

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

ベーチェット病班作成 HP の患者相談の実情の解析に関する研究

研究分担者 ○石ヶ坪良明 横浜市立大学
研究協力者 岳野 光洋 日本医科大学 アレルギー・膠原病内科学分野
桐野 洋平 横浜市立大学 血液免疫制御内科学
吉見 隆介 横浜市立大学 血液免疫制御内科学
蕪城 俊克 東京大学 眼科
迫野 卓士 横浜市立大学 視覚器病態学
渋谷 悦子 横浜市立大学 視覚器病態学
安倍 清美 横浜市立大学 視覚器病態学
水木 信久 横浜市立大学 視覚器病態学

研究要旨

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、ベーチェット病研究班のホームページが作成されている。そのなかに、患者サービスとともに、日常診療の問題を患者の視点で取り上げることが目的とした、主として患者向けの情報（相談）コーナーが設置されている。それらの質問を解析することにより、今後の日常診療の一助にすることを目的として、今回、2014年11月25日～2016年5月27日の約1年半の間の患者からの相談（前回報告）に、2009年11月28以降の相談を加え、地域、性、年齢、罹病期間、相談者、質問内容などについて集計し解析した。その結果、月平均、3.1回の相談があり（2007/11/28～2016/5/27に260件）、性別は、女:110(42%)、男:52(20%)、不明:98(38%)、年齢は(113例記載)、9～78才(平均35.9才)、依頼者は、本人189人(73%)および家族51人(20%)が多く、そのほか、医師、公人などからの依頼があった。北は北海道から南は沖縄まで地域差は特になかったが、外国居住者からの相談もあった。相談内容については、治療108(35%)、診断109(35%)が主であった。そのうち、38例(腸管BD18例、神経BD17例、血管BD1例、神経・血管2例)は特殊型についての相談であったが、アンケートの記載あいまいなことから、詳細が解析できない例も多々あり、アンケートの記載内容について再考を必要とした。

A. 研究目的

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、ベーチェット病研究班のホームページが作成されている。そのなかに、患者サービスとともに、患者の視点での日常診療の問題を取り上げることが目的として、主として患者向けの情報（相談）コーナーが設置されている。今回、2014年11

月25日～2016年5月27日の約1年半の間の患者からの相談（前回報告）に、2009年11月28以降の相談を加え、地域、性、年齢、罹病期間、相談者、質問内容などについて集計し解析することを目的とした。

B. 研究方法

2014年11月25日～2016年5月27日の約1年

半の間の患者からの相談に2009年11月28以降の相談に加え、地域、性別、年齢、罹病期間、相談者、質問内容などについて集計し実態を調査した。

(倫理面への配慮)アンケートは匿名での公表の許可を得て、倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

月平均、3.1回の相談があり(2007/11/28~2016/5/27に260件)、性別は女:110(42%)、男:52(20%)、不明:98(38%)、年齢は(113例記載)、9~78才(平均35.9才)、依頼者は、本人189人(73%)および家族51人(20%)が多く、医師、公人からの依頼などであった。地域差は特になかったが、外国居住者からの相談もあった。相談内容については、治療108(35%)、診断109(35%)が主であった。そのうち、38例(腸管BD18例、神経BD17例、血管BD1例、神経・血管2例)は特殊型であった。

D. 考察

今回の相談内容には、患者自身の症状、治療などの記載が曖昧な部分が多く、今後、相談を受ける際の記載内容についての見直しが必要である。特に、特殊型の相談が多く、特殊型の診療ガイドラインの早期の作成が望まれる。

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	0件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	4件

著書・総説

1. 石ヶ坪良明. リウマチ性疾患の難治性病態の治療(第7回) ベーチェット病の難治性病態. 分子リウマチ治療. 2016; 9巻4号: 201-205
2. 田村 真麻、石ヶ坪 良明. 【関節リウマチ治療における生物学的製剤を使いこなすためには】 生物学的製剤の作用機序、投与方法などの違いと使い分け. リウマチ科. 2016; 56巻1号: 1-8
3. 石ヶ坪良明. 【病気とくすり2016 基礎と実践 Expert's Guide】 免疫・炎症・アレルギーおよび骨・関節の病気とくすり 免疫・炎症・アレルギー疾患. ベーチェット病. 薬局. 2016; 67巻4号: 697-701
4. 石ヶ坪良明. 【免疫疾患 Update】 炎症性腸疾患 ベーチェット病の治療 腸管型を中心に. クリニシアン. 2016; 63巻2号: 162-168

学会発表

2) 海外

口頭発表	3件
原著論文による発表	4件
それ以外(レビュー等)の発表	0件

論文発表

1. Arimoto J, Endo H, Kato T, Umezawa S, Fuyuki A, Uchiyama S, Higurashi T, Ohkubo H, Nonaka T, Takeno M, Ishigatsubo Y, Sakai E, Matsushashi N, Nakajima A. Clinical value of capsule endoscopy for detecting small bowel lesions in patients with intestinal Behçet's disease. Dig Endosc. 2016; 28(2): 179-185.
2. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for intestinal,

- neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24): e3863
3. Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, Takase-Minegishi K, Tamura M, Watanabe T, Asami Y, Uehara T, Yoshimi R, Yamazaki T, Sekiguchi A, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behcet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18(1): 217.
 4. 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, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2017; 48(3): 438-443
- involvement in Behçet's disease: efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy. 2016/9/17
2. Shunsei Hirohata, Hirotohi Kikuchi, Tetsuji Sawada, Masataka Kuwana, Yohei Kirino, Mitsuhiko Takeno, Yoshiaki Ishigatsubo. Effect of Infliximab in Chronic Progressive Behcet's Disease: Influences of Time of Introduction on the Outcome of the Patients. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy. 2016/9/17
 3. Masaki Takeuchi, Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro, Michael Ombrello, Yohei Kirino, Colleen Satorius, Julie Le, Burak Erer, Tatsukata Kawagoe, Duran Ustek, Ilknur Tugal-Tutkun, Emire Seyahi, Yilmaz Ozyazgan, Inês Sousa, Fereydoun Davatchi, Vânia Francisco, Farhad Shahram, Bahar Abdollahi, Abdolhadi Nadji, Niloofar Shafiee, Fahmida Ghaderibarmi, Shigeaki Ohno, Atsuhisa Ueda, Yoshiaki Ishigatsubo, Sofia Oliveira, Ahmet Gül, Daniel Kastner, Elaine Remmers. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy. 2016/9/15

著書・総説

学会発表

1. Yoshiaki Ishigatsubo, Shunsei Hirohata, Hirotohi Kikuchi, Ukihide Tateishi, Noriko Sato, Kunihiko Ozaki, Kazuoki Kondo, Toshifumi Hibi. Infliximab Therapy for Neurological, Vascular, and intestinal

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
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、昨年度作成したクリニカルクエスチョンについて各々推奨文を作成し、種々の分野の専門家による評価を行い、改訂を加えたうえで最終案を確定した。

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、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、この2つの病型に対する治療のガイドラインを作成した。昨年度は、この神経ベーチェット病の診療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チョンの作成作業を行った。

今回は、このクリニカルクエスチョンに対する推奨文の作成と評価作業を行った。

B. 研究方法

帝京大学医学部内科の菊地弘敏准教授と

共同で作成したクリニカルクエスチョン(CQ)のそれぞれについて推奨文を作成した。さらにリウマチ専門医7名と神経内科専門医3名よりなる評価委員会を結成し(表1)それぞれの推奨文の評価と同緯度の設定を繰り返し、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と委員による投票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

まず昨年決定したクリニカルクエスチョンのそれぞれについて推奨文を作成した。この推奨文それぞれについて各委員からの同意度の投票とコメントの取得を行い、推奨文を改訂した。この操作を3回繰り返し、最終案を決定した。この過程において、同緯度の低いクリニカルクエスチョンと推奨文は削除した。その結果、神経ベーチェット病一般について1つ、急性型神経ベーチ

エット病について7つ、慢性進行型神経ベーチェット病について5つのクリニカルクエスションとそれに対する推奨文が決定した。それぞれの推奨文についてエビデンスレベル、推奨の強さを決定するとともに、評価委員会の委員の投票による同意度を5点満点で示した。上記の13のクリニカルクエスションの同意度は4.2-4.9であり、非常に高かった。

D. 考察

今回我々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ガイドラインの改定のためのクリニカルクエスションに対して推奨文を作成し、それぞれの推奨文についてエビデンスレベル、推奨の強さ、評価委員会の委員の投票による同意度(5点満点)を決定した。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った。実際、今回のガイドライン作成にあたって使用された文献はほとんどが日本発の文献であったが、掲載された雑誌は神経学や臨床免疫学の国際誌も含まれており、国際的にもある程度の審査を受けたものである。しかしながら、今後、日時を経て海外も含めた多施設でも検証されてゆくことが望まれる。

E. 結論

神経ベーチェット病のガイドライン改定作業として昨年度作成したクリニカルクエスション(CQ)に対して推奨文を作成し、エビデンスレベル、推奨の強さ、専門委員の同意度を決定した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭(ポスター)発表 1(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 3件

論文発表

1. 廣畑俊成: よくわかる中枢神経系血管炎 様々な血管を侵す血管炎 神経

Behcet 病 CLINICAL NEUROSCIENCE, 34: 559-562, 2016.

2. 廣畑俊成: 自己免疫疾患-Preclinical State から発症・早期診断まで ベーチェット病. 医学のあゆみ 258: 957-962, 2016

3. 廣畑俊成: 5. 神経 Behcet 病、6. 神経サルコイドーシスと硬膜炎、7. 側頭動脈炎とリウマチ性多発筋痛症. 8. 膠原病の中中枢神経症状「改訂第4版 EBM に基づく脳神経疾患の基本治療方針」, 田村晃、松谷雅生、清水輝夫、辻貞俊、塩川芳昭、成田善孝 編修、Medical View 社、東京、p.494-508, 2016

学会発表

1. 廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、桑名正隆、桐野洋平、岳野光洋、石ヶ坪 良明: 難治性慢性進行型神経ベーチェット病に対するインフリキシマブの治療効果の検討. 第57回日本神経学会総会(神戸). Pj-065-2, 2016.5.19

2. 廣畑 俊成: 教育講演9 膠原病内科から学ぶ神経疾患. 第34回日本神経治療学会総会(米子)神経治療学 vol.33(5) S133, 2016.11.04

2) 海外

口頭(ポスター)発表 3(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 0件

論文発表

1. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Ishigatsubo Y: Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine* (Baltimore). 2016 Jun;95(24):e3863. doi: 10.1097/MD.0000000000003863.

学会発表

- 1 . Ishigatsubo Y, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato K, Ozaki K, Hibi N: Infliximab therapy for neuro-, vascular, and intestinal Behcet 's disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter prospective study. THU0589. EULAR 2016, London, 2016.6.9.
- 2 . Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Kuwana M, Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y: Effect of infliximab in chronic progressive neuro-Behcet's disease: influences of time of introduction on the outcome of the patients. 17thInternational Conference on Behcet 's Disease, Matera, Sept 17, 2016. *Clin Exp Rheumatol* 34(5, suppl 100):10, 2016.
- 3 . Kikuchi H, Asako K, Kono H, Hirohata S: Cognitive impairment in chronic progressive neuro- Behcet's disease: comparative study of

brainstem and hippocampus region using brain magnetic resonance imaging. 17thInternational Conference on Behcet 's Disease, Matera, Sept 16, 2016. *Clin Exp Rheumatol* 34(5, suppl 100):6, 2016.

- 4 . Ishigatsubo Y, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Hibi T: Infliximab therapy for neurological, vascular, and intestinal involvement in Behcet's disease: efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. 17thInternational Conference on Behcet 's Disease, Matera, Sept 17, 2016. *Clin Exp Rheumatol* 34(5, suppl 100):10-11, 2016.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

表1 神経ペ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)評価委員会(神経病変分科会メンバー)

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

石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科

岳野光洋 日本医科大学アレルギー

膠原病内科

桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

沢田哲治 東京医科大学リウマチ膠原病内科

岡田正人 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター

楠進 近畿大学医学部神経内科

望月秀樹 大阪大学神経内科

川内泉 新潟大学神経内科

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

ベーチェット病の4主症状の組み合わせ別分布の変化(2005年、2010年)、
2010年の平均発症年齢、性比、就労割合

研究分担者 ○黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
岳野 光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野
水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科学
石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学

研究要旨

平成27年1月に難病法が施行されベーチェット病は指定難病となり、これまで用いていた臨床調査個人票データベースシステムは平成26年度末で終了し、新しい難病データベースが稼働する予定であったが、現在は平成29年度の稼働を目指し準備中となっている。当班では新難病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計画であったが、今年度は平成26年までのデータベースを用いて2005年と2010年のベーチェット病新規申請データの4主症状の組み合わせ別分布を確認した。2010年については昨年度に続き、主症状組み合わせ別に平均発症年齢、発症年齢15歳以下の割合、性比、HLA-B51陽性割合、針反応陽性割合を確認した。さらに厚労省が進める難病患者の就労支援の視点から、主症状組み合わせ別に20-59歳(性別)の就労割合を確認した。これらの分析を基に今後の研究について検討した。

A. 研究目的

医療費の自己負担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システムは厚労省が平成15年に開始し、平成26年12月まで継続していたが、平成27年1月1日「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行により終了し、新しい難病データベースが稼働する予定であった。しかし新難病データベースは平成29年度の稼働を目指し現在準備中であるため、今年度は平成26年までのデータベースを用いて、2005年¹⁾と2010年のベーチェット病新規申

請データの4主症状の組み合わせ(16通り)別分布を比較した。また2010年のデータを用いて主症状組み合わせ別の性比、平均年齢、小児(15歳以下)の割合、針反応陽性割合、HLA-B51陽性割合を確認した。さらに厚労省が進める難病患者の就労支援の視点から、主症状組み合わせ別に20~59歳の就労割合の確認も行った。今後の研究の方向性も検討する。

B. 研究方法

平成26年までのベーチェット病臨床調査

個人票は新規申請データと更新データがあり、新規申請用の臨床調査個人票は症状や治療の情報が多い。昨年度より比較的入力率の高い2010年のベーチェット病新規申請データ968例を用いて分析を行っている。昨年度は以下を報告した。

1. 主症状の組み合わせ別症例数と特殊型ベーチェット症例数の分布
2. 主症状の組み合わせ別副症状(関節炎、副鼻腔炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変)の分布
3. 主症状の組み合わせ別治療状況
4. 特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の治療状況
5. 主症状、副症状と治療状況

今年度は2005年のデータベース(829例)で確認した4主症状の組み合わせ別分布と2010年の同分布を比較した。また、2010年のデータで主症状組み合わせ別にみた性比、平均年齢、小児(15歳以下)の割合、20~59歳の就労割合(性別)、HLA-B51の陽性割合、針反応陽性割合を確認した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

表1にベーチェット病の新規受給申請時に提出される臨床調査個人票の2005年(829例)¹⁾と2010年(968例)の4主症状の組み合わせ(16通り)別症例数と腸管型(特殊型)ベーチェットの症例数を示す。2005年、2010年とも4主症状の組み合わせ別症例数が最も多かったのはNo.3「眼症状を除く3症状有り」で、いずれも全体の約4割を占めていたが、割合は2010年にやや増加していた。2005年と2010年を比べると2~4番目に多い主症

状組み合わせ別症例数の割合が変化していた。2005年に2番目に多かったのはNo.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」122例(14.7%)、3番目に多かったのはNo.1「4主症状の全てが揃う完全型」114例(13.8%)、4番目に多かったのはNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」の84例(10.1%)であったが、2010年にはNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」125例(12.9%)が2番目に多く、3番目はNo.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」120例(12.4%)、4番目はNo.1「完全型」92例(9.5%)であった。2005年から2010年の5年間で主症状の組み合わせ別症例数はNo.3「眼症状を除く3症状有り」とNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」が増加傾向にあり、No.1「完全型」とNo.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」は減少傾向にあることが分かった。2007年にインフリキシマブが保険適用になったことで臨床像が変化した可能性もあり、これらについては今後も考察を継続する。

特殊型ベーチェットの腸管型は2005年に全体の10.0%に認められたが、2010年には全体の13.3%とやや増加していた。2005年に腸管型が多く認められたのは主症状組み合わせNo.3「眼症状を除く3症状有り」27例(32.5%)、No.8「口腔内アフタ性潰瘍のみ」15例(18.1%)、No.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」11例(13.3%)であった。2010年も腸管型はNo.3「眼症状を除く3症状有り」に31例(24%)と最も多く認められたが割合はやや減少していた。2010年に増加していたのはNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」29例(22.5%)やNo.8「口腔内アフタ性潰瘍のみ」27例(20.9%)であった。

表2にベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別に平均発症年齢、15歳未満で発症した割合、性比(男/女)、20~59歳の就労・就学(性別)の分布を示す。

全体の平均発症年齢は 36.9 歳 ± 14.9 歳であった。発症年齢が最も低かったのは No.9 「口腔内アフタ性潰瘍を除く 3 症状有り」の 25 歳であったがこの組合せは症例数が少なかった。次に No.14 「眼症状のみ」 30.6 歳 ± 11.1 歳や No.5 「皮膚症状を除く 3 症状有り」 31.6 歳 ± 17.5 歳の発症年齢が若かった。発症年齢が高かったのは No.15 「皮膚症状のみ」 48.6 歳 ± 16.9 歳や No.8 「口腔内アフタ性潰瘍のみ」 44.9 歳 ± 17.4 歳であった。

15 歳未満で発症した割合は全体で 5%であったが、No.7 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「外陰部潰瘍」 16.7%や No.5 「皮膚症状を除く 3 症状有り」 15.0%で多かった。15 歳未満の発症は No.8 「口腔内アフタ性潰瘍のみ」や No.15 「皮膚症状のみ」では全く認められず、No.4 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「皮膚症状」でも 1.6%と少なかった。

性比(男/女)は全体では 0.72 であったが、No.3 「眼症状を除く 3 症状有り」では 0.33 と女性が多く、No.7 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「外陰部潰瘍」 0.62 や No.5 「皮膚症状を除く 3 症状有り」 0.67 も女性が多かった。男性が多かったのは No.10 「皮膚症状」+ 「眼症状」、No.15 「皮膚症状のみ」、No.14 「眼症状のみ」、No.6 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「眼症状」であった。

20 ~ 59 歳の就労・就学(性別)割合は全体で男性 73.3%、女性 51.3%であった。平成 22 (2010)年の国勢調査(労働力状態)結果²⁾によると日本の 20 ~ 59 歳の就業割合は男性 81.6%、女性 63.7%で、それと比べるとベーチェット病の就労割合は男女ともやや低い。主症状組み合わせ別に見ると、女性では No.1 「完全型」の就労割合が 38.1%と低く、No.4 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「皮膚症状」の 58.7%、No.3 「眼症状を除く 3 症状有り」の 57.9%がやや高かった。厚労省は難病患者の

就労支援を難病対策の大きな柱の一つにしており、今後ベーチェット病のどのような症状が改善すれば就労が可能か詳しい分析を進めたい。

表 3 に 4 主症状組み合わせ別に HLA-B51 陽性割合と針反応陽性割合の分布を示す。HLA-B51 は全体の 44.5%が測定、針反応は 61.7%が測定していたので、陽性割合は各主症状組み合わせ別例数を分母にした場合と測定者を分母した場合を各々示した。HLA-B51 は全体の 19.3%が陽性であったが、測定者を分母にすると陽性割合は 43.4%であった。陽性割合が高かったのは No.1 「完全型」の 59.5%や No.2 「外陰部潰瘍を除く 3 症状有り」の 52.7%であった。陽性割合が低かったのは No.3 「眼症状を除く 3 症状有り」 37.1%や No.6 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「眼症状」 31.8%、No.7 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「外陰部潰瘍」 32.0%等であった。

針反応は全体では 19.5%が陽性であったが、針反応測定者を分母にすると陽性割合は 31.7%であった。測定割合は主症状組み合わせによっても異なり、No.3 「眼症状を除く 3 症状有り」では 70.3%が測定していたが、No.6 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「眼症状」では 30.2%と少なかった。針反応陽性割合が高かったのは No.3 「眼症状を除く 3 症状有り」の 37.0%、低かったのは No.8 「口腔内アフタ性潰瘍のみ」 4.2%や No.5 「皮膚症状を除く 3 症状有り」 15.4%、No.7 「口腔内アフタ性潰瘍」+ 「外陰部潰瘍」 19.4%であった。

今回の分析をふまえ、今後は主症状、副症状、性、発症年齢、HLA-B51 等の情報を基に数量化 3 類や多重対応分析を行い、類似のパターンに分類できるか試行する。また、2004 年度以降の臨床調査個人票データで就労割合の変化についても確認したい。

新して試みとして健康保険組合のレセブ

トデータを用いて治療の実態を把握できるか検討を開始する。

E. 結論

今年度は平成 26 年までのデータベースを用いて、2005 年と 2010 年のベーチェット病新規申請データの主症状の組み合わせ別分布を比較し変化を確認した。また昨年度の報告に加え、2010 年のデータを用いて主症状組み合わせ別の性比、平均年齢、小児(15 歳以下)の割合、針反応陽性割合、HLA-B51 の陽性割合を確認した。厚生省が進める難病患者の就労支援の視点から、主症状組み合わせ別に 20-59 歳の就労割合の確認も行った。2005 年と 2010 年の比較ではインフリキシマブが 2007 年に保険適用になったことで臨床像が変化した可能性も考えられ、来年度も臨床調査個人票データの分析を継続する。また、2004 年度以降の臨床調査個人票データで就労割合の変化についても確認したい。

今回の分析をふまえ、今後は主症状、副症状、性、発症年齢、HLA-B51 等の情報を基に数量化 3 類や多重対応分析を行い、類似のパターンに分類できるか試行する。

新して試みとして健康保険組合のレセプトデータを用いて治療の実態を把握できるか検討を開始する。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 難病医療受給者の就労割合. 第 26 回 日本疫学会学術総会, 米子, 1/21-23, 2016.
2. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 就労年齢にある難病医療受給者の平成 24 年度男女別就労割合. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 大阪, 10/26-28, 2016.

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

その他

なし

I. 引用文献

- 1) 黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、永井正規: ベーチェット病の症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成 20 年度総括・分担研究報告書,60-63,2009.
- 2) 平成 22 年国勢調査産業等基本集計、性年齢別労働力状態. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038689&cycode=0>

表1 ベーチェット病 2005年、2010年新規臨床調査個人票の4主症状組み合わせ別症例数と腸管型(特殊型)ベーチェットの分布

組み合わせ	口腔内アフタ性潰瘍	皮膚症状	眼症状	外陰部潰瘍	2005年例数(%)	2010年例数(%)	2005年腸管型 [^] -チット例数(%)	2010年腸管型 [^] -チット例数(%)
1(完全型)	○	○	○	○	114(13.8)	92(9.5)	3(3.6)	3(2.3)
2	○	○	○	×	122(14.7)	120(12.4)	1(1.2)	3(2.3)
3	○	○	×	○	316(38.1)	400(41.3)	27(32.5)	31(24.0)
4	○	○	×	×	84(10.1)	125(12.9)	11(13.3)	29(22.5)
5	○	×	○	○	23(2.8)	25(2.6)	1(1.2)	2(1.6)
6	○	×	○	×	27(3.3)	43(4.4)	4(4.8)	5(3.9)
7	○	×	×	○	30(3.6)	47(4.9)	5(6.0)	11(8.5)
8	○	×	×	×	27(3.3)	40(4.1)	15(18.1)	27(20.9)
9	×	○	○	○	8(1.0)	2(0.2)	1(1.2)	0(0.0)
10	×	○	○	×	12(1.4)	8(0.8)	2(2.4)	0(0.0)
11	×	○	×	○	5(0.6)	7(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
12	×	×	○	○	1(0.1)	2(0.2)	0(0.0)	1(0.8)
13	×	×	×	○	1(0.1)	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
14	×	×	○	×	23(2.8)	13(1.3)	1(1.2)	1(0.8)
15	×	○	×	×	4(0.5)	10(1.0)	1(1.2)	3(2.3)
16	×	×	×	×	32(3.9)	32(3.3)	11(13.3)	13(10.1)
				計	829(100)	968(100)	83(100)	129(100)

注) ○は症状あり、×は症状なしまたは不明。

厚生労働科学研究費補助金（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の作成 眼病変に対するシクロスポリン治療

分担研究者	○蕪城俊克	東京大学眼科
	川島秀俊	自治医科大学眼科
	田中理恵	東京大学眼科
	後藤 浩、毛塚剛司	東京医科大学眼科
	南場 研一、岩田大樹	北海道大学眼科
	水木信久、澁谷悦子	横浜市立大学眼科

研究要旨

【目的】近年の診療ガイドラインは GRADE システムによるエビデンスに基づいたガイドライン作りが推奨されている。2010 年にベーチェット病眼病変診療ガイドラインが作成されたが、GRADE システムを用いたものではなかった。今回 GRADE システムを用いて新規のベーチェット病診療ガイドラインの作成することになった。そのうち、眼病変に対するシクロスポリン治療についてのガイドライン案を作成した。

【方法】ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、クリニカルクエスチョン (Clinical Question:CQ) を作成した。ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する論文をレビューし、その設問に対する回答案を作成した。また過去の文献から、それぞれの回答案のエビデンスレベルを設定した。

【結果】まず担当者（蕪城、川島）が CQ 案を 10 個作成した。ベーチェット病眼病変ガイドライン作成分科会での討議により、7 個の CQ にまとめられ、新たな CQ 1 つ（妊婦への使用）が追加された。さらに、8 つの CQ のうち、類似した内容の CQ はまとめて 1 つの Answer を作成することとし、6 つの回答 (Answer) 案を作成した。

【結語】GRADE システムを用いた新規のベーチェット病診療ガイドライン作成作業のうち、眼病変に対するシクロスポリン治療についてのガイドライン案を作成した。今後もさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎は、我が国に多い難治性ぶどう膜炎疾患で、急性の眼内炎症の増悪（眼発作）を繰り返すことを特徴とする。ベーチェット病ぶどう膜炎の約 9 割は眼底に炎症を認める網脈絡膜炎型であり、網脈絡膜炎型の眼発作を繰り返すと徐々に網脈絡膜萎縮

や視神経萎縮となり、不可逆的な視力障害となる¹⁾。このため、ベーチェット病ぶどう膜炎は現在でも最も注意すべきぶどう膜炎の 1 つである。

近年の診療ガイドラインは GRADE システムによるエビデンスに基づいたガイドライン作りが推奨されている。2010 年にベーチェット病眼病変診療ガイドラインが作成されたが、

GRADE システムを用いたものではなかった。今回 GRADE システムを用いて新規のベーチェット病診療ガイドラインの作成することになった。そのうち、眼病変に対するシクロスポリン治療についてのガイドライン案を作成した。

B. 研究方法

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、クリニカルクエスチョン (Clinical Question:CQ) を作成した。次に、ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する論文をレビューし、その設問に対する回答案を作成した。また過去の文献から、それぞれの回答案のエビデンスレベルを設定した。

C. 研究結果

まず担当者(蕪城、川島)が CQ 案を 10 個作成した。ベーチェット病眼病変ガイドライン作成分科会での討議により、7 個の CQ にまとめられ、新たな CQ 1 つ(妊婦への使用)が追加された。さらに、8 つの CQ のうち、類似した内容の CQ はまとめて 1 つの Answer を作成することとし、6 つの回答(Answer)案を作成した。また、回答文の内容をわかりやすくするための解説文と参考文献を付記した。

今回作成した 8 つの CQ 案およびそれに対する 6 つの回答(Answer)案を表 1 に示す。それぞれの CQ 案に対する回答は、2010 年に作成されたベーチェット病眼病変診療ガイドラインの文章を参考にし、新たに文献検索により得られた高いエビデンスレベルの内容を盛り込むようにした。

今回作成した回答文のエビデンスレベルを文献検索の結果から設定した。エビデンスレベルの設定は表 2 の分類を用いた。ベーチェット

病ぶどう膜炎に対するシクロスポリンの有効性、および副作用(神経ベーチェットの誘発)、妊婦・授乳中の患者への使用に関しては比較的高いエビデンスレベルが認められた(それぞれエビデンスレベル 1b、3、3)。一方、投与方法や使用の際の注意点、減量・中止のやり方についてはエビデンスレベル 6 であった。

さらに、回答文のエビデンスレベルに加え、益と害のバランスや患者の価値観や希望、コスト等を総合的に考慮し、推奨の強さの分類を行った。推奨の強さの分類は表 3 の分類を用いた。今回は高いエビデンスレベル(1b)の得られたベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリンの有効性についてのみ、強い推奨(グレード：行うよう強く勧められる)を行った。

D. 考案

今回、ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、CQ を作成した。次に、ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する論文をレビューし、その設問に対する回答案を作成した。また過去の文献から、それぞれの回答案のエビデンスレベルを設定した。

今後、これらの CQ 案および回答案について、ガイドライン作成委員全員でのパネル会議を開き、さらなる文章のブラッシュアップを行い、最終的には同意度の採点を行って、CQ および回答を確定していく方針である。

E. 結論

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、8 つの CQ 案と 6 つの回答案を作成した。

参考文献

- 1) 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、ペーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet 病眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌 116(4):395-426; 2012
 - 2) Nussenblatt RB, Palestine AG : Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
 - 3) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-6.
 - 4) ネオール添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂(第19版)
 - 5) Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Cyclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999.43:318-26.
 - 6) 小竹聡, 市石昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦: ペーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. 日眼会誌 96: 1290-1294, 1992.
 - 7) Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1999;106(3):586-9.
 - 8) Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):482-6.
 - 9) 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.
 - 10) 望月學、後藤 浩、川島秀俊、岡田アナベルあやめ、両角國男:非感染性ぶどう膜炎におけるネオールの安全使用マニュアル 2013年版,pp14-15.
 - 11) Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 75(5):795-810, 2016.
 - 12) Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e89151.
- F. 健康危険情報
特記事項なし。
- G. 研究発表

1 . 論文発表

1) Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Takamoto M, Ohtomo K, Karakawa A, Komae K, Okinaga K, Matsuda J, Fujino Y. Frequency of uveitis in central Tokyo area (2010-2012). *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Mar 8:1-7.

2) Horie Y, Kitaichi N, Hijioka K, Sonoda KH, 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*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 102(6):111-114.

3) 蕪城 俊克.【見逃してはいけない ぶどう膜炎の診療ガイド】非肉芽腫性前部ぶどう膜炎. *OCULISTA* 37:1-8, 2016.

4) 蕪城 俊克.【私の診療～匠の技～】ぶどう膜炎. *Retina Medicine* 5(2): 163-168, 2016.

5) 蕪城 俊克. 眼科におけるステロイド大量全身投与 目的、薬剤選択と投与量、投与前検査、注意すべき症例. *眼科* 58(3):285-291, 2016.

2 . 学会発表

1. 新井隆浩、田中理恵、蕪城俊克、高本光子、沖永貴美子、小前恵子、藤野雄次郎. 「リウマチ性多発筋痛症に眼炎症性疾患を合併した 5 例 9 眼」. 第 120 回日本眼科学会総会. 2016.4.7、仙台

2. 中原久恵、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、沖永貴美子、松田順子、

沼賀二郎、藤野雄次郎. 「ベーチェット病ぶどう膜炎におけるインフリキシマブ導入前後の血清中サイトカイン変化」. 第 120 回日本眼科学会総会. 2016.4.7、仙台

3. 沖永貴美子、蕪城俊克、田中理恵、石井清、高本光子、中原久恵、小前恵子、藤野雄次郎. 「特異な臨床像を呈した水痘帯状疱疹ウイルス網膜炎の 3 例」. 2016.4.7、仙台

4. Hisae Nakahara, Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Kazuyoshi Ootomo, Mitsuko Takamoto, Ayako Karakawa, Kimiko Okinaga, Junko Matsuda, Yujiro Fujino, Hidetoshi Kawashima, Makoto Aihara. “Serum cytokine concentrations before and after starting of infliximab therapy.” ARVO2016, 2016.5.1, Seattle, USA

5. Rie Tanaka, Kazuyoshi Ootomo, Mitsuko Takamoto, Keiko Komae, Jiro Numaga, Yujiro Fujino, Makoto Aihara, Toshikatsu Kaburaki. “Clinical characteristics of Japanese patients with scleritis.” ARVO2016, 2016.5.3, Seattle, USA

6. Junko Matsuda, Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Hisae Nakahara, Mitsuko Takamoto, Kimiko Okinaga, Kazuyoshi Ootomo, Keiko Komae, Makoto Aihara. “Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell intraocular lymphoma.” ARVO2016, 2016.5.3, Seattle, USA

7. 沖永貴美子、蕪城俊克、中島富美子、田中理恵、石井清. 「脳炎発症から 6 年後に発症した単純ヘルペスウイルスによる急性網膜壊死の 1 例」. 第 50 回日本眼炎症学会. 2016.7.1、東京

8. 讃井裕喜子、杉崎顕史、田邊樹郎、蕪城俊克、藤野雄次郎. 「ヘルペス性網膜炎の CME

あるいは VO に対するトリアムシノロンアセトニド結膜下注射治療」第 50 回日本眼炎症学会. 2016.7.1、東京

9. 根本穂高、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、川島秀俊、藤野雄次郎、相原一「梅毒性ぶどう膜炎 7 例の臨床像の検討」第 50 回日本眼炎症学会. 2016.7.1、東京

10. 蕪城俊克. 教育シンポジウム ぶどう膜炎の画像検査「光干渉断層計」第 50 回日本眼炎症学会. 2016.7.2、東京

11. 田中理恵、蕪城俊克、大友一義、高本光子、冲永貴美子、中原久恵、藤野雄次郎、相原一。「再発性多発軟骨炎に伴う強膜炎 7 例の臨床像」第 50 回日本眼炎症学会. 2016.7.2、東京

12. 田中理恵、蕪城俊克、松田順子、田岡和城、山下英臣、中村文彦、松田出、辻英貴、黒川峰夫、相原一。「原発性眼内悪性リンパ腫に対する全身および局所化学療法と予防的全脳照射の併用療法」第 70 回日本臨床眼科学会総会 2016.11.3、京都。

13. 蕪城俊克. シンポジウム 5 眼部腫瘍診断の最前線 -微量検体から分かること- 「PCR 検査」第 70 回日本臨床眼科学会総会 2016.11.3、京都。

14. 白濱新多朗、蕪城俊克、田中理恵、中原久恵、大友一義、高本光子、冲永貴美子、藤野雄次郎、相原一。「近年の東京大学医学部附属病院におけるぶどう膜炎初診患者の疫学的検討」第 70 回日本臨床眼科学会総会 2016.11.5、

京都。

15. 日下部茉莉、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、中原久恵、冲永貴美子、白濱新多朗、沼賀二郎、藤野雄次郎、相原一。「トキシプラズマ網脈絡膜炎 11 例の臨床像の検討」第 70 回日本臨床眼科学会総会 2016.11.5、京都。

16. 蕪城俊克 , 後藤 浩, Eric B. Suhler, Glenn J. Jaffe, Quan Dong Nguyen, Antoine P. Brezin, Manfred Zierhut, Albert Vitale, Mirjam E. van Velthoven, Alfredo Adan, Lyndell Lim, Michal Kramer, Ariel Schlaen, Eric Fortin, Cristina Muccioli, Anne Camez, Alexandra Song, Martina Kron, Samir Tari, Andrew D. Dick. "Long term Safety and Efficacy of Adalimumab in Non-infectious Uveitis patients." 第 70 回日本臨床眼科学会総会 2016.11.5、京都。

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

なし

資料 1

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?
推奨 1	コルヒチンが無効なベーチェット病の網膜ぶどう膜炎発作の症例に対してシクロスポリン投与を推奨する。重症例については生物学的製剤の投与を検討することを推奨する。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：A 同意度：○○	

解説：

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン内服の治験は高用量(10mg/kg/日)で行われ、コルヒチン内服(1mg/日)よりも有意にぶどう膜炎の再燃を抑制した。しかし、高用量のシクロスポリン内服は腎障害のリスクが高いため、現在では比較的low容量(3~5mg/kg/日)での投与が推奨されている。比較的low容量(3~5mg/kg/日)のシクロスポリンでも眼発作頻度の抑制効果が期待できるが、無効例もある。また、その有効性は生物学的製剤よりも劣る。そのため、特に不可逆的な視力障害を引き起こしうる重篤な網膜ぶどう膜炎を有する症例では、コルヒチンの無効を確認した後、シクロスポリンよりも生物学的製剤の導入を検討するほうがよい可能性がある。

References.

1. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-6.
2. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):284-8.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.

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？
推奨 2	腎障害、肝障害、急性型神経ベーチェット病、感染症、ミオパチーなどの副作用に注意して2～3ヶ月ごとに一般血液検査と血液中シクロスポリン濃度測定を行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：B 同意度：〇〇	

解説：

シクロスポリンの主な副作用は、腎障害、肝障害、胃腸障害、高血圧、多毛、歯肉腫脹、急性型神経ベーチェット病、感染症、などがある。また稀ではあるが、急性膵炎、溶血性貧血、ミオパチーなども起こしうる。腎障害は特に重要であり、シクロスポリンの血液中濃度が高いとリスクが高まる。シクロスポリンは吸収の個体内差、個体間差が大きい薬剤であるため、薬剤血中濃度のモニタリングを行いながら臨床的有効性や副作用に注意して投与を継続する。導入後は定期的に血液中シクロスポリン濃度（トラフ値）の測定を行う。トラフ値とは、薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度のことで、次の内服直前の血中濃度である。実際の測定は、定期診察時に朝の内服をしないで血液検査を行う。ベーチェット病での目標トラフ値は100～250 ng/mlとされるが、150 ng/ml以上で維持されると腎機能障害の発生頻度が高くなるとの報告があり、投与量を調整する。また、シクロスポリン内服後2時間値（ピーク値）は、シクロスポリンの薬効を反映すると考えられており、適宜ピーク値の測定も行う。目標とするピーク値は500-800 ng/mlとされており、臨床所見、副作用の発現も考慮しながら投与量を調節する。

References.

1. ネオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂（第19版）
2. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
3. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
4. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Ciclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999.43:318-26.
5. 小竹聡, 市石昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦：ベーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. *日眼会誌* 96: 1290-1294, 1992.

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？
推奨 3	シクロスポリンは急性型神経ベーチェット病症状を誘発する可能性があり、神経ベーチェット病の既往のある患者にはシクロスポリンの投与をしないことを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：D 同意度：○○	

解説：

シクロスポリンはベーチェット病患者において急性型神経ベーチェット病症状を誘発するリスクがあり、頭痛、発熱、感覚麻痺、運動失調、めまい、意識混濁、構音障害、痙攣、感情失禁などの神経症状に注意する。高血圧症状（頭痛、めまいなど）、感染症状（発熱、咳、咽頭痛など）などにも注意が必要である。シクロスポリンによる神経症状の誘発はベーチェット病に特異的な副作用であり、他疾患（腎移植など）で神経症状が誘発される症例は極めて稀（1%未満）である。後ろ向き研究においてベーチェット病のシクロスポリン投与例では急性型神経ベーチェット病が25%程度にみられた。また前向き研究でもシクロスポリン治療例では未治療例よりも急性型神経ベーチェット病の新規発症率が高かった。急性型神経ベーチェット病はシクロスポリンの重篤で比較的頻度の高い副作用として注意する必要がある。ただしシクロスポリン誘発の急性型神経ベーチェット病はシクロスポリンを中止すれば再発しない。また、コルヒチンが急性型神経ベーチェット病の再発を有意に抑制することが報告されている⁵⁾。

References.

1. ネオール添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂(第19版)
2. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会: Behçet病(ベーチェット病)眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
3. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1999;106(3):586-9.
4. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):482-6.
5. 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.

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？
推奨 4	導入時には5mg/kg/日の導入量を、朝夕食後の分2にて投与することを推奨する。 併用禁忌薬、併用注意薬が多いので十分注意することを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：B 同意度：〇〇	

解説：

通常、導入時にはシクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kgを朝夕食後の分2で経口投与を開始する。他剤の併用投与がある場合でも、原則5mg/kg/日からの導入が良い。12 時間間隔で食後に内服させるのが一般的であるが、効果が弱いと判断される症例では、最高血中濃度を高くする目的で食前投与を行う場合もある。剤型は、microemulsion preconcentrate タイプのネオーラル®が、腸管からの吸収がより安定しているとされる。

併用禁忌薬剤はタクロリムス(プロGRAF®)、ピタバスタチン(リバロ®)、ロスバスタチン(クレストール®)、ボセンタン(トラクリア®)である。その他にも併用注意薬が多数あるので添付文書を参照すべきである。グレープフルーツは血中濃度を高める作用があるため避けなければならない。

コルヒチンとシクロスポリンの併用は、シクロスポリンによる腎血流低下によりコルヒチンの血液中濃度が上昇し、ミオパチーを起こしやすくなる。コルヒチンは中止するか、1 日量 0.5mg 以下に減量することが望ましい。ステロイド内服その他の併用薬については、症状をみながら可能であれば減量する。急激なステロイド内服の減量はぶどう膜炎の再燃や副腎クリーゼの危険があり、ゆっくりと減量することが望ましい。

References.

1. Nussenblatt RB, Palestine AG: Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
2. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Cyclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999.43:318-26.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
4. 小竹聡, 市石昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦：ベーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. *日眼会誌* 96: 1290-1294, 1992.
5. ネオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013 年 3 月改訂 (第 19 版)
6. コルヒチン添付文書. 日本標準商品分類番号 873941. 2015 年 5 月改訂 (第 11 版)

CQ7	シクロスポリンの減量・中止はどのようにするか？
推奨5	治療目標達成後は、シクロスポリンを緩徐に減量することを推奨する。ただし、副作用による減量、中止は速やかに行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

シクロスポリン投与により治療目標が達成され安定している場合にも、シクロスポリンの減量を検討する。減量は症状をみながら 5mg/kg/日 4mg/kg/日 3mg/kg/日のように緩やかに行う。また、シクロスポリン投与開始後に肝・腎機能障害などの副作用がみられればシクロスポリンを速やかに減量する。肝・腎機能障害の確認のために定期的に血清中 AST、ALT、クレアチニン、BUN などの測定を行う。

血清 AST,ALT は正常上限値の 1.5 倍未満を保つようにする。この値を超えた場合はシクロスポリンの減量を検討する。また血清 AST,ALT が正常上限値の 2.0 倍以上に上昇した場合は、速やかに中止する。

血清クレアチニンは治療開始前基準値の 1.3 倍未満、BUN は治療開始前基準値の 1.5 倍未満を保つようにする。この値を超えた場合はシクロスポリンの減量を検討する。また血清クレアチニンが治療開始前基準値の 1.5 倍以上または、BUN が治療開始前基準値の 2.0 倍以上に上昇した場合は、速やかに中止する。

シクロスポリンのトラフ値については、開始初期は 200ng/ml を超えないようにし、長期に渡り使用する場合は症状の経過をみながら、トラフ値が 150ng/ml を超えないようにする。この値を超えた場合にはシクロスポリンの減量を検討する。

日和見感染症、横紋筋融解症、あるいは急性型神経ペーチェット病など重篤な副作用が疑われる場合には、シクロスポリンの投薬を即中止して関連診療科医師による治療を早急に行うことを推奨する。

References.

1. 望月學、後藤 浩、川島秀俊、岡田アナベルあやめ、両角國男：非感染性ぶどう膜炎におけるネオオーラルの安全使用マニュアル 2013 年版, pp14-15.
Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
2. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Ciclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999.43:318-26.
3. ペーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ペーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
4. 小竹聡, 市石昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦：ペーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. *日眼会誌* 96: 1290-1294, 1992.
5. ネオオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013 年 3 月改訂（第 19 版）

CQ8	妊婦、授乳中の患者にシクロスポリン投与は可能か？
推奨 6	妊婦、授乳中の患者に対しては、リスクとベネフィットを考慮してシクロスポリンを投与することを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

ベーチェット病の妊婦症例へのシクロスポリン投与の報告はない。一方、腎移植などの妊婦症例に対するシクロスポリン投与に関しては、2つのコホート研究と1つのケース・コントロール研究がある。それによると1126名の妊婦に対してシクロスポリンを投与した結果、14.4%に流産を、3.4%に出生後先天奇形を認めたが、対照群と比較して有意差はなかった^{1,2)}。また授乳中の患者にシクロスポリン投与を行った場合、乳液中にシクロスポリンが検出されるが、授乳を受けた乳児の血液中の濃度は乳児にシクロスポリンを直接投与した場合の2%以下であった。また授乳を受けた68例の乳児に明らかな副作用は認めなかった¹⁾。従って、妊婦や授乳中の患者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、必要最低限の量のシクロスポリンを投与することを推奨する。

1. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 75(5):795-810, 2016.

2. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e89151.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

インフリキシマブ治療中のベーチェット病患者における内眼手術に関する研究

研究分担者 ○後藤 浩 東京医大眼科医学部眼科学分野

研究要旨

ベーチェット病に伴うぶどう膜炎症例に対して、何らかの内眼手術を必要とした症例について、特にインフリキシマブ治療導入による影響について検討する。

A. 研究目的

ベーチェット病に伴うぶどう膜網膜炎に対してインフリキシマブ（IFX）導入後に施行された内眼手術後の影響について検討する。

B. 研究方法

東京医大眼科で IFX 治療開始後 1 年以上経過したベーチェット病患者 39 例のうち、経過中に眼合併症に対して内眼手術が施行された症例の対象疾患とその術式、視力変化、術後眼炎症発作について検討した。

（倫理面への配慮）

症例は著明化し、個人は同定できないように工夫した。調査については書面にて同意を取得した。

C. 研究結果

IFX 導入後に内眼手術が施行されたのは 20 例 26 眼で、平均年齢は 46.1 歳、男性 16 例女性 4 例であった。内眼手術の内訳は併発白内障に対する白内障手術 18 眼、続発緑内障に対する線維柱帯切除術 2 眼、線維柱帯切開術 1 眼、眼内レンズ偏位に対する逢着術 2 眼、網膜剥離および硝子体混濁に対する硝子体手術 2 眼、白内障と線維柱帯切除術の同時手術 1 眼であった。IFX 導入から手術までの期間は平均 17.4 か月、IFX 最

終投与から手術までの平均 16.6 日であった。視力 2 段階以上の改善例は 20 眼、術後 1 か月以内に眼炎症発作を生じた症例は 6 眼で、網膜剥離の術後には前房出血や硝子体混濁、増殖性変化を伴う激しい眼炎症を生じた。

D. 考案

近年の白内障手術はデバイスの進化もあり、低侵襲化が加速している。そのような影響もあり、例えば白内障手術などについては手術を景気に眼炎症発作を生じるベーチェット病症例は少なくなっているが、IFX 導入後の症例ではより安全に必要な手術を実施することが可能であることが確認された。

ただし、複雑な操作と再手術を要することもある網膜硝子体病変に対する外科的侵襲については、IFX の管理下であっても、激しい炎症を惹起する可能性もあるため、短期的なステロイド療法の併用などの抗炎症対策を講じることが必要と考えられた。

E. 結論

IFX 療法はベーチェット病に対する内眼手術後の眼炎症発作を隔日に抑制するが、侵襲を伴う手術に際しては従来と同様、慎重な対応が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Goto H: Intraocular Lymphoma. Uveitis: An Update, Springer 93-100, 2016.

後藤 浩: Behçet 病 今日の眼科疾患治療指針 改訂第3版: 409, 2016.

後藤 浩: 転移性ぶどう膜腫瘍今日の眼科疾患治療指針 改訂第3版:453-454 2016 .

後藤 浩: ベーチェット病に関する調査研究 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 ベーチェット病に関する調査研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 21-23, 2016.

後藤 浩: 結核性ぶどう膜炎 臨床眼科増刊号 眼感染症の傾向と対策 - 完全マニュアル 医学書院 254-259, 2016.

後藤 浩: 眼内悪性腫瘍の諸問題 ぶどう膜メラノーマを中心に 臨眼 70:487-497, 2016.

後藤 浩: 結核性ぶどう膜炎 臨眼 70:254-259, 2016.

2. 学会発表

Goto H: Invited speaker: Masquerade syndrome. The 5th Indo-China Ocular inflammations and Infections Meeting. 2016年12月12日 Vientiane, Laos

Goto H: Symposium (Invited): Efficacy of specific scintigraphy for the diagnosis of uvealmelanoma. The 10th Asia-Pacific Vitreo-retina Society. 2016年12月8日 Bangkok, Thailand.

蕪城俊克, 後藤 浩, E B. Suhle, G J. Jaffe, Q D Nguyen, A P. Brezin, M Zierhut, A Vitale, M E. van V, A Adan, L Lim, M Kramer, A Schlaen, E Fortin, C Muccioli, A Camez, S Tari, A D. Dick: Long-term safety and efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis patientsinfectious intermediate, posterior. 2016年11月5日 第70回日本臨床眼科学会, 京都

三橋良輔, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: ぶどう膜炎における黄斑浮腫の合併頻度の検討 2016年11月5日 第70回日本臨床眼科学会, 京都

松島亮介, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 山川直之, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩: 感染性ぶどう膜炎における眼内液中の IL-10 の解析 2016年11月3日 第70回日本臨床眼科学会, 京都

松島亮介, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 山川直之, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩: 感染性ぶどう膜炎における眼内液中の IL-10 の解析 2016年11月3日 第70回日本臨床眼科学会, 京都

後藤 浩: ぶどう膜炎との悪戦苦闘 2016年10月22日 第7回 Saitama Ophthalmology Seminar, 埼玉

E Fortin, E B. Suhler, G J. Jaffe, Q D

Nguyen, A P. Brezin, M Zierhut, A V, M E. van Velthoven, A Adan, L Lim, M Kramer, A Schlaen, C Muccioli, H Goto, T Kaburaki, A Comez, A Song, M Kron, S Tari, A D. Dick : Long-term safety and efficacy of Adalimumab in patients with non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis in an ongoing open-label study: Visual-III. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting 2016. 2016年10月15-18日 Chicago, U.S.A.

後藤 浩 :ぶどう膜炎の診かた 2016年9月3日 第84回香川大学眼科研究会,香川

毛塚剛司,馬詰朗比古,臼井嘉彦,後藤 浩:インフリキシマブ投与中止後の眼ベーチェット病の転機 2016年7月29日 厚生労働科学研究難治性疾患等政策研究事業 ベーチェット病に関する調査研究 平成28年度 第1回研究班会議,横浜

K Namba, S Ohno, H Goto, N Inomata, A P. Song, M Kron, A Comez, S Tari : Adalimumab in patients with non-infectious uveitis: Global phase III Visual I and Visual II trials. 2016年7月2日

フォーサム 2016 東京, 東京

A. P. Brézin, A. D. Dick, G. J. Jaffe, S. Ohno, K. Namba, H. Goto, N. Inomata, A. P. Song, M. Kron, A. Comez, S. Tari, Q. D. Nguyen: Adalimumab in patients with active and inactive, non-infectious uveitis: visual I and II trials. June 8-11, 2016. The European League Against Rheumatism 2016, London, UK.

馬詰 朗比古, 毛塚 剛司, 鈴木 潤, 臼井 嘉彦, 三橋 良輔, 後藤 浩 :ベーチェット病ぶどう膜網膜炎に対するインフリキシマブ治療の現状 2016年6月4日 第177回東京医科大学医学会総会, 東京

禰津直也, 上田俊一郎, 若林美宏, 臼井嘉彦, 後藤 浩, 馬詰和比古:ぶどう膜悪性黒色腫の125例の臨床的特徴 2016年6月4日 第177回東京医科大学医学会総会, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登 なし
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究補助金

ベーチェット病における皮膚潰瘍病変のガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）

研究協力者 金子史男（南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所）

ベーチェット病は眼、神経、血管など多臓器を障害する炎症性疾患である。本疾患の原因は不明であるが、遺伝子背景や環境因子の関与が示唆されている。ベーチェット病の潰瘍・皮膚症状の臨床的特徴は口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍などの潰瘍病変が多く出現し、結節性紅斑、毛嚢炎、血栓性静脈炎などの皮膚症状など多彩である。本皮膚潰瘍病変のガイドラインの作成にむけて、皮膚潰瘍症状に関する概説、クリニカルクエスチョンを作成し、エビデンス評価をおこなった。

A. 研究目的

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍などの潰瘍病変、眼症状、消化器症状などの全身症状を合併する疾患であり、初発症状または経過中にしばしば皮膚病変を生じる。結節性紅斑、血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹などの皮膚症状を生じる。ベーチェット病の皮膚潰瘍病変の診療ガイドライン作成のために、これまでの治療に関する論文を集積しエビデンスレベル評価をおこなった。

B. 研究方法：

ベーチェット病の皮膚潰瘍病変の診療ガイドライン作成を試みた。皮膚潰瘍病変の作成メンバーを選出し Pubmed、医学雑誌を用いてベーチェット病の皮膚潰瘍病変に関する論文を集積した。Evidence を検討した。皮膚潰瘍病変に関する CQ を作成した。

皮膚潰瘍ガイドライン作成は以下のメンバーを加え検討し、評価をおこなった。（藤田保健衛生大学皮膚科 岩田洋平、聖マリアンナ医科大学皮膚科 川上民裕、京都府立医科

大学皮膚科 浅井、東京女子医科大学皮膚科 常深祐一郎）

C. 研究結果

皮膚潰瘍病変に関して結節性紅斑、下肢静脈血栓症、毛嚢炎様皮疹、アスタ性口内炎、外陰部潰瘍のエビデンスレベルを評価した。24 のクリニカルクエスチョンを作成し、各々について解説した。

D. 考察

皮膚潰瘍病変の診断治療に関して海外論文を集積した。アフタ性口内炎、外陰部潰瘍、結節性紅斑に関してランダム化比較試験での報告が認められた。さらに血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹に関し評価を作成した。これらをもとに皮膚潰瘍病変の治療アルゴリズムを作成した。

E. 結論

ベーチェット病の皮膚潰瘍病変の診断治療に関するクリニカルクエスチョンを作成し、エビデンスレベルを評価した。治療アル

ゴリズムを作成した。

2016

F.健康危険情報：なし

2.学会発表

G.研究発表

Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K. Pathergy test in Behcet's diseases, diagnostic or prognostic? 17th International conference on Behcet's diseases. September 15-17, Italy Matera, 2016

1.論文発表

Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K. Behcet's disease and the related diseases. J Dermatological Research. 1 (3), Sept. 1-10, 2016

Nakamura K, Miyano K, Kaneko F. Analysis of CXCL1, CXCR1 and IL-17A single nucleotide polymorphism in Behcet's diseases. 17th International conference on Behcet's diseases. September 15-17, Italy Matera, 2016

Nakamura K, Miyano K, Tsuchida T, Meguro A, Mizuki N. Interleukin-17A gene polymorphism with susceptibility of intestinal symptoms in patients with Behcet's disease. J Dermatol 43 (6), Jun, 708-9, 2016.

H.知的財産権の出願、登録状況

金子史男、富樫亜吏、野村絵里香、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・接触皮膚炎学会雑誌。10(5) (Serial No48), 546-553,

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 齋藤和義 産業医科大学医学部第1内科学講座

研究要旨

ベーチェット病(BD)における関節炎の特徴と治療（ガイドライン作成のために）

BDの副症状としての関節炎は、副睾丸炎、血管・神経病変とともに頻度の高い病変であるが、本邦における診療ガイドラインは無いことより、その特徴および治療に関しての文献的考察に基づく推奨を作成することを目的とした。BDの筋骨格系の症状は各国共通に良く認められ、非対称で回帰的に生じ、特に膝、足、手関節などの比較的大きな関節に非びらん性関節炎をもち、さらす。治療に関しては、失明など機能的予後に重要な網膜病変をプライマリーエンドポイントとした研究がほとんどで、関節炎をプライマリーエンドポイントとした質の高い介入研究はほとんど存在しない。明確なエビデンスのある治療はコルヒチン（1-2mg/day）が推奨されるが、アザチオプリンや生物学的製剤の有効性を示す検討も少なくない。一方、実臨床における治療は、関節痛の緩和のために急性期にステロイドを使用し、NSAIDsや鎮痛剤を併用してステロイドを減量する方法で十分との考えもあり、今後クリニカルクエスチョンを作成し、文献的検索に基づくその回答に関して専門医に同意度を諮り、推奨度の形でまとめてガイドラインとする必要があると考えられた。

A. 研究目的

BD病(BD)は、再発性口腔潰瘍、陰部潰瘍、眼症状、皮膚病変を主症状とする全身性自己免疫疾患である。副症状としての関節炎は、副睾丸炎、血管・神経病変とともに頻度の高い病変であるが、現時点で確立された治療法はなく、ステロイド大量療法、免疫抑制剤を主体とした治療がなされる。BDにおける関節炎に関する本邦におけるガイドラインは無いことより、その特徴および治療に関しての推奨を作成することを目的とした。

B. 研究方法

ガイドライン作成にあたりコントロールをおいた2重盲検臨床試験で関節炎に対する

治療効果を検討した報告はほとんど無いことから、メタアナリシスを根拠とするエビデンスの高い推奨は困難である。また、臨床試験の結果と実臨床で行われている症例報告レベルでの治療には齟齬がある。生物学的製剤など最近の治療に関してのエビデンスも不足している。文献的に、BDの関節炎の総論的な特徴を検討し、関節炎を対象とした介入ありなしに関わらず臨床研究を集積した。主要評価が関節炎でない検討においても関節炎の評価のあるものを探索した。

（倫理面への配慮）

本検討においては、文献検索を中心とした臨床研究の結果を考察する研究であり、臨床検体は使用せず、患者の個人情報の収集には当たらない。当該施設の患者には、経済的負

担を始め如何なる不利益や危険性も被らない。

C. 研究結果

BD の筋骨格系の症状は各国共通に良く認められる(イラン 37%、日本 57%、中国 30%、韓国 38%、ドイツ 53%)関節炎は非対称で回帰的に生じる。特に膝、足、手関節などの比較的大きな関節にみられる。骨びらんを伴う関節炎は少ない。BD の関節炎の特徴である非びらん性関節炎の鑑別疾患として、SLE、HLA-B27 関連疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己炎症性疾患、SAPHO 症候群、MAGIC 症候群、ANCA 関連血管炎、線維筋痛症などがある。この鑑別のためには、各種自己抗体、補体の低下、HLA-B27 の有無、消化器病変の有無、発熱の周期・程度、骨炎・骨膜肥厚、軟骨炎、脊椎関節炎、腱鞘炎、皮膚症状(乾癬、膿疱など)、神経精神症状の有無などを詳細に検討する必要がある。

治療に関してはコルヒチン(1-2mg/day)が推奨される(推奨A:EULAR推奨2008年)コルヒチン1-2mgとプラセボの2年間でのRCTがあり、新規の関節炎発作の抑制と関節炎の関節痛が抑制された。さらに、コルヒチン1mg単独あるいはペニシリンG筋中(120万単位/月)併用による5か月間の加療で関節及び皮膚粘膜病変を抑制したとの報告があるが、この研究ではプラセボが設定されていない。また、アザチオプリン2.5mg/kg 2年間の投与がプラセボコントロールと比べて試験開始時に関節炎を認めなかった患者の新規関節炎出現の抑制が報告されている。さらに、20名の報告ではあるがエタネルセプト25mgの週2回投与がプラセボに対して関節炎が少ない傾向があった。

D. 考察

他の疾患と比較して、関節炎は非対称で回

帰的に生じる。特に膝、足、手関節などの比較的大きな関節にみられる。骨びらんを伴う関節炎は少ないなどの関節リウマチと比較したときに明確な特徴がある。治療に関しては、失明など機能的予後に重要な網膜病変をプライマリーエンドポイントとした研究がほぼすべてで、関節炎をプライマリーエンドポイントとした質の高い介入研究はほとんど存在しない。最近、導入されてその有効性が関節炎にも認められるとの報告の多い生物学的製剤に関しては、保険収載されてからの期間が不十分であり、まとまった報告にはもう少し時間を要すると考えられた。

E. 結論

実臨床における治療は、関節痛の緩和のために急性期にステロイドを使用し、NSAIDsや鎮痛剤を併用してステロイドを減量する方法で十分との考えもあり、コルヒチンやアザチオプリンはステロイドの減量するための薬剤として用いられている。関節所見のみではそれ以上の治療は不要での考えが多いことされる。

今後クリニカルクエスチョンを作成し、文献的検索に基づくその回答に関して専門医に同意度を諮り、推奨度の形でまとめてガイドラインとする必要があると考えられた。

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 0件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 0件
論文発表
なし
学会発表
なし

- 2) 海外
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 0件
論文発表
なし
学会発表
1. Saito K, Nakano K, Nakayamada S, Kubo
S, Miyagawa I, Hirata S, Tanaka Y
The best selection of second
biologics for patients with
rheumatoid arthritis in daily
clinical practice.
The 17th Annual European Congress of
Rheumatology(EULAR)
2016年6月8-11日

London, UK

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

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

ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成を目指して

南場 研一	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
大野 重昭	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
北市 伸義	北海道医療大学 眼科
岩田 大樹	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
水内 一臣	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野

研究要旨

【目的】 ベーチェット病患者の発症年齢は特に青壮年が多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも極めて重要な問題といえる。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療として旧来よりコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服が用いられてきた。近年では難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対してインフリキシマブ（IFX）が使用されるようになり、高い有効性を示してきた。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例や効果減弱例も一部にみられ視力を失っていくこともあるため、ベーチェット病の眼病変に対する適正な治療を確立することは急務である。我々は本疾患の眼病変における治療指針を整備することを目的とした。

【方法】 ベーチェット病眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

【結果】 ベーチェット病のぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかのアルゴリズムに基づいて、段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、IFXなどの代表的な治療方法についてのクリニカルクエスションの作成をした。我々の施設ではベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与について、クリニカルクエスションの作成をした。また、それらに対する推奨される用法・対処法について草案を作成した。

【まとめ】 これらの結果から診療ガイドラインの礎をつくることが出来た。今後これらのクリニカルクエスションに対する回答とその根拠をとりまとめ、治療指針の完成を目指す。

A. 研究目的

我々はベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する治療として、眼炎症発作を抑制するためにコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服などを用いてきた。近年では難治性ぶど

う膜炎を伴うベーチェット病にインフリキシマブ（IFX）が使用されるようになり、高い有効性を示している。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例、もしくは効果減弱により視力を失っていく症例もみられるのも事実である。

世界25カ所を調査した研究では、現在なおベーチェット病のぶどう膜炎患者の1/4が失明に至るといふ厳しい現実がある (Kitaichi N et al. Br J Ophthalmol, 2007)。とくにベーチェット病患者の発症年齢はさらに低いことを我々は報告した (Kitamei H et al. Acta Ophthalmol, 2009)。ぶどう膜炎は特に青壮年での発症が多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも極めて重要な問題といえる。ベーチェット病の眼病変に対する適正な治療指針を整備することが重要かつ急務であるとされており、そのための検討を行った。

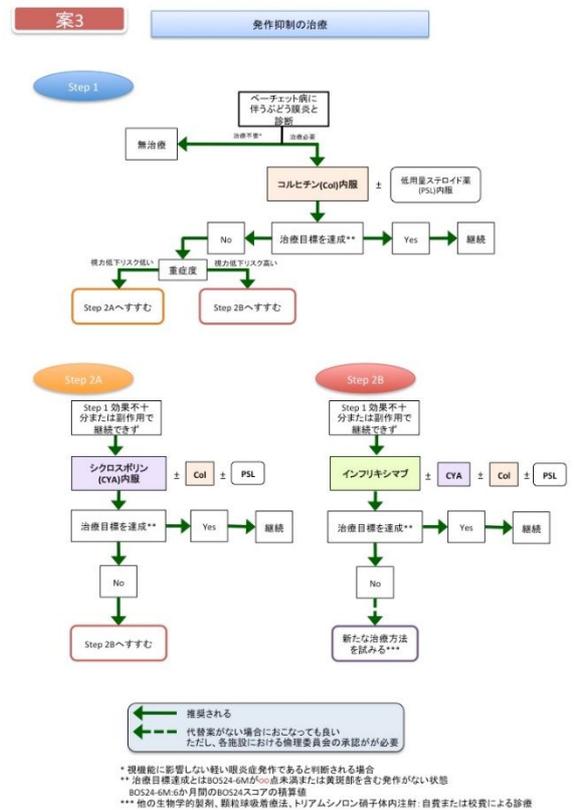
B. 研究方法

ベーチェット病の眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

C. 研究結果

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかを提示するため治療に関するアルゴリズム (図1) を作成し、段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、インフリキシマブなど代表的な治療について各施設に担当を割り振りのクリニカルクエスションの作成をした。

図1 .ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療に関するアルゴリズム



我々は主にベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与に関する有効性ならびにその治療に伴う問題点についてクリニカルクエスションを作成し、その原案を推敲した。具体的な原案を下記に示す。

1. 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？
2. プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
3. 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？

今後これらのクリニカルクエスションに対する回答とその根拠をとりまとめ、治療指針の完成を目指す。

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。

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 33 件

原著論文による発表 0 件

それ以外(レビュー等)の発表 12 件

論文発表

著書・総説

1. 岩田大樹. ぶどう膜炎の鑑別診断表. ぶどう膜炎疾患. 今日の眼疾患治療指針 第3版. 407-408, 2016
2. 岩田大樹. 膠原病に伴うぶどう膜炎. ぶどう膜炎の鑑別診断表. ぶどう膜炎疾患. 今日の眼疾患治療指針 第3版. 448, 2016
3. 岩田大樹, 南場研一. ぶどう膜炎の救急. 特集/眼科医のための救急マニュアル. Monthly Book OCULISTA. 44: 19-25, 2016
4. 北市伸義, 有賀俊英. 強膜炎. 今日の臨床サポート 改訂版. 2016 【オンライン書籍】
5. 北市伸義. 非肉芽腫性汎ぶどう膜炎. 特集見逃してはいけない ぶどう膜炎の診療ガイド. Monthly Book OCULISTA 37. 20-26, 2016
6. 南場研一. サルコイドーシス. ぶどう膜炎疾患. 今日の眼疾患治療指針 第3版. 410-414, 2016
7. 南場研一. Vogt-小柳-原田病(原田病). ぶどう膜炎疾患. 今日の眼疾患治療指針 第3版. 414-416, 2016
8. 南場研一. 交感性眼炎. ぶどう膜炎疾患. 今日の眼疾患治療指針 第3版. 416, 2016
9. 南場研一. ぶどう膜炎の救急. 研修医のための救急疾患. RETINA Medicine. 5: 20-24, 2016
10. 南場研一. 急性前部ぶどう膜炎. 内因性ぶどう膜炎. 第3章ぶどう膜炎疾患. 一目でわかる眼疾患の見分け方 [下巻] ぶどう膜炎疾患 網

膜・硝子体疾患. 8-9, 2016

11. 南場研一. 若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎. 内因性ぶどう膜炎. 第3章ぶどう膜炎疾患. 一目でわかる眼疾患の見分け方 [下巻] ぶどう膜炎疾患 網膜・硝子体疾患. 10, 2016
12. 南場研一. 眼後部疾患. ぶどう膜炎疾患, 眼内炎. A 感染症. 5 転移性眼内炎(真菌・細菌). A 感染症. 眼科疾患最新の治療 2016-2018. 251-252, 2016

学会発表

4. 竹内 大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 水木信久, 園田康平. 症例から学ぼうーぶどう膜炎診療のエッセンスー. 「インストラクションコース」. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016/11/3-6
5. 廣岡季里子, 齋藤 航, 南場研一, 水内一臣, 岩田大樹, 橋本勇希, 石田 晋. フォークト・小柳・原田病のステロイド全身投与前後の視神経乳頭血流動態の経時変化. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016/11/3-6
6. 水内一臣, 南場研一, 岩田大樹, 鈴木智浩, 宇野友絵, 大野重昭, 北市伸義, 石田 晋. サイトメガロウイルス網膜炎におけるウイルス血症との関連. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016/11/3-6
7. 山本 拓, 岩田大樹, 南場研一, 水内一臣, 齋藤 航, 大野重昭, 北市伸義, 石田 晋. 北海道大学病院眼科におけるぶどう膜炎原因疾患の統計学的解析. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016/11/3-6
8. 松本悠介, 南場研一, 岩田大樹, 水内一臣, 加瀬 諭, 北市伸義, 大野重昭, 石田 晋. 不顕性脈絡膜循環障害を繰り返した遷延型 Vogt-小柳-原田病の1例. 第163回北海道眼科集談会, 札幌, 2016/10/15
9. 廣岡季里子, 齋藤 航, 南場研一, 水内一臣, 岩田大樹, 橋本勇希, 石田 晋. フォークト・小柳・原田病における夕焼け状眼底の有無による脈絡膜厚変化の比較. 第33回日本眼循環

- 学会、福岡、2016/7/22-23
10. 加瀬 諭、南場研一、岡田宏美、岩田大樹、水内一臣、田川義晃、北市伸義、石田 晋. 眼内リンパ腫の硝子体灌流液セルブロック標本における免疫組織化学的検討. フォーサム2016東京、東京、2016/7/1-3
 11. 北市伸義、カリナ・カーリガッシュ、堀江幸弘、レニコフ・アントン、水木信久、石田 晋、大野重昭. カザフスタン北部におけるベージェット患者者の臨床像. フォーサム2016東京、東京、2016/7/1-3
 12. 酒井正人、南場研一、岩田大樹、水内一臣、鈴木智浩、近藤太郎、石田晋. 健常成人に発症したサイトメガロウイルス汎ぶどう膜炎の1例. フォーサム2016東京、東京、2016/7/1-3
 13. 南場研一、大野重昭、後藤 浩、猪俣哲行. 非感染型ぶどう膜炎におけるアダリムマブの有効性と安全性：第 相国際共同試験. フォーサム2016東京、東京、2016/7/1-3
 14. 廣岡季里子、齋藤 航、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田 晋. フォークト・小柳・原田病における夕焼け状眼底の有無による脈絡膜循環動態の比較. フォーサム 2016東京、東京、2016/7/1-3
 15. 石原麻美、目黒 明、南場研一、大野重昭、蕪城俊克、高瀬 博、望月 學、後藤 浩、竹内 大、堀 純子、北市伸義、水木信久. ゲノムワイド関連解析を用いた眼サルコイドーシス感受性遺伝子のスクリーニング. 第 120 回日本眼科学会総会、仙台、2016/4/7-10
 16. 岩田大樹. 光干渉断層計を用いたぶどう膜炎の嚢胞様黄斑浮腫の形状および治療反応性の解析. Recent Topics in Ocular Inflammation、札幌、2016/2/27
 17. 岩田大樹. 抗インフリキシマブ抗体価の上昇とともに眼発作と投与時反応がみられたベージェット病. 第 7 回北海道眼炎症免疫セミナー（2016年8月26日、札幌）
 18. 岩田大樹.ぶどう膜炎に伴う嚢胞様黄斑浮腫の光干渉断層計を用いた形状解析と治療反応性の評価. 教育講演. 第 6 回北海道緑内障ぶどう膜炎セミナー（2016年5月27日、札幌）
 19. 岩田大樹. 眼炎症疾患におけるフルオレセイン蛍光標識白血球を用いたイメージングの検討. シンポジウム「眼炎症疾患におけるトランスレーショナルリサーチ」. 第 120 回日本眼科学会総会（2016年4月7日、仙台）
 20. 岩田大樹. 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. 全身性炎症疾患の病因・病態の解明に関する研究助成 第5回研究発表会（2016年1月23日、東京）
 21. 大野重昭. 炎症性眼疾患の免疫遺伝学的研究. 温故知新！大先輩に聴く眼炎症と眼感染症. フォーサム東京 2016（2016年7月1日、東京）
 22. 北市伸義. 免疫抑制治療. サブスペシャリティサンデー「ぶどう膜炎治療のアップデート」. 第 120 回 日本眼科学会総会（2016年4月10日、仙台）
 23. 南場研一. 難治例から学ぶぶどう膜炎の診断と治療. 第 29 回兵庫眼炎症談話会（2016年11月17日、神戸）
 24. 南場研一. ぶどう膜炎の診断と治療. 薬剤師のための臨床免疫セミナー ～ぶどう膜炎を知る～（2016年11月15日、札幌）
 25. 南場研一. Vogt-小柳-原田病の診断基準および治療指針. シンポジウム「最新のぶどう膜炎診断基準と治療指針. 第 70 回 日本臨床眼科学会（2016年11月6日、京都）
 26. 南場研一. 新しいTNF 阻害薬・ヒュミラの使用法. ランチョンセミナー「ぶどう膜炎の診療 新たなステージへ！」. 第 70 回 日本臨床眼科学会（2016年11月4日、京都）
 27. 南場研一. 難症例から学ぶぶどう膜炎の診断と治療. 第 18 回教育フォーラム（2016年10月29日、福岡）
 28. 南場研一. 難症例から学ぶぶどう膜炎の診断と治療. 特別講演. 第 10 回埼玉臨床眼科セミナー（2016年7月22日、川越）

29. 南場研一. 難治性網膜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治療の実際. 膠原病・Meet the expert (2016年7月15日、札幌)
30. 南場研一. ぶどう膜炎に伴う続発緑内障の病態と治療戦略. 第11回秋田眼科フォーラム (2016年7月9日、秋田)
31. 南場研一. インドシアニングリーン蛍光眼底造影. 教育シンポジウム. 第50回日本眼炎症学会 (2016年7月1日、東京)
32. 南場研一. 局所治療. サブスペシャリティサウンデー「ぶどう膜炎治療のアップデート」. 第120回日本眼科学会総会 (2016年4月10日、仙台)
33. 南場研一. 眼局所注射の手技と注意点. 教育セミナー「ぶどう膜炎 診断と治療のコツ」. 第120回日本眼科学会総会 (2016年4月9日、仙台)
34. 北市伸義. ぶどう膜炎の概要と世界のベーチェット病. エーザイ社内研修会 (2016年11月25日、札幌)
35. 北市伸義. 日本と世界のベーチェット病. 興和創薬社内講演 (2016年6月24日、札幌)
36. 南場研一. ぶどう膜炎の診断と治療について. エーザイ・レクチャーミーティング. エーザイ社内講演 (2016年7月26日、札幌)
- road: A literature survey. Ocul Immunol Inflamm. Epub ahead of print
6. Horie Y, Kitaichi N, Hijioka K, Sonoda K, 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. 2016; 102: 1100-1105
7. Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial frequencies and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. Ocul Immunol Inflamm. Ocul Immunol Inflamm. 2016; 20: 1-4
8. Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Tagawa Y, Okada-Kanno H, Matsuno Y, Ishida S. Diagnostic efficacy of cell block method for vitreoretinal lymphoma. Diagn Pathol. 2016; 11: 29
9. Sakurai Y, Namba K, Mizuuchi K, Nomura T, Ishida S. A case of severe panuveitis associated with psoriasis vulgaris successfully treated with infliximab. Case Report Ophthalmol. 2016; 7:191-194
10. Satoh M, Namba K, Kitaichi N, Endo N, Kitamei H, Iwata D, Ohno S, Ishida S, Onoe K, Watarai H, Taniguchi M, Ishibashi T, Stein-Streilein J, Sonoda K, Kaer L V, Iwabuchi K. Invariant natural killer T cells play dual roles in the development of experimental autoimmune uveoretinitis. Exp Eye Res. 2016; 153: 79-89

2) 海外

口頭発表 13件
 原著論文による発表 8件
 それ以外(レビュー等)の発表 0件

論文発表

5. 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. Carriers are susceptible to ocular symptoms of Behçet disease and the association between the two becomes stronger towards the east along the silk

11. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, Fukuhara T, Hirooka K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2016; 100: 473-477
12. Takemoto Y, Namba K, Uno T, Mizuuchi K, Iwata D, Ohno S, Hirooka K, Hashimoto Y, Saito W, Sugiyama K, Ishida S. Choroidal circulation impairment during the anterior recurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease confirmed with indocyanine green angiography and laser speckle flowgraphy. Acta Ophthalmol. 2016; 94: e629-e636

学会発表

1. Namba K. Indocyanine green angiography in choroidal inflammatory diseases. 11th Japan-Korea International Symposium in Ophthalmology : Sapporo, Japan; 2016/11/14
2. Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ishida S, Ohno S. Ocular Behcet's disease is less complicated with allergic disorders - a nationwide survey in Japan. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy; 2016/9/15-17
3. Iwata D. Practical analysis of uveitic macular edema with optical coherence tomography. 1st Japan-Taiwan Vitreoretinal Joint Meeting 2016: Taipei, Taiwan; 2016/10/30
4. Iwata D. Management of uveitis-related macular edema. Symposium: Management of complications in Uveitis. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) 2016: Taipei, Taiwan; 2016/3/25
5. Kitaichi N. Prevalence of allergic disorders complicated with Behcet's disease – A nationwide survey in Japan. 2016 Autumn Meeting of Ophthalmological Society of Taiwan (TOS): Kaohsiung, Taiwan; 2016/11/13
6. Kitaichi N. Difficult case of treatment. Morning Session: Meet the expert. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy; 2016/9/16
7. Kitaichi N. Therapy options of Behcet's disease. Symposia & Courses: Therapy options and healthcare cost of uveitis. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) 2016: Taipei, Taiwan; 2016/3/25
8. Namba K. Indocyanine green angiography in choroidal inflammatory disease. 2016 Autumn Meeting of Ophthalmological Society of Taiwan (TOS): Kaohsiung, Taiwan; 2016/11/12-13
9. Namba K. Difficult case of diagnosis - posterior-panuveitis. Morning Session: Meet the expert. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy; 2016/9/16
10. Namba K. Treatment in the biologic era. Scientific Session: Ocular behcet's disease. 17th International Conference on Behcet's Disease: Matera, Italy; 2016/9/16
11. Namba K. Autoimmune retinopathy. Symposium: Uveitis retina. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) 2016: Taipei, Taiwan; 2016/3/26
12. Ohno S. Ocular disease. International patient's conference. 17th International

Conference on Behcet's Disease: Matera,
Italy; 2016/9/17

13. Ohno S. Difficult cases of ocular disease.
'Meet the Expert' Breakfast Session. 17th
International Conference on Behcet's
Disease: Matera, Italy; 2016/9/16

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
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

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
研究分担者 井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター 准教授
研究協力者 長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科 特任准教授

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
教授
井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療
センター 准教授
小林清典 北里大学医学部新世紀医療開
発センター 准教授
長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科
特任准教授
渡辺憲治 大阪市立総合医療センター消
化器内科 副部長
谷田諭史 名古屋市立大学医学部消化
器・代謝内科学 講師
小金井一隆 横浜市立市民病院炎症性腸疾
患科 科長
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 准教授
新井勝大 国立成育医療研究センター器
官病態系内科部消化器科 医
長
小林 拓 北里研究所病院炎症性腸疾患
先進治療センター 准教授

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 特別顧問
松本主之 岩手医大内科学消化器内科消
化管分野 教授
鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病
院消化器内科 教授

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

H28 はこれまで作成されていた CQ 案について委員の直接討議を経てデルファイ法 (1 回目) を行い、さらに討議に基づいて CQ を修正しデルファイ法 (2 回目) を

行った。これにより合意度形成がなされ、推奨度も決定した。

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。一方でペーチェット病、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ペ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ペーチェット病診療ガイドラインの、CQ作

成、合意度形成、推奨度決定を終了した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

今後パブリックコメントなどを経て学会発表、論文発表の予定。

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂に向けての研究

研究分担者

菊地弘敏 帝京大学医学部内科、沢田哲治 東京医科大学第3内科、岳野光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科、桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科、石ヶ坪良明 横浜市立大学医学部、廣畑俊成 北里大学医学部膠原病感染内科

研究要旨

『神経ベーチェット病の診療のガイドライン』改訂に向けて、第1版後に追加解析されたデータと新たな神経ベーチェット病に関する文献を参考にして、クリニカル・クエスチョン（CQ）の作成と改訂ガイドラインのCQに基づいたフローチャートを作成した。CQとフローチャートはリウマチ専門医と神経内科専門医により修正のうえ同意度を投票し集計した。

A. 研究目的

厚生労働省ベーチェット病究班（石ヶ坪班）では、多施設による神経ベーチェット病（NBD）の臨床調査が実施され、その解析結果を基に『神経ベーチェット病の診療のガイドライン』が作成された。現在、水木班では第1版の改訂に向けて、これまでのガイドラインとその後に報告されているNBDに関する文献を検討し、新たにクリニカル・クエスチョン（CQ）とNBDの診断と治療のフローチャートを作成する。

B. 研究方法

初めにNBDに対するCQを収集・抽出し、CQとフローチャートのたたき台を作成した。その後、NBDの症例集積にご協力いただいた7名のリウマチ専門医、4名の神経内科専門医（内1名は両者の専門医）による専門家の意見に

より修正した。そのうえでCQに対しては同意度を投票し集計した。

C. 研究結果

各推奨の強さは、エビデンスレベルと専門家の意見によって設定した。そのうえで、同意度が5段階で4以上のものをCQとして残し、最終的にNBDのCQは一般事項1個、急性型NBD7個、慢性進行型NBD5個の計13個とした。改訂ガイドラインとCQに基づき、新規にフローチャート（図1）を作成した。

D. E. 考察と結論

NBDは海外でも確立されたガイドラインは作成されていない。今回作成した本邦での『神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂版』でも、主に専門家の意見やオープン試験、観察研究の結果に基づいてい

る。国際間の研究においても利用可能なガイドラインが必要であるため、海外も含めた多施設により検証されていくことが望まれる。

F. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine* 95: e3863, 2016.
2. Abe G, Kikuchi H, Arinuma Y, Hirohata S. Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 20: 1-6, 2016.
3. Mu X, Nakano R, Nakano A, Ubagai T, Kikuchi-Ueda T, Tansho-Nagakawa S, Kikuchi H, Kamoshida G, Endo S, Yano H, Ono Y Loop-mediated isothermal amplification: Rapid and sensitive detection of the antibiotic resistance gene ISAbal-*bla* OXA-51-like in *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Methods* 121:

36-40, 2016.

4. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Hoshimoto K, Sasajima Y, Kono H. Relapsing Polychondritis Complicated by Vasculitis of the Omentum. *H Intern Med* 55: 1363-1366, 2016.
5. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H. Characteristics of patients with intestinal Behçet's disease requiring treatment with immunosuppressants or anti-TNF α antibody. *Mod Rheumatol* 26: 1-6, 2015.

学会発表

1. Kikuchi H, Asako K, Kono H, Hirohata S. Cognitive Impairment in Chronic Progressive Neuro- Behçet's disease: Comparative Study of Brainstem and Hippocampal Region using Brain Magnetic Resonance Imaging 17th International Conference on Behçet's disease Matera, Italy September 15-17 2016
2. Asako K, Kikuchi H, Takayama M, Yanagida T, Kono H Acute-and chronic progressive-type neuro-Behçet's disease: Investigation of 2 cases 17th International Conference on Behçet's disease Matera, Italy September 15-17 2016
3. Kono H, Asako K, Kikuchi H The correlation of prefectural prevalence of Behçet's disease with cigarette smoking rate in Japan 17th International Conference on Behçet's disease Matera, Italy

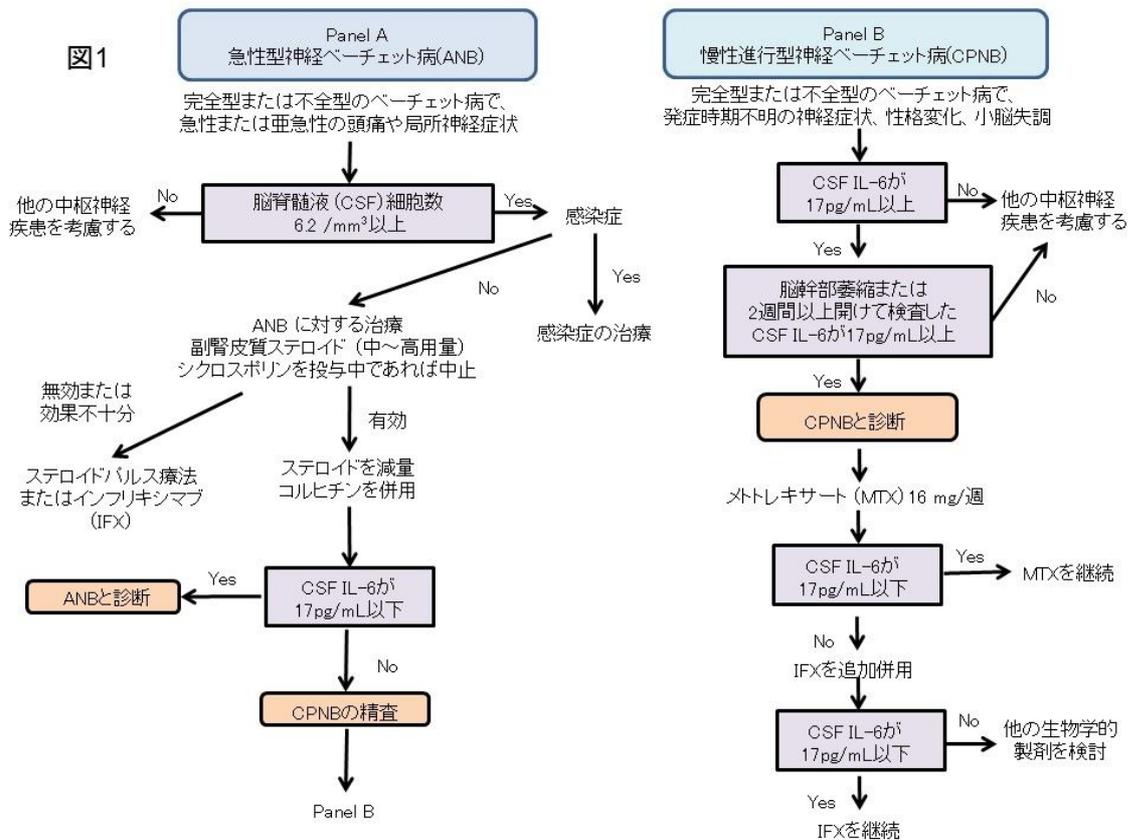
Septembe 15-17 2016

5. 実用新案登録 なし

6. その他 なし

H 知的財産権の出願、登録状況

4. 特許取得 なし



血管型ベーチェット病の診療ガイドライン案

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

菊地弘敏（帝京大 内科）

永淵裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

廣畑俊成（北里大 膠原病・感染内科）

沢田哲司（東京医大 リウマチ・膠原病内科）

石ヶ坪良明（横浜市大）

水木信久（横浜市大 眼科）

研究協力者：桑名正隆（日本医大 アレルギー膠原病内科）

石橋宏之（愛知医科大学 血管外科教授）

荻野 均（東京医科大学 心臓血管外科主任教授）

前田英明（日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科准教授）

研究要旨

血管型ベーチェット病は難治病態であり、生命予後因子にも上げられている。血管病変は動静脈にまたがり、心、肺にも病変を来すため、病態に応じた治療法が望まれるが、その治療指針は確立していない。

平成 26 年度、前年度までに過去の血管ベーチェット病に関する英文文献および厚生労働省ベーチェット病研究班施設の 105 例の臨床解析結果をもとにたたき台として作成した診療に関するステートメント案に対するアンケート調査を施行した。26 施設診療科（リウマチ内科系 20、外科系 6）より回答があり、用語、表現の不備から内容の詳細に至るまで、多くのコメントを得た。原案作成時に最も問題となった抗凝固・抗血小板療法に関するステートメントがもっとも評価が低く、そのほか、検査の優先度、免疫抑制剤の具体的な使用法、ステロイド減量の目安など、実臨床に即したコメントが多く寄せられた。

平成 27 年度は平成 26 年度のアンケート調査をもとに、クリニカルクエッション（CQ）を見直し、これをほぼ固定した。

平成 28 年度、新たに 3 名の血管外科医をメンバーに加え、それぞれの CQ に対する推奨および解説、想定される治療アルゴリズム案を作成した。現在、外部評価者も含め、内容の妥当性を検討中で、残念ながら、その完成には至っていないが、現時点での最終案を報告する。

A. 研究目的

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直

接的死因となる。トルコをはじめとした他のBD多発地帯と比べると、本邦における頻度は少なく、病像の人種差も指摘されていることから、診療に関する外国の知見の適応に関しては慎重であるべきである。本研究では文献に加え、本邦の診療実態を鑑み、エキスパートの意見を交え、診療ガイドライン案を作成することを目標とした。

B. 研究方法

1. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン案作成

平成24年、準備委員会で過去5年間の血管型ベーチェット病に関する英文論文およびその参考文献約170件を検索し、平成23年度の班内6施設105例の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに診療ガイドライン案を作成した。この案を平成25年1月19日特が殊病型会議で討議した。

研究班以外の特殊病型参加者（敬称略）

大関一氏（新発田病院）、前田英明（日大板橋病院）、廣瀬立夫（埼玉市民病院）、河野 肇（帝京大）、土橋 浩章（香川大）、出口治子（国立横浜医療センター）、須田昭子（横浜市立大附属総合医療センター）

2. アンケート調査の施行

血管ベーチェット病の診療にあたる可能性のある大学付属病院および機関病院のリウマチ膠原病、血管外科の診療医にアンケート調査を行った。アンケートはガイドライン案ステートメントのうち、ガイドラインの目的、診断、治療の各項目について9段階のスコア評価、コメントを受けた。

回答施設診療科
リウマチ内科系

大阪市立大学膠原病内科、大阪大学免疫アレルギー内科、金沢大学リウマチ膠原病内科、亀田総合病院リウマチ膠原病内科、近畿大学血液膠原病内科、慶応義塾大学リウマチ内科、神戸大学リウマチ膠原病内科、佐賀大学膠原病・リウマチ内科、産業医大第一内科、島根大学第三内科（膠原病内科）、昭和大学リウマチ・膠原病内科、信州大学リウマチ・膠原病内科、筑波大学内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、聖マリアンナ医大リウマチ・膠原病・アレルギー内科、帝京大学内科、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科、東京大学アレルギーリウマチ内科、長崎大学膠原病リウマチ内科、日本医科大学リウマチ膠原病内科、福島県立医大消化器・リウマチ膠原病内科、北海道大学第二内科、横浜南共済病院リウマチ膠原病内科、
外科系

大阪大学心血管外科、慶応義塾大学外科（心臓血管）、高知医大第二外科、東海大学心血管外科、山口大学第一外科、和歌山大学第一外科

3. 新規クリニカルクエッションの設定

アンケート調査結果を反映させた新たにクリカルクエッション(CQ)を設定し、CQに対する推奨および解説案を作成するとともに、想定される治療アルゴリズム案を作成した。

4. クリニカルクエッション、治療アルゴリズムの評価

個々のCQと推奨および解説、治療アルゴリズムに対して、相互および外部評価者を含め、同意度を5点満点で評価した。

外部評価者

重松宏（国際医療福祉大）

宮田哲郎（国際医療大）

大北 裕（神戸大）

新見正則（帝京大学）

C. 研究結果

平成28年度報告書に記載した血管型ペーチェット病診療ガイドライン案評価用version 1.0 (20170117)の評価、同意度をもとに改訂中の現時点最終案 version 1.2 (20170227)を示す。同意度は今後、なお、表および参考文献は割愛する。

CQ1 頻度の高い静脈病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

ペーチェット病では下肢深部静脈血栓症が好発する。D-ダイマーが高値の場合には超音波検査、造影 CT などの画像検査を行うことを提案する。

エビデンスレベル -

解説 ペーチェット病の血栓形成リスクは健常者の14倍との報告があり、下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT)が、男性、若年者に好発する。発症後数年以内にDVTを生じること多く、通常、他の血管病変に先行する。大腿/外腸骨静脈に多く、静脈血栓後症候群として慢性下肢疼痛、下腿浮腫、うっ滞性潰瘍や静脈性跛行を呈することがある。多発性・両側性病変を認め、再発性や長期に血栓が存在する場合も多い。Dダイマーが上昇している場合には、超音波検査を行い腸骨・大腿静脈血栓の有無、下大静脈への血栓伸展の有無を検索する。造影CTを行えば、下肢DVTだけでなく肺塞栓も検索可能である。妊婦、造影剤アレルギーの症例はMRIで評価を行う。表在血栓性静脈炎は血管病変発症のリスク因子になる。本研究班105例の検討では、複数病変を有する例が46.7%、再発が24.8%に見られた。上大静脈/下大静脈症候群、Budd-Chiari症候群、脳静脈洞血栓症などの重症型を呈することもある。肺血栓塞栓症はフランスで9.7%や中国で15.1%との報告がある。ペーチェット病の下肢

血栓は血管壁への癒着が強く、通常のDVTと異なり肺塞栓を起こしにくいとする考えもあるが、中枢型DVT(大腿静脈より中枢)では造影CTで肺血栓塞栓症の有無を検索することを推奨する。

CQ2 動脈病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

炎症に起因する大動脈および末梢動脈の動脈瘤あるいは動脈閉塞があり、ABI検査(足関節上腕血圧比)、造影CTなどの画像検査を提案する。

エビデンスレベル -

解説 大動脈および末梢動脈に、炎症に起因する動脈瘤あるいは閉塞病変が生じる¹⁻³⁾。急性期には発熱、倦怠感などの全身症状を伴う。罹患血管の支配領域に虚血症状が生じ、多彩な症状が出現しうるが、閉塞性動脈病変は無症候性のこともある。

動脈瘤の多くは嚢状の仮性動脈瘤であり、腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘤として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、胸腔内/腹腔内病変の場合は無症候性に増大し、致命的破裂に至る場合もある。

病歴、症状、身体所見、血液検査の炎症反応などからペーチェット病による動脈病変を疑った場合、超音波、造影CT、MRA、PET/CTなどの画像検査で病変部を確認する^{1,2)}。動脈閉塞では四肢の血圧を測定し、虚血の程度を評価する。FDG-PET/CT(保険適応外)を用いて、炎症性血管病変の局在診断と活動性が評価できるという報告もある。

動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、検査目的での動脈穿刺は避けるのが望ましい。

CQ3 肺動脈病変の特徴とその診断に必要な検査は何か？

肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症がある。胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI/MRA や血管造影などの画像検査を推奨する。

エビデンスレベル -

解説 肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症があるが、動脈形成を伴わない血栓と塞栓との臨床的鑑別は容易でない。下肢静脈血栓症の合併頻度が高く、肺塞栓症として対応すべきとの意見、ペーチェット病の血栓は血管壁への癒着が強く、塞栓を起こしにくいので、肺血管局所で生じた血栓症とする意見もある。20-30才代に好発し、喀血、咳、発熱、胸痛、呼吸困難などを呈するが、無症状のこともある。肺動脈瘤は主に肺動脈下行枝に生じ、多発性のこともあり、予後不良で、ペーチェット病の主要死因の一つである。国際的には日本の肺動脈瘤の頻度は少なく、研究班調査では血管型ペーチェット病105例中肺動脈瘤8例、肺血栓塞栓症20例であった。

診断は胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI や血管造影などの画像検査で追加する。大腿より近位の下肢静脈血栓症では、肺塞栓症の有無を調べるため肺動脈を含めた造影 CT を推奨する。肺血管病変の随伴病変として胸部 CT で結節・空洞病変、器質化肺炎、胸水などが検出され、閉塞性換気障害が認められることがある。また、血栓が主体で肺循環にも影響が及ぶため、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) との鑑別困難な場合は右心カテーテル検査が必要となる。

CQ4 心病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？

主なものとして大動脈弁病変、心内血栓症、冠動脈血管炎などがあり、心電図、経胸壁心エコー、冠動脈 CT などを施行することを提案する。

エビデンスレベル -

解説 心病変は稀ではあるが、男性例に多く、動静脈あるいは肺血管病変の併存が多い。上行大動脈瘤が大動脈弁領域まで進展すると、弁輪拡大による大動脈弁閉鎖不全をきたし、しばしば重症化する。このような症例は手術適応であるが (CQ14 参照)、術後合併症も少なくない^{2,3)}。心内血栓では病理学的に炎症細胞浸潤が見られ、心内膜炎の波及と考えられる⁴⁾。冠動脈血管炎による急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の報告は稀だが、心筋シンチグラフィなどにより潜在的な冠動脈病変が検出されるとする報告もある⁵⁾。動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、治療目的以外の心カテーテル検査の適応は慎重に検討すべきである⁶⁾。また、心病変で最も多いのは心外膜炎とする文献もあるが、国内での頻度は不明である。これ以外に心内膜炎、心筋線維症、心伝導障害などが報告されている¹⁾。

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？

主なものとして血液素因、APS, Trousseau 症候群の血栓症危険因子の鑑別を提案する。

エビデンスレベル -

解説 血管ペーチェット病は、典型的には皮膚粘膜症状、眼症状などのペーチェット病が先行し、血管病変が遅れて出現する 경우가多く¹⁾⁴⁾、完全型、不全型、あるいは疑い例のペーチェット病の診断が他疾患との鑑別に最も重要である。研究班の解析¹⁾では血管病変の出現時にはじめてペーチェット病の診断基準を満たす症例が血管型の約1/4を占める。また血管病変が先行する症例も存在するため⁴⁾、再発を繰り返すDVTや原因不明の上大静脈症候群では経過中にペーチェット病の他の主症状、副症状が出現しないかを注意深く経過観察することも必要である。ペーチェット病の血栓形成リスクは健常者の14倍である。ペーチェット病で血栓症を認めた場合には他に血栓をきたす危険因子や疾患がないかを鑑別することが必要である⁵⁾。血栓症の3大要因として血流の停滞、血液凝固機能の亢進、血管内皮の障害がある。通常のDVTは血流の停滞により生じることが多い。長期臥床、長距離旅行、肥満や妊娠などによる血流停滞の要因がないかを調べる。ペーチェット病では血液凝固機能の亢進や、好中球の機能過剰や血管炎による血管内皮細胞障害がDVTの原因になっていると考えられている⁶⁾。血液凝固機能亢進の鑑別として我が国で頻度が高いProtein C欠損症、Protein S欠損症、アンチトロンピン欠乏症による先天異常、抗リン脂質抗体症候群、Trousseau症候群が主要な鑑別疾患で、患者の状態によっては表(割愛)にあげるような血栓の原因を鑑別する。

CQ6 ペーチェット病の動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含むIgG4関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤など大

型および中型動脈に病変を生じる疾患、を鑑別することを提案する。

エビデンスレベル -

解説 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含むIgG4関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病および閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。静脈病変と同様、臨床経過、随伴する皮膚粘膜症状、眼症状などの血管外症状が鑑別の決め手になるが、動脈病変で初発する稀な例においては上記を鑑別する必要がある。

血管病変は腸管病変と共存する頻度が有意に高い。高安動脈炎に潰瘍性大腸炎が合併することがしばしばあり、皮膚粘膜症状、眼症状も類似することがあるので特殊型ペーチェット病との鑑別を要する。ペーチェット病がHLA-B51と関連するのに対し、高安動脈炎はHLA-B52と関連するので、両者の鑑別にHLAは参考所見となると考えられる。

CQ7 ペーチェット病の肺動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？

肺動脈瘤を来す高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、Hughes-Stovin症候群を、腫瘤を形成し、喀血を来しうる疾患として感染症(肺炎アスペルギルス症、肺結核症)、悪性腫瘍、気管支拡張症などを鑑別することを提案する。

エビデンスレベル -

解説 肺動脈瘤は無症状で経過することもあるが、喀血、胸痛などの原因となる。皮膚粘膜症状、眼症状などのペーチェット病が先行し、血管病変が遅れて出現することが多いが、20~30%は血管病変が出現するまでペーチェット病の診断が確定しない例、あるいは血

管病変が先行し、経過中にベーチェット病の診断に至る例がある。

肺動脈瘤の鑑別には巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、また、頻度は低いが Hughes-Stovin 症候*、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群**、Ehlers-Danlos 症候群などがある。また、免疫抑制療法施行中に出現した新規肺病変では感染症の鑑別診断が必要であり、腫瘤を形成し、喀血の原因になるという観点からは悪性腫瘍も鑑別に上げられる。ベーチェット病患者で突然の胸痛や呼吸困難を生じた場合には肺動脈瘤や肺血栓塞栓症以外に心筋梗塞や解離性大動脈瘤、気胸なども鑑別する。

*Hughes-Stovin 症候群はベーチェット病の皮膚粘膜眼症状を欠きながらも、その血管病変と同様の炎症性の肺動脈瘤と深部静脈血栓症を主徴とする疾患で、ベーチェット病の類縁病態と考えられている。

**Loeys-Dietz 症候群は TGF- β レセプター遺伝子変異が原因の常染色体優性遺伝の疾患で、Marfan 症候群に類似しているが、より広範囲な動脈瘤や動脈解離形成の傾向がある³。

CQ8 血管病変の活動性はどうか判定するか？

臨床症状、CRP などの血液検査炎症所見や凝固線溶系検査所見、画像検査所見より総合的に評価することを推奨する。

エビデンスレベル -

解説 血管病変の活動性は急性の臨床症状がどう推移するか経過を追跡しつつ、CRP、赤沈、白血球数などの炎症所見や D-ダイマーなどの凝固線溶系検査所見、画像検査所見（エコー検査、造影 CT、MRA、PET-CT など）を加味して総合的に判断する。

Behcet's Disease Current Activity Form 2006 など、いくつかのベーチェット病全体の包括的活動性指標が提唱されているが¹⁾、血管型の急

性期には他の特殊型と同様に局所病変の把握がより重要である。

CQ9 ベーチェット病の血管炎が原因の深部静脈血栓症に免疫抑制薬は必要か？

急性期の深部静脈血栓症には副腎皮質ステロイドに加え、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を提案する。

エビデンスレベル 3

解説 2008 年 EULAR の推奨では抗凝固療法を推奨していないが、研究班内の検討では、深部静脈血栓症（deep venous thrombosis: DVT）に対してワルファリンは高頻度に使用され、出血合併症は軽微で休薬等で対応できる程度のものであった。さらに、諸外国の後方視的研究でもほぼ同様の結果が得られ、多くの国で EULAR 推奨と異なる診療実態であることが報告されている（表、割愛）。

また、治療に伴うメリットは乏しいとされてきたが、下肢深部静脈血栓に伴う post-thrombotic syndrome（慢性疼痛、下腿浮腫、うっ滞性潰瘍）、静脈性間欠性跛行などの症状は抗凝固療法により軽快する可能性がある。以上より、喀血リスクが高いと考えられる肺動脈瘤などの肺血管病変が存在する場合は慎重を期すべきであるが、他の原因による場合と同様に「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）」に準じた治療を行うことを提案する。post-thrombotic syndrome に対する支持療法も他の原因の DVT と同様に対処する。

まず、はじめに未分画ヘパリン皮下注射・静脈注射あるいはフォンダパリクス皮下注射を行ったのちワルファリンを投与し、PT-INR 1.5-2.5 を目標とし、投与量を調節する。近年、深部静脈血栓症に対して新規抗凝固薬

(novel oral anticoagulants: NOAC)、すなわちリバロキサシ、アピバキサシなどの Xa 抑制剤による。出血リスクを念頭においたとき、中和剤がない NOAC の使用は、現時点では積極的には推奨されない。

抗凝固療法は明確な中止基準はなく、少なくとも疾患活動期で免疫抑制療法施行中は抗凝固薬も継続すべきと思われる。

一般的には抗凝固薬禁忌 DVT 症例においては下大静脈フィルター留置を考慮すべきであるが、近年はその有効性に疑問が持たれている。さらにベーチェット病では血栓誘発のリスクが高いことを念頭に、リスクとベネフィットを比べて慎重に検討すべきである。

なお、現在(2017年)改訂中の EULAR 推奨案では、難治性深部静脈血栓症に対して、出血リスクが低く、肺動脈病変の合併がなければ、抗凝固薬併用下で TNF 阻害薬の使用を考慮してよいとされている。

CQ10 静脈病変に対する抗凝固療法は有効か？

明らかな出血リスクがない限り、肺動脈病変が除外されれば、抗凝固薬を使用することを提案する。

エビデンスレベル 4

解説 2008年 EULAR の推奨では抗凝固療法を推奨していないが¹⁾、研究班内の検討では、深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) に対してワルファリンは高頻度に使用され、出血合併症は軽微で休薬等で対応できる程度のものであった。さらに、諸外国の後方視的研究でもほぼ同様の結果が得られ、多くの国で EULAR 推奨と異なる診療実態であることが報告されている³⁻⁷⁾ (表, 割愛)。

また、治療に伴うメリットは乏しいとされてきたが、下肢深部静脈血栓に伴う post-

thrombotic syndrome (慢性疼痛、下腿浮腫、うっ滞性潰瘍)、静脈性間欠性跛行などの症状は抗凝固療法により軽快する可能性がある⁹⁾。以上より、咯血リスクが高いと考えられる肺動脈瘤などの肺血管病変が存在する場合は慎重を期すべきであるが、他の原因による場合と同様に「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)」に準じた治療を行うことを提案する。post-thrombotic syndrome に対する支持療法も他の原因の DVT と同様に対処する。

まず、はじめに未分画ヘパリン皮下注射・静脈注射あるいはフォンダパリクス皮下注射を行ったのちワルファリンを投与し、PT INR 1.5-2.5 を目標とし、投与量を調節する。近年、深部静脈血栓症に対して新規抗凝固薬 (novel oral anticoagulants: NOAC)、すなわちリバロキサシ、アピバキサシなどの Xa 抑制剤による single drug use が臨床的には標準となりつつある。しかし、現時点ではベーチェット病での使用経験は世界的にみても限られている¹²⁾。出血リスクを念頭においたとき、中和剤がない NOAC の使用は、現時点では積極的には推奨されない。

抗凝固療法は明確な中止基準はなく、少なくとも疾患活動期で免疫抑制療法施行中は抗凝固薬も継続すべきと思われる。

一般的には抗凝固薬禁忌 DVT 症例においては下大静脈フィルター留置を考慮すべきであるが、近年はその有効性に疑問が持たれている。さらにベーチェット病では血栓誘発のリスクが高いことを念頭に、リスクとベネフィットを比べて慎重に検討すべきである。

なお、現在(2017年)改訂中の EULAR 推奨案では、難治性深部静脈血栓症に対して、出血リスクが低く、肺動脈病変の合併がなけ

れば、抗凝固薬併用下で TNF 阻害薬の使用を考慮してよいとされている。

CQ11 ベーチェット病が原因の動脈瘤に対する内科的治療は？

ベーチェット病の血管炎が原因で悪化する動脈瘤には副腎皮質ステロイドの投与およびシクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を提案する。

エビデンスレベル 4

解説 他の原因が除外され (CQ7 参照)、ベーチェット病の血管炎症により動脈瘤が悪化する場合、その進行抑制のために副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による治療が行われているが、まとまった治療成績は示されていない。しかし、血管炎の治療として中等量以上の副腎皮質ステロイドは必要であり、効果不十分の場合には、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬の併用、またはインフリキシマブの併用を考慮する (CQ 13 参照)。

具体的には他の血管炎症候群に準じ、プレドニゾロン (1.0 mg/kg/day で開始し、以後漸減) とシクロホスファミド間欠静注 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 療法による寛解導入療法およびアザチオプリン (2 mg/kg/day) 併用による維持療法などが報告されており、シクロスポリンやメトトレキサートも選択肢として可能性がある。

補助療法として、降圧治療は高血圧治療ガイドラインに則って行う。

また、大きな動脈瘤や増大する動脈瘤を伴う場合には、緊急に心臓血管外科専門医にコンサルトした上で、手術、血管内治も含め治療方針を検討する必要がある (CQ14、15、16 参照)。

CQ12 肺動脈病変に対して免疫抑制療法は有効か？

肺動脈病変に対して副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用療法を推奨する。

エビデンスレベル 3

解説 急性期には高用量のプレドニゾロン治療 (1mg/kg/日)、状態によってはメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL 1,000 mg 3 日間) を行い、症状の軽快を確認しつつプレドニゾロンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間欠静注 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 療法をはじめ、メトトレキサート、アザチオプリンなどの併用を積極的に考慮する。再発抑制に関する治療成績は蓄積されていないが、静脈病変同様、免疫抑制薬の維持治療は臨床経過をみながらプレドニゾロンを漸減、中止を目指す。予後を考慮すると、免疫抑制薬中止はより慎重にすべきであろう。初期治療に IVCY を選択した場合は血管炎症候群に準じ、メトトレキサート、アザチオプリンなどの経口薬による維持療法を考慮する。IVCY の導入により治療成績は著明に改善したが、なお、死亡率は 20-30% であることから、TNF 阻害薬の使用経験も蓄積しつつある (CQ13 参照)。

CQ13 血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？

従来の免疫抑制療法抵抗例にも有効との報告があり、重症例には TNF 阻害薬の使用を提案する。

エビデンスレベル 4

解説 症例報告、症例シリーズが主体であるが、肺動脈瘤、下大静脈血栓症、末梢動脈

瘤、末梢動脈閉塞、心内膜炎などに TNF 阻害療法の有効例が報告されている。ただし、Budd-Chirari 症候群では無効例の報告もある。Hamuryudan V らはシクロホスファミド間欠静注 (intravenous cyclophosphamide:IVCY) 療法抵抗性の肺動脈病変をもつベーチェット病患者 13 例に対し TNF 阻害療法を施行し、10 例で有効であった。うち 4 例で TNF 阻害療法を中止し、2 例に再発を認めた。重症感染症 (肺結核、アスペルギルス症) が 2 例にみられた。インフリキシマブは本邦でも 2015 年に保険適応が承認された。治験での血管型の組み入れ症例は 4 例であったが、前向き試験で症状や画像所見の改善や炎症所見消退が認められ、今後の症例の蓄積が期待される。

TNF 阻害療法に併用するステロイド、免疫抑制薬についての報告は様々である。また、TNF 阻害療法の中止時期については一定の見解はまだない。

CQ14 心血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？

外科手術の適応：重症の大動脈弁閉鎖不全症の場合、弁膜症ガイドライン¹⁾に従い人工弁置換術の適応とする。大動脈基部拡大を伴う場合には基部置換術を行う。胸部・腹部大動脈瘤の場合、大きさ、拡大速度、形状から破裂のリスクの高い場合、人工血管置換術の適応とする²⁾。

外科手術の有効性：初回手術の早期成績は良好であるが、炎症の持続に伴う遠隔期の人工弁縫着部離解や吻合・縫合部離解などを高率に認め、再手術もしくは血管内治療による修復を行う。防止のためには縫合 (着) 部の補強およびステロイドや免疫抑制剤による炎症のコントロールが重要となる。

エビデンスレベル 4

解説

1. 心臓外科領域

大動脈弁逆流 (AR) に対する大動脈弁置換 (AVR)：頻度的に稀である。単独 AVR の早期成績は血栓形成傾向の強い本症において機械弁を用いた場合でも良好であるが、遠隔期の人工弁縫着部離解 (弁周囲逆流) を高頻度に認める。機序として、硬い人工弁縫着リングが持続炎症による脆弱な弁輪組織を破壊するためとされている。したがって、発生防止のために、人工弁縫着部の補強や縫着部位の移動、さらに大動脈基部置換術 (Bentall 手術) の拡大適応などの工夫が必要である。

AR を伴った大動脈基部拡大に対する大動脈基部置換術 (Bentall 手術)：早期成績は比較的良好であるが、遠隔期に基部縫合部の離解 (仮性瘤) を高頻度に認める。同様に、硬い人工弁縫着リングが持続炎症に伴う脆弱な弁輪組織を破壊し、仮性瘤の発生の危険性があり、フェルトによる補強や人工弁の縫着位置の移動 (スカート法) などの工夫が用いられている。ホモグラフト (同種大動脈弁) の使用の報告もある。特に再手術 (の再手術を含む) は、大動脈弁輪の破壊を伴っており困難を極める。十分なフェルト補強を用いて弁輪形成後にベント-ル手術を行う必要がある。大動脈基部病変や冠動脈病変の合併から、稀に心移植の対象とされているが、成績は良好とは言えない。

冠動脈病変：稀ではあるが、冠動脈瘤が発生し、それに対する外科治療の報告がある。

心臓内血栓：主に右心系に発生するため、ほとんどが外科治療の対象とならず、抗凝固療法を併用した炎症コントロールの対象となる。

2. 大血管外科領域

胸部大動脈：上記1-②の大動脈基部病変の報告がほとんどで、弓部から下行大動脈病変に関する外科手術の報告は少ない。

肺動脈：肺動脈瘤破裂に対する肺切除の報告があるが、最近は血管内治療の対象とされる。

腹部大動脈CQですが、「心血管型病変」とすると広範囲になります。「心・大動脈病変」でどうでしょうか？たとえば下大静脈の高度狭窄なども認める場合がありますが、これも「心血管型病変」となる可能性があります。しかし、既に用語の定義はなされているのであればこのままで結構です。

大動脈（腸骨動脈瘤を含む）：大動脈瘤の多くが腹部大動脈瘤に関するものである。人工血管置換後の吻合部仮性瘤の発生がしばしばみられる。最近では、この仮性瘤に対する治療を含め血管内治療の割合が増加してきている。ただし、この場合もアクセス部の仮性瘤の報告があり、注意が必要である。

3. 前処置，外科手術後の後療法

術前の炎症コントロール：ステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性が報告されている。

術後（遠隔期）の炎症コントロール：吻合部仮性瘤を中心とした関連合併症の防止にはステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性を強調する報告が多い。ただし、¹⁾²⁾³⁾⁴⁾共にランダム化比較試験はなく、エビデンスレベルは高くない。

CQ15 末梢血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？

絶対的手術適応は破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、瘤切除、代用血管による

血行再建、流入・流出血管の結紮が推奨される。

エビデンスレベル 3

解説 動脈瘤（真性・仮性）あるいは閉塞性病変を呈する。頻度は低いながら、BD死亡の主原因となる。末梢動脈瘤は腹腔動脈、腎動脈、大腿動脈、膝窩動脈、前脛骨動脈、鎖骨窩動脈瘤の報告があり、好発部位は特に存在しない¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。絶対的手術適応は生命予後不良な、破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、術式は動脈硬化性動脈瘤に準じ瘤切除、代用血管による血行再建、終末動脈の場合は流入、流出血管の結紮が行われる。代用血管は動脈硬化性と同様に膝窩動脈より中枢では人工血管（ポリエステル、ePTFE）、自家静脈が口径に応じて選択され、膝窩動脈末梢では自家静脈が選択されるがしばしば血栓性閉塞、吻合部瘤を生じ再手術の頻度が高い⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

閉塞性病変は瘤に比べ頻度は低く報告例は少ない。重症虚血肢は救肢のため、バイパス手術の適応となる。代用血管は瘤手術と同様であるが、自家静脈は血管炎の波及、血栓性静脈炎の合併のため、しばしば使用できない場合が存在する。手術は可能な限り薬物療法を優先し、非活動期に行い、術後も免疫抑制薬、ステロイド、コルヒチンで血管炎の管理を行う。活動期の血管ペーチェット病では凝固系、血小板機能の亢進がみられ、抗血小板薬、抗凝固薬で加療を行う。

CQ16 動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？

血管ペーチェット病による動脈瘤治療では、血管内治療（ステントグラフト手術）を考慮する。

エビデンスレベル 3

解説 血管ベーチェット病による動脈瘤に対する血管内治療（ステントグラフト手術）は、従来の外科手術（人工血管置換術）に比べて侵襲度が低く、合併症／死亡率が同等か低いため、治療方法として考慮する。しかしながら、重要な分枝を含む動脈瘤や四肢動脈瘤には適応困難という解剖的制限がある。また、新しい治療法であるため、長期成績は明らかでない。

血管ベーチェット病による動脈瘤に対する手術および血管内治療の死亡率、再発率、閉塞率を表（割愛）に示す。患者背景、病変部位、手術および血管内治療の適応は各研究で異なり、その成績は直接比較できるものではない。動脈瘤の部位、形態、患者背景、術者／施設の経験に基づいて判断すべきである。また、ステント留置部からの仮性動脈瘤形成も経験されおり、注意を要する。

これとは別に、血管ベーチェット病による動脈閉塞は、通常の粥状硬化性動脈閉塞と閉塞機序が異なるため、血管内治療（バルーン拡張／ステント留置）の適応は、慎重に判断すべきである。

CQ17 血管病変に対する周術期の免疫抑制療法は有効か？

外科手術は急性炎症期を避け、炎症消退期での待機的実施を推奨する。副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤は合併症抑制に有効である。急性炎症期に手術をする際は、術前からステロイドによる免疫抑制療法の開始を推奨する。

エビデンスレベル 3

解説 ベーチェット病患者の血管外科手術後には吻合部動脈瘤、グラフト閉塞の合併症が多い。針反応陽性は術後合併症のリスク因

子であり、ベーチェット病特有の炎症病態が合併症発生に關与すると考えられ、免疫抑制療法の併用がその予防に有用であるとされている。副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の使用量は、諸家の報告では非手術例の動脈病変治療とほとんど変わらない（CQ 11 参照）。待機的に手術ができる場合には、血管病変の活動性をステロイド等で抑制したのちに手術を行う。術前にパルス療法を含むステロイド単独あるいはステロイドと免疫抑制剤（IVCY、アザチオプリン、メトトレキサート）を併用することで術後の合併症を抑制できた報告がある。

緊急手術の場合でも中等量のステロイド（プレドニゾロン 20mg/日）を開始し、手術後に合併症や再発抑制のために、さらに追加の免疫抑制療法（ステロイドの増量やメソトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬）を検討する。

D. 考察

血管型はベーチェット病の生命予後に影響しうる重要な臓器病変であるが、日本での頻度は特殊型で最も少なく、世界的に見てもエビデンスレベルが高い文献は乏しい。それだけにこのガイドラインを作成する上で、国内エキスパートのコンセンサスを形成することは重要である。しかし、エビデンスレベルは低いが、コントロールを置いた後方視的解析で国際的にコンセンサスが示された項目でも今回の評価が割れていた。その最たる例が深部静脈血栓症であり、急性病変に対する副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬が標準的であるが、少なからず異論がみられた。また、2008年のEULAR推奨では抗凝固療法は回避すべきとされていたが、国内外の抗凝固療法の安全性に関する成績を鑑み、出血リスクが低い場合、肺血管病変がない場合は他の原因

の深部静脈血栓症と同様に抗凝固療法を制限しないとしたが、異論も見られた。なお、現在(2017年)改訂中のEULAR推奨案では、難治性深部静脈血栓症に対して、出血リスクが低く、肺動脈病変の合併がなければ、抗凝固薬併用下でTNF阻害薬の使用を考慮してよいとされている。

E. 結論

血管型ベーチェット病診療ガイドライン案現時点最終案 version 1.2 (20170227)を示した。改訂終了後、再度、コンセンサス形成の作業を行い、発表する予定である。

G. 研究発表

1 論文発表

英文原著

- 1) 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.* 24(6):961-5, 2014
- 2) Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeo 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
- 3) 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.* 2015 Feb 15;349(1-2):143-8.

- 4) Arimoto J, Endo H, Kato T, Umezawa S, Fuyuki A, Uchiyama S, Higurashi T, Ohkubo H, Nonaka T, Takeno M, Ishigatsubo Y, Sakai E, Matsuhashi N, Nakajima A. Clinical value of capsule endoscopy for detecting small bowel lesions in patients with intestinal Behçet's disease. *Dig Endosc.* 28(2):179-85, 2016
- 5) Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, Takase-Minegishi K, Tamura M, Watanabe T, Asami Y, Uehara T, Yoshimi R, Yamazaki T, Sekiguchi A, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 18(1):217, 2016

英文著書

- 1) Ishigatsubo Y and Takeno M: Overview. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 1-20, 2016
- 2) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Kamiyama R, Ishigatsubo Y: Vascular involvement of Behçet's disease. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 79-100, 2015
- 3) Ishigatsubo Y and Takeno M: Perspective. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y), Springer, Tokyo, Japan, pp 151-172, 2015

和文総説

岳野光洋. ベーチェット病と妊娠. *リウマチ科* 52(1): 69-75, 2014

- 2) 岳野光洋. 血管型 Behcet 病の診療ガイドライン. 炎症と免疫 22(5):58-63, 2014
 - 3) 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変 リウマチ科 53(6):578-584, 2015
 - 4) 岳野光洋. 自己炎症疾患としてのベーチェット病. リウマチ科 54(2):191-197, 2015
 - 5) 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):1270-1271, 2015
- 岳野光洋. ベーチェット病の血管病変. 呼吸と循環 63(11):1081-1086, 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
- 8) 岳野光洋. ベーチェット病の免疫病態. 日本医科大学医学会雑誌 12(1):15-25, 2016

和文著書

- 1) 岳野光洋. ベーチェット病. Topics 2014-2015 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、2014、pp215-6
- 2) 岳野光洋. ベーチェット病. Topics 2015-2016 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、p236-237、2015
- 3) 岳野光洋. ベーチェット病. 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・膠原病治療ストラテジー (松本功他編)、文光堂、東京、pp390-399、2015
- 4) 岳野光洋. ベーチェット病. リウマチ病学テキスト. (山本一彦他編) 診断と治療社、東京、pp400-408、2016
- 5) 岳野光洋. ベーチェット病. Year note Topics 2016-2017 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、pp254-5、2016
- 6) 岳野光洋. Behcet 病. 膠原病・リウマチ・アレルギー. 研修医ノート (上阪等編

集)、 診断と治療社、東京、p357-9、2016

2.学会発表

国内学会

- 1) 岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆、廣畑俊成、齋藤和義、菊地弘敏、石ヶ坪良明. ベーチェット病における抗インフリキシマブ抗体の出現と安全性・有効性. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2014 年 4 月
- 2) 岳野光洋、桐野洋平、菊地弘敏、齋藤和義、桑名正隆、廣畑俊成、石ヶ坪良明. ベーチェット病インフリキシマブ治療における血中濃度・抗薬物抗体と効果・安全性の関連. 第 59 回日本リウマチ学会総会、名古屋、2015 年 4 月 23 ~ 25 日
- 3) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、大野滋、上田敦久、石ヶ坪良明. 厚労省基準特殊型ベーチェット病における国際基準との解離. 第 43 回日本臨床免疫学会、神戸、2015 年 10 月 22-24 日
- 4) 岳野光洋. ベーチェット病における自己免疫と自己炎症 (モーニングセミナー) 第 39 回皮膚脈管・膠原病研究会、高知 2016 年 1 月 23 日
- 5) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、桑名正隆、菊地弘敏、永淵裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明、水木信久 血管ベーチェット病診療ガイドライン案の外部評価. 第 65 回日本リウマチ学会学術集会 2016 年 4 月 21 日
- 6) 桐野洋平、岳野光洋、出口治子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、國下洋輔、神山玲光、渡邊俊幸、上原武晃、峯岸薫、田村真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、五十嵐俊久、長岡章平、上田敦久、石ヶ坪良明. ベーチェット病特殊型診断の問題点:590 例の

解析. 第 65 回日本リウマチ学会学術集会
2016 年 4 月 21 日

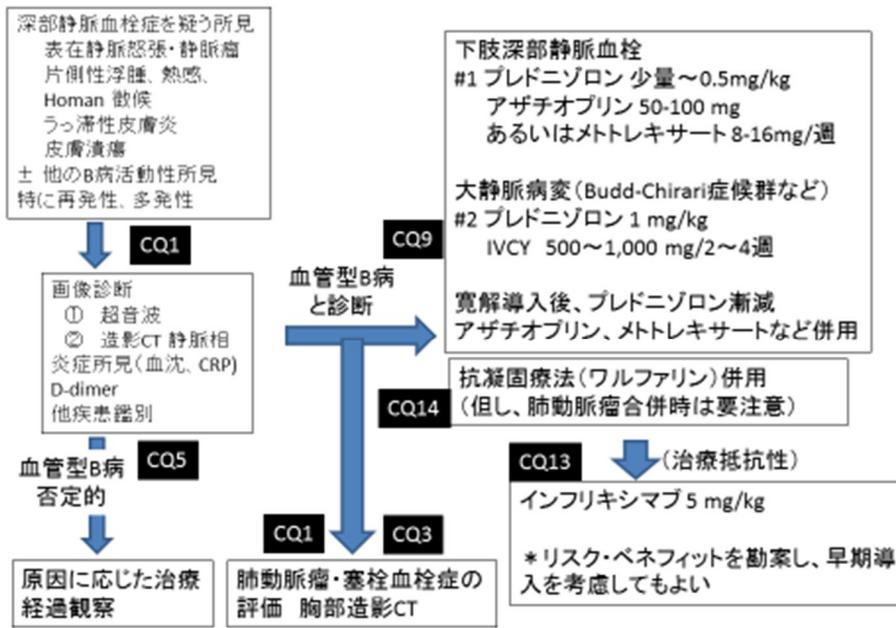
- 7) 東谷佳奈、桐野洋平、出口治子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、國下洋輔、神山玲光、渡邊俊幸、上原武晃、峯岸薫、田村真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見由希子、関口章子、井畑淳、岳野光洋、大野滋、五十嵐俊久、長岡章平、石ヶ坪良明、上田敦久. 日本人ベーチェット病の臨床像の変化:584 例の後方視的解析. 第 65 回日本リウマチ学会学術集会 2016 年 4 月 21 日
- 8) 岳野光洋. ベーチェット病の病態.(シンポジウム)第 119 回 日本小児科学会、札幌、2016 年 5 月

国際学会

- 1) Takeno M, Kirino Y, Namba K, Goto H, Mizuki N, Kaburagi T, Saito K, Ishigatsubo Y. Anti-infliximab antibody is associated with reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's Disease. 16th International Conference on Behçet's Disease, Paris, 2014. 9
- 2) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Behçet's syndrome, central nervous system involvement, infliximab, methotrexate (MTX) and prognostic factors. 79th American College of Rheumatology, Boston, 2014. 11
- 3) Takeno M, Kirino Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab is responsible for reduced efficacy and infusion reaction in Behçet's disease with uveitis. EULAR 2015 Annual European Congress of Rheumatology. Rome, Italy, June 10th - June 13th, 2015,
- 4) Takeno M. Current topics of Behçet's disease in Japan: anti-TNF therapy in management of Behçet's disease. (Invited Lecture) The 16th Annual Meeting of the Korean Society for Behçet's Disease. Seoul, Korea, Oct 29, 2015
- 5) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Kuwana M, Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y. Effects of infliximab in chronic progressive Behçet's disease: influence the time of introduction on the outcome of the patients. 17th international congress on Behçet's disease, Matera, Italy, 2016, 9.15-17
- 6) Kirino Y, Ideguchi H, Suda A, Sugiyama Y, Tsuchida N, Kunishita Y, Kamiyama R, Watanabe T, Uehara T, Minegishi K, Tamura M, Yoshimi R, Yamazaki T, Asami Y, Sekiguchi A, Ihata A, Takeno M, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Transition of clinical manifestation in Japanese Behçet's disease. Retrospective study of 579 patients. 17th international congress on Behçet's disease, Matera, Italy, 2016, 9.15-17
- 7) Nakano H, Kirino Y, Higashitani K, Yoshimi R, Takeno M, Nakajima H. Functional analysis of M1 and M2 macrophage in Behçet's disease. 17th international congress on Behçet's disease, Matera, Italy, 2016, 9.15-17

H . 知的財産権の出願、登録状況
特になし

(A) 静脈病変



(B) 動脈・肺動脈病変

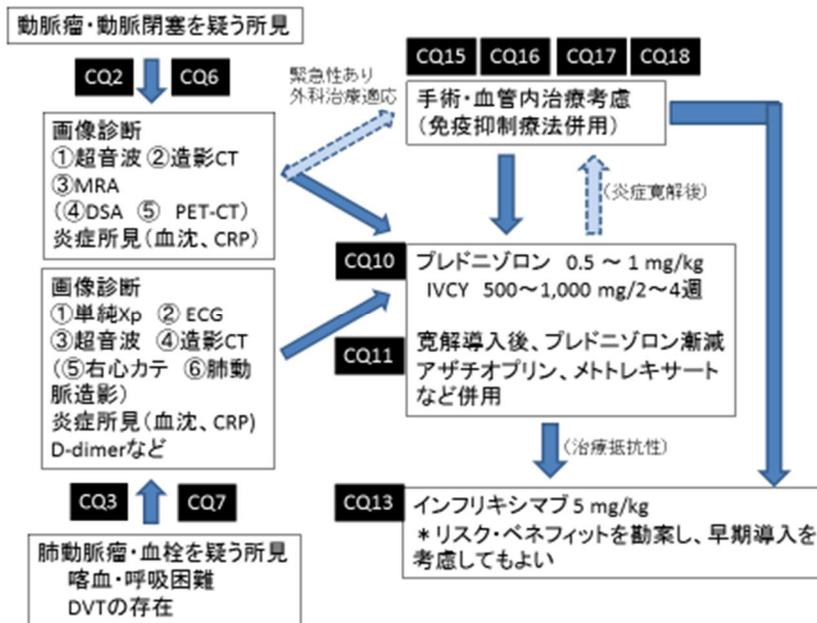


図 1 . 血管型の診断・治療アルゴリズム

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
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
共同研究者	高瀬 博	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学

研究要旨

本研究班では、ベーチェット病の各症状、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」の作成を目標に活動してきた。診療ガイドラインに関しては、これまでに班会議や、メーリングリスト、眼病変と内科病変（特殊型、皮膚粘膜病変）のワーキンググループ（WG）内での討議を重ね、Clinical Question（CQ）を厳選し、診療ガイドラインの雛形（2016年度案）が作成された。私達は眼病変に対する生物製剤（インフリキシマブとアダリムマブ）の使い方と、治療薬総論としてインフリキシマブの箇所を担当した。平成28年度は、昨年度までに取り上げた、39個のCQに対して、その推奨文、推奨度および解説を作成した。班員および、ベーチェット病の研究、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す。

A. 研究目的

ベーチェット病患者の総数や重症患者は近年減少傾向であると言われていたが、実際の眼科の臨床現場においては、眼発作を伴う重症のぶどう膜炎症状を生じ、仕事や日常生活に支障をきたしている患者は多くみられる。また眼症状以外の全身の不調を伴う場合も多い。

私達は、臨床症状、治療法やその効果などの臨床実態調査および文献的な科学的根拠の検索を行い、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの完成を目指して作成活動を行ってきた。これまでに、診療ガイドライン全体の草案は出来上がってきている。最終的には専門家以外

の一般医が自身の診療科以外の領域も理解できるようなガイドライン構成となっており、どの診療科の医師でも理解し活用できる標準化医療としてのBD診療ガイドラインを完成させることが目標である。

B. 研究方法

H26年度から継続して、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してきたが、担当毎に挙げたCQを、今年度はワーキンググループ（WG）全体で内容の厳選、推敲を重ね、ブラッシュアップを図り、ほぼ確

定した。私達は生物製剤について担当し、39 個の CQ に対して、その Answer(推奨文)、推奨度および解説を作成の作成と、眼病変全体のとりまとめを行った。

C. 研究結果

私達が担当した CQ は下記のとおりである。当初は予定がなかったアダリムマブ(ADA)についても平成 28 年度に非感染性ぶどう膜炎に対しても使用認可がおりたことをうけ、2 項目 CQ を挙げた。また、全身的に注意すべき点(副作用や小児、妊婦、高齢者など)については、眼病変にこだわらず生物治療薬総論として 27 項目設けた。生物製剤の他、ステロイド、コルヒチン、シクロスポリンなどの全身治療薬に関しても、ベーチェット病に限らない、薬物に対する基本的な注意事項も CQ として挙げ、臨床の現場で重要な知識として周知できるように配慮した。

< IFX 治療に関する CQ >

1. IFX はベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
2. 急性の眼炎症発作に IFX の効果は期待できるか？
3. IFX 投与により、視力の回復は期待できるか？
4. IFX 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？
5. 眼発作が消失した患者では、IFX を中断できるか？
6. 眼外症状に対する IFX の効果は期待できるか？
7. TNF 阻害薬治療を行うにあたっての

医師および医療施設の条件はなにか？

8. IFX 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？
9. 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 IFX を導入することは可能か？
10. IFX 導入時の併用薬はどのようにするか？
11. IFX 導入後の併用薬はどのようにするか？

< ADA 治療に関する CQ >

1. ADA はベーチェット病ぶどう膜炎の炎症所見を改善するか？
2. ADA はベーチェット病眼炎症発作を抑制するか？

< 生物治療薬総論に関する CQ >

1. 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？
2. 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？
3. 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？
4. 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？
5. インフリキシマブは細菌性肺炎の発症を増加させるか？
6. 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？
7. 抗結核薬の投与はどのように行うのか？
8. 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？

9. 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？
10. 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？
11. 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？
12. 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？
13. インフリキシマブは間質性肺炎の発症を増加させるか？
14. 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？
15. 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？
16. 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？
17. 投与時反応が出たとき、次回以降の投与は中止すべきか？
18. インフリキシマブの投与時反応は予測出来るのか？
19. インフリキシマブ中断症例への再投与は可能か？
20. 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？
21. インフリキシマブ投与中のワクチン投与は可能か？
22. 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？
23. TNF 阻害薬の投与禁忌はどのような場合か？
24. 小児に対してインフリキシマブ投与は

可能か？

25. 妊婦・授乳中のインフリキシマブの投与は可能か？
26. 高齢者へのインフリキシマブ投与は可能か？
27. 手術を要する患者での投与は、どのタイミングで行うか？

D.E. 考察、結論

平成 28 年度までに、眼病変と内科病変の WG や分科会などでの検討を重ね、推奨文、解説は全ての CQ において掲げられ、「ベーチェット病診療ガイドライン 2016 (案)」として草案が出来上がった。今後は各 CQ において、デルファイ (Delphi) 法で、推奨の強さ、同意度を決定していく。

エビデンスレベルは Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に準拠して決定するが、ベーチェット病の場合は、どうしても文献的根拠が得にくいものが多く、当ガイドライン独自の方法で、エビデンスレベル (1~6) が満たないものを同意度で補うこととした。システムティックレビューを行わず、ベーチェット病の診療に経験豊富なあらゆる科の医師が意見をもち寄り、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、的確な診断と適切な加療、フォローアップまでを網羅した、実用性の高いガイドラインの完成を目指している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

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.

H.知的財産権の出願、登録状況

特になし