トピックス

II. 診断と治療の実際

10. Behçet病

広畑 俊成

要 旨

Behçet病は再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4主症状とする原因不明の炎症疾患である。特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetがあり、これらは患者の生命予後を左右することから、眼病変とともに極めて重要なウェートを占める。近年、難治性眼病変に対する抗TNF- α 抗体療法の有用性が証明され、特殊病型にも応用が期待される。

〔日内会誌 96：2220～2225, 2007〕

Key words : HLA-B51, インフリキシマブ, ぶどう膜炎, 神経Behçet

1. 疾患の概念と病態

Behçet病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。特殊な場合を除き、一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。本邦においては、本症を、上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類している。また特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetの3型を定義している。これら3つの特殊病型は、Behçet病の患者の生命予後を左右する場合も少なくないことから、本症の臨床においては眼病変の治療とともに極

めて重要なウェートを占める。

本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ない。1991年の実態調査によると、本邦における推定患者数は約18,300人（人口10万対14.9）で、男女比は0.96であり、発病年齢は30歳台にピークがある。2002年の実態調査では推定患者数は150,000人と、1972年の初回調査以来、初めて減少に転じている。本症の発症とHLA-B51が密接に関連することが指摘されているが、その陽性率はたかだか53.8%（完全型58.2%, 不全型51.0%）である。

本症の病因は不明であるが、HLA-B51と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている。一方、本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く、手術・外傷・抜歯などでの増悪が見られることから、ある種の連鎖球菌が本症の発症に関与する可能性が考えられたが、患者のTリンパ球は連鎖球菌のみならず大腸菌などの他の細菌成分に対しても過敏に反応す

表 1. Behçet 病の診断基準 (1987 年厚生省特定疾患調査研究班) (抜粋)

1	主症状
(1)	口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
(2)	皮膚症状
a)	結節性紅斑
b)	皮下の血栓性静脈炎
c)	毛囊炎様皮疹, 座瘡様皮疹
(3)	眼症状
a)	虹彩毛様体炎
b)	網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)
c)	a, b を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆
(4)	外陰部潰瘍
2	副症状
(1)	変形や強直を伴わない関節炎
(2)	副睪丸炎
(3)	回盲部潰瘍で代表される消化器病変
(4)	血管病変
(5)	中等度以上の中樞神経病変
3	病型診断の基準
(1)	完全型 主症状 4 つ
(2)	不全型 a) 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ) b) 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)
(3)	疑い 主症状の一部が出没
(4)	特殊病型 a) 腸管 (型) Behçet 病 b) 血管 (型) Behçet 病 c) 神経 (型) Behçet 病
4	参考となる検査所見
(1)	皮膚の針反応
(2)	炎症反応 赤血球沈降速度の亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢血白血球数の増加
(3)	HLA-B51 (B5) の陽性

ることから, 連鎖球菌に対する特異性は否定的である¹⁾.

Behçet病においては, 皮膚・粘膜病変や眼病変のみでなく全身臓器に病変がおり得る. しかし, いずれの組織においてもみられるのは好中球や単核球の浸潤を主体とする非特異性の炎症性変化である. こうした炎症性細胞浸潤は特に小血管周囲にその傾向が強い. これは血管炎ではなく, 血管から組織へと炎症性細胞が浸潤している像を示すものと考えられ, Behçet病では全身の諸臓器において同様の像をみることが多い.

2. 診断へのアプローチと診断基準

1) 診断基準

Behçet病の診断は1987年に改定された厚生省(現厚生労働省)特定疾患調査研究班の診断基準により行われている(表1). 一つ一つの主症状, 副症状の有無を確認することと他疾患の除外が診断上重要である. 発症当初からすべての症状がそろふことは稀で, 種々の症状が経時的に出没することが多い. 1987年の厚生省研究班の診断基準により, 主症状4つすべてを認められるものを完全型, それ以外を症状の数に応じて不

全型・疑いとに分類する。鑑別診断で特に重要なものとしては、Reiter症候群、Sweet病、サルコイドーシス、痛風、Crohn病、潰瘍性大腸炎、Buerger病、多発性硬化症などである。

診断の補助的検査として、皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応(pathergy test)がある。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24～48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。また、活動期には末梢血白血球数の増多・血沈の促進・血清CRP陽性等がみられる。また、HLA-B51が陽性であれば診断上参考になる。

2) 主症状の捕らえ方のポイント

(1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状である場合が多い。痛みを伴う深い潰瘍で通常は約1週間程度で治癒する。ヘルペス口内炎との鑑別が問題になることが多い。

(2) 皮膚症状

結節性紅斑と毛のう炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、本症では皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。これは針反応と同等の現象である。

(3) 眼症状

炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ぶどう膜炎型に大別される。前者では、視力低下・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、時には前房蓄膿(hypopyon)を生じる。一方、後者では突然の霧視を訴えることが多く、視力低下の程度が強く、視力予後を左右する。眼底では時に出血を伴う滲出性の炎症が見られる。

(4) 外陰部潰瘍

陰茎・陰囊・小陰唇・腔壁等に口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる。鼠径部の皮膚にも潰瘍形成が及ぶこともある。一般に発病初

期に多くみられ、発熱を伴うことも少なくない。

3. 臓器病変や合併症

Behçet病の副症状は重篤な臓器障害をきたしうる特殊病型を含む。

1) 関節炎

一般に四肢の大小関節に非対称に出現し、約1～2週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことは稀である。一方、関節周囲の発赤や浮腫を伴うことが多く、時に痛風発作との鑑別が必要である。

2) 副睾丸炎

睾丸部の腫脹と疼痛をきたす。一過性だが再発性である。頻度はそれほど高くない。

3) 消化器病変(腸管Behçet)

Behçet病においては食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうるが、定型的には回盲部に深い潰瘍を形成する。時に穿孔をきたすことがあるので、注意が必要である。Crohn病との鑑別が困難な場合がある。

4) 血管病変(血管Behçet)

Behçet病では全身のあらゆる血管が障害されうるが、動脈系よりも静脈系に圧倒的に頻度が高い(約95%)。大静脈や主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢深部静脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。Budd-Chiari症候群や上大静脈症候群のみられることもある。さらに下肢の血栓より二次的に肺塞栓を生じる場合もある。動脈系では、胸腹部大動脈・大腿動脈での動脈瘤形成や中型主幹動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤による喀血・心内膜病変・冠動脈病変なども稀にみられる。

5) 神経病変(神経Behçet)

神経病変は約10%の患者に出現するBehçet病の遅発性病変である。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い(急性型)。髄液検査では細胞数・

表 2. Behçet 病の重症度 Stage 分類

Stage I	眼症状以外の症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみみられるもの
Stage II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Stage III	網脈絡膜炎がみられるもの
Stage IV	失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症がある 活動性または重度の後遺症を残す特殊病型（腸管 Behçet 病、血管 Behçet 病、神経 Behçet 病）
Stage V	生命予後に危険のある特殊病型、中等度以上の知能低下を有す進行性神経 Behçet 病

蛋白濃度の上昇を示す。MRIでは、病変部位が T2 強調画像あるいは FLAIR 画像の高信号域として描出される。多彩な神経症状が時間的・空間的多発することから、時に多発性硬化症との鑑別が問題となる。また、シクロスポリン投与中の約 10～20% の患者に急性型の神経病変が誘発されるといわれている。一方、一部の患者には、急性型神経 Behçet の発作のおさまった後に、慢性進行性の痴呆様の精神神経症状が見られ、治療抵抗性で徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまう。同時に歩行障害や構語障害などの小脳・脳幹症状も進行することが多い。こうした例では、髄液の細胞数・蛋白は正常値であるにも拘らず持続的に髄液中の IL-6 が異常高値を示すのが特徴である^{1,2)}。こうした慢性進行型の神経 Behçet に移行する例は男性に多く、喫煙率と HLA-B51 の陽性率がいずれも約 90% 以上と極めて高く、タバコの何らかの成分が HLA-B51 によって抗原提示され、免疫反応が持続する可能性が考えられる³⁾。

上記の神経実質病変以外に、Behçet 病においては静脈洞血栓症がみられることがあるが、これはむしろ血管 Behçet と呼ぶべきものである。

4. 治療法の実際

2003 年に Behçet 病の厚生労働省研究班の重症度基準 Stage 分類が策定された(表 2)。この重症度基準の Stage 分類に基づいて大まかな治療方針を決定することができる(図)。以下に具体的な

方針を述べる。

1) 治療の基本方針

日常生活では、本症の増悪因子である気象条件・感染・手術・外傷・月経・ストレスに留意し、避けられる要因はなるべく避けるよう指導する。また、う歯やその他の感染巣（皮膚の膿瘍など）がある場合は必ずその治療を行わせる。さらに、毎食後必ず歯磨きと口腔内の洗浄をかかさずに行うよう指導する。

重篤な視力障害を残しうる眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型（神経・血管・腸管 Behçet）に対しては積極的な薬物療法を行うが、口腔内アフタ、陰部潰瘍、皮膚病変に対しては原則としてステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、Behçet 病の治療薬として頻用されるが、副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状（こむらがえり）・肝障害などに注意する必要がある。関節痛、結節性紅斑、副睾丸炎に対してはコルヒチンに加えて非ステロイド抗炎症薬も用いられる。非ステロイド抗炎症薬の連用に際しては、特に消化性潰瘍に注意が必要である。また、皮膚粘膜病変には、イコサペント酸エチルの有効な場合があり、副作用も少なく、試みる価値はある。

一般に、ステロイドの全身投与は Behçet 病の急性炎症症状を短期的に軽快させる効果があるが、持続的長期投与には Behçet 病の各症状の発作を抑制する効果は認められない⁴⁾。ただし、眼病変のある患者においては急速にステロイドを

図. Behçet 病の重症度分類とそれに応じた治療方針
Stage I からVにゆくに従って重症となる

減量することにより眼発作が誘発されることが多いので注意が必要である。

2) 病態に応じた治療の実際

眼発作を繰り返す場合、および特殊病型を合併する場合はなるべく早く専門医に紹介する。治療の実際は以下のように総括される。

(1) 眼病変

前眼病型（虹彩毛様体炎）に対しては、散瞳薬の点眼、ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて、発作の予防を目的としてコルヒチンの全身投与も行う。網膜ぶどう膜炎型に対しては、ステロイドの外用に加えて、発作予防のための薬物の全身投与を精力的に行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中濃度（服薬直前の最低値-トラフレベル）を100～200ng/mlに保つように投与量を調節する。シクロスポリンとコルヒチンとの併用はミオパチーを起こしやすいので注意が必要である。シクロスポリンのその他の副作用として、腎障害、神経障害（髄膜脳炎様症状）に特に注意が必要である¹⁾。近年、難治性眼病変に対する抗TNF-α

抗体療法（インフリキシマブ）の有用性が証明され⁵⁾、わが国でも平成19年1月に保険適応が追加された。インフリキシマブ使用に当たっては、結核等の感染症の発症に注意する必要がある。

(2) 神経・血管・腸管病変

症状の重篤度に応じて中等量～大量のステロイド全身投与が行われる。症状が軽快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量により原病のみならず眼病変の増悪を誘発することがあるので注意が必要である。ステロイドでも活動性の炎症が十分なコントロールが得られない場合はアザチオプリン、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の投与を行う。これらの薬剤は、長期投与により悪性腫瘍の発生の危険性があるので、漫然と投与すべきではない。慢性進行型の神経ベーチェットに対しては、ステロイド、アザチオプリン、シクロフォスファミドはいずれも無効である。こうした慢性進行型に対してはメトトレキサートの少量パルス療法が有効である¹⁾。メトトレキサートにても十分コントロールできない慢性進行型の神経Behçetに対

してインフリキシマブが有効であることが示唆されている。

これ以外の特殊病型としては、血管病変に対してはワーファリン、低用量アスピリン、チクロピジンなどの投与を併用する。また、腸管Behçetに対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンの投与が有効な場合が多い。Crohn病においてはインフリキシマブの有用性が証明されているが、腸管Behçetにおいては症例報告が散見される程度で、今後症例を重ねた検討が必要である。

5. 実地医家ができることと専門病院に送るタイミング

Behçet病の厚生労働省研究班の重症度基準Stage分類でStage2 以下の場合は実地医家での治療とフォローアップで差し支えない。眼病変は視力障害を残し患者のQOL (quality of life) を著しく阻害する。生命予後に影響をおよぼすのは、神経・血管・腸管の特殊病型である。特に、慢

性進行型の神経Behçetは患者のQOLを著明に阻害し、廃人同様にしてしまうという点から、最も憂慮すべき病態である。従って、Stage3 以上の病変を認めた場合や疑われる場合には、速やかに専門病院に紹介することが望ましい。また、Stage2 であっても、症状が繰り返す場合は、専門病院での治療が必要と考えられる。

文 献

- 1) 広畑俊成 : I. 病態解明の進歩 3. Behçet病. 日内会誌 88 : 1904-1909, 1999.
- 2) Hirohata S, Kikuchi H : Behçet's disease. Arthritis Res Ther 5 : 139-146, 2003.
- 3) Aramaki K, et al : HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. Mod Rheumatol 17 : 81-82, 2007.
- 4) Hirohata S : Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? Nat Clin Pract Rheumatol 2 : 358-359, 2006.
- 5) Tugal-Tutkun I, et al : Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease : an open-label trial. Arthritis Rheum 52 : 2478-2484, 2005.