

201024006A

厚生労働省研究費補助金
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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成23年(2011年)3月

厚生労働省研究費補助金
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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成23年(2011年)3月

目 次

I 班員名簿 1

II 総括研究報告 3

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)

III 分担研究報告

1. ガイドライン作成・疫学統計（臨床研究分科会）関連

(1) 診療ガイドライン作成 23

ベーチェット病眼症診療ガイドライン（診断）に関する研究

後藤 浩（東京医科大学医学部眼科教室）

ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインの確立に関する研究

診断・鑑別診断について（完成版）

蕪城俊克（東京大学医学部付属病院眼科学教室）、藤野雄次郎（東京大学医学部付属病院眼科学教室）、大野重昭（北海道大学炎症眼科学講座）、南場研一（北海道大学大学院眼科学教室）、北市伸義（北海道医療大学眼科）、後藤 浩（東京医科大学眼科学教室）、横井克俊（東京医科大学眼科学教室）、坂本俊哉（東京医科大学眼科学教室）、水木信久（横浜市大眼科学教室）、澁谷悦子（横浜市大眼科学教室）、目黒 明（横浜市大眼科学教室）、飛鳥田有里（横浜市大眼科学教室）

ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立—治療—に関する研究

大野重昭（北海道大学炎症眼科学講座）、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（北海道医療大学眼科）

神経ベーチェット病の診断基準作成に関する研究

廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科）、菊地弘敏（帝京大学微生物学）、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）、永瀨裕子（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

浜市大学病態免疫制御内科)、石ヶ坪良明(横浜市大病態免疫制御内科)

血管ベーチェット病のガイドライン作成に関する研究

新見正則(帝京大学医学部外科学教室)

(2) 疫学・統計・臨床・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54

発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像

—臨床調査個人票データを用いて

黒沢美智子(順天堂大医学部衛生学)、稲葉 裕(実践女子大学生生活科学部)、石ヶ坪良明(横浜市大病態免疫制御内科学)、岳野光洋(横浜市大病態免疫制御内科学)、永井正規(埼玉医科大学医学部公衆衛生学)

神経ベーチェット病患者の頭部MRI画像所見

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)、須田昭子(横浜市立大学病態免疫制御内科)、出口治子(横浜市大附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター)、立石宇貴秀(横浜市立大学放射線科)

血管ベーチェット病の臨床像—全国疫学調査と自験例—

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)、須田昭子(横浜市立大学病態免疫制御内科)、出口治子(横浜市大附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター)、黒沢美智子(順天堂大 公衆衛生)

腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)、菊地弘敏(帝京大学内科)、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)

ベーチェット病患者の口腔保健とQOLに関する研究:

口腔状態に関する臨床的検討

内藤真理子(名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学)、内藤徹(福岡歯科大学高齢者歯科)、稲垣幸司(愛知学院大学短期大学部歯科衛生学科)、山本弦太(愛知学院大学歯学部歯周病学講座)、坂野雅洋(愛知学院大学歯学部歯周病学講座)、夫馬大介(愛知学院大学歯学部歯周病学講座)、曾我部(島)麻子(愛知学院大学歯学部歯周病学講座)、畔地美紀(大垣女子短期大学歯科衛生科)

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

(1) 遺伝素因・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 76

全ゲノム網羅的SNP解析によるベーチェット病の感受性遺伝子の同定

水木信久（横浜市立大学医学部眼科学教室）、目黒 明（横浜市立大学医学部眼科学教室）、太田正穂（信州大学医学部法医学）、河越龍方（横浜市立大学医学部眼科学教室）、南場研一（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学）、大野重昭（北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学）、北市伸義（北海道医療大学眼科）、岳野光洋（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学）、石ヶ坪良明（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学）、杉田 直（東京医科歯科大学医学部眼科学）、望月 學（東京医科歯科大学医学部眼科学）、猪子英俊（東海大学医学部分子生命科学）

ベーチェット病感受性遺伝子TRIM39の機能解析

猪子英俊（東海大学医学部分子生命科学教室）、倉田里穂（東海大学医学部分子生命科学教室）、米沢 朋（東海大学医学部分子生命科学教室）、水木信久（横浜市立大学医学部眼科学教室）、太田正穂（信州大学医学部法医学教室）

ベーチェット病疾患感受性候補遺伝子ROBO1のリ・シーケンシング解析

太田正穂（信州大学医学部法医学教室）、勝山善彦（信州大学付属病院薬剤部）、目黒 明（横浜市立大学大学院視覚器病態学）、水木信久（横浜市立大学大学院視覚器病態学）、大野重昭（北海道大学医学部視覚器病学）、椎名 隆（東海大学分子生命科学遺伝情報部門）、岡 晃（東海大学分子生命科学遺伝情報部門）、猪子英俊（東海大学分子生命科学遺伝情報部門）

ベーチェット病ぶどう膜炎とHLA-A26

蕪城俊克（東京大学大学院医学研究科眼科学教室）、高本光子（東京大学大学院医学研究科眼科学教室）、沼賀二郎（東京大学大学院医学研究科眼科学教室）、川島秀俊（東京大学大学院医学研究科眼科学教室）、新家 眞（東京大学大学院医学研究科眼科学教室）、針原伸二（東京大学大学院理学系研究科人類遺伝学）、桑田昇司（帝京大学ちば医療センター内科）、大野木由加（東京大学大学院医学研究科アレルギーリウマチ内科学教室）、竹内二士夫（東京大学大学院医学研究科アレルギーリウマチ内科学教室）

韓国人ベーチェット病患者におけるマイクロサテライト解析とHLA-A*26の検討

大野重昭（北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座）、堀江幸弘（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）、北市伸義（北海道医療大学眼科学分野）、目黒 明（横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学）、Eun Bong Lee

(Department of Internal Medicine and Graduate Program in Immunology, National Research Laboratory of Rheumatic Diseases, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea)、Yeong-Wook Song (Department of Internal Medicine and Graduate Program in Immunology, National Research Laboratory of Rheumatic Diseases, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea)、Kyung Sook Park (Department of Biology, College of Natural Sciences, Sungshin Women's University, Seoul, Korea)、南場研一 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、太田正穂 (信州大学医学部法医学)、猪子英俊 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)、水木信久 (横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学)

(2) 外因・免疫異常の解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 100

ベーチェット病の補助診断としての自家唾液反応の有用性の評価

中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科)、金子史男 (脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)

抗菌ステロイドCSA-13によるバイオフィーム阻害活性—ベーチェット病患者由来口腔ストレプトコッカスを用いた検討

磯貝恵美子 (東北大学農学研究科動物微生物学教室)、佐藤一樹 (東北大学農学研究科動物微生物学教室)、磯貝 浩 (札幌医科大学医学部実験動物施設)、大野重昭 (北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野)、北市伸義 (北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野)、南場研一 (北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野)、小熊恵二 (岡山大学医学部細菌学教室)、金子史男 (脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)、P. B. Savage (Univ. of Education, Brigham Young University)

ベーチェット病とインフラマソームに関する研究

石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、寒川 整 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、桐野洋平 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、上田敦久 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、水木信久 (横浜市立大学眼科)、Kastner DL (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

Th17がベーチェット病の病変形成に関与している

桑名正隆 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、安岡秀剛 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、陳 竹 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、竹内 勤 (慶應義塾大学医学部内科学教室)

ベーチェット病T細胞におけるTh17/Th1シグナル異常

鈴木 登（聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室）、清水 潤（聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室）、金子史男（脳神経疾患研究所附属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）、金子 栄（島根県立病院皮膚科）

ベーチェット病動物モデルの免疫異常解析と制御法の開発に関する研究

岩渕和也（北大遺制研免疫生物分野、北里大学医学部免疫学）、岩田大樹（北大院医眼科学分野）、北村 瑞（北大院医眼科学分野）、海老原晶子（北大院医眼科学分野）、南場研一（北大院医眼科学分野）、石田 晋（北大院医眼科学分野）、北市伸義（北海道医療大個体差医療科学センター）、大野重昭（北大院医炎症眼科学講座）、小野寺伸（北大院医連携研究センター）、上出利光（北大遺制研分子免疫分野）、小野江和則（北大遺制研免疫生物分野）

IV 研究成果の刊行に関する一覧表 125

V 班会議プログラム 137

I 班員名簿

平成22年度 ペーチェット病に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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	教 授
研究分担者	大野 重昭 猪子 英俊 岩渕 和也 鈴木 登 磯貝恵美子 桑名 正隆 水木 信久 太田 正穂 廣畑 俊成 黒沢美智子 内藤真理子 新見 正則 蕪城 俊克 後藤 浩 中村晃一郎 岳野 光洋	北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座 東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学 北里大学医学部免疫学 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学 東北大学農学研究科動物微生物学 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 信州大学医学部法医学教室 北里大学医学部膠原病・感染内科学 順天堂大学医学部衛生学講座 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 帝京大学医学部外科 東京大学医学部附属病院眼科 東京医科大学眼科学教室 埼玉医科大学皮膚科 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	特任教授 教 授 主任教授 教 授 教 授 准 教授 主任教授 准 教授 教 授 准 教授 准 教授 准 教授 講 師 主任教授 教 授 准 教授
研究協力者	金子 史男 尾藤 誠司 沢田 哲治 長堀 正和 永渕 裕子 菊地 弘敏 齋藤 和義 井上 詠 北市 伸義	脳神経疾患研究所 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 政策医療企画研究部 臨床疫学研究室 東京医科大学病院内科学第三講座／リウマチ膠原病内科 東京医科歯科大学 消化器内科 聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科 帝京大学医学部微生物学講座 産業医科大学医学部第1内科学講座 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 北海道医療大学個体差医療科学センター眼科	所 長 室 長 准教授／ 診療科長 助 教 副 部 長 (講 師) 講 師 准 教授 講 師 准 教授
事務局		横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2628 FAX：045-788-8773 E-mail：sec1nai@med.yokohama-cu.ac.jp	
経理事務担当	中川 淳孝	横浜市立大学 医学・病院運営推進部先端医学科学研究課 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2503 FAX：045-787-2509 E-mail：nakagawa@yokohama-cu.ac.jp	係 長

II 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

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 教授

研究要旨

臨床研究では眼病変、腸管型、神経型、血管型各病型別の診療ガイドラインの作成を最重要課題とし、眼病変、腸管型各診療ガイドライン案および神経型診断ガイドラインを公開した。血管型の診療ガイドラインに関してはさらに検討の必要がある。昨年度施行した特殊病型の疫学調査を行い、腸管型に対するインフリキシマブ治療、血管型の病型解析に関する二次調査を解析した。

疾病の発症には遺伝素因と環境因子の双方の関与が想定されているが、SNPによるGWASの解析結果から、HLA領域以外に*IL-10*、*IL-23R/IL-12RB2*を疾患感受性遺伝子として同定した。この成績はトルコ・米国の共同研究グループの結果とも一致し、また、韓国など他の地域の患者検体でも確認され、ベーチェット病に普遍的な知見と言える。従来のマイクロサテライト法より浮上した*TRIM39*、*ROBO1*などの疾患感受性候補遺伝子についても引き続き解析している。これらに関しても、今後、国際共同研究で人種間の比較検討を行う予定である。

病態に関しては患者検体の検討で、Th17細胞が一定の役割を果たしている一方で、TGF β などの制御系の異常も示唆され、自己免疫、自己炎症の両方の要素の関与が考えられた。さらに、実験モデルEAUでもNF-kB阻害薬、抗OPN抗体、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与などにより臨床的、病理学的改善の効果が示され、今後の新規治療への応用が期待される。

平成20年度に開設したホームページが軌道にのり、研究班と患者の双方向性の意見交換の場として活用されている。

研究分担者

大野重昭・北海道大学大学院医学研究科・
特任教授
猪子英俊・東海大学医学部分子生命学系
遺伝部門・教授
岩淵和也・北里大学医学部・教授
鈴木 登・聖マリアンナ医科大学・教授
磯貝恵美子・東北大学農学研究科・教授
桑名正隆・慶應義塾大学医学部・准教授
水木信久・横浜市立大学大学院医学研究科・
主任教授
太田正穂・信州大学医学部・准教授

廣畑俊成・北里大学医学部・教授
黒沢美智子・順天堂大学医学部・准教授
内藤真理子・名古屋大学大学院医学系研究科・
准教授
新見正則・帝京大学医学部・准教授
蕪城俊克・東京大学大学院医学系研究科・
講師
後藤 浩・東京医科大学・主任教授
中村晃一郎・埼玉医科大学・教授
岳野光洋・横浜市立大学大学院医学研究科・
准教授

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）は、原因不明の全身の炎症性疾患で多彩な病状を呈し、症状、病変に応じた対症治療が施行されているが、個々の病変に対する治療指針は確立されていない。

本年度はこれまで蓄積された疫学データ、研究代表者、分担者、協力者の施設での臨床成績を踏まえ、病型別に診療ガイドラインを作成することを最優先課題とする。

本症の病因解明に関しては、従来の研究を継続し、遺伝素因と環境因子の両面から解析する。遺伝素因についてはマイクロサテライト、SNPによるゲノムワイドな検索（genome-wide association study：GWAS）により疾患感受性遺伝子を同定し、その結果については米国・トルコグループとの成績と合わせ、人種における遺伝素因の異同について比較検討する。また、環境因子については、従来の成果をもとに特に口腔内衛生の観点から、病態への関与、軽症化の要因、セルフケアをキーワードとして検討する。

病態に関しても従来の自己免疫的側面に加え、インフラマソームを中心とした自己炎症の観点からも解析し、病態解明と新規治療の開発を目指す。

これらの研究成果やベーチェット病診療に関わる有益な情報をできるだけリアルタイムに、診療医および一般国民に提供する目的で開設した研究班としてのホームページを有効に活用する。

B. 研究方法

1. 臨床的研究（臨床分科会）

1) 診療ガイドラインの作成

①ブドウ膜炎

大野（北大）、後藤（東京医大）、蕪城（東大）、水木（横浜市大）が担当。各施設の患者257

例の後方視的解析に基づき、診断・鑑別診断、疫学・検査・分子遺伝を学、治療の各項目に検討を加え眼病変診療ガイドラインを作成する。

②腸管BD

岳野（横浜市大）、菊地（帝京大）、長堀（東京医歯大）、井上（慶応大）、石ヶ坪（横浜市大）が担当。議論の多いインフリキシマブ治療について、全国疫学調査を施行し、有効性、安全性を解析する。

③神経BD

廣畑（北里大）、永渕（聖マリアンナ医大）、菊地（帝京大）、沢田（東京医大）、岳野、石ヶ坪（横浜市大）が担当。過去20年間の各施設における神経BD患者142例のデータを検討し、急性型および慢性進行型の診断基準を作成する。

④血管BD

新見（帝京大）、石ヶ坪、岳野（横浜市大）、黒沢（順天堂大）が担当。血管BDに関する文献検索と、手術に関わる血管外科医への聞き取り調査を施行する。また、全国疫学調査を施行するとともに、横浜市大、帝京大学をはじめ班員の所属する施設内患者の後方視的検討を施行する。

2) 疫学統計・臨床一般

平成21年に特殊病型（腸管型、血管型）に関する全国規模の二次調査を施行した。一次調査は石ヶ坪、岳野（横浜市大）、黒沢（順天堂大）、二次調査は上記に加え、長堀（東京医歯大）、井上（慶応大）が担当。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、6,700診療科を対象に特殊病型の症例数の調査を行い、血管型、およびインフリキシマブ治療歴のある腸管型を対象に二次調査を行った。今年度はそのデータを解析した。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

水木（横浜市大）、大野（北大）、猪子（東海大）、太田（信州大）、石ヶ坪（横浜市大）が担当。日本人BD患者574例、健常者671例を対象とし、全染色体を網羅する約50万個のSNP(Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Set)を用いて、ゲノムワイドな相関解析（genome-wide association study：GWAS）を行い、感受性遺伝子を同定し、世界の他の地域のサンプルと比較検討する。

これまでのマイクロサテライトを用いたGWASで疾患感受性遺伝子候補である *TRIM39*、*ROBO1* についてもさらに解析する。

2) 環境因子

*Staphylococcus sanguinis*にかわり、自家唾液を用いたプリックテストの診断的意義を検討する（中村（埼玉医大））。また、BD患者の口腔内衛生状態、軽症化の社会的要因解析など、先述した疫学的手法で解析を進める（内藤（名古屋大）、磯貝（北海道医療大））。

3) 免疫異常の解析

①自己免疫異常

患者末梢血単核細胞におけるCD4+CCR6+細胞（桑名（慶応大））、TGF- β レセプター、Smad2、IL-23レセプター、ROR-C、Foxp3の発現などを解析し（鈴木（聖マリアンナ医大））、Th17細胞の役割を解析する。

②自己炎症としての側面

pyrin（MEFV遺伝子）の多型を解析し、その会合蛋白を同定することにより機能的解析を進める（石ヶ坪、岳野（横浜市大））。

③動物実験モデル

実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)に対する低毒性新規NF- κ B阻害薬、dehydroxymethyl-epoxyquinomicin (DHMEQ)、抗OPN抗体（岩淵（北里大））、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与

（大野・北市（北大））などによる臨床効果を検討する。

3. 広報活動

研究班事務局にてホームページを開設し、研究班、医師、患者の双方向性の意見交換の場とする。

（倫理面への配慮）

臨床調査研究においてはすべての研究参加施設で倫理委員会の承認を受け、被検者同意の上で、守秘義務を遵守に配慮しつつ実施する。

患者からの採血、生検など、採取検体を使用する研究においては、研究ごとに各施設の倫理委員会の承認を受け、文書同意を得た上で実施する。

動物実験においては、詳細に計画を立案し、最小限の動物を用いることとし、動物に余分な苦痛を与えないように注意する。

C. 研究結果および D. 考察

1. 臨床的研究（臨床分科会）

1) 診療ガイドラインの作成

①ブドウ膜炎

現行の厚生省のパーチェット病診断基準の眼病変の記載は、ぶどう膜炎一般に当てはまり、パーチェット病としての特異性はほとんどない。本研究の結果、

(A) 眼所見として①再発性の虹彩毛様体炎、②前房蓄膿、③びまん性の硝子体混濁、④出血を伴う、または伴わない網膜滲出斑のうち①を含む2項目と、

(B) 蛍光眼底造影として①羊歯状の網膜血管からの蛍光漏出（網膜毛細血管炎）、②黄斑部の過蛍光（黄斑浮腫）、③視神経乳頭の過蛍光

の2項目（B-①があれば1項目でも可）を満たしている場合には、眼科的にパーチェット病の可能性が高いことが挙げられた。

鑑別診断であるサルコイドーシス、結核性ぶどう膜炎、急性網膜壊死、トキソプラズマ網膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、ヘルペス性虹彩炎、梅毒性ぶどう膜炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、仮面症候群、細菌性眼内炎、糖尿病虹彩炎などの12疾患に関しては、ベーチェット病との鑑別点を概説した。また、疫学・検査・分子遺伝学については、それぞれの特徴的所見と補助診断としての意義に触れた。

治療としては、発作抑制治療としてコルヒチン、シクロスポリン、インフリキシマブ、急性期の消炎治療として、前眼部病変に対するステロイド薬の点眼・結膜下注射、後眼部病変に対するステロイド薬の後部テノン嚢下注射、点滴、内服なども短期的に行うことが推奨された。

②腸管BD

腸管型に対するインフリキシマブに関する疫学調査の結果、対象の89症例はほとんどがステロイド治療をはじめとした既存治療抵抗例で、31例に手術歴があった。寛解到達中止5例、副作用・無効による中止19例であり、内視鏡所見を含め効果判定が可能であった69例中42例（60.1%）に有効であった。ステロイド抵抗例、手術既往例であることを考慮すると十分評価できる成績と思われる。

③神経BD

研究班施設のデータの解析から、急性型神経BDの診断には髄液細胞数が、慢性進行型神経BDには髄液IL-6およびMRIにおける脳幹委縮が重要な所見であり、HLA-B51陽性が特に高率であった。以上の項目を盛り込んだ神経ベーチェット病診断基準を作成し、公開予定である。

④血管BD

臨床ガイドラインの素案は提案されたが、さらに検討の余地もあり、疫学調査より二次

調査を施行し、解析した。その結果、横浜市大二病院、帝京大学と全国調査の成績とは、病変分布に隔たりがあり、全国調査では、特に動脈病変の手術例が主体であった。今後、解析の方法論も含め再検討の必要がある。

2) 疫学統計・臨床一般

症例の少ない特殊病型の実状を把握するため、平成21年に6,700施設を対象にアンケートによる一次調査を行い、1,381施設、3,537症例につき回答があった。これをもとに前述の血管型、腸管型に対するインフリキシマブ使用例の二次調査を行った。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

SNPを用いたGWASにより、HLA領域以外に*IL-10*、*IL-23R/IL-12RB2*を疾患感受性遺伝子として同定した（図1）。この成績はトルコ・米国の共同研究グループの結果とも一致し、韓国などその他の地域の患者検体でも確認された。機能的にも*IL-10*疾患感受性アレルはlow producerを規定しており、抗炎症作用の低下や、*IL-23R/IL-12RB2*を介したTh17、Th1の過剰活性が病態に関与していることが示唆された。

また、従来のマイクロサテライト法のGWASで疾患感受性遺伝子候補となった*TRIM39*、*ROBO1*についても現在、検討中である。

2) 環境因子

BD病患者では自家唾液プリックテストに対して高率に陽性反応を示し、補助診断としての有用性が期待されるとともに、口腔内常在菌の病態への関与が改めて示唆された。

疫学的な結果より、口腔内衛生状態の病態、病状への関与とともに、抗菌作用のあるカテキン含有茶系清涼飲料水の消費がBDの軽症化に影響していることが示唆された。

3) 免疫異常の解析

①自己免疫異常

BD患者、特に眼病変を有する患者では、IL-17産生細胞頻度が高く、活動期にはその主体を占めるCD4⁺CCR6⁺T細胞が末梢血より病変局所に移行することが示唆された。

また、末梢血ではTGF- β レセプター、Smad2 mRNAの発現亢進、IL-23レセプター、ROR-C mRNAの減少傾向をみたが、皮膚病変局所では、IFN- γ 、TGF- β 、IL-17が共染色されるCD4⁺T細胞が観察され、Th1/Th17細胞の関与が示唆された。

②自己炎症としての側面

ヒト白血球のDNAライブラリーよりYeast two hybrid systemを用いてpyrinとの会合蛋白のスクリーニングを行い、 β 2マイクログロブリンが候補に上がった。pyrin変異体を用いて、さらに詳細を検討中である。

c. 動物実験モデル

低毒性新規NF-kB阻害薬DHMEQは序Th1/Th17系の誘導抑制を介してEAUの発症遅延と病理学的改善をもたらした。また、抗オステオポンチン抗体、OPN siRNA、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与も臨床的、組織的改善をもたらした。

3. 広報活動

平成20年度にホームページを開設し、ベーチェット病の概説、診療医の紹介、学会レポートなどで新しい医学的情報を提供したほか、年間約30件の患者さんからの質問に回答した。今後、個人情報に十分留意し、匿名化、普遍化し、FAQについてまとめて公開することを予定している。

4. 国際交流

研究代表者石ヶ坪が米国リウマチ学会でBehcet's disease Study Groupのmoderatorを2年連続つとめ、第14回国際ベーチェット病会議(2010年、ロンドン)にも多数の演

題を発表した。このような歴代研究班の業績が評価され、2012年第15回国際ベーチェット病会議の横浜開催が決定した。

E. 結論

1. 眼病変、腸管型の診療ガイドライン、神経型の診断ガイドライン(案)を作成し、公開した。
2. 特殊病型の大規模疫学調査を行った。その二次調査として施行した腸管型の解析から、インフリキシマブは本病型のオプション治療として期待できる。
3. SNPを用いたGWASでIL-10、IL-23R/IL-12RB2を疾患感受性遺伝子として同定した。
4. 患者検体を用いた解析よりTh17の関与が示唆され、GWASの結果と合わせ、病態には自己免疫、自然免疫双方の関与が考えられた。
5. 実験モデルEAUを用いた解析では、DHMEQ、抗OPN抗体、抗TNF- α 抗体の硝子体内投与などが効果を示し、患者への応用が期待される。
6. ホームページを開設し、研究班と患者の双方向性の意見交換が円滑となった。
7. 2012年第14回国際ベーチェット病会議の準備を進め、国際的発信の場とする。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

石ヶ坪良明:

1. ○Haruko Ideguchi, Akiko Suda, Mitsuhiro Takeno, Atsuhisa Ueda, Shigeru Ohno, Yoshiaki Ishigatsubo. Chronological manifestations in Japanese patients with Behcet's disease: Retrospective cohort study in two university hospitals.

- Medicine.(in press)
2. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Pre-SCT serum ferritin is a prognostic factor in adult AML, but not ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Nov 22.
 3. Fujita A, Sakai R, Matsuura S, Yamamoto W, Ohshima R, Kuwabara H, Okuda M, Takahashi T, Ishigatsubo Y, Fujisawa S. A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study. *Int J Hematol*. 2010 Oct;92(3):463-7.
 4. ○石ヶ坪良明.【膠原病 新たな治療戦略】
膠原病類縁疾患 ベーチェット病. 臨牀と研究(0021-4965)87巻9号
Page1231-1236(2010.09)
 5. 高瀬薫, 浜真麻, 石ヶ坪良明. 関節リュウマチと関節エコー 正常解剖と超音波画像. 日本医事新報(0385-9215)4508号
Page65-68(2010.09)
 6. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res*. 2010 Aug 6.
 7. ○Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):703-6.
 8. 高瀬薫, 石ヶ坪良明. 【リュウマチ性疾患の画像診断と評価】 RAの関節超音波とMRI. リウマチ科44巻2号 Page119-124 (2010.08)
 9. Horikoshi M, Suzuki T, Sugihara M, Kondo Y, Tsuboi H, Uehara T, Hama M, Takase K, Ohno S, Ishigatsubo Y, Yoshida Y, Sagawa A, Ikeda K, Ota T, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun 4.
 10. Ideguchi H, Ohno S, Takase K, Kirino Y, Suda A, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Nagaoka S, Ishigatsubo Y. Completion rate and compliance of anti-tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatic disease receiving tumor necrosis factor antagonists. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 May-Jun;28(2):294-295.
 11. Tachibana T, Takasaki H, Tanaka M, Maruta A, Hyo R, Ishigatsubo Y, Kanamori H.
Serum ferritin and disease status at transplantation predict the outcome of allo-SCT in patients with AML

- or myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr 12.
12. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Takeno M, Shirai A, Ishigatsubo Y. Use of musculoskeletal ultrasound in Japan: a survey of practicing rheumatologists. *Mod Rheumatol*. 2010 Mar 30.
 13. ○岳野光洋, 石ヶ坪良明. 【関節リウマチ(第2版)寛解を目指す治療の新時代】関節リウマチの類縁疾患とその鑑別診断 Behcet病. 日本臨床(0047-1852)68巻増刊号5 関節リウマチ Page602-605 (2010.05)
 14. 井畑淳, 石ヶ坪良明. 【関節リウマチ(第2版)寛解を目指す治療の新時代】関節リウマチの検査・診断 画像検査 PET・シンチグラフィ. 日本臨床(0047-1852)68巻増刊号5 関節リウマチ Page294-298(2010.05)
 15. 高崎啓孝, 立花崇孝, 田中正嗣, 丸田孝郎, 石ヶ坪良明, 金森平和. 細胞表面抗原に基づく治療方法の選択が奏功した急性混合性白血病. 臨床血液51巻5号 Page339-344 (2010.05)
 16. Takasaki H, Tachibana T, Tanaka M, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamoari H. Successful selection of chemotherapy based on cell surface antigens in a patient with mixed phenotype acute leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2010 May;51(5):339-44.
 17. Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, Samukawa S, Hama M, Tanaka M, Yamaji S, Ueda A, Tomita N, Fujita H, Ishigatsubo Y. Expression of heme oxygenase-1 in human leukemic cells and its regulation by transcriptional repressor Bach 1. *Cancer Sci*. 2010 Mar 2.
 18. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, Hattori Y, Nakajima Y, Hyo R, Hashimoto C, Motomura S, Ishigatsubo Y. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010 Mar 3.
 19. 青木昭子, 須田昭子, 岳野光洋, 石ヶ坪良明, 前田泉. 関節リウマチ患者の満足度に影響する要因の分析 臨床リウマチ22巻1号 Page42-50(2010.03)
 20. 上原武晃, 井畑淳, 大村賢治, 浜真麻, 桐野洋平, 須田昭子, 上田敦久, 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 発熱と多発皮下結節を生じたSLEの一例. 関東リウマチ43号 Page146-154(2010.03)
 21. Kato S, Inoue S, Inamori M, Miyazawa N, Sato T, Kobayashi N, Mishina K, Sasaki M, Ishigatsubo Y, Nakajima A. Esophagogastric and esophagobronchial fistulas associated with invasive aspergillosis. *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E48-9. Epub 2010 Feb 15.
 22. Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, Hama M, Kirino Y, Ueda A, Takeno M, Shirai A, Ohno S. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb 19.
 23. ○Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Baba Y, Kuroiwa Y, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol*. 2010 Feb 3.
 24. Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, Hama M, Ushihama A, Watanabe R,

- Takase K, Tachibana T, Matsumoto K, Tanaka M, Yamaji S, Ideguchi H, Tomita N, Fujita H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Serum HO-1 is useful to make differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome from other similar hematological conditions. *Int J Hematol*. 2010 Mar;91(2):229-37.
25. 鈴木弘之, 富田直人, 牛濱歩, 渡辺玲奈, 宮崎拓也, 立花崇孝, 松本憲二, 田中正嗣, 藤田浩之, 石ヶ坪良明. G-CSF中止およびsivelestat sodium投与により救命したARDS. 血液・腫瘍科60巻2号 Page245-248(2010.02)
26. 伊藤仁美, 萩原真紀, 本橋賢治, 丸田壺郎, 石ヶ坪良明, 五味聖二, 金森平和. 骨髄非破壊的移植により造血回復および巨脾の縮小を認めた原発性骨髄線維症, 癌と化学療法37巻2号 Page351-353(2010.02)
27. Inoue S, Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Sato T, Kobayashi N, Mishina K, Sasaki M, Kaneko T, Ishigatsubo Y. High frequency of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* in patients with chronic bronchitis in Japan. *J Infect Chemother*. 2010 Jan 16.
28. Tomaru K, Ueda A, Suzuki T, Kobayashi N, Yang J, Yamamoto M, Takeno M, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Armadillo Repeat Containing 8alpha Binds to HRS and Promotes HRS Interaction with Ubiquitinated Proteins. *Open Biochem J*. 2010 Jan 13;4:1-8.
29. Ito S, Taguchi J, Kato J, Nakaya A, Tachibana T, Takemura S, Sano A, Ohata M, Ishigatsubo Y, Fujita H. Usefulness of serum plasminogen activator inhibitor-1 for diagnosis and monitoring of late-onset sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 2010 Jan;51(1):69-73. Japanese.
30. 能美夫彌子, 金子 猛, 井上昌子, 塩原康正, 塚原利典, 後藤秀人, 小澤聡子, 伊藤 優, 宮沢直幹, 綿貫祐司, 石ヶ坪良明. 【胸部の最新画像情報2010】肺結核症における胸部X線写真とCT画像の検出能力の差異について. 臨床放射線55巻1号 Page124-128(2010.01)
31. 伊藤仁美, 田口 淳, 加藤 淳, 中谷 綾, 立花崇孝, 竹村佐千哉, 佐野あゆみ, 大畑雅彦, 石ヶ坪良明, 藤田浩之. PAI-1が診断とモニタリングに有用であった同種移植後晩期発症sinusoidal obstruction syndrome. 臨床血液51巻1号 Page69-73 (2010.01)
32. 高崎啓孝, 橋本千寿子, 竹村佐千哉, 本村茂樹, 石ヶ坪良明. Mantle cell lymphomaに対する連続的自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の臨床的検討, 臨床血液51巻1号 Page57-62(2010.01)
33. 石ヶ坪良明, 誘因に対する管理・指導, 全身性エリテマトーデス, 最新医学別冊新しい診断と治療のABC67, 最新医学社, 212-219, 2010

研究分担者

大野重昭：

1. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R/IL12RB2 and IL10

- as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42: 703-706, 2010
2. Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K, Todo S, Ishida S, Onoé K. Nuclear factor- κ B inhibitor, dehydroxy methyl epoxyquinomicin, ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 2077-2084, 2010
 3. Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Namba K, Morimoto J, Ebihara A, Kitamei H, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Uede T, Onoé K, Iwabuchi K. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res* 90: 41-48, 2010
 4. Kitaichi N, Kitamura M, Namba K, Ishida S, Ohno S. Elevation of surfactant protein D, a pulmonary disease biomarker, in the sera of uveitis patients with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 54: 81-84, 2010
 5. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 69: 747-754, 2010
 6. 北市伸義、海老原晶子、Stanford MR、岩田大樹、Chams H、大野重昭：東アジア/南アジア地域では若年発症 Behcet 病ぶどう膜炎がきわめて少ない。日本眼科学会雑誌 114、394、2010
 7. 南場研一、北市伸義、大野重昭：Behcet 病。連載<公開講座>炎症性眼疾患の診療26、臨眼 64、630-636、2010
- ## 2. 学会発表
1. Dong Z, Kitaichi N, Namba K, Ishida S, Ohno S. Ocular complications and visual prognosis of endogenous uveitis in Japan. 25th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress-A Joint Meeting of APAO/AAO: Beijing, China; 2010/9/16-20
 2. Ohno S. Symposium :Challenges in Diagnosis and Treatment of Behcet's and Other Vasculitis Entities: Topic: Clinical features of ocular vasculitis entities. 25th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress-A Joint Meeting of APAO/AAO: Beijing, China; 2010/9/16-20
 3. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H, Ohno S. Genome-wide association studies define two susceptibility loci for Behcet's disease. 14th ICBBD (International Conference on Behçet's Disease): London, United Kingdom; 2010/7/8-10
 4. Iwata D, Ebihara A, Kitaichi N, Namba K, Ohno S, Iwabuchi K, Onoé K, Ishida S. Effect of sufatide, a ligand for a subset of NKT cells, in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. WOC (World Ophthalmology Congress): Berlin, Germany; 2010/6/5-9
 5. Kitaichi N, Kitamura M, Ishida S, Ohno S. Elevation of surfactant protein D, a pulmonary disease biomarker, in the sera of uveitis patients with sarcoidosis. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA; 2010/5/2-6

6. Lennikov A, Kitaichi N, Kase S, Ishida S, Ohno S. Amelioration of UVB-induced photokeratitis in mice by heat shock protein 70 upregulation. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA; 2010/5/2-6
7. Ohno S. Invited Lecture Global epidemiology of Behcet's disease. Malattie Rare in Rheumatologia: Focus Sulla Malattia di Behcet Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata: Auditorium, Ospedale San Carlo, Potenza, Repubblica Italiana; 2010/11/13
8. Ohno S. Recent clinical pictures of Behcet's disease in Japan. Japan-Korea International Symposium in Ophthalmology: Sapporo, Japan; 2010/11/9
9. Ohno S. Clinical features of ocular vasculitis entities. Symposium; Challenges in diagnosis and treatment of Behcets and other vasculitis entities. The 25th APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology): Beijing, China; 2010/9/16
10. Ohno S, Namba K. Corticosteroid therapy of uveitis and intraocular inflammation. Uveitis Seminar at Eye and ENT Hospital, Fudan University School of Medicine: Shanghai, China; 2010/9/15
11. Ohno S, Kitaichi N. Diagnosis of uveitis frequently seen in Asia. Uveitis Seminar at Eye and ENT Hospital, Fudan University School of Medicine: Shanghai, China; 2010/9/14
12. Ohno S. Recent Advances in the Management of Bechet's Disease. 12th National Congress and 35th Annual Scientific Meeting of Indonesian Ophthalmologist Association: Semarang, Indonesia; 2010/7/23-26
13. Ohno S, Stanford M. Debate-Geographical differences in BD. 14th ICBD (International Conference on Behçet's Disease): London, United Kingdom; 2010/7/8-10
14. Ohno S: Behect's disease. Asia Pacific Intraocular Inflammation Study Group Symposium; Uveitis Which One Should Not Miss. WOC (World Ophthalmology Congress): Berlin, Germany; 2010/6/8
15. 岩田大樹、南場研一、水内一臣、北市伸義、大野重昭、石田 晋. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療中の抗核抗体価上昇と効果減弱例の検討. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
16. 水内一臣、南場研一、岩田大樹、齋藤 航、北市伸義、大野重昭、石田 晋. ぶどう膜炎にみられた脈絡膜新生血管の臨床像. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
17. 水木信久、目黒 明、太田正穂、大野重昭、Yeong Wook Song、杉田 直、望月 學、猪子英俊. 全ゲノム網羅的相関解析によるベーチェット病感受性遺伝子の検索. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
18. 石田 晋、永井香奈子、大野重昭. Astaxanthin is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization. 第6回 アスタキサンチン研究会、東京、2010/9/3
19. 岩田大樹、南場研一、北市伸義、大野重昭、石田 晋. インフリキシマブとシクロスポリン治療のベーチェット病眼発作回数の比較. 第44回 眼炎症学会、東京、