

- Inatani M, Tanihara H, Ohno S, Inoko H, Mizuki N, Akiyama M, Yatsu K, Ota M, Katsuyama Y, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Kumagai N, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 92: 1293-1296, 2008.
21. Kulski JK, Shigenari A, Shiina T, Ota M, Hosomichi K, James I, Inoko H: Human endogenous retrovirus (HERVK9) structural polymorphism with haplotypic HLA-A allelic associations *Genetics* 180: 445-457, 2008.
22. Kaburaki T, Koshino T, Kawashima H, Numaga J, Tomidokoro A, Shirato S et al. Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes of uveitic glaucoma with inactive uveitis. *Eye*. in press.
23. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, and Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8⁺ and gd T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B*51. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(4, suppl): S59-S63.
24. Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of the toll-like receptor 4 gene polymorphisms with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*, 67(5):725-727, 2008.
25. Takemoto Y, Naruse T, Numba K, Kitaichi N, Ota M, Shindo Y, Mizuki N, Gul A, Madanat W, Shams H, Davatchi F, Inoko H, Ohno S, Kimura A: Re evaluation of heterogeneity in HLA-B*510101 associated with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 72(4):347-53, 2008.
26. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Iijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of association between Toll-like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Human Immunol* 70(1):41-44, 2009.
27. Mizuuchi, K., Yanagawa, Y, Iwabuchi, K., Namba, K., Ohno, S. and Onoé, K.: H2-D^d-mediated upregulation of IL-4 production by natural killer T cell and dendritic cell interaction. *Immunology*, 124, 102-111, 2008.
28. Mishima, T., Iwabuchi, K., Fujii, S., Tanaka, S., Ogura, H., Miyata, K., Ishimori, N., Andoh, Y., Nakai, Y., Iwabuchi, C., Ato, M., Kitabatake, A., Tsutsui, H. and Onoé, K.: Allograft inflammatory factor-1 augments macrophage phagocytotic activity and accelerates the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Int. J. Mol. Med.* 21, 181-187, 2008.
29. Miyazaki, A., Kitaichi, N., Ohgami, K., Iwata, D., Jin, X-H., Iwabuchi, K., Morohashi, T., Ohno, S. and Onoé, K.: Anti-inflammatory effect of angiotensin type I receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246,747-757, 2008.

30. Miyazaki, Y., Iwabuchi, K., Iwata, D., Miyazaki, A., Kon, Y., Niino, M., Kikuchi, Y., Yanagawa, Y., Luc Van Kaer, Sasaki, H. and Onoé, K.: Effect of high fat diet on NKT cell function and NKT cell-mediated regulation of Th1 responses. *Scand. J. Immunol.* 67, 230-237, 2008.
31. Hirata, N., Yanagawa, Y., Ebihara, T., Seya, T., Uematsu, S., Akira, S., Hayashi, F., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Selective synergy in anti-inflammatory cytokine production upon cooperated signaling via TLR4 and TLR2 in murine conventional dendritic cells. *Mol. Immunol.* 45, 2734-2742, 2008.
32. Miyazaki, Y., Iwabuchi, K., Kikuchi, S., Fukuzawa, T., Niino, M., Sasaki, H. and Onoé, K.: Expansion of CD4⁺CD28⁻ T cells producing high levels of interferon- γ in peripheral blood of patients with multiples sclerosis. *Mult. Scler.* 14, 1044-1055, 2008.
33. Wakao, H., Wakao, R., Sakata, S., Iwabuchi, K., Oda, A. and Fujita, H.: In vitro induction of natural killer T cells from embryonic stem cells prepared by somatic cell nuclear transfer. *FASEB J.* 22, 2223-2231, 2008.
34. Ohnishi, N., Yuasa, H., Tanaka, S., Sawa, H., Miura, M., Matsui, A., Higashi, H., Musashi, M., Iwabuchi, K., Suzuki, M., Yamada, G., Azuma, T. and Hatakeyama, M.: Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105, 1003-1008, 2008.
35. Diao, H., Iwabuchi, K., Li, L., Onoé, K., Van Kaer L., Kon, S., Saito, Y., Morimoto, J., Denhardt, D., Rittling, S. and Uede, T.: Osteopontin regulates development and function of invariant natural killer T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105, 15884-15889, 2008.
36. Yanagawa, Y., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: Cooperative action of IL-10 and IFN- γ to regulate dendritic cell functions. *Immunology*, (in press)
37. Hirohata S. Correct citation regarding interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid from patients with neuropsychiatric lupus: comment on the article by Frago-Loyo et al. *Arthritis Rheum*, 56: 3509, 2007.
38. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 267: 41-47, 2008.
39. Kimura M, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int*, 28: 673-676, 2008.
40. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 58:1130-1135,2008.
41. Ohshima N, Hirohata S. Enhanced Production of IgE Anti-Japanese Cedar Pollen Specific Antibodies by Peripheral Blood B Cells from Patients with

Japanese Cedar Pollinosis. Allergol Int. 57:147-155, 2008.

和文著書

1. 石ヶ坪良明:「下痢と腹痛および大量の下血を訴えて来院した29歳男性」、専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 膠原病・リウマチ橋本博史編、日本医事新報社2008, 269-283
2. 磯貝恵美子:ライム病、印刷中、動物病理学各論、文永堂出版、2009
3. 蕪城俊克:ぶどう膜炎 1)原因不明の虹彩炎. in 眼科診療プラクティス23「眼科薬物治療」、根木 昭 編集、文光堂、東京、2008, 126-127.
4. 蕪城俊克:ぶどう膜および眼悪性腫瘍の手術. in 「看護のための最新医学講座」、水流忠彦編集、中山書店、東京、2008, 286-292.
5. 川島秀俊、蕪城俊克:ぶどう膜疾患. P153-161 in 「看護のための最新医学講座」、水流忠彦編集、中山書店、東京、2008
6. 蕪城俊克:細隙灯顕微鏡検査のポイント. in 「眼科診療のスキルアップ 白内障・小児・ぶどう膜炎編」、黒坂大次郎編集、Medical View. 東京、2009,138-143.

和文総説

1. 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 《膠原病の難治性病態の早期診断・早期治療のこつ》神経Behcet. 内科101(4):728-731, 2008
2. 尾山徳孝, 金子史男: X 染色体性魚鱗癬、Monthly Book Derma 142: 13-20, 2008
3. 金子史男: ここまでわかったベーチェット病、日本皮膚科学会誌 118(13): 2521-2523, 2008
4. 金子史男, 尾山徳孝, 齊藤早苗: ケプネル現象としての落葉状天疱瘡、Visual

Dermatology 8(1):28-30,2009

5. 蕪城俊克:ぶどう膜炎の最近の治療. 眼科2008; 50(4):435-443.
6. 蕪城俊克:特集「ぶどう膜炎検査の正しい使い方」頭部 CT, MRI.あたらしい眼科2008; 25(11):1505-1510.
7. 相原一、蕪城俊克. 【眼科疾患アトラス】緑内障 虹彩後癒着とあんぱん虹彩(iris bombe).眼科2008; 50(10):1418-1419.
8. 桑名正隆: ベーチェット病へのTNF阻害療法の使用の実際. Medical Practice 25(8): 1425-1428, 2008.
9. 安岡秀剛, 桑名正隆: ベーチェット病における細胞傷害性 T 細胞の役割. リンパ学31(2): 45-49, 2008.
10. 木村美保, 廣畑俊成: SLE 初診時における精神神経症状:国際研究の結果. リウマチ科, 38: 277-282, 2007.
11. 廣畑俊成:特集 膠原病:診断と治療の進歩 II. 診断と治療の実際 10. Behcet病. 日内会誌, 96:2220-2225, 2007.
12. 廣畑俊成:免疫抑制薬の臨床応用実践論 第13回 ベーチェット病. 炎症と免疫 16:93-96, 2007.
13. 廣畑俊成:リウマチ・膠原病のすべて Part2 リウマチ・膠原病のいろいろ: ベーチェット病. からだの科学 256:85-89, 2007.
14. 菊地弘敏, 廣畑俊成:膠原病の診断、治療開始とフォローの実際—Behcet 病. Medicina 45: 116-119, 2008.
15. 廣畑俊成:新版 処方計画法 VIII. リウマチ結合織疾患 166. ベーチェット病. 総合臨床 57(増刊): 1327-1329, 2008.
16. 廣畑俊成:ベーチェット病患者の妊娠. ドクターサロン, 52:330-333,2008.
17. 廣畑俊成: 全身性エリテマトーデス(SLE)-病態解明と治療の新たな展開- 中核

神経ループス, 最新医学 63: 939-946, 2008.

和文症例報告

1. 大島由莉, 蕪城俊克, 藤村茂人, 川畑仁人, 吉田淳, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊: ステロイド大量療法とワーファリンによる厳密な抗凝固療法を行った網膜血管閉塞を伴う全身性エリテマトーデス網膜症の2例. 臨床眼科 2008; 62(3):399-405.
2. 沖永貴美子, 蕪城俊克, 高本光子, 荒木章之, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 川島秀俊: 硝子体液の抗体価高値で診断された眼トキンカラ症の一例. 帝京医学雑誌 2008; 31(6):331-334.

2.学会発表

国際学会

1. Ishigatsubo Y. Clinical spectrum of Behçet's disease in Japan and evaluation of novel biomarkers in determination of disease subsets and response to therapy. Combined Conference on CRMO/SAPHO and Behçet's disease NIH/Bethesda, USA 2008 Sep.
2. Takeno M, Kirino Y, Watanabe R, Hama M, Samukawa S, Murakami S, Kobayashi M, Ueda A, Ishigatsubo Y. Excessive TLR4 expression is associated with reduced HO-1 expression in peripheral mononuclear cells from patients with Behçet's disease. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May
3. Suda A, Takeno M, Ideguchi H, Takase K, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, and Ishigatsubo Y Neurological manifestations in Japanese patients with

Behçet's disease: a retrospective analysis in Japan. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May

4. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Uehara T, Samukawa S, Harada S, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan. 72nd American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, October
5. Isogai E, Isogai H, Okumura K, Kobayashi-Sakamoto M, Kaneko F, Ohgami K, Ohno S, Savage PB, Functional properties of cationic antimicrobial compounds on the neutrophils and endothelial cells, 13th International Conference for Behçet's disease, Klagenfurt, May 24-27, 2008
6. Isogai H, Isogai E, Okumura K, Kobayashi-Sakamoto M, Kaneko F, Ohgami K, Ohno S, Savage PB. Protective effects of antimicrobial steroid (CSA-13) against bacterial infection with ocular manifestations. 13th International Conference for Behçet's disease, Klagenfurt, May 24-27, 2008
7. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K, Role of oral streptococci in the pathogenesis of Behçet's disease. 13th International Conference for Behçet's disease, Klagenfurt, May 24-27, 2008
8. Isogai E, Isogai H, Takahashi K, Kobayashi-Sakamoto M, Pathogenesis of skin lesions in Lyme disease, 11th International Conference on Lyme

- Borreliosis and other tick-borne diseases, Irvine, USA, Oct. 19-23, 2008
9. Isogai H, Isogai E, Antimicrobial activity of tick defensins against Lyme disease spirochetes and bacteria isolated from the midgut, 11th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, Irvine, USA, Oct. 19-23, 2008
 10. Guideline for vascular Behcet disease, The 5th meeting of the Japanese-German Society for Vascular Surgery, Toba, Mie, Japan, August 27-29, 2008
 11. Izuts, Y., Maeno, M., Taira, M. and Onoé, K.: Requirement of keratin-related protein Ouroboros as immune antigens for metamorphic tail regression in *Xenopus*. 12th International *Xenopus* Conference, 2008. (at Germany)
 12. Kitaichi, N., Kitamura, M., Iwabuchi, K., Kon, S., Uede, T., Onoé, K. and Ohno, S.: Clinical and basic study for the role of Osteopontin in intraocular inflammation. 13th International Conference for Behcet's Disease, 2008. (at Pörschach / Klagenfurt, Austria)
 13. Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Takeuchi A, Hirohata S: Differential effects of infliximab on cerebrospinal fluid IL-6 and TNF-alpha in progressive neuro-Behcet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, THU0396, 2007.
 14. Tanaka S, Iizuka N, Kimura M, Hashimoto A, Endo H, Hirohata S: Oral beraprost sodium, a prostacyclin analogue improves long-term prognosis of pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases other than scleroderma. EULAR 2007, Baecellona, THU0323, 2007.
 15. Tanaka J, Endo H, Hashimoto A, Yoshida H, Iizuka N, Tanaka S, Hirohata S, Kondo H: Quantitative analysis of intestinal involvement by carbon-13 labeled fatty acid absorption breath test in patients with systemic sclerosis. EULAR 2007, Baecellona, THU0324, 2007.
 16. Kikuchi H, Hirohata S: Histopathological analysis of intestinal involvement in Behcet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, FRI0330, 2007.
 17. Endo H, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Kondo H, Ohnishi Y: Suppressive effects of LTB4 receptor subtype BLT2 antagonist of carbolic metabolism of osteoarthritic chondrocytes. EULAR2007, Baecellona, FRI0005, 2007.
 18. Hashimoto A, Endo H, Tanaka J, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Hirohata S: Anti-inflammatory mediator lipoxin A4(LXA4) and LXA4 receptor(ALX) in synovial joints of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007, Baecellona, FRI0029, 2007.
 19. Hirohata S, Yoshio T. Association of diffuse psychiatric/ neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid antibodies against the epitopes other than C-terminal 22 amino acids of ribosomal P0 protein in systemic lupus erythematosus. 71st Annual Scientific Meeting, American College of

- Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007.
20. Tanaka S, Nishi K, Iizuka N, Kondo H, Hirohata S. Cardiac involvement in systemic sclerosis: the strongest predictive factor of prognosis in patients with scleroderma. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007.
 21. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Mogi S, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Hirohata S: Treatment of chronic progressive neuro-Behcet's syndrome by infliximab: a follow-up study. 13th International Conference on Behcet's disease. Poertschach, Clin Exp Rheumatol 26(Suppl.50):S-42, 2008.
 22. Hirohata S, Kikuchi H: Histopathology of the ruptured pulmonary aneurysm in a patient with Behcet's disease. 13th International Conference on Behcet's disease. Poertschach, Clin Exp Rheumatol 26(Suppl.50):S-24, 2008.
 23. Hirohata S, Yanagida T: Association of cerebrospinal fluid ant-NR2 with diffuse psychiatric/ neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. EULAR 2008, Paris, OP-0023, 2008.

国内学会

1. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 2 月 大阪
2. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 5 月 横浜
3. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 9 月 愛媛
4. 岳野光洋, 浜真麻, 桐野洋平, 須田昭子, 井畑淳, 上田敦久, 水木信久, 石ヶ坪良明. ベーチェット病(BD)に対するインフリキシマブ(IFX)治療と眼外症状. 第 52 回日本リウマチ学会学術総会. 札幌, 2008 年 4 月
5. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて 第 17 回 IBD&ベーチェット病の検討会. 東京, 2008 年 6 月
6. 岳野光洋. ベーチェット病. 自己免疫 vs 自己炎症. 関西腸疾患セミナー, 大阪, 2008 年 8 月
7. 須田昭子, 出口治子, 岳野光洋, 上原武晃, 浜真麻, 桐野洋平, 井畑淳, 大野滋, 上田敦久, 馬場泰久, 黒岩義之, 石ヶ坪良明. 当院における神経ベーチェット病 (NBD) の検討. 第 23 回日本臨床リウマチ学会 2008 年 11 月
8. 黒沢美智子, 稲葉 裕, 永井正規. ベーチェット病の症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布. 第 19 回日本疫学会総会, H21 年 1 月金沢.
9. 奈良和彦, 黒川真奈絵, 松田隆秀, 鈴木登. 神経ベーチェット病における病変部 TNF α 産生細胞の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会 東京 2008.7.8-10
10. Kazuhiko Nara, Manae Kurokawa, Tatehide Matsuda, Noboru Suzuki. microglia/macrophage may be responsible for the development of neuro-Behcet's disease. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会第 17 回国際リウマチシンポジウム 北海道 2008.4.20-4.23
11. 倉田里穂, 斉藤卓磨, 細道一善, 目黒明,

- 水木信久, 椎名隆, 井ノ上逸朗, 猪子英俊, ベーチェット病感受性ゲノム領域に位置する *TRIM* 遺伝子群の SNP 関連解析. 第 31 回日本分子生物学会. 2008.
12. 玉島順子, 荒木章之, 高本光子, 藤村茂人, 蕪城俊克, 川島秀俊, 沼賀二郎, 藤野雄次郎: 近年の東京大学眼科におけるぶどう膜炎初診患者の原因別頻度. 第 112 回日本眼科学会総会. 2008.4. 東京
 13. 荒木章之, 蕪城俊克, 高本光子, 吉田淳, 川島秀俊, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 新家眞: ぶどう膜炎続発緑内障に対するチモプトール XE とキサラタンの比較試験. 第 112 回日本眼科学会総会. 2008.4. 東京
 14. 蕪城俊克: 「後眼部疾患」 ぶどう膜炎診療の進歩 日本におけるぶどう膜炎の動向. 第 112 回日本眼科学会総会. 2008.4. 東京
 15. 蕪城俊克: ぶどう膜炎 新しい病態理解とその治療法. 第 112 回日本眼科学会総会. 2008.4. 東京
 16. 沖永貴美子, 蕪城俊克, 高本光子, 荒木章之, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 川島秀俊: 免疫健全者にみられたクリプトコッカス眼内炎の 1 症例. 第 42 回日本眼炎症学会. 2008.7. 博多
 17. 高本光子, 蕪城俊克, 玉島順子, 沖永貴美子, 藤村茂人, 川島秀俊, 沼賀二郎, 藤野雄次郎: 東大眼科で近年経験したサイトメガロウイルス網膜炎の検討. 第 62 回日本臨床眼科学会総会. 2008.10. 東京.
 18. 蕪城俊克: TNF α 標的療法 現状と今後の展望. シンポジウム「眼感染症・炎症性疾患に対する新しい治療」第 62 回日本臨床眼科学会総会. 2008.10. 東京.
 19. 安岡秀剛, 桑名正隆: ベーチェット病における細胞傷害性 T 細胞の役割. 第 32 回日本リンパ学会総会 (東京). 2008. 6. (シンポジウム: 慢性炎症性疾患病態形成におけるリンパ球の関与)
 20. 新見正則, 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて. 第 36 回日本血管外科学会総会. 2008 年 4 月 17 日
 21. 新見正則, 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて. 第 49 回日本脈管学会総会. 2008 年 10 月 26 日
 22. 新見正則, 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて. 第 16 回日本血管外科学会関東甲信越地方会. 2008 年 11 月 8 日
 23. 新見正則, 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて.なぜ血管ベーチェットでは眼病変が少ないのか? 第 18 回ブドウ膜炎カンファレンス. 2008 年 9 月 5 日
 24. 内藤真理子, 鈴嶋よしみ, 畔地美紀. ベーチェット病患者の口腔内アフタと口腔保健行動に関する検討: 一般集団との比較. 第 54 日本口腔衛生学会学術総会, 大宮, 2008.
 25. 内藤真理子, 佐藤 保, 菊谷 武. 地域高齢者を対象とした口腔機能と QOL に関する疫学的検討. 第 67 回日本公衆衛生学会学術総会, 福岡, 2008.
 26. 小野江和則: 講演 T 細胞免疫系の機能と疾患との関わり. 滋賀医科大学免疫学セミナー, 2008. (於 大津)
 27. 柳川芳毅, 平田徳幸, 小野江和則: シンポジウム 樹状細胞研究の新展開と樹状細胞免疫療法の現状と将来. 「樹状細胞におけるサイトカイン産生バランスの制御機構」第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (於 札幌)
 28. 平田徳幸, 柳川芳毅, 海老原敬, 瀬谷司, 植松智, 審良静男, 林史恵, 岩渕和也, 小野江和則: TLR4 と TLR2 を介した選択的かつ相乗的な抗炎症性サイトカインの産生. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (於 札幌)
 29. 岩渕和也: A 演説 ナチュラルキラー T

- (NKT) 細胞機能の分化と生体内における新しい役割. 第 54 回日本病理学会秋期特別総会, 2008. (於 愛媛)
30. 小野江和則: 講演 再生医学の現状と将来. 無名会, 2008. (於 札幌)
31. 青柳武史, 山下健一郎, 柳川芳毅, 後藤了一, 五十嵐瑠美, 芳賀さなえ, 尾崎倫孝, 小野江和則, 梅澤一夫, 藤堂省: 新規 NF- κ B 阻害薬 DHMEQ による免疫抑制樹状細胞の誘導. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (於 札幌)
32. 平田徳幸, 柳川芳毅, 海老原敬, 瀬谷司, 植松智, 審良静男, 林史恵, 岩淵和也, 小野江和則: TLR4 および TLR2 刺激による樹状細胞の IL-10 相乗的産生誘導. 第 41 回北海道病理談話会, 2008. (於 札幌)
33. Ogura, H., Andoh, Y., Iwabuchi, K., Satoh, M., Fujii, S. and Onoé, K.: A collaborative role of NK cells with NKT cells in the aggravation of arteriosclerosis induced by lipopolysaccharide administration. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (於 京都)
34. Hirata, N., Yanagawa, Y., Ebihara T., Seya, T., Uematsu, S., Akira, S., Hayashi, F., Iwabuchi, K. and Onoé, K.: TLR4 acts in synergy with TLR2 in IL-10 production by murine dendritic cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (於 京都)
35. Satoh, M., Iwabuchi, K., Ogura, H., Fujii, S. and Onoé, K.: Involvement of allograft inflammatory factor-1 for the development of arteriosclerosis in murine model. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (於 京都)
36. 廣畑俊成: シンポジウム S05-4: 細胞接着分子への介入療法 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜)p.168、2007.
37. 廣畑俊成: ランチョンセミナー2「ブシラミンの作用機序」第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜)、2007.
38. 廣畑俊成: 教育講演 5「CNS ループスの病態と診断・治療」第 17 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪) ,p.18, 2007
39. 廣畑俊成: ランチョンセミナーI「抗リウマチ剤の基礎と臨床-作用機序から使い方で」第 17 回日本小児リウマチ学会 (横浜) ,p.67, 2007
40. 廣畑俊成: ランチョン教育講演 3「ベーチェット病—今日までに分かった免疫異常と病態およびこれからの展開」第 3 5 回日本臨床免疫学会総会 (大阪) ,p.293, 2007
- H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

1 ベーチェット病 臨床調査個人票 (案)

(1.新規)

ふりがな			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日 生	(満 歳)		
氏 名										
住 所	郵便番号		電 話 ()		出 生 都 道 府 県		発病時在住 都 道 府 県			
発 病 年 月	1.昭和 2.平成 年 月 (満 歳)		初診年月日		1.昭和 2.平成 年 月 日		保 険 種 別		1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老	
身 体 障 害 者 帳	1.あり (等級 級) 2.なし		介 護 認 定		1.要介護 (要介護度) 2.要支援 3.なし					
生 活 状 況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他 ()) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)									
家 族 歴	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合 (続柄)		受 診 状 況		1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 (/月) (最近 6 か月)		4.往診あり 5.入院なし 6.その他 ()			
発症と経過 (具体的に記述)										
【WISH入力不要】										
疾患の分類	1.完全型 2.不全型 3.特殊型 (1.腸管型 2.血管型 3.神経型)									
活動状態	1.活動期 2.非活動期 (活動期分類参照)									
	・ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍 (女性の性周期に連動したものは除く)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中枢神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかが認められ理学所見あるいは検査所見から炎症兆候が明らかなものを活動期とする。 ・また、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚・外陰部潰瘍および眼症状については、それぞれ活動指数score2以上を示すものを活動期とする。									
Stage分類	0.症状なし (重症度基準参照) 1. 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) のみられるもの 2. 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 3. Stage III : 網脈絡膜炎のみられるもの 4. 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 活動性又は重度の後遺症を有す特殊病型 (腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病) 5. 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ベーチェット病									
	主 症 状				副 症 状					
① _r 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	1.あり 2.なし 3.不明		⑤中枢神経病変		急性型 (髄膜炎・脳幹脳炎など)		1.あり 2.なし 3.不明			
②皮膚症状	1.あり 2.なし 3.不明		慢性進行型 (麻痺・精神症状など)		1.あり 2.なし 3.不明					
(a) 結節性紅斑様皮疹	1.あり 2.なし 3.不明		検査所見							
(b) 皮下の血栓性静脈炎	1.あり 2.なし 3.不明		参考となる検査所見							
(c) 毛嚢炎様皮疹、瘡痂様皮疹	1.あり 2.なし 3.不明		(下記の①-⑤は必須ではない)							
参考所見: 皮膚の被刺激性亢進	1.あり 2.なし 3.不明		①HLA		1.陽性 2.陰性 3.不明		()			
③眼症状	1.あり 2.なし 3.不明		(1) HLA-B51 (B5) の陽性		1.あり 2.なし 3.不明					
(a) 虹彩毛様体炎	1.あり 2.なし 3.不明		(2) HLA-A26		1.あり 2.なし 3.不明					
(b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)	1.あり 2.なし 3.不明		(3) その他のHLAタイプ		()					
(c) (a) (b) を経過した症状	1.あり 2.なし 3.不明		②皮膚の針反応		1.あり 2.なし 3.不明					
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、総発緑内障、眼球傍	1.あり 2.なし 3.不明		③レンサ球菌ワクチンブリックテスト		1.あり 2.なし 3.不明					
④外陰部潰瘍	1.あり 2.なし 3.不明		④炎症反応		1.あり 2.なし 3.不明					
			赤沈値の亢進 (>30mm)		1.あり 2.なし 3.不明					
			血清CRP の陽性化 (>1.0)		1.あり 2.なし 3.不明					
			末梢血白血球数の増加 (>10,000)		1.あり 2.なし 3.不明					
			補体価の上昇 (>45単位)							
			⑤結節性紅斑の生検組織像		1.あり 2.なし 3.不明					
			リンパ球性血管炎と脂肪織炎		1.あり 2.なし 3.不明					
			壊死性血管炎		1.あり 2.なし 3.不明					
			⑥髄液細胞数		(/3μl)					
			視 力							
			①変形や硬直を伴わない関節炎		1.あり 2.なし 3.不明					
			②副睾丸炎		1.あり 2.なし 3.不明					
			③消化器病変		1.あり 2.なし 3.不明					
			(部位)							
			④血管病変		1.あり 2.なし 3.不明					
動脈瘤	1.あり 2.なし 3.不明		(部位)							
動脈閉塞	1.あり 2.なし 3.不明		(部位)							
深部静脈血栓症 (表在静脈血栓症は除く)	1.あり 2.なし 3.不明		(部位)							
肺塞栓	1.あり 2.なし 3.不明		(部位)							
			右(裸眼: (矯正:))							
			左(裸眼: (矯正:))							

鑑別診断 (以下の疾患が鑑別できること)			
粘膜、皮膚、眼を侵す疾患 ①多形滲出性紅斑 ②急性薬物中毒 ③Reiter 病 口腔粘膜症状をもつ疾患 ①慢性再発性アフタ症 ②Lipschutz 病 (陰部潰瘍もある) 皮膚症状をもつ疾患 ①化膿性毛囊炎 ②尋常性痤瘡 ③結節性紅斑 ④游走性血栓性静脈炎 ⑤単発性血栓性静脈炎 ⑥Sweet 病 眼症状をもつ疾患 ①転移性眼内炎 ②敗血症性網膜炎 ③レプトスピラ症 ④サルコイドーシス ⑤強直性脊椎炎 ⑥中心性網膜炎 ⑦青年再発性網膜硝子体出血 ⑧網膜静脈血栓症	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない	関節炎症状をもつ疾患 ①関節リウマチ ②全身性エリテマトーデス ③強皮症などの膠原病 ④痛風 消化器症状をもつ疾患 ①急性虫垂炎 ②Crohn 病 ③潰瘍性大腸炎 ④急性・慢性膵炎 副睾丸炎をもつ疾患 ①結核 血管系症状をもつ疾患 ①高安動脈炎 ②Buerger 病 ③動脈硬化性動脈瘤 ④深部静脈血栓症 中枢神経症状 ①感染症・アレルギー性の 髄膜・脳・脊髄炎 ②全身性エリテマトーデス ③脳・脊髄の腫瘍 ④血管障害 ⑤梅毒 ⑥多発性硬化症 ⑦精神病 ⑧サルコイドーシス	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない
治療状況	1. 治療なし・経過観察のみ 2. 対症療法 3. 局所薬物療法 4. 薬物投与(1. ステロイド (プレドニゾン換算 mg/日) 2. シクロスポリン 3. コルヒチン 4. インフリキシマブ 5. その他) 主な治療法を具体的に記入のこと		
本症例の特徴			
合併症			
医療上の問題点			
【WISH 入力不要】			
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ()			
医師の氏名			
<input type="checkbox"/> 印 記載年月日：平成 年 月 日			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)			
症状が悪化したことを医師が確認した年月日 平成 年 月 日			
特定疾患登録者証交付年月日 平成 年 月 日			

1 ベーチェット病 臨床調査個人票 (案)

(2.更新)

ふりがな			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日 生	(満 歳)
氏 名								
住 所	郵便番号	電 話 ()		出 生	都 道 府 県	発病時在住	都 道 府 県	
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保 険 種 別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老	
身体障害者 手 帳	1.あり (等級____級) 2.なし		介 護 認 定	1.要介護 (要介護度____) 2.要支援 3.なし				
生 活 状 況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他 (____)) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)						初回認定年月 1.昭和 年 月 2.平成	
受 診 状 況 (最近1年)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 (____/月) 4.往診あり 5.入院なし 6.その他 ()							

治療と経過 (前回申請からの変化を中心に具体的に記述)

【WISH入力不要】

	全経過を通じての症状	ここ1年間の症状
主症状		
①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
②皮膚症状		
(a) 結節性紅斑様皮疹	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
(b) 皮下の血栓性静脈炎	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
(c) 毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹 参考所見：皮膚の被刺激性亢進	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
③眼症状		
(a) 虹彩毛様体炎	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
(b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
(c) (a) (b) を経過した症状 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、眼球旁	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
④外陰部潰瘍	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
副症状		
①変形や硬直を伴わない関節炎	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
②副睾丸炎	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
③消化器病変	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)
④血管病変		
動脈瘤	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)
動脈閉塞	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)
深部静脈血栓 (表在静脈血栓症は除く)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)
肺塞栓	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)	1.あり 2.なし 3.不明 (部位)
⑤中枢神経病変		
急性型 (髄膜炎・脳幹脳炎など)	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
慢性進行型 (麻痺・精神症状など)	1.あり 2.なし 3.不明	1.あり 2.なし 3.不明
疾患の分類	1.完全型 2.不全型 3.特殊型 (1.腸管型 2.血管型 3.神経型)	
活動状態 (最近1年以内 の 状 況)	1. 活動期 ・ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍 (女性の性周期に連動したものは除く)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中枢神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかが認められ理学所見あるいは検査所見から炎症兆候が明らかなるものを活動期とする。 ・また、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚・外陰部潰瘍および眼症状については、それぞれ活動指数score2以上を示すものを活動期とする。	2. 非活動期 (活動期分類参照)

Stage分類 (最近1年以内の状況)	<p style="text-align: right;">(重症度基準参照)</p> <p>0. 症状なし</p> <p>1. 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) のみられるもの</p> <p>2. 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</p> <p>3. Stage III : 網脈絡膜炎のみみられるもの</p> <p>4. 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 活動性又は重度の後遺症を有す特殊病型 (腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病)</p> <p>5. 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ベーチェット病</p>
治療状況 (最近1年以内の状況)	<p>1. 治療なし・経過観察のみ 2. 対症療法 3. 局所薬物療法</p> <p>4. 薬物投与 (1. ステロイド (プレドニゾン換算 mg/日) 2. シクロスポリン 3. コルヒチン 4. インフリキシマブ 5. その他)</p> <p>主な治療法を具体的に記入のこと</p> <p>薬剤投与による臨床症状 1. 治癒 2. 軽快 3. 進行 4. 無反応 5. 副作用出現</p>
本症例の特徴	
合併症	
医療上の問題点	
【WISH 入力不要】	
医療機関名	
医療機関所在地	
医師の氏名	<p style="text-align: center;">電話番号 ()</p> <p style="text-align: right;">記載年月日: 平成 年 月 日</p>

2007-01-01

Ⅲ分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

腸管ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けて

研究代表者	石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）
研究分担者	岳野光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）
研究協力者	菊地弘敏（帝京大学内科） 飯塚文瑛（東京女子医大消化器内科） 松田隆秀（聖マリアンナ医大総合診療内科） 尾藤誠司（国立病院機構 東京医療センター臨床研究センター）、
共同研究者	国崎玲子（横浜市大附属市民総合医療センター炎症性腸疾患センター）

研究要旨

ベーチェット病の特殊病型に対するインフリキシマブ(IFX)の有効性、安全性は確立していないが、難治性の腸管ベーチェット病（腸B病）への使用経験が相次いで報告されている。ワーキンググループで診療ガイドライン案（平成19年度1月版）を見直した結果、腸B病に対するIFXの位置づけを明確にすることが急務と考えられた。

腸B病に対するインフリキシマブ使用経験に関する文献、学会報告を検索した結果、そのバイアスは十分考慮しなければならないが、有効とする報告が多数であった。しかし、重症例や進行例では必ずしも有効ではなく、治療開始のタイミングが重要と考えられた。また、腸B病診療医を対象に行ったアンケート調査では、その有用性を支持しながらも、保険適用上の問題を指摘する意見も見られた。

今後、腸B病の診療にあたる炎症性腸疾患専門医と共同の上で、大規模な調査により使用実態を把握し、保険上の問題の克服も含めたIFXの適切な使用法を診療ガイドラインに示す必要がある。

A. 研究目的

わが国のベーチェット病（BD）における腸管病変の出現頻度は10%程度であるが、世界的にも腸管病変の頻度が高いのは日本、韓国などの東アジアに限られ、治療に関するエビデンスはほとんど皆無である。前班会議に引き続き、Minds法にのっとり、腸管ベーチェット病診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 腸管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にてMindsの手法にのっとり、診療ガイドラインの作成を試みた。大きくは次の4ステップとなる。

① 臨床上的問題点の洗い出し

腸管ベーチェット病診療ガイドライン案（平成19年度1月版）のステートメントをもとに改めて、診断、評価、治療それぞれの臨床上的問題点を検討した。

② 文献的検索とこれに基づくエビデンスレベルの設定

③ ガイドラインステートメントの作成

④ 評価と改訂

本年度は③の過程までの進行を予定した。

2. 腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブ使用実態調査

①文献および学会発表の検索

②消化器内科専門医 29 名（19 施設）に対して、インフリキシマブの使用経験、効果、コストに関する項目につき予備的アンケート調査を施行した。

C. 研究結果

1. Minds 法に基づく腸管ペーチェット病診療ガイドライン作成

Minds 法の第一段階臨床上の問題点の洗い出しの時点で、腸管ペーチェット病診療ガイドライン案（平成 19 年度 1 月版）を見直したところ、腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブの使用経験が少なからず報告されており、複数のメンバーから、この治療薬の位置づけを明らかにすることが重要かつ急務という問題提起があり、研究方針を切替えた。

2. 腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブ使用実態調査

①文献および学会発表の検索

PubMed の検索で、腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブの有効性は英国、韓国などから散発的に報告があり、日本の Naganuma らの報告が 6 症例で最大規模であった。学会報告では産業医大 Iawata らが 10 例全例に有効であったと報告していた。国内では地方会、研究会まで含めると、その有効性を示す多数の報告があることが判明した。

②12/12 に東京で開催された第 19 回 IBD&B 検討会に参加した消化器内科専門医 29 名（19 施設）に対して、インフリキシマブの使用経験につきアンケート調査を施行した。

a) インフリキシマブの使用経験

19 施設の腸管ペーチェット病患者は概算で約 300 症例中 45 症例にインフリキシマブが使用されていた。施設別には 19 施設中 10 施設が使用経験ありと回答し、腸管ペーチェット病患者が 20 例以上の 7 施設ではすべて経験ありとの回答であった。使用経験のない医師でも、「腸管ペーチェット病は医学的にインフリキシマブの適応にならない」と考えている医師は皆無であり、使用していない理由は、(1)「適切な症例がない」、または(2)「試してみたい症例はあるが保険適応が認可されていないため」、との回答であった。

b) 全般有効性

重複回答を避けるため、各施設のチーフの意見を集計した。極めて有効 5 施設、有効だが症例による 4 施設、さほど有効でない 1 施設であった。

c) コストに関して

現在、腸管病変に対する使用は認可されていないことから、臨床現場での対応を調査した（複数回答可）。

ペーチェット病として

眼症状あり	4 施設
眼症状なし	2 施設
クローン病（の合併）	8 施設
関節リウマチ（の合併）	1 施設
研究費（校費申請）検討中	1 施設

アンケート対象者の 93%がペーチェット病の腸管病変に対する適応拡大を望んでいた。

d) 適応症例

インフリキシマブ適応が適切と思われる症例に関する質問に対して、以下の回答であった。

ステロイド抵抗例	74%
免疫抑制薬抵抗例	41%
Top down (クローン病に準じて)	30%

Top down との回答は使用経験のある施設より、むしろ経験のない施設の医師からがほとんどであった。

D. 考察

2007年1月にインフリキシマブ（レミケード）のペーチェット病ぶどう膜炎に対する保険適用が拡大され、全例調査が施行されている。本来は、この適応内で腸管病変を有する患者のデータを蓄積し、副次項目として腸管病変に対する効果を解析することが医学的な妥当性を検討する道である。しかし、約1年後の2008年2月にまとめられた全例調査113例の中間報告では、腸管病変の合併例はわずか8例（7.1%）にすぎない。この比率は、過去の疫学的データでも腸管病変を有する患者には眼病変の比率は少ないとされており、妥当な数字と言える。その後、インフリキシマブの使用患者が増加しているとは言え、この全例調査に登録される腸管ペーチェット病患者はさほど蓄積されているとは予想し難い。

しかし、結果に述べたように、文献的にも、学会レベルで腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブの有効性に関する知見が多数報告されてきている。しかし、個々の報告の症例数は多くはなく、世界的にみても文献上はNaganumaらの6例、学会報告ではIwataらの10例が最大であり、ほとんどが1-3例の症例報告である。こうした自発報告の場合、無効例の報告はほとんどないこと、その適応基準も確立していないことなどの要因で治療効果を客観的に評価することは不可能に近い。また、合併症や安全性の情報もほとんど得られない。

そこで、本研究では研究会に参加した消化器専門医に予備的アンケートによる実態調査を行った。特に、腸管ペーチェット病に対する臨床経験の豊富な施設では、難治性腸管病変に対してインフリキシマブが使用されており、多くの消化器専門医がその有効性に手ごたえを持っていることが明らかになった。これらの施設では、クローン病に対するインフリキシマブ使用であった。また一部はリウマチ内科であり、ここでも関節リウマチやペーチェット病眼病変に対する治療経験が豊富であった。こうした経験を踏まえ、安全性を考慮した上での使用であると考えられた。

一方、すべての症例にインフリキシマブが有効であったわけではなく、十分効果が上がらず、腸穿孔により手術に要した症例も複数回答され、治療のタイミングの問題を指摘する意見もあった。多くの場合は、ステロイド治療、免疫抑制薬抵抗例に使用されており、使用経験のある施設の医師はこれを妥当と考えていた。これに対して、クローン病に準じたtop down的な使用方法については、むしろ使用経験の施設の医師に肯定的な意見が多かった。

結果中に述べたように、薬剤が高価であることから、保険適応の問題があり、現場の矛盾、混乱も見てとれる。

現時点で、腸管ペーチェット病にどのようにインフリキシマブが使用されているのか、早急に調査し、実態を把握する必要がある。今後、今回の予備調査を拡大し、さらに二次調査を行う予定である。そのためにも、炎症性腸疾患専門医に共同研究を提言することを検討している。

E. 結論

腸管ペーチェット病診療ガイドライン作成にあたり、インフリキシマブの治療上の位置づけを明確にすることが必要かつ急務である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

学術論文

英文原著

1 Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R16. Epub 2008 Jan 31.

和文総説

1. 石ヶ坪良明：「下痢と腹痛および大量の下血を訴えて来院した29歳男性」、専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 膠原病・リウマチ橋本博史編、日本医事新報社2008, 269-283
2. 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 《膠原病の難治性病態の早期診断・早期治療のこつ》神経 Behcet. 内科 101(4):728-731, 2008

2. 学会発表

国際学会

1. Ishigatsubo Y. Clinical spectrum of Behçet's disease in Japan and evaluation of novel biomarkers in determination of disease subsets and response to therapy. Combined Conference on CRMO/SAPHO and Behçet's diseases NIH/Bethesda, USA 2008 Sep.
2. Takeno M, Kirino Y, Watanabe R, Hama M, Samukawa S, Murakami S, Kobayashi M, Ueda

A, Ishigatsubo Y. Excessive TLR4 expression is associated with reduced HO-1 expression in peripheral mononuclear cells from patients with Behçet's disease. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May

3. Suda A, Takeno M, Ideguchi H, Takase K, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, and Ishigatsubo Y Neurological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective analysis in Japan. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May
4. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Uehara T, Samukawa S, Harada S, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan. 72nd American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, October

国内学会

1. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成20年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008年2月 大阪
2. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成20年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008年5月 横浜
3. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成20年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008年9月 愛媛
4. 岳野光洋, 浜真麻, 桐野洋平, 須田昭子, 井畑淳, 上田敦久, 水木信久, 石ヶ坪良明. ベーチェット病(BD)に対するインフリキシマブ(IFX)治療と眼外症状. 第52回

日本リウマチ学会学術総会，札幌，2008年4月

5. 岳野光洋，ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて 第17回 IBD&ベーチェット病の検討会，東京，2008年6月
6. 岳野光洋，ベーチェット病，自己免疫 vs 自己炎症，関西腸疾患セミナー，大阪，2008年8月
7. 須田昭子、出口治子、岳野光洋、上原武晃、浜真麻、桐野洋平、井畑淳、大野滋、上田敦久、馬場泰久、黒岩義之、石ヶ坪良明，当

院における神経ベーチェット病（NBD）の検討，第23回日本臨床リウマチ学会 2008年11月

- H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経ペーチェット病の診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 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
岳野光洋 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科

神経ペーチェット病の診断基準を作成するために神経症状をきたしたペーチェット病患者について後向きコホート調査を行った。1988年から2008年までに診療した神経症状を示したペーチェット病患者について国内の専門施設に臨床調査票の記入を依頼した。合計130件の調査票が提出されたが、不備や不明なものを含むものを除くと103件が解析可能と判定された。103件のうち、急性型神経ペーチェット（Acute NB）が51件、慢性進行型神経ペーチェット（CPNB）が30件、神経ペーチェットでないもの（非NB）が22件であった。年齢と性別は、Acute NB: 39.2±11.8, M:F=36:15, CPNB: 42.2±11.8, M:F=24:6, 非NB: 43.5±16.7, M:F=16:6であった。HLA-B51の陽性率は、Acute NBで51.7%, CPNBで88.0%, 喫煙率は、Acute NBで64.0%, CPNBで96.6%であった。Acute NBの約30%でシクロスポリンが投与されていた。神経ペーチェット病は男性に多くシクロスポリンが発作を誘発すること、及び喫煙とHLA-B51が炎症の遷延化に関与する可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

ペーチェット病の特殊病型である腸管ペーチェット、血管ペーチェット、神経ペーチェットは時に患者の生命予後を左右する重篤な病態でありながら、その診断と治療方法は未だ確立していない。特殊病型の診療のガイドラインを作成することはペーチェット病の予後の改善に大きく貢献するものである。然るに、神経ペーチェットを含む特殊病型について、過去の文献にはエビデンスレベルの高いものは見当たらない。そこで、本研究においては、国内の多施設において過去20年間に神経症状を呈したペーチェット病患者の臨床データを調査し、後ろ向きに解析を行った。

B. 研究方法

1987年以降2008年までに、研究班に属する施設（横浜市立大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、慶応義塾大学医学部附属病院、北里大学病院）とその関連施設において入院または外来治療を行ったペーチェット病患者で神経症状を呈したものについて、図1の調査票を作成し、患者の個人情報を削除した入院サマリーのコピーを添付して送ってもらう。集まった調査票を基にして、神経ペーチェット病に特異的なパラメーターを抽出し、診断基準の作成を行う。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報が漏洩することなく、プライバシーが保護されるように細心の注意を払う。

2008年7月に改定された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究内容については原則として各施設の倫理委員会の承認を受けることとする。

C. 研究結果

聖マリアンナ医科大学附属病院を除く5施設より合計130件の調査票が提出されたが、不備や不明なものを含むものを除くと103件が解析可能と判定された。103件のうち、急性型神経ベーチェット (Acute NB) が51件、慢性進行型神経ベーチェット (CPNB) が30件、神経ベーチェットでないもの (非 NB) が22件であった。年齢と性別は、Acute NB: 39.2±11.8, M:F=36:15, CP NB: 42.2±11.8, M:F=24:6, 非 NB: 43.5±16.7, M:F=16:6であった。HLA-B51の陽性率は、Acute NBで51.7%, CPNBで88.0%, 喫煙率は、Acute NBで64.0%, CPNBで96.6%であった。Acute NBの約30%でシクロスポリンが投与されていた。

D. 考察

1987年から2008年までの間に各施設で診療された神経ベーチェットの患者は、急性型51件と慢性進行型30件であった。慢性進行型30件のうち約半数は急性型の発作をおこしたことがあり、また慢性進行型の経過中に急性型の発作をおこしたものが1例あったことから、急性型と慢性進行型の病態が異なる可能性が示唆された。

ベーチェット病全体の男女比はほぼ1:1であるが、神経ベーチェットは急性型・慢性進行型とも男性に2-4倍多かった。また、喫煙とHLA-B51が慢性進行型に圧倒的に多く、この両者がリスクファクターとなることが裏付けられた。急性型の神経ベーチェットの約30%でシクロスポリンが投与されていた。本剤は臓器移植患者などでは、posterior reversible encephalopathy syndromeを引き

起こすことが知られているが、これは炎症所見を伴わず、神経ベーチェットとは全く異なる病態である。したがって、シクロスポリンが神経ベーチェットを誘発したと考えるのが妥当であると考えられる。

E. 結論

神経ベーチェット病は男性に多くシクロスポリンが発作を誘発すること、及び喫煙とHLA-B51が炎症の遷延化に関与する可能性が強く示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirohata S. Correct citation regarding interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid from patients with neuropsychiatric lupus: comment on the article by Fragoso-Loyo et al. *Arthritis Rheum*, 56: 3509, 2007.
2. Hirohata S: Potential new therapeutic options for involvement of central nervous system in Behçet's disease (Neuro-Behçet's syndrome). *Curr Rheumatol Rev*, 3: 297-303, 2007.
3. 木村美保、廣畑俊成: SLE初診時における精神神経症状: 国際研究の結果. *リウマチ科*, 38: 277-282, 2007.
4. 廣畑俊成: 特集 膠原病: 診断と治療の進歩 II. 診断と治療の実際 10. Behçet病. *日内会誌*, 96:2220-2225, 2007.
5. 廣畑俊成: 免疫抑制薬の臨床応用実践論 第13回 ベーチェット病. 炎症と免疫 16:93-96, 2007.
6. 廣畑俊成: リウマチ・膠原病のすべて Part2 リウマチ・膠原病のいろいろ: ベーチェット病. *からだの科学* 256:85-89, 2007.
7. 菊地弘敏、廣畑俊成: 膠原病の診断、治療開始とフォローの実際—Behçet病. *Medicina*