

ベーチェット病の最新治療

横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学教授

石ヶ坪 良明

(聞き手 池田志孝)

ベーチェット病の最新の治療につきご教示ください。

<東京都勤務医>

池田 まず、一般的なことになるのですけれども、ベーチェット病はいかなる疾患で、どのような症状があるかということについてうかがいたいと思います。

石ヶ坪 ベーチェット病は、皆さんよくご存じだと思いますが、1937年にトルコのイスタンブール大学皮膚科教授のベーチェットさんが最初に報告した疾患です。主な症状としては、まず再発性の口腔内アフタ、次に陰部潰瘍、そして血栓性静脈炎、結節性紅斑、アクネ様の皮膚炎などの皮膚症状、および目の前眼部と後眼部に分かれますが、眼病変の4つの症状が挙げられます。

池田 そういったことで診断をつけるのですけれども、それらの症状以外の特異な症状はありますか。

石ヶ坪 副症状で副睾丸炎と関節炎、そして特殊型としていわれていますが、

いわゆる神経、血管、腸管に発症する病態もあります。

池田 そういったものも含めて、まず何科にかかることが多いのでしょうか。

石ヶ坪 その辺が非常に難しいのでしようけれども、ベーチェット病の初発症状というのは、口内炎が一番多いので、おそらく皮膚科の先生が最初に診られることが多いと思いますが、もし目の症状が初発症状として起きた場合には眼科で診られると思います。本来はこういう症状を一遍に呈することは少ないのですが、比較的多くの症状が一遍に出る、もしくは特殊型の症状が出る場合には内科に来られる可能性があります。どの科に来られてもおかしくない病気なので、科を特定するのは難しい病気だと思います。

池田 そこで一定期間、経過する。

あるいは、どの症状が診断基準に合うかで診断がされるということですね。

石ヶ坪 そうですね。

池田 鑑別診断ですけれども、どのような疾患が考えられるのでしょうか。

石ヶ坪 結節性紅斑というような皮膚症状であれば、膠原病をはじめ、多様な疾患が考えられます。特殊型であれば、例えば腸管型のベーチェット病と鑑別しなければいけない炎症性腸疾患など多々あります。おのおのの症状によって、感染症も含めて、たくさん鑑別をしなければいけないと思います。

池田 診断基準に従って診断がつき、治療に移るのですけれども、その前に、最近、HLAがよく調べられていて、ある程度HLAと相関があるとうかがったことがあるのですけれども、原因としてはどういったことが推定されているのでしょうか。

石ヶ坪 今紹介していただいたように、HLAのB51もしくはA26がベーチェット病患者さんに多いということがいわれていますが、ベーチェット病の原因は、単なる遺伝的な要因だけではなくて、環境要因を含め、多因子疾患といわれています。

もう少し詳しく言うと、最近、全遺伝子を網羅的に解析し、どういう遺伝子がベーチェット病にかかわっているかという研究、いわゆるGWASがされていて、その中で今たくさんの疾患感受性遺伝子が見つかってきています。

池田 GWASは、私の理解ですと、ゲノム全長にわたる相関解析ということですね。

石ヶ坪 そうということですね。

池田 HLAの主座よりも、ほかにも遺伝子座が見つかってきているということですね。

石ヶ坪 おっしゃるとおりです。

池田 多因子疾患であって、なかなか一筋縄ではいかないということでしょうか。

石ヶ坪 まさにおっしゃるとおりだと思います。

池田 最近、新しい治療が出たとうかがいましたけれども、どのような治療が今主流になっているのでしょうか。

石ヶ坪 ベーチェット病は多様な症状があります。新しい治療としては、リウマチとか、先生の皮膚科の分野ですと乾癬などにバイオ製剤が使われていますが、ベーチェット病にも2007年に難治性のぶどう膜炎に対してインフリキシマブが世界に先駆けて保険収載になっています。そして、2013年、ベーチェット病の腸管型にアダリムマブが保険収載になっています。

池田 アダリムマブが腸管ベーチェットに適応があるのですけれども、これはインフリキシマブの適応はないのでしょうか。

石ヶ坪 インフリキシマブは今ちょうど治験のトライアルの最中です。

池田 逆に言いますと、ぶどう膜炎

と腸管のベーチェットが併存している例が少ないということなのでしょう。皮膚科領域ですと、よく皮膚症状と乾癬がまじっているので、治験を行うと両方の評価ができるということをししば経験するのですけれども。

石ヶ坪 そういうことよりは、最初にベーチェット病で一番QOLを規定するのは眼病変ですので、眼科の先生を中心として、眼病変のみを標的にして治験がなされ、まずインフリキシマブが保険収載になった。最近、いろいろな特殊型、腸管、神経、血管というような病態が重要視されて、特に腸管型については、クローン病とか潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の先生方を中心として治験がなされました。これには、ベーチェット病班もコラボレーションし、アダリムマブが保険収載になったということです。

池田 逆に、ぶどう膜炎に関してはアダリムマブは適応はないのでしょうか。

石ヶ坪 今は保険収載はされていません。ただ、これも今、治験中です。

池田 皮膚科領域では乾癬で最初にインフリキシマブの治験をやって、次にアダリムマブをやって、両方とも適応になっているのですけれども、患者さんにとってはインフリキシマブを点滴するというよりは、アダリムマブの皮下注を2週間に一遍とかやるほうが便利なものですから、どうしてもアダ

リムマブのほうにシフトしてしまう傾向があるようです。患者さんのQOLとかADLを考えると、皮下注射もいいのではないかなという印象が私はあるのですけれども。

石ヶ坪 今先生がおっしゃったように、乾癬には乾癬性の関節炎もありますが、メジャーは皮疹ですね。ベーチェット病の場合にはどの科に行くのかというときに、皮疹がメジャーな場合もありますし、内科で診なければいけない疾患もあるし、眼病変が重要な場合もあって、それらをすべて皮膚科、眼科、リウマチ・膠原病の医師が一人で診るわけにはいきませんので、治験もおのおのの科を中心として行われて非常に複雑になっています。

池田 メインの臓器の症状が中心になって、そこの科で診ていくということになるわけですね。

石ヶ坪 そうですね。ただ、一番いいのは、ベーチェット病はいろいろ多様な病態がありますので、内科が中心となって、いろいろな科とコラボレーションしていくのが一番いいと思っています。実際に私どもの大学では、ぶどう膜炎でインフリキシマブを使う症例は眼科の先生方と一緒に診ていますが、実際にはインフリキシマブは内科で処方しています。副作用が出たときには内科でフォローしたほうがよろしいだろうということです。

池田 内科的な副作用チェックも含

めて、そうしたほうが患者さんにとってアドバンテージがあるということですね。

石ヶ坪 はい。

池田 その治療が2007年に適応になり、一般的な予後としては改善されてきたのでしょうか。

石ヶ坪 ベーチェット病の場合、ぶどう膜炎が起きますと、だんだん視力が落ちていくという症状が非常に重要なのですが、その際に、アタックが起きる。アタックというのは、出血などを意味しますが、そういうときはどんどん視力が落ちてくるといわれています。そのアタックの回数がインフリキシマブの使用により、非常に落ちてきた。それに伴って視力も改善してきたということです。私の専門は、リウマチ・膠原病なのですが、リウマチにバイオが導入されて、コペルニクス的な変化が起きたといわれますが、ベーチェット病もまさにそういう状況だと思います。

池田 アタックの回数が減れば眼症状も軽快していくということですね。

石ヶ坪 そうですね。実際に視力が改善された症例も非常に多く見られます。

池田 それは素晴らしいですね。ほかにも何かベーチェット病の治療を含めたトピックスはありますか。

石ヶ坪 外国ではIL-1をターゲットにした治療をされているものもあります。また、2013年のアメリカリウマチ学会の総会の最終日に、演題の中の優秀演題をまとめて話をするというセッションがありましたが、そこで、アプレミラスト（ホスホジルエステラーゼ4インヒビター：PDE-4の阻害薬）がベーチェット病のアフタ性口内炎に非常に奏功するということが取り上げられていました。ちなみに、PDE-5阻害薬は非常に有名ですね。

池田 これからバイオ以外にもどんどん新しいものが出てきて、患者さんの目と腸管以外にも効果のあるものが期待されるということでしょうか。

石ヶ坪 そういうふうに期待しています。

池田 ありがとうございました。