

5. ベーチェット病の皮膚粘膜症状の治療

○中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科）

金子史男（総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は皮膚粘膜症状、眼症状、中枢神経など多臓器に炎症を及ぼす。口腔内潰瘍はほぼ必発であり初発症状のみならず経過中にも再発を繰り返す。国内では口腔内潰瘍に対する治療としてはアズレン含嗽、ステロイド軟膏が主体である。海外での治療におけるRCT評価では口腔内潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑に対してコルヒチンが高い有効性の評価を得ている。また海外ではコルチコステロイド、免疫抑制薬（アザチオプリンなど）による有効性が認められている。TNF- α 抗体は難治性の口腔内潰瘍での有効性などが報告されている。国内外における治療薬のエビデンスの評価について検討を加えた。

【今後の見込み】

皮膚粘膜症状の治療の確立にむけてこれまでの報告例をまとめ評価を行った。これまでの報告例の評価を行い、今後皮膚粘膜症状に関する診断、治療ガイドラインの作成を行いたい。

6. 腸管型ベーチェット病の診断の現状

○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

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）

【これまでの研究経過・結果】

本研究班で厚生労働省診断基準の特殊病型の定義に関する議論の中で、腸管型には「完全型」または「不全型」の条件を満たさない「疑い例」が多いとの指摘があった。本来の定義上はこれをベーチェット病に入れるべきではないという結論に至った。さらに、腸管病変は国際基準の項目に無く、日本の診断基準に基づく腸管型の診断の国際的妥当性は明らかでない。

本研究では1991年から2007年に横浜市立大学附属二病院で診療を受け、厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たす412例（男184例、女228例、36.9±11.9才、日本人409例）を対象にISG基準、IRT-ICBD基準の充足率を検討した。結果は以下の表の通りである。

	全体 (412)	特殊以外 (301)	特殊病型 (111)	血管 (26)	神経 (54)	腸管 (43)	腸管以外 (369)
ISG	370 (90%)	286 (95%)	84 (76%)	19 (73%)	43 (80%)	30 (70%)	340 (92%)
ICBD	406 (99%)	301 (100%)	105 (95%)	26 (100%)	54 (100%)	37 (86%)	369 (100%)

ISG基準非充足例は特殊病型全体で24%、血管型27%、神経型20%、腸管型30%で、特殊型以外5%より有意に多かった。IRT-ICBD基準非充足の6例はすべて神経型・血管型の重複のない腸管型症例であった。

腸管病変は日本患者の人種的な特徴とされるが、他病型との遺伝学的差異も指摘されている。これまで通りベーチェット病の枠組みに入る亜型として良いのか、似て非なる疾患が混入している可能性がないか、その検討を提案したい。

【今後の見込み】

完全型あるいは不全型を満たしても上記の成績であった。疑い例である単純潰瘍が患者負担の問題から腸管型と過剰診断されるケースがあり、特に、抗TNF- α 抗体が保険適応に

なって以降、患者負担の問題から、その増加が危惧される。その実状を知り、これを踏まえた本研究班の指針を示す必要があると思われる。

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

○井上詠（慶應義塾大学病院 予防医療センター）

長堀正和（東京医科歯科大学 消化器内科）

久松理一（杏林大学医学部 第三内科学）

松本主之（岩手医科大学医学部 内科学講座）

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院 内科）

【これまでの研究経過・結果】

これまで特殊型としての腸管ベーチェット病の診療についてはエビデンスに乏しく、診断治療指針やガイドラインが整備されてこなかったが、2007年に難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）において、エビデンスを補強するために専門家の意見を集約したコンセンサス・ステートメントを作成した。その後、ベーチェット病研究班と共同でコンセンサス・ステートメントのアップデートを進め、2013年度の改訂では保険承認された抗TNF α 抗体製剤アダリムマブを組み入れた改訂版を作成した。

今回、この2013年度改訂版が臨床現場でどの程度周知され、その内容に関してコンセンサスが得られているかどうかを、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の構成メンバーを対象として調査を行った。

【今後の見込み】

ベーチェット病ガイドラインを整備するにあたり、アンケート調査をもとに腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメントの問題点、改善すべき点を検討し、ベーチェット病全体のガイドラインとの整合性も図る予定である。

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

○蕪城俊克（東京大 眼科）

田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子（東京大 眼科）

沖永貴美子（さいたま赤十字 眼科）

藤野雄次郎（JCHO東京新宿 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病ぶどう膜炎では、眼発作を繰り返した結果、不可逆的な視力低下を来す症例が存在する。ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の評価は、以前は眼発作頻度が主流であった。ベーチェット病ぶどう膜炎において眼発作回数は視力予後と相関するとの報告はあるが、眼発作の程度（重症度）や炎症の及ぶ部位（周辺部網膜、後極部網膜、黄斑部、視神経乳頭）によっても視力障害への影響は大きく異なることが予想される。

我々はベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を表す指標として Behçet disease ocular attack score24(BOS24)を報告した。これは、眼発作が起きるたびに発作眼について、新たにみられた前眼部炎症（最大4点）、硝子体混濁（4点）、網膜周辺部病変（8点）、後極部網膜病変（4点）、中心窩病変（2点）、視神経病変（2点）の程度を数値化し、最大24点で評価するものである。半年間のBOS24スコアの積算値（BOS24-6M）は、その期間のぶどう膜炎の活動性を反映すると考えている。

我々は昨年の本班会議でインフリキシマブ導入前1年間のBOS24スコア積算値（BOS24-1Y）は、インフリキシマブ導入後1年間のBOS24-1Yと高い相関がみられ、導入前BOS24-1Yが導入後のぶどう膜炎の活動性の予測因子となりうることを報告した。しかし、BOS24と長期的な視力予後との相関性については未だ検討されていない。

【今後の見込み】

今回、東京大学医学部附属病院を初診し、5年間以上連続して経過観察できたB病患者を対象としてBOS24と視力予後の関連性を検討する予定である。

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

○毛塚剛司、馬詰朗比古、後藤浩（東京医大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

我々はベーチェット病ぶどう膜網膜炎（べ病）に対するインフリキシマブ(IFX)療法の減量、中止に向けた取り組みとして、BOS24と蛍光眼底検査（FA）を用いた臨床的評価法について検討してきた。現在、この評価法をもとにしたIFX投与間隔の計画的な延長を検討中であり、その経過を報告する。

東京医大眼科外来でIFXによる治療開始後1年以上経過したべ病症例に対して、BOS24による評価およびFA所見に基づいた活動性評価（計8点に設定）を行った。各々の直近のスコアが低値で、インフリキシマブの副反応のなかった症例に対し、IFX血中濃度が有意に低下すると考えられるIFX投与後10週以降へと投与間隔を延長した。その後、これらの症例のBOS24、FAスコアにおける変化および眼外症状の出現の有無について検討した。

IFX投与の間隔延長を実施した症例は33例中7例で、全例男性、平均年齢は47歳（38 - 63歳）、IFX投与期間の平均は6年（5 - 7年）、投与間隔延長後の経過観察期間は5 - 14カ月（平均 8.6 ± 3.5 カ月）である。直近のBOS24-6Mは全例0点、FAスコアは平均1点（0 - 1点）であった。これらのうち、6例は10週に、1例は12週に投与間隔を延長した。その結果、7例のいずれも眼炎症の再燃はみられず現在に至っている。眼外症状については1例のみ関節痛が再燃し、投与間隔を8週に戻したが、その他の症例では著変なく、投与間隔の延長を維持している。

【今後の見込み】

インフリキシマブ療法が十分に奏功しているべ病ぶどう膜網膜炎では、BOS24やFAの評価を基にした投与間隔の計画的延長が可能であると思われ、引き続き検討を加えていく予定である。

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

○北市伸義、堀江幸弘（北海道医療大学 眼科）

大野重昭、岩田大樹、水内一臣、石田晋、南場研一（北海道大学 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

近年、我が国ではベーチェット病発症年齢の高齢化と軽症化、患者数の減少傾向が指摘されている。一方、本病の世界分布ではシルクロード沿いに多発地域が偏在している。我々はこれまで14カ国にまたがる大規模国際多施設共同研究を行い、その成果を本研究班でも報告してきた。昨年は残された未調査地域のひとつであるロシアでの本病患者の存在とその臨床像を世界で初めて調査・検討した。その結果、カスピ海と黒海に近いコーカサス地域のダゲスタン人、チェチェン人、アルメニア人、アゼルバイジャン人に本病患者が特に多数存在することを明らかにした（Lennikov A et al. Clin Rheumatol 2015）。しかし、臨床像や疫学が不明な地域も依然として多く残されているのが現状である。我が国の疫学調査と比較する上でも、残された調査空白地域における現地調査は極めて重要と考えられる。

【今後の見込み】

今年度は対象地域を大きく2つ設定する。

- (1) コーカサス地域：ロシア連邦内のダゲスタン、チェチェン両自治共和国を中心に現地調査を行い、診断、臨床像と予後の把握、サンプル収集を行う。
- (2) 中央アジア草原地帯：天山山脈沿いのカザフスタン、キルギスタン、タジキスタン、トルクメニスタン、ウズベキスタンなどは古代シルクロードの「草原の道」メインルート上に位置し、遊牧騎馬民族が主体で古来周辺諸国との人的交流も盛んであったため、本病が存在する可能性が高い。しかしいずれも独立国となって日が浅く、医療保健体制も不十分なため疫学的実態は全く不明である。まず本病が存在するか調査を行う。

いずれの地域も政治状況や公衆衛生などに不確定要素を抱えるが、ロシア南部コーカサス地域はロシア医科学アカデミーと、カザフスタン・キルギスタン・タジキスタン等は現地日本大使館および各国政府機関の協力を得ながら調査を計画している。

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

○岩田大樹、南場研一、水内一臣、大野重昭、石田晋（北海道大 眼科学分野）
北市伸義（北海道医療大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ（IFX）治療は高い有効性を示し、ベーチェット病の視力予後の改善に大きく貢献している。しかし一方で、IFXに抵抗性を示し視力を失っていく症例がいるのも事実である。我々は、北海道大学病院でIFX治療中のベーチェット病に伴う難治性ぶどう膜炎患者のうち、IFX投与前から継続して採血を施行した27例について、IFX導入後に眼炎症発作がみられた群では、導入前の血清中TNF- α 濃度が高い傾向がみられたことを示してきた。また、サイトカインの血中濃度と眼炎症発作との関連性について検討するとともに、IFXトラフ値が検出域以下となった際には抗IFX抗体（ATI）の有無も検査した。

IFX導入後に眼炎症発作がみられた群では、導入前の血清中TNF- α 濃度が高い傾向がみられた。また、IFXトラフ値は眼炎症発作後に有意に低いという結果が得られた。また、IFX導入後の血清中IL-1 β 、IL-6と眼炎症発作に明らかな相関はみられないものの、IL-6が眼炎症発作の前後で高値となる傾向がみられた。ATIが検出された4例のうち2例でIFXの効果減弱がみられた。この4例中3例で投与時反応がみられるようになり、1例は強い投与時反応のためにIFXの投薬中止となった。ATIの上昇と投与時反応の関連も考えられる。

【今後の見込み】

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎のIFX治療においてトラフ値、ATIの出現を検査することで今後眼炎症発作が起こるか否かを知る手がかりとなる可能性がある。今後もトラフ値やATIの出現に関する詳細な検討を続け、適正な治療指針の確立を目指す。

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

○石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

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）

前ベーチェット病に関する調査研究班の作成した、ベーチェット病の特殊型のガイドライン（ステートメント）については、希少疾患ゆえに、エビデンスのシステマティックレビューに基づき作成されたものではなく、作成時から数年ごとに再評価に基づき、改訂の必要性を報告してきた。そこで、評価改訂の基礎的データとして、今回、全国1300施設を対象として、往復はがきにて、特殊型（腸管、血管、神経）ベーチェット病の診療（診断・治療など）において、特殊型ガイドライン（ステートメント）の参照程度、有用性の評価、必要な改訂項目の有無について調査した。さらに、最近の当科の特殊型ベーチェット病症例について、後方視的にガイドライン（ステートメント）を検証した。これらをたたき台にして、逐次、厚労省ベーチェット病班を中心に、ガイドライン（ステートメント）の見直しが必要である。

13. 神経ベーチェット病の診療のガイドラインの update

○廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科）

浅子来美、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。さらに何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。

このなかで慢性進行型の神経ベーチェットの治療に当たっては、髄液中の IL-6 の低下を確認しつつメトトレキサートを使用することが重要であること、さらに難治例に対してはインフリキシマブも有効であることを明らかにしてきた。

【今後の見込み】

今回我々は慢性進行型神経ベーチェット病でインフリキシマブを使用された患者について、その使用開始時期と予後の関係について検討することにより、インフリキシマブの導入時期の指針を作成してゆく予定である。これによりガイドラインの改訂についても検討してゆく予定である。

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

○山根敬浩、水木信久（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）

【これまでの研究経過・結果】

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。

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。

【今後の見込み】

今後も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。

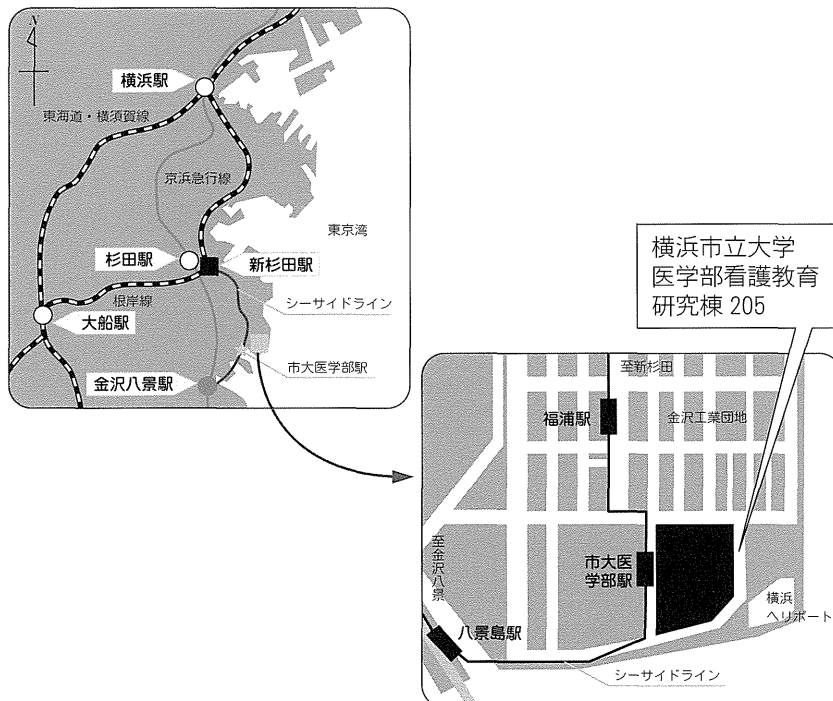
厚生労働科学研究難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)
ベーチェット病に関する調査研究
平成27年度 第二回
班会議プログラム

日時：平成27年12月4日(金)
11時～(会場10時30分)

会場：横浜市立大学 医学部看護教育研究等305

〒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



事務局：横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

TEL 045-787-2683 FAX 045-781-9755

班会議プログラム

11:00～11:10

開会の挨拶

研究代表者 横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

〈診療ガイドライン各科進捗状況〉

総合討論会（1）

座長 水木 信久（横浜市大）

1. 11:10～ 眼病変

○水木信久（横浜市大 眼科）

2. 11:25～ 皮膚粘膜病変

○中村晃一郎（埼玉医科大 皮膚科）

総合討論会（2）

座長 石ヶ坪良明（横浜市大）

3. 11:40～ 『ベーチェット病の臨床像の過去と最近の違いと特殊型における国際比較』

○石ヶ坪良明（横浜市大）

4. 11:55～ 腸管病変

○久松理一（杏林大学 第3内科）

5. 12:10～ 血管病変

○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

6. 12:25～ 神経病変

○廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

12:40

閉会の挨拶

研究代表者 横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

12:45～13:45

研究分担者および研究協力者打ち合わせ会（昼食）

13:45～15:45

ガイドライン作成グループディスカッション

眼病変 司会：水木 信久

内科系 司会：石ヶ坪良明

