

2013;2013:363859. doi: 10.1155/2013/363859..

2. 学会発表

清水 潤、鈴木 登 「ベーチェット病ヘルパー T 細胞に及ぼす IL-12 ファミリーサイトカインの影響」第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会。平成 26 年 4 月 25 日（東京）

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

特記事項なし。

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

ベーチェット病診療ガイドライン作成をめざして

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 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

研究要旨

本研究班では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が、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した。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。

A. 研究目的

臨床現場において実用性の高い CQ 形式の BD 診療ガイドラインを作成することにより、BD 専門医以外でも容易に、且つより迅速・的確に BD の診断と治療が施せるようになることを目標とする。

B. 研究方法

診療ガイドライン作成に関して、内科系病変と眼病変のワーキンググループに分かれて研究をすすめる。

内科系病変ガイドライン作成ワーキンググループではガイドラインは一般医向けを想定して作成する。そのため CQ は経験ある専門医ではなく、医局員などから広く募集する。また診断に関する CQ も募集する（疑う症状、診断、治療適応など）。CQ 募集前に診断から治療へとつながるフローチャート案（アルゴリズム）を作成する。

眼病変ガイドライン作成ワーキンググループでは治療に関してカテゴリー分けし担当を

決め、CQ を作成する。アンサーに関してはその後検討していく。エビデンスレベルについてはすべて D か E のみ該当するため、デルファイ法を使用して最終的な推奨度を決定する。

本ガイドラインにおいては眼科以外の医師向けあるいは眼科医師向けに作成する。

CQ に関しては無治療の適応も明記していく。重症度分類に関しては永続的な視力障害にするか、（視力 0.1 以下にするか、あるいは視野を含めるか。）身体障害者認定基準に準ずるのかを検討する。

重症度と活動性を一本化し、重症度のみが難病判定に使われ患者の切り捨てが起り、IFX 治療が使えなくなることを防ぎ、また IFX 離脱基準についても検討し表記をめざす。

C. 研究結果および D. 考察

診断から主症状（眼病変、皮膚粘膜症状）副症状（関節炎、副睾丸炎）にいたるフローチャートを作成し各担当者を決定した。

班長

水木信久

眼病変：

後藤浩、南場研一、蕪城俊克、山根敬浩

眼病変以外総括：

石ヶ坪良明、岳野光洋

神経ペーチェット：

廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治

腸管ペーチェット：

井上詠、長堀正和、岳野光洋 (IBD と合同)

血管ペーチェット：

岳野光洋、桑名正隆、永渕裕子

皮膚粘膜症状：

中村晃一郎

関節炎、副睪丸炎：

斎藤和義

眼病変ワーキンググループではペーチェット病眼病変アルゴリズムを作成し、(図1)各担当者がクリニカルクエスチョンを作成し文献検索を開始した。

コルヒチン：毛塚剛司、慶野博

シクロスポリン：蕪城俊克、川島秀俊

プレドニン：南場研一、園田康平

生物製剤：水木信久、高瀬博

局所療法：北市伸義、大黒伸行

手術：後藤浩、酒井勉

また下記事項に関しても担当者を決定した。

活動性・重症度分類：蕪城俊克、南場研一

フローチャート作成：南場研一

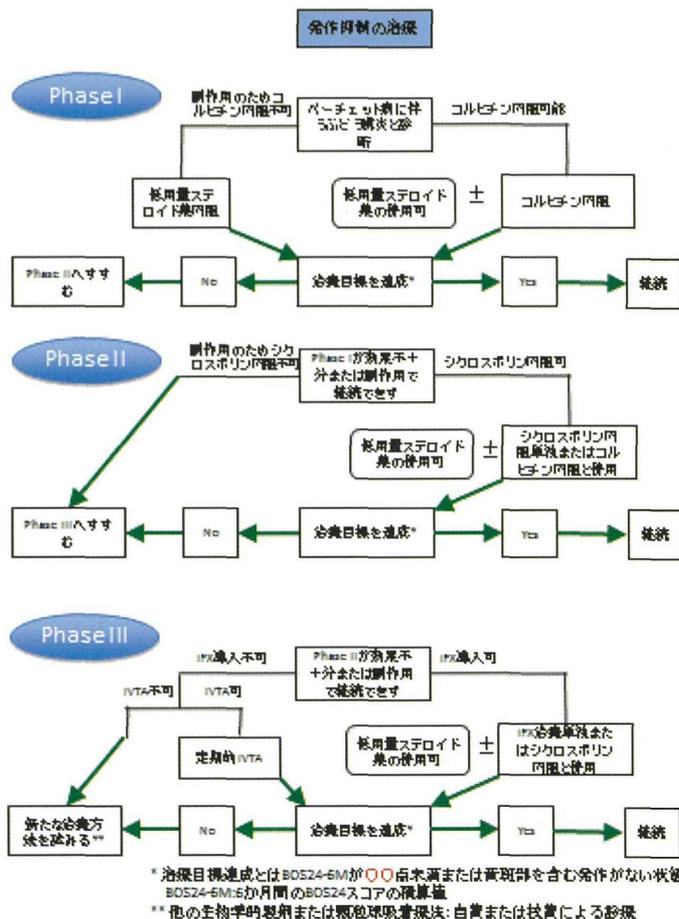
E. 結論

今後 Minds が推奨する Clinical Question (CQ)形式の BD 診療ガイドライン作成をすすめていく

F. 健康危険情報

特記事項なし。

図1 眼病変アルゴリズム案



IV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
Ishigatsubo Y, Takeno M	Overview	Ishigatsubo Y	Behçet's disease	Springer	Tokyo	2015	1-20
Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y	Vascular involvement of Behçet's disease	Ishigatsubo Y	Behçet's disease	Springer	Tokyo	2015	79-
Ishigatsubo Y, Takeno M	Perspective	Ishigatsubo Y	Behçet's disease	Springer	Tokyo	2015	151-
Hirohata S	Neurological and neuropsychological manifestations in Behçet's syndrome.	Emmi L, ed	Behçet's syndrome, Rare diseases of the immune system	Springer Verlag Italia	Milan	2014	83-96
石ヶ坪 良明	ベーチェット病 (内科)		今日の治療指針 2015 年版	医学書院	Tokyo	2015	
石ヶ坪 良明	ベーチェット病の概要と遺伝子異常		INTESTINE 腸	日本メディカルセンター	Tokyo	2014	
石ヶ坪 良明	ベーチェット病の血管炎	尾崎承一	血管炎の診断と治療-新分類 CHCC 2012 に沿って	医薬出版株式会社	Tokyo	2014	
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

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
Kaneko F, Bang D, Direskeneli RH, Ohno S, Ishigatsubo Y.	Immune Reactions in Behçet's Disease.	Genet Res Int.			2014
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	34(6)	851-856	2014
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.	in press		2015
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)	321-327	2015
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.	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	28	338-347	2014
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	58	120-130	2014
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	20	171-177	2014
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	121	1877-1884	2014
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-i, Yamagishi S-i, Ohno S, Ishida S.	Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde-derived advanced glycation end product formation.	J. Leukoc. Biol.	96 (12)	1077-1085	2014
Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Satoh Y, Kumagai Y, Narumiya S, Majima M.	Prostanoid induces pre-metastatic niche in regional lymph nodes mediated by chemokine system in dendritic cells.	J. Clin. Invest.	124 (11)	4882-4894	2014

Eshima K, Okabe M, Kajiura S, Noma H, Shinohara N, Iwabuchi K.	Significant involvement of NF- κ B-inducing kinase in proper differentiation of $\alpha\alpha$ and $\alpha\beta$ T cells.	Immunology	41 (2)	222-232	2014
Ubagai T, Nakano R, Kikuchi H, Ono Y.	Gene Expression Analysis of TREM 1 and GRK 2 in Polymorphonuclear Leukocytes as the Surrogate Biomarkers of Acute Bacterial Infections.	Int J Med. Sci.	11	215-221	2014
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
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	137	520-536	2014
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.	30(10)	1250.e 1-3	2014
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 Behçet's disease.	Mod. Rheumatol.	24(6)	961-965	2014
Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, Okinaga K, Matsuda J, Konno Y, Kawashima H, Numaga J, Fujino Y, Amano S.	Endogenous Uveitis Patients (2007-2009) in central Tokyo area and Comparison with Previous Studies (1963-2006).	Ocul Immunol Inflamm.	in press	2014 Aug 25:1-6 [e-pub ahead of print]	2014
菊地弘敏, 廣畑俊成	リウマチ性疾患における神経病変 ベーチェット病の神経病変	月刊リウマチ科	52(5)	473-477	2014
菊地弘敏, 廣畑俊成	Behçet 病の新しい診療ガイドライン 神経 Behçet 病の診療ガイドライン	炎症と免疫	22(5)	376-381	2014
菊地弘敏, 廣畑俊成	循環器における炎症性疾患一病態から診療へー10 血管ベーチェット病	臨床循環器 Circulation	4(4)	68-74	2014
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・免疫・アレルギー Behçet 病	内科	113(6)	1352-1354	2014
菊地弘敏, 廣畑俊成	肺血管炎の基礎と臨床 ベーチェット病の肺血管病変	呼吸器内科	25(4)	339-344	2014
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 ベーチェット病.	日本臨床(別冊)	27	597-601	2014
後藤 浩	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
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 Behçet 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
南場研一	ぶどう膜炎の分類と疫学. 特集「ぶどう膜炎: アレルギーが関与する眼疾患」	アレルギーの臨床	34	1139-1142	2014

水内一臣、南場研一	【眼科診療指針のパラダイムシフト】 ぶどう膜炎 ベーチェット病の薬物療法	眼科	56	225-229	2014
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)	1287-129	2014
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
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

V班会議プログラム

厚生労働科学研究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 第一回

班会議プログラム

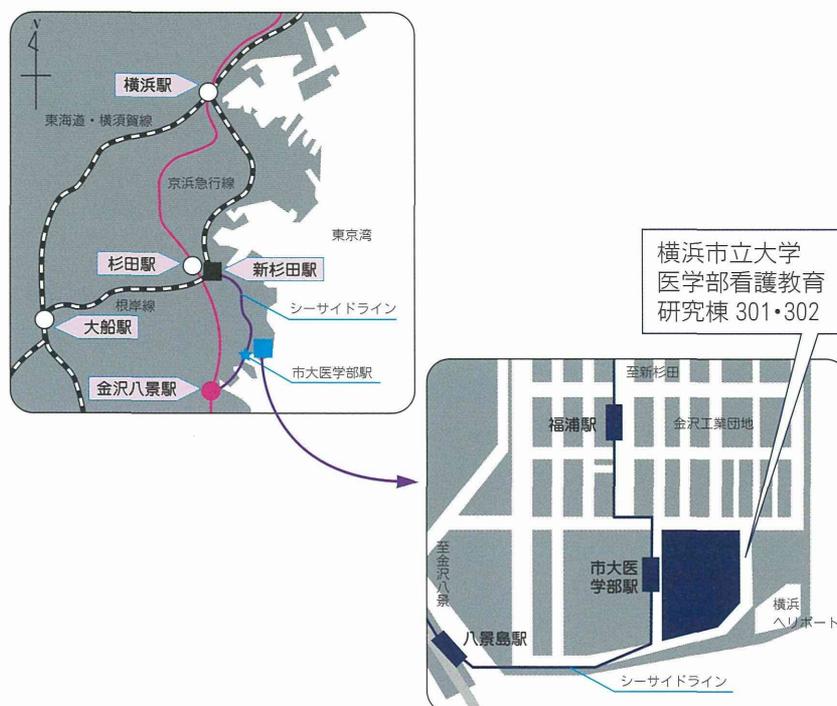
日 時：平成 26 年 7 月 18 日 (金)

10 時 30 分～ (開場 10 時)

会 場：横浜市立大学 医学部看護教育研究棟301・302

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

- JR「新杉田駅」、京浜急行「金沢八景駅」より
シーサイドライン「市大医学部駅」下車徒歩3分



班会議プログラム

10:00～10:30

ポスター掲示・閲覧

10:30～10:50

研究代表者開会の挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

10:50～11:30

臨床研究分科会（1）

座長 石ヶ坪 良明（横浜市大）

1. ベーチェット病における自然免疫の関与

研究分担者：○中村晃一郎（埼玉医科大学 皮膚科）

研究協力者：宮野恭平（埼玉医科大学 皮膚科）

金子史男（総合南東北病院 免疫アレルギー研究所）

2. 神経ベーチェット病の血清中の因子の検討

研究分担者：○廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

共同研究者：菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

3. ベーチェット病における制御性T細胞の解析

研究分担者：○桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

共同研究者：岡崎有佳（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

4. 慢性進行型神経ベーチェット病における脳幹部萎縮に及ぼす髄液中 IL-6 の検討

研究分担者：○菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

共同研究者：廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

5. 腸管ベーチェット病(BD)に対するTNF阻害療法の3年後までの有効性・安全性

研究分担者：○齋藤和義（産業医大 第一内科）

共同研究者：宮川一平、田中良哉（産業医大 第一内科）

11:30~12:10

臨床研究分科会 (2)

座長 後藤浩 (東京医大)

6. ベーチェット病網膜ぶどう膜炎における網膜血管炎の検討

研究分担者：○蕪城俊克 (東京大 眼科)

共同研究者：小野久子、田中理恵、高本光子、大友一義、小前恵子、冲永貴美子
(東京大 眼科)

松田順子、沼賀二郎 (東京都健康長寿医療センター 眼科)

藤野雄次郎 (JCHO 東京新宿メディカルセンター 眼科)

7. ベーチェット病網膜ぶどう膜炎におけるインフリキシマブ療法中止に向けたプロトコルの確立

研究分担者：○後藤浩 (東京医大 眼科)

共同研究者：馬詰朗比古 松田優作 毛塚剛司 (東京医大 眼科)

8. 新規患者の悪化要因、将来の臨床疫学像の予測

研究分担者：○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生)

共同研究者：稲葉裕 (順天堂大医学部 衛生学)、
石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)
岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)
中村晃一郎 (埼玉医科大学 皮膚科)
水木信久 (横浜市大 眼科)

9. 薬理動態解析に基づくインフリキシマブの適正使用指針の確立に向けて

研究分担者：石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

共同研究者：○岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)
桐野洋平 (横浜市大 病態免疫制御内科)
澁谷悦子、山根敬浩、水木信久 (横浜市大 眼科)

12:15~13:10

研究分担者および研究協力者打ち合わせ会 (昼食)

13:10~13:40

ポスター閲覧

13:50~15:00

基礎研究分科会

座長 水木信久 (横浜市大)

10. マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) の免疫病態解析による新規治療標的の探索

研究分担者：○岩淵和也 (北里大学医学部 免疫学)

共同研究者：佐藤雅、遠藤賀子 (北里大学医学部 免疫学)、

北市伸義 (北海道医療大学 個体差医療科学センター)

南場研一、石田晋 (北大大学院医学研究科 眼科学講座)、

上出利光 (北大遺伝子病制御研究所 分子免疫分野)

11. 眼炎症疾患における蛍光標識白血球を用いたイメージング

研究分担者：南場研一 (北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座)

共同研究者：○岩田大樹、水内一臣、宇野友絵、大野重昭

(北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座)

北市伸義 (北海道医療大学 個体差医療科学センター)

12. ベーチェット病における ERAP 1 の機能解析

研究分担者：石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

共同研究者：○桐野洋平、吉見竜介、上田敦久 (横浜市大 病態免疫制御内科学)、

河越龍方、水木信久 (横浜市大 眼科)

岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

13. 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

研究分担者：石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

共同研究者：○寒川整、桐野洋平、上田敦久 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

水木信久 (横浜市大 眼科)

岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

Kastner DL、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

14. ベーチェット病におけるリンパ球機能とメタゲノミクスの比較検討の試み

研究分担者：○鈴木登 (聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学)

研究協力者：清水潤 (聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学)

金子史男 (福島県立医大 皮膚科)

金子栄 (島根大医学部 皮膚科)

15. Immunochip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析によるベーチェット病感受性遺伝子の同定

研究分担者：水木信久（横浜市大 眼科）

共同研究者：○目黒明、山根敬浩、竹内正樹、澁谷悦子、木村育子（横浜市大 眼科）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

Kastner DL、Remmers E（Genetics and Genomics Section NIH/NIAM）

16. HLA 分子を標的としたベーチェット病の免疫学的解析

研究分担者：○山根敬浩（横浜市大 眼科）

共同研究者：目黒明、水木信久、澁谷悦子、木村育子（横浜市大 眼科）

太田正穂（信州大 法医学）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

15:00～15:30

総合討論

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

15:35

閉会の挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

15:45～

ベーチェット病患者勉強会

1. ベーチェット病における自然免疫の関与

○中村晃一郎（埼玉医科大学 皮膚科）

宮野恭平（埼玉医科大学 皮膚科）

金子史男（総合南東北病院 免疫アレルギー研究所）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病（B病）の発症や増悪に I-12・IL-23 による Th 1 細胞・Th 17 細胞由来の炎症性サイトカインの関与がある。B病の初発症状には、口腔内アフタ、外陰部潰瘍などがあり、これまで自然免疫の経路として、口腔内に常在する *St. Sanguinis* がアフタの誘導に関与することを報告してきた。B病の患者の口腔内細菌叢に *St. Sanguinis* が増加していることを報告してきた。*St. sanguinis* 由来のペプチドは、末梢血単核球の TNF- α 、IL-8 産生を増加すること、また一部の高濃度のペプチドで IL-8 産生を抑制することを明らかにした。

樹状細胞は、IL-23 を産生することによって Th 17 細胞を誘導する。皮膚や粘膜上皮には樹状細胞が存在し、HLA-DR 抗原を発現し、外来抗原を取り込んだ後に T 細胞に抗原提示を行う。同時に、樹状細胞の自然免疫系の関与も認められている。筆者らは toll 受容体シグナルが樹状細胞の IL-23 産生を増強することを報告した。さらにこの経路には *St. sanguinis* 由来のペプチドである LO 1、LO 2、UK などのペプチドが関与している可能性を報告してきた。

【今後の見込み】

本年度は樹状細胞を採取し、IL-23 や他の免疫調整サイトカインの産生に対する *St. Sanguinis* ペプチドの調整機序について検討を加えることを目的とする。さらにこの経路を抑制する機序について解析を進めたいと考えている。

2. 神経ベーチェット病の血清中の因子の検討

○廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

【これまでの研究経過・結果】

これまで集積した症例の疫学的後ろ向き解析により急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の診断のガイドラインを作成した。さらに2008年10月までの治療経過についての追加アンケートをもとに急性型神経ベーチェット病の急性期治療と発作予防のガイドライン案を策定した。さらに難治性である慢性進行型神経ベーチェットの治療ガイドラインについても策定を行なった。

【今後の見込み】

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。今後は急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の血清中の因子を解析し、診断や治療効果の判定に有用なマーカーがないか検討を重ねてゆく必要がある。

3. ベーチェット病における制御性 T 細胞の解析

○桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

岡崎有佳（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病の病態コントロールにヘルパー T 細胞 (Th) サブセットが関わることが知られている。従来から指摘されてきた Th 1 (IFN γ) だけでなく Th 17 (IL-17、IL-22) が活動期に罹患組織に集積し、非活動期には Th 22 (IL-22) が末梢血中で増加する。同様に自然免疫系の NK 細胞においても活動期に NK 1 (IFN γ 、IL-10)、非活動期に NK 2 (IL-5、IL-13) が末梢血中で増加していた。これらの結果から、ベーチェット病の炎症コントロールに Th 細胞を中心としたサイトカインネットワークのバランスが重要な役割を果たしていると考えられる。一方、免疫システムには過剰反応による組織傷害を防ぐためのブレーキ役として数々の免疫制御機構が存在し、その低下または欠如が自己免疫・炎症性疾患の発症要因のひとつとして注目されてきた。免疫抑制機能に特化した CD 4+T 細胞サブセットは制御性 T 細胞 (Treg) と呼ばれる多様な細胞集団である。その中でも、胸腺に由来し、マスター転写因子 FoxP 3 を発現する CD 4+CD 25 highTreg (nTreg) が末梢性トレランスの維持に不可欠である。最近我々は全身性エリテマトーデス (SLE) 活動期末梢血中に FoxP 3+T 細胞が増加していることを見出し、それらは主に IL-17 を産生する CD 4+FoxP 3+ROR γ t+CD 127+CD 49 d+細胞であった。これら Treg 亜分画は FoxP 3 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析から nTreg 由来であることが確認されたが、エフェクター活性を有する Th 17 様細胞に分化転換した"ex-Treg"と推測される。最近、ヒト FoxP 3+T 細胞の多様性や可塑性が示され、自己免疫・炎症病態における Th 17/Treg バランスの重要性が示されている。

【今後の見込み】

ベーチェットの病態コントロールにおける Treg 亜分画の役割を、特に IL-17 を産生する"ex-Treg"に注目して検討する予定である。

4. 慢性進行型神経ベーチェット病における脳幹部萎縮に及ぼす 髄液中 IL-6 の検討

○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）

【これまでの研究成果・結果】

これまで、急性型神経ベーチェット病と慢性型神経ベーチェット病の診療ガイドライン作成に参加してきた。また、慢性進行型神経ベーチェット病の診断補助検査として、脳 MRI 正中矢状断画像を用いた脳幹部面積の定量的解析を行い、その有用性を報告した。今回我々は、脳幹部萎縮が発症早期に急速に進行する原因について、脳幹部面積の定量的解析と髄液 IL-6 の関係を検討したので報告する。

【今後の見込み】

慢性進行型神経ベーチェット病の精神神経症状は多彩であり、また脳 MRI 所見も脳幹部萎縮は特徴的であるが、それだけで十分にすべての精神神経症状を説明することは困難である。今後は、さまざまな精神神経症状とその原因について明らかにしていく必要がある。

5. 腸管ベーチェット病(BD)に対する TNF 阻害療法の 3 年後までの有効性・安全性

○齋藤和義（産業医大 第一内科）

宮川一平、田中良哉（産業医大 第一内科）

【これまでの研究経過・結果】

腸管ベーチェット病（BD）は、BD の難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。最近、TNF 阻害療法薬アダリムマブ（ADA）が腸管 BD に対する治療として保険収載されたが、長期の有効性、安全性に関しては現在評価中である。我々は現在までに①既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、②副作用のため既存治療が使用・継続困難、③副腎皮質ステロイド薬(CS)減量に伴い再燃を繰り返す CS 依存例、これら腸管 BD 21 例に IC 取得後、インフリキシマブ（IFX）を導入しその有用性に関して検討してきた。今回 3 年経過した症例における有用性・安全性に関して評価した。平均 42.3 歳、男/女 5/16 例、HLA-B 51 陽性 5 例、10 例が再燃歴、6 例が腸管穿孔歴を有していた。全例 MTX 併用症例(平均 9.72 mg)であった。3 年継続率が 85.7%で 3 例が効果不良のため他の TNF 阻害剤に変更された。観察期間中に 8 例で軽微な有害事象を認めたが重篤な有害事象は認めなかった。1 年後の再検で内視鏡検査による潰瘍治癒効果は 76.2%で、3 年後の疾患活動性は、DAIBD：73.3→11.7 へ有意に改善し 56.3%が低疾患活動性（DAIBD<19）となった。一方、併用 CS 量は 14.2→1.3 mg へ減量し得た。1 年後に DAIBD 低疾患活動性達成する予後因子を検討したところ IFX 開始時の DAIBD スコア、腸管穿孔の有無が抽出された。

【今後の見込み】

腸管 BD に対する IFX 療法は安全性に配慮することで 3 年間にわたり高い継続率を發揮し、増量・短縮投与など投与法の工夫を行うことで高い治療効果を得られたが、3 例において効果不十分となりさらなる治療にも難渋している。一方、1 例において寛解達成後バイオフィリーとして 4 年にわたる寛解を維持している。斯様な予後に与える因子についてさらに検討を要する。また、ADA が保険収載されたが、皮下注製剤であり静注製剤である IFX との効果発現の差異、BD における MTX 非併用での抗 ADA 抗体の発現・効果減弱の有無に関しても検討する必要がある。

6. ベーチェット病網膜ぶどう膜炎における網膜血管炎の検討

○蕪城俊克(東京大 眼科)

小野久子、田中理恵、高本光子、大友一義、小前恵子、沖永貴美子 (東京大 眼科)

松田順子、沼賀二郎 (東京都健康長寿医療センター 眼科)

藤野雄次郎 (JCHO 東京新宿メディカルセンター 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

前回までに、ベーチェット病ぶどう膜炎(B病)の活動性を定量化する指標 Behcet's disease ocular attack score 24(BOS 24)を報告し、インフリキシマブ (IFX)治療により B 病の眼発作頻度のみならず眼発作 1 回あたりの重症度や後極部型の眼発作が少なくなること を報告した (kaburaki T, JJO 2014)。今後、BOS 24 スコアの有用性の検証を進めると共に、BOS 24 を用いた B 病ぶどう膜炎の重症度分類の提唱を考えている。具体的には、今後 BOS 24 と視力予後の間の相関性の検討 (後ろ向き研究) や IFX 導入前の BOS 24 と導入後の BOS 24 の相関性の検討 (後ろ向き研究) を行う予定である。

【今後の見込み】

今回、ベーチェット病を含む様々な原因の網膜ぶどう膜炎における網膜血管炎の頻度を、動脈炎と静脈炎に分けて検討した。対象は 2001-2012 年に東大眼科で診断病名が確定した網膜ぶどう膜炎のうち、眼底に活動性の炎症所見を有し眼底撮影および蛍光眼底造影を施行した 318 例。眼底写真と蛍光眼底造影像における、羊歯状リーク、動・静脈炎、動脈・静脈の白鞘化、動脈・静脈閉塞、無血管領域の有無を 2 名の医師で判定し、各所見の陽性率を感染性ぶどう膜炎(結核、梅毒、桐沢型、CMV 網膜炎、細菌性、真菌性、HTLV-1、トキソプラズマ、トキソカラ)、非感染性ぶどう膜炎(ベーチェット病、サルコイドーシス、フォークト・小柳・原田病、交感性眼炎、乾癬、HLA-B 27、SLE)に分けて比較した。

その結果、B 病(n=49)では、羊歯状リーク(100%)、静脈炎(96%)、静脈白鞘化(37%)が比較的高頻度であったが、静脈閉塞(12%)、動脈炎 (6%)、動脈白鞘化 (18%)、動脈閉塞(10%)の頻度は低かった。それに対し、感染群(n=52)では羊歯状リーク(62%)、静脈炎(71%)、静脈白鞘化(25%)、静脈閉塞(31%)、動脈炎(48%)、動脈白鞘化(39%)、動脈閉塞(29%)であった。また、非感染群(n=203)ではそれぞれ 58%、58%、11%、3.5%、6.6%、6.1%、4.0%、13%であった。B 病および非感染群に比べ、感染群では動脈所見(動脈炎、動脈白鞘化、動脈閉塞)が特に高の頻度であった(p<.0001)。今回の結果から、網膜の血管炎所見、特に動脈の血管炎や白鞘化・閉塞は B 病と感染性内眼炎の鑑別診断の際に有力な所見となり得ると考える。