

厚生労働科学研究難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

ベーチェット病に関する調査研究

平成 28 年度 第一回

班会議プログラム

日 時：平成 28 年 7 月 29 日 (金)

10 : 00 ~ 15 : 00 (開場 9 : 30)

会 場：横浜市立大学 医学部看護教育研究棟 205

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

JR「新杉田駅」、京浜急行「金沢八景駅」より
シーサイドライン「市大医学部駅」下車徒歩 3 分



班会議プログラム

10:00～10:15

研究代表者開会の挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木 信久

開会の御挨拶

厚生労働健康局難病対策課 課長補佐 福井 亮様

10:15～10:55

研究分科会(1)

座長 中村晃一郎(埼玉

医大)

1.患者からの質問の解析 ベーチェット病研究班 HP から

研究分担者: 石ヶ坪良明(横浜市大)

共同研究者: 岳野光洋 桐野洋平 迫野卓士 渋谷悦子 安倍清美 水木信久

2.ベーチェット病の主症状・副症状と治療状況

研究分担者: 黒沢美智子(順天堂大 衛生)

共同研究者: 水木信久 中村晃一郎 石ヶ坪良明 岳野光洋

3.ベーチェット病患者に対するアセスメント指標の開発

研究分担者: 菊池弘敏(帝京大学 内科)

共同研究者: 筒井秀代

4.ベーチェット病の皮膚粘膜症状 疾患と概念

研究分担者: 中村晃一郎(埼玉医大 皮膚科)

共同研究者: 金子史男

10:55～11:35

研究分科会(2)

座長 岳野光洋(日本医大)

5.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

研究分担者: 廣畑俊成(北里大学 膠原病感染内科)

研究協力者: 菊池弘敏 沢田哲治 桑名正隆 桐野洋平 岳野光洋 石ヶ坪良明

6.治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)に対するTNF阻害療法の長期有効性

研究分担者: 斎藤和義(産業医大 第一内科)

共同研究者: 宮川一平 田中良哉

7.腸管ペーチェットガイドラインの作成の経過報告

研究分担者： 長堀正和（東京医科歯科大 消化器内科）

共同研究者： 井上 詠 久松理一

8.血管型ペーチェット病診療ガイドラインの作成の進捗状況

研究分担者： 岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

共同研究者： 永淵裕子 石橋宏之 荻野均 前田英明 菊池弘敏 廣畑俊成
石ヶ坪良明 水木信久

11:35～12:15

研究分科会（3）

座長 南場研一（北海道大）

9.カザフスタン北部のペーチェット病現地調査結果

研究分担者： 北市伸義（北海道医療大 眼科）

共同研究者： 堀江幸弘 堤 雅幸 水内一臣 岩田大樹 石田 晋 南場研一
水木信久 大野重昭

10.インフリキシマブ投与中止後の眼ペーチェット病の転機

研究分担者： 後藤浩（東京医大 眼科）

共同研究者： 毛塚剛司、馬詰朗比古 白井嘉彦

11.ペーチェット病ぶどう膜炎の活動性と脈絡膜厚および蛍光眼底造影の蛍光漏出

研究分担者： 蕪城俊克（東京大 眼科）

共同研究者： 白濱新多朗 田中理恵 大友一義 高本光子 小前恵子 沖永貴美子
藤野雄次郎

12.ペ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

～ペーチェット病の眼発作予防に対するステロイド全身投与の使用方法的検討～

研究分担者： 南場研一（北海道大 眼科学分野）

共同研究者： 岩田大樹 北市伸義 水内一臣 大野重昭 石田 晋

12:15～12:25

総合討論

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

12:25

開会の挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

12:30～13:25

研究分担者および研究協力者打ち合わせ会（昼食）

13:30～

ベーチェット病患者勉強会

担当）吉見竜介（横浜市大 膠原病血液感染症内科）

13:30～15:00

ガイドライン作成グループディスカッション

内科系（201） 司会）石ヶ坪良明 書記）澁谷悦子

眼病変（202） 司会）水木信久 書記）小島一樹

1. 患者からの質問の解析 ベーチェット病研究班 HP から

石ヶ坪良明（横浜市大）、岳野光洋（日本医科大）、桐野洋平（横浜市大 病態免疫制御内科学）、迫野卓士、渋谷悦子、安倍清美、水木信久（横浜市大 眼科）

【研究方法および結果】

ベーチェット病研究班では、ベーチェット病の診療指針に関する研究に重点を置いて臨床に直結するような調査、研究が進められている。一方で、患者および医療関係者双方に最新の情報を届けることができるように研究班のホームページを作成している。その中には、主として患者向けの質問コーナーがあるが、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質問について集計したのでその結果を報告する。

上記期間中に45件の質問があり、依頼者、性別、年齢などを集計した。依頼者：本人28、家族（兄弟姉妹4、妻3、親2、子2、夫1）、知人1、友人3、医師1、公人1。性別：男16、女20、不明9。年齢：22名（24～78）平均43.3歳、不明23名。さらに、質問内容について各種視点から解析し報告する予定である。

【今後の見込み】

研究班として、医療関係者および患者に最新の情報を発信する役割があるが、そのなかで、患者の質問に答えることは、単に患者サービスにとどまらず、臨床的問題を取り上げる際に参考となる可能性があり、今後も継続して行っていく予定である。

2. ベーチェット病の主症状・副症状と治療状況

黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生)

水木信久 (横浜市大 眼科)、中村晃一郎 (埼玉医科大学 皮膚科)、

石ヶ坪良明(横浜市大 病態免疫制御内科)、岳野光洋(日本医科大学 アレルギー膠原病内科)、

【これまでの研究経過・結果】

これまで特定疾患治療研究事業で医療費の自己負担分軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票データベースを用いて、ベーチェット病の臨床疫学像の把握や予後の分析を行ってきた。

平成 26 年 5 月難病法が成立し、平成 27 年 1 月 1 日施行され、ベーチェット病は指定難病となった。これまで用いていたデータベースシステムは平成 26 年度末で終了し、それに代わって新しい難病データベースが稼働し、全例が入力される予定であった。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、1. 新難病データベースがこれまでのデータベースと連結されること、2. 死亡や軽快の情報が整備されること、を強く望んでいたが難しい状況とのことである。現在、新難病データベースは平成 29 年度の稼働を目指し準備中となっている。

【今後の見込み】

当班では診療ガイドラインの作成に取り組んでおり、その中でベーチェット病の疫学像を示す予定である。その際、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、副睾丸炎、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、副症状と治療状況についても確認している。本班会議では主症状、副症状と治療状況を中心に報告する。

現在準備中の新難病データベースにはベーチェット病の副症状の消化器症状や血管病変、精神・神経症状の改訂項目が反映され、治療に関してはシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムバブの項目が追加されている。新難病データベースの稼働後はこれらの実態を確認することが可能となるだろう。

3. ペーチェット病の皮膚粘膜症状 概念と治療

中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科

金子史男 総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所

【これまでの研究経過・結果】

ペーチェット病（B病）は皮膚粘膜症状、眼症状、中枢神経、腸管など多臓器に炎症を及ぼす。口腔内潰瘍はほぼ必発であり初発症状や経過中に再発する。B病の口腔内潰瘍の臨床は再発性口腔アフタ（RAS）に類似しており、慢性期にはRASに対する治療に準じている。B病の口腔潰瘍に対する急性期治療としてステロイド外用療法やコルヒチン内服などの有効性が認められる。また慢性期の維持療法としてアズレン含嗽や口腔ケアによる歯周病の予防など衛生環境の改善が有効である。外陰部潰瘍、結節性紅斑の急有効性期に対してもコルヒチンが高い有効性を示している。国内外における治療薬のエビデンスの評価について検討を加えた。

【今後の見込み】

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

4. ベーチェット病患者に対するアセスメント指標の開発

菊地弘敏（帝京大学医学部内科） 筒井秀代（帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病(BD)は急性発作を繰り返しながら慢性の経過をたどる疾患であるため、BD患者は様々な身体的・心理社会的な問題を抱えている。しかしながら日本人BD患者を対象とした大規模な生活実態調査は行われていない。本研究では日本人BD患者を対象とした新たなアセスメント指標を、国際生活機能分類の項目を利用して開発する。

予備調査として帝京大学医学部附属病院内科外来に通院中のBD患者30名を対象に、International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Checklist version 2.1, Clinician Form (ICFの主要項目だけを抜粋したチェックリスト)の128項目を用いた1対1の面接調査を施行。128項目のうち1人でも「問題項目」として回答したアセスメント項目はすべて抽出し、問題の程度を5段階で評価した。さらに、面接中ICF Checklist version 2.1, Clinician Form以外で「問題があった事柄」は、医師・看護師・医療ソーシャルワーカーなどのBD患者の治療や療養にかかわるスタッフによるカンファレンスを開催し該当項目を検討した。チェックリストは、ICF Checklist version 2.1, Clinician Formを用いて抽出された「問題項目」、カンファレンスによって抽出されたICF項目、BD特有の項目として必要と判断された項目の3つの方法から抽出された項目を併せて作成した。

現在は当院内科外来通院中のBD患者100名を対象に、新規作成したチェックリストを用いて面接調査を実施し、作成したチェックリストの妥当性評価の準備を進めている。

【今後の見込み】

妥当性評価のための面接調査と同時にShort Form-36 (SF-36)などの評価指標を用いた調査を実施し、SF-36の調査結果と新規作成したチェックリストでの調査結果の相関を求め基準関連妥当性評価を行う予定である。次に、特殊病型のBD患者の評価結果と非特殊病型のBD患者の評価結果との相関を求め、構成概念妥当性評価を行う。妥当性評価の結果を基にチェックリストの修正を行い最終的なチェックリストを完成させる。その結果(最終チェックリスト)を用いて、BD患者の抱えている身体的・心理社会的問題点に応じた患者支援や患者指導の方法論の構築やシステムの開発につなげる。

5. 難治性慢性進行型神経ペ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

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）、沢田 哲治（東京医科大学第 3 内科）、桑名正隆（日本医科大学アレルギー膠原病内科）、桐野洋平（横浜市立大学医学部第 1 内科）、岳野光洋（日本医科大学アレルギー膠原病内科）、石ヶ坪良明（横浜市立大学医学部第 1 内科）

【これまでの研究経過・結果】

ペーチェット病の難治性病態である慢性進行型神経ペーチェット病（CPNBD）に対してはメトトレキサート（MTX）少量パルス療法が有効であるが、MTX の増量困難や効果不十分な症例も認められる。難治性の神経ペーチェット病に対してインフリキシマブ（IFX）の有効性が認められ、最近本邦において保険でも認可された。しかしながら CPNBD に対していつから IFX を開始するべきかについては明らかにされていない。今回われわれは、CPNBD に対して IFX の至適導入時期を検討するために、IFX を投与された症例の予後について後ろ向き解析を行った。厚生労働省の神経ペーチェット病の診断基準を満たした CPNBD 患者 11 例（男性 8 名、女性 3 名、年齢 35.2 ± 9.3 [mean \pm SD]）について、発症後 IFX 開始までの期間、身体障害度（Steinbrocker class 分類 1：障害なし、2：軽度の制限、3：要介助、4：寝たきり）と就業の可否の IFX 投与前後での変化について解析した。

CPNBD 患者 11 例全例で MTX が使用されており、発症から IFN 導入までの期間は 26.6 ± 35.1 ヶ月 [mean \pm SD] であり、IFX 投与後のフォローアップ期間は 65.2 ± 43.6 ヶ月 [mean \pm SD] であった。IFN 導入時に比し IFX 投与後では身体障害度は 2 例で進行（内 1 例は死亡）し（前後で平均 class 1.5 から class 4）、9 例では進行はなかったが身体障害度（class）の改善はなかった（前後とも平均 class 1.667）。さらに、IFX 開始までの期間と INF 投与後の身体障害度は有意の正の相関を示した（ $r=0.6177$, $p=0.0476$ ）。

【今後の見込み】

以上より、IFX はきちっと継続できた場合には CPNBD の進行を抑制するものの、一旦障害された身体機能を改善するには至らぬことが明らかになった。従って、CPNBD に対しては診断後できる限り早期に MTX に加えて IFX を導入するべきであることをガイドラインとして盛り込むか検討する予定である。

6. 治療抵抗性腸管ペーチェット病(BD)に対する TNF 阻害療法の長期有効性

齋藤和義(産業医大 第一内科) 宮川一平、田中良哉

【これまでの研究経過・結果】

腸管ペーチェット病(BD)は、BDの難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。最近、抗TNF阻害薬アダリムマブ(ADA)が腸管BDに対する治療として保険収載された。我々は現在までに 既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、副作用のため既存治療が使用・継続困難、副腎皮質ステロイド薬(CS)減量に伴い再燃を繰り返すCS依存例、これら腸管BD21例に全例入院のうえIC取得後、インフリキシマブ(IFX)を導入しその有用性に関して検討してきた。効果不良時には、IFX増量(3~6mg/kg)・短縮投与(4~8週間隔)を行った。

IFX導入時の患者背景は、平均42.3歳、男/女5/15例、HLA-B51陽性5例、10例が再燃歴、6例が腸管穿孔歴を有していた。全例MTX併用症例(平均9.81mg)であった。

現在までに21例中15名がTNF阻害剤を継続中(最長118ヵ月、100ヵ月以上が7名)で2名が寛解中止、1名が感染症で死亡(骨髄異型性症候群)、3例が追跡不能であった。IFX開始後3例がエタネルセプト、2例がアダリムマブ、1例がゴリムマブへ効果不十分で変更された。開始時のMTX平均9.81mg/週から9.14mg、併用CS量は1例が5mgでその他は全員中止していた。8例でコルヒチンが併用が継続されていた。IFX継続例の投与量は300-400mg 8週毎が6例、4週毎が3名であった。以上、TNF阻害剤の長期継続率も少なくとも70%以上で、1/3の症例で約10年継続し得ており、ステロイドもほぼ中止可能で腸管BDに対してTNF阻害療法は長期的にも有用と考えられた。

【今後の見込み】

腸管BDに対するIFX療法は安全性に配慮することで高い継続率を發揮し、増量・短縮投与など投与法の工夫を行うことで高い治療効果を得られた。また、現時点ではIFXを投与中止して長期寛解を維持している症例は1例であるが、関節リウマチのようにバイオフィーに至った症例は少なく、治療のde-escalationはステロイド中止に主治医の判断で留まっている。投与間隔の延長、1回投与量の延長などどのようなde-escalationが可能かについても検討したい。

7. 腸管ペーチェットガイドライン作成の経過報告

長堀正和¹ 井上 詠²、久松理一³

1. 東京医科歯科大学消化器内科
2. 慶應義塾大学医学部予防医療センター
3. 杏林大学医学部第三内科学

ペーチェット病に関する調査研究（水木班）において特殊型ペーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが進められている。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ペーチェット病の診療ガイドラインを作成することになった。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。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。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。（以下、ガイドライン作成メンバー）

久松理一	杏林大学医学部第三内科学
井上 詠	慶應義塾大学医学部予防医療センター
小林清典	北里大学医学部新世紀医療開発センター
長堀正和	東京医科歯科大学消化器内科
渡辺憲治	大阪市立総合医療センター消化器内科
谷田諭史	名古屋市立大学医学部消化器内科
小金井一隆	横浜市立市民病院外科
国崎玲子	横浜市立大学附属市民総合医療センター・炎症性腸疾患（IBD）センター
新井勝大	国立成育医療センター 器官病態系内科部消化器科
岳野光洋	日本医科大学リウマチ膠原病科
上野文昭	大船中央病院
松本主之	岩手医大内科学消化器内科消化管分野
鈴木康夫	東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

8. 血管型ペーチェット病診療ガイドラインの作成の進捗状況

○岳野光洋(日本医大 アレルギー膠原病内科) 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) 石橋宏之(愛知医大 血管外科) 荻野均(東京医大 心臓血管外科) 前田英明(日大板橋病院 血管外科) 菊地弘敏(帝京大 内科) 廣畑俊成(北里大 膠原病・感染内科) 石ヶ坪良明(横浜市大) 水木信久(横浜市大 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

平成 25 年度に文献および研究班内調査データをもとに作成した血管型ペーチェット病の診療ガイドライン案を公開し、平成 26 年度に全国の大学病院の膠原病内科、血管外科を対象としてこの案についてのアンケート調査を施行した。これらの結果をもとに昨年度より、改訂作業では CQ から見直した。

昨年 10 月の特殊病型のガイドライン検証委員会、第二回班会議で討議を得て、診断、鑑別診断、活動性判定、内科的治療(免疫抑制療法、抗凝固療法)については CQ に対する推奨とその解説の原案を作成した。また、治療アルゴリズム原案も作成した。

新たに 3 名の心臓血管外科専門医に参画いただき、これまでのガイドライン案を見直し、外科治療、血管内治療、周術期管理などの CQ についても新規作成に取り組む。

【今後の見込み】

今年度中に CQ とその推奨案を固定し、内科系、外科系ワーキングメンバーを交え、合意形成のステップに移行したい。

9. カザフスタン北部のベーチェット病現地調査結果

北市 伸義（北海道医療大 眼科）

堀江 幸弘（北海道医療大 眼科） 堤 雅幸（北海道医療大 眼科） 水内一臣（北海道大 眼科） 岩田大樹（北海道大 眼科） 石田 晋（北海道大 眼科） 南場 研一（北海道大 眼科） 水木 信久（横浜市大 眼科） 大野 重昭（北海道大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

[背景]：ベーチェット病はユーラシアと北アフリカのシルクロード沿いに多発地域が偏在している。昨年の本会議で我々はロシア連邦南部のカフカス地方諸民族のベーチェット病臨床像を報告したが、旧ソビエト連邦諸国にはベーチェット病の実態が不明な地域が現在も多く残る。カザフスタン共和国は旧ソビエト連邦から独立し、シルクロード草原ルート上のステップ地帯に位置する大国である。チュルク系遊牧民族の末裔が国民の多数を占めているが、これまでベーチェット病調査は行われたことがない。今回我々は現地でベーチェット病患者について調査した。

[方法]：同国北部の首都アスタナにあるカザフスタン国立眼科センターに赴き、診察と症例検討を行った。

[結果]：男性 10 例、女性 7 例、計 17 例のベーチェット病患者が報告された。民族背景はカザフスタン人 14 例（82.4%）、ロシア人 3 例（17.6%）であった。主症状の発現頻度は口腔症状 100%、眼症状 71%、皮膚症状 71%、外陰部症状 65%であった。臨床像は日本人患者と同様であった。

【今後の見込み】

カザフスタンで初めて外国医療チームによるベーチェット病調査を行った。カザフスタンにもベーチェット病が存在し、臨床像は他の地域のものと類似していた。症例を増やして引き続き検討するとともに、検体を収集中である。今後 DNA 解析を行うとともに、中央アジア内陸部の他地域との比較検討も行う予定である。

10. 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

後藤 浩 毛塚剛司、馬詰朗比古、白井嘉彦、(東京医大眼科)

【これまでの研究経過・結果】

これまで我々は眼ベーチェット病におけるインフリキシマブ(IFX)の治療効果およびその副反応について検討を重ねてきた。一方、医学的に、また医療経済的にもいずれは IFX 投与を中止し、drug free の状態にすることが望ましいと考えられるが、その中止基準は定かでない。我々の施設において IFX を開始してから 2 年以上経過した眼ベーチェット病症例は 45 例で、そのうち投与時反応により IFX による治療が中止となった 2 例では、その後眼炎症発作を認めていない。皮膚悪性腫瘍の出現による IFX 中止例は眼発作を生じておらず、妊娠により中断した 1 例も、その後 1 年にわたり眼発作は生じていない。しかし、IFX を自己中断した 1 例では、その 4 カ月後に神経ベーチェット病様の症状をきたし、IFX 再開により軽快した。

このように IFX をやむを得ない理由により中止したケースがある一方、我々は Kaburaki らが提唱した BOS24 スコアで 0 点、かつ我々が策定した蛍光眼底造影 (FA) スコアで 12 点満点中 1 点以下となった 5 症例に対し、計画的に IFX の投与中止を試みている。中止の際には血中 IFX 濃度がほとんど消失する投与後 10 週の時点で眼症状および眼外症状が生じていないことを確認した。その後の経過であるが、CRP の上昇を伴った関節痛の 2 例と、前眼部炎症の再燃をきたした 1 例の計 3 例では IFX の再開を余儀なくされた。

【今後の見込み】

IFX 投与中止症例では、一定の割合で眼症状や眼外症状の再発がみられる。IFX 中止に際しては何らかの薬物を補助的に用いるか、あるいは、より長期にわたって IFX を投与した後には中止を検討すべきかもしれない。今後も drug free に向けた検討を継続していく予定である。

11. ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と脈絡膜厚および蛍光眼底造影の 蛍光漏出

蕪城 俊克(東京大 眼科)、白濱 新多朗(JR 東京病院 眼科)、田中 理恵(東京大
眼科)、大友 一義(東京大 眼科)、高本 光子(東京大 眼科)、小前 恵子(東京大 眼
科)、沖永 貴美子(さいたま赤十字 眼科)、藤野 雄次郎(JCHO 東京新宿 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

我々はベーチェット病ぶどう膜炎(B病)の活動性の指標として Behçet disease ocular attack score₂₄(BOS₂₄)を報告した。昨年の班会議では、5年間以上連続して観察できた B病患者を対象として5年間の BOS₂₄ スコアの積算値と矯正視力の悪化量の間には有意な相関性がみられ、BOS₂₄ は眼発作頻度よりも良好な視力予後の予測因子であることを報告した(Tanaka R, et al. BJ02015)。

近年、光干渉断層計(OCT)を用いた中心窩脈絡膜厚の測定が、ぶどう膜炎の活動性を反映する可能性が示唆されている。今回、B病の活動期と非活動期での中心窩脈絡膜厚と蛍光眼底造影像におけるシダ状蛍光漏出の程度の相関性を検討した。対象はぶどう膜炎の活動期(眼発作から3ヶ月以内)と非活動期に蛍光眼底造影検査および中心窩脈絡膜厚を測定出来た B病患者 28例 42眼である。中心窩脈絡膜厚は Spectralis OCT の深部強調画像モードで測定した。蛍光眼底造影像のシダ状蛍光漏出は Keino らの報告(BJ02011)に従い、視神経乳頭、後極部網膜、周辺部網膜の3部位について0~3の4段階で評価した(FAスコア)。

その結果、中心窩脈絡膜厚および蛍光眼底造影像は活動期で非活動期よりも有意に高値であった($p<0.01$)。また中心窩脈絡膜厚の改善率と FA スコアの改善率の間に有意な相関がみられた($p<0.05$, Spearman's coefficient test)。特に後極部における FA スコア改善率と中心窩脈絡膜厚の改善率との相関性が強かった ($p<0.01$, Spearman's coefficient test)。

後極部の FA スコアの改善率と中心窩脈絡膜厚の改善率の相関性が強いことから、中心窩脈絡膜厚は後極部網膜および脈絡膜の炎症度を反映している可能性が示唆された。中心窩脈絡膜厚は B病の活動性を評価する指標となりうる可能性がある。

【今後の見込み】

中心窩脈絡膜厚や FA スコアと BOS₂₄ との関連性を検討したいと考えている。

12. 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

～ベーチェット病の眼炎症発作予防に対するステロイド薬全身投与の
使用方法の検討

岩田大樹¹⁾， 南場研一¹⁾， 北市伸義²⁾， 水内一臣¹⁾， 大野重昭¹⁾， 石田晋¹⁾

1) 北海道大 眼科学分野， 2) 北海道医療大 眼科

[目的]

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。そのためIFX治療の適応基準ならびに離脱基準を含めた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、我々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、過去の報告から適切な使用方法について検討した。

[結果]

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、下記に示す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。

- ・ 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？
- ・ プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
- ・ 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？
- ・ ステロイドパルス療法、ステロイド内服は有効か

[結論]

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の妥当性を確認しながら治療指針の完成を目指す。

平成 28 年度第 2 回 班会議プログラム

10:30 ~ 10:40

研究代表者開会のご挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

開会のご挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課

10:40 ~ 11:10

特別講演

座長：水木信久（横浜市大）

山口 賢一先生（聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長）

『小児ベーチェット病の現状について』

11:10 ~ 12:00

研究分科会(1)

座長：蕪城俊克（東京大）

1. 患者からの質問の解析 ベーチェット病研究班 HP から(2)

研究分担者：○石ヶ坪良明（横浜市大）

共同研究者：岳野光洋 桐野洋平 蕪城俊克 迫野卓士 澁谷悦子 安倍清美
水木信久

2. ベーチェット病の皮膚粘膜症状 診療ガイドライン作成にむけて

研究分担者：○中村晃一郎（埼玉医大 皮膚科）

共同研究者：金子史男

3. ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成に関する調査研究

研究分担者：南場研一（北海道大 眼科）

共同研究者：○岩田大樹 北市伸義 水内一臣 大野重昭 石田晋

4. ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの作成状況報告「シクロスポリン」

研究分担者：○蕪城俊克（東京大 眼科）

共同研究者：川島秀俊

5. 腸管型ベーチェット病ガイドライン作成の経過報告

研究分担者：○久松理一（杏林大 第三内科）

共同研究者：長堀正和 井上詠

12:05 ~ 13:05

研究分担者及び研究協力者打合せ（昼食）

13:10 ~ 13:50

研究分科会(2)

座長：廣畑俊成（北里大）

6. 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）

研究分担者：○齋藤和義（産業医大 第一内科）

共同研究者：宮川一平 田中良哉

7. 血管型ベーチェット病診療ガイドラインの作成の進捗状況

研究分担者：○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

共同研究者：永淵裕子 石橋宏之 荻野均 前田英明 菊池弘敏 廣畑俊成
石ヶ坪良明 水木信久

8. 神経ベーチェット病の診療ガイドライン作成の経過報告

神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャート作成について

研究分担者：○菊池弘敏（帝京大 内科）

共同研究者：廣畑俊成 沢田哲治 桑名正隆 岳野光洋

9. 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導入時期の検討

研究分担者：○廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

共同研究者：菊池弘敏 沢田哲治 桑名正隆 桐野洋平 岳野光洋 石ヶ坪良明

13:50 ~ 14:00

総合討論 横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

閉会の挨拶 横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

14:10 ~ 15:30

ガイドライン作成グループディスカッション

皮膚、内科系（201）司会：石ヶ坪良明（書記：澁谷悦子）

眼病変（202）司会：水木信久（書記：迫野卓士）

1. 「患者からの質問の解析 ベーチェット病研究班 HP から」(2)

石ヶ坪良明（横浜市大）、岳野光洋（日本医科大）、桐野洋平（横浜市大 病態免疫制御内科学）、蕪城 俊克（東京大学 眼科）、迫野卓士、澁谷悦子、安倍清美、水木信久（横浜市大 眼科）

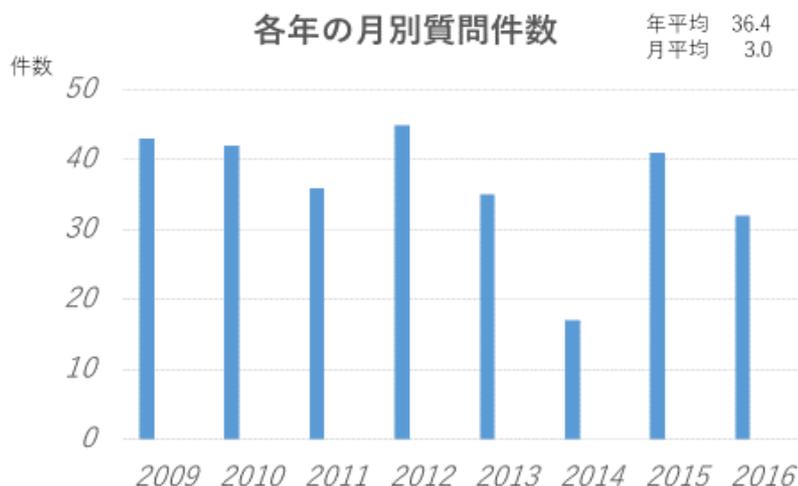
【研究方法および結果】

ベーチェット病研究班では、ベーチェット病の診療指針に関する研究に重点を置いて臨床に直結するような調査、研究が進められている。一方で、患者および医療関係者双方に最新の情報を届けることができるように研究班のホームページを作成している。その中には、主として患者向けの質問コーナーがあり、本年、第一回目の班会議にて、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質問について集計しその結果を報告した。今回は、その後の質問および、2007年11月28日～の質問を加えて集計する予定である。

上記期間中の291件の質問を解析した結果、年平均36.4回、月平均3.0回の質問があった。性別、年齢ほか、質問内容について各種視点から解析し報告する予定である。

【今後の見込み】

研究班として、医療関係者および患者に最新の情報を発信する役割があるが、そのなかで、患者の質問に答えることは、単に患者サービスにとどまらず、日常診療の問題点を取り上げる際に参考となる可能性がある。そのような観点から、前回の1年半の集計結果に加え、今回は、約8年のHPに寄せられた質問について集計した。今後、それらの内容を詳細に解析することにより、日常診療上、役立つような参照資料の作成に努めたい。



2. ペーチェット病の皮膚粘膜症状 診療ガイドライン作成にむけて

中村晃一郎(埼玉医科大学) 金子史男(総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所)

【これまでの研究経過・結果】

ペーチェット病は皮膚粘膜症状、眼症状、中枢神経、腸管など多臓器に炎症を及ぼす。口腔内潰瘍はほぼすべての症例に出現し初発症状として重要である。ペーチェット病の口腔内潰瘍は口腔潰瘍に対する急性期治療としてステロイド外用療法やコルヒチン内服などの有効性が認められる。また慢性期の維持療法としてアズレン含嗽や口腔ケアによる歯周病の予防など衛生環境の改善が有効である。外陰部潰瘍、結節性紅斑の急性期に対してもコルヒチンが高い有効性を示している。皮膚粘膜症状に関するクリニカルクエスチョンを作成した。

【今後の見込み】

皮膚粘膜症状の診療ガイドライン作成にむけてこれまでの報告を含めて評価を行った。今後皮膚粘膜症状に関する診断、治療ガイドラインの作成をすすめたい。

3. ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成に関する調査研究

岩田大樹¹⁾, 南場研一¹⁾, 北市伸義²⁾, 水内一臣¹⁾, 大野重昭¹⁾, 石田晋¹⁾

2) 北海道大 眼科学分野, 2) 北海道医療大 眼科

[目的]

難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ (IFX) 治療は高い有効性を示す一方、抵抗性を示し視力を失っていく症例もみられる。我々は IFX の有効性とトラフ値 (薬剤反復投与中の投与直前の血中濃度) や IFX 抗体との関連性について、さらに IFX 抗体と投与時反応について検討してきた。IFX 治療の適応基準も含めたベーチェット病の眼病変に対する適正な治療方針を確立することは急務であり、その整備を進めることを目的とした。

[方法]

北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病患者 27 例について、IFX トラフ値およびサイトカインの血中濃度を測定し、さらにトラフ値が検出域以下となった症例では抗 IFX 抗体の有無を検査した。

また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、ベーチェット病の眼炎症発作の予防に関するステロイド薬の全身投与について、過去の報告から適切な使用方法を検討した。

[結果]

IFX 導入前の TNF- α 濃度は眼炎症発作のある群で高い傾向がみられた。トラフ値は眼炎症発作前後で有意に低かった。抗 IFX 抗体の測定が可能となった 3 例では眼炎症発作あるいは投与時反応が頻発してみられる症例もあった。IFX 抗体陽性の 3 例中 2 例 (66.7%) に投与時反応が生じているのに対し、陰性の 24 例では 1 例 (4.2%) にしか生じていなかった。

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は、クリニカルエクエションの作成をし、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。

[結論]

IFX 治療中のベーチェット病の眼炎症発作は、IFX トラフ値が低いと生じやすかった。また、抗 IFX 抗体は投与時反応あるいは眼炎症発作と関連している可能性があることが示された。

本疾患に関する過去の研究結果ならびに既報を検討した結果から、診療ガイドラインの礎をつくることが出来た。今後もこれらのクリニカルエクエションに対する回答の妥当性を確認しながら治療指針の完成を目指す。

4. ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの作成状況報告「シクロスポリン」

蕪城 俊克（東京大 眼科）、川島秀俊（自治医科大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

現在、ベーチェット病調査研究班で作成しているベーチェット病診療ガイドラインでは、巻頭にベーチェット病の概要（眼症状について、病態、疫学）を記載し、後半は臨床上の場面で生じる疑問点（Clinical Question, CQ）を設定して、それに対して推奨文、推奨度、解説を加えることになっている。今回、眼病変の診療ガイドラインのうち、「シクロスポリン」についてのCQおよび推奨度、解説の作成状況を報告する。

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。ただし無効例もあるので重症例については生物学的製剤の投与を検討すべきである。

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 シクロスポリン使用の際には、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十分注意が必要である。副作用のモニタリングのため、2～3ヶ月ごとの一般血液検査と血液中シクロスポリン濃度（トラフ値）の測定を行う。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。

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 シクロスポリン使用の際は神経ベーチェット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。

CQ5 シクロスポリンの投与方法はどうするか？

CQ6 シクロスポリン導入後には併用薬はどうするか？

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。併用薬は症状をみながら可能であれば減量する。コルヒチンとシクロスポリンの併用は、ミオパチーのリスクが高まるので注意が必要である。

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。副作用による減量、中止は速やかに行う。

5. 腸管ペーチェットガイドライン作成の経過報告

久松理一¹、長堀正和²、井上 詠³、

1. 杏林大学医学部第三内科学
2. 東京医科歯科大学消化器内科
3. 慶應義塾大学医学部予防医療センター

ペーチェット病に関する調査研究(水木班)において特殊型ペーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが進められている。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ペーチェット病の診療ガイドラインを作成することになった。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。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予定であり、進捗状況について報告する。

6. 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)

齋藤和義 (産業医大 第一内科) 宮川一平、田中良哉

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病(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。

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。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。

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、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。

【今後の見込み】

最新の治療、報告を再度検討してクリニカルクエスションとその回答という形でガイドラインをまとめる。

7. 血管型ペーチェット病診療ガイドラインの作成の進捗状況

○岳野光洋(日本医大 アレルギー膠原病内科) 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) 石橋宏之(愛知医大 血管外科) 荻野均(東京医大 心臓血管外科) 前田英明(日大板橋病院 血管外科) 菊地弘敏(帝京大 内科) 廣畑俊成(北里大 膠原病・感染内科) 石ヶ坪良明(横浜市大) 水木信久(横浜市大 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

平成 25 年度に文献および研究班内調査データをもとに作成した血管型ペーチェット病の診療ガイドライン案を作成し、その後の特殊型勉強会、全国アンケート調査(26 年度)、ガイドライン検証委員会(27 年度)などの意見をより入れ、今回の改訂作業では CQ を見直し、これに対する推奨および解説の案を作成した。

今年度より新たにリウマチ膠原病内科 2 名、心臓血管外科 3 名でワーキンググループを組織し、これまでのガイドライン案を全体の見直し、抗凝固療法、血管内治療を中心に修正した。今回の会議までにほぼ全 CQ に対する推奨案、解説文の改訂する予定である。

【今後の見込み】

ワーキンググループ以外に研究班リウマチ膠原病内科系医師、(可能であれば眼科 1 名、皮膚科 1 名)による合意を形成し、これを同意度として表記する予定である。

8. 神経ベーチェット病の診療のガイドライン作成の経過報告

神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャート作成について

○菊地弘敏（帝京大学医学部内科） 廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科） 沢田哲治（東京医科大学第3内科） 桑名正隆（日本医科大学アレルギー膠原病内科） 岳野光洋（日本医科大学アレルギー膠原病内科）

【これまでの研究経過・結果】

平成25年度までに、当研究班で収集調査した神経ベーチェット病症例の解析結果と関連文献をもとにして『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。

今年度は、そのガイドライン改訂に向けて、その後に追加解析されたデータや新たな神経ベーチェット病に関する文献報告を参考にして、CQ作成と“神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャート”を作成している。

本年8月にCQとフローチャートのたたき台を作成した。その後、神経ベーチェット病の症例収集にご協力いただいた班員の先生方、および神経内科専門医4名によるアドバイスをもとに修正を行っている。今回は新規作成した“神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャート”を報告する。

【今後の見込み】

今回の班会議での意見を参考に、改訂される『神経ベーチェット病の診療のガイドライン』や、それに追加されるCQを見るうえで、参考になるフローチャートに改良していく予定である。

9. 難治性慢性進行型神経ペーチェット病に対するインフリキシマブの導入時期の検討

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）、沢田 哲治（東京医科大学第 3 内科）、桑名正隆（日本医科大学アレルギー膠原病内科）、桐野洋平（横浜市立大学医学部第 1 内科）、岳野光弘（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第 1 内科）

【これまでの研究経過・結果】

ペーチェット病の難治性病態である慢性進行型神経ペーチェット病（CPNBD）に対してはメトトレキサート（MTX）少量パルス療法が有効であるが、MTX の増量困難や効果不十分な症例も認められる。難治性の神経ペーチェット病に対してインフリキシマブ（IFX）の有効性が認められ、最近本邦において保険でも認可された。しかしながら CPNBD に対していつから IFX を開始するべきかについては明らかにされていない。今回われわれは、CPNBD に対して IFX の至適導入時期を検討するために、IFX を投与された症例の予後について後ろ向き解析を行った。厚生労働省の神経ペーチェット病の診断基準を満たした CPNBD 患者 11 例（男性 8 名、女性 3 名、年齢 35.2 ± 9.3 [mean \pm SD]）について、発症後 IFX 開始までの期間、身体障害度（Steinbrocker class 分類 1：障害なし、2：軽度の制限、3：要介助、4：寝たきり）と就業の可否の IFX 投与前後での変化について解析した。

CPNBD 患者 11 例全例で MTX が使用されており、発症から IFN 導入までの期間は 26.6 ± 35.1 ヶ月 [mean \pm SD] であり、IFX 投与後のフォローアップ期間は 65.2 ± 43.6 ヶ月 [mean \pm SD] であった。IFN 導入時に比し IFX 投与後では身体障害度は 2 例で進行（内 1 例は死亡）し（前後で平均 class 1.5 から class 4）、9 例では進行はなかったが、逆に身体障害度（class）の改善した症例もなかった（前後とも平均 class 1.667）。さらに、IFN 導入時に比し IFX 投与後では 2 例が就業できなくなっていた。また、IFX 開始までの期間と IFN 投与後の身体障害度は有意の正の相関を示した（ $r=0.6177$, $p=0.0476$ ）。

【今後の見込み】

今回の検討結果より、IFX はきちっと継続できた場合には CPNBD の進行を抑制するものの、一旦障害された身体機能を改善するには至らぬことが明らかになった。従って、CPNBD に対しては診断後できる限り早期に MTX を開始し、効果不十分な場合には MTX に加えて IFX を導入するべきであることをガイドラインとして盛り込んだ。