

表2 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案 (2013年9月1日 改訂)

2012年度 改訂版作成に当たって

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*¹。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*²。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤(インフリキシマブ)の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ベーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した*³。今回の改訂に際してはベーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)で行われた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調査も参考資料として用いられた*⁴。

2013年度 改訂について

本邦における腸管ベーチェット病に対するアダリムマブの保険承認(2013年5月)に伴い2012年度改訂版について改訂追記した。すなわち2012年度改訂においては国内外の文献と専門医師による治療の実態に基づきインフリキシマブを標準治療に位置付けた。本邦においてはアダリムマブの臨床試験が終了し保険承認されたため、記載にアダリムマブを追加した。なおインフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている。

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍*⁵が内視鏡やX線造影で確認され、ベーチェット病診断基準*⁶の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内視鏡やX線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。

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、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見(腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無)、潰瘍の深さや腸管合併症(出血、狭窄、瘻孔など)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。

治療目標

腸管ベーチェット病の治療においては、腹部症状や腸管外症状の消失とともに可能な限りCRPの陰性化を目標とする。長期的には腸管機能障害への進展、頻回の外科手術を回避することが重要である。

治療

A. 標準治療

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、内視鏡や X 線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入療法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 mg~1.0 mg/kg/day の初期投与量を 1~2 週間継続し、改善があれば週 5 mg ぐらいずつ漸減し可能な限り中止する。あるいは寛解導入療法としてアダリムマブを初回 160 mg、2 週後 80 mg、4 週後 40 mg を皮下注射し、有効例については隔週 40 mg の皮下注射で維持治療へ移行する（保険承認）。またインフリキシマブ 5 mg/kg を使用する場合は点滴静注で 0、2、6 週の 3 回投与を行う。有効例についてはその後 8 週毎の維持投与へ移行する（投与方法の詳細はクローン病に順ずる。保険未承認）。なお軽~中等症では 5-ASA 製剤が寛解導入に有効な場合がある。副腎皮質ステロイド、抗 TNF α 抗体、免疫調整薬を用いる場合には感染症ならびに悪性腫瘍のスクリーニングと使用後のモニタリングを行うべきである。
2. 症状が軽快した場合は、維持療法として 5-ASA 製剤やコルヒチンを使用してもよい。5-ASA 製剤の投与量はメサラジン 2.25 g~4.0 g/day、あるいはサラゾスルファピリジン 3~4 g/day とする。
3. 副腎皮質ステロイド薬や抗 TNF α 抗体治療による治療に抵抗する場合、ステロイド薬を漸減中に症状が再燃する場合はアザチオプリン（初期投与量として 25-50 mg/日）などの免疫調節薬^{*7}の投与を考慮する。アザチオプリンの使用にあたっては白血球減少症や肝機能障害などの副作用をモニタリングする必要がある。
4. 完全静脈栄養療法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例、高度の口腔・上部消化管病変により継続して経口摂取困難な例、薬物治療抵抗例などの急性期に短期間用いる。長期間のカテーテル留置は敗血症や血栓症のリスクになることも考慮すべきである。完全静脈栄養療法や絶食にて症状の改善が得られた例では経腸栄養療法への移行を考慮してもよい。
5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は寛解導入に有効な場合がある。とくに薬物治療抵抗例や重症度の高い例、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。なお経腸栄養療法を行う際には患者の受容性や QOL に配慮する。
6. 外科治療は内科治療で改善が期待できない病態に適応がある。高度の狭窄、穿孔、膿瘍形成、大量出血をきたす症例では絶対適応であり、内科的治療に抵抗する難治例、瘻孔の合併などにより著しく QOL が低下した症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、とくに噴火口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。術後再発予防に有効な治療法はいまだ確立されていないが、原病の再発率が高く複数回の外科治療の可能性のあることを踏まえ、5-ASA 製剤、免疫調節薬、メトロニダゾール、抗 TNF α 抗体治療などの薬物療法や経腸栄養療法などの治療を考慮してもよい。
8. 眼病変を有するベーチェット病症例では眼科医と治療方針を調整すべきである。

B. オプション治療

* 潰瘍病変に対して内視鏡下エタノール散布が有効とする報告があり、特に薬物療法抵抗例では考慮しても良い。

* 関節炎（特に末梢性関節炎）を認める症例では抗リウマチ薬としての効果を期待して、メサラジンからスルファピリジンを成分にもつサラゾスルファピリジンへの変更を考慮してもよい。
補填

※1 Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

※2 石ヶ坪良明. 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(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

※3 文献のエビデンスはインフリキシマブによるものが多数を占めている。尚、日本では 2012 年度改訂の時点でアダリムマブの臨床試験が進行中であったが、腸管ベーチェット病に対して 2013 年 5 月に保険承認された。インフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている（2013 年 9 月 1 日追記変更）。

※4 石ヶ坪良明、岳野光洋、菊地弘敏、長堀正和、井上詠、黒沢美智子. 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. 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(研究代表者 石ヶ坪良明) 平成 23 年度 総括・分担研究報告書（平成 24 年 3 月）、p 89-93

※5 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。

※6 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（2003 年）に基づく。

※7 アザチオプリン以外の免疫調節薬、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートの選択を考慮してもよいが、使用経験の豊富な施設、医師に相談すること。また使用に際しては副作用のモニタリングを十分に行うこと。

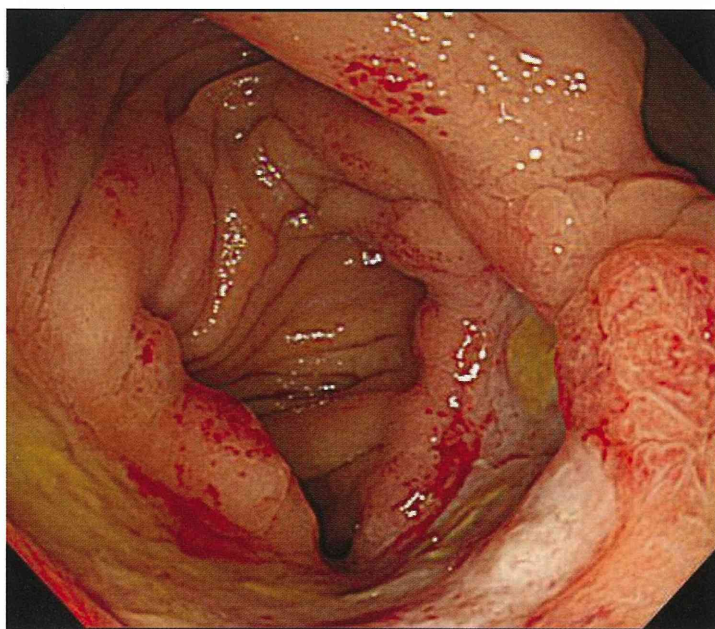
※8 内視鏡検査、X 線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット

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。

※9 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。

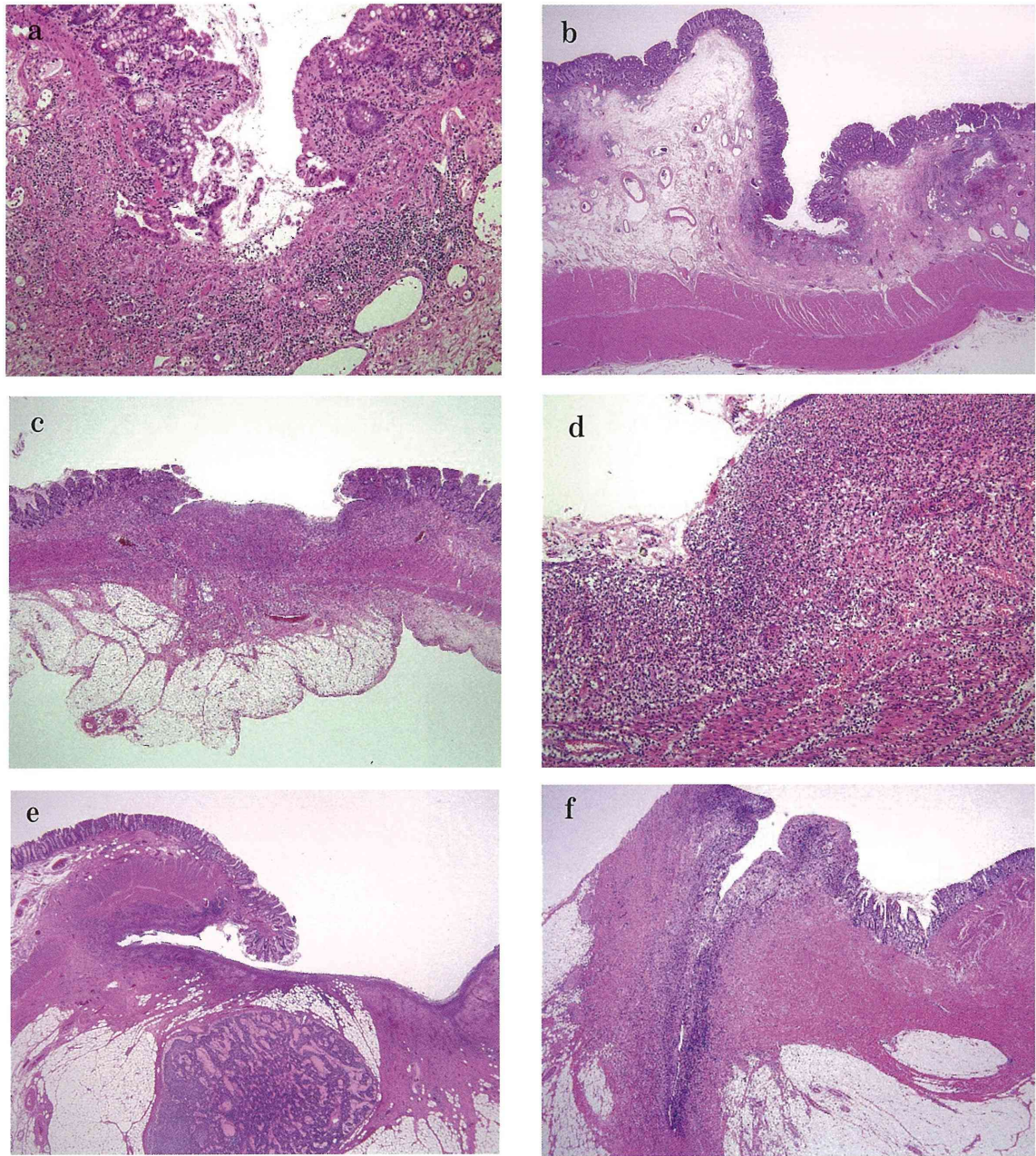
※10 病理組織学的所見（付図2）

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。



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：潰瘍底の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。

平成 24 年度

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 慶應義塾大学医学部消化器内科)

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・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

久松 理一 慶應義塾大学医学部消化器内科

平井 郁仁 福岡大筑紫病院消化器内科

松本 主之 九州大学病院消化管内科

小林 清典 北里大学東病院消化器内科

長堀 正和 東京医科歯科大学消化器内科

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

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

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

事務局 井上 詠 慶應義塾大学医学部消化器内科

* 所属は平成 24 年度報告書作成時点でのもの

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家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析

研究代表者 石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)
共同研究者 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)

研究要旨

自己炎症疾患の代表疾患である家族性地中海熱は好発地域やコルヒチンが治療薬として用いられるなどの点でベーチェット病との共通点がある。また同疾患の原因遺伝子である MEFV 遺伝子はベーチェット病の感受性遺伝子として報告されている。

本研究では MEFV 遺伝子産物である pyrin の機能解析、コルヒチンの作用機序を解析することによりベーチェット病の病因を解明することを目的としている。今回 pyrin の新規結合タンパクとして $\beta 2$ microglobulin を同定し、さらに $\beta 2$ microglobulin が pyrin と結合することで pyrin-ASC 複合体の形成を促進していることが明らかになった。さらに家族性地中海熱の発症機序として、pyrin の変異により $\beta 2$ microglobulin の結合が増強し、ASC を介した炎症が更新している可能性が考えられた。

A. 研究目的

自己炎症疾患は口腔内アフタや陰部潰瘍、ぶどう膜炎などベーチェット病に類似した臨床像を呈することが知られており、炎症に関与するタンパク複合体である inflammasome の機能異常が病因として考えられている。自己炎症疾患の代表的な疾患である家族性地中海熱は MEFV 遺伝子の変異が原因とされており、この MEFV 遺伝子の M 694 V 変異は家族性地中海熱の発症に関わるだけでなく、ベーチェット病の感受性遺伝子として報告されている。

その他にもベーチェット病、家族性地中海

熱ともにコルヒチンが有効であり、両疾患の好発地域がトルコであるといった共通点もある。これらの共通点からベーチェット病と家族性地中海熱には何らかの共通した病因が存在していることが示唆される。

本研究は以上の事項を踏まえ、家族性地中海熱の発症機序やコルヒチンの作用機序を解明することで、ベーチェット病の病因を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

我々はすでに前期の研究により pyrin と $\beta 2$ microglobulin(以下 B 2 M)の結合を発

見しており、さらに家族性地中海熱患者で変異を認める C 末端に B2M が結合することを認めている。本研究では前期より引き続き、B2M が pyrin に作用することで interleukin-1 β 分泌を促進し炎症を起こす pyrin inflammasome 仮説を証明する(図 1 参照)。

以下の実験では FLAG を付与した pyrin や V5 を付与した $\beta 2$ microglobulin、pyrin、caspase-1、ASC 等を HEK 293 T 細胞に共発現させ、免疫共沈法により結合性を確認している。

1. Pyrin と B2M の結合性検証

前期の研究では B2M が pyrin の C 末端部位に結合することは証明しているが、さらに結合部位の詳細な検証および pyrin M694V 変異が B2M の結合にあたる影響を検証した。

MEFV 遺伝子の exon 10 に相当する部位をさらに 60 アミノ酸前後の 3 領域(10-1、10-2、10-3)に分けて免疫共沈法により B2M との結合性を確認した。また pyrin に M694V 変異を挿入して同様の実験を行った。

2. B2M と caspase-1 の競合

caspase-1 が活性化に伴い切断された p20 部位が pyrin と結合することが報告されており、p20 と B2M の結合が競合するかを検証した。

上記実験と同様に pyrin 10-1、10-2、10-3 領域と p20 の結合を免疫共沈法により検証した。さらに pyrin、B2M、p20 を共発現させた際に p20 の発現量により pyrin と B2M の結合が影響を受けるかを確認した。

3. B2M が pyrin に与える影響の検証

B2M と pyrin が結合することの生理的意義を調べるために FLAG-pyrin、V5-pyrin、B2M を共発現させて、免疫共沈法により pyrin 同士の結合性が B2M によって受ける影響を検証した。また B2M、

pyrin、ASC を共発現させ、pyrin と ASC の結合性に B2M が与える影響を確認した。

C. 研究結果

1. Pyrin と B2M の結合性検証

Pyrin の C 末端 3 領域と B2M の結合を検証したところ、B2M は pyrin でも家族性地中海熱の変異を認める 10-2(660-727 a.a.) 領域に結合することが判明した。さらに M694V 変異を加えた pyrin では B2M とより強い結合を認めた(図 2)。

2. B2M と caspase-1 の競合

caspase-1 p20 は B2M と同様に pyrin 10-2 部位に結合することが判明した。また pyrin、B2M、p20 を共発現させた場合には、p20 の発現量が増加することで pyrin と B2M の結合性が低下することが分かった。このことから p20 と B2M は pyrin への結合において競合していると考えられた(図 3)。

3. B2M が pyrin に与える影響の検証

pyrin-pyrin 間の結合は B2M の有無による影響を受けていなかった。しかし pyrin と ASC の結合においては B2M を共発現させた細胞では pyrin と ASC の結合が顕著になった。このことから B2M は pyrin に対してリガンドとして作用し、pyrin-ASC 結合を促進する作用があると考えられた(図 4)。

D. 考察

B2M は MHC クラス I 分子として知られているが、pyrin が発現する好中球においては主に顆粒内に単量体で存在しており、その生理的意義は明らかになっていない。本研究では B2M と pyrin の結合を明らかにし、さらに B2M を介して pyrin が炎症を引き起こしている可能性を見出した。おそらく B2M は細胞へのストレスや尿酸結晶・細胞内

寄生菌の貪食などによって細胞質内へ流出し、そこで pyrin と結合し炎症が引き起こされるのだろう。

また、この系において活性化した caspase-1 が negative feedback により pyrin と B2M の結合を阻害していると考えられる。家族性地中海熱では MEFV 遺伝子変異により pyrin の結合性が変化し、この negative feedback 機構が破綻し、過剰な炎症が起きていると考えられる。そして、コルヒチンはこの系を阻害することによりベーチェット病、家族性地中海熱、痛風等の疾患に臨床的な効果をもたらしていると推測される。

E. 結論

今回我々は家族性地中海熱の原因タンパクである pyrin と結合するタンパクとして $\beta 2$ microglobulin を同定した。さらに B2M が pyrin のリガンドとして pyrin-ASC 結合を促進していることがわかった。

この系の生理的な意義やコルヒチンの作用機序に関してはさらなる検証が必要である。

F. 健康危険情報

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. Challenges to 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 ?2 antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett.* 2013 8;534: 217-22
- 14) 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.
- 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 Behcet 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 α 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. 【膠原病の実地診療 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. Behcet 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、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
- 26) 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. 15th 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. 78th 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. 78th 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. TLR 4 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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

図 1

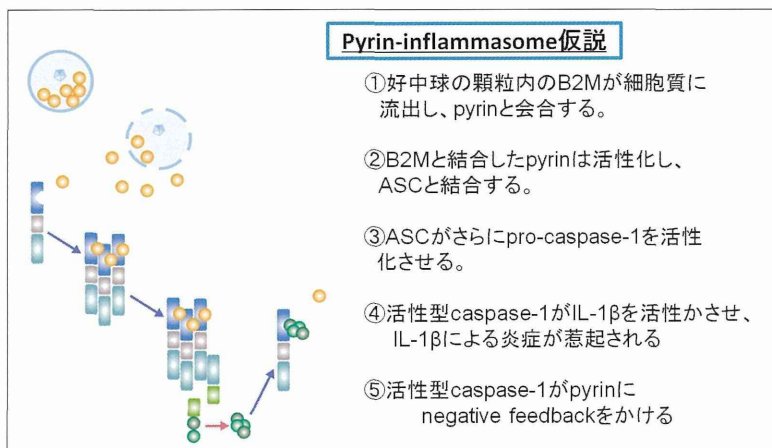


図 2

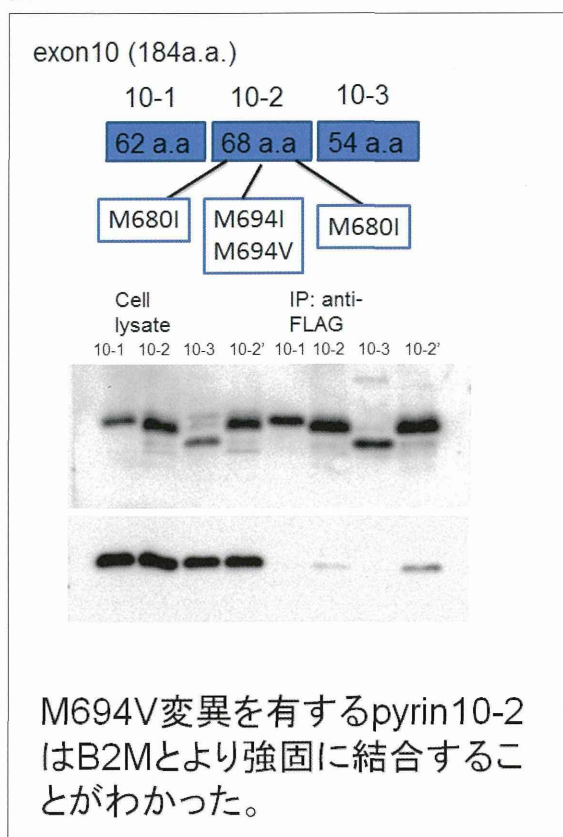


図 3

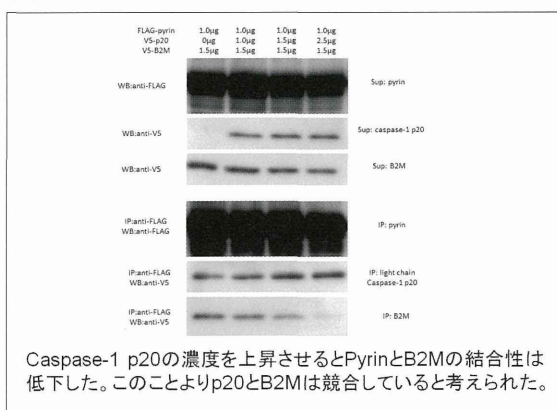
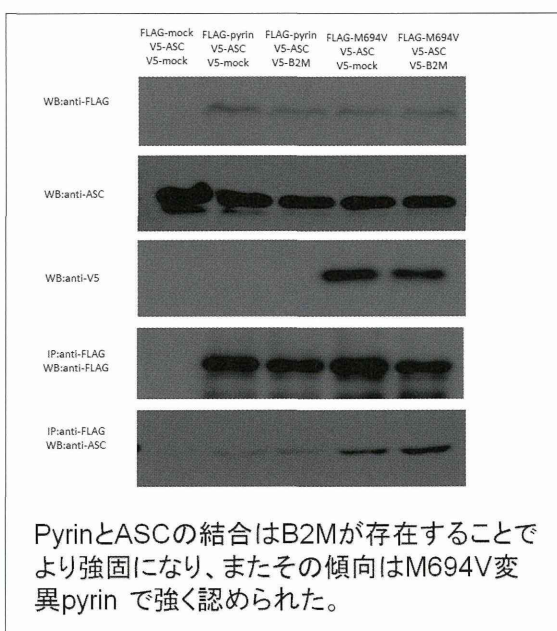


図 4



Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石ヶ坪良明	サルコイドーシス		今日の治療指針 2014	医学書院	東京	2013	804
石ヶ坪良明	免疫療法 (I.V.I.G.、アフェレーシス)		内科学第 10 版 週間医学のあゆみ	朝倉書店	東京	2013	87-92
石ヶ坪良明	成人発症スチル病		今日の治療指針 2012	医学書院	東京	2011	725
石ヶ坪良明			ベーチェット病	保健同人社	東京	2011	
廣畑俊成	14. Behçet 病	浦部晶夫、大田健、川合真一、島田和幸、菅野健太郎	今日の処方 改訂第 5 版	南江堂	東京	2013	689-694
廣畑俊成	膠原病・リウマチ性疾患 Behçet 病	小川聡 総編集 三森経世 編集	内科学書 (改訂第 8 版)	中山書店	東京	2013	230-233
廣畑俊成	全身性自己免疫疾患 (膠原病) 14. ベーチェット病	田中良哉	免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド	羊土社	東京	2013	193-198
廣畑俊成	10. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患 1. リウマチ性疾患 10-11. Behçet 病	矢崎義雄	内科学 (第 10 版)	朝倉書店	東京	2013	1306-1309
廣畑俊成	膠原病に伴う神経障害	楠進	免疫性神経疾患ハンドブック	南江堂	東京	2013	252-260
廣畑俊成	第 4 部疾患としてみた膠原病・リウマチ"膠原病" I. Behçet 病	住田孝之	EXPERT 膠原病・リウマチ 改定第 3 版	診断と治療社	東京		278-284
廣畑俊成	19 章リウマチ性疾患、アレルギー性疾患、免疫不全症、2. リウマチ性疾患 12. Behçet 病	門脇孝、永井良三	内科学	西村書店	東京	2012	1279-1282
廣畑俊成	II. リウマチ膠原病 ベーチェット病	足立満、笠間毅	アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン	総合医学社	東京	2012	225-228,
廣畑俊成	神経 Behçet 病、Sweet 病の治療	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	33-36
廣畑俊成	ベーチェット症候群	井村裕夫 総編集 福井次矢、辻省次 編集	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2012	631
高本光子、蕪城俊克	ベーチェット病のインフリキシマブ反応不良例.	下村嘉一、松本長太	Q&A 眼科診療のピットフォール	金芳堂	東京	2013	103-106
後藤 浩	日本におけるぶどう膜炎(内眼炎)の現状.		日本の眼科 11			2012	1494-1503.
後藤 浩	第 7 章 ぶどう膜炎.		現代の眼科学 改訂第 11 版	金原出版	東京	2012	120-149.
後藤 浩	3. 検査 病理検査.		専門医のための眼科診療クオリファイ 13. ぶどう膜炎を斬る!	中山書店	東京	2012	90-93.
後藤 浩	10. 全身症状を伴うぶどう膜炎 Behçet's 病.		専門医のための眼科診療クオリファイ 5. 全身疾患と眼	中山書店	東京	2011	159-163.
中村 晃一郎	アフタとは? Behçet 病におけるアフタ性口内炎は特徴がありますか?		皮膚科の臨床. 2011 年 10 月臨時増刊号	金原出版	東京	2011	1623 - 25
中村 晃一郎	Behçet 病の外陰部潰瘍と Lipschutz 潰瘍の関係は?		皮膚科の臨床. 2011 年 10 月臨時増刊号	金原出版	東京	2011	1687-1689

岳野光洋	ベーチェット病	岡庭豊	イヤernote Topics 2014	メディックメ ディア	東京	2013	
岳野光洋	免疫アレルギー 性疾患・膠原病	岡庭豊	year note 2014	メディックメ ディア、	東京	2013	F 40-50, 78, 79,81-83
岳野光洋	ベーチェット病	岡庭豊	イヤernote Topics 2013	メディックメ ディア	東京	2012	
岳野光洋、片山一朗	免疫病・アレル ギー性疾患・膠 原病	岡庭豊	year note 2013	メディックメ ディア、	東京	2012	F 2-F 82
岳野光洋、片山一朗	免疫病・アレル ギー性疾患・膠 原病	岡庭豊	year note 2012	メディックメ ディア、	東京	2011	F 2-F 82

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe K, Shinkai M, Goto H, Yoshikawa S, Yamaguchi N, Hara Y, Shinoda M, Moriyama Y, Rubin BK, Ishigatsubo Y, Kaneko T.	Chemotherapy with carboplatin and paclitaxel after failure of primary chemotherapy for advanced thymic carcinoma. A report of three cases and review of the literature.	Tumori.	99(4)	172 e-6 e.	2013 Jul-Aug
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 Behcet's disease in Moscow, Russia.	Clin Rheumatol.			2013 Dec 10.
Watanabe K, Shinkai M, Yamaguchi N, Shinoda M, Hara Y, Ishigatsubo Y, Kaneko T.	Mycobacterium shinjukuense Lung Disease that was Successfully Treated with Antituberculous Drugs.	Intern Med.	52(23)	2653-5.	2013
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 Dec 2.
Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, Ishibashi D, Yamamoto E, Koyama S, Miyashita K, Takahashi H, Nakajima Y, Hattori Y, Motohashi K, Takasaki H, Ohshima R, Hashimoto C, Yamazaki E, Fujimaki K, Sakai R, Fujisawa S, Motomura S, Ishigatsubo Y.	Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era.	Eur J Haematol.			2013 Oct 25.
Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, Miyashita K, Nakabayashi J, Kurotaki D, Sato GR, Yamamoto M, Nakazawa M, Fujita H, Sakai R, Fujisawa S, Nishiyama A, Ikezawa Z, Aihara M, Ishigatsubo Y, Tamura T.	The transcription factor IRF 8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myelogenous leukemia.	Cancer Res.	73(22)	6642-53.	2013 Nov 15
Ishii Y, Yamazaki E, Ishiyama Y, Yamamoto E, Hattori Y, Hagihara M, Tomita N, Ishigatsubo Y.	Successful treatment of POEMS syndrome with bortezomib and dexamethasone, combined with radiotherapy, and followed by autologous stem cell transplantation.	Int J Hematol.	98(6)	723-8.	2013 Dec
Horita N, Yomota M, Sasaki M, Morita S, Shinkai M, Ishigatsubo Y, Kaneko T.	Evaluation of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test in Japanese Outpatients.	Clin Respir J.			2013 Oct 17.
Watanabe K, Shinkai M, Nagai K, Yamaguchi N, Ishigatsubo Y, Kaneko T.	PET/CT Findings for Bone Marrow Carcinosis Because of Lung Adenocarcinoma.	J Thorac Oncol.	8(11)	1456-7.	2013 Nov
Yamamoto E, Tomita N, Sakata S, Tsuyama N, Takeuchi K, Nakajima Y, Miyashita K, Tachibana T, Takasaki H, Tanaka M, Hashimoto C, Koharazawa H, Fujimaki K, Taguchi J, Harano H, Motomura S, Ishigatsubo Y.	The MIB-1 labeling index as a prognostic factor for patients with follicular lymphoma treated with rituximab plus CHOP therapy.	Cancer Sci.	104(12)	1670-4.	2013 Dec
Yamamoto W, Ogusa E, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Recovery of natural killer cells and prognosis after cord blood transplantation.	Leuk Res.			2013 Sep 18.
Yamamoto M, Manabe S, Moriyama Y, Ishii H, Tanaka S, Takahashi R, Tomaru K, Kobayashi N, Kudo M, Sasaki M, Inayama Y, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	Long-term Remission Achieved via Combined Chemotherapy and Radiotherapy in a Non-resectable Granulocyte Colony-stimulating Factor Producing Pleomorphic Carcinoma of the Lung.	Intern Med.	52(19)	2259-63.	2013

Kato H, Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Ueda A, Ishigatsubo Y.	Risk factors for liver injury with an elevated serum bilirubin concentration caused by antituberculous drugs.	Intern Med.	52(19)	2209-14.	2013
Tachibana T, Nozaki A, Enaka M, Yamamoto E, Kawasaki R, Koharazawa H, Hagihara M, Ishibashi D, Nakajima Y, Kuwabara H, Tomita N, Ishigatsubo Y, Fujisawa S.	Drug-induced liver injury after allogeneic bone marrow transplantation.	Int J Hematol.			2013 Sep 15.
Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I.	Pathology of asthma.	Front Microbiol.	10:4	263.	2013 Sep
Tachibana T, Tanaka M, Numata A, Matsumoto K, Tomita N, Fujimaki K, Taguchi J, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Clinical significance of pre- and one year post- transplant serum ferritin among adult transplant recipients.	Leuk Lymphoma.			2013 Sep 11.
Tomita N, Takasaki H, Fujisawa S, Miyashita K, Ogusa E, Kishimoto K, Matsuura S, Sakai R, Koharazawa H, Yamamoto W, Fujimaki K, Fujita H, Ishii Y, Taguchi J, Kuwabara H, Motomura S, Ishigatsubo Y.	Standard R-CHOP Therapy in Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	J Clin Exp Hematop.	53(2)	121-5.	2013
Watanabe R, Tomita N, Matsumoto C, Hattori Y, Matsuura S, Takasaki H, Hashimoto C, Fujita H, Fujisawa S, Ishigatsubo Y.	The 3q27 and 18q21 translocations for follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era.	J Clin Exp Hematop.	53(2)	107-14.	2013
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.
Watanabe R, Tomita N, Kishimoto K, Koyama S, Ogusa E, Ishii Y, Miyashita K, Matsuura S, Fujisawa S, Hattori Y, Takasaki H, Fujita A, Ohshima R, Kuwabara H, Hashimoto C, Fujimaki K, Sakai R, Ishigatsubo Y.	Absolute monocyte count in follicular lymphoma patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.	Leuk Res.	37(10)	1208-12.	2013 Oct.
Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Kimura N, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T.	Sensitivity and Specificity of the Streptococcus Pneumoniae Urinary Antigen Test for Unconcentrated Urine from Adult Patients with Pneumonia: A Meta-Analysis.	Respirology.	18(8)	1177-83.	2013 Nov.
Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	Small, Moderate, and Large Changes, and the Minimum Clinically Important Difference in the University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire.	COPD.			2013 Jul 25.
Yamamoto W, Ogusa E, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Lymphocyte recovery on day 100 after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts non-relapse mortality in patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome.	Leuk Lymphoma.			2013 Jul 11.
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group.	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL 97.	Cancer Sci.	104(10)	1339-45	2013 Oct