神経ベーチェット病の診療のガイドライン

厚生労働科学研究費補助金

（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25年12月

はじめに

神経ベーチェット病はベーチェット病の特殊病型で、最も重篤な合併症の１つです。神経ベーチェット病はその臨床的特徴から急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の２つに分類されることが近年明らかになってきました。この２つの病型は治療法も異なることから、きちんとした診断をつけることがとても重要です。特に慢性進行型に対して急性型と同じようにステロイドの大量治療が行われても効果がなく、重度の障害を残すことがこれまで少なくありませんでした。しかしながら、この２つの病型に留意した神経ベーチェット病の診断基準がなく、日常の臨床の場でも苦慮することが多いのが実情でした。

急性型ベーチェット病は、ステロイド治療に反応し速やかに炎症は鎮静化しますが、慢性進行型神経ベーチェット病はステロイド抵抗性で持続進行性の経過を取ります。急性型では頭痛・発熱に何らかの局所徴候を伴い、ＭＲＩではＴ２強調画像やフレア画像で高信号域を認めることが多いですが、慢性進行型では進行性の精神症状や認知症、小脳失調がみられ、ＭＲＩでは中脳から橋にかけての萎縮が特徴的です。慢性進行型では、髄液 IL-6 が持続高値を示すこともわかっています。

今回の調査では、国内でベーチェット病の専門家のいる主要 6 施設において、過去 20 年間に診療したデータについて後向きコホート調査を行ったうえで、診断に重要な項目を抽出し、診断のための予備基準を作成し、2011 年に公開しました。

さらに、この主要 6 施設においてこれまで行われてきた治療と予後の関係を調査した上で、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病のそれぞれについての治療指針を決定致しました。今回この「神経ベーチェット病の診断基準」と「神経ベーチェット病の治療指針」とを合わせたものを「診療のガイドライン」として提示致します。今回提示する「診療のガイドライン」につきましては、皆様方からの御意見を頂いた上で改訂を行った上で、さらに完成度の高い「診療のガイドライン」の作成を目指すものであることをご理解いただきたいと思います。

神経ベーチェット病の診断基準

神経ベーチェット病はその臨床的特徴により急性型と慢性進行型の２病型に分類される。稀に両者が合併することもあることから（acute on chronic)、両者の病態生理が異なることがわかる。慢性進行型の発症に先立って急性型の発作を起こしている場合が少なくないことから、急性型の発作がおさまってステロイドもかなり減量できた段階で、一度髄液 IL-6 をチェックしておくことが推奨される。

シクロスポリンを投与している患者の約２０％に急性の炎症性神経病変を生じるが、これは急性型神経ベーチェット病と同一病変であると考えられる。

慢性進行型では、男性、喫煙、HLA-B 51 の頻度が高いことに留意しておく必要がある。

急性型神経ベーチェット病の診断基準

1. 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型の基準を満たす
2. 急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状を示す
3. 髄液の細胞数が6.2/mm^3以上

1－3のすべてを満たすものを急性型神経ベーチェット病と診断する

除外：中枢神経系の感染症　　　注：シクロスポリンで誘発される亜型が存在する

慢性進行型神経ベーチェット病の診断基準

1. 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型基準を満たす
2. 認知症様症状・精神症状，体幹失調，構語障害が潜在性に出現し進行する
3. 次のa,bのいずれかが認められる：
   a. 髄液IL-6 の 17.0 pg/ml 以上の増加が 2 週間以上の間隔で2回認められる
   b. 髄液IL-6 の 17.0 pg/ml 以上の増加がありMRI で脳幹の萎縮が認められる

1－3のすべてを満たすものを慢性進行型神経ベーチェット病と診断する

参考所見：HLA－B51陽性、喫煙歴

神経ベーチェット病の治療指針

急性型神経ベーチェット病の治療は、急性期（発作）の治療と新たな発作予防の２つにわけて考える必要がある。発作の治療のゴールドスタンダードは中等量以上のステロイドである(**推奨度 A**)。

シクロスポリンにより誘発された急性型神経ベーチェット病は、シクロスポリン中止(**推奨度 A**)によりその後の発作はほぼ完全に抑制される。シクロスポリンとは無関係に生じた急性型神経ベーチェット病の発作予防としてはコルヒチンが推奨される(**推奨度 A**)。インフリキシマブの発作予防効果については今後検討してゆく必要がある(**推奨度 C**)。

慢性進行型神経ベーチェット病に対してはメトトレキサートがアンカードラッグである(**推奨度 A**)。これで効果不十分の場合はインフリキシマブを追加併用する(**推奨度 B**)。こうして見ると関節リウマチの治療と同じであるが、慢性進行型神経ベーチェット病は関節リウマチよりも緊急度が高いと認識すべきである。

慢性進行型神経ベーチェット病では、ステロイド、アザチオプリン、シクロフォスファミド、コルヒチンはいずれも無効であることを十分に認識する必要がある(**推奨度 D**)。シクロスポリンは中枢神経病変のあるベーチェット病に対しては禁忌である。

最後に、以上の治療指針は、本研究班において遂行された多施設共同の「分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）による」エビデンスに立脚したものである。

参考：ガイドラインにおける推奨の強さの分類

推奨度 A　行なうように強く勧められる
推奨度 B　行なうように勧められる
推奨度 C　行なうように勧めるだけの根拠が明確でない
推奨度 D　行なわないように勧められる

急性型神経ベーチェットの治療指針

急性期(発作)の治療

1. 中等量以上のステロイド(プレドニゾロン30−60mg/日)を投与する(A)。
2. 1で効果不十分な場合はステロイドパルス療法を行う(A)。

注:特に局所症状のない髄膜炎型では自然寛解もありうる。

発作の予防

1. 発作前シクロスポリンを使用していた場合は中止し発作寛解後も使用しない(A)。
2. ステロイドは徐々に減量し、再発がなければ中止する(A)。
3. 発作後はコルヒチンを開始し、1−2mg/日で維持する(A)。
4. インフリキシマブには発作予防効果は確認されていない(C)。

慢性進行型神経ベーチェット病の治療指針

1. まずメトトレキサートを開始し、髄液IL-6が17.0pg/ml以下になるまで増量する(最大16mg/週まで)(A)。
2. メトトレキサートだけでは効果不十分の場合は、インフリキシマブ(5mg/体重1kg)を追加併用する(B)。
3. 中等量以上のステロイド、アザチオプリン、シクロフォスファミドは推奨されない。また、シクロスポリンは使用してはならない(D)。

推奨度A　行なうように強く勧められる

推奨度B　行なうように勧められる

推奨度C　行なうように勧めるだけの根拠が明確でない

推奨度D　行なわないように勧められる

参考文献

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Clinical characteristics of Neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol 22: 405-13, 2012.
2. 廣畑俊成：Close Encounters---------臨床神経学と臨床免疫学の遭遇と未来 神経ベーチェット病の現況　BRAIN and NERVE 65:1245-1253, 2013.

共同研究者

廣畑俊成　北里大学医学部膠原病感染内科
菊地弘敏　帝京大学医学部内科
桑名正隆　慶応義塾大学医学部内科
沢田哲治　東京医科大学リウマチ膠原病内科
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
岳野光洋　横浜市立大学医学部病態免疫制御内科
石ヶ坪良明　横浜市立大学医学部病態免疫制御内科