

## I. 総括研究報告

### 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

#### ベーチェット病診療ガイドライン作成に関する研究

研究代表者	水木信久	横浜市立大学視覚器病態学 教授
研究分担者	竹内正樹	横浜市立大学視覚器病態学 助教

#### 研究要旨

本研究課題ではベーチェット病に関して、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目的とする。その後、パブリックコメントの収集および関連学会での承認を得た後、出版し公開する。また、班としてベ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、全国のベ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のバイブルとなるようなガイドラインを作成する。

#### A. 研究目的

ベーチェット病は、再発性口腔内アフタ、ぶどう膜炎、皮膚病変、陰部潰瘍の 4 主症状をはじめとして全身の諸臓器に炎症を引き起こす原因不明の炎症性疾患である。その臨床的特徴から診療科はリウマチ内科、眼科、皮膚科、消化器内科、神経内科、血管外科など多岐にわたる。そのためベーチェット病では体系的な疾患概念、診断、治療法やその効果などを共有することが診療の均てん化に極めて重要となる。そこでベーチェット病に関する調査研究班では、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行った

#### B. 研究方法

ベーチェット病の皮膚粘膜症状の病態、診断、治療を検討する委員会を設けた。病態治療の概説を作成し、診断・治療についてエビデンス評価を含めてクリカルクエスチョンを作成した。アルゴリズムの作成を試みた。研究班で作成した草案をホームページや該当する専門学会に公開し、パブリックコメントを広く求める。

#### C. 研究結果

これまでに各分科会で作成したベーチェット病診療ガイドラインの総説、治療アルゴリズム、クリカルクエスチョンらを統合し、全メンバーで内容や整合性等を確認し、ベーチェット病に関する調査研究班HPおよび日本ベーチェット病学会HPに公開しパブリックコメントを求めた。得られたパブリックコメントについて該当す

る分科会で検討のうえ平成30年度第2回班会議で協議した。

関連する日本医学会分科会(日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会、日本血管外科学会、日本消化器病学会)に承認申請を行った。日本血管外科学会からは既に承認を得ている。また、日本消化器病学会については承認ではなく外部評価を行った旨を記載することとなった。その他の学会では、日本母性内科学会、日本小児リウマチ学会に承認申請を求めている。

#### D. 考察

希少難病であるベーチェット病の医療の均てん化に寄与する診療ガイドラインの作成を目指した。クリニカルクエスションに関しては、エビデンスレベルだけでなく、専門家の同意度も採用し、エビデンスレベルと同意度から推奨度を導くことで実臨床に則したものとなった。また診療ガイドラインには、患者会や全国のベーチェット病診療医情報などの診療上で有用な情報を組み込み実際の医療現場で使い勝手の良いガイドラインとなることを目指している。

#### E. 結語

ベーチェット病患者の均てん化医療実現のため疾患概念、疫学統計、診断、治療、その他、臨床で有用な情報を含めた all in one のベーチェット病診療ガイドラインが作成された。来年度内に「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」として出版される予定である。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

#### 英文原著

1. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Mod Rheumatol* 28: 1-18, 2018. doi: 10.1080/14397595.2018.1494501.
2. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, **Mizuki N**, Kamoi K, Brézin AP, Dick AD, Jaffe GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S: Adalimumab in Active and Inactive, Non-Infectious Uveitis: Global Results from the VISUAL I and VISUAL II Trials. *Ocul Immunol Inflamm* 17: 1-11, 2018. doi: 10.1080/09273948.2018.1491605.
3. Ohno T, Ishihara M, Shibuya E, **Mizuki N**: Sarcoid uveitis in a patient with multiple neurological lesions: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 12(1): 307, 2018. doi: 10.1186/s13256-018-1842-5.
4. Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H,

- Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, **Mizuki N**: Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Nov 5:1-7.
5. Mahmoudi M, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Shahram F, Meguro A, **Mizuki N**, Ahmadzadeh N, Jafarnejad-Farsangi S, Mostafaei S, Kavosi H, Faezi ST, Akhlaghi M, Davatchi F: *Sci Rep* 8(1):17612, 2018.
6. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, **Mizuki N**: The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 29(2): 357-362, 2019.
7. Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, Maruyama K, Shibuya E, **Mizuki N**: Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 98(9):e14668, 2019.
8. Nakamura J, Meguro A, Ishii G, Mihara T, Takeuchi M, Mizuki Y, Yuda K, Yamane T, Kawagoe T, Ota M, **Mizuki N**: The association analysis between HLA-A\*26 and Behçet's disease. *Sci Rep* 9(1): 4426, 2019.

## 和文原著

1. **竹内正樹**: 眼炎症外来の事件簿 6歳 女兒に発症したステロイド抵抗性の片眼性ぶどう膜炎. *臨床眼科*, (72):1702-1705, 2018.
2. **竹内正樹**: 眼炎症外来の事件簿 強膜炎治療中に隅角の白色塊を認めた1例. *臨床眼科*, (73):72-75, 2019.
3. **竹内正樹**: 眼炎症外来の事件簿 ステロイド抵抗性を示す高度な片眼性前眼部炎症がみられた13歳女兒. *臨床眼科*, (73):422-425, 2019.

## 2 総説

### 和文総説

1. **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.
2. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, **水木信久**: 日本人ベーチェット病の疫学: 疫学から病因へ. *リウマチ科* 60(3): 322-329, 2018.
3. **竹内正樹**, 水木信久: ベーチェット病の全ゲノム網羅的相関解析. 血管炎, 日本臨牀社. 461-465, 2018

### 【学会等報告】

#### <一般講演>

1. **竹内正樹**: ゲノムワイド関連解析研究データの imputation によるサルコイドーシスの新規感受性遺伝子の同定および遺伝要因の解明. 日本応用酵素協会 全身性炎症疾患の病因・病態の解明に

- 関する研究助成 第7回研究発表会, 東京, 2018年1月
2. **Takeuchi M**: Imputation of dense genotype data identified novel association of a human leukocyte antigen class I allele with ocular Behçet's disease. The 18<sup>th</sup> World Ophthalmology Congress, Barcelona, 2018年6月
  3. **Takeuchi M**: Whole-genome imputation study implicates TLR2 locus variants that confer risk for Behçet's disease by increasing innate immune response against microbes. The 18<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam, 2018年9月
  4. **Takeuchi M**: Novel association of human leukocyte antigen class I allele with ocular Behçet's disease by imputation of dense genotype data. The 18<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam, 2018年9月
  5. **竹内正樹**: ゲノムワイド関連解析データのインピュテーション法によるベーチェット病の新規感受性遺伝子の同定. 第2回日本ベーチェット病学会、横浜、2018年12月  
<特別講演・シンポジウム>
  6. **竹内正樹**: 新たな遺伝性疾患の発見、神奈川県立こども医療センター講演会、横浜、2018年1月
  7. **Takeuchi M**: Immunogenetics of Behçet's disease: Lessons from genome-wide association studies. The 19th Korean Society of Behçet's Disease Annual Meeting, Seoul, 2018年10月
  8. **竹内正樹**: ベーチェット病の『現在』～遺伝子解析研究を中心に～. 第2回日本ベーチェット病学会、横浜、2018年12月
- 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