

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 水木信久 横浜国立大学大学院医学研究科視覚器病態学 教授

研究要旨

本研究班ではベーチェット病（BD）の体系的な疾患概念の確立、疫学統計、また臨床症状、治療法やその効果などに及ぶ臨床実態調査を行い、それに基づいた診断基準、重症度分類、および Minds の診療ガイドラインに準拠した「診療ガイドライン」の作成を主な目的とする。

多くの診療科の専門医により本病の体系的な疾患概念の確立、疫学統計、また臨床症状、治療法やその効果など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作成をしていく。また、一般の診療医、どの科の医師でも理解しやすく、臨床現場での実用性の高いガイドラインの完成を目指している。

平成 26 年度から眼病変および内科系（疫学、特殊型（腸管、血管、神経）、皮膚）ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、ガイドライン作成を行ってきた。H29 年度から、これまでとりあげてこられなかった小児科・移行期医療分野専門医による WG も立ち上げ、また患者の声を反映するために患者会会員にもメンバーとして参加して頂き、より深く広い内容のガイドラインの完成を目指している。現在、『ベーチェット病診療ガイドライン(案)2017』として、ガイドラインの大枠が完成した。現在各分野において推奨の強さ、同意度などの討議を重ねており、各分野の整合性をとり平成 30 年度上半期には完成を目指している。完成後はパブリックコメントを求め、また関連学会での承認をとり公開をしていく予定である。

A. 研究目的

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

ベーチェット病の専門医にも参加して頂いた。ほかに、これまで大きく取り扱われなかった副睾丸病変および関節病変についても H29 年より班内で WG を新たに設け、ガイドラインに収載するよう進めている。

内容は、Minds 診療ガイドラインに準拠し、診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と

考える推奨を提示するガイドラインの作成を目指す。BD の場合は、十分な臨床データの蓄積、エビデンスが得られていないのが現状であるため、本ガイドラインではシステマティックレビューは行わないこととした。

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

断、治療が受けられるようなグローバルスタンダードになるよう目指していく。

また、班としてペーチェット病を専門的に診られる医師の存在する拠点病院の整備および情報発信をしていき、全国のペーチェット病患者が、どの医療施設を受診しても同レベルの診療が受けられる標準化医療も目指している。

ほかに、情報の発表および共有の場、臨床だけでなく基礎研究成果の発表の場としての学会の整備を進めている。

B. 研究方法

1. 疫学調査（水木、黒沢、桐野）

臨床調査個人票データベースあるいはカルテデータを用いて症状の類型化を行った。

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

また AMED によるデータのレジストリに関しても検討した。

2. 診療ガイドラインの作成（全班員）

H26～H28 年度に引き続き、BD 診療に携わっている各科の専門家を眼病変 WG と内科病変（疫学、特殊型および皮膚病変）および新たに小児科および移行期医療、合併妊娠、副睾丸病変、関節病変の WG も設け討議を重ねた。平成 29 年度は全体の CQ、推奨文の収集、とりまとめは完了し、推奨度の強さについて検討した。現在再度全体での整合性について協議検討している。

エビデンスレベルの評価は当初の予定通り、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に

準拠して評価する。推奨度分類に関しても、Minds の診療ガイドラインの推奨度分類を用いて評価する。一般的に推奨度はエビデンスレベルに基づいて決定され、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文に基づいた検査法や治療法は推奨度が高くなる。しかしながら、Minds の診療ガイドライン作成の手引きにあるように、エビデンスの強さがそのまま推奨の強さになるわけではない。ペーチェット病診療に関しては、ランダム化比較試験や前向き研究などの臨床試験はほとんど行われておらず、エビデンスレベルの高い科学的根拠（臨床試験や学術論文）はほとんど得られていないのが現状である。しかしながら、エビデンスレベルが高い科学的根拠がなくても、古くから広く一般的に行われて有効性が実証されている治療法も少なからず存在する。このような治療に関しては、エビデンスレベルの低さを補うために、5 段階の同意度分類を作成し、分科会メンバー全員で推奨文に対する同意度の高さで、実際の治療への推奨度を補うこととした。エビデンスレベルが低くても、同意度の高い推奨文に関しては、実際に

臨床の現場では強く推奨される治療法と考え、上位の推奨度へと格上げすることとした。しかし、逆に、同意度が4.0以上を得られなかった推奨に関しては、それなりのエビデンスレベルがあったとしても、実際の臨床の場では一般には使われていない治療法と考え、CQ自体を削除して、本ガイドラインへは記載しないこととした。

各CQに対するフォーマルコンセンサスの形成法は、当初Delphi法で用いることを検討していたが、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文などが少ないペーチェット病においては、round table discussionによる合意形成や同意度の検討が重要と考えられたため、Consensus Development Conferenceに即した合意形成会議により行うこととした。すなわち、検討すべきCQについて、パネル全体が参加する会議で、各パネルが互いに許容可能なコンセンサスを作る義務を負わされて、文献検索・文献レビュー、プレゼンテーション、全体会議での議論を行い、それらの結果を経て推奨への合意形成を行い終了とする。ただし、その後の推奨に対する同意度の集計は、後日無記名の投票にて行い、集計結果から平均値を算出し推奨度決定の参考材料とする。

また、本ガイドラインでは、写真を掲載し、診断、治療のフローチャートを載せ、またフォーマルコンセンサスへの解説を充実させ、どの科の医師がみても分かりやすく、臨床現場で標準化医療のバイブルとして適切に活用できるガイドラインの完成を目指すこととしている。

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

研究班ホームページ（<http://www-user.yokohama-cu.ax.jp/~behcet/>）の運用
調査研究班ホームページを更改した。また患者質

問フォームについて、知識がなくとも分かりやすいように変更を行った。

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

4. 学会の創設と発表の場としての総会の開催（班員全員）

BDに関して一部だけで情報を共有することは好ましくない。幅広くBD以外の専門家および一般の意見を取り入れられるようにするため、また医師及び一般人に情報発信するための場が必要である。またBD研究（基礎研究、臨床研究、および橋渡し研究）の発展のために、発表および交流の機会を作る必要がある。そのために学会の組織運営を進めていく。

C. 研究結果 D. 考察

1. 疫学調査（水木、黒沢、桐野）

これまで特定疾患治療研究事業で提出される臨床調査個人票データベースを用いて、性、発症年齢、主症状、副症状、針反応、HLA-B51の有無について類型化をすることができた。今後は他の因子（HLA-A26の有無、治療薬の違いなど）を加味して解析を行っていく。

今後、希少・難治性疾患患者データベースの新しい患者登録システムがH29年度に入力されH30年度に利用可能とのことなので、準備が整い次第、BD班で作成した「新規臨床調査個人票」を基に全例調査を行い、詳細なBDデータベースの構築を始める。

また、データのレジストリに関して班内で検討した。個人情報に関する問題、および各研究施設における倫理規定の問題が提起され議論になった。その旨AMEDに問い合わせたところ、連結可能匿名化は必須になるため、

AMED の情報集約基盤に関する研究班内で個人情報管理について検討をすすめているとの返答があった。今後法整備が進み次第、班としては全力で協力し進めていく予定である。

2. 診療ガイドラインの作成（全班員）

Minds 診療ガイドラインに準拠して作成した。診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考える推奨を提示することを目的とした。

平成 29 年度は引き続き、病型別の WG で担当毎に持ち寄った CQ に対して WG グループ内で会議あるいはネット上での会議において質疑応答を行い、より厳選した CQ を採用した。推奨文や解説文に関しては、round table discussion を行い、Consensus Development Conference に即した合意形成会議により行った。WG 分科会で、各パネルが互いに許容可能なコンセンサスを作る義務を負わされて、文献検索・文献レビュー、プレゼンテーション、議論を行い、それらの結果を経て推奨への合意形成を行った。

2016 年秋には、インフリキシマブに加えアダリムマブによる治療が難治性網膜ぶどう膜炎においても適応承認された。特殊型の腸管ペーチェット病においては、以前よりアダリムマブが承認されていたが、今回、腸管症状が無くても、眼症状のみでアダリムマブが使用可能となったため、新たに治療の項に CQ を追加した。

各 WG で進捗に違いはあるが、全体として、H30 年度上半期には推奨の強さや同意度を決定する。またガイドライン全体において矛盾が出ないように整合性を測る。本ガイドラインは、現時点までに蓄積されてきたペーチェット病の診療データや科学的根拠（臨床試験

や学术论文など）をもとにペーチェット病診療のエキスパートが合議的会議を経て現状での最善の診療法、治療法を推奨して記載したものとなってきている。

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

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

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

質問フォームに関して、使いづらいとの班員からの意見があったため、より分かりやすく記入できるよう選択形式など取り入れて改定した。

今後ペーチェット病で悩んでいる方、地方に住んでいて専門医に受診できない方の窓口として、さらに分かりやすいよう整備していく必要がある。

4. 学会の創設と発表の場としての総会の開催（班員全員）

日本ペーチェット病学会を組織して、2017 年 12 月 1 日に第 1 回日本ペーチェット病学会総会を、第 8 回日韓ペーチェット病合同会議と共催という

形で開催した。

臨床研究のみならず基礎研究者にも参加してもらい、発表意見交換をした。

日韓パーチェット病合同会議においては国際基準との整合性がとれるよう調整を行った。

E. 結論

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

また、医師や医療従事者などから広くパブリックコメントを求めたり、実際に治療されている患者の声を反映したりすることも大切である。H30年度にはパブリックコメントを求めて改定を行い、各関連学会にもその内容について承認を受けていく。その後正式に公開する。

今後新薬の登場や、その治療経過（作用や副作用、投与時反応、一次無効、二次無効など）の情報が蓄積していくと共に、BDの治療や予後が今後ますます飛躍的に変貌することが推測される。ガイドラインも随時追加変更、更新していく必要がある。本ガイドラインは完成した後も、定期的に改定していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

英文原著

1. Shimizu T, Hayashi T, Yuda K, Tsuchiya A, Oyakawa I, **Mizuki N**, Kato N. Chandelier Illumination for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36(9): 1155-1157, 2017.
2. Shimizu T, Hayashi T, Yuda K, Tsuchiya A, Oyakawa I, **Mizuki N**, Kato N: Chandelier Illumination for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 36(9): 1155-1157, 2017
3. Takeuchi M, **Mizuki N**, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F12, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nature Genet* 49: 438-443, 2017.
4. Ishihara M, Shibuya E, Tanaka S, **Mizuki N**: Diagnostic and therapeutic evaluation of multiple choroidal granulomas in a patient with confirmed sarcoidosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Int Ophthalmol* 2017 Oct 5. [Epub ahead of print]
5. Yamazoe K, Meguro A, Takeuchi M, Shibuya E, Ohno S, **Mizuki N**: Comprehensive analysis of the association between *UBAC2* polymorphisms and Behçet's disease in a Japanese population. *Sci Rep*. 2017;7(1):742.
6. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A,

- Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, **Mizuki N**: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology* 56(11): 1918-1927, 2017.
7. Matsuzawa A, Hayashi T, Oyakawa I, Yuda K, Shimizu T, **Mizuki N**, Yamada N, Kato N: Use of four asymmetric marks to orient the donor graft during Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 1(1): e000080, 2017.
8. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 ;7(1):10196.
9. Kawagoe T, Ota M, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Shimazaki H, Takeuchi M, Okada E, Teshigawara T, **Mizuki N**: Associations between CRYBA4 gene variants and high myopia in a Japanese population. *Clinical Ophthalmology* 11: 2151-2156, 2017

和文著書

1. 大野智子, 松村望, 浅野みづ季, **水木信久**, 藤田剛史: 神奈川県立こども医療センターに心因性視覚障害として紹介された患者の転帰. *眼科臨床紀要* 10(1): 39-43, 2017.
2. 倉持雄一, 上本理世, 脇屋匡樹, 野村直子, 飯島康仁, 壺内鉄郎, **水木信久**: 内視鏡下副鼻腔手術により視力改善を認めた鼻性視神経炎の1例. *臨床眼科* 71(3): 421-425, 2017.
3. 土屋綾子, 林憲吾, **水木信久**, 林孝彦: 副鼻腔炎手術で軽快した片眼性慢性結膜炎の1例. *臨床眼科* 71(4): 577-582, 2017.
4. 渡邊佳子, 林憲吾, **水木信久**: ポリテトラフルオロエチレン(Polytetrafluoroethylene (PTFE) ゴアテックス人工硬膜 MVP) シートを用いた前頭筋吊り上げ術施行例における材料の組織学的検討. *あたらしい眼科* 34(4): 585-588, 2017.
5. 武井由紀子, 野村直子, 壺内鉄郎, 飯島康仁, 石戸岳仁, 塩野理, 矢野実裕子, **水木信久**: 受傷から1週間が経過した外傷性視神経症に対し視神経管開放術を施行した1例. *臨床眼科* 71(6): 913-918, 2017.
6. 野村英一, 安村玲子, 石戸岳仁, 伊藤典彦, 野村直子, 田勢沙帆, 武田亜紀子, 遠藤要子, 西出忠之, **水木信久**: ニードリングによる濾過法再建術の術前に施行した赤外線画像を用いた強膜弁の位置決め. *あたらしい眼科* 34(8): 1178-1181, 2017.
7. 澁谷悦子, 石原麻美, 西出忠之, 木村育子, 脇屋匡樹, 井田泰嗣, 河野滋, 蓮見由紀子, 山根敬浩, 江中牧子, 高橋寛行, **水木信久**: 原発悪性リンパ腫の治療中に精巣病変が発見された1例. *日眼会誌* 121(10): 761-767, 2017.

和文総説

1. 後藤浩, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 高瀬博, 大黒伸行, 大野重昭, **水木信久**, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル 2016 年版. *日本眼科学会雑誌* 121(1): 34-41, 2017.
2. **水木信久**: 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬の使い方. *臨床眼科* 71(8): 1137-1149, 2017.
3. 竹内正樹, **水木信久**: ゲノムから迫るぶどう膜炎の発症メカニズム. *あたらしい眼科* 34(7): 945-951, 2017.
4. **水木信久**, 木村育子: 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤を用いた治療の実際. 最

新治療薬 . Clinician 18(662): 88-93, 2018.

学会発表

1. Remmers EF, Takeuchi M, **Mizuki N**, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F, Abdollahi BS, Nadji A, Shafiee NM, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL: Novel immune and inflammatory loci associated with Behçet's disease. 9th International Congress of familial Mediterranean fever and systemic auto inflammatory diseases. (Acapulco, Northern Cyprus), May, 2017.
2. **Mizuki N**: Genome-wide association study for Behçet's disease. Symposium 5/Behçet's Disease, The 18th International Vasculitis & ANCA Workshop 2017 (Tokyo, Japan), March, 2017.
3. **水木信久** : 診療科連携による脊椎関節炎のマネージメント . ぶどう膜炎の診断と治療 . シンポジウム 10 . 第 61 回日本リウマチ学会総会 , 福岡 , 2017 年 4 月 .
4. **水木信久** : 近視の展望 . 近視の遺伝子解析 . シンポジウム 1 . 第 1 回日本近視学会総会 , 東京 , 2017 年 5 月 .

講演

1. **水木信久** : 注意すべき炎症性眼疾患 . 平成 29 年横浜市眼科医会新年会 , 横浜 , 2017 年 1 月 .
2. **水木信久** : ぶどう膜炎 . ヒュミラ乾癬承認 7 周年講演会 . 東京 , 2017 年 1 月 .
3. **水木信久** : 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬の使い方 . ヒュミラ適応追加記念講演会 . 高知 , 2017 年 3 月 .

4. **水木信久** : 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬の使い方 . 三重ぶどう膜炎学術講演会 , 三重 , 2017 年 4 月 .
5. **水木信久** : 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬の使い方 . 福井ぶどう膜炎学術講演会 , 福井 , 2017 年 6 月 .
6. **水木信久** : 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬の使い方 . 香川ヒュミラ学術講演会 , 香川 , 2017 年 6 月 .
7. **水木信久** : 注意すべき炎症性眼疾患 . 房総眼科フォーラム . 千葉 , 2017 年 6 月 .
8. **水木信久** : 注意すべき炎症性眼疾患 . 第 5 回順天堂大学浦安眼科サマーセミナー . 千葉 , 2017 年 8 月 .
9. **水木信久** : 免疫・炎症性疾患における TNF 阻害薬の有用性 - 非感染性ぶどう膜炎について - . 抗 TNF 製剤の効果を再考する会 . 高松 . 2017 年 8 月 .

G. 知的財産の出願状況

特になし