

201231022A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 25 年 (2013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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 25 年 (2013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

新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウスの開発	27
-----------------------------	----

水木信久・主任教授

マウス実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) モデルの免疫病態解析

による新規治療標的の探索 —NKT 細胞を治療標的とした試み—	30
---------------------------------	----

岩渕和也・北里大学医学部免疫学教授

佐藤 雅 (北里大学医学部免疫学)、南場研一・石田 晋 (北大大学院医学研究科眼科学講座)、北市伸義 (北海道医療大学 个体差医療科学センター)、上出利光 (北大遺伝子病制御研究所分子免疫分野)、大野重昭 (北大大学院医学研究科炎症眼科学講座) 谷口 克 (RCAI)

IKK β 阻害薬によるラットぶどう膜炎モデルの軽症化	36
-----------------------------------	----

大野 重昭 (北海道大学大学院 医学研究科 炎症眼科学講座)、北市 伸義 (北海道医療大学 个体差医療科学センター 眼科学)、レニコフ アントン (北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野)、南場 研一 (北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野)

ベーチェット病の病態と IL-22 の関係について	40
---------------------------	----

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)、竹内 勤 (慶應義塾大学医学部内科学教室)

ベーチェット病 CD4+リンパ球における IL-23 受容体の動態	44
鈴木 登 (聖マリアンナ医大 免疫・病害動物学教授、同 難病治療研究センター)	
ベーチェット病に関する調査研究	46
猪子 英俊 (東海大学 基礎医学分子生命科学系教授)	
ベーチェット病の自然免疫異常に関する研究	51
中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科教授)、宮野恭平 (埼玉医科大学皮膚科助教)、金子史男 (南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所)	
ベーチェット病新規患者の1年後の予後に関連する要因	53
— 臨床調査個人票を用いて —	
黒沢美智子 (順天堂大医学部衛生学 准教授)、稲葉 裕 (実践女子大学生生活科学部教授)、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)、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准教授)	
ベーチェット病におけるインフリキシマブ治療効果と薬理動態	60
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)、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)、水木信久 (横浜市立大学病態免疫制御眼科)、寺内佳余 (横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学)、澁谷悦子 (横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御眼科)	
ベーチェット病における眼炎症発作とインフリキシマブトラフ値および	
サイトカイン血中濃度との相関	67
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 (北海道医療大学 眼科)、竹本裕子 (北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野)、水内一臣 (北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野)、宇野友絵 (北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野)	
ベーチェット病ぶどう膜炎の眼合併症に対する外科的治療	
(インフリキシマブ導入下の治療成績の検討)	71
後藤 浩 (東京医科大学 眼科学講座 主任教授)	

新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの医師間の再現性の検討	74
蕪城俊克、高本光子、小前恵子（東京大学大学院医学系研究科眼科）、大野重昭、南場研一（北海道大学大学院医学系研究科眼科）、北市伸義（北海道医療大学眼科）、後藤 浩、毛塚剛司、横井克俊（東京医科大学大学院医学研究科眼科）、水木信久、澁谷悦子、目黒 明（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御眼科）、Ocular Behçet disease research group of Japan	
神経ベーチェット病の治療のガイドライン（急性型）	82
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（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学）、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）	
慢性進行型神経ベーチェット病早期診断のための MRI による脳幹部定量解析	86
菊地弘敏（帝京大学医学部 微生物学講座 帝京大学医学部附属病院 内科）、高山真希（帝京大学医学部附属病院 内科）、廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病・感染内科）	
既存治療抵抗性腸管 Behçet's disease に対する Infliximab (IFX) の有効性・安全性に関する研究	90
齋藤和義（産業医科大学医学部第1内科学講座 准教授）	
血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成を目指して	93
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）、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）、出口治子（国立横浜医療センター）、須田昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）、渡邊玲光（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学）、黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）、桑名正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））、沢田哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）、菊地弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）、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）、齋藤和義（産業医科大学第一内科）、廣畑俊成（北里大学医学部膠原病・感染症内科）	

IV研究成果の刊行に関する一覧表	105
V班会議プログラム	111
VI特殊病勉強会プログラム・抄録集	133
VII腸管ガイドライン	149
VIII第15回国際ベーチェット病会議	155

I 班員名簿

平成 24 年度 ベ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	主 任 教 授
研究分担者	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	特 任 教 授
	猪 子 英 俊	東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学	教 授
	岩 渕 和 也	北里大学医学部免疫学	教 授
	鈴 木 登	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学	教 授
	桑 名 正 隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	准 教 授
	水 木 信 久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学	主 任 教 授
	廣 畑 俊 成	北里大学医学部膠原病・感染内科学	教 授
	黒 沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学講座	准 教 授
	蕪 城 俊 克	東京大学医学部附属病院眼科	講 師
	後 藤 浩	東京医科大学眼科学教室	主 任 教 授
	中 村 晃一郎	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	齋 藤 和 義	産業医科大学医学部第 1 内科学講座	准 教 授
研究協力者	金 子 史 男	(財)脳神経疾患研究所 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所	所 長
	沢 田 哲 治	東京医科大学病院内科学第三講座／リウマチ膠原病内科	准教授／診療科長
	長 堀 正 和	東京医科歯科大学 消化器内科	助 教
	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	副部長(講師)
	菊 地 弘 敏	帝京大学医学部微生物学講座	講 師
	井 上 詠	慶應義塾大学附属病院 予防医学センター	准 教 授
	北 市 伸 義	北海道医療大学个体差医療科学センター眼科	准 教 授
	内 藤 真理子	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学	准 教 授
	南 場 研 一	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	講 師
	太 田 正 穂	信州大学医学部法医学教室	准 教 授

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

本研究では Behçet 病 (BD) の国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立するとともに、発症に関与する病因（遺伝素因、環境因子）を同定し、病態を解明新規治療、予防法を開発することを目標とする。

遺伝素因に関してはインプテーション法を用いた詳細な解析により、新たに *CCR1*、*STAT4*、*KLRC4*、*ERAP1* を新規の疾患感受性遺伝子として同定した。特に *ERAP1* と *HLA-B*51* はリスクに対して相乗効果（エピスタシス）を認め、*ERAP1* が疾患特異的な自己抗原提示に関与する可能性が示唆された。この点については第三世代新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウスの開発も進み、さらに解明が期待される。

これらの感受性遺伝子の知見に呼応して、患者検体でも Th 1、Th 17、さらには Th 22 など自己免疫の関与も解明される一方で、自己炎症疾患としての特徴も解明された。また、ぶどう膜炎マウスモデルにより、新規 NKT 細胞リガンド RCAI、IKK β リン酸化阻害薬 IMD-0354 などの予防的・治療的効果も示され、将来的な臨床応用に期待される。

臨床的には臨床調査個人票を用い、若年であることが悪化のリスクとなることを示した。眼病変についてはベーチェット病眼活動性スコア 24 (Behçet disease ocular activity score 24: BOS 24) を作成し、その客観性、妥当性を確認したほか、IFX 治療効果減弱はトラフ値低下と関連し、抗 IFX 抗体 (ATI) の存在がその一因であることを明らかにした。神経型に関しては急性型の再発予防にコルヒチンが有効であること、シクロスポリン誘発性神経病変はその再投与がない限り再燃しないこと、慢性進行型で MRI による脳幹萎縮の経時的モニターによる早期診断の可能性があることなどが明らかになった。腸管型に関しては既存治療抵抗例 20 例の解析から IFX 治療の有効性と安全性が示され、「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」(研究代表者 慶應大 日比紀文) との共同の腸管ベーチェット病診療ガイドライン改訂案には IFX 治療を標準治療に位置付けた。また、血管型に関しても、文献的検索と研究班内施設の症例解析をもとにガイドライン案作成に着手した。

本研究班が全面的に協力した 2012 年 7 月第 15 回国際ベーチェット病会議 (横浜、学会長・石ヶ坪)、第 7 回国際シルクロード病 (ベーチェット病) 患者の集いを成功裏に終えたほか、ホームページを通じての国内患者および医師への情報提供を今後も継続し、約 50 件の患者医師の診療に関する問い合わせに対応した。今後も常にホームページや勉強会を通じて、患者や全国 BD 診療医と双方向的に意見交換し、これを反映させることを常に念頭に置き、研究班としての活動を行っていく。

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

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

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

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

齋藤 和義・産業医科大学・准教授

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

本研究では Behçet 病 (BD) の国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立するとともに、発症に関与する病因 (遺伝素因、環境因子) を同定し、病態解明に基づく新規治療、予防法を開発することを目標とする。

BD の病因に関しては、2010 年の GWAS により HLA 領域以外の疾患感受性遺伝子 *IL 10*、*IL 23 R/IL 12 RB 2* などが同定されたのに続き、さらに詳細な検討を行った。また、この遺伝子の解析と一致して、Th 17 を中心とした自己免疫異常および自然免疫異常を解析し、病態解明を目指す。また、環境因子についても口腔衛生状態と臨床面の解析を行い、遺伝・環境双方からのリスク因子を解析し、将来的な先制医療、予防医療の開発につなげる。

一方、現時点での国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立することも当研究班の責務である。ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) より BD 治療推奨が示されているが (Hatemi G et al, Ann Rheum Dis 2008)、具体性に欠けており、日本の実情との相違点もある。これまで前研究班 (平成 20-22 年度) 作成した「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」、「腸管ベーチェット病診療ガイドライン案」、「神経ベーチェットの診断基準案」について、全国の BD 診療医より評価を受け、より実用性の高いものへ改訂することも目標とする。また、他病型について遅れていた血管型についても文献的検索と後方視的に研究班内施設の血管型症例を全例解析し、具体的な診療ガイドライン案の作成にかかる。さらに、眼病変を客観的に評価するスコア化を確立し、一部患者に見られるインフリキシマブの効果減弱因子を薬理動態学的に明らかにし、ガイドラインに反映させる。

2012 年 7 月第 15 回国際ベーチェット病会議 (横浜、学会長・石ヶ坪)、第 7 回国際シルクロード病 (ベーチェット病) 患者の集い、には全面的に協力し、ホームページを通じての国内患者および医師への情報提供を今後も継続する。

B. 研究方法

1. 遺伝的発症機序の内因子の研究 (大野、猪子、水木、石ヶ坪)

1) 遺伝素因の解明 (石ヶ坪、水木、大野) :
日本トルコの BD 患者を対象として、米国 NIH Kastner 博士のグループとの共同研究によりインピュテーション法を用いて統計学的に増幅して、新たな疾患感受性遺伝子を同定した。

2) HLA-B 51 新規トランスジェニックマウ

- スの開発（水木）：MHCクラス1分子であるH2-D^b, H2-K^bを2重欠損したマウスにHLA-B51抗原収容溝を形成する $\alpha 1$ $\alpha 2$ ドメインをヒト由来とし、補助受容体であるマウスCD8との会合する $\alpha 3$ ドメインをマウス由来、 $\beta 2$ ミクログロブリンをヒト由来とするマウスを作成する。
- 3) TRIM 39の機能解析（猪子）：SNP解析より感受性遺伝子候補であるTRIM 39およびこれとRpp 21のインタージェニックスプライシングで発現するTRIM 39 Rの機能解析を行う。
 2. 病態解析の研究（石ヶ坪、鈴木、桑名、中村、大野、岩渕、岳野）
 - 1) Th 17とIL 23受容体の解析（鈴木）：フローサイトメトリーを用いて、末梢血メモリーCD4+T細胞におけるIL-23受容体発現細胞、IFN- γ /IL-17産生細胞の出現頻度をBD患者と健常者で比較した。
 - 2) 病態におけるIL-22の役割の解析（桑名）：BD（活動期11例、非活動期12例）および健常人13例の血漿IL-17、IL-22濃度をELISAで測定した。
 - 3) Pyrin結合蛋白の解析（石ヶ坪）：自己炎症の観点からは、inflammasome関連蛋白の中でも、その機能制御に関わるとされるpyrinの結合蛋白を解析し、生理的機能を明らかにする。
 - 4) 実験的ブドウ膜炎モデルを用いた新規治療の開発（岩渕、大野）：マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）モデルに対するIFN- γ 誘導能が高い新規NKT細胞リガンドRCAIの治療効果を検討した（岩渕）。

また、マウスLPS誘導性ブドウ膜炎モデルを用いて、IKK β リン酸化依存性のNF- κ B経路を抑制するIMD-0354の治療効果を検討した（大野）。
 - 5) 自己唾液プリック試験（中村）：国際的に陽性率が低下傾向にある針反応にかわり、自己唾液を抗原としたプリック試験の診断的有用性を検討する。
 3. 疫学調査と実態把握（石ヶ坪、黒沢、岳野）

ベーチェット病の臨床調査個人票データを用いて、2004年新規申請者の1年後の悪化要因を分析した（黒沢）。
 4. 診療ガイドラインの作成とこれに向けた臨床的解析（石ヶ坪、岳野、齋藤、大野、後藤、水木、蕪城、廣畑、桑名）
 - 1) 眼病変疾患活動性の臨床的評価（蕪城）：ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を客観的に定量化するベーチェット病眼活動性スコア24（Behçet disease ocular activity score 24: BOS 24）を作成し、その妥当性を解析する。
 - 2) インフリキシマブ（IFX）治療抵抗眼病変の解析（大野、石ヶ坪、岳野、水木）：IFX治療患者のIFX血中濃度、中和抗体（antibody to infliximab:ATI）を測定し、薬理的動態の観点から治療効果減弱因子を解析する。一部においては、IL-6、IL-1 β も同時測定した（大野）。その結果をもとに効果減弱時の増量、投与期間短縮の理論的妥当性を解明し、具体的な対応策を講ずる資料とする。
 - 3) IFX治療下での眼合併症に対する外科的治療（後藤）：インフリキシマブ治療中に眼合併症に対する手術を施行した13例15眼（併発白内障11例13眼、併発白内障+続発緑内障1例1眼、併発白内障と増殖硝子体網膜症1例1眼）の視力、合併症の経過を検討した。
 - 4) 神経ベーチェット病の治療のガイドライン（急性型）（廣畑）：当研究班の神経症

状を有する BD 患者 142 例のコホート研究を資料として、急性型 (ANB) 症例の臨床的背景、治療介入と反応性、再発とこれに関する因子について検討した。

慢性進行型 (CPNB) 患者の MRI 所見の特徴を脳萎縮の進行に着目し解析した (研究協力者・菊地、廣畑)。

- 5) 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果 (齋藤) : 既存治療抵抗性腸管型 BD 患者に対するメソトレキサート併用 IFX 治療成績について、有効性、継続率、有害事象の有無の観点から解析した。
- 6) 腸管ベーチェット病診療ガイドライン案改訂 (石ヶ坪、岳野) : 平成 23 年度に行った 50 施設以上からアンケート調査の協力を得て、さらに特殊病型会議を開催して、全国 BD 診療医からの直接の意見をまとめ、炎症性腸疾患専門医からなる「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 (研究代表者 慶應大 日比紀文、プロジェクトリーダー 久松理一) とともに共同改訂を行った。
- 7) 血管型診療ガイドライン素案作成 (岳野) : 本症に関連する文献と当研究班 8 施設 105 例の血管型症例を再解析し、本邦の実情にあった血管型診療ガイドライン素案を作成した。
5. ホームページを活用した患者への情報提供・相談 (石ヶ坪、岳野)
 - 1) 前研究班で 20 年度に開設した研究班 HP (<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/index.html>) を通じて、班会議の情報や国内外の学会レポートなど新鮮な情報を発信する。また、患者・家族からの相談にも逐次応じていく。そのほか患者講演会などでは研究班の活動内容も含め、患者に有用な情報を積極的に

発表していく。

- 2) 平成 24 年度横浜で開催予定の第 15 回国際ベーチェット病会議 (会長 石ヶ坪) のほか、同時開催の第 7 回国際シルクロード病 (ベーチェット病) 患者の集いにも演者、通訳などで協力する。

倫理面への配慮

下記は横浜市立大学を主とした研究班内施設共同研究で、個々の施設でも倫理委員会の承認を得た上で研究を実施している。

- ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けた臨床調査研究
平成 21 年 3 月 13 日 承認
- ベーチェット病の診療のガイドライン作成に向けた臨床調査研究 (II)
平成 23 年度 B 110512014
- ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療効果減弱の因子解析
平成 23 年度 B 111110012

C. 研究結果および D. 考察

1. 遺伝的発症機序の内因子の研究 (大野、猪子、水木、石ヶ坪)

- 1) 遺伝素因の解明 (石ヶ坪) : インピーション法を用いた再解析により新たに *CCR1*、*STAT4*、*KLRC4*、*ERAP1* を疾患感受性遺伝子として同定した。この中で HLA-Class I へのペプチド抗原結合過程に関与する *ERAP1* と *HLA-B*51* はリスクに対して相乗効果 (エピスタシス) を認めた。*ERAP1* は強直性脊椎炎などでも *HLA-B*27* とエピスタシスを示し、自己抗原提示過程に関与し、これらの MHC クラス I 疾患の発症に寄与している可能性が高い。
- 2) *HLA-B 51* 新規トランスジェニックマウスの開発 (水木) : *HLA-B 51* トランス

ジーン陽性のファウンダーマウス、2匹の雄と1匹の雌が得られた。これらをC57/BL6と交配し、3匹全例においてgermline transmissionを認めている。今後、このHLA-B51トランスジェニックマウスを用いて、HLA-B51阻害低分子化合物のスクリーニングを行う予定である。また、エピスタシスを認めたERAP1感受性アレルとのダブルトランスジェニックマウスの作成も予定しており、これらの遺伝素因がBD病態の発症にどのように寄与するか解明されることが期待される。

- 4) TRIM 39 の機能解析 (猪子) : TRIM 39 と Rpp 21 のインタージェニックニックスプライシングで発現する TRIM 39 R を HEK 239 T 細胞にトランスフェクトすることで、I 型 IFN 経路遺伝子の過剰発現が観察され、この経路の病態への関与が示唆された。

2. 病態解析の研究 (石ヶ坪、鈴木、桑名、中村、大野、岩淵、岳野)

- 1) Th 17 と IL-23 受容体の関連 (鈴木) : ベーチェット病患者末梢血メモリー CD 4 + T 細胞では IL-17 産生、IL-23 受容体発現が増加し、その両者に相関がみられた。IL-23 受容体は GWAS で疾患感受性遺伝子にも同定されていることから IL-23 刺激による Th 17 細胞の増加が病態形成に関与する可能性が示された。
- 2) IL-22 の役割 (桑名) : 疾患活動期に血清 IL-17 が上昇するのに対し、IL-22 は疾患活動性と逆相関を示した。IL-22 は Th 17 の活性化を制御することで、病態の抑制に寄与する可能性が高い。
- 3) Pyrin 結合蛋白の解析 (石ヶ坪) : $\beta 2$ ミクログロブリンは pyrin の家族性地中

海熱の変異好発部位である exon 9 に対して Caspase-1 と競合的に結合することがわかった。

- 4) 実験的ぶどう膜炎モデルを用いた新規治療の開発 (岩淵、大野) : EAU に対して新規 NKT 細胞リガンド RCAI は IL-2、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 産生低下による予防的効果を示したが、発症後の投与ではむしろ病状を増悪させた (岩淵)。また、マウス LPS 誘導性ブドウ膜炎モデルに対して IMD-0354 (IKK β リン酸化阻害薬) は、ぶどう膜炎病変局所での細胞質のリン酸化 I κ -B および NF- κ B 核内移行を抑制し、ぶどう膜炎を抑制する。プロドラッグである IMD-1041 内服でも同様の効果を認めた (大野)。
- 5) 自己唾液プリック試験 (中村) : 自家唾液反応において、B 病患者の 1/3 で小紅斑を認めた。サリペットコットン使用下においてもほぼ同様の結果であった。陽性反応病変部ではマクロファージ、リンパ球優位の細胞浸潤が見られた。

3. 疫学調査と実態把握 (石ヶ坪、黒沢、岳野)

- 1) 質の高い臨床情報を得ることを目的に研究班で改訂した臨床調査個人票による臨床解析は、2009 年以来当局での事情で改訂保留とされているため、施行できていない (石ヶ坪、岳野)。
- 2) 2004 年新規患者 (重症度不明を除く 376 例) は 1 年後に重症度変化なし 55.9%、悪化 6.6%、軽快 8.4%、不明 7.9%、非継続 23.7% であり、多変量解析の結果、年齢 35 歳未満が有意な悪化因子であった (黒沢)。

4. 診療ガイドラインの作成とこれに向けた

臨床的解析（石ヶ坪、岳野、齋藤、大野、後藤、水木、蕪城、廣畑、桑名）

- 1) 診療ガイドラインの有用性の検討（岳野）
:平成 23 年度年度末のアンケート調査では、腸管型診療ガイドライン案を診療の参考となすとする意見が 79%で、IFX 治療の標準化などの要望が強かった。また、神経型診断ガイドラインでは、慢性進行型にある髄液 IL-6 の保険適応外の項目があるため、その保険適応あるいは保険診療内でのガイドライン作成の要望があった。
- 2) 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの医師間の再現性の検討（蕪城）
:ベーチェット病眼活動性スコア 24 (BOS 24) は主観的重症度と相関し、医師間で高い一致率を示した。本指標も用いることで、眼病変活動性を客観的に把握でき、薬剤治療効果もより正確に評価できる。
- 3) インフリキシマブ (IFX) 治療抵抗眼病変の解析（大野、石ヶ坪、岳野、水木）
:IFX トラフ値は眼炎症発作前後に有意に低く、トラフ値低下の一つの要因に ATI 陽性があげられた。IFX トラフ値低下例、ATI 陽性では眼発作、眼外症状の頻発とともに、投与時反応が見られた（岳野）。IFX 治療中の眼炎症発作の前後で IL-6 が高値となる傾向にあった（大野）。
- 4) インフリキシマブ治療中の内眼手術（後藤）
:手術は重篤な眼炎症発作を誘発することなく、安全に施行され、有意な視力の改善をもたらした。
- 5) 急性型神経ベーチェット病の特徴（廣畑）
急性型神経ベーチェット病 (ANB) の約 30%にシクロスポリン、FK 506 が使用され、その中止で再発は回避された。また治療には中等量以上のステロイドが約 80

%以上に、パルス療法は約 30%の症例で行われ、すべて寛解導入できていた。シクロスポリン非使用例では、コルヒチンが再発予防に有用であった。

また、CPNB は MRI にて脳幹部（中脳被蓋橋+橋）面積が有意に低下し、特に病初期 2 年間で萎縮が進行していた。萎縮の進行は、治療抵抗例で顕著であった。

- 6) 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果（齋藤）
:1 年間継続率は 90% (18/20 例)であり、重篤な有害事象は認めなかった。内視鏡検査による潰瘍治癒効果は 65%で、DAIBD の有意な改善、ステロイドスペア効果が見られた。腸管 BD に対する IFX 治療は既存治療抵抗性例においても認容性の高い有効な治療選択なり得ると考えられた。
 - 7) 腸管ベーチェット病診療ガイドライン案改訂（石ヶ坪、岳野）
:「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」と共同で、IFX 治療をより積極的に使用する点などを盛り込んだ改訂を行った。
 - 8) 血管型診療ガイドライン素案作成（岳野）
37 項目からなる血管型診療ガイドライン素案を作成し、研究班内外のリウマチ医、血管外科医で討論を行い、35 項目よりなる改定案を作成し、今後、ワーキンググループによる作成を目指す。
5. ホームページを活用した患者への情報提供・相談（石ヶ坪、岳野）
- 1) HP より班会議、学会レポートなどの情報を発信した。
 - 2) 患者・家族からの相談に約 30 件を受け、逐次回答し、一部は FQA として公開した。

- 3) 横浜の第15回国際ベーチェット病会議（会長 石ヶ坪）には20ヶ国より356名が参加し、170演題発表されたが、うち本研究班から27演題が報告された。
- 4) 同時開催の第7回国際シルクロード病（ベーチェット病）患者の集いにも大野、蕪城、廣畑、菊地（研究協力者）、長堀（研究協力者）が演者として参加したほか、英文レポートの作成に協力した（岳野）。

E. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

石ヶ坪良明：

（1.論文発表）

1. Nakajima Y, Kuwabara H, Hattori Y, Ohshima R, Sakai R, Kitagawa M, Tomita N, Ishigatsubo Y, Fujisawa S. Successful treatment of a pregnant woman with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2013 Jan 29.
2. N, Sakata S, Tsuyama N, Hashimoto C, Ohshima R, Matsuura S, Ogawa K, Yamamoto W, Kameda Y, Enaka M, Inayama Y, Kasahara M, Takekawa Y, Onoda N, Motomura S, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Prognostic significance of programmed cell death-1-positive cells in follicular lymphoma patients may alter in the rituximab era. *Eur J Haematol.* 2013 Jan 19.
3. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and Pathological Roles of Ro/SSA Autoantibody System. *Clin Dev Immunol.* 2012:606195. 2012
4. Yamamoto W, Tachibana T, Ogusa E, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Successful azacitidine treatment with increase of regulatory T cells for relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2013 Jan 9.
5. Takahashi R, Sato T, Klinman DM, Shimosato T, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Suppressive oligodeoxynucleotides synergistically enhance antiproliferative effects of anticancer drugs in A549 human lung cancer cells. *Int J Oncol.* 42(2); 429-36. 2013 Feb
6. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Kojima R, Omori N, Inoue M, Kaneko T, Ishigatsubo Y. The presence of pretreatment cavitations and the bacterial load on smears predict tuberculosis infectivity negative conversion judged on sputum smear or culture. *Intern Med.* 51(24); 3367-72. 2012
7. Horita N, Kaneko T, Shinkai M, Yomota M, Morita S, Rubin BK, Ishigatsubo Y. Depression in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Cross-Sectional Study. *Respir Care.* 2012 Dec 4.
8. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Sato T, Yamamoto M, Tomaru K, Masuda M, Tashiro K, Sasaki M, Morita S, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Development and validation of a tuberculosis prognostic score for smear-

- positive in-patients in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 17(1); 54-60. 2013 Jan
9. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sevgi Sacli F, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Caker A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, M. Wood G, J. Ombrello M, Meguro A, Gul A, F. Remmers E, L. Kastner D. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B* 51 and ERAP1. *Nat Genet.*
 10. Nagakura H, Nishikawa M, Kusano N, Saito M, Morita S, Kaneko T, Ishigatsubo Y. The Impact of a Negative History of Smoking on Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Detected with Clinic-based Screening Programs. *Intern Med.* 2012. 51(22):3115-8.
 11. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyam T, Tsukahara T, Takahashi R, Tsukiji J, Kato H, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Decreased Activities of Daily Living is a Strong Risk Factor for Liver Injury by Anti-Tuberculosis Drugs. *Respirology.* 2012 Nov 5.
 12. Sato T, Saito Y, Inoue S, Shimosato T, Takagi S, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Serum Heme Oxygenase-1 as a Marker of Lung Function Decline in Patients With Chronic Silicosis. *J Occup Environ Med.* 2012 Oct 30.
 13. Aoki A, Suda A, Nagaoka S, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ashizawa T, Ohde S, Takahashi O, Ohbu S. Preferences of Japanese rheumatoid arthritis patients in treatment decision-making. *Mod Rheumatol.* 2012 Sep 28.
 14. Yamamoto W, Nakamura N, Tomita N, Ishii Y, Takasaki H, Hashimoto C, Motomura S, Yamazaki E, Ohshima R, Numata A, Ishigatsubo Y, Sakai R. Clinicopathological analysis of mediastinal large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma of the mediastinum. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep 29.
 15. Tachibana T, Tanaka M, Yamazaki E, Numata A, Takasaki H, Kuwabara H, Fujimaki K, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Multicenter validation of scoring system of pre-transplant serum ferritin and disease risk in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep 18.
 16. Sato T, Tomaru K, Koide T, Masuda M, Yamamoto M, Miyazawa N, Inayama Y, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Synchronous lung and gastric cancers successfully treated with carboplatin and pemetrexed: a case report. *J Med Case Rep.* 2012 Aug 31. 6(1):266.
 17. Nishiyama Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Shishikura A, Yamazaki E, Shibata H, Yoneyama T, Ishigatsubo Y, Inoue T. Role of (18)F-fluoride PET/CT in the assessment of multiple myeloma: initial experience. *Ann*

- Nucl Med.* 2012 Aug 23.
18. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M; for the Real Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug. 64(8):1125-1134
 19. Takahashi H, Sakai R, Hattori Y, Ohshima R, Kuwabara H, Hagihara M, Enaka M, Nozawa A, Tomita N, Ishigatsubo Y, Fujisawa S. Successful disease control with L-asparaginase monotherapy for aggressive natural killer cell leukemia with severe hepatic failure. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug 14.
 20. Tachibana T, Tanaka M, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Thrombosis at ascending aorta following chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2012 Sep. 96(3):293-4
 21. 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 【RA 診療におけるエビデンス-ガイドライン、推奨、提言など】 EULAR ベーチェット病診療 recommendation. *リウマチ科*. 2012.07. 48 巻1号 Page 75-79
 22. Kato H, Ueda A, Tsukiji J, Sano K, Yamada M, Ishigatsubo Y. Salmonella enterica serovar Ohio septic arthritis and bone abscess in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Jul 17. 6(1):204.
 23. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Jul 18.
 24. Ishii Y, Tomita N, Sakata S, Takeuchi K, Tateishi U, Watanabe R, Sakai R, Ishigatsubo Y. Maximum standard uptake value at the biopsy site during (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict the proliferation potential of tumor cells in extranodal natural killer/t cell lymphoma, nasal type. *Acta Haematol*. 2012 Jun 29. 128(2):110-112.
 25. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, Matsumoto K, Matsuura S, Yamamoto W, Motomura S, Ishigatsubo Y. Retrospective Study of the Utility of FLIPI/FLIPI-2 for Follicular Lymphoma Patients Treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematop*. 2012. 52(1):77-9.
 26. Yoshimi R, Ishigatsubo Y, Ozato K. Autoantigen TRIM 21/Ro 52 as a Possible Target for Treatment of

- Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2012. 2012:718237
27. Takemura S, Tomita N, Koharazawa H, Fujimaki K, Harano H, Hyo R, Yamazaki E, Hashimoto C, Miyazaki T, Ishigatsubo Y. Phase II study of CHOP-GR therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2012 Aug. 96(2):241-6.
 28. Tomita N, Sakai R, Fujisawa S, Fujimaki K, Taguchi J, Hashimoto C, Ogawa K, Yamazaki E, Ishigatsubo Y. SIL index including stage, soluble interleukin-2 receptor, and LDH is a useful prognostic predictor in DLBCL. *Cancer Sci.* 2012 Aug. 108(8):1518-23
 29. Miyazaki T, Fujita H, Fujimaki K, Hosoyama T, Watanabe R, Tachibana T, Fujita A, Matsumoto K, Tanaka M, Koharazawa H, Taguchi J, Tomita N, Sakai R, Fujisawa S, Kanamori H, Ishigatsubo Y. Clinical significance of minimal residual disease detected by multidimensional flow cytometry: Serial monitoring after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Leuk Res.* 2012 Aug. 36(8):998-1003.
 30. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov. 71(11):1820-1826.
 31. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, Hashimoto C, Tamura K, Sato K, Ishigatsubo Y. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer.* 2012 Sep 1. 118(17):4166-72.
- 研究分担者
大野重昭：
1. Mizuuchi K, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Ishida S, Ohno S. Trabecular meshwork depigmentation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol.* in press
 2. Takemoto Y, Namba K, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Two cases of subfoveal choroidal neovascularization with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Eur J Ophthalmol.* in press
 3. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* Epub ahead of print

4. Ishijima K, Namba K, Ohno S, Mochizuki K, Ishida S. Intravitreal injection of bevacizumab in a case of occlusive retinal vasculitis accompanied with syphilitic intraocular inflammation. *Case Report Ophthalmol.* 2012; 3: 434-437
5. Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 1081-1087
6. Kitamei H, Namba K, Kitaichi N, Wakayama A, Ohno S, Ishida S. Chickenpox chorioretinitis with retinal exudates and periphlebitis. *Case Report Ophthalmol.* 2012; 3:180-184
7. Lennikov A, Kitaichi N, Fukase R, Murata M, Noda K, Ando R, Ohguchi T, Kawakita T, Ohno S, Ishida S. Amelioration of ultraviolet-induced photokeratitis in mice treated with astaxanthin eye drops. *Mol Vis.* 18: 455-464, 2012
8. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Mizutani M, Fujikawa T, Itai A, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an I κ B kinase β inhibitor in rats. *Mol Vis.* 2012; 18: 2586-2597
9. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 592-598
10. Sakuyama K, Meguro A, Ota M, Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis.* 2012; 18: 512-518
11. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: Risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 7109-7115
12. 宇野友絵、南場研一、加瀬 諭、齋藤 航、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 健康成人の片眼に発症した内因性真菌性眼内炎. *あたらしい眼科.* 29: 135-138, 2012
13. 大野重昭、南場研一. 第10節 ベーチェット病. 第3章：免疫系疾患の医療ニーズ. *希少疾患/難病の診断・治療と製品開発.* 836-842, 2012