらの症状があった場合は、軽く考えずに早急に精査が必要です。磁気共鳴画像(MRI)や髄液検査で診断されます。ベーチェット病の治療で使用されるシクロスポリンが中枢神経ベーチェットを誘発したり、シクロスポリン自体の副作用で中枢神経症状がでることもあり、シクロスポリ

ンを使用している患者は特に注意が必要です。

6. 治療

1) 虹彩毛様体炎に対して

主に局所の点眼加療を行います。副腎皮質ステロイド薬、リン酸ベタメタゾン(0.1%リンデロン液[®])などを用います。また、虹彩後癒着が生じると、眼圧が上昇し続発緑内障をひき起こすことがあるので、癒着を防ぐために、散瞳薬であるトロピカミド配合剤(ミドリン P[®]点眼)なども併用します。炎症が強い場合は副腎皮質ステロイド薬と散瞳薬を結膜下に注射することもあります。

2) 網膜ぶどう膜炎(網脈絡膜炎)に対して

点眼薬は眼底には届きにくく、眼底発作の消炎には効果が不十分です。したがって、眼の後ろの方へ副腎皮質ステロイド薬を投入する「テノン嚢下注射」や、以下に示すような治療薬の全身投与を行います。

(1) コルヒチン(コルヒチン[®])

もともとは痛風の治療薬で知られていますが、炎症で誘発される白血球の遊走を抑える作用をもち、ベーチェット病にも有効といわれています。1日1~3錠内服します。副作用として、胃腸障害、白血球や血小板の減少、また、精子の運動減退や催奇形性があり、内服中は避妊が必要になります。服用をやめれば問題がない場合が多いので、拳児希望があれば、一時的に内服を中止してお子さんをつくることも可能です。

(2) シクロスポリン(ネオオーラル[®])

シクロスポリンは免疫抑制剤のひとつでノルウェーの土壌中の真菌からつくられた薬です。炎症で中心的な役割を担っているのはインターロキン-2(interleukin-2:IL-2)という蛋白質(サイトカイン)です。シクロスポリンはTリンパ球からのIL-2産生を抑制します。IL-2は他のリンパ球や好中球に指令を出す大元の司令塔のようなサイトカインですので、これを抑制する薬はベーチェット病に有効です。体重1kgあたり3~5mgで投与することが多いです。副作用としては腎障害、肝機能傷害、高血圧、歯肉肥厚、そして前述した神経ベーチェットを誘発することがあるので、注意が必要です。血中濃度を定期的に測定しながら、臨床症状と腎機能障害などの副作用に注意して投与量を調整します。炎症所見が落ち着いていれば少しずつ減量することも可能です。

(3) インフリキシマブ(レミケード[®])

ベーチェット病の基本病態は、好中球の機能過剰(暴走)であり、これまでの研究により、TNF- α (tumor necrosis factor:腫瘍壊死因子)やIL-1、IL-6などの炎症性サイトカインが、発症に大きく関与していることが分かっていました。特にTNF- α は、その中心となっており、このTNF- α を抑える薬が『抗TNF- α 抗体(infliximab:インフリキシマブ)』です。ベーチェット病と同様にTNF- α が病態の中心をなす疾患である、関節リウマチやクローン病では、すでに臨床的に優れた治療効果が報告されていました。2007年1月に本邦で、世界に先駆け「ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎」に対しての投与が承認され、目覚ましく普及してきています。投与方法は、体重1kgあたり5mgを点滴注射します。初回(0週)の投与から、2週後、6週後に投与し、その後は8週間毎に投与を続けます。8週間隔の間に発作が起こるような症例では、投与間隔を短縮して継続する場合があります。前述したコルヒチンやシクロスポリンなどの既存の治療では発作が抑えきれなかったような難治例に対しても、9割以上の患者さんで大変よい治療効果が得られています。合併症として、投与時反応(蕁麻疹や呼吸困難などのアレルギー反応)や免疫抑制による感染

症などがあり、全身症状に十分注意が必要です。また、長期的には、治療中に中和抗体が出現したり、効果が減弱したりする症例もあり、今後の課題といえます。眼科のみでなく、内科と連携をして治療にあたる必要があります。

- 3) 皮膚粘膜症状: 口腔内アフタ性潰瘍、陰部潰瘍には副腎ステロイド軟膏を局所に塗布します。また、内服薬としてはコルヒチン、セファランチン、エイコサペンタエン酸などが効果を示すことがあります。結節性紅斑についてはコルヒチンの有用性が証明されています。口腔内、病変局所を清潔に保つことも重要です。
- 4) 関節炎: コルヒチンが有効とされ、対症的には消炎鎮痛薬も使用します。これらの効果がない場合に、短期的に副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算 10mg 程度まで)を用いることもあります。
- 5) 血管病変: 副腎皮質ステロイド薬(0.5~1.0mg/kg)とアザチオプリン(50~100mg)、シクロホスファミド(50~100mg)、シクロスポリン A(5mg/kg)などの免疫抑制薬と一緒に使用します。一部に、深部静脈血栓症をはじめ血管病変に対する抗凝固療法は回避するよう勧められていますが、本研究班の国内調査では相当数の症例に抗凝固療法が使用されている実状があります。我国では肺出血は非常にまれであり、抗凝固薬の使用の是非については今後も継続課題と言えます。動脈瘤破裂による出血は緊急手術の適応ですが、血管の手術後に縫合部の仮性動脈瘤の形成などの病変再発率が高く、可能な限り保存的に対処すべきとの意見もあります。手術した場合には、術後再発の防止のための免疫抑制療法を十分に行う必要があります。
- 6) 腸管病変: 副腎皮質ステロイド薬(0.5~1.0mg/kg)、スルファサラジン (1500~2000mg)、メサラジン(1500~2500mg)、アザチオプリン(50~100mg)などを使用します。副腎皮質ステロイド薬は状態をみながら、漸減し、長期投与は避けるのが原則とされています。2013年、アダリムマブの使用が保険上認可され、また、2015年にはインフリキシマブの使用が認可され、今後の治療成績の向上が期待されています。消化管出血、穿孔は手術が必要ですが、再発率も高く、術後の免疫抑制療法も重要とされています。
- 7) 中枢神経病変: 脳幹脳炎、髄膜炎などの急性期の炎症にはステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1,000mg x 3日間)を含む大量の副腎皮質ステロイド薬(1mg/kg)が使用され、アザチオプリン(50~100mg)、メソトレキサート(10~15mg/wk)、シクロホスファミド点滴 静脈注療法(500mg/m²/month)などが一緒に使用されます。急性型は比較的、副腎皮質ステロイド薬治療に反応し、改善することが多いのですが、急性発作を繰り返しながら、慢性進行型に移行する場合があります。一方、精神症状、人格変化などが主体となる慢性進行型に有効な治療手段は比較的乏しいと言われていますが、メソトレキサート週一回投与(10~15mg/wk)の有効性が報告されています。なお、眼病変に使われるシクロスポリンは禁忌とされ、神経症状の出現をみたら中止するか、他の治療薬に変更すべきとされています。
- 8) その他: 全身の休養と保温に気をつけ、ストレスの軽減に努め、歯磨きなどで口腔内の衛生に留意し、齦歯、歯肉炎の治療も重要とされています。また、血管炎、神経症状などは、喫煙の関連も指摘されてい

ますので禁煙は重要です。食事に関しては、特に禁忌や推奨するものではありませんが、バランスのとれた食事内容が重要です。

7. 研究班

研究班名簿参照