

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）

総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

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

研究要旨

本研究班ではベーチェット病（BD）の体系的な疾患概念の確立、疫学統計、また臨床症状、治療法やその効果などに及ぶ臨床実態調査を行い、それに基づいた診療ガイドラインの作成を主な目的としている。平成 26 年度に診療ガイドライン作成のために、眼病変および内科系（疫学、特殊型（腸管、血管、神経）皮膚）ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、CQ、推奨文、解説の作成、とりまとめ等を行ってきた。平成 28 年度からは、新たな分野として小児科と、BD 診療に携わっている各科の専門医、そして患者の声を反映するために、患者友の会の会員の方にもメンバーとして参加して頂き、より深く広い視野で臨床に即した充実した内容のガイドラインの完成を目指している。現在、『ベーチェット病診療ガイドライン（案）2016』として、ガイドラインの大きな枠組みや方向性は定まってきた。今後、推奨の強さ、同意度などの討議を重ねて完成させていく予定である。最終的には、一般の診療医、どの科の医師でも理解しやすく、臨床現場での実用性の高いガイドラインの完成を目指している。

A. 研究目的

本研究ではベーチェット病（BD）の国内での診療レベルの向上に寄与する「診療ガイドライン」を作成することを主な目的としている。体系としては、眼病変ワーキンググループ（WG）と内科病変ワーキンググループ（WG）に分かれて、ガイドラインの準備作成を進めてきた。内科病変の WG には、昨年度までの、特殊型（腸管、血管、神経）病変、皮膚粘膜病変に加え、H28 年度より、小児ベーチェット病の専門医にも参加して頂いた。

内容は、Minds 診療ガイドラインに準拠し、診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考える推奨を提示するガイドラインの作成を目指す。BD の場合は、十分な臨床データの蓄積、エビデンス（文献）が得られていないのが現状である

ため、本ガイドラインではシステマティックレビューは行わないこととした。

各項目について Clinical Question（CQ）形式で作成し、一般臨床医が現場ですぐに理解し実践できる実用性の高いガイドラインの完成と、その後の普及を目指している。また、最終的には関連学会の承認を得て、学会と本研究班の共著として出版し、海外の臨床研究者とも連携をとり国際的にも協調性のあるガイドラインにする。そして、本ガイドラインによりすべての BD 患者が適切な診断、治療が受けられるようなグローバルスタンダードにしたい。

B. 研究方法

1. 疫学調査（水木、黒沢）

難治性疾患政策研究事業で新しい患者登録システム（希少・難治性疾患患者データベース）が稼働予定であり、新システムに移行して新しいデータベースを用いて同様に解析を行っていく。

2. 診療ガイドラインの作成（全班員）

H26 年度、H27 年度に引き続き、BD 診療に携わっている各科の専門家を眼病変 WG と内科病変

（疫学、特殊型および皮膚病変）WG に分けて討議を重ねた。平成 28 年度は全体の CQ、推奨文の収集、とりまとめはほぼ完了し、全体の整合性を整えるため、統一した文言や表記の確認を下記の様に行った。

CQ1	インフリキシマブはベアチェット病の炎症反応の抑制に有効か？
推奨	ベアチェット病による炎症反応の抑制にインフリキシマブは有効であり、眼病変抑制を目的としてインフリキシマブの使用を推奨する。 エビデンスレベル B 推奨の強さ B 同意度 1 ○○
解説	インフリキシマブは、本邦で最初に発売された、TNF 阻害薬であり、最初に承認されたベアチェット病に対する薬品として承認された薬剤である。いくつかの観察試験により、インフリキシマブの眼病変抑制効果の報告されている ^{1,2)} 。 国際的な標準化されたベアチェット病の炎症反応を有数とした臨床試験結果では、本邦投与前に比べ、投与後には有意な眼病変抑制効果認められている。また、両眼の眼病変では、1 年間の経過を見た 48 例のうち約 60%で眼病変が消失し、約 60%で再発率の減少が認められている ³⁾ 。また、竹内らは、104 例 284 眼を評価し、インフリキシマブ投与後に有意な眼病変抑制効果を確認している ⁴⁾ 。
参考文献	1. Oishi S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administrations of infliximab in Behçet's disease with refractory uveitis. J Rheumatol. 2014;42:1180-4. 2. Hsiao SH, et al. Infliximab for treatment, night-time eye inflammation in Adamastor-Behçet disease. Ann Intern Med. 2014;160:404-6. 3. Sugi S, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of ocular inflammation in Behçet's disease with the combination of azathioprine, cyclosporin, and corticosteroids in a randomized trial. Arthritis Rheum. 2012;54:2074-80. 4. Oishi S, et al. Efficacy of infliximab for refractory uveitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 2012;130:1592-5. 5. Takewaki M, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet disease: a multicenter study. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1877-84.

10.5 ポイント 明朝体
英数 Times New Roman

参考文献 8ポイント 明朝体 英数 Times New Roman

原則1つのCQは1ページ 図表があれば2ページまで

感染症対策 1	
CQ18	非定型抗酸菌症 (NTM症) を合併している、あるいはその疑いがある症例のインフリキシマブ投与は可能か？
推奨	原則禁忌であるが、菌種・病型を精査し、リスクとベネフィットを勘案した上で、呼吸器専門医の併診のもとに使用を考慮する。 エビデンスレベル C 推奨の強さ B 同意度 ○○

フルネーム(略号)

推奨する。提案する。考慮する。

エビデンスレベルの評価は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に準拠して表 1 のように分類して評価した。推奨度分類に関しても、表 2 に示すように Minds の診療ガイドラインの推奨度分類を用いて評価した。一般的に推奨度はエビデンスレベルに基づいて決定され、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文に基づいた検査法や治療法は推奨度が高くなる。したがって、表 2 に示すようにエビデンスレベルを推奨度分類と対比することとした。C2 に関しては、有効のエビデンスがない、もしくは無効のエビデンスがあるものとした。D に関しては、無効もしくは有害であることのエビデンスの高い科学的根拠があることとした。研究デザインや研究プロトコールが同様のエビデンスレベルであっても、臨床試験や学術論文の質には少なからず隔たりがあるため、それらの質についても可能な限り考慮した。しかしながら、Minds の診療ガイドライン作成の手引きにあるように、エビデンスの強さがそのまま推奨の強さになるわけではない。合意形成のための会議が行われ、偏りのない決定方法により推奨や推奨度が決定されることが望ましいとされている。前述したように、ベアチェット病診療に関しては、ランダム化比較試験(RCT)や前向き研究などの臨床試験はほとんど行われておらず、エビデンスレベルの高い科学的根拠（臨床試験や学術論文）はほとんど得られていないのが現状である。しかしながら、エビデンスレベルが高い科学的根拠がなくても、古くから広く一般的に行われて有効性が実証されている治療法も少なからず存在する。例えば、後眼部、特に後極部黄斑付近の炎症発作は急激な視力低下をきたして不可逆的な視機能障害を生じることがあるため、ステロイドレスポンスなどの余程の副作用が懸念される患者

を除き、外来受診時にほぼ全例でステロイド薬を後部テノン嚢下に注射する。しかしながら、古くから眼科医の間では当然のこととして行われて有効性も実証されているこの治療法に関して、RCT や前向き介入研究が行われたことはなく、エビデンスレベルは低いものとなってしまった。したがって、このような治療に関しては、エビデンスレベルの低さを補うために、表3のような5段階の同意度分類を作成し、分科会メンバー全員で推奨文に対する同意度の高さで、実際の治療への推奨度を補うこととした(表2)。すなわち、10回の臨床機会に9回以上行う治療に関しては、同意度5(強く同意する)として、合意形成会議の投票で同意度の平均値が4.8(10人の会議であれば8人が同意度5で残りの2人が同意度4のような場合)以上の場合、エビデンスレベルが低くても推奨度をAとすることとした。同様に同意度の平均値が4.5(10人の会議であれば半数の5人が同意度5で残りの半数の5人が同意度4のような場合)以上の場合、推奨度をBとし、同意度の平均値が4.0以上の場合、推奨度をCとすることとした。また、同意度のばらつきは1以下とし、3以下の点数をつける場合には理由も記載することとした。そして、極端な意見に対しては再提出を求めることとして除外することも考慮した。このようにして、エビデンスレベルが低くても、同意度の高い推奨文に関しては、実際に臨床の現場では強く推奨される治療法と考え、上位の推奨度へと格上げすることとした。しかし、逆に、同意度が4.0以上を得られなかった推奨に関しては、それなりのエビデンスレベルがあったとしても、実際の臨床の場では一般には使われていない治療法と考え、CQ自体を削除して、本ガイドラインへは記載しないこととした。

各CQに対するフォーマルコンセンサスの

形成法(フォーマルな合意形成方法)は、当初Delphi法で用いることを検討していたが、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文などが少ないペーチェット病においては、round table discussionによる合意形成や同意度の検討が重要と考えられたため、Consensus Development Conferenceに即した合意形成会議により行うこととした。すなわち、検討すべきCQについて、パネル全体が参加する会議で、各パネルが互いに許容可能なコンセンサスを作る義務を負わされて、文献検索・文献レビュー、プレゼンテーション、全体会議での議論を行い、それらの結果を経て推奨への合意形成を行い終了とした。ただし、その後の推奨に対する同意度の集計は、後日無記名の投票に行い、集計結果から平均値を算出し、前述したような表2に基づく推奨度決定の参考材料とした。また、本ガイドラインでは、写真を掲載したり、診断、治療のフローチャートや載せたりして、フォーマルコンセンサスへの解説を充実させ、どの科の医師がみても分かりやすく、臨床現場で標準化医療のバイブルとして適切に活用できるガイドラインの完成を目指すこととしている。

3. 診療医、患者への情報公開、ホームページの運用(水木、石ヶ坪、澁谷ほか)

研究班ホームページ(<http://www-user.yokohama-cu.ax.jp/~behcet/>)の運用

(倫理面への配慮:本研究は横浜市立大学および研究班内すべての施設の倫理委員会の承認を得たうえで研究を実施している。)

C. 研究結果 D. 考察

1. 疫学調査(水木、黒沢)

1972年の本研究班発足時から現在に至るま

で保存されている膨大な疫学データを解析し、BD の病態（性比、発症年齢、病型、各症状、重症度、予後など）の 40 年間の推移をまとめた。希少・難治性疾患患者データベースの新しい患者登録システムが稼働予定であり、準備が整い次第、BD 班で作成した「新規臨床調査個人票」を基に全例調査を行い、詳細な BD データベースの構築を始める。

2. 診療ガイドラインの作成（全班員）

病型別診療ガイドラインに関しては、前任の石ヶ坪班で、コンセンサスステートメントとして雛型が作成されていた。しかしながら、今回、一般臨床医が現場ですぐに理解し実践できる実用性の高いガイドラインの完成と、その後の普及を目指して、Minds 診療ガイドラインに準拠して作成した。診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考える推奨を提示することを目的とした。

平成 28 年度、病型別の WG では、担当毎に持ち寄った CQ に対して WG グループ内で質疑応答を行い、より厳選した CQ を採用した。推奨文や解説文に関しては、round table discussion を行い、Consensus Development Conference に即した合意形成会議により行った。WG 分科会で、各パネルが互いに許容可能なコンセンサスを作る義務を負わされて、文献検索・文献レビュー、プレゼンテーション、議論を行い、それらの結果を経て推奨への合意形成を行った。表 4 に示すように、現在、最終的に残った 169 個の CQ に対する推奨文（フォーマルコンセンサス）および解説文が作成された。今後、推奨の強さや同意度を決定していくことと、ガイドライン全体の整合性を測り、洗練したものに仕上げていく。本ガイドラインは、現時点までに蓄積されて

きたベーチェット病の診療データや科学的根拠（臨床試験や学術論文など）をもとにベーチェット病診療のエキスパートが合議的会議を経て現状での最善の診療法、治療法を推奨して記載したものとなってきている。

3. 診療医、患者への情報公開、広報活動、ホームページの運営（水木、石ヶ坪、澁谷ほか）

研究班ホームページ（<http://www-user.yokohama-cu.ax.jp/~behcet/>）を随時更新し、ベーチェット病調査研究班の活動、班会議の情報や国内外の学会レポートなどを掲載することにより、現在の活動や最新の知見や治療を発信している。また患者や医療従事者からの質問に対しては、各専門分野の医師による意見を回答として返信している。このように本研究班 HP では、主要な情報を提供するとともに患者相談の窓口としても機能している。

また、研究班会議にはベーチェット病患者友の会から患者さんが定期的に参加しており、患者相談会を併設して行っている。また、研究班の班員も全国ベーチェット病友の会や地域において活発に講演会や相談会を行い、情報的提供を行っている。

D. 結論

本研究班の主要な目的である診療ガイドライン作成に関しては、CQ の作成から推奨文や解説文の作成、またその推奨度や同意度の決定について、各 WG 分科会やメール会議などで、十分な議論を行った。研究班の全体会議では、その結果の最終討議をするとともに、ガイドライン作成に関する方向性や指針について確認し、全体の整合性を統合した。また、各 CQ に対しては、文献のみならず、各班員の意見や経験をもとに検討を重ね、検証委員会などで、班員以外の専門家医師の意見も踏まえて、最

最終的には実際の臨床現場で標準化医療として分かりやすく適切に活用できるガイドラインとして本案（雛形）を作成した。

また、2016 年秋には、インフリキシマブ（IFX）に加えアダリムマブ（ADA）による治療が難治性網膜ぶどう膜炎においても適応承認された。特殊型の腸管ペーチェット病においては、以前より ADA が承認されていたが、今回、腸管症状が無くても、眼症状のみで ADA が使用可能となったため、BD の治療や予後が今後ますます飛躍的に変貌することが推測される。今後このような新薬の登場や、その治療経過（作用や副作用、投与時反応、一次無効、二次無効など）の蓄積と共に、ガイドラインも随時変更、更新していく必要がある。

また、医師や医療従事者などから広くパブリックコメントを求めたり、実際に治療されている患者の声を反映したりすることも大切である。したがって、本ガイドラインは、完成した後も、定期的（3 年毎）に改定していくこととしている。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

英文原著

- 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-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behçet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger Towards the East Along the Silk Road: A Literature Survey Ocul Immunol Inflamm 8:1-4, 2016.
- 2 Fan Q, Verhoeven VJ, Wojciechowski R, Barathi VA, Hysi PG, Guggenheim JA, Höhn R, Vitart V, Khawaja AP, Yamashiro K, Hosseini

SM, Lehtimäki T, Lu Y, Haller T, Xie J, Delcourt C, Pirastu M, Wedenoja J, Gharahkhani P, Venturini C, Miyake M, Hewitt AW, Guo X, Mazur J, Huffman JE, Williams KM, Polasek O, Campbell H, Rudan I, Vataavuk Z, Wilson JF, Joshi PK, McMahon G, St Pourcain B, Evans DM, Simpson CL, Schwantes-An TH, Igo RP, Mirshahi A, Cougnard-Gregoire A, Bellenguez C, Blettner M, Raitakari O, Kähönen M, Seppala I, Zeller T, Meitinger T; Consortium for Refractive Error and Myopia., Ried JS, Gieger C, Portas L, van Leeuwen EM, Amin N, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Hofman A, Vingerling JR, Wang YX, Wang X, Tai-Hui Boh E, Ikram MK, Sabanayagam C, Gupta P, Tan V, Zhou L, Ho CE, Lim W, Beuerman RW, Siantar R, Tai ES, Vithana E, Mihailov E, Khor CC, Hayward C, Luben RN, Foster PJ, Klein BE, Klein R, Wong HS, Mitchell P, Metspalu A, Aung T, Young TL, He M, Pärssinen O, van Duijn CM, Jin Wang J, Williams C, Jonas JB, Teo YY, Mackey DA, Oexle K, Yoshimura N, Paterson AD, Pfeiffer N, Wong TY, Baird PN, Stambolian D, Wilson JE, Cheng CY, Hammond CJ, Klaver CC, Saw SM, Rahi JS, Korobelnik JF, Kemp JP, Timpson NJ, Smith GD, Craig JE, Burdon KP, Fogarty RD, Iyengar SK, Chew E, Janmahasatian S, Martin NG, MacGregor S, Xu L, Schache M, Nangia V, Panda-Jonas S, Wright AF, Fondran JR, Lass JH, Feng S, Zhao JH, Khaw KT, Wareham NJ, Rantanen T, Kaprio J, Pang CP, Chen LJ, Tam PO, Jhanji V, Young AL, Döring A, Raffel LJ, Cotch MF, Li X, Yip SP, Yap MK, Biino G, Vaccargiu S, Fossarello M, Fleck B, Yazar S, Tideman JW, Tedja M, Deangelis MM, Morrison M, Farrer L, Zhou X, Chen W, **Mizuki N**, Meguro A, Mäkelä KM: . Meta-

- analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nature Commun* 7: 11008. doi: 10.1038/ncomms11008, 2016.
- 3 Kanemaki N, Meguro A, Yamane T, Takeuchi M, Okada E, Iijima Y, **Mizuki N**: Study of association of *PAX6* polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. *Clinical Ophthalmol*, 9: 2005-2011, 2015.
 - 4 Nishisako M, Meguro A, Nomura E, Yamane T, Takeuchi M, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Chin S, Ohno S, Inoko H, **Mizuki N**: SLC1A1 Gene Variants and Normal Tension Glaucoma: An Association Study. *Ophthalmic Genet*. 15: 1-7, 2016. [Epub ahead of print]
 - 5 Ogasawara M, Meguro A, Sakai T, **Mizuki N**, Takahashi T, Fujihara K, Tsuneoka H, Shikishima K Genetic analysis of the aquaporin-4 gene for anti-AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica in a Japanese population. *Jpn J Ophthalmol* 60(3): 198-205, 2016.
 - 6 Higashi K, Meguro A, Takeuchi M, Kitaichi N, Namba K, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Tsuneoka H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, **Mizuki N**: Investigation of Association between IL10 Gene Polymorphisms and Vogt-Koyanagi-Harada Disease in a Japanese Population. *Ophthalmic Genet*. 38(2):187-189, 2016.
 - 7 Yoshino A, Polouliakh N, Meguro A, Takeuchi M, Kawagoe T, **Mizuki N**: Chum salmon egg extracts induce upregulation of collagen type I and exert antioxidative effects on human dermal fibroblast cultures. *Clin Interv Aging* 11: 1159-1168, 2016.
 - 8 Nakamura K, Miyano Kyohei, Tsuchida T, Meguro A, **Mizuki N**: Analysis of IL-17A gene polymorphism with the susceptibility of intestinal symptoms in patients with Behçet's disease. *J Dermatol* 43(6): 708-9, 2016.
 - 9 Levinson RD; Yung M; Meguro A; Ashouri E; Yu F; **Mizuki N**; Ohno S; Rajalingam R: KIR and HLA genotypes implicated in reduced killer lymphocytes immunity are associated with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *PLoS One* 11(8): e0160392. doi: 10.1371/journal.pone.0160392, 2016.
 - 10 Fan Q, Guo X, Tideman JW, Williams KM, Yazar S, Hosseini SM, Howe LD, Pourcain BS, Evans DM, Timpson NJ, McMahon G, Hysi PG, Krapohl E, Wang YX, Jonas JB, Baird PN, Wang JJ, Cheng CY, Teo YY, Wong TY, Ding X, Wojciechowski R, Young TL, Pärssinen O, Oexle K, Pfeiffer N, Bailey-Wilson JE, Paterson AD, Klaver CC, Plomin R, Hammond CJ, Mackey DA, He M, Saw SM, Williams C, Guggenheim JA; **CREAM Consortium**: Childhood gene-environment interactions and age-dependent effects of genetic variants associated with refractive error and myopia: The CREAM Consortium: *Sci Rep* 6: 25853. doi: 10.1038/srep25853, 2016.
 - 11 Horie Y, Kitaichi N, Hijioka K, Sonoda K-H, Saishin Y, Kezuka T, Goto H, Takeuchi M, Nakamura S, Kimoto T, Shimakawa M, Kita M,

- Sugita S, Mochizuki M, Hori J, Iwata M, Shoji J, Fukuda M, Kaburaki T, Numaga J, Kawashima H, Fukushima A, Joko T, Takai N, Ozawa Y, Meguro A, **Mizuki N**, Namba K, Ishida S, Ohno S: Ocular Behçet's disease is less complicated with allergic disorders - a nationwide survey in Japan. *Clin Exp Rheumatol* 102(6): 111-114, 2016.
- 12 Okui S, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Okada E, Iijima Y, **Mizuki N**: Analysis of association between the LUM rs3759223 variant and high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol* 31: 2157-2162, 2016.
- 13 Yamada R, Yabuki K, Nishide T, Okada E, **Mizuki N**: Retinal ganglion cell layer thinning followed by retinal nerve fiber layer thinning in patients with uveitis. *J Clin Exp Immunol* 37(3): 753-759, 2017.
- 14 Takeuchi M, **Mizuki N**, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F12, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nature Genet* 49: 438-443, 2017.
- 15 Yamazoe K, Meguro A, Takeuchi M, Shibuya E, Ohno S, **Mizuki N**: Comprehensive analysis of the association between *UBAC2* polymorphisms and Behçet's disease in a Japanese population. *Sci Rep* 7(1): 742, 2017.
- 16 Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, **Mizuki N**: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology* 2017, in press.
- 17 Hayashi T, Matsuzawa A, Yuda I K, Shimizu I T, Tsuchiya I A, **Mizuki N**, Oyakawa I, Kato N: Descemet's membrane endothelial keratoplasty using ophthalmic viscoelastic devices, submitted.
- 18 Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Ishido T, Kirino Y, Yoshimi R, Minegishi K, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: Symptoms, MRI findings, and laboratories of acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. Submitted.
- 19 Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, **Mizuki N**: Ocular involvement is exclusive with genital ulcer and skin lesion in the early phase of Behçet's disease: results from a nationwide Japanese survey. Submitted.
- 20 Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. Submitted.
- 21 Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Ishido M, Kurosawa M, **Mizuki N**: Epidemiology of Behçet's disease in Japan: Change in clinical manifestations from 1972 to 2013. Submitted.
- 22 Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda K-H, Abe T, **Mizuki N**, Kamoi K, Brezin AP, Dick AD, Jaffe

GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S: Adalimumab in Patients with Active and Inactive, Non-Infectious Uveitis: Global Results from the VISUAL I and VISUAL II Trials. Submitted.

- 23 Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse T, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, **Mizuki N**, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Tsuneyo M, Matsuda F: Four novel susceptibility loci and an epistasis effect of LILRA3 and HLA-B52 provide biological insights of Takayasu arteritis. Nature Genet, submitted.

和文著書

- 1 **水木信久監修**：ベーチェット病の治療薬レミケード .患者配布冊子 .田辺三菱製薬制作 . pp1-22, 2016 .
- 2 **水木信久監修**：非感染性ぶどう膜炎と診断された方へ .患者配布冊子 .アヴィ合同会社、エーザイ株式会社制作 . 2016 .
- 3 **日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会**：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 (2016 年度版) . 日本眼炎症学会、厚労省ベーチェット病に関する調査研究班 . pp1-31, 2016.
- 4 **水木信久**：ベーチェット病のお話 . 金沢医大後援会橋会ニュース No45: 56-63, 2016

国際学会

- 1 Okada E, **Mizuki N**, Meguro A, Sakono T, Yoshida M: A thirteen year, large scale, follow-up study on the number of prescriptions of hard contact lenses in Japan.-The result of age group analysis of approximately 178,000 Japanese subjects eyes. ARVO 2016 Annual Meeting, (Seattle, USA), May, 2016.
- 2 Yoshida M, **Mizuki N**, Meguro A, Sakono T, Okada E: A fourteen year large scale follow-up study into distribution of astigmatic axis in Japan. -The result of analysis of approximately 550,000 eyes of Japanese patients by spherical surface power. ARVO 2016 Annual Meeting, (Seattle, USA), May, 2016.
- 3 Remmers EF, Takeuchi M, **Mizuki N**, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL: Novel immune and inflammatory loci associated with Behçet's disease. 9th International Congress of familial Mediterranean fever and systemic auto inflammatory diseases. (Acapulco, Northern Cyprus), May, 2017.

国際シンポジウム

- 1 **Mizuki N**: Genome-wide association study for Behçet's disease. Plenary Session 2, Genome-wide association study for complex eye disease. 17th Annual Meeting of Korean Society for Behçet's Disease, 7th Korea-Japan Behçet's Disease Joint Meeting (Seoul, Korea), October, 2016 .
- 2 **Mizuki N**: Genome-wide association study

for Behcet's disease. Symposium
5/Behcet's Disease, The 18th International
Vasculitis & ANCA Workshop 2017
(Tokyo, Japan), March, 2017.

G. 知的財産の出願状況
特になし

国内シンポジウム

- 1 **水木信久**：診療科連携による脊椎関節炎の
マネージメント．ぶどう膜炎の診断と治
療．シンポジウム10．第61回日本リウマ
チ学会総会、福岡、2017年4月．
- 2 **水木信久**：近視の展望．近視の遺伝子解
析．シンポジウム1．第1回日本近視学会
総会、東京、2017年5月．

特別講演、招待講演

- 1 **水木信久**：注意すべき炎症性眼疾患．雪
明・新潟眼科フォーラム、新潟、2016年2
月．
- 2 **水木信久**：注意すべき炎症性眼疾患．三重
眼科アカデミー、三重、2016年5月．
- 3 **水木信久**：レミケードの有効な利用法を多
面的に考える．ランチョンセミナー3、フ
ォーサム2016東京、東京、2016年7月．
- 4 **水木信久**：ベーチェット病の眼症状と最新
の治療法．ベーチェット病友の会神奈川県
支部講演．東京、2016年7月．
- 5 **水木信久**：注意すべき炎症性眼疾患．平成
29年横浜市眼科医会新年会、横浜、2017
年1月．
- 6 **水木信久**：ぶどう膜炎．ヒュミラ乾癬承認
7周年講演会．東京、2017年1月．
- 7 **水木信久**：非感染性ぶどう膜炎に対する
TNF阻害薬の使い方．ヒュミラ適応追加記
念講演会．高知、2017年3月．
- 8 **水木信久**：非感染性ぶどう膜炎に対する
TNF阻害薬の使い方．三重ぶどう膜炎学術
講演会、三重、2017年4月．

表1 エビデンスレベル		
1	1a	ランダム化比較試験のメタ解析
	1b	少なくとも1つのランダム化比較試験
2	2a	ランダム割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
	2b	ランダム割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
3		症例・対照研究（後ろ向き研究）
4		処置前後の比較などの前後比較や対照群を伴わない研究
5		症例報告、ケースシリーズ
6		専門家個人の意見、専門委員会報告

表2 推奨度分類		エビデンスレベル対比	同意度
A	行うように強く進める	主に1	4.8以上
B	行うように勧める	主に2,3	4.5以上
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない	主に4,5,6	4.0以上
C2	根拠がないので勧められない	エビデンス無し	
D	行わないように勧められる	無効、有害のエビデンス	

表3 推奨への同意度		
(10回の臨床機会での推奨に従う頻度)		
同意度5	強く同意する	(9-1以上)
同意度4	同意する	(7-3以上)
同意度3	条件付きで同意する	(5-5以上)
同意度2	あまり同意できない	(4-6以下)
同意度1	同意できない	(1-9以下)

表 4 . 現段階での診断・治療のクリニカルクエスチョン (CQ)

(1) 皮膚潰瘍病変 CQ

- CQ1 ステロイド外用薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ2 ステロイド全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ3 コルヒチン全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ4 粘膜保護薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ5 抗菌薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ6 TNF- α 阻害薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ7 ベーチェット病の外陰部潰瘍にステロイド外用は有効か？
- CQ8 外陰部潰瘍にステロイド全身投与は有効か？
- CQ9 ベーチェット病の外陰部潰瘍にコルヒチン内服は有効か？
- CQ10 TNF- α 阻害剤はベーチェット病の外陰部潰瘍に対して有効か？
- CQ11 ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎で、皮膚生検は必要か？
- CQ12 ステロイドや免疫抑制薬の全身投与はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ13 ワルファリンはベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ14 Interferon alpha-2a (IFN α -2a) はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ15 結節性紅斑様皮疹にステロイド外用は有効か？
- CQ16 結節性紅斑様皮疹に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は有効か？
- CQ17 結節性紅斑様皮疹にミノサイクリンは有効か？
- CQ18 結節性紅斑様皮疹に diaminodiphenyl sulfone (DDS, Dapsone) は有効か？
- CQ19 結節性紅斑様皮疹にコルヒチンは有効か？
- CQ20 結節性紅斑様皮疹にステロイド全身投与は有効か？
- CQ21 結節性紅斑様皮疹に TNF- α 阻害薬は有効か？
- CQ22 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対してステロイド外用は有効か？
- CQ23 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対して抗菌薬内服は有効か？
- CQ24 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対してコルヒチン内服は有効か？

(2) 眼病変 CQ

(a) ステロイド局所治療

- CQ1 ステロイド点眼薬はどのように使うか？
- CQ2 デキサメタゾンの結膜下注射はどのようなときに行うか？
- CQ3 デキサメタゾンの後部テノン嚢下注射はどのようなときに行うか？
- CQ4 トリアムシノロン後部テノン嚢下注射 (STTA) の効果と副作用はどのようなものか？
- CQ5 TA 硝子体投与 (IVTA) の効果と副作用はどのようなものか？

(b) 眼発作時治療

- CQ1 自覚症状はないが軽度前眼部炎症がみられるときはどうするか？
- CQ2 視力低下はないがびまん性硝子体混濁がみられるときはどうするか？
- CQ3 自覚症状はないが、網膜周辺部に数個の白色斑がみられるときはどうするか？
- CQ4 視力低下を伴うびまん性硝子体混濁や網膜白色斑があるときはどうするか？
- CQ5 前房蓄膿を伴う虹彩毛様体炎を生じたときはどうするか？
- CQ6 黄斑部に滲出斑を生じたときはどうするか？

(c) コルヒチン

- CQ1 コルヒチンはベーチェット病眼炎症発作抑制に対して有効か？
- CQ2 コルヒチンはいつ導入すべきか？
- CQ3 コルヒチンの効果判定時期および効果判定基準は？
- CQ4 コルヒチンの開始投与量は？
- CQ5 拳児希望（男性、女性）患者にコルヒチン投与は適当か？
- CQ6 妊婦、授乳中のコルヒチン投与は適当か？
- CQ7 コルヒチンの副作用にはどのようなものがあるか？
- CQ8 投与中の全身モニタリングはどのように行うか？
- CQ9 減量・中止はどのようにするか？

(d) シクロスポリン

- CQ1 シクロスポリンはベーチェット病の網膜ぶどう膜炎発作の抑制に有効か？
- CQ2 シクロスポリンの使用の際にはどのような点に注意が必要か？
- CQ3 シクロスポリンは神経ベーチェット病を誘発するか？
- CQ4 神経ベーチェット病の既往のある患者にシクロスポリン投与は安全か？
- CQ5 シクロスポリンの投与法はどうか？
- CQ6 シクロスポリン導入後には併用薬はどうか？
- CQ7 シクロスポリンの減量・中止はどのようにするか？
- CQ8 妊婦、授乳中の患者にシクロスポリン投与は可能か？

(e) 副腎皮質ステロイド薬

- CQ1 プレドニゾロン内服はどのような時に導入するか？導入時の初期投与量は？
- CQ2 プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
- CQ3 プレドニゾロン内服中の全身モニタリングはどのようにするか？

(f) インフリキシマブ

- CQ1 インフリキシマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
- CQ2 急性の眼炎症発作に対してインフリキシマブの効果は期待できるか？
- CQ3 インフリキシマブ投与により、視力の回復は期待できるか？
- CQ4 インフリキシマブが無効（一次無効）もしくは効果不十分（二次無効）の症例ではどのように対応するか？
- CQ5 眼発作が消失した患者では、インフリキシマブを中断できるか？
- CQ6 眼外症状に対するインフリキシマブの効果は期待できるか？
- CQ7 TNF 阻害薬治療を行うに当たっての医師および医療施設の条件はなにか？
- CQ8 インフリキシマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？
- CQ9 添付文書に「既存治療（コルヒチン・シクロスポリンなど）に効果不十分な場合」と記載されているが、コルヒチン治療中の患者がシクロスポリンを使用することなくインフリキシマブを導入することは可能か？
- CQ10 インフリキシマブ導入時の併用薬はどのようにするか？
- CQ11 インフリキシマブ導入後の併用薬はどのようにするか？

(g) アダリムマブ

- CQ1-1 アダリムマブはベーチェット病ぶどう膜炎の炎症所見を改善するか？
- CQ1-2 アダリムマブはベーチェット病眼炎症発作を抑制するか？

(h) 眼科手術

- CQ1 併発白内障に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
- CQ2 併発白内障に対する手術に際して推奨される眼内レンズはどれか？
- CQ3 併発白内障に対する手術はどのようなタイミングで行うのが望ましいか？
- CQ4 続発緑内障（開放隅角）に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
- CQ5 瞳孔ブロックによる眼圧上昇には、どのように対処すべきか？

- CQ6 硝子体出血や硝子体混濁などの病変に対する手術は、どのような場合に適応となるか？
- CQ7 裂孔原性網膜剥離を生じた場合、どのような治療法が推奨されるか？
- CQ8 網膜裂孔や閉塞性血管炎などに伴う網膜無灌流領域などに対して網膜光凝固を施行した場合、何らかの悪影響はあるか？
- CQ9 インフリキシマブ治療中における白内障手術などの外科的治療は、どのようなタイミングで行うことが推奨されるか？
- CQ10 インフリキシマブ投与中における白内障手術などの外科的治療の際には、ステロイドやシクロスポリンなどの抗炎症薬を併用すべきか？

(3) 関節病変 CQ

- CQ1 ベーチェット病の関節診察は必要か？
- CQ2 ベーチェット病の関節炎の鑑別に血液検査は有用か？
- CQ3 ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か？
- CQ4 ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？
- CQ5 ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か？
- CQ6 ベーチェット病の関節炎に TNF 阻害剤は有効か？
- CQ7 ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは無効か？

(4) 副睾丸病変 CQ

作成中

(5) 腸管病変 CQ

- CQ1 腸管型ベーチェット病の臨床症状にはどのようなものがあるか？
- CQ2 腸管型ベーチェット病の臨床検査所見の特徴は？
- CQ3 腸管型ベーチェット病の内視鏡所見の特徴は？
- CQ4 腸管型ベーチェット病の鑑別診断は？
- CQ5 腸管型ベーチェット病の診断に CT は有用か？
- CQ6 腸管型ベーチェット病の病理学的所見の特徴は？
- CQ7 腸管型ベーチェット病の臨床経過と予後は？
- CQ8 腸管型ベーチェット病の重症度はどのように判定するか？
- CQ9 腸管型ベーチェット病の疾患活動性はどのようにモニタリングするか？
- CQ10 腸管型ベーチェット病の治療目標として血清 CRP 陰性化を目指すべきか？
- CQ11 腸管型ベーチェット病の治療目標として内視鏡的寛解(粘膜治癒)を目指すべきか？
- CQ12 腸管型ベーチェット病の寛解導入療法はどのようなものがあるか？
- CQ13 腸管型ベーチェット病の寛解維持療法はどのようなものがあるか？
- CQ14 腸管型ベーチェット病に対して 5-ASA は有効か？
- CQ15 腸管型ベーチェット病に対して副腎皮質ステロイドは有効か？
- CQ16 腸管型ベーチェット病に対して免疫調節薬(チオプリン・メトトレキサート)は有効か？
- CQ17 腸管型ベーチェット病に対して経腸栄養療法は有効か？
- CQ18 腸管型ベーチェット病に対して禁食下の中心静脈栄養は有効か？
- CQ19 腸管型ベーチェット病に対してコルヒチンは有効か？
- CQ20 腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF 抗体療法は有効か？
- CQ21 腸管型ベーチェット病に対してカルシニューリン阻害薬(シクロスポリン・タクロリムス)は有効か？
- CQ22 腸管型ベーチェット病に対する外科的治療の適応は何か？
- CQ23 腸管型ベーチェット病の術後経過はどのようなか？
- CQ24 腸管型ベーチェット病の術後再発リスクを下げる治療法はあるか？
- CQ25 小児期発症の腸管ベーチェットの特徴はなにか？成人発症の場合との相違点は何か？(成人発症の場合との相違点は何か？小児特有のマネージメントはあるか？)
- CQ26 トリソミー8 に合併する腸管病変と腸管型ベーチェット病の相違点は？

(6) 血管病変 CQ

- CQ1 静脈病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ2 動脈病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ3 肺血管病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ4 心病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ5 静脈病変(血栓症)の原因としてペーチェット病と鑑別すべき危険因子や疾患は何か？
- CQ6 ペーチェット病の動脈病変で鑑別すべき疾患は何か？
- CQ7 ペーチェット病の肺病変で鑑別すべき疾患は何か？
- CQ8 血管病変の活動性、治療効果はどう判定するか？
- CQ9 静脈病変(血栓症)に対する免疫抑制療法は必要か？
- CQ10 動脈瘤、動脈閉塞の進行に対して免疫抑制療法は有効か？
- CQ11 肺血管病変に対して免疫抑制療法は有効か？
- CQ12 心病変に対する治療は？
- CQ13 血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？
- CQ14 静脈病変に対する抗凝固療法は有効か？
- CQ15 心血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
- CQ16 抹消血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
- CQ17 動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？
- CQ18 血管病変に対する周術期の免疫抑制療法は有効か？

(7) 神経病変 CQ

- CQ1 ペーチェット病の診断基準において、副症状に「中等度以上の中樞神経症状」とあるが、「中等度以上」とは何を目安にするのか？
- CQ2 急性型神経ペーチェット病の急性期の治療で副腎皮質ステロイドの使用量はどのようにするか？
- CQ3 急性型神経ペーチェット病の急性期の治療で、インフリキシマブはどのような場合に使用するか？
- CQ4 急性型神経ペーチェット病の発作予防のためのコルヒチンはいつから開始し、どれくらいの期間継続するべきか？
- CQ5 急性型神経ペーチェット病にシクロスポリンが使用されている場合はどうするか？
- CQ6 急性型神経ペーチェット病の急性期の治療・発作予防にメトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリンは有効か？
- CQ7 インフリキシマブは急性型神経ペーチェット病の発作予防に有効か？
- CQ8 慢性進行型への移行の有無はどのようにチェックするか？
- CQ9 慢性進行型ペーチェット病は先行症状として急性型神経ペーチェット病の症状が必発するのか？
- CQ10 慢性進行型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？
- CQ11 慢性進行型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？
- CQ12 慢性進行型の患者の治療目標をいかに設定するか？
- CQ13 慢性進行型の治療において、脳 MRI や脳脊髄液の IL-6 はどれくらいの頻度で検査を行うべきか？

(8) 治療薬総論 CQ

- CQ1 インフリキシマブの導入前スクリーニングは何を行うか？
- CQ2 インフリキシマブ点滴投与中の全身モニタリングは何を行うか？
- CQ3 インフリキシマブ投与予定日前に発熱、風邪を発症した場合はどうするか？
- CQ4 TNF 阻害薬投与中に発熱、咳、呼吸困難が生じた場合の対処方法は？
- CQ5 インフリキシマブは細菌性肺炎の発症を増加させるか？
- CQ6 インフリキシマブ投与に際して、どのようなときに抗結核薬の投与が必要か？
- CQ7 抗結核薬の投与はどのように行うのか？
- CQ8 インフリキシマブ投与に際して、抗結核薬投与は結核発症の予防に有用か？
- CQ9 インフリキシマブ投与中に結核を発症した症例において、結核終息後の再投与は可能か？

- CQ10 非定型抗酸菌症 (NTM 症)を合併している、あるいはその疑いがある症例のインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ11 インフリキシマブはニューモシスティス肺炎 (PCP)の発症を増加させるか？
- CQ12 ニューモシスティス肺炎 (PCP) のリスクを有する患者へ対応方法は？
- CQ13 インフリキシマブは間質性肺炎の発症を増加させるか？
- CQ14 間質性肺炎の危険因子、予防法は？ また、発症者への再投与は可能か？
- CQ15 肝炎ウイルス感染者 (キャリアおよび既感染者) に対する TNF 阻害薬の投与はどのようにするか？
- CQ16 インフリキシマブの投与時反応が出た時にはどのように対応するか？
- CQ17 投与時反応が出たとき、次回以降の投与は中止すべきか？
- CQ18 インフリキシマブの投与時反応は予測出来るのか？
- CQ19 インフリキシマブ中断症例への再投与は可能か？
- CQ20 インフリキシマブは悪性腫瘍の発現リスクを上昇させるか？また、悪性腫瘍の既往のある患者に対してインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ21 インフリキシマブ投与中のワクチン投与は可能か？
- CQ22 インフリキシマブの投与に際し、ワクチン接種はどのタイミングで実施すべきか？
- CQ23 TNF 阻害薬の投与禁忌はどのような場合か？
- CQ24 小児に対してインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ25 妊婦・授乳中のインフリキシマブの投与は可能か？
- CQ26 高齢者へのインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ27 手術を要する患者での投与は、どのタイミングで行うか？