

- a. 静脈系：深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈、下大静脈、肝静脈、脳静脈洞にも生じる。血栓部より末梢の浮腫、側副血行路による表在性の怒張、皮膚潰瘍の形成などが見られる。稀であるが、上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chirari 症候群も報告されている。また、神経型の非実質型に分類される脳静脈洞血栓の日本での頻度は少ない、
- b. 動脈系：発熱、倦怠感などの全身症状とともに障害血管病変に応じた多彩な症状が出現しうる。閉塞性動脈病変は無症候性のこともあるが、支配領域のさまざまな虚血症状が生じる、動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈の動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘍として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、腹腔内病変の場合は無症候性に増大し、致命的破裂に至る場合もある。
- c. 肺血管病変：肺動脈瘤は喀血をきたし、致命的になるほか、胸痛、咳、呼吸困難などの呼吸器症状をとることがある。また、下肢静脈血栓の合併は少なくないが、肺塞栓のリスクにならないとする報告もあるが、異論もある。
- d. 心病変：稀ではあるが、弁膜病変（特に大動脈弁閉鎖不全）、心筋線維症、冠動脈血管炎、心内血栓症、心電図異常（QTd 延長）などが報告されている。

## 2) 画像所見

血管型病変の局在診断には、経静脈血管造影（DSA 含む）、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、超音波エコー、肺血流シンチなどが有用である。また、PET/CT は病変局在とともに炎症の活動性の情報も得られる。

- a. 静脈系：超音波エコー、造影 CT、MRA が有用である。
- b. 動脈系：超音波エコー、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、経静脈動脈血管造影（IVDSA）、などが有用である。動脈の直接穿刺は穿刺部動脈瘤を惹起する危険があるので、血管内療法目的以外では避けるべきである。
- c. 肺血管系：CT（Spiral CT、三次元 CT、CTA）、MRA、PET/CT（FDG-PET/CT）、肺血流シンチなどが有用である
- d. 心病変：超音波エコー、冠動脈 CT、MRI、心筋シンチグラムなどで質的診断とともに機能的な評価を行う。

## 3) 検査所見

- a. 血液検査：疾患活動性のマーカーとして特異的なものはないが、血沈、CRP などの炎症所見や D-dimer が補助的に指標となる。
- b. 遺伝因子：血管型に特徴的な遺伝素因は同定されていない。

## 4) 鑑別診断

- a. 静脈系：特発性静脈血栓症ほか、凝固異常（Protein C 欠損症、Protein S 欠損症など）、抗リン脂質抗体症候群、手術侵襲、悪性腫瘍、局所圧迫など、他の原因による血栓症を除外する必要がある、
- b. 動脈系：中型から大型の動脈に炎症性の動脈瘤を形成しうる大動脈炎症候群、細菌性動脈瘤、結節性動脈周囲炎および閉塞性病変をきたす Burger 病、閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。
- c. 肺血管系：喀血きたす肺結核をはじめとした感染症を鑑別診断の念頭に置く。特に免疫抑制療法施行中においては注意する。

## 5) 活動性評価

臨床症状、画像診断、検査所見より総合的に評価する。

### III. 治療

#### 1) 治療目標

致死的となりうる動脈瘤破裂、肺血管よりの出血を回避し、血管病変に伴う諸症状を緩和する。

#### 2) 薬物療法

a. 免疫抑制療法：炎症所見など疾患活動性があると判断される病変に対しては、ステロイド、免疫抑制療法の使用は予後の改善に寄与することが示されており、早期より積極的に使用すべきである。また、その使用に際しては、結核、B型肝炎、C型肝炎の潜在性感染など十分なスクリーニングと慎重なモニタリングが必要である。

i) 動脈瘤、肺動脈瘤の急性期には高用量のプレドニゾン治療（1 mg/kg/日）、状態によってはメチルプレドニゾンパルス療法（mPSL 1,000 mg 3日間）を行い、症状の軽快を確認しつつプレドニゾンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間歇的静注療法（投与方法は血管炎症候群・ループス腎炎治療に準ずる、）をはじめ、メソトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンなどの併用を積極的に考慮する。

ii) 心病変には抗凝固療法の使用の有用性が示されており、免疫抑制薬、コルヒチンも有用と考えられる。

b. 生物学的治療：症例報告レベルで有効例が散見され、新たなオプション治療として期待される。

c. 抗凝固療法：海外で蓄積された知見から、深部静脈血栓症に対する治療を含めた抗凝固療法の施行は、致死的な咯血につながる可能性がある肺病変合併症例、特に肺動脈瘤が存在する時には慎重を期すべきである。ただし、本邦およびフランス、英国の報告では深部静脈血栓症に対する抗凝固療法、さらに動脈血栓病変に対する抗血小板療法使用中の肺咯血誘発は多くない。

心内血栓症、心筋梗塞例、脳静脈洞血栓症、術後のグラフトの閉塞予防には抗凝固療法の併用が有用であったとする報告が見られる。

#### 3) 外科的手術

動脈病変においては、手術に伴う吻合部動脈瘤形成をはじめ、術後合併症、再発が少なくないことを考慮し、免疫抑制療法を優先し、炎症急性期の手術は可能なかぎり回避するのが望ましい。しかし、動脈瘤の切迫破裂、血管病変による出血の場合は救命的緊急手術の適応となる。また、海外の知見では、術前・術後の免疫抑制療法併用の有用性が示されている。

#### 4) 血管内治療

外科的手術に代替しうる可能性があるが、この際にも術後にステント起始部よりの動脈瘤の再発例が報告されており、術前よりの免疫抑制療法を開始が推奨される。

#### 5) 再発・再燃の対応

術後の再発・再燃、グラフトの閉塞予防には免疫抑制療法・抗凝固療法が有効との報告がある。

#### 6) 併存病変の治療

眼病変をはじめとした併存病変に対する治療を診療科間で連携して行う。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

ベーチェットに関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明

血管型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

- 岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
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）  
大関 一（新発田病院 胸部外科）  
前田 英明（日大板橋病院 血管外科）  
廣瀬 立夫（埼玉市民病院 リウマチ膠原病内科）  
河野 肇（帝京大・内科）  
土橋 浩章（香川大・内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）  
出口 治子（国立横浜医療センターリウマチ科）  
須田 昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）

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

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

研究分担者：岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
石ヶ坪良明（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）  
共同研究者 桐野 洋平（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
寺内 佳余（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
澁谷 悦子（横浜市立大学眼科）

研究要旨

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)の高い有効性を示し、当施設においても約半数の例で視力が回復している。しかし、一部の患者は IFX 治療中にも眼発作が生じ、その発作時期は次回投与直前に集中している。その対策として、投与間隔短縮が臨床的に奏功している。さらに、治療効果と IFX 血中濃度の関連の解析では、IFX トラフ濃度低値例では抗インフリキシマブ抗体 (antibody toward infliximab: ATI) 出現率が高く、眼発作、眼外症状などベーチェット病の症状とともに投与時反応も頻発していた。投与間隔短縮は IFX トラフレベルの回復をもたらすだけでなく、ATI の陰転化とともに臨床症状の改善、投与時反応の軽減をもたらした。

特殊病型も含めた 162 症例に及ぶ多施設研究では、19 例 (11.7%) が ATI 陽性で投与時反応と強く関連し、メソトレキサートの併用によりその出現が有意に抑制された。

これらの結果をもとに、IFX 薬効減弱に関与する ATI 出現の危険因子を明確にし、その対応策を講ずるとともに、投与間隔短縮をはじめとした効果減弱時の対応策を診療ガイドラインに反映させていく必要がある。

A. 研究目的

ベーチェット病(BD)のぶどう膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)の有効性と安全性を IFX 血中濃度、抗インフリキシマブ抗体 (antibody toward infliximab: ATI) など薬物動態の観点から解析する。

B. 研究方法

1. 当院ベーチェット病ぶどう膜炎患の解析

患者 29 例(女 7, 男 22, 42.0±13.5 歳)に IFX 5 mg/kg(原則免疫抑制薬併用なし)を 0、

2、6 週、その後 8 週間毎に投与し、眼発作出現後は投与間隔を 5 週まで短縮した。投与直前の IFX 血中濃度、ATI を測定し、臨床症状、投与時反応の有無などを解析した。

2. ベーチェット病研究班の研究分担者、研究協力者の所属する施設を中心に病型を問わず、IFX 治療中ベーチェット病患者 162 例の IFX 血中濃度、ATI (antibody toward IFX) を測定した。

研究は各施設 IRB で承認を受け、文書同意のもと施行した。

表 1. 対象症例

施設	症例数	眼病変以外の治療標的臓器
東京大	34	
横浜市大附属病院	27	神経 1, 腸管 1
北海道大学	28	
東京医大	39	神経 2, 血管 1
産業医大	13	腸管 13
横浜市大市民総合医療センター	6	腸管 6
北里大学	5	神経 2
帝京大学	4	神経 1
埼玉医大	3	腸管 3
慶応大学	3	神経 1, 腸管 2
計	162	神経 6、腸管 25、血管 1

### C. 研究結果

#### 1. 当施設における IFX 治療症例における眼発作

平成 23 年度解析時 18 例において IFX 投与戦後 6 ヶ月間の眼発作は  $2.67 \pm 1.53/6 M$  から  $0.22 \pm 0.55/6 M$  に減少したが、1 年後以降は  $0.63 \pm 1.01/6 M$  と若干上昇する傾向にあり、一部の症例に眼発作が見られた。

眼発作の出現時期は、IFX 投与後  $6.9 \pm 1.1$  週、次回投与予定前  $1.4 \pm 1.5$  週であった。

中等度以上の眼発作のあった 8 症例では、投与間隔を 8 週間より最短 5 週まで短縮した。その短縮前後で比較すると、図 1 のように IFX の効果は回復した。

以上の所見は IFX の効果の血中濃度依存性が示唆しており、そこで IFX トラフ濃度を測定した。自験例では解析時に、過去に眼発作があった症例ではこれに対応して、投与間隔は 5-8 週間に調整されており、その条件

下で検討した。

IFX 血中トラフ濃度は平均  $4.53 \pm 4.45 \mu g/ml$  であった。検出感度 ( $0.1 \mu g/ml$ ) 未満は測定 5 ヶ月前に投与時反応のため中止した 1 例を含め 8 例で、眼発作以外に発熱、結節性紅斑、関節炎などの眼外症状が頻発したほか、投与時反応が 7 例に見られ、うち ATI 陽性 6 例であった。ATI 陽性でも投与時反応が見られない症例が 1 例あった。

これらの症例における臨床対応は、投与間隔短縮のみ 2 例、投与間隔短縮および免疫抑制薬併用 2 例、アダリムマブへ変更 3 例 (うち 1 例は IFX へ再変更)、中止 1 例である。

経時的に解析し、IFX トラフレベルが検出感度以下に低下した症例が 2 例あった。これらの症例では、いずれも炎症所見を伴う発熱、など感染症あるいはベーチェット病の活動期の症状が疑われ、投与を保留としたあとの再投与後に ATI が陽転化した。うち 1 例はその後の投与時反応で IFX 治療を断念した。

また、血中トラフ濃度感度以下で ATI が検出され、眼発作、眼外症状が頻発していた 2 例では投与期間短縮後にトラフでの IFX 測定可能なレベルまで回復し、臨床的にも安定している。

#### 2. 研究班全体の症例の解析

162 例中 35 例が IFX 検出感度以下で、うち 19 例が ATI 陽性であった。検出感度以下の症例は特殊病型 32 例中 1 例、眼病変の症例では 130 例中 34 例であった。副作用などで中止した 8 例が含まれているが、そのうち ATI 陽性は 3 例あり、いずれも投与時反応が中止理由であった。治療継続中の 27 例では 5-8 週間隔で 3-5 mg/kg の IFX を投与されており、そのトラフレベルが検出感度以下であった。ATI 陽性の 16 例は全例眼病変に対する IFX 治療中であり、情報が得られた

21 例中 10 例に眼発作を含めたベーチェット病症状が出現し、19 例中 7 例に投与時反応が見られた(表 3)。

ATI 陽性症例でのその因子解析を行った。免疫抑制薬の併用ではメトトレキサートのみがその併用の有無で有意差が見られた。また、ATI 陽性は有意に投与時反応と関連が見られた。

#### D. 考察

臨床的な観察から、ベーチェット病の IFX 治療中の眼発作は投与予定直前に集積すること、その症状出現は投与間隔短縮により回避できることから、効果が薬剤血中濃度依存性であることが示唆されてきた。ベーチェット病における IFX 血中濃度と臨床症状の関連は今後解析予定であるが、他疾患においても IFX の治療効果は濃度依存性であることが知られており、関節リウマチ(RA)、クローン病(CD)では、効果不十分時に増量や投与期間短縮が保険的にも認められている。RA の場合は、トラフ値  $1 \mu\text{g/ml}$  が有効性維持の目安とされている。一方、トラフ値が保たれていても発作を繰り返す症例は TNF 以外の要因が病態に寄与している可能性があると考えられ、治療標的分子の変更など考慮する必要がある。

本研究での IFX 血中トラフ低値症例の特徴は、ATI 陽性、眼症状および眼外症状の出現、投与時反応の出現に要約される。

今回は 162 例中 19 例(11.7%)で ATI が検出されたが、過去に IFX 治療中 BD 患者における ATI 出現率の報告はない。IFX はキメラ型抗体であるため、他のヒト化、ヒト型抗体より抗原性高く、ATI 陽性率も高い。アッセイ系の相違もあり、本研究とは直接比較できないが、RA 患者で 12-44%、CD 患者で 6-55%、強直性脊椎炎 (AS) の解析では 25.5%

と報告されており、その出現は決して稀なものではない。

今回の検討で、ATI が検出されたのは全例眼病変に対する治療患者であり、特殊病型の患者では全く認められなかった。これは患者の病態や病型による差というよりも治療レジメンの相違によるものの可能性が高い。眼病変にする IFX の治療効果は、免疫抑制薬の併用の有無で差異がないことが示されている。自施設では、IFX 導入に伴いシクロスポリンをはじめとした免疫抑制薬は原則として中止しており、本研究の対象患者でも免疫抑制薬非併用患者が多数を占める。

一方、ステロイド、免疫抑制薬の併用率の高い特殊型 BD の IFX 治療時には ATI が検出されていない。併用薬の解析では、免疫抑制薬全体としては有意差はみられなかったが、MTX の併用は ATI 出現を有意に抑制した。現在、詳細な解析を進めている。

ATI の出現は IFX 有効血中濃度の低下をきたし、効果減弱の要因となるほか、投与時反応とも強い関連が見られた。

本研究の ATI のアッセイ系は IFX を抗原とした ELISA 法であり、血中に IFX が残存していると検出されない。今回の検討では、ATI 陽性例で投与間隔短縮により血中トラフレベルを維持すると、遊離型の ATI の陰転化とともに臨床効果の回復と、投与時反応の軽減が見られた。しかしながら、一方では ATI 出現後に投与時反応を繰り返し、治療中止・変更せざるを得ない症例もあった。

IFX 治療中の ATI 出現は決して稀な事象ではなく、その出現阻止と陽性症例での臨床的対策が重要である。今後、併用薬の影響、投与間隔短縮、投与量増量の影響について検討していく必要がある。

#### E. 結論

1. IFX はベーチェット病の眼発作を強力に抑制するが、その効果は濃度依存性である。
2. 効果減弱の要因には ATI の出現があり、MTX の併用で阻止できる。
3. ATI は効果減弱および投与時反応と関連する。
4. IFX 投与間隔短縮により遊離型 ATI の陰転化と治療効果の回復が見られる。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
- 2) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S 47-53.
- 3) Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*.31(2):243-5, 2011
- 4) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1258-64.
- 5) Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease. *Case Report Ophthalmol*. 2(2):189-92, 2011
- 6) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. 2011 2012;22(3):405-13.
- 7) Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Shizukuishi K, Tateishi U, Ishigatsubo Y. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int*. 32(5):1327-33, 2012
- 8) Hama M, Takase K, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y.

- Challengesto expanding the clinical application of musculoskeletal ultrasonography (MSUS) among rheumatologists: from a second survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 22(2):202-8, 2012
- 9) Hama M, Kirino Y, Takeno M, Takase K, Miyazaki T, Yoshimi R, Ueda A, Itoh-Nakadai A, Muto A, Igarashi K, Ishigatsubo Y. Bach 1 regulates osteoclastogenesis via both heme oxygenase-1 dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1518-28.
  - 10) Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol.* 30(1):85-92, 2012
  - 11) 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.* 2013;23(3):456-65.
  - 12) 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.* 2013;23(5):891-6.
  - 13) Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett.* 2013 8;534: 217-22
  - 14) Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013;45(2):202-7.
  - 15) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR 4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 14; 110(20):8134-9.



- 16) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Aug 10.
- 17) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2013
- 18) Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics.* 2013; S 0033-3182 (13)
- 19) Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 (in press)
- 20) Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol.* 2013 in press
- 21) 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF 阻害薬 (ベーチェット病および血管炎症候群) . *リウマチ科* 45(1):41-47, 2011
- 22) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 *胃と腸* 46(7):1073-1080, 2011
- 23) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【膠原病の現地診療 プライマリケアと難治性病態の克服】 治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドラインとその使い方. *Medical Practice* 28(7): 1281-1285, 2011
- 24) 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behçet 病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 19(5): 487-490, 2011
- 25) 岳野光洋. 【早期関節リウマチ治療を考える】 生物学的製剤の副作用対策. *Progress in Medicine* 33(9):1941-1945, 2013
- 26) 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(解説/特集). *リウマチ科* 48(1):75-79, 2012
- 27) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩(総説). *日本脊椎関節炎学会誌* 4(1): 13-18, 2012
2. 学会発表
- 1) Terauchi K, Takeno M, Uehara T, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Treatment with Infliximab is Effective and Safe in BD Patients with Uveitis. *American College of Rheumatology 75 th ACR,*

- Chicago, 2011, 11.
- 2) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy is effective and safety for uveitis in Behcet's disease. 15<sup>th</sup> ICORD, Tokyo, Japan, 2012. 2
  - 3) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution of clinical manifestations in patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 4) Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Japanese patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 5) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Saito K, Ishigatsubo Y. The retrospective study of infliximab therapy for intestinal Behçet's disease in Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 6) Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H, Saito K, Hirohata S, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical features of Vasculo- Behçet's disease in Japan 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 7) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for uveitis in Behçet's disease. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 8) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. The efficacy of Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease -The retrospective study in Japan-. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 9) Watanabe R, Takeno M, Ueda A, Ihata A, Yoshimi R, Obata M, Ishigatsubo. Y. Favorable responses to Infliximab after endovascular intervention in a Behcet's disease patient with inflammatory aneurysm in subclavian artery. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 10) Takeno M. Assessment of the disease (Epidemiology). Overview. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 11) Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G, Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
  - 12) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
  - 13) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical

- features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14 th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
- 14) Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behcet's disease patients with uveitis. 78 th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
- 15) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 16) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 17) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 国内学会
- 1) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩. 第21回日本脊椎関節炎学会. 岡山, 2011年9月
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病の免疫異常と治療. 第4回基礎と臨床を結ぶ分子病態研究会. 東京, 2011年10月
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病の臨床と治療の進歩. 日本リウマチ財団 平成23年度石川地区リウマチ教育研修会. 金沢, 2011年10月
- 4) 寺内佳余、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. ベーチェット病の眼病変に対するインフリキシマブ投与の有効性と安全性 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 5) 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. 血管ベーチェットの臨床実態：厚労省ベーチェット病班 多施設共同研究 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 6) 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他. 腸管ベーチェット病ガイドラインの改定案. 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 7) 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. ベーチェット病患者消化器病変の解析. 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 8) 岳野光洋、寺内佳余、石ヶ坪良明. 他. ベーチェット病に対する抗TNF抗

体治療の有効性と問題点 第33回 日本  
2012年7月5日

- 9) 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病の免疫異常. 第5回自己炎症研究会.平成24年7月6日
- 10) 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武晃, 吉見竜介, 澁谷悦子, 水木信久, 石ヶ坪良明. ベーチェット病ぶどう膜炎に対する抗TNF抗体の効果減弱とその対策 第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11月23日~11月24日 神戸
- 11) 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武晃, 吉見竜介, 上田敦久, 澁谷悦子, 水木信久, 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効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都, 2013年4月
- 12) 岳野光洋, 出口治子, 須田昭子, 渡邊玲光, 桑名正隆, 沢田哲治, 菊地弘敏, 永渕裕子, 廣畑俊成, 齋藤和義, 石ヶ坪良明. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都, 2013年4月
- 13) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会,京都,2013年4月.

H. 知的財産権の出願、登録状況  
特になし

表2 IFX トラフ値 感度以下の自験症例

年齢	性別	IFX 治療期間	IFX 投与期間	IFX トラフ値	ATI	眼発作	眼外症状	投与時反応	対策	
1	74	M	61	5	<0.10	+	+	発熱	+	間隔短縮
2	31	F	43	5	<0.10	+	+	発熱、皮膚疹	2+	間隔短縮 AZA併用
3	27	M	14	6	<0.10	+	+	発熱	2+	間隔短縮 Cya 併用
4	43	M	13	7	<0.10	+	+	関節炎	-	間隔短縮
5	43	F	9	8	<0.10	+	-	発熱、 関節炎	3+	中止
6	40	M	6	8	<0.10	+	-	発熱、皮膚疹、 関節炎	2+	ADA => IFX
7	40	M	22	**	**	+	-	-	3+	ADA
8	43	M	38	8	<0.10	-	-	皮膚疹、 関節炎	2+	ADA

表3 IFX 血中トラフ濃度検出感度以下の症例 (研究班全体)

	新規症状			投与時反応		
	有	なし	不明	有	なし	不明
治療継続 27例						
ATI (+)	16	7	2	5	9	2
ATI (-)	11	3	4	2	3	6
中止 8例						
ATI (+)	3	0	3	3	0	0
ATI (-)	5	1	3	2	2	1

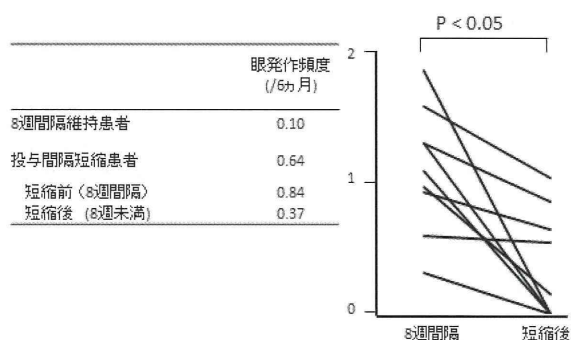


図1. IFX 投与間隔短縮による眼発作抑制効果

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

腸管型ベーチェット病診療ガイドライン  
2013年コンセンサス・ステートメント改訂

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）  
共同研究者 井上 詠（慶應義塾大学医学部消化器内科）  
長堀 正和（東京医科歯科大学消化器内科）

インフリキシマブ治療はベーチェット病眼病変の治療成績の向上に大きく寄与しているが、特殊病型にもその効果は期待され、特に腸管型に対しては保険適応外でありながら、多数の例で使用されている実態は本研究班調査でも明らかにしてきた。「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」を公開し、平成 23 年度にはその周知度、全般的有用性、個々のステートメントの妥当性に関する全国アンケート調査を行った。ほとんどのステートメントが妥当と評価されたが、顆粒球除去療法の有用性に対しては疑問の意見が多く、抗 TNF- $\alpha$  抗体治療をステロイド・免疫抑制剤治療抵抗例に標準治療に組み入れるべきとの意見が多かった。また、疑い例、非典型例、単純性潰瘍との境界例の扱い診断に関するコメントが多く、現在の重症度判定より客観的かつ具体的な指標が望まれた。

これらの意見を踏まえ、平成 24 年度に「原因不明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」（研究代表者 日比紀文、プロジェクトリーダー 久松理一）との共同研究で改訂を行い、その中で抗 TNF- $\alpha$  抗体治療を標準治療に位置づけた。さらに平成 25 年 5 月のアダリムマブが保険承に伴い再改訂を行い、この点が追記された。

#### A. 研究目的

2007 年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）がはじめて腸管ベーチェット病・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に着手し、その成果が報告された。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）により 2009 年に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～が作成された。これらのステートメントでは抗 TNF- $\alpha$  抗体はオプション治療と位置付けていたが、2008

年の実態調査では 100 例を越えるインフリキシマブ（IFX）の使用経験が報告され、臨床現場ではこの薬剤をよりどころとする医師と患者が存在する実態が浮き彫りになった。2012 年の改訂では IFX を標準治療に格上げし、さらに、アダリムマブ（ADA）が保険承に伴い 2013 年改訂で、この点を追記した。

#### B. 研究方法

1. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン（案）平成 21 年度版

大学病院（分院を含む）、国立病院機構の

リウマチ内科、神経内科、消化器内科、血管外科、および 2009 年特殊病型アンケート調査二次調査（血管型、腸管型に対するインフリキシマブ使用患者調査）参加施設にアンケートを配布し、個々のステートメントの妥当性を 9 段階で評価した。

#### アンケート回答施設

産業医大、旭川医大、札幌医大、琉球大、埼玉医大、帝京大、横浜市大センター病院、国立新潟リウマチセンター、新潟市立病院、青梅市立病院、岡山大学、大阪市大、九大別府病院、東京医大八王子病院、和歌山県医大、慶応大学、自治医大、自治医大さいたま病院、群馬大、名古屋市大、新潟大、東京医歯大、福岡大（神経内科、消化器内科）、北里大（消化器内科、膠原病感染科）、大阪市大（消化器内科、膠原病内科）、聖マリアン医大、聖マリアン医大西部病院、姫路赤十字病院、筑波大、鹿児島大、東邦大、東北大（血液・リウマチ・免疫科、胃腸外科）、聖路加病院、京都大、熊本大、札幌厚生病院、北大、山口大、佐賀大、大阪大、関西医大、京都府大、神戸大、宮崎大、秋田赤十字病院、東京慈恵医大、九州医療センター、長崎大、みなと赤十字病院、昭和大、富山大、福島医大、久留米医大

2. 原因不明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の久松理一（慶應義塾大学医学部消化器内科）がリーダーとなり、当研究班の研究分担者・協力者の岳野、長堀を含め、以下のメンバーで「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」改訂のワーキンググループが構成された。

平井郁仁（福岡大筑紫病院消化器内科）、松本主之（九州大学病院消化器内科）、小林

清典（北里大学東病院消化器内科）、松下光伸（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））、小林健二（大船中央病院光学診療部）、小金井一隆（横浜市立市民病院外科）、国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター・炎症性腸疾患(IBD)センター）、岸本暢将（聖路加国際病院アレルギー膠原病科）、上野文昭（大船中央病院）、田中正則（弘前市立病院臨床検査科）

生物学的製剤による治療の文献報告を参考に改訂原案が作成され、意見交換を行いながらさらなる改訂案が提示され、最終的にはデルファイ法を用いてコンセンサスが形成された。

#### C. 研究結果

51 施設（リウマチ・膠原病科 34 科(66%)、消化器内科 14 科(28%)、その他 3 科(6%)）より回答があった。

本診療ガイドライン案の周知度は 75%、「診療の参考になる」との回答が 79%（アンケートと同時にガイドライン案も送付した）であった。

19 の個々のステートメントの妥当性をアンケート調査による評価した（表 1）

評価スコアは 7, 8 点台であり、全体的には概ね妥当と評価されたが、オプション治療の顆粒球除去療法に関しては、「エビデンスに乏しい」、「経験、報告がない」などの理由で低評価であった。そのほか複数のコメントをまとめると以下のようなになる。診断に関しては、疑い例、非典型例、単純性潰瘍との境界例の評価のほか、病理組織検査の位置づけを示すべきとの意見が挙げられた。また、鑑別診断としてサイトメガロウイルス感染症を記載すべきという意見が 3 件あった。

重症度判定については、妥当性評価スコア 6 点以下が 20%あり、客観性に欠ける、重症

度・活動性に基づく治療指針を示すべきなどの意見があった。

治療については、標準治療としてステロイド治療抵抗例、あるいはステロイド・免疫抑制薬抵抗例に使用するという意見が大勢を占め、ステロイド減量についての詳細表記の要望が上げられた。

また、今後の診療ガイドライン改訂に求められることとして、抗 TNF 抗体の治療の位置づけの明確化、各治療にエビデンスレベルを併記すること、重症度・活動性基準の確立とその治療指針、インフリキシマブ以外の生物学的製剤の適応について、意見がだされた。

上記を踏まえ、平成 24 年度の改訂時し、さらに平成 25 年 5 月のアダリムマブが保険承認後、9 月に再改訂した案を本項末に提示する（表 2）。

#### D. 考察

本ステートメント作成における議論の結果、腸管型ベーチェット病に対する抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤の有効性はすべての専門家により認識されていた。当研究班の調査結果もこれに矛盾しないものであった。

平成 24 年の時点では、19 年にベーチェット病眼病変で保険承認されていたこともあり、この病型にも IFX が使用されることが多かったが、今回、治験を経てアダリムマブが保険適応となり、改訂に至った。現在、IFX でも追加適応が検討され、ますます、抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤の本病型に対する治療薬としての位置づけが高まり、その治療成果が期待される。

IFX は眼病変においても目覚ましい治療成績の向上をもたらしたが、EULAR の推奨と異なり、日本ではステロイド、免疫抑制薬の併用が必須とはされていない。当班の研究においても、IFX 治療中 10%以上の症例に抗インフリキシマブ抗体（ATI; antibody

toward infliximab）が出現しているが、今回の検討範囲（32 例）では、ステロイド、免疫抑制薬の併用率が高い特殊型では皆無であった。ATI 陽性例では、治療効果減弱、投与時反応の頻発などが見られるが、メソトレキサートの併用はこれを有意に抑制していた。本病型に対する IFX 使用時のステロイド、およびアザチオプリン、メソトレキサートなどの免疫抑制薬との併用の意義についても明らかにしていく必要があるものと考えられる。

#### E. 結論

文献的資料と専門家による議論によりコンセンサス・ステートメントを改訂し、腸管ベーチェット病に対する抗 TNF  $\alpha$  抗体治療を標準治療に位置づけた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

- 1) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
- 2) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S 47-53.
- 3) Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with

- severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int.* 31(2):243-5, 2011
- 4) Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease. *Case Report Ophthalmol.* 2(2):189-92, 2011
  - 6) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol.* 2011 2012;22(3):405-13.
  - 7) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013;45(2):202-7.
  - 8) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 14; 110(20):8134-9.
  - 16) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Aug 10.
  - 17) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2013
  - 18) 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF阻害薬(ベーチェット病および血管炎症候群). *リウマチ科* 45(1):41-47, 2011
  - 19) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 *胃と腸* 46(7):1073-1080, 2011
  - 20) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【膠原病の实地診療 プライマリケアと難治性病態の克服】 治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドラインとその使い方. *Medical Practice* 28(7): 1281-1285, 2011
  - 21) 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behçet 病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 *19(5): 487-490, 2011*
  - 22) 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(解説/特集). リウマチ科 48(1):75-79, 2012
- 23) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩(総説). 日本脊椎関節炎学会誌 4(1): 13-18, 2012
2. 学会発表
- 1) Terauchi K, Takeno M, Uehara T, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Treatment with Infliximab is Effective and Safe in BD Patients with Uveitis. American College of Rheumatology 75 th ACR, Chicago, 2011, 11.
  - 2) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy is effective and safety for uveitis in Behcet's disease. 15<sup>th</sup> ICORD, Tokyo, Japan, 2012. 2
  - 3) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution of clinical manifestations in patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 4) Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Japanese patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 5) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Saito K, Ishigatsubo Y. The retrospective study of infliximab therapy for intestinal Behçet's disease in Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
  - 6) Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H, Saito K, Hirohata S Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical features of Vasculo- Behçet's disease in Japan 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 7) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for uveitis in Behçet's disease. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 8) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. The efficacy of Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease -The retrospective study in Japan-. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 9) Watanabe R, Takeno M, Ueda A, Ihata A, Yoshimi R, Obata M, Ishigatsubo. Y. Favorable responses to Infliximab after endovascular intervention in a Behcet's disease patient with inflammatory aneurysm in subclavian artery. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 10) Takeno M. Assessment of the disease (Epidemiology). Overview. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
  - 11) Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G,

- Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
- 12) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 13) Takeno M Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
- 14) Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behçet's disease patients with uveitis. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
- 15) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. . High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 16) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 17) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 国内学会
- 1) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩. 第21回日本脊椎関節炎学会. 岡山, 2011年9月
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病の免疫異常と治療. 第4回基礎と臨床を結ぶ分子病態研究会. 東京, 2011年10月
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病の臨床と治療の進歩. 日本リウマチ財団 平成23年度石川地区リウマチ教育研修会. 金沢, 2011年10月
- 4) 寺内佳余、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. ベーチェット病の眼病変に対するインフリキシマブ投与の有効性と安全性 第56回日本リウマチ学会 2012年4月26日~28日

- 5) 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他  
血管ベーチェットの臨床実態：厚労省ベー  
チェット病班 多施設共同研究 第56回  
日本リウマチ学会 2012年4月26日  
～28日
- 6) 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他  
腸管ベーチェット病ガイドラインの改定  
案. 第56回 日本リウマチ学会 2012  
年4月26日～28日
- 7) 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他  
ベーチェット病患者消化器病変の解析.  
第56回 日本リウマチ学会 2012年4  
月26日～28日
- 8) 岳野 光洋、寺内 佳余、石ヶ坪 良明.  
他 ベーチェット病に対する抗 TNF 抗  
体治療の有効性と問題点 第33回 日本  
2012年7月5日
- 9) 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病  
の免疫異常. 第5回自己炎症研究会.平成  
24年7月6日
- 10) 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武  
晃, 吉見竜介, 澁谷悦子、水木信久、石  
ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対  
する抗 TNF 抗体の効果減弱とその対策  
第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11  
月23日～11月24日 神戸
- 11) 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武  
晃、吉見竜介、上田敦久、澁谷悦子、水  
木信久、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  
効果減弱時の薬理動態とその対策 第57  
回 日本リウマチ学会 京都、2013年4  
月
- 12) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲  
光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永  
渕裕子、廣畑俊成、齋藤和義、石ヶ坪良  
明. 血管型ベーチェット病診療ガイドラ  
イン作成に向けて. 第57回 日本リウマ  
チ学会 京都、2013年4月
- 13) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y,  
Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan  
Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z,  
Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno  
M, Kim Y, Gül A, Kastner DL,  
Remmers EF. ベーチェット病を標的化  
した大規模再シークエンスにより示唆さ  
れたベーチェット病の発症における自然  
免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総  
会,京都,2013年4月.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1. ステートメントの妥当性の個別評価

コンセンサスステートメント	妥当性のスコア		低スコアの比率
<b>診断</b>			
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。	7.66	1.45	10%
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。	8.06	1.11	4%
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。	7.57	1.24	10%
<b>重症度判定</b>			
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。	7.28	1.55	20%
<b>治療</b>			
<b>A. 標準的治療</b>			
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ぐらいつつ漸減し、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。	7.26	1.55	18%
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、あるいはサラノスルファピリジン3~4g/dayとする。	7.30	1.34	16%
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。	7.34	1.51	22%
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。	7.86	1.13	8%
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。	7.32	1.28	22%
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。	7.86	1.20	8%
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、メトロナゾール、などの薬物療法、経腸栄養などの治療を併用する。	7.12	1.69	22%
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。	8.30	0.95	4%
<b>B. オプション治療</b>			
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。	7.66	1.45	10%
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。	6.28	1.74	54%
<b>補遺</b>			
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。	7.84	1.23	8%
2. 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。	7.84	0.93	6%
3. 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。	8.08	0.97	4%
4. 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、メトレキサートの選択も可能である。	7.56	1.33	20%
5. 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。	7.50	1.11	12%

妥当性のスコアは9点満点。6点以下を低スコアとした。