

B. 研究方法

1. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン案作成

平成 24 年、準備委員会で過去 5 年間の血管型ベーチェット病に関する英文論文およびその参考文献約 170 件を検索し、平成 23 年度の班内 6 施設 105 例の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに診療ガイドライン案を作成した。この案を平成 25 年 1 月 19 日特殊病型会議で討議した。

研究班以外の特殊病型参加者（敬称略）

大関一氏（新発田病院）、前田英明（日大板橋病院）、廣瀬立夫（埼玉市民病院）、河野肇（帝京大）、土橋 浩章（香川大）、出口治子（国立横浜医療センター）、須田昭子（横浜市立大附属総合医療センター）

2. アンケート調査の施行

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。アンケートはガイドライン案ステートメントのうち、ガイドラインの目的、診断、治療の各項目について 9 段階のスコア評価、コメントを受けた。

回答施設診療科

リウマチ内科系

大阪市立大学膠原病内科、大阪大学免疫アレルギー内科、金沢大学リウマチ膠原病内科、亀田総合病院リウマチ膠原病内科、近畿大学血液膠原病内科、慶応義塾大学リウマチ内科、神戸大学リウマチ膠原病内科、佐賀大学膠原病・リウマチ内科、産業医大第一内科、島根大学第三内科（膠原病内科）、昭和大学リウマチ・膠原病内科、信州大学リウマチ・膠原病内科、筑波大学内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、聖マリアンナ医大リウマチ・膠原病・アレルギー内科、帝京大学内科、東

京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科、東京大学アレルギーリウマチ内科、長崎大学膠原病リウマチ内科、日本医科大学リウマチ膠原病内科、福島県立医大消化器・リウマチ膠原病内科、北海道大学第二内科、横浜南共済病院リウマチ膠原病内科、外科系

大阪大学心血管外科、慶応義塾大学外科（心臓血管）、高知医大第二外科、東海大学心血管外科、山口大学第一外科、和歌山大学第一外科

C. 研究結果

以下に各項目別の評価スコア（平均±標準偏差）および主なコメント示す。全体に対するコメントとして寄せられたものでも各論的なもので、該当項目がある場合は、それぞれの項目に記した。なお、用語、表現についても多くの指摘があり、明らかな間違いについては修正した（下線）。

I. 目的

ベーチェット病における大血管病変はしばしば致死的な経過をとり、予後を規定する重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析にもとづき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。

評価スコア（8.2±1.1）

・このガイドラインの対象を誰に想定しているのか明確にする必要がある。

II. 臨床症状と診断

1) 臨床症状

今回は評価対象より除外した。

2) 画像診断

血管型病変の局在診断には、経静脈性血管造影、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、超音波、肺血流シンチグラフィなどが有用

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。

評価スコア (7.6±1.4)

- ・画像検査名を正確に表記する。
- ・十分なエビデンスがない PET/CT や三次元 CT の記載における表現は適切でない。
- ・優先度、血管病変の性状に応じた検査の選択、推奨度の記載が必要である。
- ・局在診断だけでなく、治療反応性の評価などにも有用である。
- ・PET は保険の問題がある。
- ・画像検査の優先順はきまっていない。主治医の判断により画像検査を選ぶ必要がある。

a. 静脈系: 超音波、造影 CT、MRA が有用である。

評価スコア (7.4±1.7)

- ・病変部位に対応した検査の優先順位を示す。
- ・「深部静脈血栓症に準じる」という表現を入れるとよい。
- ・具体的な所見を記述する (以下の b、c も同様の意見複数あり)。

b. 動脈系: 超音波、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、経静脈性血管造影などが有用である。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。

評価スコア (7.7±1.4)

- ・「避けるべきである」の表現は強すぎ、実臨床を想定した場合、「避ける方が望ましい。」とした方がよい。
- ・PET/CT を加える。
- ・「穿刺による血管壁損傷が新たな血管炎を惹起し、動脈瘤を誘発する可能性があり、」と、警告文に具体的な病態を理解できるように努める。

c. 肺血管系: CT (Spiral CT、三次元 CT、CTA)、MRA、PET/CT (FDG-PET/CT)、肺血流シンチグラフィなどが有用で

ある。

評価スコア (7.6±1.4)

- ・一般的、標準的な検査から優先順位を示す。
- d. 心病変: 超音波、冠動脈 CT、MRI、心筋シンチグラフィなどで質的診断とともに機能的な評価を行う。

評価スコア (7.5±1.3)

- ・質的診断の意味が不明確。
- ・病変診断と機能的診断を分けて表記する。
- ・弁膜病変の精査には心臓カテーテル検査が必要。

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 が補助的な指標となる。

評価スコア (7.7±1.0)

- ・他の臓器病変を反映している可能性もあるので解釈に注意する必要がある。
- ・D-dimer は感度は高いが特異性が低い。

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。

評価スコア (7.8±1.4)

- ・大血管病変では HLA-B 52 と高安動脈炎の関連が知られており、鑑別の参考になる。

4) 鑑別診断

a. 静脈系: 特発性静脈血栓症ほか、血液凝固異常 (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。

評価スコア (7.8±1.4)

- ・ベーチェット病に Protein S 欠損症合併頻度が高いとの報告もあり、その合併はベーチェット病を否定するものではない。

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高安動脈炎、細菌性動脈瘤、結節性多発動脈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。

評価スコア (7.7±1.3)

・大動脈病変を合併する ANCA 関連血管炎、炎症性動脈瘤・慢性動脈周囲炎を含む IgG 4 関連疾患なども入れる。

・心病変の鑑別診断が必要。

・「鑑別」と「除外」の用語を統一する。

c. 肺血管系: 肺出血を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。

評価スコア (7.5±1.2)

・悪性腫瘍、GPA、MPA、高安動脈炎、巨細胞血管炎、梅毒などは鑑別に入れる。

・心病変の鑑別を入れる。

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。

評価スコア (8.0±1.3)

・composite measure によるスコア化ができないか。なければ、composite measure がないことを記載する。

・治療効果判定では検査所見、画像所見ともに安定していることが必要である。

III. 治療

1) 治療目標

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

評価スコア (8.0±1.2)

・諸症状という表現がわかりにくい。

・大静脈閉塞の進行を防ぐ、心肺機能低下を防ぐなど、血管病変の進行を防ぐことも目標に含まれる。

・炎症の活動性コントロールも治療目標である。

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、免疫抑制薬の使用が予後の改善に寄与

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。

評価スコア (8.0±1.1)

・最初の文章がわからない。

・免疫抑制療法中のモニタリングには CMV と PCP を含める。

・対象とする血管病変があいまいである。

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。

評価スコア (7.8±0.9)

・免疫抑制薬は個々に用量を標記し、その推奨度を記載する。

・経口シクロホスファミドを加える。

・寛解導入と維持療法を分けて記載する。

・「症状の軽快」は「疾患活動性の改善」の方が実臨床に即している。

・PSL 減量の指標を記載する。CRP 値のみでよいか、画像評価も必要か。

ii) 心病変には抗凝固療法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。

評価スコア (7.2±1.4)

・免疫抑制薬、コルヒチンが主体で、抗凝固療法が従でないか。

・免疫抑制療法と抗凝固療法の記載は分ける。特に、抗凝固療法は別項にあるので、まとめ

た方がよい。

- ・コルヒチンの有効性は心病変のみなのか。
- b. 生物学的製剤治療: 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。(2014年10月現在、国内インフリキシマブ治験進行中)

評価スコア (7.4±0.9)

- ・これは免疫抑制療法に入れるべきである。
- ・IL-6 阻害薬の位置づけはどうか。
- ・現時点でのエビデンスをまとめる。
- ・保険認可のさいの適応基準を記載する。

c. 抗凝固・抗血小板療法: 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、致死的な喀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中の肺出血例は多くない。

評価スコア (6.9±1.3)

- ・わかりにくい。抗凝固・抗血小板療法を推奨するのか、制限するのか、わからない。
- ・「喀血」は「肺出血」とした方がよい。
- ・抗凝固薬、抗血小板薬とも具体的な薬剤名を記してほしい。
- ・禁忌・慎重投与の前に適応の記載が必要。

d. 心内血栓症、心筋梗塞、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。

評価スコア (7.2±1.1)

- ・「併用」は何(免疫抑制薬か)との併用の意味かわからない。
- ・この項目を上げた理由がわからない。

3) 外科手術

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。

評価スコア (7.4±1.2)

- ・免疫抑制療法か免疫抑制薬か定義が定かでないので混乱する。
- ・静脈病変の手術についても記述が必要。
- ・術前からの免疫抑制療法は感染症のリスクから議論が必要。
- ・手術適応を示す。

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に動脈瘤の再発例が報告されており、術前からの免疫抑制療法の開始が推奨される。

評価スコア (7.1±1.3)

- ・再手術と内科的治療ではそれぞれどのような位置づけになるか。
- ・再発の懸念からグラフトは自家静脈より人工血管が望ましいとする記載もある。
- ・非薬物治療として動脈瘤に対する人工血管置換術、ステントグラフト内挿術やコイル塞栓術、動脈閉塞性病変に対するEVTやバイパス手術など、血管型ベッチェットの患者さんにはどちらが推奨されるかを示した方がガイドラインとして有益。
- ・血管内治療については追加する余地がある

4) 再発・再燃の予防

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。

評価スコア (7.1±1.5)

- ・グラフト閉塞は再発・再燃と同列ではないので、4)血管内治療の項に含めるか、別項を設ける方がよい。

・薬剤溶出性ステントの有用性についてはどうか。

・「有用」と「有効」の表現を統一する。

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。

評価スコア (8.3±1.3)

・血管型ベーチェット病のガイドラインにこの項目が必要か。

IV 全体に対するコメント

全体としての評価 (7.4±1.1)

・腸管型、神経型合併症例での治療方針や考え方が記載されて方が実臨床には役に立つ。

・基本薬であるコルヒチンの位置づけがよくわからないので、これを明確にする。

・治療に関しても動脈瘤、血栓、肺動脈病変、心病変など病態別の治療を具体的に記載した方が実臨床に役に立つ。

・炎症性動脈瘤に対する降圧療法はどうか。

・深部静脈血栓症の治療法も急性期、慢性期、予防法などに分けて記載して欲しい。

・鑑別診断の前に「診断」を項目として取り上げる必要がある。

・根拠とした論文や学会抄録などを参考文献にのせたほうが理解しやすい。

・稀少疾患で RCT に基づく EBM の構築が難しいこと、症例報告を含めた後ろ向き観察に基づき作成されていること、そのために、担当医の裁量による医療を制限するものではないと、また、結果を保障するものでないこと保険適応については鑑みられていないことなどを記載する。

D. 考察

本診療ガイドライン案のステートメントで高いエビデンスレベルのものはほとんどない。また、本アンケートで同時に行った症例数調査でも各施設での経験例は少なかった。にも

かわらず、本調査で多くのコメントが得られたことは、少数例であっても臨床現場での関心が高いことを反映するものと思われた。

最低評価は抗凝固・抗血小板療法についてのステートメントであった。特に、ステートメントの意図不明とする厳しいコメントがいくつか出された。

このステートメント作成の根拠は、2008年のベーチェット病治療に関する EULAR の推奨である。この推奨では抗凝固療法の有用性は証明されておらず、肺血管病変からの出血のリスクがあるとして、むしろその使用回避を勧めている。しかし、研究班の調査ではワーファリンは 58.1%に抗血小板薬も加えると 82.9%に使用されていた。これに伴い 8例 11回の出血イベントが見られたが、いずれも中止のみで改善した軽症のものであり、肺出血を含め重篤なものは認められなかった。また、同様の結果はフランス、英国からも報告されている。抗凝固療法の是非については最近の国際会議では常に論点となっているが、結論には至っていない。

しかし、最近、抗凝固・抗血小板療法の回避をもっとも強く主張してきたトルコのグループからも、抗凝固薬使用中の出血イベントは決して多くないことが報告された (Alibaz-Oner E, et al., *Medicine* 94, 2015 online)。彼らは血管病変を有するベーチェット病患者 260例 (84.6%が静脈病変のみ) を後方視的研究に解析した。血管病変発症後の免疫抑制療法 (いわゆる免疫抑制薬だけでなくステロイドを含む) 施行率は 88.8%であるのに対し、抗凝固薬 (ワーファリン、ヘパリン) 使用率は 59.8%であり、意外に使用回避はされていない。このコホートでは 86例 (32.9%) に再発が見られたが、再発予防効果は免疫抑制療法のみであり、抗凝固療法には認めなかった。一方、抗凝固療法関連出血イベントは 8例に

すぎず、いずれも軽微だった。

以上のように、2008年のEULAR推奨の発表後、各国の後方視的コホート研究では、血管ベーチェット病において抗凝固療法が肺出血リスクを上げるといふ危惧は統計学的には示されていない。しかし、免疫抑制療法に抗凝固療法を併用するメリットを示すデータもない。当初は抗凝固療法が推奨されない主要因は安全性の懸念にあったが、最近は有効性の欠如に理由が変わってきている。

また、ガイドライン案ではいくつかの病態で抗凝固薬の有効性に触れているが、いずれも症例報告あるいは少数のケースシリーズなどの記載に基づくものである。

国内の研究班内の意見交換では80%以上に抗凝固・抗血小板療法が使用されている現状に加え、特に外科医より、深部静脈血栓症が確認された場合、そのガイドラインから逸脱する治療法を選択（抗凝固療法をしないという選択）は難しいという意見が出された。これらの点を踏まえ、完全に禁忌にしないまでも注意を喚起することに主眼を置き、慎重なステートメントとなった。明確なメッセージが示せるステートメントに改訂する方針である。

診療ガイドライン案については別紙で臨床症状を含み全体を提示したが、アンケート用紙に入れていないため、寄せられた回答には多少の誤解もあった。そのほか検査の優先度、免疫抑制薬の具体的な使用法、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、臨床現場でのクリニカルクエッションが明確になった。もう一度、これを整理し、できるだけ明確なステートメントにし、根拠となる文献等の資料を示しながら解説として加える構成へ改訂することを検討したい。また、保険の問題も上げられたが、ベーチェット病の主要な治療薬であるコルヒチン、プレドニゾロンは保険査定を受けることはないが、

適応にはなっていない。また、生物学的製剤の投与量や投与間隔や免疫抑制薬の使用に対する保険の査定基準は自治体によって相違がある。こうした事情から、原案では保険についてほとんど考慮されておらず、今後の課題と考えたい。

E. 結論

アンケート調査により血管型ベーチェット病の診療ガイドライン案の評価を受けた。用語、表現の不備から実臨床に即したクリニカルクエッションの提示まで、多くの意見が得られたので、今後の改訂に生かしたい。

謝辞

本研究のアンケート調査にご協力いただいた先生方に深謝致します。また、用語、表現等、不備の目立つ原案を提示しましたことを反省するとともにお詫びいたします。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	3件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	1件
論文発表	

1. 石ヶ坪良明. 【腸管ベーチェット病と単純性潰瘍】 ベーチェット病の概要と遺伝子異常. Intestine.18 巻6号 Page 539-547,2014年11月

学会発表

1. 岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆、廣畑俊成、齋藤和義、菊地弘敏、石ヶ坪良明. ベーチェット病における抗インフリキシマブ抗体の出現と安全性・有効性. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2014年4月
2. 石ヶ坪良明. ベーチェット病の臨床と治療.

日本内科学会関東支部 第50回生涯教育
講演会,東京,2014年7月

- 3.石ヶ坪良明. ベーチェット病の臨床と最近
のトピックス. 第51回四国支部主催生涯
教育講演会、松山、2014年11月

2) 海外

口頭発表 2件

原著論文による発表 4件

それ以外(レビュー等)の発表 3件

論文発表

1. Kaneko F, Bang D, Direskeneli RH, Ohno S, Ishigatsubo Y. Immune Reactions in Behçet's Disease. *Genet Res Int.* 2014
2. 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.* 24(6):961-5, 2014
3. 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.* 34(2):321-7, 2015
4. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 2015 Feb 15;349(1-2):143-8.
5. Ishigatsubo Y and Takeno M: Overview. Behçet's disease. (Ed by

Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 1-20, 2015

6. Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y: Vascular involvement of Behçet's disease. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 79-100, 2015

7. Ishigatsubo Y and Takeno M: Perspective. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 151-172, 2015

学会発表

1. Takeno M, Kirino Y, Namba K, Goto H, Mizuki N, Kaburagi T, Saito K, Ishigatsubo Y. Anti-infliximab antibody is associated with reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's Disease. 16th International Conference on Behçet's Disease, Paris, 2014. 9
2. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y..Behcet's syndrome, central nervous system involvement, infliximab, methotrexate (MTX) and prognostic factors. 79th American College of Rheumatology, Boston, 2014. 11

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他
特になし

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

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	石ヶ坪良明	(横浜市立大学病態免疫制御内科)
研究協力者	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 眼科)
	後藤 浩	(東京医大 眼科)
	蕪城俊克	(東大眼科)
	山根敬浩	(横浜市立大学 眼科)
	澁谷悦子	(横浜市立大学 眼科)
	水木信久	(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)の有効性および安全性を IFX 血中濃度および抗インフリキシマブ抗体 (antibody toward infliximab: ATI) などの薬剤動態の観点から解析した。

対象は 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）。症状の有無に関する ROC 解析の結果、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。有効群は投与間隔短縮により血中濃度が保たれているのに対し、効果不十分・無効群では投与間隔短縮にもかかわらず血中濃度は著効群に比べ、有意に低下していた。さらに、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。しかし、無効、中止など治療脱落例もあり、ATI 抑制のための免疫抑制薬併用や新規の代替治療の開発も必要である。

A. 研究目的

ベーチェット病(BD)のぶどう膜炎に対して、インフリキシマブ(IFX)は極めて高い有効性を示すが、約 1/3 程度の症例で効果減弱例が見られる。多くの症例において、IFX 投与間隔を短縮することで効果の回復が見ら

れることから、効果の濃度依存性が推測される。本研究では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、IFX 治療の有効性と安全性を解析する。

B. 研究方法

1. 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 治療中および過去に治療歴がある BD 患者 161 例（男 116 例、女 45 例、 43.2 ± 12.1 才）。治療対象主臓器は眼病変 136 例、腸管 18 例、神経 7 例であった。
2. ATI、血中 IFX 濃度測定
いずれも ELISA 法で測定した。IFX 投与継続中患者では、その投与直前に検体を採取した。
3. 医師全般改善度
IFX の有効性を主治医の判断に基づき、表 1 のように分類した。

表 1 医師全般改善度

評価	判定基準
A 著効	投与量・投与間隔の調整なく、臨床的にいい状態にある。
B 有効	導入前より状態が良く、ステロイドや免疫抑制薬の減量ができている。投与量・投与間隔の調整は問わない。
C: 効果不十分	導入前より状態が良いが、投与量・投与間隔を調整しても、ステロイドや免疫抑制薬の減量ができない。
D: 無効	導入前より悪化、または不変。中止または他の治療に変更する、あるいは変更を考慮する。
E. 判定不能	中止症例

初期のローディング期（0、2、6 週）を除いた IFX（5 mg/kg）維持治療期のトラフ値と、これらの医師全般改善度および臨床症状との関連はについて検討した。

4. 統計解析

SPSS を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

なお、研究は各施設 IRB で承認を受け、文書同意のもと施行した。

C. 研究結果

1. IFX 血中濃度と臨床症状出現の関連

眼病変患者 123 例より 431 検体を得た。検体の 28%にあたる 119 検体については、これまでの眼発作をはじめとした臨床症状の出現のため、投与間隔は 5~7 週に調整されており、最終投与からの間隔は 7.6 ± 1.2 週で、IFX 血中濃度は 4.9 ± 5.0 g/ml であった。ATI 陽性検体を除き週別で比較すると、濃度は階段状に低下し、時間依存性が見られた。

眼発作をはじめとした BD 関連の症状のあるときに採取された 74 検体と無症状時に採取された 357 検体を比較すると、前者は後者に比し、最終投与からの間隔が有意に短い (6.8 ± 1.5 週 vs 7.7 ± 1.1 週、 $p < 0.05$) にもかかわらず、IFX 濃度は有意に低かった (2.5 ± 5.3 μ g/ml vs 5.1 ± 4.9 μ g/ml、 $p < 0.05$)。図 1 にその濃度分布を示すが、症状出現時は 59%が測定感度以下であり、ROC 解析より症状の有無による有効血中濃度の cut-off レベルは 0.93 μ g/ml と算出された。

また、症状時にはコルヒチン、プレドニゾン、免疫抑制薬の併用率が高く、IFX の効果が不十分であることを反映しているものと考えられた。

2. 臨床効果と血中濃度

次に、臨床的な有効性と血中 IFX 濃度、ATI の関連を検討するため、中止症例を含む 131 例について医師全般改善度(表 1)に基づき効果判定した。複数回検査した患者においては、原則、最終検体採取時の効果判定を用いて、解析を行った。

平均 3 年を越える集団で、著効（A 群）・

有効 (B 群) を合わせると 86% であり、不十分・無効 (C+D 群) が 10 例、中止 8 例であった。これらの群間で IFX 投与間隔、濃度を比較した結果、A 群に比べ、B 群では投与間隔が短い IFX 濃度は保たれ、C+D 群は投与間隔が短いにもかかわらず、血中濃度は有意に低かった。その分布をみると有効血中濃度に達していない症例が 70% を占め、50% は ATI 陽性であった。

不十分・無効 (C+D 群) に関わる因子を解析した結果、単変量解析では IFX 低値 (有効血中濃度以下)、ATI 陽性、投与時反応、コルヒチンの併用がリスクとして上がり、多変量では投与時反応に集約された。さらに、中止群を加え (C+D+E 群) として治療脱落に関する因子解析を行った結果、単変量では、投与時反応、ATI 陽性、に加え、免疫抑制薬併用と女性がリスク因子としてあがり、多変量でも投与時反応、ATI 陽性、女性が有意な因子であった。

3. ATI

ATI については IFX 血中濃度が測定しえなかった眼病変患者 5 例、特殊型患者 25 例を加えて検討した (表 2)。ATI は特殊病型では 1 例も検出されず、眼病変患者では 13.2% の検出率であった。臨床効果との関連では、A 群でもっとも少なく、C+D 群、E 群に有意に高かった。

ATI 陽性に関する因子を予備的に解析した多変量解析の結果では投与間隔の短縮と投与時反応が上がってきた。単変量の段階では、効果不十分・中止およびシクロスポリンの併用が上がった。しかし、シクロスポリンの服用時期を調査した結果、効果減弱の対策として追加投与された患者もあり、IFX 開始当初よりの併用に限ると有意なリスクではなかった。

D. 考察

これまで、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が、本研究で効果の濃度依存性が明らかになった。症状の有無による解析結果で、有効血中濃度は $1 \mu\text{g/ml}$ と算出され、既存の関節リウマチ (RA)、クローン病 (CD) とほぼ一致していた。

臨床的全般改善度と IFX 濃度の間にも関連がみられた。大まかに、全体の約 60% は本来のプロトコール通りの 8 週間隔で効果持続し、他の 40% は投与間隔短縮を要する。そのうち約 7 割は投与間隔短縮により血中濃度が上がり、効果も回復する。実際、経時的に解析しえた ATI 陽性の 2 例において、投与間隔の短縮により、検出可能になったが、臨床効果もこれと並行して回復している。しかし一方、投与間隔を短縮しても血中濃度が維持できない症例が存在し、その多くに ATI が関連している。そのため臨床効果も不十分となるばかりか、投与時反応などの有害事象も高率に出現し、中止せざるを得ない場合も出てくる。頻度的には少ないものの、IFX 以外の生物学的製剤が認可されていない現在、その治療に苦慮しているのが現状である。

今回の検討で、ATI は 161 例中 18 例 (11.2%) に検出されたが、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、関節リウマチ (RA) 患者で 12-44%、クローン病 (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

でない。今回の検討では、効果減弱や治療脱落に投与時反応が ATI より強く関連しており、本研究の測定系で検出できない抗薬剤抗体がこれらの事象に関与していた可能性を示唆するものかもしれない。

関節リウマチなどの知見から、メソトレキサートをはじめとした免疫抑制薬の併用が ATI の出現抑制に働くことが知られているが、今回の眼病変患者で検体測定時の免疫抑制薬併用患者は 17 例 (12%) であったが、IFX 投与開始時よりの併用者は 6 例 (4%) に過ぎなかった。国内治験で免疫抑制薬の併用が禁忌事項であったことも影響しているかもしれない。統計学的には有意ではないものの、免疫抑制薬およびステロイドの高い特殊型 25 例で 1 例も ATI が検出されなかったのは示唆的所見かもしれない。

E. 結論

1. BD 眼病変に対する IFX の優れた効果が改めて確認された。
2. IFX の効果は濃度依存性であり、血中トラフ濃度 $1\mu\text{g/ml}$ の維持が目安である。
3. IFX 効果減弱に対する投与間隔短縮は多くの症例で有効な手段である。
4. ATI は IFX 濃度低下およびそれに伴うに効果減弱に関与する。
5. ATI は投与時反応に関与する。
6. 今回の研究では免疫抑制薬併用による ATI 抑制効果は明らかでない。

以上より、投与間隔短縮あるいは増量に関しては、保険承認を得る努力が必要であり、免疫抑制薬の役割についても他疾患と同様に検討し、診療ガイドラインに反映させる必要がある。また、治療抵抗例克服には IFX の代替治療の確立も今後の課題と言える。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

1. 石ヶ坪良明. 【腸管ベーチェット病と単純性潰瘍】 ベーチェット病の概要と遺伝子異常. Intestine.18 巻 6 号 Page 539-547,2014 年 11 月

学会発表

1. 岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆、廣畑俊成、齋藤和義、菊地弘敏、石ヶ坪良明. ベーチェット病における抗インフリキシマブ抗体の出現と安全性・有効性. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2014 年 4 月
2. 石ヶ坪良明. ベーチェット病の臨床と治療. 日本内科学会関東支部 第 50 回生涯教育講演会、東京、2014 年 7 月
3. 石ヶ坪良明. ベーチェット病の臨床と最近のトピックス. 第 51 回四国支部主催生涯教育講演会、松山、2014 年 11 月

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 7 件
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件
論文発表

1. Kaneko F, Bang D, Direskeneli RH, Ohno S, Ishigatsubo Y. Immune Reactions in Behçet's Disease. Genet Res Int. 2014
2. 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. 24(6):961-5, 2014
3. 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. 34(2):321-7, 2015
4. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. J Neurol Sci. 2015 Feb 15;349(1-2):143-8.
 5. Ishigatsubo Y and Takeno M: Overview. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 1-20, 2015
 6. Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y: Vascular involvement of Behçet's disease. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 79-100, 2015
 7. Ishigatsubo Y and Takeno M: Perspective. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 151-172, 2015

学会発表

1. Takeno M, Kirino Y, Namba K, Goto H, Mizuki N, Kaburagi T, Saito K, Ishigatsubo Y. Anti-infliximab antibody is associated with reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's Disease. 16th International Conference on Behçet's Disease, Paris, 2014. 9
2. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Behçet's syndrome, central nervous system involvement, infliximab, methotrexate (MTX) and prognostic factors. 79th American College of Rheumatology, Boston, 2014. 11

表 1. 医師全般改善度 本文中に提示

表 2. ATI 陽性率

	患者数	ATI 陽性	陽性率	p
眼	136	18	13.2%	
A	75	4	5.3%	
B	38	5	13.2%	
C+D	10	5	50.0%	0.002 (vs A+B)
E	8	4	50.0%	0.005 (vs A+B)
F*	5	0	0%	
特殊型	25	0	0%	0.078 (vs 眼)

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

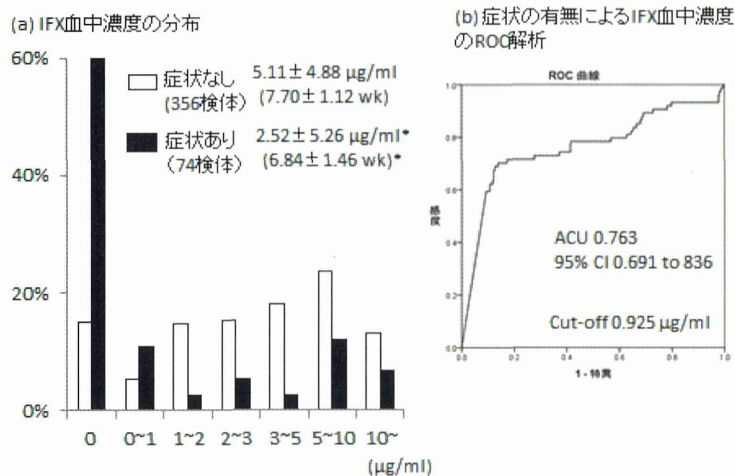


図 1. 症状の有無と IFX 血中濃度

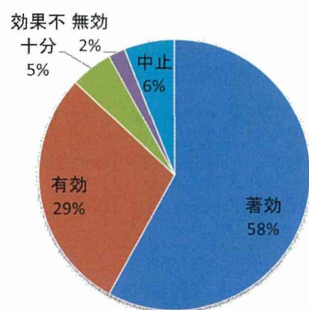


図 2. 医師全般改善度

IFX 治療継続 123 例、中止 8 例。 IFX 治療 36.9 ± 25.4 カ月

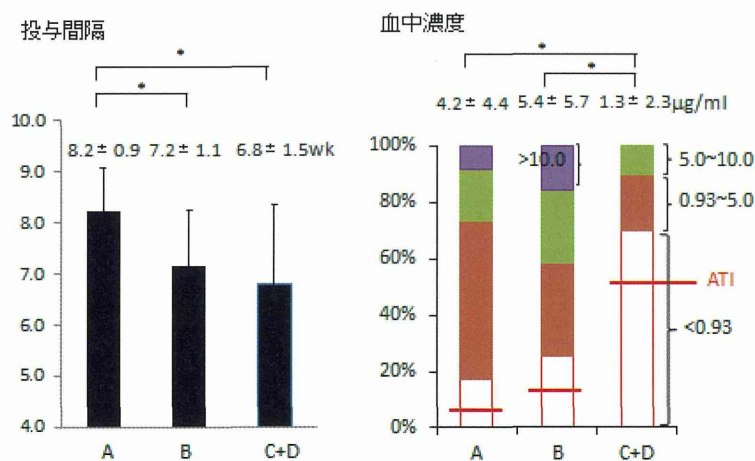


図 3. 臨床効果判定と血中濃度

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

ベーチェット病におけるコルヒチンの有用性の検討

研究分担者 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

研究要旨

ベーチェット病における皮膚粘膜症状の抑制効果のエビデンスを有する唯一の治療薬はコルヒチンである。しかし、コルヒチンの有効性に関する報告は限定的で、十分なエビデンスが構築されているとは言い難い。そこで、コルヒチンの皮膚粘膜症状、特殊病型の発症抑制効果を単施設で履歴的に検討した。2010年から2014年の間に1年以上継続して診療したベーチェット病のうち、受診時に特殊病型がなく、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤の投与歴がなく、受診時にコルヒチンを服用していなかった15例を対象とした。11例が経過中にコルヒチン（0.5～1.5 mg/日）を開始され、コルヒチン投与開始前後6ヶ月間の皮膚粘膜症状の出現頻度を比較すると、口腔内アフタは 6.1 ± 2.4 から 3.6 ± 3.6 、皮膚症状は 4.6 ± 4.0 から 2.2 ± 2.1 へと減少した（ $P = 0.001, 0.004$ ）。観察期間中に特殊病型の新規出現が4例でみられ、3例はコルヒチン非服用期の事象であったが、コルヒチン非投与期間の特殊病型の出現頻度は5.50/100患者・年で、コルヒチン投与期間の2.45/100患者・年に比べて高い傾向があった。以上より、コルヒチンがベーチェット病の皮膚粘膜病変、特殊病型の発現を抑制する可能性が示された。今後のガイドライン改訂を視野にコルヒチン位置づけを明確にすることが求められる。

A. 研究目的

ベーチェット病では眼病変、腸管・神経・血管病変が生命予後、機能予後に影響を及ぼすことから、その発症予防は予後改善のみならず治療に要する高額医療費を削減することで医療費の削減に大きく貢献する。ベーチェット病における皮膚粘膜症状の抑制効果のエビデンスを有する唯一の治療薬はコルヒチンである。海外で実施されたプラセボ対照比較試験で、コルヒチンは関節病変の出現を抑制し、女性で結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍の発症を抑える効果が報告されている。ただし、口腔内アフタ、毛嚢炎様皮疹の発現はプラセボ群と差を認めなかった。一方、コルヒチンは眼症状の出現予防、症状の軽減に有効なこと

が報告されている。また、本研究班で実施した履歴的調査では、コルヒチン投与がシクロスポリン服用歴のない急性型神経ベーチェットの再発を抑制することが示されている。しかし、コルヒチンの有効性に関する報告は限定的で、十分なエビデンスが構築されているとは言い難い。そこで、今後のガイドライン作成、改訂を踏まえて、コルヒチンの皮膚粘膜症状、特殊病型の発症抑制効果を単施設で履歴的に予備検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2010年から2014年の間に慶應義塾大学病院で1年以上継続して診療したベーチェット

病 47 例のうち、受診時に特殊病型がなく、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤の投与歴がなく、受診時にコルヒチンを服用していなかった 15 例を対象とした。診療録をもとに診断時および経過中の皮膚粘膜、眼、特殊病変の有無、治療内容、有害事象を履歴的に調べた。コルヒチン使用例では、服用前後 6 ヶ月間における皮膚粘膜症状（口腔内アフタ、毛のう炎様皮疹、結節性紅斑様皮疹、皮下血栓性静脈炎、外陰部潰瘍）の発現頻度を比較した。また、全例を対象に全観察期間中の特殊病型の発現頻度をコルヒチン服用の有無で比べた。

2. 統計学的解析

経時的な変化は paired t-検定で解析し、 $P < 0.05$ を統計学的な有意と判断した。

（倫理面への配慮）

本研究は事前に学内の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

対象とした 15 例の男女比は 6:9、年齢は 31.4 ± 13.4 歳、完全型 2 例、不全型 13 例であった。受診時の主症状、副症状の頻度は口腔内アフタ 100%、結節性紅斑様皮疹 67%、毛のう炎様皮疹 87%、外陰部潰瘍 87%、眼症状 20%、関節症状 36%、副睾丸炎 17% (1/6) であった。観察期間は 76.3 ± 47.2 ヶ月 (16-153 ヶ月) で、11 例が経過中にコルヒチン (0.5~1.5 mg/日) を開始された。副作用は 2 例 2 件でみられ、1.5 mg 投与下で好中球減少を認めた例では中止した。一方、下痢、腹痛を認めた例では 1 mg を 0.5 mg に減量することで継続が可能であった。

コルヒチン投与開始前後 6 ヶ月間の皮膚粘膜症状の出現頻度を比較すると、口腔内アフ

タは 6.1 ± 2.4 から 3.6 ± 3.6 ($P = 0.001$)、皮膚症状（結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹）は 4.6 ± 4.0 から 2.2 ± 2.1 へと有意に減少した ($P = 0.004$)。一方、コルヒチンを使用しなかった 4 例では、口腔内アフタは $3.8 \pm 1.5 \rightarrow 4.0 \pm 0.8$ 、皮膚症状は $2.0 \pm 1.4 \rightarrow 2.5 \pm 1.7$ と変化がなかった。外陰部潰瘍は頻度が少なく、前後での比較はできなかった。副睾丸炎を 3 ヶ月毎に発症していた 1 例では、コルヒチン開始後 20 ヶ月間に副睾丸炎の発症は一度もなかった。

観察期間中に特殊病型の新規出現が 4 例でみられた（神経型 1 例、血管型 1 例、腸管型 2 例）。3 例はコルヒチン非服用期の事象であったが、1 例はコルヒチン服用下で慢性進行型神経ベーチェットを発症した。コルヒチン非投与期間の特殊病型の出現頻度は 5.50/100 患者・年であったが、コルヒチン投与期間には 2.45/100 患者・年であった。コルヒチン服用下での特殊病型発症のハザード比は 0.45 (95%信頼区間 0.11-1.47) で、統計学的に有意でなかった。

D. 考察

初診時に特殊病型のない無治療の軽症例で、コルヒチン投与後に口腔内アフタ、皮膚症状（結節性紅斑様皮疹、毛のう炎様皮疹）の出現頻度が有意に減少した。対照のない少数例の履歴的調査であるが、コルヒチンがベーチェット病の皮膚粘膜症状出現予防に有用な可能性が示された。さらに、コルヒチン服用期間中に、より重篤な特殊病型の発現頻度も少ない傾向がみられた。一方、コルヒチン投与下で観察された副作用は頻度が少なく軽症で、忍容性も高かった。エビデンスは少ないもののコルヒチンの有用性は高く、今後は多施設前向き臨床試験により適応、使用量などを明確にしていく必要がある。

現在、皮膚粘膜症状の再発予防の効能を期待され PDE 4 阻害薬アプレミラストの臨床試験が実施されている。投与目的はコルヒチンに近い薬剤であるが、10 倍以上の薬価が想定されている。今後はコルヒチンとアプレミラストの使い分けを効果および安全性、医療費から検討していくことが必要になる。特に医療経済的な観点での両薬剤の使い分けが課題となる。

今後のガイドライン改訂を視野に、コルヒチン位置づけを明らかにしていく必要がある。

E. 結論

コルヒチンがベーチェット病の皮膚粘膜病変、特殊病型の発現を抑制する可能性が示された。今後は多施設での前向き試験により有効性を確認することが求められる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 1 件

原著論文による発表 0 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

学会発表

1. 安岡秀剛、桑名正隆、竹内勤: ベーチェット病の病態における Th 22 の役割. 第 58 回日本リウマチ学会総会(東京). 2014. 4.

論文発表

なし

2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 2 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

学会発表

なし

論文発表

1. Kuno T, Tamura Y, Kimura K, Ono T, Murata M, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K. Recurrent right atrial thrombosis due to Behçet's disease. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(10):1250.e 1-3.
2. 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 Behcet's disease. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(6): 961-965.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 廣畑俊成 北里大学医学部膠原病感染内科学

研究要旨

これまでの研究で髄液中の IL-6 が神経ベーチェットの活動性をよく反映することを示してきた。特に慢性進行型の神経ベーチェットの診断に当たっては、髄液中の IL-6 の持続的上昇を確認することが重要であること、さらに治療に当たっては髄液 IL-6 がよいマーカーになることを明らかにしてきた。今回我々は急性型神経ベーチェット病 16 例と慢性進行型神経ベーチェット病 14 例の血清中の IL-6 について検討を行った。その結果対照群（非炎症性神経疾患）18 例に比し、慢性進行型神経ベーチェット病では血清 IL-6 の有意な上昇を認めた。今回の解析結果により、血清の IL-6 が診断や治療効果の判定に有用なマーカーである可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病の特殊病型である腸管ベーチェット、血管ベーチェット、神経ベーチェットは時に患者の生命予後を左右する重篤な病態でありながら、その診断と治療方法は未だ確立していない。特殊病型の診療のガイドラインを作成することはベーチェット病の予後の改善に大きく貢献するものである。然るに、神経ベーチェットを含む特殊病型について、過去の文献にはエビデンスレベルの高いものは見当たらない。我々は、1988 年から 2008 年までに神経症状をきたしたベーチェット病患者についての多施設後向きコホート調査を行ない、これまでに急性型神経ベーチェット（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）の診断基準案を作成した。さらに、急性型神経ベーチェット病（ANB）の中でシクロスポリンにより誘導される一群では未使用群よりも再発率は低いことを示した。さらに、ANB のシクロスポリン非使用群においては、コルヒチンがその後の再発予防を有

意に抑制することを明らかにした。また、CPNB の診断基準をみたす患者においては、MTX がその予後の改善において優れた効果を発揮することを確認した。特に MTX を投与されていない症例のうち半数が死亡していたのに対して、MTX を投与されていた症例には死亡例は 1 例もなかった。従って、CPNB においては診断されたら可及的早期に MTX を開始すべきであることが示された。

神経ベーチェット病の発症機序や活動性の評価に当たっては、これまで髄液の IL-6 の重要性が指摘されてきたが、血清中の因子についてはほとんど明らかにされていない。今回我々は ANB と CPNB の血清中の IL-6 について検討を行った。

B. 研究方法

ANB と CPNB の診断基準を満たす患者それぞれ 16 例と 14 例より採取した血清を対象とした。対照として非炎症性神経疾患 19 例

を用いた。血清中の IL-6 と TNF- α は ELISA により測定した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報漏洩することなく、プライバシーが保護されるように細心の注意を払う。2008年7月に改定された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究内容については帝京大学医学部の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

対照群（非炎症性神経疾患）19例に比し、CPNBでは血清IL-6の有意な上昇を認めた(図1)。ANBでは対照群に比して血清中のIL-6, TNF- α はいずれも有意な上昇は見られなかった。CPNBの血清中TNF- α は対照群のそれと有意差はなかった(図2)。CPNBの血清中TNF- α と血清中IL-6の間には有意の相関はなかった。

D. 考察

今回我々はANBとCPNBの血清中のIL-6について検討を行った。その結果、CPNBでは血清IL-6の有意な上昇を認めたものの、ANBでは対照群に比して血清中のIL-6の有意な上昇は認められなかった。従って、血清中のIL-6はCPNBの活動性は反映するものの、ANBについてはサロゲートマーカーにはならないと考えられる。

ANBとCPNBにおいてはいずれも髄液中のIL-6は著明に上昇するが、その上昇の免疫学的機序は明らかになっていない。今回の結果は、ANBとCPNBの髄液の炎症の機序が異なるものであることを示唆するものと考えられる。

血清中TNF- α はANBとCPNBのいずれにおいても対照群のそれと有意差はなかつ

たことから、この両者の診断や活動性の評価には用いられないと考えられる。さらに、このサイトカインが髄液のIL-6の上昇に寄与する可能性も低いと思われる。

ANBにおいては髄液中の好中球の上昇なども見られることから、今後は好中球の活性化や遊走に關与するIL-8, IL-17などについても検討してゆく必要があると思われる。

E. 結論

本研究の結果より血清中のIL-6はCPNBの診断と治療効果の判定に有用である可能性が示唆された。今後は髄液中IL-6との関係についてより詳細に検討してゆく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	1件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	1件
論文発表	

1. 廣畑俊成：ベーチェット病に対する生物学的製剤。化学療法の領域 30: 2059-2066, 2014

学会発表

1. 廣畑俊成、菊地弘敏：シンポジウム1 膠原病の新規治療 S1-4 ベーチェット病の神経病変。第29回日本臨床リウマチ学会（福岡）P 76. 2014.11.29.

2) 海外

口頭（ポスター）発表	0(3)件
原著論文による発表	2件

それ以外（レビュー等）の発表 1件

論文発表

1. 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*, 337: 80-85, 2014
2. 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*, 24: 961-965, 2014.
3. Hirohata S: Neurological and neuropsychological manifestations in Behçet's syndrome. In: Emmi L, ed. *Behçet's syndrome, Rare diseases of the immune system*. Springer Verlag Italia. Milan. pp.83-96, 2014.

学会発表

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Long-term outcome of acute neurological attacks in Behcet's disease: effect of cyclosporine A and colchicine. 14th AOCN (AOCN 2014), p.19, 2014.3.3
2. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behcet's disease.No.89,16 thInternational Conference on Behcet's Disease, Paris, Sept 18-20, 2014.
3. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S,

Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. 78 th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, *Arthritis Rheum* 66(Suppl.11): S 1207, Nov 18, 2014

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

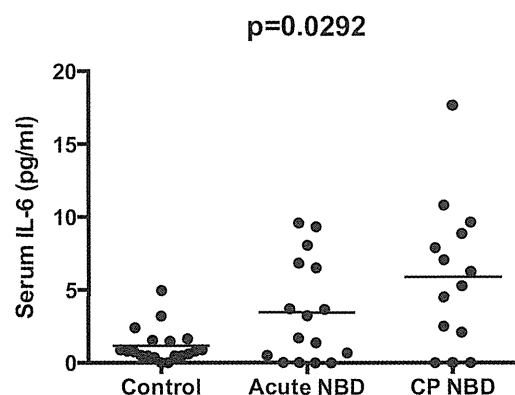


図1. ANBとCPNBにおける血清中のIL-6

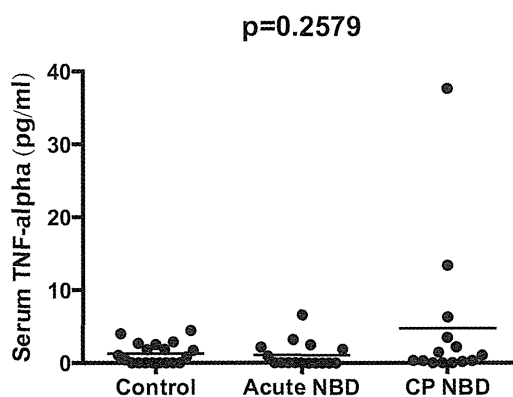


図2. ANBとCPNBにおける血清中のTNF-α

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

新規難病患者データベース利用に向けて
－現在の臨床調査個人票データを用いた分析結果から

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
研究協力者 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

研究要旨

当研究班では医療費の自己負担軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票データを用いた分析をH17年度より行い、報告している。平成27年度に予定されている新しい難病データベースを今後どのように利用していくか、これまでの分析結果を基に検討した。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年～22年度に記述疫学研究として臨床疫学像の把握を行い、平成18年度、平成23～25年度に予後の分析を行っている。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毎年示すことができること、それによって長期(5～10年間、それ以上)の臨床疫学像の変化を確認することができることである。また、現在のデータベースは受給更新された場合、個々の経過を確認することが可能で、H23～25年度はデータベースを用いた予後の分析を試み、H25年度には2004～2008年(5年分)の新規申請1794例を用いて、新規申請時の症状や検査結果から1年後の悪化要因(リスク)を分析し、報告した。しかし、予後の研究を更に進めるためには大きな課題がある。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可能だが、死亡のリスクを検討することができない。データベースに申請非継続の理由(死亡、病状軽快)の情報が加われば、予後の分析は飛躍的に進む。死亡のリスク分析によって、予防の検討が可能になり、病状軽快の分析によって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。平成27年度から開始される新規難病データベースに死亡や軽快の情報が整備されることを強く望む。また、新しいデータベースには現在のデータベースが連結されることも必要である。H25年度から新しい視点として日本の将来推計人口を基にベッチェット病患者の年齢分布と患者数の将来予測も行っている。新しいデータベースに移行した後も、これまで行ってきた分析を継続していく予定である。

A. 研究目的

我が国の難病対策は昭和47年以来の大改革が行われ、平成26年5月23日に「難病の

患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成27年1月1日に施行された。

医療費の自己負担軽減のための受給申請時