

パルス療法や通常量内服は推奨されないか、急激な減量が良くないか。

今後これらのクリニカルクエスションの妥当性を確認しながら、これらに対する回答とその根拠を提示していく。

D. E. 考察と結論

我々が提起した治療のアルゴリズムならびにクリニカルクエスションを基に治療指針を作成することができると考えられた。今後協議を重ね、その完成を目指す。

また我々は非感染性ぶどう膜炎に対するTNF阻害薬使用指針および安全対策マニュアルについても作成中であり、このマニュアルも本疾患の治療を行う上での一助になると考えられる。

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	2件

1. 論文発表

著書・総説

1. 岩田大樹、南場研一. 眼疾患と炎症 ベーチェット病の病態. 別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患.4: 99-104, 2015
2. 岩田大樹、南場研一. ベーチェット病の眼病変. 特集 ベーチェット病の最近の知見. リウマチ科.53: 554-558, 2015

学会発表

1. 北市伸義、ゴロエバ レジーナ、レニコフ アントン、アレクペロワ ゼンフィー

ラ、デニソフ レフ、堀江幸弘、南場研一、石田 晋、大野重昭. ロシアにおけるベーチェット病臨床像の検討（2015年7月10-12日、大阪）

2) 海外

口頭発表	7件
原著論文による発表	3件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

論文発表

1. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Mizuki N, Ota M, Inoko H, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N. HLA-B*51 carrier is susceptible to ocular symptoms of Behçet's disease and its association becomes stronger towards east along Silk Road - a literature survey. *Ocul Immunol Inflamm.* in press
2. 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.* 2015; 34: 321-327
3. Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, Fujino Y, Meguro A, Sakamoto S, Shibuya E, Yokoi K, Ohno S. A major review: current aspects of ocular Behçet's disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23: S1-S23

学会発表

1. Namba K. Choroidal circulation. Symposium: Imaging in Behçet's disease. Uveitis Workshop 2015 / Asia-Pacific

- Intraocular Inflammation Study Group Meeting. Cebu, Philippines; 2015/5/15
- 2 . Namba K. Treatment of Behçet's disease: Current approach and evolving treatments. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) 2015: Guangzhou, China; 2015/4/3
- 3 . Namba K. Vitreoretinal surgery in uveitis. Retina Symposium. Taiwan Academy of Ophthalmology 2015 Spring Scientific Congress: Taipei, Taiwan; 2015/3/22
- 4 . Namba K. Biologics for uveitis associated with Behçet's disease in Japan. Retina Symposium. Taiwan Academy of Ophthalmology 2015 Spring Scientific Congress: Taipei, Taiwan; 2015/3/22
- 5 . Namba K. How to diagnose uveitis in Japan. New era for uveitis management. Taiwan Academy of Ophthalmology 2015 Spring Scientific Congress Evening Seminar: Taipei, Taiwan; 2015/3/21
- 6 . Namba K. The appearance of antibodies to infliximab in the course of infliximab administration in Behçet's disease. 2015 Meeting with Hokkaido University: Taipei, Taiwan; 2015/1/31
- 7 . Kitaichi N, Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Namba K, Ohno S, Ishida S. Changes of frequencies and clinical features of uveitis in Japan. Uveitis Workshop 2015: Cebu, Philippines; 2015/5/15-17

その他
なし

- H. 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

厚生労働省科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究
ベーチェット病診療ガイドラインの作成にあたって（眼病変を中心に）

研究分担者 澁谷悦子 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
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
研究協力者 山根敬浩 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
共同研究者 河越龍方 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

研究要旨

本研究班では、ベーチェット病（BD）の各症状、診療科でばらつきのない統一した疾患概念の確立、本邦での疫学統計、臨床実態調査などを行い、それに基づいた「BD診療ガイドライン」の作成が主要な目的と考えている。診療ガイドラインに関しては、班員全体でのディスカッションと、眼病変、および内科病変（特殊型、皮膚粘膜病変）のワーキンググループ（WG）での討議を行い、作成を進めている。班員および、通常BDの研究、診療に携わっている各科の専門家医師の意見や新規知見、経験、研究結果を積極的にとり入れ、一般の診療医にも分かりやすく実際の臨床現場で適切に活用できる、実用性の高い診療ガイドラインの完成を目指している。

A. 研究目的

臨床現場において、どの診療科の医師でも理解のできる実用性の高いBD診療ガイドラインを完成させ、そのガイドラインを基に、すべてのBD患者が、共通の基準のもとにスタンダードな診療が適切に行われるようになることを目指す。

B. 研究方法

Mindの診療ガイドライン作成の手引きを参考にClinical Question（CQ）形式の診療ガイドラインを作成する。班長を中心に、大まかなベーチェット病（BD）診療ガイドラインの作成方法や、概要、方向性などを掲示し、

それに対し、各班員の意見をもとにガイドライン作成の手順を完成させた。（診療ガイドラインは表1のような目次を考案している。）それをもとに、昨年度立ち上げた眼病変と内科病変（特殊型および皮膚粘膜病変）WG内でCQのリストアップと担当医師を取り決め、ガイドラインの作成を進めている。眼病変WGの各項目の担当医師は下記（表2）の通りである。

表1. ベーチェット病診療ガイドライン
目次 (案)

ベーチェット病診療ガイドライン 目次(案)	
A. はじめに	
概要	
病態 (TNF, IL6....)	
疫学	
B. ベーチェット病についての(医師向け)Q&A	
主症状	
眼症状	
皮膚粘膜症状(口腔内アフタ、外陰部潰瘍)	
副症状	関節炎
	副睾丸炎
	消化器病変(腸管ベーチェット)
	血管病変(血管ベーチェット)
	中枢神経病変(神経ベーチェット)
C. まとめ	
D. 資料	
1. 診断、治療のフローチャート	
2. 画像 etc	

表2. 眼病変WG内のCQ担当

〈Clinical Question〉	
・ 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、岩田大樹、園田康平
・ 生物製剤	：水木信久、高瀬博、澁谷悦子
・ 局所療法	：北市伸義、大黒伸行
・ 手術	：後藤浩、酒井勉
・ 発作時治療	：竹内大、岡田アナベル あやめ、鴨居功樹

C. 研究結果

- 2015年12月の班会議での眼病変WGでは、
- ・ 低疾患活動性の定義をする（軽い虹彩炎など注記する、できればBOS24で定義すること
 - ・ 各CQにおいて書式をそろえる
 - ・ 臓器ごとにCQを作り、最後に整合性を考える（例えばコルヒチンは各科で相違が生じるかもしれないが、各科でまずCQを作る）
 - ・ インフリキシマブに関して、BDに限らな

い一般的なCQも載せる。

- ・ 他の生物製剤使用指針も参照するなどの方針が決められた。

また、各担当で挙げたCQに対してWG内で検討した。我々の担当部分である生物製剤については、協議の結果、

- ①モニタリング、副作用
- ②効果減弱（二次無効）
- ③投与時反応
- ④併用薬
- ⑤妊婦への投与

の大きく5項目を挙げ、項目毎にCQをリストアップした（表3）。

表3. インフリキシマブ治療に関するCQ

〈モニタリング、副作用〉
1. 投与中の全身モニタリングはどうするか
2. 投与予定日前に発熱、風邪などの場合はどうするか
3. どのような有害事象が出た時に投与を中止するか
〈効果減弱〉
1. 無効もしくは効果不十分な症例ではどのように対応するか
2. 無効例はどのように評価するか
3. 効果が減弱してきたらどうするか
〈投与時反応〉
1. 投与時反応が出た時にはどのように対応するか
2. 投与時反応が出たとき、次回投与はどのようにするか
〈併用薬〉
1. 導入時の併用薬はどのようにするか。
2. コルヒチン、シクロスポリン、低用量ステロイドの扱いについて
〈妊婦〉
妊婦へのインフリキシマブ投与や、投与中に妊娠した場合の投与方法について

D. E. 考察、結論

今後は、眼病変WGと内科病変WGで掲げられたCQ毎に推奨文を作成し、直接討論後、デルファイ（Delphi）法で、推奨の強さ、同意度を決定していく。BDの場合はエビデンスレベルの高い論文や報告が少ないため、システマティックレビューが困難なことが、ガイドライン作成の大きな障害になると思われるが、逆にシステマティックレビューを行わず、BDの診療に経験豊富な医師が意見を持ち寄り、経験や知識、研究成果を寄り合わせることで、最新の知見や実臨床に即した解説が得られると考える。一般診療医にも分かりやすく実用性の高いガイドラインの完成を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, Fujino Y, Meguro A, Sakamoto S, Shibuya E, Yokoi K, Ohno S: A major review: current aspects of ocular Behcet's disease in Japan. *Ocular Immunol Inflamm* : 1-23, 2015.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（英文）

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.	Behçet's Disease		From Genetics to Therapies	Springer	Tokyo, Japan	2015	
Hirohata S.	Progress in recent years and unmet needs for the future.	Hirohata S.	Behcet's disease	Nova Science	New York	2015	1-199
Hirohata S.	Neurological Involvement.	Ishigatsubo Y, ed.	Behçet's Disease, From Genetics to Therapies.	Springer Japan	Tokyo	2015	101-116
Ishigatsubo Y and 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	79-100
Ishigatsubo Y and Takeno M	Perspective	Ishigatsubo Y	Behçet's disease	Springer	Tokyo	2015	151-72
Kikuchi H, Hirohata S	Intestinal involvement	Hirohata S	Behcet's disease	NOVA	New York	2015	117-132
Kikuchi H, Hirohata S	Vascular involvement	Hirohata S	Behcet's disease	NOVA	New York	2015	153-170
Kaburaki T.	Ocular Involvement.	Ishigatsubo Y	Behçet's Disease -From Genetics to Therapies-	Springer Japan.	Tokyo	2015	55-78
Kaburaki T.	Eye Involvement.	Hirohata S	Behçet's Disease: Progress in recent years and unmet needs for the future.	Nova Science	New York, USA	2015	89-104

書籍（和文）

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	ベーチェット病		今日の治療指針	医学書院	日本	2015	821-823
後藤 浩	ベーチェット病の眼病変	外園千恵, 加藤則人	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	学研メディカル秀潤社	東京	2015	140- 142
後藤 浩	ウィルス性ぶどう膜炎		医学大辞典 改訂第20版	南山堂	東京	2015	179
後藤 浩	小児ぶどう膜炎の特徴	東範行	小児眼科学	三輪書店	東京	2015	327- 331
鈴木 潤, 後藤 浩	小児ぶどう膜炎の特徴疾患	東範行	小児眼科学	三輪書店	東京	2015	332- 339
廣畑 俊成	Ⅱ疾患編 2. 神経筋疾患 神経Behcet病	金澤一郎, 永井良三	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	683-685
岳野光洋	ベーチェット病	岡庭豊	イヤートピックス 2015-2016	メディックメディア	東京	2015	236-7
岳野光洋	ベーチェット病	松本功 他	リウマチ・膠原病診療ハイグレード。分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病ストラテジー	文光堂	東京	2015	390-9
岳野光洋	ベーチェット病	山本一彦	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2016	400-8
蕪城俊克	ぶどう膜炎、発症が突然なので対応に四苦八苦	松本俊, 吉川啓司	眼科開業医のための診療・連携ポイント30	診断と治療社	東京	2015	104-9

雑誌（英文）

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	13(5)	940-948	2015
Nakamura K, Miyano K, Tsuchida T, Meguro A, Mizuki N.	Interleukin-17A gene polymorphism with the susceptibility of intestinal symptoms in patients with Behçet's disease	Journal of Dermatology		In press	2016
Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y.	Adalimumab in the management of Behçet's disease	Ther Clin Risk Manag.	11	611-9	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)	321-7	2015
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.	349	143-8.	2015
Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Tansho-Nagakawa S, Nakano R, Nakano A, Kikuchi H, Ubagai T, Ono Y.	Acinetobacter baumannii escape from neutrophil extracellular traps (NETs).	Journal of infection and chemotherapy	21	43-49	2015
Nakano R, Nakano A, Ishii Y, Ubagai T, Kikuchi-Ueda T, Kikuchi H, Tansho-Nagakawa S, Kamoshida G, Mu X, Ono Y.	Rapid detection of the Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) gene by loop-mediated isothermal amplification (LAMP).	Journal of infection and chemotherapy	21	202-206	2014
Arinuma Y, Kikuchi H, Wada T, Nagai T, Tanaka S, Oba H, Hirohata S.	Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/ neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus.	Lupus science & medicine	1	e000050	2014
Namba K, Goto H, Kaburaki T, et al.	A major review: Current aspects of ocular Behçet's disease in Japan.	Ocul Immunol Inflamm	23	1-23	2015
Kongkaew S, Yotmanee P, Rungrotmongkol T, Kaiyawet N, Meeprasert A, Kaburaki T, Noguchi H, Takeuchi F, Kungwan N, Hannongbua S.	Molecular Dynamics Simulation Reveals the Selective Binding of Human Leukocyte Antigen Alleles Associated with Behçet's Disease.	PLoS One.	Se p 2;10(9)	e0135575	2015
Tanaka R, Murata H, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Yoshida A, Kawashima H, Nakahara H, Fujino Y, Kaburaki T.	Behçet's disease ocular attack score 24 and visual outcome in patients with Behçet's disease.	Br J Ophthalmol.	9	bjophthalmol-2015-307362	2015

雑誌（和文）

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	月刊リウマチ科	54(3)	296-303	2015
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ください (Q&A)	臨床のあゆみ	99	15-16	2015
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)	月刊リウマチ科	54(1)	67-72	2015
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)	月刊リウマチ科	53(6)	548-553	2015
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	115(6)	1174-1176	2015
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	32(5)	52-58	2015
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
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
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
久松理一, 長沼 誠, 金井隆典	特集/ベーチェット病の最近の知見 テーマ: ベーチェット病の腸管病変	月刊リウマチ科	53(6)	565-570	2015
久松理一	生物学的製剤が拓くIBD診療の新時代 腸管ベーチェット病に対する抗TNF α 抗体治療	Mebio	32(8)	71-77	2015
日比紀文, 久松理一, 小林 拓, 中野 雅, 井上 詠	腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の診断法や治療法は確立 したか?	分子消化器病	vol.12 no.1	43-48	2015
岳野光洋, 桑名正隆	【細菌性髄膜炎の臨床と最新の治療】 膠原病・膠原病類縁疾患.	Clinical Neuroscience	33(11)	1270-1	2015
岳野光洋, 桑名正隆	ベーチェット病の血管病変	呼吸と循環	63(11)	1081-6	2015
岳野光洋	ベーチェット病	免疫症候群 (第 2版) 日本臨床	別冊	625-630	2015
菊地弘敏	ベーチェット病の最近の知見 ベーチェット病の神経病変	月刊リウマチ科	53	571-577	2015
菊地弘敏	自己炎症疾患としての神経ベーチェット病の病態	月刊リウマチ科	54	662	2015
黒沢美智子	日本におけるベーチェット病の臨床疫学像.	月刊リウマチ科	53	537-542	2015
岩田大樹, 南場研一	眼疾患と炎症 ベーチェット病の病態	別冊BIO Clinica 慢性炎 症と疾患	4	99-104	2015
岩田大樹, 南場研一	ベーチェット病の眼病変. 特集 ベーチェット病の最近の知見	月刊リウマチ科	53	554-558	2015
蕪城 俊克	ぶどう膜炎と類縁疾患 ベーチェット病	眼科	57(6)	867-873	2015
蕪城 俊克	【膠原病】 実地医家の日常診療のレベルアップのポイントを 身につける 膠原病におけるぶどう膜炎の診療の実際.	Medical Practice	32(7)	1143-1146	2015
水木信久	ベーチェット病における網膜ぶどう膜炎の治療	医学のあゆみ	99	7-9	2015

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27年度 第一回

班会議プログラム

日時：平成27年8月7日（金）

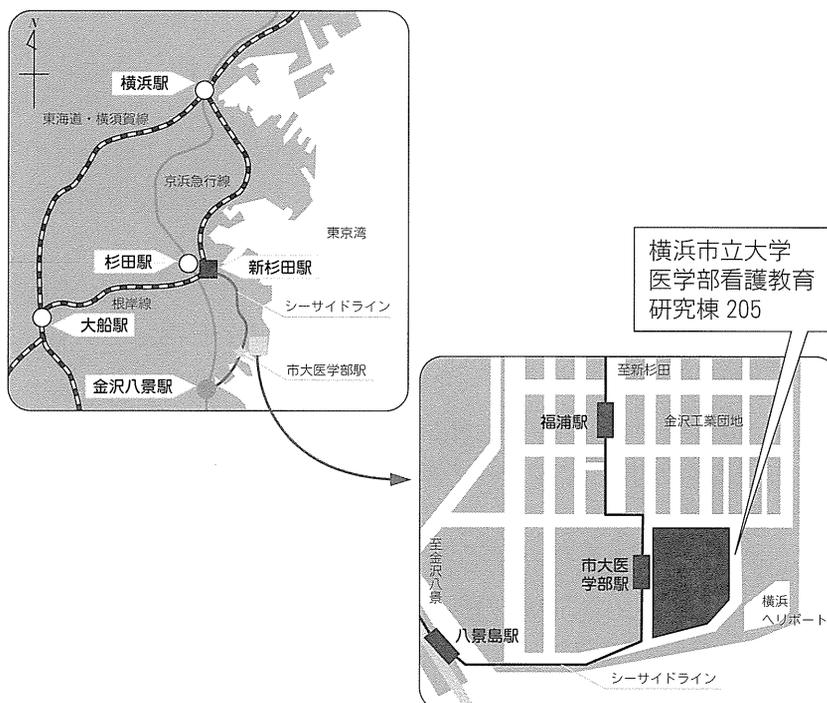
10時30分～（会場10時）

会場：横浜市立大学 医学部看護教育研究等205

〒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

10:30～10:40

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

10:40～11:36

研究分科会（1）

座長 石ヶ坪 良明（横浜市大）

1. 腸管ベーチェット病 (BD) に対するTNF阻害療法の適応に関する検討

（長期有効性・安全性を考慮した使用ガイドラインのために）

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）

2. 慢性進行型神経ベーチェット病の診断と治療評価方法の研究

研究分担者：○菊地弘敏（帝京大 内科）

共同研究者：廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

3. 新しいベーチェット病データベース利用に向けて

研究分担者：○黒沢美智子（順天堂大 衛生）

共同研究者：水木信久（横浜市大 眼科）

石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

中村晃一郎（埼玉医科大 皮膚科）

4. 高安動脈炎の合併が示唆される全経過37年のベーチェット病の一部検例

研究分担者：齋藤和義（産業医大 第一内科）

共同研究者：○佐藤奈帆子

（北九州総合病院病理診断科/産業医科大学第2病理学講座）

入江康司（北九州総合病院病理診断科）

5. ベーチェット病の皮膚粘膜症状の治療

研究分担者：○中村晃一郎（埼玉医科大 皮膚科）

共同研究者：宮野恭平（埼玉医科大 皮膚科）

金子史男（総合南東北病院 免疫アレルギー研究所）

6. 腸管型ベーチェット病の診断の現状

研究分担者：○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

共同研究者：出口治子（国立横浜医療センター リウマチ膠原病科）

須田昭子、大野滋

（横浜市大学市民総合医療センター リウマチ膠原病センター）

上田敦久、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

7. 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメントの現状と課題

研究分担者：○井上詠（慶應義塾大、予防医療センター）

共同研究者：長堀正和（東京医科歯科大、消化器内科）

久松理一（杏林大、第三内科）

松本主之（岩手医科大、内科）

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院、内科）

岩田大樹、水内一臣、大野重昭、石田晋（北海道大 眼科）

北市伸義（北海道医療大 眼科）

11:36~12:32

研究分科会（2）

座長 水木信久（横浜市大）

8. ベーチェット病ぶどう膜炎における視力予後とBOS24の相関性

研究分担者：○蕪城俊克（東京大 眼科）

共同研究者：田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子（東京大 眼科）

冲永貴美子（さいたま赤十字 眼科）

藤野雄次郎（JCHO東京新宿メディカルセンター 眼科）

9. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の減量に向けた取り組み

研究分担者：後藤浩（東京医大 眼科）

共同研究者：○毛塚剛司、馬詰朗比古（東京医大 眼科）

10. 中央アジア現地調査に基づくベーチェット病国際疫学データの収集と解析

研究分担者：南場研一（北海道大 眼科）

共同研究者：○北市伸義、堀江幸弘（北海道医療大 眼科）

大野重昭、岩田大樹、水内一臣、石田晋（北海道大 眼科）

11. ベーチェット病インフリキシマブ治療におけるトラフ値および抗インフリキシマブ抗体測定の有用性の検討

研究分担者：南場研一（北海道大 眼科学）

○岩田大樹、水内一臣、大野重昭、石田晋（北海道大学 眼科）

北市伸義（北海道医療大学 眼科）

12. 特殊型ベーチェット病のガイドライン（ステートメント）の検証

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：上田敦久、桐野洋平、吉見竜介、浜真麻、峯岸薫
（横浜市大 病態免疫制御内科学）

岳野光洋、桑名正隆（日本医大 アレルギー膠原病内科学）

廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

菊池弘敏（帝京大 内科）

井上詠（慶應義塾大 予防医学センター）

斎藤和義（産業医大 第1内科学）

長堀正和（東京医科歯科大 消化器内科）

山根敬浩、水木信久（横浜市大 眼科）

13. 神経ベーチェット病の診療のガイドラインの update

研究分担者：○廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

共同研究者：浅子来美、菊池弘敏（帝京大 内科）

14. クリニカルクエッション形式の診療ガイドライン作成に向けて

研究分担者：水木信久（横浜市大 眼科）

共同研究者：○山根敬浩（横浜市大 眼科）

岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

12:32~12:45

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

12:45

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

12:50~13:50

研究分担者および研究協力者打ち合わせ会（昼食）

13:50~

ベーチェット病患者勉強会

13:50~15:50

ガイドライン作成グループディスカッション

眼病変 研究分担者：水木信久

研究分担者：山根敬浩

内科系 研究分担者：岳野光洋

研究分担者：石ヶ坪良明

1. 腸管ベーチェット病(BD)に対するTNF阻害療法の適応に関する検討 (長期有効性・安全性を考慮した使用ガイドラインのために)

○齋藤和義、宮川一平、田中良哉 (産業医大 第一内科)

【これまでの研究成果・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、抗TNF阻害療薬アダリムマブ (ADA) が腸管BDに対する治療として保険収載されたが、どのような初期治療あるいは併用療法を行い導入するかに関しては十分検討されていない。我々は、同薬剤が市販される以前より抗TNF製剤を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依存例を中心に導入してその有用性を評価してきた。今回、ADA市販後の導入を含む28例におけるアウトカムからTNF阻害療法の導入に関する検討した。平均44.2歳、男/女7/21例、HLA-B51陽性8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9.48 mg)であった。投与後3年を経過した3年継続率が84.1%で5例が効果不良のため他のTNF阻害剤に変更された。全例、関節リウマチに導入する場合と同様にB型肝炎、結核のスクリーニングを施行し、ニューモシスチス肺炎、肺炎球菌ワクチンに関しては1次予防を当科策定の基準該当者に施行した。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ず、有害事象中止はなかった。1年後の再検で内視鏡検査による潰瘍治癒効果は74.2%で、併用CS量は13.1→1.1mgへ減量し得た。1年後におけるDisease activity index of BDにおける低疾患活動性達成する予後因子を検討したところ抗TNF製剤開始時のDAIBDスコア、腸管穿孔の有無が抽出された。発症時にステロイドを十分に投与できなかった症例で疾患制御が不十分である可能性が示唆された。以上から、腸管ベーチェットの初期治療は可能な限りステロイドを含めた治療を施行して生物学的製剤を併用する必要性が示唆された。また、免疫抑制剤併用の有用性に関しては、当科症例のほとんどにおいて抗TNF製剤導入時にメトトレキサートが併用されており単剤使用での有効性との比較はできないが、抗ADA抗体の産生は、国内臨床試験において、5.0%で認められており、関節リウマチにおける44.0%に比して頻度は低いが(メトトレキサート併用下では19.3%)、腸管ベーチェットでもメトトレキサートなどの併用がより高い有効性をもたらす可能性がある。

【今後の見込み】

種々の治療に対して治療抵抗性の活動性腸管BDに対して抗TNF製剤が顕著な効果をもた

らした。naive症例に対してどの時期から投与するべきかに関してそのエビデンスは無いが、腸管穿孔をきたしてしまうと不可逆的な生活の質の低下が残る可能性があり、斯様な症例では再発時の生物学的製剤の有用性も限定的となる。既に関節リウマチでは、naive症例に対してもメトトレキサートと同時に生物学的製剤を使用することが認められているが、初回治療のありかたとその予後に関するさらなる検討が必要であると考えられる。

2. 慢性進行型神経ベーチェット病の診断と治療評価方法の研究

○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】

慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）のMRI所見では脳幹部萎縮が特徴的である。

神経ベーチェット病の診療ガイドラインにおいても、脳幹部萎縮はCPNBの診断補助所見として取り上げられている。これまで我々は、定量的解析でも脳幹部萎縮はCPNBに特徴的所見であることを示し、髄液IL-6との解析から、わずか半年間の髄液IL-6持続高値がその後の脳幹部萎縮に強く相関することを報告した。しかし、CPNBの臨床症状には体幹部の運動失調以外にもしばしば認知障害を認めるが、その責任病変は脳幹部萎縮のみでは説明困難である。

【目的】

今回我々は、CPNBの認知障害の責任領域を明らかにするため、アルツハイマー病(AD)を対照とし、海馬領域の萎縮と脳幹部面積を比較検討した。

【方法】

CPNB 13例（男性11例、女性2例、平均年齢 51.2 ± 12.1 歳 [mean \pm SD]）と、年齢・性別を一致させた神経病変を合併していないベーチェット病（non-NB）13例（男性10例、女性3例、平均年齢 54.4 ± 11.4 歳）、AD（男性5例、女性1例、平均年齢 78.8 ± 7.5 歳）6例の計32例について比較検討した。ベーチェット病患者は国際分類基準を満たし、AD患者はICD-10による診断基準を満たす者とした。CPNBは難治性で緩徐進行性の神経行動学的変化や運動失調に加え、少なくとも2週間以上の期間をあけて測定した髄液IL-6が20 pg/mL以上の持続的高値を示したものとした。

早期アルツハイマー病診断支援システム（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease: VSRAD）（Eisai Co., Ltd）を用いて海馬領域と全脳領域の萎縮度を測定した。脳幹部面積は、MRIのT1強調正中矢状断画像をImage J（NIH, U.S.）を用いて計測した。

【結果】

脳幹部面積はADやnon-NBと比較しCPNBで有意に萎縮を認めた。VSRAD解析からCPNBとADはnon-NBと比較し、海馬領域に有意な萎縮を認めた。CPNBの全例で脳幹部萎

縮を認めたが、海馬領域の萎縮と脳幹部面積との間に相関は認めなかった。

【考察】

CPNBでは、脳幹部や海馬領域が影響を受け、進行性の認知障害に関与する可能性が示唆された。しかし、CPNBにおける脳幹部面積と海馬領域の萎縮には明らかな相関を認めないことから、認知障害の進行は海馬領域以外にも要因が存在する可能性が示唆された。

3. 新しいベーチェット病データベース利用に向けて

○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生)

水木信久 (横浜市大 眼科)

石ヶ坪良明(横浜市大 病態免疫制御内科)

岳野光洋 (日本医大 アレルギー膠原病内科)

中村晃一郎(埼玉医科大学 皮膚科)

【これまでの研究経過・結果】

これまで特定疾患治療研究事業で医療費の自己負担分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ベースを用いて、ベーチェット病の臨床疫学像を把握や予後の分析を行ってきた。ベーチェット病の受給者は平成21年17693名から平成25年19147名と増加傾向にあり、データベースの入力率は年によって異なるが近年は約8割程度入力されている。

このデータベースの最大の利点はベーチェット病受給者1万件以上の臨床疫学像を示すことができること、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、現在のデータベースには予後の研究を更に進めるために大きな課題があった。現在のデータベースは100%入力されていないこと、そして申請継続しなかった人の理由がわからないことである。そのため、継続申請者の重症化リスクを検討することはできるものの、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も可能になるだろう。

平成26年5月に難病法が成立し、平成27年1月1日に施行され、ベーチェット病は指定難病となった。それに伴い、これまでのデータベースは平成28年度に新しい難病データベースへと移行し、全例が入力される予定とのことで期待されている。

【今後の見込み】

当班では来年度からの新データベースを用いてこれまでと同様の解析を継続するが、さらに、1. 新データベースがこれまでのデータベースと連結されること、2. 死亡や軽快の情報が整備されること、を強く望んでいる。それらが整備されれば、予後の分析は大きく進むことが期待される。

4. 高安動脈炎の合併が示唆される全経過37年のベーチェット病の一部検例

○佐藤奈帆子（北九州総合病院病理診断科/産業医科大学第2病理学講座）

入江康司（北九州総合病院病理診断科）

齋藤和義（産業医科大学第1内科学講座）

X-37年（19歳）陰部潰瘍・再発性口内炎より不全型ベーチェット病の診断。

のちにHLA(A*11, A*02)(B*39, B*46)を確認。

X-34年（22歳）意識障害より神経Behcet病疑い、ステロイド投与開始。

X-32年（24歳）回盲部潰瘍を発症。

回盲部切除術を受け腸管ベーチェット病の病理診断。

X-31年（25歳）大動脈弁閉鎖不全症を発症。

大動脈弁置換術を施行。血管ベーチェット病の診断となる。

(32-41歳 PSL10mgで症状緩解。)

X-15年（41歳）腎機能障害が出現。

ステロイド増減を繰り返しながら

X-7年（49歳）にはCr 2.5, BUN 60前後へ徐々に増悪。

X-6年（50歳）虚血性腸炎を発症。

X-5年（51歳）透析導入。

X-9カ月（55歳）下肢閉塞性動脈硬化症に対してステント留置術を施行。

X-37日(56歳)肺炎により死亡。

剖検時、ベーチェット病の4主徴は認めなかった。特筆すべき所見として大型動脈の著明な石灰化を認め、大動脈全域は鉛管状を呈し、腕頭動脈、左鎖骨下動脈、腎動脈、上腸間膜動脈、総腸骨動脈など主要分枝は狭窄・閉塞が認められた。また、腎臓、心臓ほか多臓器のアミロイドーシスが確認された。不全型ベーチェット病の診断基準を満たし回盲部潰瘍も合併していながら、著明な大動脈硬化とHLA-B39から高安動脈炎が示唆された一例である。このほか、ベーチェット病で発症し経過中に高安動脈炎の診断となった症例は1例、ベーチェット病と高安動脈炎の合併は4例の文献報告が確認され、2疾患の鑑別、あるいは関連性の有無について一考の余地があると考えられたため報告する。