

研究代表者 水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 教授

研究分担者 竹内 正樹 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 助教

本研究班ではベーチェット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に及ぶ臨床実態調査を行い、それに基づいた診療ガイドラインの作成を主たる目的として研究を遂行した。本ガイドラインは Minds の診療ガイドライン作成の手引きに準拠して、ベーチェット病診療に重要な Clinical Question (CQ) を全領域から合計 150 個設定し、CQ に対してエビデンスレベルと専門家による同意度から推奨度を決定した。CQ に基づいて治療アルゴリズムを各病変で作成した。得られた草案をウェブサイトで公開、関連学会に提出しパブリックコメントを求めた。ガイドラインには診断・治療に関する情報だけでなく、ベーチェット病診療医や患者会の情報や、本邦のベーチェット病に関連する臨床・研究のあゆみを要約して掲載した。2019 年 12 月に日本ベーチェット病学会監修、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班ならびに難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班編集のもと「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の出版に至った。本ガイドラインは、ベーチェット病の診療に携わるすべての医療従事者に必要な様々な情報を統括したものであり、我が国のベーチェット病診療の均填化に大きく貢献するものである。

A. 研究目的

本研究班ではベーチェット病に関する疾患概念の確立、疫学統計や、臨床症状、治療法やその効果などに及ぶ臨床実態調査を行い、それに基づいた診療ガイドラインの作成を主な目的としている。

B. 研究方法

C. 研究結果

1. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の発行（添付ガイドライン）

ベーチェット病の炎症は全身の諸臓器に及ぶため実臨床では一人の患者に複数の診療科が関わることが多く、担当医は専門領域外の病変の病態、治療についても熟知することが望ましい。これまで病変ごとにガイドラインが策定されてきたため、専門外の病領域まで十分な知識を得るのは困難であった。そこで、本ガイド

ラインの作成にあたっては、ベーチェット病に携わるすべての医療従事者が診療で必要となる実用的な情報を統括した All in one の診療ガイドラインを策定することをコンセプトとした。

診療ガイドラインの作成に際しては、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠した。ベーチェット病診療で臨床重要度の高い事項についてクリニカルクエスション(CQ)を作成し、臨床実態調査及び文献的な科学的根拠の検索をおこないエビデンスレベルを決定した。しかし、希少疾患であるベーチェット病では患者数や炎症による組織障害の不可逆性などの観点から、ランダム化比較試験や前向きコホート研究などの臨床試験が困難であり、エビデンスレベルの高い科学的根拠が十分得られているとは言えない。そこで本ガイドラインでは各 CQ の推奨に対する同

意度をベーチェット病の専門医師の voting によって求め、エビデンスレベルを補うこととし、科学的根拠であるエビデンスレベルと実臨床に則した同意度の両者から最終的な推奨度を決定した。推奨度を決定した後に、本研究班 HP、日本ベーチェット病学会 HP での公開 public comments を求めた。また、関連する学術学会にも同様に public comments を求め、得られたコメントに対応し、必要に応じてガイドラインを修正した。最終的に日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会、日本血管外科学会、日本小児リウマチ学会にガイドラインからガイドラインの内容について承認を得た。

本ガイドラインでは、ベーチェット病の疾患概念、病因病態、臨床像、治療アルゴリズム、クリニカルクエスチョン、ベーチェット病患者会情報など診療に関わる多種多様な項目を網羅している。クリニカルクエスチョンは 10 領域から計 150 にのぼり、各 CQ に実践的な推奨文を提示し、エビデンスレベル、専門医の同意度、それらから導き出された推奨度を示している。病変ごとに作成した診断・治療アルゴリズムは明快かつ実践的であり、我国のベーチェット病診療の均填化に大きく貢献するものである。2019 年 12 月に日本ベーチェット病学会監修、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班ならびに難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班編集のもと「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の出版に至った。

2. 海外の診断基準との比較、整合性

2019 年ヨーロッパリウマチ学会ではトルコ人およびイラン人のベーチェット病診断基準と比較検討する会議の場を設けた。第 8 回日韓ベーチェット病合同会議では、招待講演として「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」

の概要と治療アルゴリズムについて発表した。ベーチェット病では人種による臨床像の違いが知られており、ヨーロッパリウマチ学会の作成したガイドラインがアジア人の実臨床にそぐわないこともある。そのため、同じ東アジア人種である、本邦のガイドラインに非常に強い興味を示していた。今後、日本と韓国で統一した診断基準を制定することで合意し議論を重ねた。

5. 眼病変に対するインフリキシマブの離脱基準、および薬理動態に基づく治療計画を含めた適正治療指針の整備

2007 年にインフリキシマブがベーチェット病の難治性ぶどう膜炎に対して承認されたことにより、重症患者の視力予後は著明に改善した。一方で、インフリキシマブの長期投与による感染症や悪性リンパ腫などの発症リスクや医療経済への負担の問題も存在する。しかしながら、インフリキシマブの離脱基準は存在せず、後ろ向き研究での報告が散見されるだけでエビデンスが不十分であった。今回、インフリキシマブにより眼症状及び眼外症状で長期寛解が得られているベーチェット病患者を対象としてインフリキシマブを中止し前向きに観察した。その結果、眼炎症発作はみられなかったものの対象者全例で眼外症状が出現した。このことから、インフリキシマブは眼症状だけでなく眼外症状にも効果的であること、またたとえ眼症状、眼外症状の寛解が長期的に得られていたとしても、インフリキシマブの中断については慎重に検討しなければならないことが示唆された。本研究は現在、海外学術誌に投稿中である。

3. アプレミラストの口腔潰瘍以外の症状に対する効果の検討

アプレミラスト (オテズラ®) はホスホジエ

ステラーゼ 4 (PDE4) 阻害薬であり、PDE4 を阻害することにより細胞内の cAMP を増加させ、TNF、インターロイキン (IL) -7、IL-23 といった炎症性サイトカインの産生を抑制し、かつ抗炎症性サイトカインである IL-10 産生を増加させる。主要臓器病変のない活動性の口腔内アフタ性潰瘍を有するベーチェット病に対する二重盲検ランダム化比較試験では、アプレミラスト群はプラセボ群に比べて 12 週後の口腔内潰瘍数や口腔内潰瘍総数の AUC (area under the curve) を有意に減少させた ($P < 0.0001$) (1, 2)。2019 年 9 月にアプレミラストは局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に対して保険適用が承認されたため、本ガイドラインでもアプレミラストについてクリニカルクエスチョンを設定し、それに基づいて治療アルゴリズムを作成した。口腔内アフタ性潰瘍の治療アルゴリズムでは副腎皮質ステロイド外用薬や粘膜保護薬の局所療法でコントロールが得られない症例では、全身療法としてコルヒチン、抗菌薬、副腎皮質ステロイド全身投与に加えてアプレミラストを選択薬の一つと位置付けた。

一方、口腔内アフタ性潰瘍以外のベーチェット病の病変に対するアプレミラストの有効性についてはエビデンスがまだ存在していない。第 3 相臨床試験では活動性のあるぶどう膜炎などは対象に含まれていないため、他の症状への効果についてのエビデンスはいまだない。そこで、アプレミラストのコルヒチンとの有効性の比較や眼症状に対する有効性について検討するべく、臨床試験を計画している。製薬会社のグローバル部門と協議を重ねている段階である。

4. 第 3 回日本ベーチェット病学会の開催

ベーチェット病では 1972 年より研究班が組織され、疾患への提言、診療や基礎研究に関す

る意見交換および発表の場として研究班が長らく担ってきた。しかし、昨今の研究班の役割の変遷により、疾患に関する提言の母体、意見交換や研究発表の場、恒久的なレジストリの運営母体として学会創設の必要性が高まり、平成 29 年に本分担研究者、研究協力者を中心として、日本ベーチェット病学会が創設された (理事長：水木信久、事務局長：竹内正樹)。令和元年 11 月 23 日に第 3 回日本ベーチェット病学会総会がパシフィコ横浜で開催された。特別講演にはアメリカ国立衛生研究所の Kastner 博士を招いた。今回より、ベーチェット病の研究に若手研究者に対して稲葉・大野賞を創設し、横浜市大 桐野洋平講師が受賞し記念講演を行った。年々、参加者が増加しており今後も継続して運営していく。

5. レジストリの構築

ベーチェット病は臨床像が、時代と共に変化していることが知られている。主症状すべてを有する「完全型ベーチェット病」の割合が過去 20 年で約 53.4%から 43.1%低下し、腸管病変を有する「腸管型ベーチェット病」が 6.1%から 16.5%と増加している。約 30%の腸管型ベーチェット病は発症時に厚労省ベーチェット病診断基準を満たしておらず治療の選択肢が狭まってしまうことも多い。このような現状から、診断基準やガイドラインの正当性の検討、新たな病型分類や構築が必要となっている。また、希少疾患であるベーチェット病ではエビデンスレベルの高い臨床研究を行うことが困難であり、十分なエビデンスが得られているとは言えない。そこで、本研究班では、ベーチェット病のレジストリとレポジトリを難病プラットフォームに準拠して構築することを目指す。レジストリを活用することで診断基準の改訂、ゲノム情報を用いた亜型解析を通じた予後予測・病態解明、疾患活動性指標と治療目標の確

立、治験を通じた治療法の開発に結び付くエビデンス構築、市販後薬剤の有効性・安全性調査、病型毎の治療法に関するエビデンス構築していく。本研究は京都大学の中央倫理委員会に申請準備中である。

6. 診療拠点

ベーチェット病の診療においてはしばしば専門的な知識や経験が要求されるが、希少疾患であるベーチェット病について十分な経験と知識を有する医療者は限られている。そのため、患者がベーチェット病の診療を専門とする医師の紹介を受けるには、患者や紹介元の医療者がどの施設にどの領域の専門医がいるかを知る必要がある。本研究班では、2008年より独自のHP（<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/>）を立ちあげ、地域別のベーチェット病診療医の情報を提供している。H29年に改めて全国のベーチェット病の診療を担う医師に声をかけ、ベーチェット病診療医リストを作成した。リストは研究班および学会のウェブサイトに掲載し、また診療ガイドラインにも付録として診療医情報を掲載した。この情報は、厚生労働省が求める診療の拠点化にも寄与すると考えており、実際に機能している。

7. 患者への広報活動

先に上げた研究班ウェブサイトを活用し、主要な情報を提供するとともに患者相談の窓口としている。研究班会議にはベーチェット病患者友の会から患者さんも参加しており、毎回、患者相談会を併設して行っている。また、研究班員も全国ベーチェット病友の会や地域において活発に講演会や相談会を行い、情報提供を行うとともに患者からのニーズをくみ上げて研究班の活動に繋げている。「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の作成委員会にはベーチェット病友の会からも参画してもらい、患

者の情報をまとめて掲載し、また患者目線からの意見をもらい編集に活かした。

8. 患者からのオンライン診療相談

希少疾患であるベーチェット病では、患者の居住エリアからベーチェット病診療を専門とする医師の診療を受けることが困難なことがあり、医療の均てん化が非常に重要な課題である。本研究班では研究班のウェブサイトを経路として患者やその家族がオンラインで相談できる体制を整えている。相談を受け付け、相談に班員が対応しアドバイス、意見を質問者に個別にメールしている。H29-R1年の間に163件の相談を受け付けており、ウェブサイトを開設したH21年11月からの累計相談数は444件に至った。近年は相談数も増加傾向であり、海外在住の患者からの相談例もみられた。ベーチェット病専門医の診療を受けることが難しい環境下にある患者と研究班員が直接コンタクトを取れる手段として非常に有益であり、相談者からの満足度も高く、今後も継続していく。

D 考察

E. 結論

令和元年12月に、本研究班の主たる目的であった、「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の出版に至った。本ガイドラインはベーチェット病診療の均てん化を目指しており、ベーチェット病に携わるすべての人に有用かつ実践可能なわかりやすい内容とすることを心がけた。今後、本ガイドラインを広めていくために講演や学会でPRをおこなうことで均てん化の実現を目指す。また、本ガイドラインについて興味を持たれる海外の医療者も多く、英文化への要望も強いため、現在、各症状について英文化を進めており、皮膚病変や消化器病変についてはすでに英雑誌に掲載されている。近年は、生物製剤をはじめとして新たな治療薬が

登場してきている。研究班では、最新の知見を含めてガイドラインの内容の妥当性について随時検証し、必要があればアップデートを重ねていく必要がある。

本研究班では長年に渡り、患者会や患者との連携を非常に重視してきた。研究班 HP からいつでも相談を受け付ける体制を整えており、相談件数も徐々に増えてきている。また、研究班の班会議には患者相談会を設け、直接医師と向き合って話し合う機会を持っている。ガイドライン作成に際しても、ベーチェット病友の会のメンバーをガイドライン作成委員として参画してもらっている。医療者がベーチェット病患者に包括的な情報を提供できるよう、ガイドラインには全国のベーチェット病診療医情報に加えて、地域ごとのベーチェット病友の会の情報を掲載した。このような患者と研究班の連携を通して、患者に適切な情報を提供するだけでなく、患者の求めるニーズをくみ上げることは研究班の研究活動にとって極めて重要である。

今後の大きな研究課題としては、ベーチェット病の全国レジストリの構築が挙げられる。ベーチェット病は希少疾患であるため症例が集まりにくく大規模なエビデンスレベルの高い研究が困難である。また、人種によって臨床像が多様であるため、日本人患者に基づいたエビデンスを重ねていく必要がある。そのため、日本人患者に適した診断基準、治療指針を確立するためには全国レジストリの構築が非常に重要となっていく。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	3件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	7件

1. 論文発表

著書・総説

1. **水木信久**：特集にあたって、高齢者と眼疾

患. Pharama Medica 37(12): 7, 2019.

2. **水木信久**, 竹内正樹：ベーチェット病診療ガイドライン 2020. (責任編集) 診断と治療社: 2020.
3. **水木信久**：非感染性ぶどう膜炎の全身治療. ぶどう膜炎 UPDATE～新しい診療ガイドラインを中心に～. Medical View Point 41(2): 4, 2020.
4. **竹内正樹**: 眼の構造と加齢性変化. Pharma Medica, 日本臨牀社. 461-465, 2019
5. **竹内正樹**: Behçet 病の遺伝要因および発症メカニズムの解明. 日本眼科学会雑誌, (123):1029-1037, 2019
6. **竹内正樹**: 世界中の仲間とベーチェット病の病因に迫る. 銀海, No. 250, 40-43, 2019.

2. 学会発表

1. 水木信久：注意すべき炎症性眼疾患. 第16回聖マリアンナ医科大学眼科学教室同窓会学会. 神奈川, 2019年2月.
2. 水木信久：ベーチェット病ぶどう膜炎のマネージメント～インフリキシマブ治療～. 全身性炎症性疾患を考える会. 神奈川, 2019年5月.
3. 水木信久：注意すべき眼炎症性疾患. Uveitis Conference in Chiba 2019. 千葉, 2019年9月
4. 水木信久：ベーチェット病診療の現在と未来. ～ベーチェット病診療ガイドライン 2020を踏まえて～、オテズラ錠承認記念講演. 東京, 2020年2月.
5. 竹内大, 蕪城俊克, 南場研一, 毛塚剛司, 水木信久, 園田康平：日本臨床眼科学会
6. **竹内正樹**: ベーチェット病の遺伝子解析研究、第63回日本リウマチ学会総会、京都、2019年4月
7. **Takeuchi M**: Immunogenetics of Behçet's disease from the dense genotyping study. 日本

眼科学会総会, Tokyo, 2019年4月

2) 海外

口頭発表 13件
原著論文による発表 14件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

1. 論文発表

原著論文

1. 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. doi: 10.1080/14397595.2018.1457424.
2. 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. doi: 10.1097/MD.00000000000014668.
3. 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. doi: 10.1038/s41598-019-40824-y.
4. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: a nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2019 Aug 6:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1649103. [Epub ahead of print]
5. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, **Mizuki N**: HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2019 Dec 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2019.1705538. [Epub ahead of print]
6. Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, **Mizuki N**, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Faezi ST, Shahram F, Mahmoudi M: ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibly: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). *PLoS One*. 2020 Feb 5;15(2):e0227997. doi: 10.1371/journal.pone.0227997. eCollection 2020.
7. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of

Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease): Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. J Dermatol. 2020 Jan 6. doi: 10.1111/1346-8138.15207. [Epub ahead of print]

2. 学会発表
1. **Takeuchi M**: Japanese guideline for the ocular involvement of Behcet's disease. The 1st Chinese Japanese Indian and Korean Uveitis Meeting, Zhengzhou, 2019年8月
2. **Takeuchi M**: Immunogenetic basis of Behçet's disease. The International Ocular Inflammation Society, Kaohsiung, 2019年11月
3. **Takeuchi M**: New Japanese guideline for the ocular involvement of Behçet's disease. The 20th Annual Meeting of Korean Society for Behçet's disease, 2019年11月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし