

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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。各病変のワーキンググループ（WG）を立ち上げそれぞれの病変について、疾患概念、病因病態、臨床像についてまとめた。さらに小児科医をメンバーに組み入れて、小児ベーチェット病や移行期医療について議論を重ねた。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、Clinical Question（CQ）形式で作成した。臨床に際して重要となる CQ を計 150 個挙げ、CQ に対して、推奨と解説を設け、エビデンスレベルと WG メンバーの推奨に対する同意度を求め推奨度を決定した。CQ に則して各症状の治療アルゴリズムを作成し、治療の流れを要約した。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. ガイドライン作成のための研究体制の構築

本研究班は平成 26-29 年度の水木班の構成メンバーをほぼそのまま継続した。班員は、眼科、リウマチ内科、消化器内科、神経内科、皮膚科医、心臓血管外科に加え、基礎の免疫遺伝学者から構成されており、ベーチェット病に対する包括的な研究が可能な体制を整えた。厚労省の方針が診療ガイドライン作成に特化した

研究班であることが明確に示されたのを受けて、基礎研究者を削減し、逐次臨床医のメンバーを増員した。またベーチェット病の移行期医療の実態調査と体制整備について検討するべく、平成 29 年には小児科医を班員に加え小児分科会を設けた。腸管病変については、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班との共同研究体制を前回の研究班から継続した。（表 1 に 3 年間の主な研究班の活動を示す。）

2. 「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チョン(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。

3. 移行期医療、小児ベーチェット病診療ガイドラインの作成

本邦ベーチェット病患者の 5.4~7.6%は小児期発症と推定されるが小児のベーチェット病では成人との臨床像の違いから、小児期には現行の厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たさない例も多数存在する。そのため、移行期医療としての小児ベーチェット病診断ガイドラインは、大変重要な課題であるが、現在までに明確な基準は作成されていなかった。本研究班では、小児リウマチ医を班員に組み入れて、小児分科会を構成し、小児ベーチェット病ガイドラインの作成に着手した。また、小児患者に多い腸管型に関しては、ガイドライン作成メンバーには難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班より小児消化器医も参加してもらった。本ガイドライン作成に当たり、小児分科会を組織し小児ベーチェット病と移行期医療のクリニカルクエスチョンを設定した。小児発症ベーチェット病患者のうち厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たした症例は完全型が 2%、不全型 58%の計 60%にとどまり、残りの 40%は疑いに分類された。その要因として小児では皮膚

症状、眼症状、外陰部潰瘍の主症状の頻度が成人に比べて低いことが指摘されている。小児発症患者の予後は死亡率 2%、治療の必要の無い完全寛解は 4%であり、多くは長期間にわたる治療が必要で、小児期から成人期への移行医療の整備が重要であると考えられた。

4. 海外の診断基準との比較、整合性

第 18 回国際ベーチェット病会議で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。

6. 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レ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。

7. 日本ベーチェット病学会の創設

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）。平成 29 年 12 月 1 日に第 1 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。これまでに第 3 回まで開催されており、一般演題に加えて、ベーチェット病研究に多大に貢献した若手研究者に対して稲葉・大野賞の創設、共催セミナーの開始、海外のトップランナーによる特別講演などを行った。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。

8. 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。

9. 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。

10. 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、患者会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。

11. 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窓口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	27 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	24 件

1. 論文発表

著書・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. **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例．最新治療薬．Clinician 18(662): 88-93, 2018.
4. 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.
5. **水木信久**：非感染性ぶどう膜炎に対する全身治療について．メディカルビューポイント：
6. **水木信久**：寄附講座「眼科先進医療学講座」の開設にあたって．俱進会たより 154 号：7, 2017.
7. 石ヶ坪良明，岳野光洋，桐野洋平，吉見竜介，蕪城俊克，迫野卓士，渋谷悦子，安倍清美，**水木信久**：厚生労働省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の解析（第 4 報）．厚生労働科学研究（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 29 年度研究報告集(Web 版): 2017.
8. 黒澤美智子，岳野光洋，桐野洋平，**水木信久**：ベーチェット病の症状類型化の試みとレセプトデータの利用．厚生労働科学研究（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 29 年度研究報告集(Web 版): 2017.
9. 岳野光洋，桐野洋平，石ヶ坪良明，黒澤美智子，**水木信久**，石戸岳仁，堀田信之：性別、発症年齢が症状に与える影響・臨床個人調査票を用いた解析．厚生労働科学研究（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 29 年度研究報告集(Web 版): 2017.
10. 河越龍方，**水木信久**，山根敬浩，竹内正樹，渋谷悦子：ベーチェット病診療ガイドラインの作成（眼病変を中心に）およびベーチェット病学会開催について．厚生労働科学研究（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 29 年度研究報告集(Web 版): 2017.
11. **水木信久**，竹内正樹：ベーチェット病診療ガイドラインの作成に関する研究．厚生労働科学研究（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 30 年度研究報告集(Web 版): 2018
12. 岳野光洋，伊藤秀一，金子佳代子，桑名正隆，田中良哉，土橋浩章，久松理一，廣畑俊成，**水木信久**：ベーチェット病診療ガイドライン 治療総論（妊娠・授乳中の薬物治療リスクなど）．厚生労働科学研究（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 30 年度研究報告集(Web 版): 2018.
13. 黒澤美智子, 岳野光洋, 桐野洋平, **水木信久**, 副島裕太郎: 特殊型ベーチェット (腸管型、血管型、神経型) の発症リスク: 臨床調査個人票を用いて. 厚生労働科学研究 (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 30 年度研究報告集(Web 版): 2018
 14. 石ヶ坪良明, 桐野洋平, 吉見竜介, 岳野光洋, 蕪城俊克, 盛理子, 迫野卓士, 竹内正樹, 渋谷悦子, 安倍清美, **水木信久**: 厚労省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の解析 (第 7 報). 厚生労働科学研究 (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 30 年度研究報告集(Web 版): 2018
 15. **水木信久**: 日本ベーチェット病学会発足にあたって. ~第 1 回日本ベーチェット病学会および第 8 回日韓ベーチェット病会議開催~, 倶進会たより 第 158 号: 12, 2018.
 16. **水木信久**: 特集にあたって、高齢者と眼疾患. *Pharma Medica* 37(12): 7, 2019.
 17. **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.
 18. **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.
 19. 竹内正樹: 眼の構造と加齢性変化. *Pharma Medica*, 日本臨牀社. 461-465, 2019
 20. 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
 21. 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.
 22. 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
 23. 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):945-951, 2017.
 24. 竹内正樹, 水木信久: ベーチェット病の発症メカニズム. *臨床免疫・アレルギー科*, (68):328-333, 2017.
2. 学会発表
 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 α 製剤の効果を再考する会. 高松. 2017 年 8 月.
 10. **水木信久**: 注意すべき眼炎症性疾患. 長津

- 田眼科病診連携の会. 神奈川, 2017年9月.
11. **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. ぶどう膜炎学術講演会. 福島, 2018年2月.
 12. **水木信久**: 「新たな選択肢を育てる 適正使用/期待される臨床データ」, Uveitis Summit 2018. 東京, 2018年3月.
 13. **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. 愛媛眼科集談会. 愛媛, 2018年4月.
 14. **水木信久**: 注意すべき炎症性眼疾患. 第191回埼京眼科学術集会. 埼玉, 2018年5月.
 15. **水木信久**: 非感染性ぶどう膜炎の診断と治療戦略. ヒュミラ10周年記念講演会. 東京, 2018年7月.
 16. 竹内大, 蕪城俊克, 南場研一, 毛塚剛司, 園田康平, **水木信久**: 日本臨床眼科学会
 17. **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.
 18. **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.
 19. **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
 20. **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.
 21. 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
 22. **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
 23. **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
 24. **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
 25. **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
 26. **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
 27. **竹内正樹**、**目黒明**、**桐野洋平**、**大野重昭**、**石ヶ坪良明**、**Ahmet Gül**、**Daniel Kastner**、**Elaine Remmers**、**水木信久**: 免疫関連遺伝子領域を対象としたベーチェット病のゲノムワイド関連解析、日本眼炎症学会、大阪、2017年7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. 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. doi: 10.1038/ng.3786.
2. 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* 7(1):742, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-00877-3.
 3. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kex285.
 4. 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* 7(1): 10196, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-09938-z
 5. 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.
 6. 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.
 7. Mahmoudi M, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Shahram F, Meguro A, **Mizuki N**, Ahmadzadeh N, Jafarinejad-Farsangi S, Mostafaei S, Kavosi H, Faezi ST, Akhlaghi M, Davatchi F: Epistatic Interaction of ERAP1 and HLA-B*51 in Iranian Patients with Behçet's Disease. *Sci Rep* 8(1):17612, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-35700-0.
 8. 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.
 9. 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.
10. 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.
 11. 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]
 12. 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]
 13. 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 susceptibility: 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.
 14. 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. **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.
 2. 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.
3. **Takeuchi M:** Japanese guideline for the ocular involvement of Behçet's disease. The 1st Chinese Japanese Indian and Korean Uveitis Meeting, Zhengzhou, 2019年8月
 4. **Takeuchi M:** Immunogenetic basis of Behçet's disease. The International Ocular Inflammation Society, Kaohsiung, 2019年11月
 5. **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
 6. **Takeuchi M:** Imputation of dense genotype data identified novel association of a human leukocyte antigen class I allele with ocular Behçet's disease. The 18th World Ophthalmology Congress, Barcelona, 2018年6月
 7. **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 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam, 2018年9月
 8. **Takeuchi M:** Novel association of human leukocyte antigen class I allele with ocular Behçet's disease by imputation of dense genotype data. The 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam, 2018年9月
 9. **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
 10. **Takeuchi M:** Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility, アメリカ国立衛生研究所 TARI meeting, ベセスダ, 2017年2月
 11. **竹内正樹:** ベーチェット病の疾患感受性遺伝子解析. アメリカ国立衛生研究所金曜会, ベセスダ, 2017年3月
 12. **Takeuchi M, Meguro A, Ishihara M, Mizuki M:** Genetic associations with lung sarcoidosis diagnosed by nuclear medical imaging. アジアオセアニア核医学会, 横浜, 2017年10月
 13. **Takeuchi M, Meguro A, Kirino K, Ohno S, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF, Mizuki N:** Largest genetic analysis for Behçet's disease by dense genotyping of immune-related loci. Japan-Korea Joint Meeting on Behçet's Disease, 横浜, 2017年12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