

201415089A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

ベーチェット病に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 木 信 久

平成 27 年 (2015年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

ベーチェット病に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 木 信 久

平成 27 年 (2015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 水木 信久

(横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学)

III 分担研究報告

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	13
---------------------------	----

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、
岳野光洋(横浜市立大学臨床検査部)、
桑名正隆(日本医科大学アレルギー・膠原病内科)、菊地弘敏(帝京大学内科)、
永淵裕子(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(北里大学膠原病・感染内科)

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	21
------------------------------	----

石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋(横浜市立大学臨床検査部)
桐野洋平(横浜市立大学病態免疫制御内科)、南場研一(北海道大学 眼科)
後藤浩(東京医科大学 眼科)、蕪城俊克(東京大学 眼科)、
山根敬浩、澁谷悦子、水木信久(横浜市立大学視覚器病態学)

ベーチェット病におけるコルヒチンの有用性の検討	27
-------------------------	----

桑名正隆(日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー・膠原病内科)

ベーチェット病に関する調査研究	30
-----------------	----

廣畑俊成(北里大学医学部 膠原病感染内科学)

新規難病患者データベース利用に向けて

ー現在の臨床調査個人票データを用いた分析結果から	33
--------------------------	----

黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学講座)、
稲葉裕(順天堂大学医学部衛生学講座)、

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）、
中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科学）

ベーチェット病に関する調査研究	37
南場研一、大野重昭、岩田大樹、水内一臣、宇野友絵（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）	
レミケード導入前後のぶどう膜炎の活動性の相関性と重症度分類の提案	43
蕪城俊克、沖永貴美子、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子（東京大学大学院医学系研究科眼科学）、藤野雄次郎（JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科）吉田淳、川島秀俊（自治医科大学医学部眼科学）	
眼ベーチェット病に対する適正評価に基づいたインフリキシマブ療法中止への取り組み	53
後藤浩（東京医科大学医学部眼科学分野）	
ベーチェット病における皮膚粘膜症状の評価と Lipshutz 病との鑑別	57
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）、富樫亜吏、野村絵里香、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）	
ベーチェット病に関する調査研究	59
齋藤和義（産業医科大学医学部第 1 内科学講座）	
慢性進行型神経ベーチェット病における海馬領域萎縮の調査研究	63
菊地弘敏（帝京大学医学部内科）、廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科）	
ベーチェット病に関する調査研究（バイオマーカーとしての IL-22）	68
岩渕和也、佐藤雅、遠藤賀子（北里大学医学部 免疫学）、北市伸義（北海道医療大個体差医療科学センター眼科学）	
ベーチェット病における定量的便潜血反応の再評価	72
鈴木登（聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学）	

ベアレット病診療ガイドライン作成をめざして	75
水木信久（横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学）、 山根敬浩（横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学）	
IV 研究成果の刊行に関する一覧表	77
V 班会議プログラム	81

I 班員名簿

平成 26 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	水 木 信 久	横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学	教 授
研究分担者	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
	桑 名 正 隆	日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科	大 学 院 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
	南 場 研 一	北海道大学大学院医学研究科 眼科学分野	講 師
	蕪 城 俊 克	東京大学医学部附属病院 眼科	講 師
	後 藤 浩	東京医科大学医学部臨床医学系眼科学分野	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 第一内科学講座	准 教 授
	菊 地 弘 敏	帝京大学医学部 内科学講座	病 院 准 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
	山 根 敬 浩	横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学	助 教
研究協力者	岳 野 光 洋	横浜市立大学附属病院 臨床検査部	部 長
	大 野 重 昭	北海道大学大学院医学研究科 眼科学分野	名 誉 教 授
	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
	北 市 伸 義	北海道医療大学個体差医療科学センター 眼科学系	教 授
	井 上 詠	慶應義塾大学病院 予防医療センター	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
	沢 田 哲 治	東京医科大学病院 リウマチ膠原病内科	診 療 科 長
	長 堀 正 和	東京医科歯科大学 消化器内科	特 任 准 教 授
	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

Ⅱ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））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 水木信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 教授

研究要旨

本研究ではベーチェット病（BD）の体系的な疾患概念の確立・詳細な疫学・臨床実地調査および診療・治療ガイドラインの作成を目標とする。

疫学研究に関しては新規患者調査票から全例に対し疫学調査を継続して行い、詳細なデータベースの作成を開始した。

診療、治療ガイドラインの作成については、すでに作成中の特殊型（腸管、血管、神経）BD のガイドライン改訂、完成を目指している。さらに臨床の現場での意見や新規知見を取り入れ、より実用性の高いガイドラインに改訂するため、Minds が推奨する Clinical Question (CQ)形式の BD 診療ガイドライン作成を目的にワーキンググループを立ち上げた。

また BD の活動性の指標として検討されている眼発作スコア（BOS 24：BD ocular attack score 24）の完成を目指し、BD の活動性分類、重症度分類の改訂を開始した。これらのデータをもとに、重症患者を対象としたインフリキシマブ（IFX）治療の導入基準の作成を目指す。さらに IFX 投与中の重症患者に対しては、IFX 血中濃度測定や IFX 中和抗体測定を多施設共同スタディとして開始した。その結果を IFX 不応答患者や効果減弱患者などで詳細に解析、検討し、難治性ぶどう膜炎症例や特殊型 BD 症例における IFX 治療のガイドラインの作成も目指す。

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ことを目標とする。

そのためまず現在作成中の特殊型（腸管、血管、神経）BD のガイドラインを改訂、完成させることを重要な目的としている。

さらに臨床の現場での意見や新規知見を取り入れ、より実用性の高いガイドラインに改訂するため、Minds が推奨する Clinical Question(CQ)形式の BD 診療ガイドライン作成を目的にワーキンググループを立ち上げ作成を開始する。最終的に、海外の臨床研究者と連携を取り、国際的にも協調性のあるガ

イドラインを完成させる。

B. 研究方法

1. 新規患者調査票を用いた疫学データ解析の確立（水木、黒沢）

現在、難治性疾患政策研究事業で新しい患者登録システム(稀少・難治性疾患患者データベース)が稼働したばかりであるため、新システム移行後は新しいデータベースを用いてこれまでと同様に新規患者の悪化要因の解析を行っていく。

2. 病型別に重症度分類、活動性分類を作成（全班員）

平成 26 年度の班会議において重症度分類

および活動性分類のワーキンググループを開催する。

3. 眼病変に対する IFX 適応基準、離脱基準および薬理動態に基づく治療計画を含めた適正治療指針の整備（水木、石ヶ坪、山根、岳野）

全班員の施設において、同意の得られた IFX 治療患者全員において、血中トラフ値および中和抗体(ATI)濃度を測定している。そのデータをもとに、有効例、不応答例、効果減弱例について、ATI の有無および薬物動態の観点から解析していく。

4. 特殊型ベッチェット診療ガイドラインの作成、改定（石ヶ坪、廣畑、菊地、斎藤、長堀、岳野）

平成 26 年度中に腸管 BD 診療ガイドラインに関しては難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班との腸管ベッチェットに関する共同研究体制を確立する。

神経 BD 診断ガイドラインに関しては日本リウマチ学会に承認申請する。

血管型 BD 診療ガイドラインに関しては、現在作成中の原案をもとに全国の専門医の意見を取り入れて完成させる

5. BD 眼病変診療ガイドラインの作成（水木、後藤、南場、蕪城、山根）

BD の活動性の指標として検討されている眼発作スコア（BOS 24：BD ocular attack score 24）を完成させ、BD の活動性分類、重症度分類を改訂する。

また実用性の高い CQ 形式の眼疾患診療ガイドラインへの採用も検討していく。

6. CQ 形式の BD 診療ガイドライン作成（水木、石ヶ坪、山根、岳野）

臨床の現場での意見や新規知見を取り入れ、より実用性の高いガイドラインに改訂するため、Minds が推奨する Clinical Question (CQ)形式の BD 診療ガイドライン作成を目

的にワーキンググループを立ち上げる。

7. 診療医、患者への情報公開、ホームページ改定（水木、石ヶ坪、山根）

研究班ホームページを改良し、

(<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/>)
班会議の情報や国内外の学会レポート、患者講演会など患者に有用な情報を随時発信していく。

倫理面への配慮

横浜市立大学を主としたすべての研究班内施設共同研究では、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。

C. 研究結果および D. 考察

1. 新規患者調査票を用いた疫学データ解析の確立（水木、黒沢）

当研究班では臨床調査個人票データベースを用いて、平成 17 年度と平成 20～22 年度に臨床疫学像の把握を行い、平成 18 年度、平成 23～25 年に予後の分析を行った。

現在のデータベースの最大の利点はベッチェット病受給者 1 万件以上の臨床疫学像を示すことができることであるが、予後の研究を更に進めるためには現在のデータベースに大きな課題がある。現在のデータベースは申請継続者しか把握できていないため、重症化のリスクを検討することはできるが、死亡のリスクを検討することができない。データベースに死亡の情報の他に、病状軽快によって受給申請を継続しなかったという情報が加われば、研究班及び国の難病対策の成果を数値で示すことができるようになるだろう。

現在、難治性疾患政策研究事業で新しい患者登録システム(稀少・難治性疾患患者データベース)が稼働したばかりであるため、新システム移行後は新しいデータベースを用いてこれまでと同様に新規患者の悪化要因の解

析を行っていく。

2. 病型別に重症度分類、活動性分類を作成(全班員)

平成 26 年度第 2 回班会議において重症度分類および活動性分類のワーキンググループを開催した。

眼症状と内科系の症状それぞれで重症度分類を作成し、最終的にすり合わせてより重症な方を採用するような重症度分類を作成していく。

3. 眼病変に対する IFX 適応基準、離脱基準および薬理動態に基づく治療計画を含めた適正治療指針の整備(水木、石ヶ坪、山根、岳野)

IFX 治療中あるいは治療歴のあるベーチェット病患者 161 例(治療対象主臓器は眼病変 136 例、腸管 18 例、神経 7 例)を対象とした解析で、有効血中濃度は $0.93 \mu\text{g/ml}$ と算出された。眼病変 IFX 治療患者 131 例の解析の結果、臨床的に著効・有効と判定される群は 86%にのぼった。

ATI 陽性者、投与時反応が効果不十分・無効群に関連する因子として上げられ、多変量解析では投与時反応に集約された。ATI 出現に関しては特殊病型も含めて解析したが、投与時反応、投与間隔短縮がリスク因子で、治療中止にも関与していた。

これらの結果は IFX 効果が濃度依存性であり、IFX 血中濃度の低下に ATI が関わること、投与短縮による血中濃度の維持が有効な対応策であることを示している。

4. 特殊型ベーチェット診療ガイドラインの作成、改定(石ヶ坪、廣畑、菊地、斎藤、長堀、岳野)

腸管ベーチェット病に関しては難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班との腸管ベーチェットに関する共同研究体制を確立した。

神経ベーチェット病ガイドラインが日本リ

ウマチ学会によって承認された。

血管ベーチェット病ガイドラインについては血管ベーチェット病の診療にあたる可能性のある大学付属病院および機関病院のリウマチ膠原病、血管外科の診療医にアンケート調査を行い、その外部評価を得た。

5. BD 眼病変診療ガイドラインの作成(水木、後藤、南場、蕪城、山根)

IFX 治療導入前後のぶどう膜炎の活動性には有意な相関がみられた。IFX 導入前のぶどう膜炎の活動性から導入後の活動性を推測できる可能性がある。BOS 24-1 Y が 40 点以上、および 20 点未満は、ベーチェット病ぶどう膜炎の高活動性、低活動性の指標となりうる可能性がある。今後眼活動性スコア BOS 24 を完成させ、全国の患者を対象としてその客観性・妥当性を検証する。

6. CQ 形式の BD 診療ガイドライン作成(水木、石ヶ坪、山根、岳野)

実用性の高い CQ 形式の BD 診療ガイドライン作成を目的としたワーキンググループを立ち上げ、ガイドラインの作成を開始した。

7. 診療医、患者への情報公開、ホームページ改定(水木、石ヶ坪、山根)

研究班ホームページを改良した。班会議の情報や国内外の学会レポート、患者講演会など患者に有用な情報を随時発信した。

E. 結論

1. 新システム移行後も新しいデータベースを用いてこれまでと同様に解析を行っていく。
2. 眼症状と内科系の症状それぞれで重症度分類を作成し、最終的にすり合わせてより重症な方を採用するような重症度分類を作成していく。
3. 眼病変に対する IFX 適応基準、離脱基準および薬理動態に基づく治療計画を含め

た適正治療指針の完成を目指して研究をすすめていく。

4. 特殊型ベージェット診療ガイドラインの完成を目指す。
5. 眼活動性スコア BOS 24 を完成させ、眼疾患 BD 診療ガイドラインに反映する。
6. 実用性の高い CQ 形式の内科系および眼疾患 BD 診療ガイドライン作成する。
7. 研究班ホームページを今後も管理、運営していく。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究成果

研究代表者

水木信久：

(1.論文発表)

1. Takase H, Okada AA, Goto H, Mizuki N, Namba K, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M. Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
2. Bakir-Gungor B, Remmers EF, Meguro A, Mizuki N, Kastner DL, Gul A, Sezerman OU. Identification of possible pathogenic pathways in Behçet's disease using genome-wide association study data from two different populations. *Eur J Hum Genet.* 2014 Sep 17. [Epub ahead of print]
3. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K,

Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1877-84.

4. Nishide T, Hayakawa N, Shibuya E, Yagi Y, Mizuki N. Choroidal thickness is affected by many factors which may change the effect of ranibizumab: author's response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(5):849-50.
5. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N; Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(2):120-30.

研究分担者

石ヶ坪良明：

1. 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 IRF8 Counteracts BCR-ABL to Rescue Dendritic Cell Development in Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer Res.* 2013;73(22):6642-53.

2. 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.* 2014;8:213-9
 3. 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.* 2014 ;11(1):26-32.
 4. Yamamoto W, Ogusa E, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Lymphocyte recovery on day 100 after allogeneic hematopoietic stem cell transplant predicts non-relapse mortality in patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2014 ;55:1113-8
 5. 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 1-year post-transplant serum ferritin among adult transplant recipients. *Leuk Lymphoma.* 2014 ;55:1350-6.
 6. Matsumoto K, Yamamoto W, Ogusa E, Sugimoto E, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Impact of pretransplant serum ferritin on outcome in adult patients receiving cord blood transplant for acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014 ;55:460-1
 7. 石ヶ坪良明. ベーチェット病の最新治療. 2014.05.ドクターサロン. 58 巻 6 月号
 8. 石ヶ坪良明. ベーチェット病の最近の話題と今後の展望. 日本医事新報. 2014.01. 4682 号
- 桑名正隆：**
1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, and Ishigatsubo Y. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behcet's disease. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(6): 961-965.
 2. Kuno T, Tamura Y, Kimura K, Ono T, Murata M, Kuwana M, Satoh T, and Fukuda K. Recurrent right atrial thrombosis due to Behçet's disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30(10): 1250.e1-3.
 3. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment (letter). *Eur. Respir. J.* 2014 ;43:1516-9
 4. Kuwana M, and Okazaki Y. Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2014 ;66:1300-5.
 5. Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, Takeuchi T, and Kuwana M. Distinct arthropathies in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody

- profiles in classifying patients. *Rheumatology*. 2014 ;53:1120-4
6. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, and Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol*. In press.
 7. Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucus M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res*. In press.
 8. Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, and Suzuki N. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv 1.4 antibodies. *Eur. J. Neurol*. 2014 ;21:223-30
2. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S: Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 2014, 337: 80-85.
 3. 菊地弘敏、廣畑俊成：Behcet 病の新しい診療ガイドライン 神経 Behcet 病の診療ガイドライン。炎症と免疫 2014, 22:376-381.
 4. 菊地弘敏、廣畑俊成：循環器における炎症性疾患-病態から診療へ-血管ペーチェット病。臨床循環器 CIRCULATION 2014, 4:68-74.
 5. 菊地弘敏、廣畑俊成：内科疾患最新の治療-明日への指針 第6章膠原病アレルギー Behcet 病 内科 2014, 113:1352-1354.
 6. 菊地弘敏、廣畑俊成：肺血管炎の基礎と臨床-ペーチェット病の肺血管病変。呼吸器内科 2014, 25:339-344.
 7. 廣畑俊成：神経症候群(第2版)II IV 自己免疫性疾患 膠原病に伴う神経障害 ペーチェット病. 日本臨床(別冊)、2014, 27: 597-601.

黒沢美智子：

廣畑俊成：

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(6):961-5.
2. 黒沢美智子. 【重症薬疹の診断と治療 アップデート】我が国の重症薬疹の疫学.アレルギー・免疫. 2014, 21(8) : 1197-1207.

南場研一：

1. 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 Russia. *Clin Rheumatol*. Epub ahead of print
2. Dong Z, Iwata D, Kitaichi N, Takeuchi M, Sato M, Endo N, Iwabuchi K, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Lennikov A, Kitamura M, Mizuuchi K, Kanda A, Noda K, Namba K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde derived-advanced glycation end product formation. *J Leukoc Biol*. 2014; 96: 1077-1085
3. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, Tzellos T, Zouboulis CC, Akhlagi M, Al-Dalaan A, Alekberova ZS, Ali AA, Altenburg A, Arromdee E, Baltaci M, Bastos M, Benamour S, Ben Ghorbel I, Boyvat A, Carvalho L, Chen W, Ben-Chetrit E, Chams-Davatchi C, Correia JA, Crespo J, Dias C, Dong Y, Paixão-Duarte F, Elmuntaser K, Elonakov AV, Graña Gil J, Haghdoost AA, Hayani RM, Houman H, Isayeva AR, Jamshidi AR, Kaklamanis P, Kumar A, Kyrgidis A, Madanat W, Nadji A, Namba K, Ohno S, Olivieri I, Vaz Patto J, Pipitone N, de Queiroz MV, Ramos F, Resende C, Rosa CM, Salvarani C, Serra MJ, Shahram F, Shams H, Sharquie KE, Sliti-Khanfir M, Tribolet de Abreu T, Vasconcelos C, Vedes J, Wechsler B, Cheng YK, Zhang Z, Ziaei N. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 338-347
4. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, Ohno S, Kitaichi N, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Takeda A, Ishibashi T, Yawata K, Iwahashi C, Mochizuki M, Sugita S, Goto H, Takamoto M, Nakahara H, Kondo Y, Shibuya E, Kimura I. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014; 58: 120-130
5. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Mizuuchi K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol Vis*. 2014; 20: 171-177
6. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro

- N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1877-1884
7. 園田 康平、福原 崇子、吉川 洋、武田 篤信、吉村 武、赤星 光輝、楠元 大岳、河野 健太郎、加藤 光次、赤司 浩一、孝橋 賢一、相島 慎一、南場 研一、石橋 達朗. インフリキシマブ投与中の Behcet 病に悪性リンパ腫を認めた 1 例. *日本眼科学会雑誌* 118 : 440-445, 2014
 8. 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
- 蕪城俊克 :**
1. Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, Okinaga K, Matsuda J, Konno Y, Kawashima H, Numaga J, Fujino Y, Amano S. Statistical analyses of Endogenous Uveitis Patients (2007-2009) in central Tokyo area and Comparison with Previous Studies (1963-2006). *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Aug 25:1-6. [Epub ahead of print]
 2. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet's Disease: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1877-84
 3. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N; Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014 Mar;58(2):120-30.
 4. 蕪城 俊克, 田中 理恵:眼炎症(ぶどう膜炎・強膜炎)の治療方針 生物学製剤の使い方の基本. *あたらしい眼科* 31(9): 1287-1294;2014.
 5. 蕪城 俊克: ぶどう膜炎の評価 ベーチェット病の眼発作スコア. *眼科* 56(10):1147-1154, 2014.
 6. 蕪城 俊克: Behcet 病の新しい診療ガイドライン ぶどう膜炎の治療ガイドライン. *炎症と免疫* 22(5): 362-366, 2014.
 7. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *JJO* 2014 ;58:120-30
- 後藤浩 :**
1. 後藤 浩: 特集<Clinical Science> Behçet 病の新しい診療ガイドライン ぶどう膜炎の診断ガイドライン. *炎症と免*

- 疫 22: 357-361, 2014.
2. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda K, Mizuki N, Okada AA., Ishibashi T, OGoto H, Mochizuki M: Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: A multicenter study. *Ophthalmology* 121:1877-1884, 2014.

中村晃一郎 :

1. Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K. A new diagnostic way for Behçet's disease: Skin prick with self saliva. *Genet Res Int.* 2014;2014:581468. doi: 10.1155/2014/581468. Epub 2014

菊地弘敏 :

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Modern rheumatology.* 2014; 24: 961-965.
2. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Quantitative Analysis of Brainstem Atrophy on Magnetic Resonance Imaging in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease. *Journal of the neurological sciences.* 2014; 337: 80-85.
3. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K,

Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain.* 2014; 137: 520-536.

齋藤和義 :

1. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (in press)
2. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, Nawata M, Tanaka Y. The prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 5;16(1):R 43
3. Kubo S, Saito K, Hirata S, Fukuyo S, Yamaoka K, Sawamukai N, Nawata M, Iwata S, Mizuno Y, Tanaka Y. Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study. *Modern Rheumatology* 2014; 24(1):42-51

4. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Tanaka Y. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. Mod Rheumatol. 2014; 24(3):405-409

G. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

Ⅲ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））分担研究報告書

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

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（横浜市立大学臨床検査部）
研究協力者 桑名正隆（日本医科大学アレルギー膠原病内科）
菊地弘敏（帝京大学内科）
永淵裕子（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（北里大学膠原病・感染内科）

研究要旨

血管ベーチェット病は動脈病変、肺血管病変などしばしば致死に至る可能性があるが、その診断、治療指針はまだ定まっていない。平成 25 年度、過去の血管ベーチェット病に関する英文文献および厚生労働省ベーチェット病研究班施設の 105 例の臨床解析結果をもとに診療に関するステートメント案をたたき台として作成した。本年度ははこの案に対する外部評価を得るため、血管ベーチェット病の診療にあたる可能性のある大学付属病院および機関病院のリウマチ膠原病、血管外科の診療医にアンケート調査を行い、その外部評価を得た。

26 施設診療科（リウマチ内科系 20、外科系 6）より回答があり、用語、表現の不備から内容の詳細に至るまで、多くのコメントを得た。原案作成時に最も問題となった抗凝固・抗血小板療法に関するステートメントがもっとも評価が低く、そのほか、検査の優先度、免疫抑制剤の具体的な使用法、ステロイド減量の目安など、実臨床に即したコメントが多く寄せられた。クリニカルクエッションとして新たなものもあり、ガイドラインの構成、個々のステートメントを見直し、根拠となる文献をもとに解説を加えていく予定である。

A. 研究目的

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。しかし、トルコをはじめとした他の BD 多発地帯と比べると、本邦における頻度は少なく、病像の人種差も指摘されている。診療に関する外国の知見の適応に関しては慎重であるべきである。そこで本研究班では平成 24 年度に文献および班内施設の血管型ベーチェット病 105 症例の解析結

果をもとに日本の実状にあった血管型ベーチェット病診療ガイドライン案を作成した。

本年度は、その案の周知と外部評価を受ける目的で、血管ベーチェット病の診療にあたる可能性のある大学付属病院および機関病院のリウマチ膠原病、血管外科の診療医にアンケート調査を行った。