

AIDS患者では、末梢血中のCD4陽性リンパ球数が50/mm³未満の時に発症することが多い。

⑤ HTLV-1関連ぶどう膜炎

ヒトリンパ球向性ウイルス1型 (human T-cell lymphotropic virus type 1:HTLV-1) 感染症に伴うぶどう膜炎は、HTLV-1感染者 (キャリア) の約0.1%に発症する。ウイルスが感染局所で直接に組織傷害を起こしているのではなく、HTLV-1感染リンパ球が眼内に浸潤して蓄積し、炎症性サイトカインを産生することで発症すると考えられている。男女比は1:2で、硝子体混濁を主体としたぶどう膜炎であることが多い。角膜後面沈着物は微細状から豚脂様まで様々であり、虹彩結節が20%に、網膜血管炎が70%にみられ、サルコイドーシスぶどう膜炎に類似することが多い。硝子体混濁は85%にみられ、ベール状、微塵状あるいは顆粒状を呈する。また、網膜血管や網膜表面に白色顆粒の沈着がみられることがある。全身所見として男性の3%、女性の25%に甲状腺機能亢進症を合併する。HTLV-1のキャリアが九州地方、南西諸島に多いことから、本人および両親の出身地を問診する事も重要である。血清学的にはHTLV-1抗原 (別名Adult T cell leukemia antigen:ATLA) が陽性になる以外には特徴的な検査データはない。

⑥ トキソプラズマ網膜炎 (写真13、14)

トキソプラズマ原虫の眼内感染で、胎盤経由による新生児の先天感染と成人の後天感染がある。我が国では成人の約10%が抗トキソプラズマ抗体価陽性であるが、ほとんどは不顕感染である。先天感染は胎盤感染時に発症することは少なく、大部分は10~20歳代にかけて先天感染の再発として発症する。後天感染は猫などの動物の糞から感染すると考えら

れている。通常片眼性で、黄斑部または網膜周辺部に黄白色の滲出性病巣を形成する。硝子体混濁や血管炎を生じることもある。灰白色と黒褐色の入り混じった陳旧性瘢痕病巣の周囲に新しい再発病巣を生じることがある (娘病巣)。診断は、保険適応外検査ではあるが、前房水 (または硝子体液) のトキソプラズマDNA-PCR検査陽性が確定診断となる。また初感染では血清中抗トキソプラズマ抗体価 (IgM) が陽性となるので診断の根拠となりうる。

⑦ 結核性ぶどう膜炎

我が国における結核の新規登録患者数は、第二次世界大戦後は一貫して減少してきたが、1997年からの3年間は増加を示した。この原因としては、高齢者や免疫機能低下者の増加、社会の結核に対する意識の低下、BCG予防接種率の低下などが関連していると考えられている。従って、結核性ぶどう膜炎は、現在でもなお注意すべき疾患である。一般に高齢者の結核は若年時に不顕感染したものが免疫力の低下に伴って発病する既感染発症が多く、若年者では初感染時に発症するものが多いとされている。

結核性ぶどう膜炎は、結核感染による眼内病変である。結核性ぶどう膜炎は、結核感染のどの時期にも生じるとされており、結核菌の血行性散布 (脈絡膜結核腫、脈絡膜粟粒結核) または結核菌蛋白に対するアレルギー反応 (網膜血管炎) として起きると考えられている。脈絡膜結核腫は後極部網膜に孤立性または多発性の黄白色隆起性病巣を形成する。脈絡膜粟粒結核は網膜色素上皮下に1/2~1/3乳頭径大の黄白色斑が多発する。網膜血管炎は最も頻度が高く、網膜静脈周囲炎で静脈の白鞘化を伴うことが多い。虹彩炎を起こすときは肉芽腫性虹彩炎であることが多い。蛍光

眼底造影では静脈壁からの過蛍光に加え、血管閉塞変化が強い症例では周辺部に無血管領域や新生血管がみられる。

結核性ぶどう膜炎の診断は眼内液からPCR検査で結核菌DNAが検出されれば確定診断となるが、確定診断は困難な場合が多い。結核の既往歴、結核患者との接触歴、ツベルクリン反応強陽性、Quantiferon-TBやcord factor(trehalose -6,6'-dimycolate: TDM)に対する血清抗体価などの血液検査、胸部CT検査での陈旧性結核病巣の証明に加え、抗結核薬治療に対する明らかな治療効果も臨床診断の根拠となる。ベーチェット病ぶどう膜炎に対するレミケード治療の副作用に結核の増加(再発)が挙げられており、結核性ぶどう膜炎をベーチェット病と誤診した場合は結核の増悪が懸念されるので、十分に注意する。

⑧ 梅毒性ぶどう膜炎

梅毒は性感染症であり、性感染症を起こしやすい生活習慣の人に発症しやすい。また、AIDS患者の日和見感染症として発症することも多い。梅毒による眼病変は後天梅毒の第2期に発症し、結膜炎、角膜実質炎、虹彩炎、強膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎を起こしうる。様々な程度の急性虹彩毛様体炎、硝子体混濁、散在性の黄白色の網膜滲出斑、網膜色素上皮炎、視神経乳頭の発赤などがみられる。網膜血管炎もしばしばみられ、網膜細動脈が侵される傾向があり、動脈の白線化をきたすことがある。診断は、梅毒血清反応(STS)、梅毒トレポネマ血球凝集検査(TPHA)の定性検査をまず行い、陽性であればそれらの定量検査も行う。STS定量で16倍以上、TPHA定量で1280倍以上の場合は活動性の梅毒があると解釈され、梅毒性ぶどう膜炎の診断となる。

⑨ ヘルペス性虹彩炎

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus:HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus:VZV)による急性虹彩毛様体炎で、三叉神経節に潜伏感染していたウイルスが再活性化して虹彩毛様体に感染することにより発症する。様々な年齢層に発症する。ほとんどの場合片眼性で、前房内の炎症は急性期には高度なことが多い。虹彩炎は肉芽腫性で、比較的均一な大きさの豚脂様角膜後面沈着物が角膜全体にみられることが多い。炎症が遷延すると虹彩色素を伴った茶色の沈着物となる。虹彩後癒着や前房蓄膿を伴うことがある。角膜ヘルペスや眼瞼の水疱性皮疹をしばしば伴う。虹彩炎の鎮静期には限局性の虹彩萎縮を残すことが多い。確定診断には、急性網膜壊死の項目で述べた方法と同様に、前房水(または硝子体液)のウイルス学的検査が用いられる。前房水(または硝子体液)を採取して、1)PCR法でHSVまたはVZV-DNAが陽性であれば該当ウイルスを病因と判断する、または2)血清と前房水(または硝子体液)におけるウイルス抗体価を蛍光抗体法(FA)で測定して、下記の計算式で抗体価率(Q値)が6以上であれば該当ウイルスを病因と判断する。

⑩ 糖尿病虹彩炎(写真31、32)

血糖コントロールが不良な糖尿病患者に起きる急性虹彩毛様体炎で、糖尿病患者の0.8~5.8%に発症するとされている。未治療の糖尿病患者に多く、血液検査で著明な血糖値上昇(血糖値400mg/dl以上など)から診断される。眼所見としては非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎で、毛様充血や前房内のフレアが強い場合が多い。急激に発症し、線維素(フィブリン)の析出や前房蓄膿を伴うこともある。診断は、血糖検査に加え、他の原因のぶどう膜

炎の除外診断で行う。

⑪ HLA-B27関連ぶどう膜炎

HLA-B27陽性者に起こる急性の虹彩毛様体炎で、網膜病変をおこさないが、視神経乳頭の発赤や蛍光眼底造影で視神経乳頭の過蛍光を認めることがある。HLA-B27陽性者に多い他臓器疾患（強直性脊椎炎やReiter病、乾癬性関節炎など）も伴うこともある。HLA-B27関連ぶどう膜炎は20～50%に強直性脊椎炎を合併する。逆に強直性脊椎炎は約80%が男性で、約90%がHLA-B27陽性であり、そのうちの25～40%にHLA-B27関連ぶどう膜炎を発症するとされている。類縁疾患として、潰瘍性大腸炎やクローン病に伴うぶどう膜炎、乾癬に伴うぶどう膜炎がある。

HLA-B27関連ぶどう膜炎でみられる急性虹彩毛様体炎は、一般に結膜充血が高度で眼痛が強く、前房内に線維素（フィブリン）の析出を認めることが多く、前房蓄膿もしばしば認める。虹彩後癒着も起こしやすい。診断は、特徴的な眼所見とHLA検査による。

⑫ 仮面症候群（眼内悪性リンパ腫、白血病の眼内浸潤）

眼内悪性リンパ腫は、眼内に発症する悪性リンパ腫で、しばしばぶどう膜炎に類似した眼所見を呈するため、注意して鑑別診断すべき疾患である。高齢者に多い。眼・中枢神経系に原発する悪性リンパ腫とその他の臓器の悪性リンパ腫が眼内に播種して生じる場合がある。前者は眼症状が中枢神経症状に先行して現れることが多い。眼所見は眼底に黄白色の斑状病変が孤立性あるいは複数出現して徐々に拡大癒合する眼底型と濃淡のある微塵状の細胞浸潤による硝子体混濁を主体とする硝子体型があり、両者が混在することも多い。眼底の斑状病巣は病理組織学的には網膜色素上

皮下に局在し、この所見は光干渉断層計でも描出することができる⁷⁾。

眼内悪性リンパ腫の確定診断は網膜下や硝子体中に浸潤したリンパ腫細胞の細胞診によって行われる。診断には細胞数が多い方が良く、硝子体生検、網脈絡膜生検を行うことが多い。Papanicolaou染色による細胞診だけでは偽陰性が30%程度出てしまうため、眼内悪性リンパ腫の大部分（90%以上）がB細胞リンパ腫であることを利用して、IL-10/IL-6濃度比(>1)、サザンブロッティングやPCR法による免疫グロブリン遺伝子再構成、フローサイトメトリーなどの検査を組み合わせで診断することが推奨される⁷⁾。

一方、白血病の眼内浸潤では、急性の前房蓄膿性虹彩炎（偽前房蓄膿）を呈することが多い。白血病の異型性の高い白血球が末梢血で著明に増加しているときに起こる場合が多いため、血液検査で診断可能である。

D. 考察

今回、ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインのうち、「診断・鑑別診断」に関する章の試案を作成した。鑑別診断に関しては、ベーチェット病と間違えやすいと考えられる12の疾患を選んで記載することとした。最終版ではそれらの典型症例の写真も掲載する予定である。今後、他の章とのバランスや記載の重複を確認し、また、ガイドラインの利用者の便宜や法律的な問題点などについての確認作業を進め、来年度に最終的な完成を目指すこととする。

F. 結論

ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインのうち、「診断・鑑別診断」に関する章の試案を作成した。

科 80(1):21-24; 2009.

10) 玉島順子、蕪城 俊克、高本 光子、冲永貴美子、沼賀 二郎、藤野 雄次郎、川島秀俊：東京大学眼科における近年のぶどう膜炎統計（2004～2006年）. 臨床眼科、in press.

11) 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.

2. 学会発表

1. 蕪城俊克, 玉島順子, 高本光子, 冲永貴美子, 沼賀二郎, 川島秀俊, 藤野雄次郎: ベーチェット病ぶどう膜炎治療薬の副作用頻度. 第113回日本眼科学会総会. 2009. 4. 東京
2. 大友一義, 蕪城俊克, 重枝崇志, 高本光子, 新家眞: 感染性髄膜炎に合併した虹彩炎の一例. 第43回日本眼炎症学会. 2009. 7. 大阪
3. 蕪城 俊克、中原 久恵、高本 光子、冲永 貴美子、吉田 淳、藤野 雄次郎、沼賀 二郎、川島 秀俊: ベーチェット病眼症の活動性の定量化の試み. 第63回日本臨床眼科学会 2009. 10. 博多
4. 冲永貴美子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊、松原正男、新家眞: 片眼性の眼圧上昇を伴う肉芽腫性虹彩炎の原因ウイルス頻度. 第63回日本臨床眼科学会 2009. 10. 博多
5. Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, Harihara S, Kuwata S, Takeuchi F: Possible Genetic Association of HLA-A*2601 and B*39 with Ocular Behcet's Disease in Japan. 75th

American college of Rheumatology 2009. 10. Philadelphia

6. Kaburaki T: Recent cases of ocular Behcet's disease in Japan. Korea-Japan Joint symposium of Behcet's Disease 2009. 11. Seoul
7. 蕪城俊克、水木信久、渋谷悦子、後藤浩、横井克俊、坂本俊哉、南場研一、北市伸義、大野重昭: ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインの確立 (診断・鑑別診断について). 平成21年度厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班会議. 2009. 12. 横浜

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立 —治療—

研究分担者 大野 重昭 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座
南場 研一 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
北市 伸義 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

研究要旨

【昨年度までの研究経過・結果】

これまで、ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインとして確立されたものはなく、各診療施設において経験に基づいた診療を行っているのが現状であった。今回、我々は東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科と共同で眼病変診療ガイドラインを確立することを目指し、作成委員会を立ち上げた。昨年度までに各々の大学の担当を決め、年に3回の作成委員会において必要な事項について検討を重ねてきた。

【今年度の成果と今後の展望】

治療について、従来のコルヒチン、シクロスポリンの有効性、安全性などについてまとめるとともに、新たな治療薬であるインフリキシマブの有効性、安全性について検討した。特に、実際の使用法について、具体的な導入前のスクリーニング検査、内科医との連携、投与時反応への対応などを記述することとした。

平成22年7月の班会議において完成に近いガイドラインを提示・発表し、12月に完成させる予定である。

A. 研究目的

これまで、ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインとして確立されたものはなく、各診療施設において経験に基づいた診療を行っているのが現状であった。今回、我々は東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科と共同で眼病変診療ガイドラインを確立することを目指す。

B. 研究方法

ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドライン作成委員会（東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科、北海道大学眼科）を立ち上げた。昨年度までに各々の大学

の担当を決め、年に3回の作成委員会において必要な事項について検討を重ねてきた。

C. 研究結果

ベーチェット病の治療は発作抑制治療（寛解期治療）、消炎治療（発作期治療）に分けられる。

発作抑制治療として、コルヒチン、シクロスポリンに加えてインフリキシマブの使用が認められるようになり、その有効性が示されてきた。

消炎治療として、前眼部の炎症に対してはステロイド薬の点眼、結膜下注射を、後眼部の炎症に対してはステロイド薬の後部テノン

嚢下注射、点滴、内服といった治療を短期的に行うのが有効である。

D.E. 考察と結論

平成22年7月の本班会議において完成に近いガイドラインを提示・発表し、12月には最終ガイドラインを完成する予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1, 難治性網膜ぶどう膜炎を伴うベーチェット病17例に対するインフリキシマブ治療の有用性. 岩田大樹、南場研一、竹本裕子、北市伸義、西堀宗樹、田邊章浩、大野重昭、石田晋.第63回臨床眼科学会、福岡、2009/10/9-12

H. 知的財産権の出願、登録状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

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

腸管ベーチェット病の診療ガイドライン平成21年度案
—コンセンサスステートメントに基づく—

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（帝京大学医学部微生物学講座） 長堀正和（東京医歯大 消化器病態学） 井上 詠（慶應義塾大学内視鏡センター） 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） 黒沢美智子（順天堂大 公衆衛生学）

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。昨年度、炎症性腸疾患専門施設を対象に施行したアンケート調査では腸管ベーチェット病（腸B病）の難治療を中心にかなりの症例数に使われ、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。

今年度は特殊病型に対する全国規模の疫学調査を施行した。一次調査を解析した結果、インフリキシマブ使用例は腸管型733例中95例にのぼり、その比率はレミケード市販後調査の結果とは大きく異なるものであった。現在、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」との共同研究体制を確立し、二次調査を進行中である。また、腸管ベーチェット病診療ガイドライン案についても公開準備中で、実臨床での実用性、整合性につき検討予定である。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病診療ガイドラインを作成するにあたり、治療におけるインフリキシマブの位置づけが問題になった。本年度は腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの使用実態を明らかにするため、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」との共同研究体制を確立し、全国規模の疫学調査を施行した。

B. 研究方法

1. 特殊病型に関する全国規模の疫学一次調査

100床以上の病床を有する医療施設で、特殊病型の診療に当たる可能性のある内科、リウマチ内科、神経内科、消化器内科、血管外科などの6,700診療科に特殊病型に対するアンケート（表1）を配布し、その解析を行った。

2. 腸管ベーチェット病患者に対するインフリキシマブ治療二次調査

以下の対象施設に二次調査票を配布した。

① 腸管ベーチェット病患者に対するインフ

リキシマブの使用実績があり、一次調査において二次調査協力可能と回答した施設

②「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」の分担研究者、研究協力者

③ ①、②に該当しないが、腸管ベーチェット病患者に対するインフリキシマブの治療成績につき文献的に報告している施設

3. 平成21腸管ベーチェット病診療ガイドライン案について二次調査協力施設をまじえて、「腸管ベーチェット病会議」を開催し、討論を行い、最終案を作成した。

C. 研究結果

1. 特殊病型に関する全国規模の疫学一次調査

一次調査6,700施設に配布したアンケートのうち、患者0を含み1,381施設より回答があり、これらの施設での診療患者数はのべ3,537症例であった。そのうち特殊病型神経型342例、血管型176例、腸管型733例、それぞれの病型でのインフリキシマブ使用症例数は、神経型27例、血管型15例、腸管型95例であり（表2）、調査上は腸管型でもっとも使用頻度が高かった。ただし、施設内重複回答については不明である。

2. 腸管ベーチェット病患者に対するインフリキシマブ治療二次調査

1月20日現在、以下の施設よりに調査票が提供された。

北海道大学、札幌医科大学、札幌厚生病院、馬場記念病院、大田西総合病院、群馬大、自治医大、筑波大、埼玉医大、東大、東京医歯大、東京女子医大、帝京大、慶応大、昭和大、北里大、横浜市大、新潟大、金沢大、浜松医大、聖隷浜松病院、名

古屋大学、名古屋市立大学、滋賀医科大、京大、京都府立医大、大阪大、大阪市大、大阪鉄道病院、日高総合病院、兵庫医大、姫路赤十字病院、広島大、県立広島病院、愛媛大、九大、産業医大、福岡大筑紫病院、大分大、鹿児島大学

120を越える症例のデータが収集されたが、まだ、個々の症例のデータは固定していない。予備解析の段階ではあるが、疑い例が1/4含まれており、完全型は2割に満たず、大多数は不全型である。回腸病変を有する例が80%を越え、腸管手術の既往を持つ症例が約4割を占めた。インフリキシマブ前にはメサラジンあるいはサラゾピリンはほぼ全例に、ステロイド薬は80%以上に使用され、半数以上が何らかの免疫抑制薬を使用していた。投与量は3~6mg/kgに分布し、単回投与から3年以上に渡り投与継続している例もあった。効果に関しては、自覚症状改善は約70%に、内視鏡的改善が約50%で見られ、ほとんどの例でステロイド減量が可能であった。これまで報告された有害事象は感染症9件を含む13件であった。効果ありとの判断からの治療終了例が5例であったが、合併症、増悪・無効での中止は、死亡例2例を含み24例に上った。

3. 平成16年からの難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（主任研究者 日比紀文（慶応大））「腸管ベーチェット・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」を土台として、検討してきた診療ガイドライン案を「コンセンサスステートメントに基づく」と副題をつけ、「平成21年度案」として公開する。今後、実用に際して矛盾、問題を検討し、さらに完成度の高い「診療ガイドライン」の作成を目指すこととする。

D. 考察

2007年1月にベーチェット病ぶどう膜炎にインフリキシマブ（レミケード®）の適用拡大後、全例市販後調査が施行されている。その中間報告（2008年8月23日時点）では、224例に使用されており、神経病変、血管病変、腸管病変の比率は12.1%（27例）、3.6%（8例）、11.6%（26例）とされている。当然、これらの症例のほとんどは、インフリキシマブ治療の標的が眼病変にあり、並存病変として特殊型病変を合併していると考えられる。たとえば、シクロスポリン治療により神経症状が誘発された場合に、その後の眼病変に対する治療をインフリキシマブに切り替えることは当施設でも経験のあるところである。しかし、今回の疫学調査では、腸管型での使用実数は95症例にものぼった。昨年度の予備調査で、腸管型においては眼病変ではなく、むしろ腸管病変を治療の主体としてインフリキシマブが使用されている実態が明らかになった。多くの場合、これらは、ベーチェット病のレミケード®市販後調査には反映されていない。今回の検討でも、施設内重複回答で補正する必要があるものの、単純計算では腸管型患者の13%にあたる95例がインフリキシマブの投与を受けており、レミケード®市販後調査と大きな乖離をみせている。

腸管ベーチェット病患者に対するインフリキシマブ治療二次調査では、さらに使用実態につき情報が収集された。まだ、解析途中であるが、手術既往例、ステロイド・免疫抑制薬抵抗例に少なからず使用され、3年以上の長期使用例も見られた。今後、その有効性、安全性についてデータを解析する予定である。

E. 結論

腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案を作成し、今後、これについての

意見を広く収集する。また、インフリキシマブの治療上の位置づけを明確にするためにも、今回の調査解析をさらに進める予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

石ヶ坪良明：今日の治療指針 膠原病に伴う肺病変 700-701, 2010年度版

学術論文

Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Baba Y, Kuroiwa Y, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 54 patients. J. Neurol. In press.

和文総説

1. 岳野光洋、石ヶ坪良明：疾患と対応 膠原病Behcet病（特殊型）、腸管型）内科：103巻6号1482-1487, 2009.
2. 石ヶ坪良明：ベーチェット病と遺伝（Q&A）日本医事新報4438号82-83, 2009.
3. 石ヶ坪良明：Behcet病Up-To-Date 日本内科学会雑誌 98巻3号583-588, 2009.

2. 学会発表

国際学会

1. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ohno S and Ishigatsubo Y. Immunosuppressant Related Neurological Involvement in Behcet's Disease. 75th American College of Rheumatology, Philadelphia, USA, 2009.

Oct

2. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ono S, Ihata A, Ueda A and Ishigatsubo Y. MRI Imaging Findings in Neuro-Behcet Disease. 75th American College of Rheumatology, Philadelphia, USA, 2009.

Oct

3. Uehara T, Takeno M, Samukawa S, Hama M, Ohmura K, Suda A, Ihata A, Ueda A and Ishigatsubo Y. Infliximab Therapy Significantly Suppresses Ocular Inflammation in Behcet's Disease. 75th American College of Rheumatology, Philadelphia, USA, 2009. Oct

4. Ishigatsubo Y Experience with anti-TNF Agents in Behcet's Disease. American College of Rheumatology 74th ACR, Philadelphia, USA, 2009. Oct

5. Ishigatsubo Y. Genetics of Behcet's disease. oreaan Japan Joint Symposium. Korean Japan Joint Symposium. Seoul, 2010. Nov

国内学会

1. 上原武晃、岳野光洋、寒川整、浜真麻、桐野洋平、須田昭子、井畑淳、上田敦久、石ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療 第53回日本リウマチ学会総会2009年4月 東京
2. 岩花清佳、角田慎一郎、宮城瑠美子、小張真吾、長岡章平、石ヶ坪良明 難治性腸管Behcet病にInfliximabが奏功した1例 第53回日本リウマチ学会総会2009年4月 東京
3. 須田昭子(横浜市立大学 医学部病態免疫制御内科学)、出口治子、岳野光洋、寒川整、浜真麻、桐野洋平、井畑淳、上田敦久、石ヶ坪良明 ベーチェット病 神経ベー

チェット病(N BD)発症の危険因子の解析 第53回日本リウマチ学会総会2009年4月 東京

4. 出口治子(横浜市立大学附属市民総合医療センター リウマチ膠原病センター)、須田昭子、岳野光洋、高瀬薫、大野滋、桐野洋平、井畑淳、上田敦久、石ヶ坪良明 ベーチェット病 ベーチェット病患者412名の臨床的特徴 第53回日本リウマチ学会総会2009年4月 東京

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

表1 ベーチェット病特殊病型に関するアンケート

- Q1 現在、貴科に通院中のベーチェット病患者数（厚生労働省の診断基準の完全型、不全型および疑い例を含む）の総数（ ）例
- Q2 現在通院中の患者のうち特殊病型の患者数
 神経型（ ）例 血管型（ ）例 腸管型（ ）例
- Q3 これまでに診療された特殊病型患者の総数（現在通院中および死亡・転院症例を含む）
 神経型（ ）例 血管型（ ）例 腸管型（ ）例
- Q4 特殊病型でインフリキシマブ治療を施行している患者数
 神経型（ ）例 血管型（ ）例 腸管型（ ）例
- Q5 二次調査への参加 可 不可
- なお、二次調査に関しては、現在通院中でない場合にも、カルテベースでご依頼する予定です。
- 施設名（ ）
 診療科名（ ）
 連絡担当者（ ）
 電話（ ）
 E-mail（ ）

表 2. 第一次調査結果

回答	1,381診療科 総数(症例数)	3,537例 インフリキシマブ使用(%)
神経型	342	27 (7.9%)
血管型	176	15 (8.5%)
腸管型	733	95 (13.0%)

ただし、施設内重複、同一患者での病型重複は補正していない

腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案
—コンセンサス・ステートメントに基づく—

厚生労働科学研究（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）

はじめに

ベーチェット病は眼、皮膚、粘膜病変を主体とした炎症性疾患ですが、その臨床像は多様であり、特に、臓器病変を主体とした特殊型は非定型的な病像や臨床経過を呈することも少なくなく、しばしば診断、治療に苦慮することもあります。また、個々の医師、単一施設での経験症例数も必ずしも多くはなく、関連する文献のエビデンスグレードも高いものはほとんどないのが実情です。

このような状況の中で、平成16年からの難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（主任研究者 日比紀文（慶応大））「腸管ベーチェット・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」を土台として、平成18年以降、ベーチェット病に関する調査研究班（主任研究者 金子史男（福島県立医大 平成18-19年度）、石ヶ坪良明（横浜市立大 平成20年度-））でもこの診療ガイドライン作成を課題として検討してきました。

本編はこれらの成果ではありますが、完成された診療指針として発表するものではなく、今回はあくまでもコンセンサスステートメントに基づく「腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案」として公開するものです。したがって、本編の記載に関して実用の際に矛盾、問題があれば、是非ともご指摘いただき、さらに成熟したものに改定していくことが、今回、公開した最大の目的であり、これを起点として臨床的なエビデンスを蓄積していくことで、最終的には完成度の高い「診療ガイドライン」の作成を目指すことをご理解いただきたいと思います。

また、各ステートメントは医学的な推奨であり、保険適応の問題は勘案されていない部分もあり、さらには裁判など法的闘争の根拠としてはなじまないことも併せて明記しておきたいと思えます。

平成22年2月

厚生労働科学研究（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 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学

腸管ベーチェット病診療ガイドライン案

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または卵円形の深掘れの潰瘍が内視鏡、注腸X線造影で確認され、ベーチェット病診断基準の完全型あるいは不全型の条件を満たした場合、腸管ベーチェット病と診断する。
2. 臨床所見からは急性虫垂炎、感染性腸炎を否定する必要がある、クローン病、腸結核、薬剤性腸炎は内視鏡的にも鑑別が必要である。
上記2項目を満たす症例を腸管ベーチェット病と診断する。

重症度判定

重症度は全身症状の有無、腹部症状の程度、潰瘍の深さや出血の有無、炎症反応(CRP、白血球数、血沈)、貧血の程度などから総合的に判断する。

治療

A. 標準的治療

1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡所見で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾロン換算0.5~1.0mg/kg/dayの初期投与量を1~2週間継続し、改善があれば週5mgぐらいずつ漸減し、可能なら中止し、10mg/dayを超えた長期投与は行わないようにする。
2. 症状が軽快した場合、維持療法は5-ASA製剤を使用するのが望ましい。投与量はメサラジン2.25~3.0g/day、あるいはサラゾスルファピリジン3~4g/dayとする。
3. 副腎皮質ステロイド薬治療に抵抗する場合、ステロイド薬漸減中にプレドニゾロン換算10mg/day以上の投与で症状が再燃する場合はアザチオプリン50~100mg/dayなどの免疫抑制薬の投与を考慮する。
4. 完全静脈栄養は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される場合などの急性期に短期間用いる。
5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は、薬物治療抵抗例や重症度の高い例などで適応となる。また、完全静脈栄養や絶食にて症状改善が得られた例では経腸栄養に移行する。
6. 外科的腸切除術は狭窄、穿孔、大量出血をきたす症例で絶対的適応であり、内科的薬物治療に抵抗する例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。
7. 術後再発の頻度は、とくに火山様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防のため、5-ASA製剤、アザチオプリン、メトロニダゾール、などの薬物療法、経腸栄養などの治療を併用する。

8. 眼病変を有するベーチェット病症例では、眼科医の治療方針と調整すべきである。

B. オプション治療

1. 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合、あるいは副作用のため投与できない場合はインフリキシマブを考慮する。

2. 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合、あるいは副作用のため投与できない場合は顆粒球除去療法を考慮する。

補遺

1. ベーチェット病の完全型、不全型の診断は厚生労働省ベーチェット病診断基準（1987年）に基づく。

2. 典型的肉眼所見（付図1）

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。

3. 内視鏡検査、X線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び、腸管ベーチェット病と区別するが、その経過については腸外病変も含めて臨床的観察を要する。

4. 腸管ベーチェット病の画像（特に内視鏡）所見に関しては、多様性や経時的変化の報告があり、非典型例の診断においては、鑑別診断を更に慎重に行う。

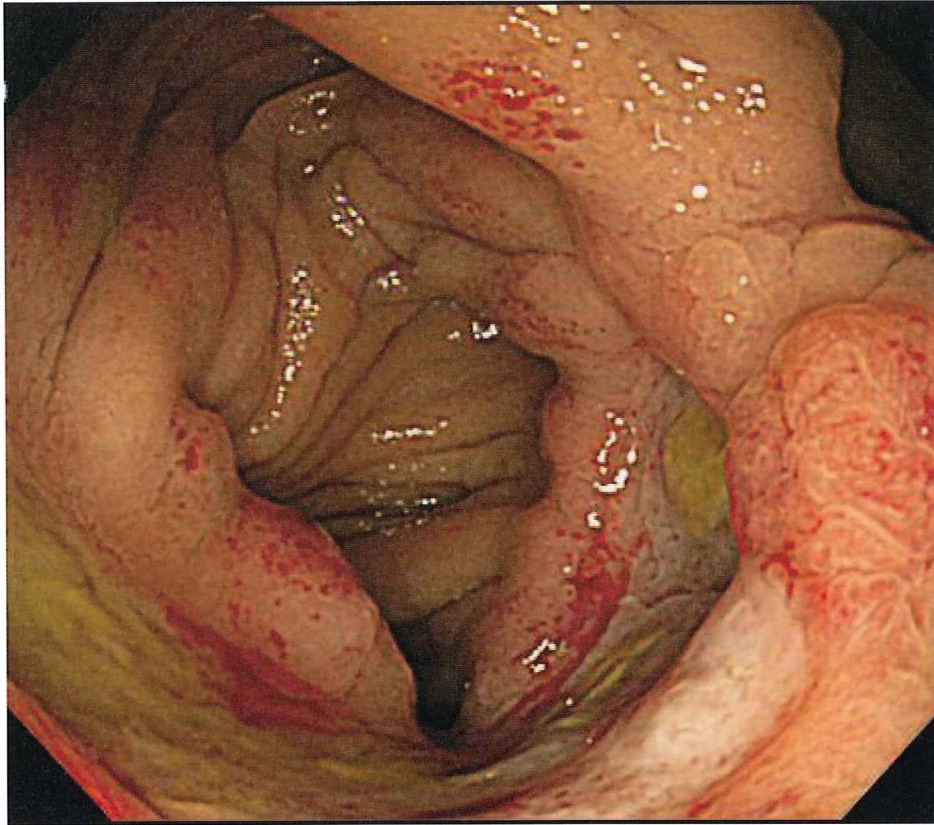
5. 病理組織学的所見（付図2）

非特異的炎症による多様な病変を呈しうるが、深掘れ潰瘍の内面を滲出壊死層、肉芽組織層、線維組織層が取り巻くのが典型像である。これらの3層構造は一般に菲薄で、潰瘍底は概して平坦である。リンパ球集簇巣が形成されても、潰瘍底とその近傍に限局することがクローン病と異なる。まれに類上皮肉芽腫を認めることがある。特異的な粘膜所見はなく、生検による積極的診断は困難である。

6. 免疫抑制薬治療

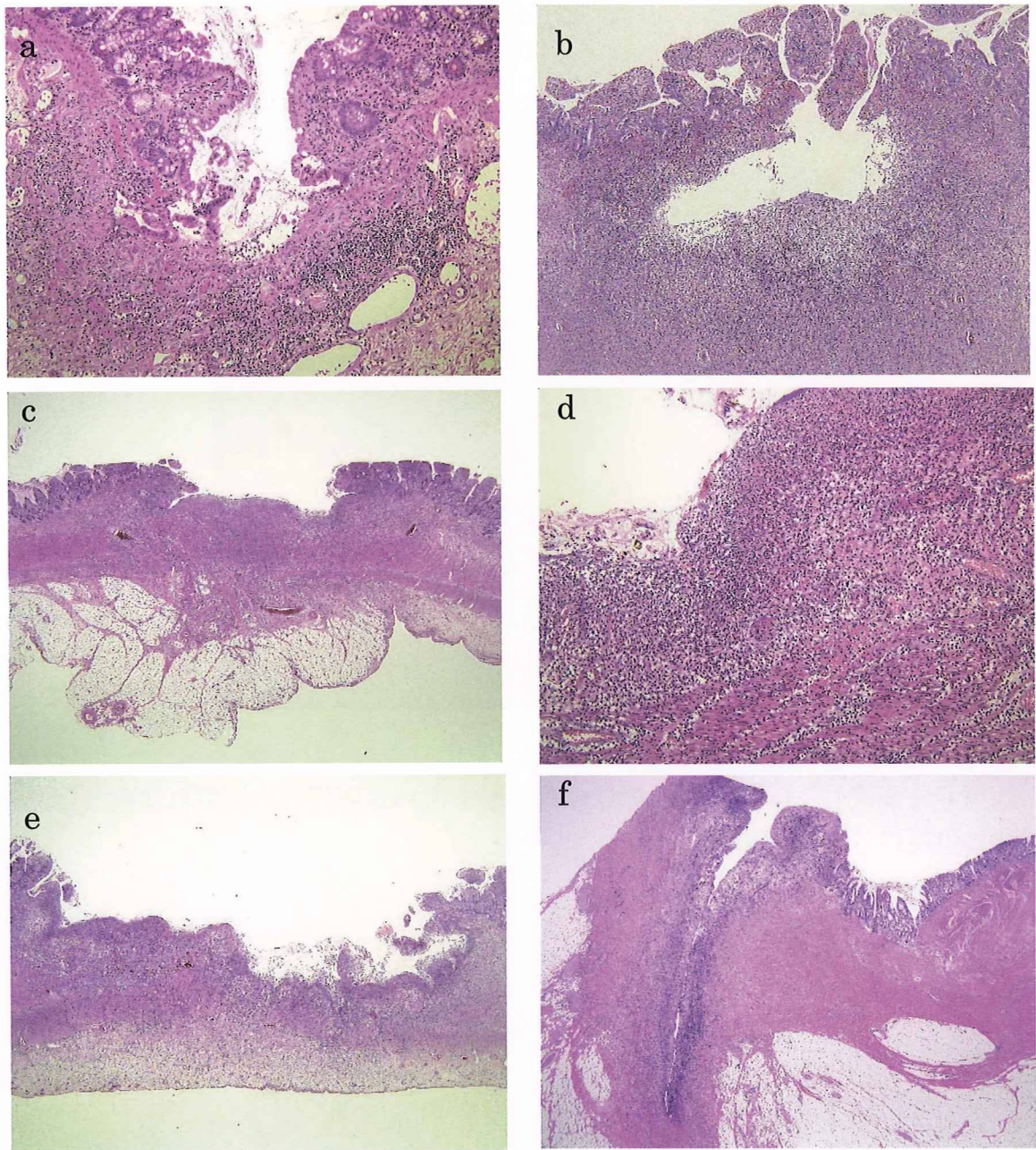
アザチオプリン以外の免疫抑制薬、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートの選択も可能である。

7. インフリキシマブの投与方法、併用薬についてはクローン病の治療に準ずる。



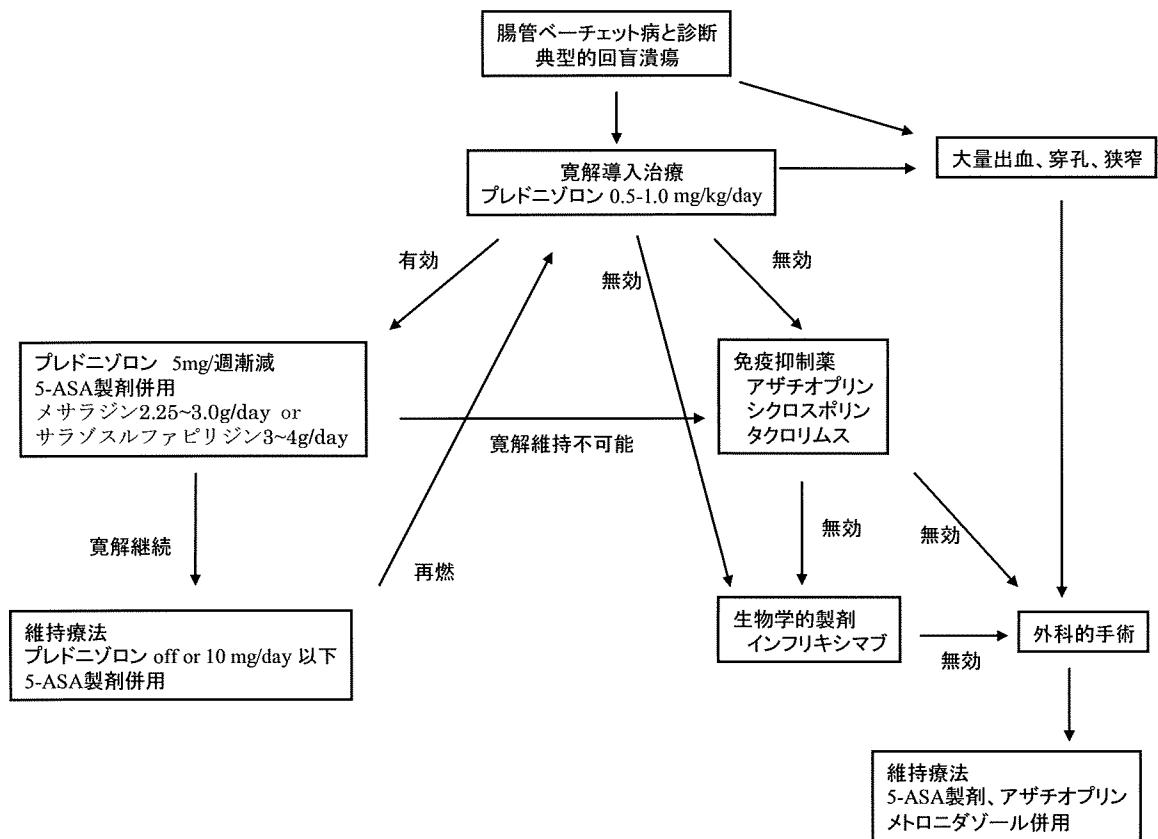
付図 1 典型的肉眼所見

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。



付図 2 病理組織学的所見

- a：初期には粘膜の限局性炎症により浅い潰瘍を形成する。
- b：次第に深掘れとなり、フラスコ型の潰瘍となる。
- c：大型化した潰瘍でもその底部は概ね平坦である。
- d：潰瘍底は滲出壊死層と薄い肉芽組織層が被覆し、線維組織層は目立たないことが多い。
- e：3層構造が菲薄なため、固有筋層が浸食されれば穿孔の危険が高まる。
- f：クローン病類似の瘻孔が形成される場合もある。



付図3. 腸管ベーチェット病治療のフローチャート

共同研究者（＊ 所属はプロジェクト活動時のもの）

平成18-19年

ベーチェット病に関する調査研究班（主任研究者 金子文男（福島県立医大）
「腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト」

石ヶ坪良明	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学
上野文昭	大船中央病院 消化器肝臓病センター
尾藤誠司	国立病院東京医療センター 臨床研究センター
岩男 泰	慶応義塾大学 消化器内科 包括先進医療センター
小林健二	東海大学医学部 総合内科
松本誉之	兵庫医科大学 内科学 下部消化管科
松井敏幸	福岡大学筑紫病院 消化器科
五十嵐正広	癌研有明病院 内視鏡診療部
飯塚文瑛	東京女子医科大学 消化器内科
杉田 昭	横浜市立市民病院 外科
田中正則	弘前市立病院 臨床検査科
岳野光洋	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学

平成20-21年度

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 横浜市立大）
「腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト」

岳野光洋	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学
尾藤誠司	国立病院東京医療センター 臨床研究センター
飯塚文瑛	東京女子医科大 消化器内科
松田隆秀	聖マリアンナ医大 総合内科
菊地弘敏	帝京大学医学部 微生物学講座
長堀正和	東京医科歯科大学 消化器内科
井上 詠	慶応義塾大学 内視鏡センター