

■ 治療その他（最近1年の状況）

薬物療法の有無	1.あり	2.なし	3.不明				
局所薬物療法	1.あり	2.なし	3.不明	全身薬物療法	1.あり	2.なし	3.不明
副腎皮質ステロイド薬	1.あり	2.なし	3.不明	プレドニゾン換算最大量	mg/日		
シクロスポリン	1.あり	2.なし	3.不明	インフリキシマブ	1.あり	2.なし	3.不明
アダリムマブ	1.あり	2.なし	3.不明	コルヒチン	1.あり	2.なし	3.不明
その他の薬剤	1.あり	2.なし	3.不明	薬剤名			
その他の治療法（手術など）	1.あり	2.なし	3.不明	治療法（	）		

■ 重症度分類に関する事項（直近6ヶ月で最も悪い状態）（該当する番号に○をつける）

活動状態	1.活動期	2.非活動期	3.固定期			
重症度	1.Stage I	2.Stage II	3.Stage III	4.Stage IV	5.Stage V	
I	眼症状以外の主症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみられるもの					
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの。Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの。					
III	網脈絡膜炎がみられるもの					
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの。活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型（腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病）である					
V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である。中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病である。					

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり		
開始時期	西暦	年	月
	離脱の見込み		1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	トイレ動作
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	歩行
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能	着替え
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	排尿コントロール
			<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：平成 年 月 日
	※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

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

現状のBDガイドラインの評価およびY-CURD レジストリーの解析によるベー
チェット病の臨床像の変遷と特殊型における国際比較

分担研究者 石ヶ坪良明¹⁾

分担協力者 桐野洋平、吉見竜介²⁾

1) 横浜市立大学客員教授

2) 横浜市立大学大学院医学研究科

研究要旨

近年、ベーチェット病の軽症化の報告が多いが、横浜市大および関連施設での590例の経時的解析からも完全型の著しい減少が認められた。その中で、難治性眼病変や、特殊型（腸管、神経、血管）ベーチェット病の予後は改善しているとは言えない。今回の経時的解析および国際比較からも、これまでの報告通り、ベーチェット病の臨床症状の頻度は、国際的に多少異なることが解析されたが、希少疾患であるがゆえに、今後も国際共同研究により、国際レベルのガイドラインの作成が必要である。

A. 研究目的

1. 現状のベーチェット病ガイドラインが臨床現場でどの程度利用されているのか調査する。
2. 横浜市大および横浜市大関連施設で経過観察中の患者のレジストリー（Y-CURD: Yokohama City University Rheumatic Disease）を利用して、年代別の臨床像の変化を比較検討することにより、①ベーチェット病の軽症化の実態を調査するとともに、②特殊病型の変遷について解析し、臨床上について国際診断基準（1990年,2014年）と比較検討する。

B. 研究方法

1. 1122施設を対象にして、往復はがきによる全国アンケート調査を施行し、その結

果を解析した。

2. Medicine に報告した横浜市大症例（412例）に、その後の178症例を追加した590例を対象にして、①1991年～1999年、②2000年～2007年、③2008年～2015年の年代別に分類して①～③の臨床像の変遷を解析し、国際診断基準（1990年,2014年）と比較検討した。

C. 研究結果

1. 1122施設に送付し、341施設からの回答があった（回収率30%）（表1）。診療ガイドラインを認知しているのは46.3%であった。情報源はHP（56%）が最も高く、役に立つという回答が多かった。
2. ①経時的に HLA-B51 の保有患者の低下傾向を認め、ベーチェット病の完全型の

頻度の低下傾向はさらに顕著であった(表2, 3)。

表1 アンケート回答結果 341/1122 (回収率 30.0%)

1. 診療ガイドライン、ステートメントを知っている。 158/341名 (46.3%)	回答科:			
2. そのガイドラインはどれですか(複数回答可)。	内科: 71			
①腸管型 ②血管型 ③神経型 ④眼病変	消化器系: 44			
85 (54%) 78 (49%) 92 (58%) 49 (31%) 304 (158名)	リウマチ系: 51			
3. 情報源はどこですか(複数回答可)。	神経内科系: 76			
①HP ②学会 ③雑誌 ④その他	血管系: 55			
89 (56%) 42 (27%) 45 (29%) 18 (11%) 194 (158名)	その他: 30			
4. 参照した上記ガイドライン、ステートメントはありますか。	未記入: 14			
ある ない 無回答				
111 (33%) 152 (45%) 78 (22%)				
5. 参照にしたのはどれですか。				
①腸管型 ②血管型 ③神経型 ④眼病変				
52 (48%) 40 (36%) 56 (51%) 22 (20%) 170 (111名)				
6. それは役に立ちましたか。				
①大変役に立つ ②役に立つ ③どちらでもない ④役に立たない ⑤全然役に立たない				
25 (21%) 83 (70%) 9 (2%) 2 (2%) 0 (0%)				

表2 565例のベーチェット病患者の特徴

特徴	全員(n=565)	男性(n=237)	女性(n=328)	p
発症年齢	36.8±12.2	35.4±12.3	37.8±12.1	0.02
観察期間	9.1±8.2	8.3±7.9	9.7±8.5	0.04
HLA-B51(%)	167/328(51)	78/149(52)	89/179(50)	NS
口腔潰瘍	562(99)	236(100)	324(99)	NS
陰部潰瘍	422(75)	144(61)	277(85)	<0.0001
眼病変	337(59)	166(70)	171(52)	<0.0001
皮膚病変	516(91)	213(90)	302(92)	NS
関節炎	305(54)	105(44)	199(61)	<0.0001
副鼻腔炎		15/295(5)		
腸管病変	73(13)	28(12)	45(14)	NS
神経病変	60(13)	35(15)	25(8)	0.006
血管病変	47(8)	26(11)	21(7)	NS

表3 年代別565例のベーチェット病患者の特徴

	2000 n=346	2000-2007 n=132	2008- n=87	p
診断から最終受診時の期間	18.9±11.4	6.4±4.2	4.7±2.3	<0.0001
発症年齢	37.0±11.8	34.9±12.8	38.9±12.7	<0.05*
男性(%)	142(41)	61(46)	34(39)	NS
HLA-B51(%)	115(54)	36(49)	16(39)	0.02
完全型(%)	136(39)	35(27)	16(18)	0.0002
口腔潰瘍(%)	344(99)	131(99)	86(99)	NS
陰部潰瘍(%)	270(78)	94(71)	57(67)	0.035
眼病変(%)	222(64)	70(53)	45(51)	0.022
皮膚病変(%)	318(92)	120(91)	77(89)	NS
関節炎(%)	184(53)	70(53)	50(58)	NS
腸管病変(%)	39(11)	19(14)	15(17)	NS
神経病変(%)	42(12)	14(11)	4(5)	NS
血管病変(%)	30(9)	13(10)	4(5)	NS

②87.5% (516/590例)の症例が国際診断基準(1990年)を満たしたが、満たさなかった12.5% (74例)の症例では腸管型が多く、口内炎以外の臨床症状は有意に低かった(表4)。厚労省の基準満足群とICBD基準満足群を比較すると、前者に、腸管型が多く、血管型が低い傾向を認めた。

表4 国際診断基準(1990年)満足群と非満足群の比較

	ISG満足群 (516例)	ISG非満足群 (74例)	p
発症年齢	37.0±12.2	41.1±13.6	0.002
腸管型(%)	(12.5)	(35.1)	<0.0001
神経型(%)	(9.6)	(16.2)	NS
血管型(%)	(7.3)	(13.5)	NS
眼病変(%)	(60.2)	(48.6)	0.03
陰部潰瘍(%)	(72.2)	(22.9)	<0.0001
皮膚(%)	(88.0)	(39.2)	<0.0001
特殊型(%)	(31.2)	(64.8)	<0.0001

D. 考察

現状のガイドラインに関しては、回収率30%のなかで、約半数から認知しているとの回答があった。希少疾患であるということを考慮しても、臨床現場でさらに応用されるために、今後、よりわかりやすいガイドラインが望まれる。

近年、ベーチェット病の軽症化についての報告は多いが、590例の年度別解析においても完全型の頻度の低下傾向は顕著であった。インフラの改善なども原因の一つとして挙げられているが、今後も疫学的背景を踏まえ原因の追究が必要である。なお、今回の解析結果についても、観察期間を補正したデータが必要であり、また、他の集団でのvalidationも必要であろう。特殊型のなかで、腸管型については、国際診断基準(1990年、2014年)に含まれないが、国際レベルでの特殊型のガイドライン作成時には、これらのガイドラインとの比較検討も必要とされる。

E. 結論

ベーチェット病は軽症化の傾向があるが、ガイドラインの周知を含め、より臨床現場で応用される、国際レベルでのガイドラインの作成が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

著書

○Ishigatsubo Y. Behçet's Disease: From Genetics to Therapies. Tokyo, Japan: Springer; 2015.

○石ヶ坪良明：ベーチェット病 今日の治療指針 医学書院2015, 821-823.

○石ヶ坪良明：ベーチェット病 今日の治療指針 医学書院2014,

総説・解説

○石ヶ坪良明：【リウマチ性疾患の診療ガイドライン・推奨・治療指針】ベーチェット病

リウマチ科 2015, 54巻3号, 296-303.

○石ヶ坪良明：病態・治療Q&A 特殊型ベーチェット病 血管型ベーチェット病についてお教えてください (Q&A) 臨床のあゆみ 2015, 99号, 15-16.

○石ヶ坪良明：新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類【ベーチェット病 (解説/特集)

リウマチ科 2015, 54巻1号, 67-72.

○石ヶ坪良明：【ベーチェット病の最近の知見】ベーチェット病の診断 (解説/特集)

リウマチ科 2015, 53巻6号, 548-553.

○石ヶ坪良明：【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第6章) 膠原病・免疫・アレルギー Behcet病 (解説/特集) 内科 2015, 115巻6号 1174-1176.

○石ヶ坪良明：【BIOLOGICSによる自己免疫疾患治療の新時代】ベーチェット病 (解説/特集) Mebio 2015, 32巻5号, 52-58.

○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 (解説/特集) Intestine 2014, 18巻6号 539-547.

○石ヶ坪良明：ベーチェット病の最近の話題と今後の展望 (解説) 日本医事新報 2014, 4682号23-30.

○石ヶ坪良明：【血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って】さまざまな血管を侵す血管炎 ベーチェット病の血管炎 (解説/特集) 医学のあゆみ 2013, 246巻1号 87-92.

○Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Motoya S, Nakamura S, Arora V, Robinson AM, Thakkar RB, Hibi T.: Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 ;13(5):940-8.

○Kaneko F, Bang D, Direskeneli RH, Ohno S, Ishigatsubo Y. Immune Reactions in Behçet's Disease. Genet Res Int. 2014:985689. doi: 10.1155/2014/985689. Epub 2014 Jun 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. 2014 ;24(6):961-5.

○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. 2015 34(2):321-7.

○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. 2014 34(6):851-6.

- Kirino Y,Zhou Q,Ishigatsubo Y,Mizuki N,Tugal-Tutkun I,Seyahi E,Özyazgan Y,Ugurlu S,Erer B,Abaci N,Ustek D,Meguro A,Ueda A,Takeno M,Inoko H,Ombrello MJ,Satorius CL,Maskeri B,Mullikin JC,Sun HW,Gutierrez-Cruz G,Kim Y,Wilson AF,Kastner DL,Gül A,Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease.: Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 14;110(20):8134-9.
- 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.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患克服研究事業）） 分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学 医学部 眼科学分野

研究要旨

ベーチェット病の眼症状に対する治療ガイドライン確立の一環として、外科的治療法についてエビデンスレベルならびに推奨度について検討した。

検索し得た範囲内ではエビデンスレベルの高い論文は極めて少ないものの、本邦ではベーチェット病は諸外国に比べ比較的症例数の多い疾患であるため、これまでの臨床経験も踏まえ、より実臨床に即したガイドラインとなるように検討中である。

A. 研究目的

当研究班（水木班）では、ベーチェット病の眼症状に対する至適治療法を確立し、ガイドラインを作成することを目的としている。我々はベーチェット病の眼症状の中でも眼合併症に対する外科的治療法に焦点を絞り、実施のタイミングや手術に際しての注意点を含め、実臨床に役に立つガイドラインの作成を目指している。

B. 研究方法

過去に報告されたベーチェット病の眼症状に対する治療、特に外科的介入による治療成績や予後の評価に関する論文をPubMedならびに医中誌等をもとに検索し、治療ガイドラインの一端を担うべく検討した。具体的には、①併発白内障に対する手術治療、②続発緑内障に対する手術治療、③網膜硝子体病変に対する手術治療などが挙げられるが、これらに関する文献検索からエビデンスレベルと推奨度について検討した。また、必ずしも論文には記載されていない、あるいは論文化されて

いない事項については、これまでの臨床経験を踏まえ、本研究班の班員とともに議論を重ねることによって、まずは雛形の作成に取り組んだ。

（倫理面への配慮に該当する事項なし）

C. 研究結果

併発白内障の治療については比較的多数例を対象とした論文もあり、今日では標準的術式となっている小切開白内障手術を滞りなく遂行し得た場合には、概ね良好な視機能の回復が得られることが明らかとなった。一方、続発緑内障や網膜硝子体病変に対する外科的治療については症例数に限りがあること、術式によって眼組織への侵襲にも差異がみられる可能性があること、手術施行時のベーチェット病自体の活動性の程度によっても治療成績が左右される可能性があることなどから、エビデンスレベルの高い報告はみられず、高い推奨度をもってガイドラインに反映させる作業は困難と思われる。一方、文献的背景や専門家による議論の積み重ねにより、手術

に踏み切るタイミングや周術期における眼炎症の管理方法等については、一定の推奨度をもってガイドラインを作成することが出来るものと考えられる。

D. 考察

以前からベーチェット病の眼症状、特に眼合併症に対する外科的治療の是非については多くの議論があった。併発白内障ひとつを取り上げても、大きな切開創から水晶体を囊内、あるいは囊外法によって摘出していた頃は、術後に激しい炎症を惹起する可能性が高かったこともあり、手術適応については極めて慎重に決められ、実施に踏み切れないことも少なくなかった。白内障手術と眼内レンズ挿入術が当たり前のように同時に行われるようになった1980年代後半以降も、ぶどう膜炎、特にベーチェット病にみられる併発白内障に対する眼内レンズ挿入術には懐疑的な見方も多かった。しかし、白内障手術における周辺器機の開発や手術手技そのものの進化、さらに眼内レンズの材質の改良が次々と進められ、ぶどう膜炎症例についても比較的安全に手術が実施されるようになっていった。それでもなお、ベーチェット病については慎重な対応が求められていたが、本邦では2007年からTNF阻害薬による治療が実施可能となり、より確実に眼炎症をコントロールしながらベーチェット病の眼合併症に対しても外科的治療を行えるようになってきたため、状況はかなり変化してきたと考えられる。

TNF阻害薬によるベーチェット病の治療が認可されてから10年目を迎えるが、その間、少しずつではあるが眼合併症に対する手術療法実施例が蓄積されつつあり、今後は良好な治療成績を示す報告も増えていく可能性がある。治療ガイドラインの作成にあたっては常に最新の情報を取り入れながら、実臨床に即

した内容に仕上げていく予定である。

E. 結論

ベーチェット病の眼症状、特に眼合併症に対する外科的治療法については、これらが積極的に行われるようになってからの期間が短いこともあり、現状ではエビデンスレベルの高い報告は少ないが、TNF阻害薬が臨床応用され10年が経過したことから、確実に成績は向上しつつあると考えられる。今後も最新の情報を反映させながら、ガイドラインの作成に取り組んでいく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 後藤 浩：ベーチェット病の眼病変 皮膚科・眼科の連携マニュアル目のまわりの病気とその治療：140-142.2015. (学研メディカル秀潤社)
- 2) 後藤 浩：ウイルス性ぶどう膜炎 医学大辞典 改訂第20版：179,2015. (南山堂)
- 3) 後藤 浩：小児ぶどう膜炎の特徴 小児眼科学：327-331,2015. (三輪書店)
- 4) 鈴木 潤, 後藤 浩：小児ぶどう膜炎の特徴 疾患 小児眼科学：332-339, 2015. (三輪書店)
- 5) Namba K,Goto H, Kaburaki T,et al.:A major review: Current aspectsof ocular Behçet's disease in Japan.Ocul Immunol Inflamm 23:1-23,2015.
- 6) 野田知子, 後藤 浩：変動する片眼の眼瞼下垂を呈したサルコイドーシスの一例 神経32：42-46, 2015.
- 7) 松島亮介,鈴木 潤,臼井嘉彦,坂井潤一,後藤 浩:水痘罹患後に再発性角膜ぶどう膜炎を呈した小児の1例 あたらしい眼科 32:725-728,2015.

2. 学会発表

- 1) 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 鈴木 潤, 後藤 浩 :
ベーチェット病に対するインフリキシマブ
の適正使用に関する検討. 2015年10月23
日. 第69回日本臨床眼科学会, 愛知.
- 2) Goto H: President's symposium - Ocular
Inflammation: Recent Advances in
diagnosis and emerging treatments-
current advances in diagnosis and
treatment of ocular Behçet disease. 13th
Congress of International Ocular
Inflammation Society, San Francisco,
September 25, 2015, California, U.S.A.
- 3) Goto H: Hot topics in sarcoidosis: New
insights into the pathogenesis of
sarcoidosis. 6th Asia Pacific Intraocular
Inflammation Study Group meeting/ the
International Granulomatous Uveitis and
Behçet's disease Workshops/ Philippine
Academy of Ophthalmology Annual
Conference, May 6, 2015. Cebu, the
Philippines.

G. 知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

厚生労働科学研究補助金
ベーチェット病の皮膚粘膜症状の診療ガイドライン作成にむけて

分担研究者 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）
黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）
金子史男（脳神経疾患研究所総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所）

研究要旨

ベーチェット病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）や結節性紅斑様皮疹などの皮膚症状、眼症状が出現し、またときに消化管、中枢神経、血管などに症状を呈する慢性炎症性疾患である。皮膚症状は初発症状として生じ、また経過中にも再発を繰り返す。口腔内潰瘍は疼痛を生じ、また飲水や食事摂取で支障を生じるなど日常生活上のQOLの維持に関係するため、長期的な期間にわたり症状の改善が求められる。皮膚症状に対する診療ガイドライン作成を目的として皮膚症状と治療に関して解析する。

A. 研究目的

Behcet（B）病は従来皮膚・粘膜・眼症状（不全型、完全型）と神経・血管・腸管症状（特殊型）に分類されて診断される。皮膚粘膜症状として、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、毛包炎様皮疹、結節性紅斑様皮疹、皮下の血栓性静脈炎（表在性血栓性静脈炎）などがある。皮膚粘膜症状、その治療に関して文献的に解析した。

B. 研究方法

再発性口腔内アフタ性潰瘍の頻度は95%以上と高く、皮膚粘膜症状は経過中ほとんどの症例で認められる。外陰部潰瘍の頻度は7～8割前後であり、近年外陰部潰瘍の頻度がやや減少傾向にある。皮膚症状の治療に関して文献的に考察した。また厚生労働省ベーチェット調査研究班疫学調査（2010年新規申

請データ968例）における皮膚症状の治療に関して疫学的に検討した。

C. 研究結果

口腔内潰瘍に関する治療でステロイド外用、ステロイド内服、粘膜保護薬、抗菌薬（ミノサイクリン）の内服の有効性が認められた。口腔内潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹に対するコルヒチンの有効性が認められた。厚生労働省ベーチェット調査研究班疫学調査（2010年新規申請データ968例）における皮膚症状の治療に関して疫学的に検討した。結節性紅斑様皮疹で陽性率は50.7%（491/968例）であり、コルヒチン投与47.5%（233/491例）、ステロイド内服40.9%（201/491例）であった。

D. 結論

B病における皮膚粘膜症状に対してステロイド外用、内服療法、コルヒチン療法が経過中に行われていることが示された。今後これらのデータをもとに治療のエビデンスを解析し診療ガイドライン作成をめざす予定である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura K, Miyano K, Tsuchida T, Meguro A, Mizuki N. Interleukin-17A gene polymorphism with the susceptibility of intestinal symptoms in patients with Behcet's disease. J Dermatol in press 2016

2. 学会発表

金子史男、富樫亜吏、野村絵理香、中村晃一郎。口腔内細菌アレルギー。Behcet病とその関連疾患。日本皮膚アレルギー学会 2015. Journal of Environmental Dermatology and cutaneous allergology. 9 (5) ; p472, 2015

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 新生登録状況：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

神経ベーチェット病は急性型と慢性進行型の2つに分類される。急性型は急性ないし亜急性に発症した髄膜脳炎の形をとり、髄液の細胞数が著明に上昇し、時にMRIのフレア画像で高信号域を認める。一方、慢性進行型では、認知症様の精神神経症状や失調性歩行が徐々に進行し、患者はついには廃人同様になってしまう。今回我々は、これまでに作成された神経ベーチェット病の診断のガイドライン（2013年12月）の改定を行うために、まずクリニカルクエスションの作成作業を行い、そのブラッシュアップを経て最終案を確定した。

A. 研究目的

神経ベーチェット病は急性型と慢性進行型の2つに分類される。急性型は急性ないし亜急性に発症した髄膜脳炎の形をとり、髄液の細胞数が著明に上昇し、時にMRIのフレア画像で高信号域を認める。一方、慢性進行型では、認知症様の精神神経症状や失調性歩行が徐々に進行し、患者はついには廃人同様になってしまう。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が示した。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の診断基準をみたま患者においては、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。

今回は、これまでに作成された神経ベーチェット病の診断のガイドラインの改定を行うために、まずクリニカルクエスションの作成作業を行った。

B. 研究方法

帝京大学医学部内科の菊地弘敏准教授と共同でクリニカルクエスション（CQ）の列举を行った上で整理し、第2回班会議でのグループディスカッションの上でブラッシュアップを行い、最終案を決定した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関してはこれまでに出版された文献的な検討が中心であるため倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

まず可能な限りのクリニカルクエスションのリストを作成した(表1、2)。このリストを第2回班会議において内科系の研究分担者に提示して、ブラッシュアップを行い、急性型神経ベーチェット病(表3)と慢性進行型神経ベーチェット病(表4)についてのクリニカルクエスションの最終案を決定した。

D. 考察

今回我々はANBとCPNBのガイドラインの改定のためのクリニカルクエスションを策定した。今後はこのクリニカルクエスション(CQ)最終案について、文献検索を行った上で、推奨文の作成にとりかかることになる。ただし、神経ベーチェット病についての文献は少ないこと、さらに慢性進行型神経ベーチェット病については海外の研究が極めて遅れていることから、海外の文献は期待することができにくい状況である。したがって、極めて重要な条項については、可能な限りこれまでに医師石ヶ坪班において作成された後ろ向きコホートのデータを利用したり、インフリキシマブの市販後調査などのデータを利用して行くことを検討する必要がある。

E. 結論

神経ベーチェット病のガイドライン改定作業のためにクリニカルクエスション(CQ)案を作成した。

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	2件
論文発表	

1. 廣畑俊成: 免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—膠原病および類縁疾患に伴う神経・筋障害 神経Behcet病. 日本臨床 73 (suppl.7): 673-679, 2015.
2. 廣畑俊成: II疾患編 2. 神経筋疾患 神経Behcet病. 「今日の診断指針 第7版」, 金澤一郎, 永井良三 総編集, 医学書院, 東京, p.683-685, 2015.

学会発表

1. 廣畑俊成, 菊地弘敏, 沢田哲治, 永瀨裕子, 桑名正隆, 岳野光洋, 石ヶ坪 良明: Long-term outcome of chronic progressive neuro-Behcet's disease. 第56回日本神経学会総会(新潟). O-50-3, 2015.5.23臨床神経学 55 (12): S241, 2015

2) 海外

口頭(ポスター)発表	0 (1) 件
原著論文による発表	1件
それ以外(レビュー等)の発表	2件

論文発表

1. 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, 349: 143-148, 2015
2. Hirohata S: Neurological Involvement. In: Ishigatsybo Y, ed. Behcet's Disease,

From Genetics to Therapies. Springer Japan. Tokyo. pp.101-116, 2015.

3. Hirohata S. Behcet's disease: Progress in recent years and unmet needs for the future. Nova Science, New York, 2015.

学会発表

1. 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. 23rd World Congress of Neurology, Santiago, No.1522, Nov 2, 2015

H. 知的財産権の出願、登録状況

特許取得

該当なし

実用新案登録

該当なし

その他

該当なし

表1. 急性型神経ベーチェットガイドライン改定のためのクリニカルクエスチョン (CQ) 案

1. MRI画像で急性型神経ベーチェット病と急性期脳梗塞、陈旧性脳梗塞の違いはないのか (急性型神経ベーチェットに特有の画像所見はないのか)。
2. 急性型神経ベーチェット病での発作の急性期の治療でインフリキシマブは有効か。
3. 急性型神経ベーチェット病での発作の急性期の治療でアクテムラは有効か。
4. 急性型神経ベーチェット病での発作の急性期の治療でステロイドパルスを行うべ

きか)。

5. 急性型神経ベーチェット病の発作予防のためにコルヒチンはどれくらいの期間継続すべきか。
6. 急性型神経ベーチェット病の発作予防にインフリキシマブは有効か。
7. 急性型神経ベーチェット病の発作予防にアクテムラは有効か。
8. 急性型神経ベーチェット病の急性期の治療と発作予防にエンドキサンやイムランは有効か。

表2. 慢性進行型神経ベーチェットガイドライン改定のためのクリニカルクエスチョン (CQ) 案

1. 慢性進行型神経ベーチェット病 (CPNBD) の高次脳機能 (認知機能・精神症状) の障害とMRI画像所見との関連 (海馬の萎縮度との相関はないのか)。
2. CPNBDの治療において脳脊髄液のIL-6はどの程度まで下げなくてはいけないのか。
3. CPNBDの治療において脳脊髄液のIL-6はどれくらいの頻度で検査を行うべきか。
4. CPNBDの治療においてレフルノミドは有効か。
5. CPNBDの治療においてインフリキシマブはいつから開始すべきか。
6. CPNBDの治療において他のTNF阻害薬 (インフリキシマブ以外) は有効か。
7. CPNBDの治療においてアクテムラは有効か。
8. CPNBDの治療目標をいかに設定するか (T2T)。

表3. 急性型神経ベーチェットガイドライン
改定のためのクリニカルクエスチョン
(CQ) 最終案

1. MRI画像で急性型神経ベーチェット病と急性期脳梗塞、陳旧性脳梗塞の違いはないのか（急性型神経ベーチェットに特有の画像所見はないのか）。
2. 急性型神経ベーチェット病での発作の急性期の治療でインフリキシマブは有効か。
3. 急性型神経ベーチェット病での発作の急性期の治療でステロイドパルス（ステロイド大量療法）を行うべきか。
4. 急性型神経ベーチェット病の発作予防のためにコルヒチンはどれくらいの期間継続すべきか。
5. 急性型神経ベーチェット病の発作予防にシクロホスファミドは有効でないか。
6. 急性型神経ベーチェット病の発作予防にインフリキシマブは有効か。

表4. 慢性進行型神経ベーチェットガイド
ライン改定のためのクリニカルクエス
チョン (CQ) 最終案

1. 慢性進行型神経ベーチェット病 (CPNBD) の高次脳機能（認知機能・精神症状）の障害とMRI画像所見との関連（海馬の萎縮度との相関はないのか）。
2. CPNBDの治療において脳脊髄液のIL-6はどの程度まで下げなくてはいけないのか。
3. CPNBDの治療において脳脊髄液のIL-6はどれくらいの頻度で検査を行うべきか。
4. CPNBDの治療においてレフルノミドは有効か。
5. CPNBDの治療においてインフリキシマブはいつから開始すべきか。
6. CPNBDの治療においてMTXはどこまで増量すべきか。

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
腸管型ベーチェット診療ガイドライン作成プロジェクト

研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授

研究要旨

ベーチェット病に関する調査研究（水木班）において特殊型ベーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がった。腸管型についてはこれまで難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班、渡辺班、鈴木班）が診断と治療に関するコンセンサス・ステートメントを作成してきた実績があり、両班が協力して腸管型ベーチェット病の診療ガイドラインを作成する。本プロジェクトは一般医家および一般消化器内科医を対象としたもので疾患に対する知識の普及と基本的な診療のガイドライン作成を目指す。

共同研究者

久松理一 杏林大学医学部第三内科学
井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター
小林清典 北里大学医学部新世紀医療開発センター
長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科
渡辺憲治 大阪市立総合医療センター消化器内科
谷田諭史 名古屋市立大学医学部消化器内科
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
新井勝大 国立成育医療センター 器官病態系内科部消化器科

岳野光洋 日本医科大学リウマチ膠原病科
上野文昭 大船中央病院
松本主之 岩手医大内科学消化器内科消化管分野
鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

A. 研究目的

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究では2007年（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抗TNF α 抗体製剤の承認など治療法に大きな変化があったことから、2012年に原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班（日比班）において治療の現状に沿うように抗TNF α 抗体製剤を標準治療に位置づけた改訂版を作成した^{3,4}。今回、ベーチェット病に関する調査研究班（水木班）において特殊型ベーチェット病に関する診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がり、腸管型については難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）との共同作業で作成することとなった。本プロジェクトは一般医家および一般消化器内科医を対象としたもので疾患に対する知識の普及と基本的な診療のガイドライン作成を目指すものである。

- 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) 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. 2014 Jan; 49 (1) :156-62.

- 4) 久松理一. 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 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究 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（研究代表者 日比紀文）分担研究報告書 平成26年2月

B. 研究方法

- 1) ベーチェット病の概要、病態、疫学、主症状、副症状、特殊型、および診断基準、重症度分類に関して簡潔にまとめを記載する
- 2) 眼症状は治療に限定してCQを作成するが、眼症状以外の主症状や副症状、特殊型の症状、所見に関しては、診断に関するCQも作成する
- 3) 希少疾患であるためシステマティックレビューは行わないが、CQに対してそれぞれ検索、解説する
- 4) フォーマルコンセンサスの形成は、基本的には、デルファイ（Delphi）法で行うが、各推奨文に対しパネリストが直接討論（round table discussion）も行う

C. 研究結果

腸管型ベーチェットに対する診療ガイドライン作成ワーキンググループを立ち上げ、同委員によるCQ作成に着手した。

D. 考察

本疾患に対する治療は抗TNF α 抗体製剤の承認など治療法は大きく変わりつつあり、実

臨床に適した診療ガイドライン作成が望まれている。一方でベーチェット病、特に特殊型は希少疾患であるため文献的なエビデンスは十分とは言えない。これらの状況を踏まえて水木班と鈴木班が共同で専門医によるコンセンサスをもとに診療ガイドラインを作成することは、一般医家および一般消化器内科医に腸管型ベーチェットに対する診断および治療の知識の普及につながり、最終的には患者への貢献となることが期待される。

E. 結論

水木班と鈴木班が共同で腸管型ベーチェット病診療ガイドラインの作成に着手した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本年度は調査開始年であるため研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他 特記すべきことなし

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

厚労省基準と国際基準の相違

研究分担者：岳野 光洋（日本医科大学アレルギー膠原病内科）
石ヶ坪良明（横浜市立大学）
共同研究者：出口 治子（国立横浜医療センターリウマチ科）
須田 昭子（横浜市大市民総合医療センターリウマチ膠原病センター）
桐野 洋平（横浜市立大学血液免疫制御内科学）

研究要旨

ベーチェット病は診断基準に基づき診断され、しばしば基準間で相違が生じる。本研究では厚労省診断基準で診断した症例のISG国際診断基準（1990）、ITR-ICBD国際基準（2014）の充足率を検討した。

対象は厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たす412例（男184、女228、 36.9 ± 11.9 才）。ISG基準（1990年、再発性口腔内アフタ＋皮膚症状、陰部潰瘍、眼病変、針反応のうち2つ以上）、ITR-ICBD基準（2014年、眼病変、陰部潰瘍、口腔内アフタ各2点、皮膚病変、神経症状、血管症状、針反応各1点、計4点以上）の充足率を検討した。

全症例のISG基準充足率90%で、非充足例は特殊型（27/111例＝24%、重複例12例含む）、腸管型（13/43例＝30%）、血管型（7/26例＝27%）、神経型（12/54例＝20%）で、特殊型以外（15/301例＝5%）より有意に多かった。一方、ITR-ICBD基準は99%で、非充足の6例はすべて神経型・血管型重複のない腸管型症例であった。

厚労省基準の腸管型は他の病型に比べ、二つの国際基準の非充足例が多い。腸管型では眼症状およびHLA-B*51の陽性率が低く、地域的には日本、韓国など東アジアで高頻度であり、他病型との遺伝素因の相違も示唆されている。特殊型としての病変が典型的であっても、全身的に厚労省基準の完全型または不全型の基準を満たさない場合はベーチェット病と診断すべきでない。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）の診断に有用な疾患特異的な検査法はなく、経過中に出現する症状の組み合わせに基づき診断されるため、どの診断基準をどう運用するかが問題になる。日本では特定疾患制度の時代から厚生労働省診断基準が使われ、臨床的にも高く評価されている。特定疾患から指定難病制度への移行にあたり、「腸管型患者には必ずしも不全型の条件をみたさない症例が多い」との意見が出され、特殊型の定義が議論になった。また、私たちの先行研究から厚労省基準と

厚生労働省診断基準が使われ、臨床的にも高く評価されている。特定疾患から指定難病制度への移行にあたり、「腸管型患者には必ずしも不全型の条件をみたさない症例が多い」との意見が出され、特殊型の定義が議論になった。また、私たちの先行研究から厚労省基準と