

厚生労働科学研究費補助金

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 総括研究報告書

研究代表者 水木 信久

令和元年(2019)年 5月29日

目 次

I. 総括研究報告	
ベーチェット病診療ガイドライン作成に関する研究	3
水木信久、竹内正樹	
(資料)ベーチェット病診療ガイドライン	
II. 分担研究報告	
1. 腸管型ベーチェット病診療ガイドライン作成プロジェクト	7
久松理一、井上 詠	
2. 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)	10
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	
3. ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望	22
桐野 洋平	
4. 小児ベーチェット病診療ガイドラインの作成	23
山口 賢一、伊藤 秀一	
5. ベーチェット病の皮膚粘膜症状のガイドライン作成に関する研究	26
中村晃一郎	
6. ベーチェット病の精巣上体炎に対する診療ガイドライン作成のための研究	28
菊地弘敏	
7. 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証	31
田中良哉	
8. 2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像と視力予後	34
蕪城俊克	
9. ベーチェット病の眼病変に関する診療ガイドライン作成を目指して	44
南場 研一	
10. 神経ベーチェット病診療ガイドラインの策定	50
廣畑俊成	
11. 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	52
黒沢美智子、岳野光洋、桐野洋平、水木信久	
12. ベーチェット病診療ガイドラインの確立	60
後藤 浩	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	62

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 18th 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 18th 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 18th 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

II. 分担研究報告

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))分担研究報告書

腸管型ベーチェット診療ガイドライン作成プロジェクト

研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授

研究分担者 井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター 准教授

研究協力者 長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科 准教授

研究要旨:ベーチェット病に関する調査研究(水木班)において特殊型ベーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がった。腸管型についてはこれまで当班(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ベーチェット病の診療ガイドラインを作成する。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。

共同研究者

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 兵庫医科大学腸管病態解析学

谷田諭史 名古屋市立大学医学部 消化器・代謝内科学

小金井一隆 横浜市立市民病院炎症性腸疾患科

国崎玲子 横浜市立大学附属市民総合医療センター・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

内野 基 兵庫医科大学病院炎症性腸疾患外科学

小林 拓 北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター

岳野光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科

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 IBDセンター

A. 研究目的

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究では2007年(日比班)がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された1。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)により2009年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された2。その後、我が国での炎症性腸疾患における抗TNF α 抗体製剤の承認など治療法に大きな変化があったことから、2012年に原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班(日比班)において治療の現状に沿うように抗TNF α 抗体製剤を標準治療に位置づけた改訂版を作成した3,4。今回、ベーチェット病に関する調査研究班(水木班)において特殊型ベーチェット病に関する

診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がり、腸管型については難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)と、ベーチェット病に関する調査研究班(水木班)の共同作業で作成することとなった。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ものである。

1) Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

2) 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

3) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of Intestinal Behçet's Disease – Indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):156-62.

4) 久松理一. 腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究 原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究(研究代表者 日比紀文)分担研究報告書 平成 26 年 2 月

B. 研究方法

1) ベーチェット病の概要、病態、疫学、主症状、副症状、特殊型、および診断基準、重症度分類に関して簡潔にまとめを記載する

2) 眼症状は治療に限定してCQを作成するが、

眼症状以外の主症状や副症状、特殊型の症状、所見に関しては、診断に関するCQも作成する

3) 希少疾患であるためシステマティックレビューは行わないが、CQに対してそれぞれ検索、解説する

4) フォーマルコンセンサスの形成は、基本的には、デルファイ(Delphi)法で行うが、各推奨文に対しパネリストが直接討論(round table discussion)も行う

5) 研究班のホームページ上などを持ちいてパブリックコメントをもとめる。

C. 研究結果

腸管型ベーチェットに対する診療ガイドライン(CQと解説、診断フローチャート、治療フローチャート)を作成し、パブリックコメント、日本消化器病学会の外部評価を受け、最終版をベーチェット病に関する調査研究班に提出した。

D. 考察

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。一方でベーチェット病、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鈴木班と水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ことは、一般医家および一般消化器内科医に腸管型ベ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。

E. 結論

腸管型ベーチェット病診療ガイドラインの最終案が完成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 1件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

1. 論文発表

ガイドライン公表後、英文誌投稿予定。

2. 学会発表

久松理一 エビデンスに基づく診療ガイドライン
の作成-特殊型病変- ランチョンセミナー 第2
回日本ベーチェット病学会 2018年12月14日
パシフィコ横浜

2) 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

なし

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）） 分担研究報告書

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）

岳野光洋	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
金子佳代子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科
桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
田中良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
土橋浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
久松理一	杏林大学医学部第三内科学
廣畑俊成	信原病院 副院長/北里大学医学部
水木信久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学主任教授

研究要旨

ベーチェット病の発症年齢は30歳代にピークがあり、近年、女性優位の傾向にあり、妊娠、出産の問題は避けては通れないことから、主要治療薬の安全性に関するCQおよび推奨文を作成した。コルヒチンは添付文書上、家族生地中海熱以外は妊娠に禁忌であり、病状安定時は中止を検討するが、必要時にはIC取得のものの使用も選択肢の一つとなりうること、経口ステロイド薬としては胎盤通過性の低いプレドニゾロンの使用が推奨されること、免疫抑制薬ではシクロスポリン、アザチオプリンは有益性投与、メトトレキサート、シクロフォスファミドは禁忌であること、TNF阻害薬は有益性投与であるが、妊娠後期に投与しいたさいは新生児での生ワクチン摂取を保留とすることなどを記載した。

また、アザチオプリンなどチオプリン製剤使用時には事前に副作用と関連するNUDT15遺伝子多型検査を行い、リスクアレルホモの場合はその使用を回避することを推奨した。

A. 研究目的

ベーチェット病の発症年齢は30歳代にピークがあり、近年、女性優位の傾向にあり、妊娠、出産の問題は避けては通れない。本研究では、本ガイドラインの”all in one”のコンセプトに基づき、妊娠、授乳時の薬剤の安全性に関するステートメントを治療総論に追記することを目的とした。

また、アザチオプリンなどチオプリン製剤の副作用のうち、急性白血球減少、脱毛に関

連するNUDT15遺伝子多型検査が保険収載され、関連学会より通知されたのに伴い、本ガイドラインでもこれに言及することを2つ目の目的とした。

B. 研究方法

1. 妊娠・授乳に関するステートメント

ベーチェット病に使用する主力薬剤、コルヒチン、副腎皮質ステロイド、各種免疫抑制薬、TNF阻害薬などの妊娠・授乳に関する安

全性にCQを設定し、国内外の関連する文献、ガイドライン、指針などを参照に推奨文を作成し、研究班の内科系、眼科系、皮膚科系班員の評価を受け、修正を行い、最終的同意を形成した。

その後、母性内科学会などからのパブリックコメントを検討し、一部修正のうえ、最終案とした。

2. アザチオプリンなどチオプリン製剤とNUDT15遺伝子多型検査

最も使用頻度が高く、その知見に精通した腸管型ガイドラインでCQとともに同意度を示したので、総論ではnarrativeに追記した。

C. 研究結果

1. 妊娠・授乳に関するステートメント

CQ 1	妊娠中のコルヒチン投与は適切か？
推奨	病状が安定している場合は中止を検討し、少量のステロイド等で病状が安定しない場合は、インフォームドコンセントを得た上で投与することを提案する。
	エビデンスレベル：3 同意度 4.35 推奨度 C1

解説

コルヒチンは動物実験で催奇形性を示すことから妊娠への影響が懸念されるが、治療量をはるかに凌駕した投与の知見である。家族性地中海熱（familial Mediterranean fever: FMF）患者妊娠を対象にしたメタ解析では、コルヒチン服用群はコルヒチン非服用群（疾患コントロール群）と比較して、流産（10.9% vs 16.7%, P=0.12）、大奇形率（1.0% vs 1.0%, P=0.52）、出産児低体重（2956.03±661.87 vs 3104.52±451.55, P=0.12）のいずれにおい

ても有意な差は認められなかった²⁾。むしろ、FMFの場合、コルヒチン中止により不妊や流産の原因となる腹膜炎やアミロイドーシスを来すことが懸念され、妊娠・授乳中も継続すべきとされている^{2) 3)}。European League Against Rheumatism (EULAR) ではコルヒチンの投与は胎児催奇形性のリスクを上昇させず、妊娠中も1.0mg/日までは継続投与は可能であるとされている⁴⁾。

国内の添付文書ではFMF以外は妊娠中原則禁忌である⁵⁾。ベーチェット病患者を対象とした研究ではコルヒチンの妊娠への悪影響は示されていないが⁶⁾、FMFと異なり、妊娠中のコルヒチン継続の妥当性に関する根拠に乏しい。日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン-産科編2017においてコルヒチンは「特定の状況下であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品」の一つに上げられ、その特定の状況下の一つに「他の医薬品では治療効果が不十分なベーチェット病」が上げられている⁷⁾。

実臨床では挙児希望時あるいは妊娠判明時よりコルヒチンを中止し、ステロイドの頓用、少量継続で対応することもあるが、それでも病状が安定しない場合、あるいはステロイドが使用できない場合には、コルヒチンを考慮してよいものと考えられる。

参考文献

1. Ingalls TH, et al. Colchicine-induced craniofacial defects in the mouse embryo. Arch Environ Health. 1968; 16: 326-332
2. Indraratna PL, et al.. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2018;57:382-387
3. Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 ;75:644-5

4. Götestam Skorpen C, et al., The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795–810
5. 審査報告書 平成 28 年 8 月 30 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
6. Noel N, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2450-6.
7. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会診療ガイドライン-産科 2017 http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf

CQ2 挙児希望男性患者にコルヒチン投与は適切か？	
推奨	病状が安定していれば、中止も考慮するが、不安定な場合には男性不妊の原因としてコルヒチンが疑われない限り、継続使用することを提案する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.24 推奨度 C1	

解説

男性のベーチェット病患者においてコルヒチン内服により精子数の低下、運動能の減少がみられたとの報告があるが^{1) 2)}、その後の検討では、常用量のコルヒチンによる造精能、精子機能への影響に関しては否定的な報告が多い^{3) 4)}。むしろ、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) における精巢アミロイドーシスと同様、ベーチェット病の男性不妊には稀ではあるが、精索静脈瘤や副睾丸炎など疾患そのものが関与する可能性が示唆されている^{3,5)}。

日本の添付文書では、コルヒチン服用の父親の配偶者よりダウン症候群及びその他先天異常児が出生する可能性につき言及されているが^{6,7)}、健常者、コルヒチン非服用ベーチェット病患者など適切なコントロールをおいた研究で実証されていない⁸⁾。

コルヒチンはその薬理作用から造精能、精子機能を障害する可能性は否定できないが、治療量の服用による精子機能障害は稀であり、挙児希望であっても通常は服用を回避する理由にならないと思われる。

European League Against Rheumatism

(EULAR) の FMF 治療推奨では、コルヒチンに起因する無精子症の場合、挙児希望時は他の治療に代替の上、3 ヶ月間のコルヒチンの一時休薬につき言及されているが、根拠は示されていない⁵⁾。

参考文献

- Mizushima Y, et al. Colchicine in Behçet's disease. *Lancet.* 1977; 2: 1037
- Sarica K, et al. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol.* 1995; 27: 39-42.
- Haimov-Kochman R, et al. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 360-362
- Uzunaslán D, et al. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 ;53:828-33
- Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 ;75:644-5
- 吉田篤他. ベーチェット病患者のコルヒチン治療と出産. *眼科.* 1985; 27: 1359-1361
- 審査報告書 平成 28 年 8 月 30 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
- Ben-Chetrit E, et al: Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62(2):143-148.

CQ2 妊娠中にも副腎皮質ステロイド薬の投与が必要な場合はどうするか？	
推奨	妊娠中もステロイドの継続治

	療を必要とする場合は、胎盤移行性が低いプレドニロンの使用を推奨する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.24 推奨度 C1	

解説

ステロイドの中でもプレドニゾロンは胎盤に豊富に存在する 11β-ヒドロキシゲナーゼで不活化されるため胎盤通過性が低く、妊娠中も比較的安全に使えたとされている¹⁾²⁾。その催奇形性についても否定的な研究が多いが、口唇口蓋裂の頻度上昇 (OR3.35[1.97-5.69]) の報告もある³⁾。高用量では糖尿病、高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水のリスクが高いこと報告されおり、投与量は必要最小限とし、15mg/日までで管理することが望ましい²⁾。

なお、ベーチェット病での使用機会は少ないと思われるが、フッ化ステロイドであるベタメタゾンには胎盤通過性があり、妊娠中の使用には適さない。

参考文献

1. Götestam Skorpen C, et al., The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810
2. 斉藤滋、他. 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針. 「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班 平成 29 年度報告書.平成 30 年 3 月、pp28-35, 2018
3. Park-Wyllie L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-92

CQ4 妊娠中の患者に投与を考慮してもよい免疫抑制薬は何か。

推奨 ステロイド等の治療で病状の

	コントロールが不十分な場合はリスクとベネフィットを考慮の上、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの使用を提案する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.53 推奨度 C1	

解説

シクロスポリン

ベーチェット病の妊婦症例へのシクロスポリン投与の報告はない。一方、腎移植などの妊婦症例に対するシクロスポリン投与に関しては、2つのコホート研究と1つのケース・コントロール研究がある。それによると1126名の妊婦に対してシクロスポリンを投与した結果、14.4%に流産を、3.4%に出生後先天奇形を認めたが、対照群と比較して有意差はなかった。従って、妊婦中の患者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、必要最低限の量のシクロスポリンを投与することは許容されると考えられる。

アザチオプリン

妊娠初期にアザチオプリンを使用した例で、先天異常の頻度が一般妊娠におけるそれと比較して高くなるということは示されていない^{2) 3)}。一方で、アザチオプリンを妊娠中に使用した母体から出生した児に血球減少や免疫担当細胞の減少がみられたとの報告があり^{4) 5)}、これらは本剤の胎児毒性として考えられるため児の注意深い観察が必要である。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」ではシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンは一般的には妊娠中に使用しないが、ステロイド単独で病状コントロール困難な場合、許容されるとしている⁶⁾。また、日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 では、他の医薬品では治療効果が不十分な自己免疫疾患に対してはインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品として取り上げられている⁷⁾。なお、2018年7月、これらの薬剤について妊婦への投与禁忌は有益性投与へと変更された。

メトトレキサートは妊娠中禁忌であり、それ以外の免疫抑制薬服用患者の挙児希望にあたっては、疾患活動性を踏まえてリスクやベネフィットについて専門医や産科医とコンサルトの上、計画的な中止または有益性投与が許容される薬剤（チオプリン系免疫抑制薬、カルシニューリン系免疫抑制薬、TNF 阻害薬、副腎皮質ステロイドなど）への変更を検討することが望ましい。

参考文献

1. Götestam Skorpen C, et al., The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 795–810
2. Viktil KK, Engeland A, Furu K: Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012, 41(3):196-201.
3. Cleary BJ, Kallen B: Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2009,85(7):647-654.
4. Jharap B, et al: Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014, 63(3):451-457.
5. DeWitte DB et al: Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984, 105(4):625-628.
6. 齋藤滋、他. 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針. 「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班 平成 29 年度報告書.平成 30 年 3 月、pp28-35, 2018
7. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医学会診療ガイドライン-産科 2017 http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf

CQ5 妊娠中の患者に投与を回避すべき免疫抑制薬は何か。	
推奨	妊娠中の患者に対してシクロフォスファミド、メトトレキサートは禁忌であり、投与しないことを推奨する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.88 推奨度 B	

解説

メトトレキサート

流産率増加（流産率：妊娠初期曝露群 42.5%、非自己免疫疾患対照群 17.3%）、催奇形性(大奇形率：妊娠初期曝露群 6.6%、非自己免疫疾患対照群 2.9%)があり、禁忌である^{1,2)}。少なくとも一月経周期より以前に他剤への変更が必要である。添付文書上、男性も精子の形成期間を考慮し、最終服用より3ヶ月間の避妊を指導するよう記載されているが、男性側の使用による児への悪影響については否定的な報告もあり³⁾、日本リウマチ学会のMTX 使用ガイドラインでは2016改訂時に避妊指導に関する記載は削除されている。

シクロフォスファミド

妊娠初期にシクロホスファミドに曝露したことにより、児に顔面や四肢の異常などが生じた例が報告され^{4,5)}、催奇形率 26.7%とする報告もある¹⁾。しかしながら併用薬の影響も考えられ、単剤でどの程度のリスクがあるのかは不明である。生命に関わるような状態で他の治療法がない場合を除き、妊娠中の使用は避ける。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」ではメトトレキサートは妊娠中禁忌であり、シクロフォスファミドは妊娠初期には禁忌、中期以降も原則禁忌ではあるが、SLE の重症病態によっては使用が考慮されるとしている⁶⁾。

参考文献

1. Götestam Skorpen GC, et al.. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during

pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(5):795-810

- Weber-Schoendorfer C, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1101-10.
- Weber-Schoendorfer C, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):757-63.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER: Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988, 72(3 Pt 2):462-464.
- Leyder M, Laubach M, Breugelmanns M, Keymolen K, De Greve J, Foulon W: Specific congenital malformations after exposure to cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil during the first trimester of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2011, 71(2):141-144.
- 齋藤滋, 他. 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針。「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班 平成 29 年度報告書.平成 30 年 3 月、pp28-35, 2018

CQ6 妊娠中の TNF 阻害薬の投与は可能か？

推奨 妊娠患者に対する TNF 阻害薬の投与はリスクとベネフィットを考慮の上で使用することを提案する。

エビデンスレベル：3

同意度 4.88 推奨度 C1

解説

TNF 阻害薬の妊婦への投与に関しては、催奇形成を含み、妊娠および出産に対するリスクは低いと考えられている¹⁾。

インフリキシマブおよびアダリムマブは

通常の IgG と同様、胎盤完成前の器官形成期に胎児に移行することはないが、妊娠後期には胎盤を介して胎児へ移行し、出生後も一定期間残存するため、免疫抑制状態となることが危惧される²⁾。そのため、欧州クローン病・大腸炎会議 (the European Crohn's and Colitis Organization : ECCO) は、母体の疾患活動性を考慮したうえで抗 TNF- α 抗体製剤は妊娠 24 週～26 週で³⁾、Toronto consensus では妊娠中も原則継続であり、限られた患者で 22 週～24 週での中止を考慮するとされている⁴⁾。また、関節リウマチに関しては欧州リウマチ学会 (The European League Against Rheumatism : EULAR) より 20 週での中止を提案されている⁵⁾。

ベーチェット病では妊婦での使用経験の情報が限られているが^{6,7)}、中止による再燃の可能性が危惧され、中止もしくは継続の判断は個々の症例において慎重に行うべきである。

参考文献

- Mozaffari S, et al: Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34(5):445-59.
- Julsgaard M, et al.. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-9.
- van der Woude CJ, et al: European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
- Nguyen GC, et al., IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for th Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757

5. Götestam Skorpen C, et al.. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 75(5):795-810, 2016.
6. Takayama K, et al. Successful treatment with infliximab for Behçet disease during pregnancy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(4):321
7. Fujikawa K, et al. Successful Treatment with Adalimumab for Intestinal Behcet's Disease during Pregnancy. *Intern Med.* 2016;55(10):1375-8.

CQ6 TNF 阻害薬の投与を受けた妊婦からの出生児について留意すべきことは何か？

推奨 胎盤形成期以降に TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児は免疫抑制状態にある可能性があり、生後 6 ヶ月から 1 年は BCG および生ワクチンの接種を控えることを推奨する。

エビデンスレベル：6

同意度 4.95 推奨度 A

解説

CQ6 で解説したように、インフリキシマブおよびアダリムマブは妊娠後期には胎盤を介して胎児へ移行し、出生後も一定期間残存するため、免疫抑制状態となることが危惧される¹⁾。

また、インフリキシマブ投与を受けた妊婦から出生した乳児が、BCG 接種後に死亡した事例が報告されており²⁾、複数のガイドラインや推奨で、TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児には、生後 6 ヶ月から 1 年は BCG および生ワクチンの接種は控えることが推奨され、本邦の「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」

ではその期間が「6 ヶ月」とされている^{3,4)}。

参考文献

1. Julsgaard M, et al.. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology.* 2016;151(1):110-9.
2. Cheent K, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5.
3. van der Woude CJ, et al: European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):107-24.
4. 齋藤滋、他. 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針。「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班 平成 29 年度報告書.平成 30 年 3 月、pp36-38, 2018

CQ8 服用に際して授乳を避けるべき免疫抑制薬は何か。

推奨 メトトレキサート、シクロフォスファミド服用時の授乳は許容されず、投与しないことを推奨する。

エビデンスレベル：5

同意度 5.00 推奨度 A

解説

乳中の薬剤移行性と安全性に関する未だ十分な情報はないが、多くは児への悪影響は少ない。しかし、抗がん剤として使用される薬剤は一般的に授乳禁忌とされている。したがって、ベーチェット病治療に用いられる薬剤でメトトレキサート、シクロフォスファミド服用時は授乳を回避すべきと考えられる^{1) 2)}。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」では、パルス療法以外の経口のプレドニゾロン、コルヒチン、アザチオプリン、シクロスポリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、サラゾスルファピリジン、メサラジンなどに関しては授乳が許容できるとされている²⁾。ただし、アザチオプリンでは児の血球減少や肝機能障害、高用量のサラゾスルファピリジン、メサラジンでは下痢などの生じたという報告もあり、注意が必要である。

また、授乳婦への TNF 阻害薬投与時の乳汁への移行は微量であり、消化管からの吸収も悪いため、乳児に対する影響についてはほとんどなく、授乳は許容できると考えられる^{2, 3)}。

参考文献

1. Götestam Skorpen GC, et al.. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 75(5):795-810, 2016.
2. 齋藤滋、他. 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針. 「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班 平成 29 年度報告書.平成 30 年 3 月、pp39-42, 2018
3. Julsgaard M, et al.. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology.* 2016;151(1):110-9.

2. アザチオプリンなどチオプリン製剤と NUDT15 遺伝子多型検査に関して

CQ1-1 チオプリン製剤の副作用リス

CQ1-2 クの推定に遺伝子検査は有用か？

遺伝子検査結果にもとづき治療方針を変更すべきか？

推奨 1-1 アザチオプリン、6-メルカプトプリン内服開始後早期に発症する重篤な脱毛と骨髄抑制・白血球減少の予測に NUDT15 R139C の遺伝子多型検査は有用であり行うことを推奨する (腸管型 CQ17-1 参照)

エビデンスレベル 3

推奨 1-2 NUDT15 R139C がリスクホモ (T/T) の場合には、アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンを投与しないこと、ヘテロ (C/T) の場合は少量より開始することを推奨する (腸管型 CQ17-2 参照)。

エビデンスレベル 3

解説

アザチオプリンはベーチェット病の諸病変にもっともエビデンスが豊富な経口治療薬であり、EULAR 推奨においては、すべての病変の治療推奨に上げられ、本ガイドラインでも各病変で推奨されている（表 1）さらに、腸管型においてはその活性型である 6メルカプトプリンも使用される。

表 1. 本ガイドライン、EULAR 推奨における

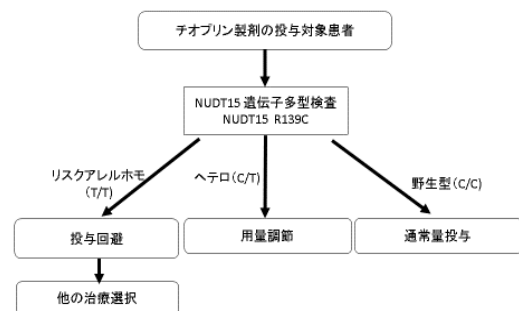
病変	AZA の推奨に関連する CQ	2018 update EULAR 推奨
皮膚粘膜	CQ22 (血栓性静脈炎)	難治性の場合
眼病変	なし	第一選択薬の一つ
関節病変	CQ6	難治性の場合
精巣上体炎	CQ4	項目なし
腸管型	CQ13、16、17	ステロイド剤などとの併用
血管型	CQ9、11、12、17	ステロイド剤などとの併用
神経型	なし	ステロイド剤などとの併用

日本人においてチオプリン製剤による急性骨髄抑制と脱毛が NUDT15 (nudix hydrolase 15) R139C の多型と強く関連し、特に約 1% にあたるリスクホモ (T/T、Cys/Cys) の場合は、少量投与でもこれらの副作用が必発であることが報告された（詳細は腸管型 CQ17 参照）²⁻⁴⁾。したがって、チオプリン製剤使用前に NUDT15 R139C 遺伝子検査の施行が推奨される。その結果に基づき、ベーチェット病における治療指針としてはリス

クホモ (T/T、Cys/Cys) の場合はチオプリン製剤の投与回避し、別の治療選択を行うことを推奨する。また、ヘテロ (C/T、Arg/Cys あるいは His/Cys) の場合は少量より開始し、定期的にモニターリングすることを推奨する(図)⁵⁾。

ただし、NUDT15 遺伝子多型は肝障害、膵炎などの他のチオプリン製剤の副作用との相関は示されていないので（腸管型 CQ17）⁴⁾、使用する全例で定期的なモニターが必要である。

NUDT15 遺伝子検査結果	日本人での頻度	通常量で開始した場合の副作用頻度		チオプリン製剤の開始方法
		急性高度白血球減少	全脱毛	
Arg/Arg	81.10%	稀 (<0.1%)	稀 (<0.1%)	通常量
Arg/His				
Arg/Cys	17.80%	低 (<5%)	低 (<5%)	減量
Cys/His	<0.05%	高 (>50%)		
Cys/Cys	1.10%	必発	必発	回避



参考文献

- Hatemi G, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):808-818.
- Yang SK, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. Nat Genet. 2014 Sep;46(9):1017-20.

3. Kakuta Y, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J.* 2016 ;16(3):280-5.
4. Kakuta Y, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2018 Sep;53(9):1065-78.
5. 渡辺守、鈴木康夫. 日本炎症性腸疾患学会. 炎症性腸疾患患者に対するチオプリン製剤使用に関する通知 (NUDT15 遺伝子多型判定キットの保険承認を受けて) <http://www.jsibd.jp/office.html>

D 考察

妊娠、授乳時の薬剤の安全性に関しては、倫理的観点から対照研究を行うことが困難であり、情報が得にくく、添付文書にはきわめて慎重な記載が多い。しかし、近年、疫学的な観察研究から得られた情報が蓄積し、その評価に変化が見られてきている。その代表的なものが、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンなどであり、2018年7月に添付文書上も妊娠時禁忌から有益性投与に変更された。また、ベーチェット病の多くの使用薬について記載されている「全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」も昨年公開された。これらの情報源と整合性ある形で、ベーチェット病のガイドラインにも妊娠、授乳に関する安全性の推奨を組み込んだ。

また、チオプリン製剤開始時の NUDT15 遺伝子多型検査に関しては日本炎症性腸疾患学会や日本リウマチ学会からも通知され

ており、本ガイドラインその推奨を掲載することは必須と思われた。

E. 結論

ガイドラインの総論にベーチェット病主要治療薬の妊娠、授乳の安全性に関連する推奨およびチオプリン製剤と NUDT15 遺伝子多型検査の推奨を掲載した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 6 件
 原著論文による発表 0 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 14 件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

1. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2018-2019 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F26-28, 2018
2. 岳野光洋. Behçet 病『病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症』(第2版) メディックメディア、東京、p120-123、2018
3. 岳野光洋、桐野洋平. ベーチェット病の病態. 腸管ベーチェット病のすべてがわかる- 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社、p12-18, 2018
4. 桑名正隆、岳野光洋. ベーチェット病の血管病変. 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる- 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p87-92, 2018
5. 岳野光洋. ベーチェット病の中樞神経病変. 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる- 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p93-96, 2018
6. 岳野光洋. 薬物療法. 各臓器病変に対する薬物療法の有効性の相違 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる- 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p135-139, 2018

7. 岳野光洋. 日常生活のケア・指導 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック」(鈴木康夫, 監修) 先端医学社 p228-230, 2018
8. 岳野光洋. ベーチェット病. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版), 2018
9. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf
10. 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 血管炎 (第2版) 日本臨床 増刊, p413-417, 2018
11. 岳野光洋. 日本人のベーチェット病の疫学: 疫学から病因へ リウマチ科 60(3):332-9, 2018
12. 岳野光洋. Behçet 病の免疫病態-自己炎症と MHC-I-opathy. 医学のあゆみ 267(9): 728-733, 2018
13. 岳野光洋. ベーチェット病. 膠原病診療 update-診断・治療の最新知見- 日本臨床 77(3):558-565, 2019
14. 岳野光洋, 桑名正隆. 突然出現した左頸部の拍動性腫瘍. 診断力を上げる! 症例問題集 内科 臨床雑誌 123(4):827-8, 2019
15. 岳野光洋. 2018 改訂ベーチェット症候群の診療に関する EULAR 推奨(話題). リウマチ科 61(6):, 2019

2. 学会発表

1. 岳野光洋. エビデンスに基づいた診療ガイドライン 血管型ベーチェット病 (ランチョンセミナー) 第2回日本ベーチェット病学会 2018年12月
2. 岳野光洋: ベーチェット病のトータルマネージメント 特殊病型の治療 フォーサム (第55回日本眼感染症学会 第52回日本眼炎症学会 第61回日本コンタクトレンズ学会総会 第7回日本涙道・涙液学会総会) 東京 2018年7月 (ランチョンセミナー)
3. 岳野光洋: ベーチェット病の診断と治療. Meet the Expert 18 第62回日本リウマチ学会, 東京, 2018年4月
4. 由井智子, 岳野光洋, 大内望, 堀純子. インフリキシマブ投与中に正常な妊娠と分娩を遂行できた難治性ベーチェット病の一例. 第122回日本眼科学会総会 (大阪) .2018. 4.

5. 岳野光洋, 堀田信之, 桐野洋平. 性別、発症年齢とベーチェット病の臨床像: 臨床調査個人票を用いた解析. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 (東京). 2018. 4. (ワークショップ)
6. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋 他: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 (東京). 2018. 4. (ワークショップ)

2) 海外

口頭発表 11 件
 原著論文による発表 3 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

論文発表

1. Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H. GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1): 124. doi: 10.1186/s13075-018-1613-0.
2. 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.* 2019 : 29(2):357-362
3. 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.* (in press)

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M,

- Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and Quality of Life in Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). AAD, Wahsihngon DC, 2019, Mach 1-5
16. Takeo M, Tanaka Y, Knon H, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Dobasshi H. Apremilast for Behçet's Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago), 2018.10
 17. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome in a Phase III Study: A Prespecified Analysis By Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago), 2018.10
 18. Kurosawa M, Takeo M, Kirino Y, Soejima N, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 19. Soejima N, Kirino Y, Takeo M, Yoshimi R, Kurosawa M, Takeuchi M, Megro A, Mizuki N, Nakajima H. Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 20. Takeo M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N. Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease: data of 6627 patients from Japanses nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 21. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers in Behçet's Syndrome: a phase III randomized, double blind, placebo-controlled study (RELIEF). 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.
 22. Kono H, Dobasshi H, Tanaka Y, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Takeo M. Apremilast for Behçet's Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 23. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y: Apremilast for Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study (RELIEF). Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 (Amsterdam, Netherlands). 2018. 6
 24. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y: Apremilast for Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. American Academy of Dermatology Annual Meeting AAD 2018 (San Diego, CA). 2018.02
- 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

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))分担研究報告書

ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望

研究分担者 桐野 洋平 (横浜市立大学大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学 講師)

研究要旨

本研究ではベーチェット病患者を、臨床像を基にクラスター解析をおこない、亜群を検出する。見いだされた亜群の臨床的特徴、遺伝学的差異を調べ、それぞれの亜群に対する最適化医療確立を目指す。

A. 研究目的

ベーチェット病は再発性多発性アフタに加えて、特殊病型を含む様々な臨床症状が起こるヘテロな疾患である。臨床像に個人差が大きい疾患であるが、治療・予後予測につながるサブグループ化について本学通院歴のある患者群を用いて検討した。

B. 研究方法

当院と関連施設で診療歴のあるベーチェット病患者(厚生労働省基準を満たさないものも含む) 682 例(男性 287 例 女性 395 例)について、性別と主症状、副症状、特殊病型、HLA-B51 陽性などの臨床症状を独立変数として、SPSS を用いて主成分分析をおこなった。本研究課題は横浜市立大学附属病院ゲノム倫理委員会で承認されている。さらに厚生労働省ベーチェット病臨床調査票新規登録例を用いて同様の解析を行った。

C. 研究結果

主成分分析の結果、A 群「男性かつ眼病変と神経病変を持つ」と B 群「血管病変と腸管病変を持つ」を抽出することができた。これらの群と C 群「眼および特殊病型を持たない」の 3 群

で比較したところ、HLA-B51 陽性例は A 群で多い傾向であったが有意差はなかった。生物学的製剤の導入は A 群・B 群は C 群と比べ多い傾向であったが、A・B 群間では有意差を認めなかった。、厚労省のデータベースでもやはり A,B,C 群を検出した。

D. 考察

近年本邦でのベーチェット病の臨床像の変化が報告されている(Kirino et al, Arthritis Res Ther, 2016)。特に本研究で検出された A 群の減少、B 群の増加が予想される。これらのサブグループで HLA を始めとする遺伝子多型、予後、そして最適な治療法が異なる可能性があり、今後ゲノムワイド関連解析の解析結果を参照し、遺伝学的差を検証する予定である。腸管型などベーチェット病の診断に困難な症例が存在しており、本研究を通じて本邦でベーチェット病診断の改善が必要か検討する。

E. 結論

ベーチェット病は予後、遺伝素因、治療戦略が異なる亜群に分類できる。今後亜型毎の診断基準や治療ガイドライン作成を目指す。

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))分担研究報告書

小児ベーチェット病診療ガイドラインの作成

山口 賢一 聖路加国際大学 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院 医学研究科 発生成育小児医療学
岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科

研究要旨

【目的】「ベーチェット病診療ガイドライン」における小児ベーチェット病に関する臨床的クエスチョン(CQ)および推奨文を作成する。

【方法】小児ベーチェット病の診断・治療・移行医療などに関する5つのCQ案に対する推奨文案を作成した後、各領域の専門医による投票を行い、それぞれのCQ案および推奨文案に対する同意度を決定した。CQ案および推奨文案へのパブリックコメントの内容を反映した後、CQおよび推奨文を完成した。

【結果】小児ベーチェット病の診断について、鑑別診断について、小児例と成人例の治療における薬剤選択の違いおよびその注意点について、ワクチン接種について、移行期診療における課題についてのCQおよび推奨文が完成し、それぞれの推奨文のエビデンスレベル、推奨の強さ、同意度を示した。

【結語】「ベーチェット病診療ガイドライン」における小児ベーチェット病に関するCQおよび推奨文を作成した。

A. 研究目的

「ベーチェット病診療ガイドライン」における小児ベーチェット病に関する臨床的クエスチョン(CQ)および推奨文を作成する。

を公開し、日本小児リウマチ学会の運営委員などから広くパブリックコメントを集めた。これらの意見を参考に、最終的にCQおよび推奨文を作成した。

B. 研究方法

厚生労働科学研究難治性疾患等研究事業ベーチェット病班小児病態分科会により、「ベーチェット病診療ガイドライン」における小児ベーチェット病の診断・治療・移行医療などに関する5つのCQ案に対する推奨文案を作成した。続いて、リウマチ専門医(内科)、リウマチ専門医(眼科)、小児リウマチ専門医による投票を行い、それぞれのCQ案および推奨文案に対する同意度を決定した。続いて、作成したCQ案および推奨文案

C. 研究結果

CQおよび推奨文は以下のものとなった。
CQ1:小児ベーチェット病の診断はどのように行うか。推奨 1:厚生労働省ベーチェット病診断基準(2010年小改訂)を参考に診断するが、小児例では診断基準を満たしづらい傾向があることに留意する。(エビデンスレベル:3 推奨の強さ:B 同意度:4.6) CQ2:小児ベーチェット病の鑑別診断には、どのような病気があるか。推奨 2:小児ベーチェット病は、再発

性アフタ性口内炎、単純ヘルペスウイルスなどの感染症、種々の血管炎、若年性特発性関節炎などのリウマチ性疾患、炎症性腸疾患、免疫不全症、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群 (PFAPA) や A20 ハプロ不全症などの自己炎症性疾患などを鑑別することを提案する。(エビデンスレベル:5 推奨の強さ:C1 同意度:5.0) CQ3: 小児ベーチェット病の治療薬として使用できない成人ベーチェット病の治療薬はあるか。推奨 3:小児ベーチェット病は成人ベーチェット病の治療指針に基づいた治療が行われるため使用できない薬剤は無いが、治療薬の選択に際しては小児リウマチ専門医などとの医療連携の元で行うことを提案する。(エビデンスレベル:3 推奨の強さ:B 同意度:5.0) CQ4:小児ベーチェット病患者および小児期にワクチン未接種や抗体陰性の成人患者へのワクチンをどのように行うか。推奨 4:小児および小児期にワクチン未接種や抗体陰性の成人のベーチェット病患者への不活化ワクチン接種は安全かつ有効であり推奨される。一方、生ワクチンは、個々の症例で検討すべきである。(エビデンスレベル:不活化ワクチン2-3 生ワクチン 4、推奨の強さ:不活化ワクチン B-C1 生ワクチン C2 同意度:4.8) CQ5:小児ベーチェット病患者の成人移行における目標は? 推奨 5:患者の自己支持、自立した医療行動、性的健康、心理的支援、教育的・職業的計画、健康とライフスタイルの6つの目標の達成のために、多職種が関わり移行支援を行う。転科は、心理的、社会的な発達および教育の達成後に行う。(エビデンスレベル:適応無し 推奨の強さ:適応無し 同意度:4.6)

D 考察

CQ および推奨文を作成する過程において小児ベーチェット病が希少疾患であるために

エビデンスが限られるなどの問題点があった。今後は、症例登録を通じ小児ベーチェット病に関する情報の集積を進め、得られたエビデンスを CQ および推奨文に反映させてゆく重要性を認識した。

E. 結論

「ベーチェット病診療ガイドライン」における小児ベーチェット病に関する CQ および推奨文を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 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 4 件

1. 論文発表

原著論文
 なし

著書・総説

- Behcet 病 小児内科 50 増刊号:308-309, 2018
- 小児期発症全身性エリテマトーデス 小児科診療 81:783-788, 2018
- 小児の薬剤アレルギー! 押さえておきたい勘所 薬局 69:420-425, 2018
- ヒドロキシクロロキン: SLE, 皮膚エリテマトーデス 小児内科 50:1693-1696, 2018

2. 学会発表

- 『ベーチェット病診療ガイドライン』における小児期ベーチェット病についての臨床的クエスチョン(CQ)および推奨文の作成 山口賢一、岩田直美、藤川 敏、伊藤秀一 第2回日本ベーチェット病学会
- 小児期発症脊椎関節炎(JSpA: Juvenile Spondyloarthritis) 山口賢一 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
- SLE におけるトランスレーショナル研究の意義 山口賢一 第28回日本小児リウマチ学会

2) 海外

口頭発表 1 件

原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 0 件

College of Rheumatology, Pediatric Rheumatology
Symposium. May 18, Houston, USA

論文発表
なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

学会発表

1. Ken-ichi YAMAGUCHI, Satoshi FUJIKAWA, Working Group of Behçet's Disease, Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Clinical features of pediatric Behçet's disease patients in Japan. American

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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))分担研究報告書

ベーチェット病の皮膚粘膜症状のガイドライン作成に関する研究

研究分担者	中村晃一郎	埼玉医科大学 皮膚科
研究協力者	岩田 洋平	藤田医科大学 皮膚科
	浅井 純	京都府立医科大学 皮膚科
	川上 民裕	東北医科薬科大学 皮膚科
	常深祐一郎	埼玉医科大学 皮膚科
	金子 史男	南東北総合病院

研究要旨

ベーチェット病の症状では毛包炎様皮疹、結節性紅斑、針反応などの特徴的な皮膚症状が認められる。これらは活動期に悪化することが多い。皮膚粘膜症状に関して病態・治療の概説、個々の疾患治療に対するエビデンス評価を含めたクリニカルクエスチョンを作成した。皮膚粘膜病変に関するガイドライン作成した。

A. 研究目的

ベーチェット病は、口腔アフタや外陰部潰瘍などの粘膜症状や、結節性紅斑、毛包炎様皮疹など、特徴的な所見を伴う。ベーチェット病の皮膚粘膜症状に関する症状や治療への理解を得るために、皮膚粘膜症状に関する作成委員会を設けてガイドライン作成にむけて検討した。皮膚粘膜症状に関する概説を作成し、臨床・治療に関する質問、解説を作成し、さらに皮膚粘膜症状の診断・治療に関するアルゴリズムを加えて、ガイドラインを作成する。

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ニ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。

C. 研究結果

皮膚粘膜症状には、結節性紅斑、毛包炎様

皮疹、皮下の血栓性静脈炎、針反応があり、これらに関する概説を作成した。治療に関して、結節性紅斑、毛包炎様皮疹の治療はステロイド外用療法、コルヒチン、ステロイド内服などの全身療法であった。治療に関してアルゴリズムを作成し、エビデンスを含めて評価をおこなった。これらに関してクリニカルクエスチョンを作成した。診断・治療ガイドラインを作成した。

D. 考察

ベーチェット病の初発症状として皮膚粘膜症状を生じることが多い。今回ベーチェット病の皮膚粘膜症状に関するガイドラインを作成した。今後新たな治療薬の評価も加えたいと考えている。またこの診療ガイドラインがどのように有効に活用されるかに関しても、評価を行いたいと考えている。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

著書・総説

中村晃一郎、岩田洋平、浅井純、川上民裕、常深祐一郎、金子史男。ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイドライン。日本皮膚科学会雑誌。128 (10)、2087-2101、2018.

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

[ここに入力]

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))分担研究報告書

ベーチェット病の精巣上体炎に対する診療ガイドライン作成のための研究

菊地弘敏 帝京大学医学部内科

研究要旨

ベーチェット病の副症状の一つである精巣上体炎(副睾丸炎)の調査、研究はほとんど行われていない。今回我々は過去の臨床研究と症例報告、および当施設での診療経験をもとに、臨床的・クエスチョン(CQ)の作成と解説、およびCQに基づいたアルゴリズムのたたき台を作成した。今年度は昨年度のCQおよびアルゴリズムを修正し、専門家の投票により同意度と推奨の強さを決定し、精巣上体炎に対する診療ガイドラインの最終案とした。

A. 研究目的

厚生労働省ベーチェット病究班では、『ベーチェット病診療ガイドライン』を作成中であるが、ベーチェット病の精巣上体炎に対する臨床的・クエスチョン(CQ)とアルゴリズムはなかった。ベーチェット病の精巣上体炎に関する文献を検討し、新たにCQとベーチェット病の精巣上体炎の診断と治療のアルゴリズムを作成する。

B. 研究方法

昨年度、ベーチェット病の精巣上体炎に対するCQを収集・抽出し、CQとアルゴリズムのたたき台を作成した。このたたき台に対して、ベーチェット病の専門家の意見により修正し、最終案に同意度の投票を行った。

C. 研究結果

最終的にベーチェット病の精巣上体炎のCQは4個とした。CQに基づき、新規にアルゴリズムを作成した。

D 考察 E. 結論

ベーチェット病の精巣上体炎は、厚生労働省

ベーチェット病診断基準に副症状として記載されているが、これまで精巣上体炎をターゲットにした臨床調査や研究はほとんど行われていない。今後は精巣上体炎の診断と治療の新たなエビデンス作成のためにも、積極的に症例を蓄積し、詳細な検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 7 件
原著論文による発表 2 件
それ以外(レビュー等)の発表 2 件

1. 論文発表

原著論文

1. 金城信哉, 浅子来美, **菊地弘敏**, 小口洋子, 本田善一郎, 竹内明輝, 清水潤, 河野肇. 手指可動域制限を初発症状とした抗Ku抗体陽性多発筋炎の一例. 関東リウマチ (51) 127-129. 2018
2. 板宮孝紘, 浅子来美, **菊地弘敏**, 奈倉倫人, 内田俊也, 滝川一, 河野肇. IV(A/C)+V型ループス腎炎に対し4剤併用

療法を行なった 1 例 板橋区医師会医学会
誌 22 250-252. 2018

著書・総説

1. **菊地弘敏**.【膠原病 膠原病診療の Pearls and Myths】セミナー 実地医療に役立つ膠原病の診断・臓器障害の Pearls and Myths ベーチェット病の診断と鑑別を要する類縁疾患. Medical Practice 35(6) 911-915 2018 年
2. **菊地弘敏**. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第 4 版 5. ベーチェット病 医学書院 2018 年

2. 学会発表

1. **菊地弘敏**, 沢田哲治, 永渕裕子, 岳野光洋, 中村晃一郎, 廣畑俊成, 石ヶ坪良明, 水木信久. ベーチェット病の精巣上体炎(副睾丸炎)における診療ガイドライン 第 2 回日本ベーチェット病学会 2018 年 12 月 14 日
2. **菊地弘敏**, 沢田哲治, 岡田正人, 岳野光洋, 桑名正隆, 石ヶ坪良明, 河内 泉, 望月秀樹, 楠 進, 廣畑俊成. 神経ベーチェット病の診断と治療のガイドライン—診断と治療のアルゴリズムを中心に— 第 2 回日本ベーチェット病学会 2018 年 12 月 14 日
3. 筒井秀代, 小口洋子, **菊地弘敏**. ベーチェット病 眼症状のあるベーチェット病患者の身体的・心理社会的問題点の抽出 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
4. **菊地弘敏**, 板宮孝紘, 浅子来美, 廣畑俊成, 河野肇. 慢性進行型神経ベーチェット病の治療中に発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
5. 芝景司, 星野裕明, 深沢豪俊, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. 罹病期間がベーチェット病患者の生活の質(QOL)に与える影響 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
6. 深沢豪俊, 芝景司, 星野裕明, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. ベーチェット病患者の生活の質(QOL)における性差の検討 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年 4 月
7. 星野裕明, 深沢豪俊, 芝景司, 小口洋子, **菊地弘敏**, 筒井秀代. ベーチェット病患者の QOL に影響を及ぼす症状の検討 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018 年

4 月

2) 海外

- | | |
|----------------|-----|
| 口頭発表 | 3 件 |
| 原著論文による発表 | 5 件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 0 件 |

論文発表

1. **Kikuchi H**, Asako K, Kono K, Asahara M, Tanaka T, Kamosida G, Ueda T, Nagakawa S, Ubagai T, Kazumi Y, Ono Y. *Mycobacterium heckeshornense*-induced deep abscess in the gluteus maximus muscle: a case report and review of the literature. Jpn J Antibiot (in press).
2. Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, Koshibu Y, Kikuchi-Ueda T, Nakano R, Kamoshida G, **Kikuchi H**, Ikeda H, Uchida Y, Sakamoto T, Ono Y. Analysis of Membrane Antigens on Neutrophils from Patients with Pneumonia. Int J Immunol Immunother (in press).
3. Arinuma Y, **Kikuchi H**, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. Mod Rheumatol. 2018;5:1-7.
4. Watanabe M, Yamada C, Komagata Y, **Kikuchi H**, Hosono H, Itagaki F. New low-dose liquid pilocarpine formulation for treating dry mouth in Sjögren's syndrome: clinical efficacy, symptom relief, and improvement in quality of life. J Pharm Health Care Sci. 2018;1;4:4.
5. Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S. Emergence of Smoldering ANCA-associated Glomerulonephritis During the

Clinical Course of Mixed Connective
Tissue Disease and Sjögren's Syndrome.
Intern Med. 2018;57(12):1757-1762.

学会発表

1. **Kikuchi H.**, Tomizuka T, Itamiya T, Asako K, Kono H, Hirohata S. Strong association of HLA-DRB1*0901 with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behçet's disease. 2018 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting Chicago USA 21-24 October 2018
2. **Kikuchi H.**, Tomizuka T, Itamiya T, Asako K, Ota Y, Yanagida T, Hirohata S, Kono H. Three cases of methotrexate-related lymphoproliferative disorder that developed during the treatment of chronic progressive

neuro-Behçet's disease 18th International Conference on Behçet's Disease, 13-15th September 2018

3. Hirohata S, **Kikuchi H.** Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease. 18th International Conference on Behçet's Disease, 13-15th September 2018

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

腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 宮川一平 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨 既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対して抗 TNF- α 抗体を導入し、下部消化管内視鏡検査や定量的な疾患活動性指数などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性を評価した。その結果、1 年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率は 53.1%(26/49 例)で、DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD 64.7 \pm 34.9(平均 \pm 標準偏差)から 1 年後には 21.1 \pm 26.9 へ有意に改善した。以上より、実臨床においても、製剤に関わらず TNF 阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すこと、下部消化管内視鏡検査や DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性指標は評価基準として有用であることが示された。

A. 研究目的

腸管ベーチェットに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。しかし、生物学的製剤による治療を行う場合、腸管ベーチェット病の定量的な疾患活動性評価指標がないことや、TNF 阻害療法に対して効果不良例が存在するという問題がある。既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対し、抗 TNF- α 抗体を導入し、定量的な疾患活動性指数(DAIBD: Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease)などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性をするとともに、効果不良例に対する効果的な後療法選択の可能性を検討した。

B. 研究方法

当科で既存治療抵抗性のために生物学的製剤(抗TNF- α 抗体)を導入した腸管ベーチェット病49症例において1年間の有効性・継続率を評価した。主要評価項目は、生物学的製剤導入1年後までの下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率、副次評価項目は定量的な疾患活動

性指数であるDAIBD(Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease)に基づく疾患活動性改善効果、ステロイド薬減量効果、1年間の継続率とした。

C. 研究結果

(1) 腸管ベーチェット病 49 症例の導入時背景は、男性 11 例/女性 38 例、平均年齢は、38.2 歳、平均罹病期間は、BD 85.4 か月、腸管 BD 52.4 か月、29 例が再燃歴を有していた。6 例が完全型 BD、43 例が不全型 BD と診断され、10 例が神経 BD、5 例が血管 BD を合併していた。11 例が腸管穿孔の既往があり、6 例は外科治療歴を有していた。

(2) TNF- α 抗体として、IFX/ADA/ETN/GLM が、それぞれ 32/10/5/2 例に導入された。

(3) 主要評価項目である下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率は、53.1%(26/49 例)であった。

(4) 副次評価項目である DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD

64.7±34.9(平均±標準偏差)から 1 年後には 21.1±26.9 へ有意に改善した。

(5) 継続率に関しては、48 例中 40 例(83.7%) が 1 年間継続された(IFX 3/32 例, ADA 2/10 例, ETN 3/5 例が中止)。

(6) 併用ステロイド薬は、18.7.±20.3 mg/day から 6.6±5.70 mg/day へ有意に減量された。

(7) 経過中、一度もステロイド薬を使用されなかった 23 症例(IFX/ADA/ETN/GLM 14/6/1/2 例)において、19 例(82.6%)が継続(IFX 1/14 例, ADA 2/6 例, ETN 1/1 例が中止)され、潰瘍治癒率は 39.1% (9/23 例)であった。

(8) 導入時平均 DAIBD 64.7±34.9 から 1 年後には 21.1±26.9 へ有意に改善した。

D 考察

TNF 阻害薬の登場に伴い腸管ベーチェット病の治療効果や予後は劇的に改善していることが実臨床においても検証された。今後はより多数症例を用いて、製剤間での比較、潰瘍治癒症例とそうでない症例との患者背景の比較を行う。また、これらの研究により腸管ベーチェット病の寛解導入療法における生物学的製剤の効果が検証され、次に寛解維持療法に関して、ステロイドや生物学的製剤の減量、中止の可能性について検討する必要がある。さらに、これらの新規薬剤は神経ベーチェット病や血管ベーチェット病にも効果を示すことができるかが課題である。また、他施設で同様の研究を実践して、DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性で評価、検証し、これらの治療戦略の確率が必要だと考えられる。

E. 結論

実臨床においても、製剤に関わらず TNF 阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すことについて、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率、

DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性指標を用いて示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 34 件
原著論文による発表 1 件
それ以外(レビュー等)の発表 38 件

1. 論文発表

著書・総説

1. 田中良哉. 膠原病・リウマチ疾患における抗サイトカイン療法～update～. 日本内科学会雑誌 (2019) 108, 393-400

2. 学会発表

1. 田中良哉. 骨と関節の臨床免疫学. 第 4 回日本骨免疫学会総会(会長講演). 沖縄名護. 平成 30 年 6 月 24-26 日
2. 田中良哉. リウマチ性疾患における TNF 標的治療の重要性. 第 39 回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム). 東京. 平成 30 年 7 月 10-12 日

2) 海外

口頭発表 39 件
原著論文による発表 49 件
それ以外(レビュー等)の発表 13 件

論文発表

1. Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis* (2018) 77, 355-363
2. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel

- MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW. Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet* (2018) 392: 222-231
3. Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, Tanaka Y. Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors. *Ann Rheum Dis* (2018) 77: 1354-1361
4. Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC, Byers NNL, Chen L, de Bono S, Issa M, Macias

WL, Rogai V, Rooney TP, Schlichting DE, Zuckerman SH, Emery P. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheum* (2018) 70, 1932-1932

学会発表

1. Yoshiya Tanaka. New era of large vessel vasculitis treatment. The 11th International Congress on Autoimmunity(第 11 回国際自己免疫疾患学会(シンポジウム)). ポルトガル リスボン. 平成 30 年 5 月 15-18 日

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
分担 研究報告書

2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像と視力予後

分担研究者	蕪城俊克	東京大学眼科
共同研究者	中原久恵	東京大学眼科
	田中理恵	東京大学眼科
	伊沢英知	東京大学眼科
	高本光子、沖永貴美子	さいたま赤十字病院眼科
	藤野雄次郎	JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科
	川島秀俊	自治医科大学眼科

研究要旨

【目的】近年のベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を明らかにすること。

【方法】東京大学医学部附属病院眼科に 2000 年代(2000～2009 年)に初診し、4 ヶ月以上経過観察できたベーチェット病ぶどう膜炎症例 68 例(男性 50 例、女性 18 例)のぶどう膜炎の臨床像を後ろ向きに調査し、1980 年代(1980-1989 年)初診患者 133 例、1990 年代(1990～1999 年)初診患者 107 例(男性 79 例、女性 28 例)と比較した。

【結果】2000 年代初診患者では、1990 年代初診患者に比べて、虹彩毛様体炎型の増加(2%→12%)、経口ステロイド、メトトレキサートおよびインフリキシマブ治療例の増加、シクロフォスファミド使用例の減少がみられた。最終観察時における矯正視力が 0.7 以上保たれている眼数は若干増加していた(p=0.086)。また初診から 6 ヶ月間の眼発作回数、およびその期間の BOS24-6M は有意に低下していた。

【結論】2000 年以降もベーチェット病ぶどう膜炎患者の減少傾向、ぶどう膜炎の軽症化傾向は継続していると考えられた。

A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎は、我が国に多い難治性ぶどう膜炎疾患で、急性の眼内炎症の増悪(眼発作)を繰り返すことを特徴とする。ベーチェット病ぶどう膜炎の約 9 割は眼底に炎症を認める網脈絡膜炎型であり、網脈絡膜炎型の眼発作を繰り返すと徐々に網脈絡膜萎縮や視神経萎縮となり、不可逆的な視力障害となる¹⁾。このため、ベーチェット病ぶどう膜炎は現在でも最も注意すべきぶどう膜炎の1つである。

しかし、近年、我が国におけるベーチェット

病患者の新規発症例は減少しており^{2,4)}、ぶどう膜炎も軽症化していること^{4,5)}が報告されている。また、海外においてもトルコ⁶⁾および韓国⁷⁾から 2000 年以降のベーチェット病ぶどう膜炎患者での後眼部型病変の減少、視力予後の改善、完全型ベーチェット病の減少などの軽症化傾向が報告されている。

この様なベーチェット病ぶどう膜炎の軽症化傾向の原因として、環境・衛生学的な要因⁴⁾やシクロスポリン⁴⁾などの早期の免疫抑制剤治療の普及⁶⁾、インフリキシマブ治療^{6,8)}(2000 年当時は治験中)

が関与した可能性がある。

今回、2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎患者のぶどう膜炎の臨床像および視力予後を明らかにすることを目的として、特にぶどう膜炎の活動性に注目して後ろ向き調査を行った。

B. 研究方法

今回新たに調査を行ったのは、東大眼科に2000年代(2000～2009年)に初診し、4ヶ月以上経過観察できたベーチェット病ぶどう膜炎症例68例(男性50例、女性18例)である。ベーチェット病の診断および病型分類は、厚生労働省特定疾患調査研究班によるベーチェット病診断基準⁵⁾によることとし、ぶどう膜炎の既往が無い症例は今回の検討から除外した。

検討方法は、診療録より、発症年齢、性別、両眼性または片眼性、病型(虹彩毛様体炎型 or 網膜ぶどう膜炎型)、眼発作頻度、初診時から6か月間の眼発作スコアの合計(BOS24-6M)⁹⁾、初診時および最終観察時における矯正視力、ベーチェット病に対する全身治療の内容についてretrospectiveに検討した。ぶどう膜炎の活動性については、初診時から6ヶ月間の(6ヶ月あたりの)眼発作回数およびベーチェット病眼発作スコア(Behçet disease ocular attack score 24, BOS24)の6ヶ月間積算値(BOS24-6M)⁹⁾で評価した。そして、過去に同様の方法で調査した1990年代(1990～1999年)初診患者107例(男性79例、女性28例)の臨床像³⁾と比較した。

経過観察期間が4ヶ月に満たない症例は除外し、経過観察期間が10年間以上の症例では120ヶ月で観察打ち切りとした。

C. 研究結果

まず患者背景に関して1990年代(n=107)、2000年代(n=68)初診患者の男女比は、それぞれ79:28、50:18であった(表1)。当院では男性が多い傾向が継続していたが、2群間で有意差はみられな

かった。また発症時年はそれぞれ32.1±10.4歳、34.4±12.1歳で、有意差は認められなかった。次に眼症の病型、つまり虹彩毛様体炎型と網脈絡膜炎型の割合は、それぞれ2:105、8:60で、1990年代初診患者に比べ、2000年代初診患者では虹彩毛様体炎型の割合の増加を認めた。一方、1年あたりの眼発作回数はそれぞれ2.2±2.3回、2.1±2.2回で、殆ど変化は認めなかった。

次に薬物治療の内容に関して検討を行った(表2)。コルヒチンの使用率は1990年代、2000年代いずれの患者においても70-80%の患者に使用されており、各年代間において大きな変化を認めなかった。免疫抑制剤のシクロスポリンはそれぞれ41%、30%に使用されるに留まり、使用症例が徐々に減少していた。同様に、シクロフォスファミドも1990年代では7%、2000年代では使用例無しとなっていた。一方、ステロイド内服症例は1990年代では22%であったが、2000年代では44%に増加していた。ベーチェット病ぶどう膜炎へのステロイド全身投与は、我が国ではかつて禁忌と考えられていた⁶⁾。しかしその後、海外で難治性ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリンとステロイド内服の併用療法の有効性が報告され⁷⁾、我が国でも同様にシクロスポリンと低用量ステロイド剤の併用が、眼発作抑制に一定の有効性があることが報告された⁸⁾⁹⁾。今回の検討でのステロイド内服症例の増加は、ステロイド内服が以前ほどベーチェット病ぶどう膜炎において禁忌とは考えられなくなってきていることを反映しているものと思われる。一方、インフリキシマブはTNF-αに対するモノクローナル抗体製剤で、1999年から従来のコルヒチン、シクロスポリン療法では眼発作が収まらない難治性のベーチェット病ぶどう膜炎症例に対して臨床試験が行われ、2007年に認可され薬剤である。このため2000年代初診患者ではインフリキシマブの使用症例が増えており、11例(16%)に使用されていた。

次に初診6ヶ月期間におけるぶどう膜炎の活動

性の検討を行った。今回、観察期間 4 ヶ月以上の症例のみで検討を行ったが、観察期間 6 ヶ月に満たない症例では、6 ヶ月当たりの眼発作回数、および BOS24-6M スコアを計算した値とした(表 3)。まず初診 6 か月間の眼発作回数は 1990 年代(107 例)で 3.0 ± 2.1 回、2000 年代(68 例)で 2.0 ± 1.7 回で、2000 年代で有意に減少していた。また、初診 6 か月間の BOS24-6M スコアもそれぞれ 15.5 ± 15.0 点、 7.6 ± 7.7 点であり、2000 年代で有意に減少していた。さらに眼発作 1 回あたりの BOS24 スコアもそれぞれ 5.0 ± 3.8 点、 3.8 ± 2.6 点であり、2000 年代で有意に低値であった。このことから、ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性は 1990 年代と比べて 2000 年代では有意に軽症化傾向が認められた。

最後に視力予後について検討を行った(図 1)。矯正視力 0.1 未満を視力不良眼、0.7 以上を視力良好眼と定義し、その割合を検討した。まず初診時の矯正視力については、1990 年代と 2000 年代の比較では、明らかな変化は認めなかった。一方、最終観察時の矯正視力については、1990 年代、2000 年代の視力不良眼の割合は 21%、18%と殆ど変化はみられなかったが、視力良好眼については 47%、57%と増加傾向がみられた($p=0.086$, Chi-square test, 図 2)。1990 年代初診例と比べ 2000 年代初診例では、視力良好眼がやや増加しており、視力予後の改善傾向が 2000 年以降も継続していることが示唆された。

D. 考案

今回、近年のベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を明らかにすることを目的として、2000 年代に初診した患者の臨床像について後ろ向き調査を行い、過去に調査を行った 1990 年代初診患者の臨床像と比較した。

その結果、2000 年代初診患者と 1990 年代初診患者とを比較して有意な変動がみられたものとしては、①虹彩炎型の増加(2%→12%)、②③シクロフォスファミド使用例の減少、ステロイド内服、イ

ンフリキシマブ使用例の増加、③初診から 6 ヶ月間における眼発作回数、眼発作スコアの減少、④最終観察時の視力良好眼の増加傾向、が挙げられた。

ベーチェット病患者の男女比は 1:1 に近いことが知られているが、ぶどう膜炎は男性の方が女性より有病率が高く、重症例が多い。そのため、以前より当院でのベーチェット病ぶどう膜炎患者は男性の割合が女性よりかなり高くなっており、この点は変動はみられなかった。

今回の検討で明らかとなった最近の症例での虹彩毛様体炎型の増加は、眼底病変を及ぼさない様なぶどう膜炎の軽症例の増加を反映しているものと推測する。それに対し、特殊型(神経、腸管、血管)ベーチェット病症例の増加の原因は不明であるが、近年大病院と診療所の分業体制(いわゆる病診連携)が推奨され、大学病院に全身的な重症例が集まる傾向が強まっていることを反映しているのではないかと推測する。一方、シクロスポリンとシクロフォスファミド使用例の減少は、その重篤な副作用(腎障害、骨髄抑制、出血性膀胱炎など)が問題となる症例が少なからずみられたことが関連しており、近年は代わりにステロイド内服やインフリキシマブが用いられるようになってきていると考える。白内障、緑内障手術の既往のある症例の増加は、近年ぶどう膜炎がコントロール出来る症例が増えたこと、以前ほど重篤な眼発作を起こす症例が少なくなったこと、手術手技の進歩により手術時間が短くなり、手術侵襲が減ったこと、などが手術しやすくなった要因であると考ええる。最終観察時の視力良好眼の増加傾向も、白内障手術施行例の増加やぶどう膜炎の軽症化などが相乗的に影響しているものと考ええる。

ベーチェット病ぶどう膜炎の眼発作抑制を目的とした治療は、我が国では通常第一選択薬としてコルヒチン(0.5~1.5mg)、第二選択薬としてシクロスポリン(ネオーラル、3~5mg/kg)が用いられることが多い。これら 2 剤を用いても眼発作が抑制で

きない症例に対しては、ステロイド内服(プレドニゾロンで約 10mg/日程度)の併用療法が試みられ、一定の効果が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。しかし、2007年にインフリキシマブ、2016年にアダリムマブが難治性のベーチェット病ぶどう膜炎に対して保険適応となってからは、そのような難治症例にはインフリキシマブやアダリムマブなどの TNF 阻害薬の投与が行われるのが主流となっている。今後、TNF 阻害薬の早期からの導入により、ベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後の改善が一層進むことが期待される⁹⁾。その一方で、TNF 阻害薬を長期間使用することによる副作用に注意していく必要がある。また、インフリキシマブ無効例や効果減弱例も報告されており¹³⁾、そのような症例への対応法やインフリキシマブとアダリムマブの使い分けなど、新たな課題も問題となってくるものと思われる。

E. 結論

我が国における 2000 年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を検討した。1980 年代初診患者と比べて 1990 年代初診患者について言われていた、新規患者数の減少、眼発作回数の減少、および眼発作の程度の軽症化傾向は 2000 年以降も持続しているものと考えられた。

参考文献

1. 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet 病眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌 116(4):395-426; 2012
2. 小竹聡:ベーチェット病の疫学. 臨床眼科 57(8):1308-1310, 2003.
3. Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, et al. Statistical analyses of Endogenous Uveitis Patients (2007-2009) in central Tokyo area and Comparison with Previous Studies (1963-2006). *Ocul Immunol Inflamm.* 23(4):291-296; 2015
4. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, et al. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology.* 111(4):810-5, 2004.
5. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, et al. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 43(4):312-7, 1999.
6. Cingu AK, Onal S, Urgancioglu M, et al. Comparison of presenting features and three-year disease course in Turkish patients with Behçet uveitis who presented in the early 1990s and the early 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 20:423-8; 2012
7. Chung YR, Lee ES, Kim MH, et al. Changes in Ocular Manifestations of Behçet Disease in Korean Patients over Time: A Single-center Experience in the 1990s and 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 23:157-61; 2015
8. Taylor SR, Singh J, Menezes V, et al. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol.* 152(6):1059-1066; 2011
9. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 58(2):120-30, 2014.
10. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 118:39-45,1994.

11. 渋井洋文、川島秀俊、釜田恵子、他：自治医科大学眼科における Behcet 病眼症治療の経験。あたらしい眼科 14(11):1723-1727, 1997.
 12. 藤野雄次郎、川島秀俊：ベーチェット病研究の最近の進歩 ベーチェット病の治療 臨床眼科 57(8): 1318-1322;2003.
 13. Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. *Br J Ophthalmol.* 95(4):549-52, 2011.
 14. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
 15. Jaffe GJ, Dick AD1, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375(10):932-43
 16. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183-92.
 17. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamo K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 58(2):120-30, 2014.
 18. Fabiani C, Vitale A, Emmi G et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017;36:183-189.
 19. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017;36:451-455.
 20. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, et al. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(12):1579-82
- F. 健康危険情報
特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, Okamoto K, Wakabayashi Y, Sato T, Tatsuno K, **Kaburaki T**, Yoshida S, Okugawa S, Koike K, Moriya K. Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitanae bloodstream infection: A case report. *J Infect Chemother.* 2018;24(2):147-149.
 2. Sato T, Kinoshita R, Taguchi M, Sugita S, **Kaburaki T**, Sakurai Y, Takeuchi M. Assessment of diagnostic and therapeutic vitrectomy for vitreous opacity associated with uveitis with various etiologies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9491.
 3. Nakahara H, **Kaburaki T**, Tanaka R, Matsuda J, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M. Monoclonal immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in Fuchs' uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):74.
 4. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; **Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group**. Guidance

- on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125(5):757-773.
5. Tanaka R, Sakurai K, **Kaburaki T**. Scleritis Associated with SAPHO Syndrome: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(5):767-769.
 6. Arai T, Tanaka R, **Kaburaki T**. Ocular Inflammation Associated with Polymyalgia Rheumatica without Concomitant Giant-Cell Arteritis: A Report of Three Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(5):779-782.
 7. Karakawa A, Taoka K, **Kaburaki T**, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M. Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;183(4):668-671.
 8. ○Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, **Kaburaki T**, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1075-1087.
 9. Tanaka R, **Kaburaki T**, Ohtomo K, Takamoto M, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M. Clinical characteristics and ocular complications of patients with scleritis in Japanese. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:517-524.
 10. ○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*. 2018 Jul 17:1-11. doi: 10.1080/09273948.2018.1491605.
 11. ○Shirahama S, **Kaburaki T**, Nakahara H, Tanaka R, Takamoto M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Epidemiology of uveitis (2013-2015) and changes in the patterns of uveitis (2004-2015) in the central Tokyo area: a retrospective study. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:189.
 12. Sato T, Kitamura R, **Kaburaki T**, Takeuchi M. Retinitis associated with double infection of Epstein-Barr virus and varicella-zoster virus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11663.
 13. ○Hsu YR, Huang JC, Tao Y, **Kaburaki T**, Lee CS, Lin TC, Hsu CC, Chiou SH, Hwang DK. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye (Lond)*. 2018 Oct 15. doi: 10.1038/s41433-018-0223-z.
 14. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, **Kaburaki T**, Acharya NR, Rao NA; the International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Revised Criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. in press
 15. ○Nakahara H, **Kaburaki T**, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of clinical features in Japanese patients with Behçet's uveitis treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm*. in press

16. 田中 理恵, 蕪城 俊克.【サルコイドーシスアップデート】特徴的な眼所見と鑑別疾患. 眼科 60(11): 1333-1338, 2018.
 17. 蕪城 俊克.【7年前の常識は現在の非常識!-眼科診療の最新標準】ぶどう膜炎・強膜炎・感染症 ぶどう膜炎・強膜炎 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. 臨床眼科 72(11): 295-298, 2018.
 18. 沖永 貴美子, 蕪城 俊克.【主訴と所見からみた眼科 common disease】所見からみた診断の進め方 ぶどう膜炎・前房・硝子体 硝子体混濁. 眼科 60(10): 1141-1145, 2018.
 19. 蕪城 俊克. 他分野の最新情報 ぶどう膜炎の新しい治療薬ヒュミラ. IOL & RS 32(2): 302-306, 2018.
 20. 蕪城 俊克. 機器・薬剤紹介 ヒュミラ. 眼科 60(7): 713-715, 2018.
 21. 蕪城 俊克, 岡田 アナベルあやめ.【眼科のあたらしい潮流】眼炎症性疾患(ぶどう膜炎、強膜炎). あたらしい眼科 35(1): 63-68, 2018.
 22. 蕪城 俊克.【免疫疾患と眼炎症】炎症性眼疾患に対する生物学的製剤治療. 炎症と免疫 26(2): 138-142, 2018.
2. 学会発表
1. 蕪城俊克. 教育セミナー3 専門医志向者トレーニングコース ぶどう膜炎の診断. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.20. 大阪
 2. 蕪城俊克. 教育セミナー6 ぶどう膜炎に対する生物製剤治療を考える アダリムブマブの使用指針および安全対策. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.20. 大阪
 3. 北野まり恵、田中理恵、中原久恵、伊沢英知、高本光子、藤野雄次郎、蕪城 俊克. 19歳以下のぶどう膜炎の特徴. . 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.19. 大阪
 4. 阿部謙太郎、田中理恵、高本光子、中原久恵、沖永貴美子、吉田 淳、藤野雄次郎、蕪城 俊克. 2000年代と2010年代における3大ぶどう膜炎の臨床像の変化. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.19. 大阪
 5. 田中理恵、高本光子、藤野雄次郎、蕪城 俊克. 再発性多発軟骨炎に伴う後部強膜炎と自己免疫性脳炎を合併した1例. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.19. 大阪
 6. 空大将、高山圭、村田敏彦、峰いずみ、蕪城 俊克、竹内 大. 局所ステロイド点眼が奏功した非感染性肉芽腫性ぶどう膜炎血管新生緑内障の一例. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.19. 大阪
 7. 北村 力、佐藤智人、蕪城 俊克、竹内大. 黄斑部に網脈絡膜萎縮を伴った EBV/CMV 二重感染による網脈絡膜炎の1例. 第122回日本眼科学会総会. 2018.4.20. 大阪
 8. 蕪城 俊克. シンポジウム5 脊椎関節症診療の OVERVIEW 脊椎関節症における眼病変 -ぶどう膜炎を中心に-. 第62回日本リウマチ学会. 2018.4.26. 東京
 9. Kaburaki T, Tanaka R, Tanaka J, Nakahara H, Takamoto M, Izawa H, Ono H, Aihara M. Validation of Revised International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis Proposed by International Workshop on Ocular Sarcoidosis. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.2
 10. Ono H, Kaburaki T, Tanaka R, Nakahara H, Tanaka J, Takamoto M, Fujino Y, Aihara M. Frequencies of retinal arteritis and phlebitis in the patients with infectious uveitis. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.2
 11. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Rao NA, IWOS Study Group. Revised International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.2
 12. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Masuda J,

- Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M. Monoclonal Immunoglobulin Heavy Chain Gene Rearrangement in Fuchs' uveitis. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.2
13. Kitano M, Tanaka R, Nakahara H, **Kaburaki T**, Izawa H, Takamoto M, Fujino Y. Clinical features and visual outcome of uveitis in patients under the age of 19 years old. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.2
 14. Tanaka R, **Kaburaki T**, Karakawa A, Taoka K, Matsuda J, Tsuji H, Yoshida A, Takamoto M, Fujino Y. Sensitivity of four diagnostic tests using vitreous samples for diagnosing intraocular lymphoma. ARVO2018 annual meeting. Hawaii, USA. 2018.5.3
 15. 伊沢英知、田中理恵、中原久恵、田中純美、高本光子、小前恵子、藤野雄次郎、相原 一、**蕪城俊克**. 難治性非感染性ぶどう膜炎におけるアダリムマブ併用療法のステロイド減量効果. 第 52 回日本眼炎症学会. 東京. 2018.7.14
 16. 浅野祥太郎、田中理恵、**蕪城俊克**、伊沢英知、田中純美、寺田裕紀子、藤野雄次郎、渡辺芽里、川島秀俊. 再発性多巣性脈絡膜炎に対してアダリムマブを使用した2例. 第 52 回日本眼炎症学会. 東京. 2018.7.14
 17. 神田浩司、高山 圭、**蕪城俊克**、竹内 大. HHV6 が原因と考えられた片眼性樹氷状血管炎の1例. 第52回日本眼炎症学会. 東京. 2018.7.14
 18. **蕪城 俊克**. 教育シンポジウム 国内および海外の免疫抑制剤、生物製剤のレビュー Biologics for ocular inflammatory diseases treatment in Japan. 第 52 回日本眼炎症学会. 東京. 2018.7.15
 19. 曾我拓嗣、田中理恵、中原久恵、伊沢英知、高本光子、小前恵子、藤野雄次郎、**蕪城俊克**. Clinical features of uveitis over the age of 70 years old. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.11
 20. 中島康介、宮井尊史、豊野哲也、白川理香、吉田絢子、田中理恵、**蕪城俊克**、臼井智彦. Multiplex PCR でアcantアメーバと真菌が検出された角膜炎の一例. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.11
 21. 反田蓉子、市川浩平、朝岡聖子、大谷洋揮、林雄介、松崎有修、土至田宏、太田俊彦、**蕪城俊克**. 猫ひっかき病によるぶどう膜炎が疑われた1例. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.12
 22. 伊沢英知、田中理恵、杉浦 彩、中原久恵、田中純美、小前恵子、高本光子、藤野雄次郎、相原 一、**蕪城俊克**. The effectiveness of adalimumab in six cases of Behcet's disease uveitis. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.13
 23. **蕪城俊克**. インストラクションコース 51 チャレンジングケースから学ぶぶどう膜炎のポイント. 症例 2. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.13
 24. 牧野 想、**蕪城俊克**、田中理恵、中原久恵、高本光子、小畑 亮、井上達也、相原 一. 中心性漿液性脈絡網膜炎の再燃と紛らわしかった梅毒性ぶどう膜炎の1例. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京. 2018.10.14
 25. 田岡和城、唐川綾子、中崎久美、遠山 和博、荒井俊也、田中理恵、**蕪城俊克**、相原一、黒川峰夫. 再発眼内悪性リンパ腫の臨床的特徴と治療効果. 第80回日本血液学会. 大阪 2018.10.12
 26. 田中理恵、**蕪城俊克**、唐川綾子、田岡和城、村田博史、高尾宗之、荒木章之、川島秀俊、相原 一. 眼内悪性リンパ腫に対する硝子体生検の 4 つの検査項目の感度、特異度. 第 57 回日本網膜硝子体学会. 京都. 2018.12.7

27. 井関萌、澤村裕正、**蕪城俊克**、相原 一.
Crizotinib による薬剤性視神経乳頭病変が疑
われた一例. 第 56 回日本神経眼科学会.
神戸. 2018.12.14
28. **蕪城俊克**、中原久恵、田中理恵、伊沢
英知、高本光子、沖永貴美子、藤野雄
次郎、川島秀俊. 2000 年以降に初診し
たベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床
像と視力予後. 第 2 回日本ベーチェット
病学会. 横浜. 2018.12.14

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

表1. 患者背景と眼症状

	1990s	2000s	P 値
患者数	107	68	
男: 女	79:28	50:18	0.9999
発症年齢	32.1±10.4	34.4±12.1	0.2136 †
両眼性: 片眼性	96:11	60:8	0.7583
虹彩炎型 : 網脈絡膜炎型	2:105	8:60	0.006
経過観察期間(ヶ月)	46.9±32.6	48.3±38.5	0.5777†

Chi-square test, † : Mann-Whitney's U-test

表2. 全身薬物療法

	1990s (n=107)	2000s (n=68)	P 値*
投与患者: 非投与患者			
Colchicine	84:23	48:20	0.3141
Cyclosporine	44:63	27:41	0.977
Cyclophosphamide	8:99	0:68	0.0236
Azathioprine	3:104	5:63	0.2642
Tacrolimus	4:103	0:68	0.1583
Corticosteroid	24:83	30:38	0.0042
Methotrexate	0:107	8:60	0.0003
Infliximab	3:104	11:57	0.0028

(有:無)、*: Chi-square test

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))分担研究報告書

ベーチェット病の眼病変に関する診療ガイドライン作成を目指して

南場 研一 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室
大野 重昭 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室
北市 伸義 北海道医療大学 眼科
岩田 大樹 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室
水内 一臣 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室

研究要旨

【目的】 ベーチェット病患者の発症年齢は特に青壮年に多く、患者本人はもちろんのこと、社会的、経済的にも極めて重要な問題である。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療として以前からコルヒチン、シクロスポリン、ステロイド薬の内服などが用いられてきた。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生物学的製剤であるインフリキシマブ(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、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と言える。我々は本疾患の眼病変の治療指針に関するクリニカルクエスションとそれに対する推奨文ならびに解説文を作成することを目的とした。

【方法】 ベーチェット病の眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

【結果】 ベーチェット病のぶどう膜炎の治療をどのように進めるべきかに関するアルゴリズムを作成し、その段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、IFXなどの各種代表的な眼発作予防のための治療ならびに眼発作時の治療方法に関するクリニカルクエスションの作成をした。我々の施設で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治療について担当し、用法・対処法についての推奨文と解説文を草案した。

【まとめ】 これらの検討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とその根拠をとりまとめ、各施設とともに協議をして同意度・推奨の強さを決定し、治療指針の完成を目指す。

A. 研究目的

我々はかねてからベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する治療として、眼炎症発作を抑制するためにコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服などを用いてきた。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

効性を示している。しかしその一方で、IFXやアダリムマブ(ADA)といった生物学的製剤にも抵抗性を示す症例、もしくは効果減弱により視力を失っていく症例もみられるのも事実である。

世界25カ所を調査した研究では、現在なおベーチェット病のぶどう膜炎患者の1/4が失明に至るといった厳しい現実があり(Kitaichi N et al. Br J

Ophthalmol, 2007)、とくにベーチェット病患者の発症年齢はさらに低いことを我々は報告している(Kitamei H et al. Acta Ophthalmol, 2009)。ぶどう膜炎は特に青壮年での発症が多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも重要な問題といえる。ベーチェット病の眼病変に対する適正な治療指針を整備することが重要かつ急務であるとされており、そのための検討を行った。

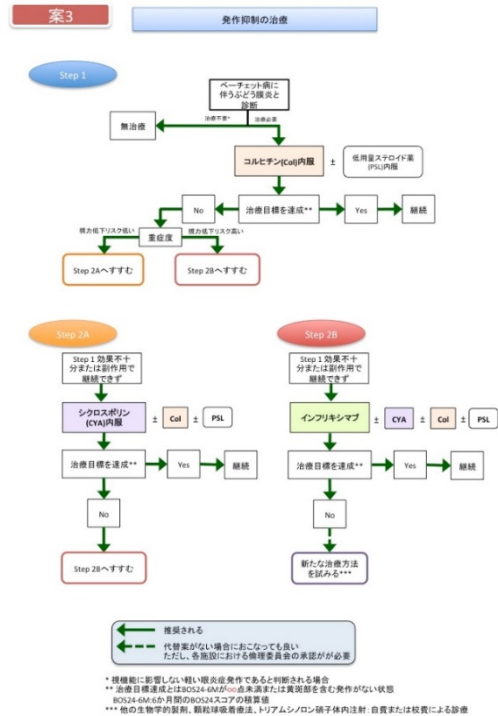
B. 研究方法

ベーチェット病の眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

C. 研究結果

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかを提示するため治療に関するアルゴリズム(図1)を作成した。

図1. ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療に関するアルゴリズム



それぞれの段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、インフリキシマブなどの代表的な治療について各施設で担当を割り振り、クリニカルクエスションとそれに対する推奨文ならびに解説文を作成した。

我々は主に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関する有効性ならびにその治療に伴う問題点についてクリニカルクエスションと、それに対する推奨文ならびに解説文を推敲した。具体的な原案を下記に示す。

CQ1.

副腎皮質ステロイド薬全身投与は眼発作予防に有効か？

推奨: 副腎皮質ステロイド薬全身投与の眼発作予防に対する効果は限定的であり、他の治療法が困難な場合にのみ投与を提案する。

解説: 副腎皮質ステロイド薬は、高容量を全身投与することにより、現在活動性の網膜ぶどう膜

炎の消炎効果を期待できる。しなしながら、炎症消退後に眼発作抑制として投与する場合、高容量を維持投与することは困難であるため、その減量中に眼発作を誘発されることが知られている。したがって、副腎皮質ステロイド薬の全身投与は、現実的には、単独での眼発作抑制は困難である。

ベーチェット病の眼発作を抑制する治療として、Step1でコルヒチン、Step2Aでシクロスポリンを用いるのが一般的である。それでも眼発作が抑制できない場合に通常生物学的製剤(TNF阻害薬)の導入を検討するが、導入が難しい場合には副腎皮質ステロイド薬であるプレドニゾン内服を併用することがある。その場合には10-20mg/日程度から開始し、3か月につき5mg以下の速度で緩徐に減量する。その後は低用量(5-10mg/日)のプレドニゾンを継続投与することが望ましい。他病変の治療のためにプレドニゾンの内服が行われることもあるが、その場合も減量をゆっくり行う必要がある。中止は2.5-5mg/日を継続した後に慎重におこなう。

このように、副腎皮質ステロイド薬の全身投与は高容量の維持投与が困難であり、現在活動性のある炎症発作を消退させる目的で短期間投与することはあるが、眼発作抑制を目的として維持投与することは効果および副作用の面から困難である。全身状態などにより、TNF阻害薬の導入が困難な時に、併用薬として追加導入される限定的な使用を提案する。

D.E. 考察と結論

我々が提起した治療のアルゴリズムならびに臨床クエスションを基に治療指針を作成することができると考えられた。今後協議を重ね、その完成を目指す。

G. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 20 件
原著論文による発表 2 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. 岩田大樹、南場研一. 隅角の異常. ぶどう膜炎・前房・硝子体. 眼科 common disease. 60. 1146-1150.2018
2. 南場研一. 虹彩・隅角 視覚 わかりやすい感覚器疾患. 日本医師会雑誌. 147. S42-S43.2018

著書・総説

1. 南場研一. 誰もが手こずる眼疾患の治療. 強膜炎. すぐに役立つ眼科日常診療のポイント. Monthly Book OCULISTA 創刊5周年記念書籍. 全日本病院出版会. 198-202.2018

2. 学会発表

1. 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、水内一臣、福原崇子、大野重昭、北市伸義、石田 晋. アダリムマブ治療中のぶどう膜炎患者の血中トラフ値と抗アダリムマブ抗体の検討. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
2. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、園田康平、水木信久、毛塚剛司. チャレンジングケース(難症例)から学ぶぶどう膜炎診療のポイント「インストラクションコース」第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
3. 戸所大輔、臼井嘉彦、宮本龍郎、鳥山浩二、馬詰和比古、堀田美美香、長谷川英一、岩田大樹. 症例から学ぶ眼炎症性疾患～感染症とぶどう膜炎～「インストラクションコース」. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
4. 橋本勇希、南場研一、齋藤 航、野田航介、石田 晋. 多発消失性白点症候群において脈絡膜厚 grid 解析をおこなった 1 例. 第 72 回日

- 本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
5. 廣岡季里子、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田 晋. Relentless placoid chorioretinitis における脈絡膜厚と脈絡膜循環. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
 6. 福津佳苗、水内一臣、南場研一、柴田有紀子、鈴木佳代、清水啓史、岩田大樹、小野澤真弘、石田 晋. 両眼に漿液性網膜剥離を呈したフォークト・小柳・原田病が疑われた悪性リンパ種の 1 例. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
 7. 鈴木佳代、南場研一、石原麻美、水内一臣、岩田大樹、福原崇子、大野重昭、北市伸義、石田 晋. 眼サルコイドーシス実態調査<重症例、遷延例、難治例>. フォーサム 2018、東京、2018/7/14-16
 8. Kitaichi N, Hamada S, Namba K, Kamimura D, Noda K, Kanda A, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Murakami M, Ohno S, Ishida S. Serum levels of epidermal growth factor ligands in patients with uveitis. International Distinguished Paper. フォーサム 2018、東京、2018/7/14-16
 9. 鈴木佳代、南場研一、水内一臣、岩田大樹、福原崇子、長谷敬太郎、濱田 怜、大野重昭、北市伸義、石田 晋. 眼サルコイドーシスの診断における血液検査・画像検査の有用性. 第 122 回日本眼科学会総会、大阪、2018/4/19-22
 10. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 第 8 回年忘れ福井県眼科勉強会.(2018 年 12 月 1 日、福井)
 11. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 山形県眼科集談会(2018 年 10 月 21 日、山形)
 12. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 第 7 回室蘭眼科学術講演会(2018 年 10 月 19 日、室蘭)
 13. 南場研一. ぶどう膜炎に対する生物学的製剤治療. 特別講演. 第 2 回 TOYAMA 免疫・膠原病・眼炎症 seminar(2018 年 9 月 28 日、富山)
 14. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 特別講演. 埼玉眼科病診連携クリニカルカンファレンス(2018 年 8 月 4 日、埼玉)
 15. 南場研一. 長期の使用は大丈夫? ランチョンセミナー「免疫抑制薬 上手な使い方」. フォーサム 2018 東京(2018 年 7 月 14 日、東京)
 16. 南場研一. ヒュミラ®の有用性 ~投与の実際~. ランチョンセミナー24「非感染性ぶどう膜炎に対するあたらしい治療選択肢ヒュミラ®の有用性と適正使用」. 第 122 回日本眼科学会総会(2018 年 4 月 21 日、大阪)
 17. 南場研一. TNF 阻害薬の医師基準・施設基準および導入前スクリーニング検査. 教育セミナー「ぶどう膜炎に対する生物製剤治療を考える」. 第 122 回日本眼科学会総会(2018 年 4 月 21 日、大阪)
 18. 南場研一. 新たな治療選択肢 アダリムマブアップデート 文献レビューを中心に. Uveitis Summit 2018(2018 年 3 月 31 日、東京)
 19. 南場研一. ぶどう膜炎とアレルギー性結膜疾患 ~診断・治療アップデート~. 函館学術講演会(2018 年 2 月 24 日、函館)
 20. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 第 13 回 YOKOHAMA 病診連携の会(2018 年 2 月 23 日、横浜)
- 2) 海外
- | | |
|----------------|-----|
| 口頭発表 | 6 件 |
| 原著論文による発表 | 3 件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 0 件 |
- 論文発表
1. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézin AP, Dick A D, Jaffe GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S. Adalimumab in active and inact

ive, non-infectious uveitis: global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* Jul17. 1-11.2018

2. 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.* Nov 5.1-7.2018
3. Sakai M, Takase H, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ishida S. Two cases of cytomegalovirus panuveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol Case Rep.*10. 189-191.2018

学会発表

1. Fukuhara T, Hamada S, Kitaichi N, Namba K, Kamimura D, Noda K, Kanda A, Iwata D, Mizuuchi K, Murakami M, Ohno S, Ishida S. Serum levels of epidermal growth factor receptor ligands in patients with non-infectious uveitis. 18th International Conference on Behcet's Disease: Rotterdam, Netherlands; 2018/9/13-15
2. Suzuki K, Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Fukuhara T, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Trough levels of Adalimumab and the appearances of anti-adalimumab antibody in non-infectious uveitis patients treated with Adalimumab. 18th International Conference on Behcet's Disease: Rotterdam, Netherlands; 2018/9/13-1
3. Mori M, Nagasawa T, Uehara O, Kato S, Sato I, Namba K, Tsutsumi M, Kitaichi N, Furuichi Y. The association of anti-phospholipid antibody with Behcet's disease. 104th Annual

Meeting of American Academy of Periodontology: Vancouver, Canada; 2018/9/11-17

4. Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Fukuhara T, Hase K, Hamada S, Ohno S, Kitaichi N, Ishihara M, Ishida S. Epidemiology of severe, refractory, prolonged ocular sarcoidosis. 36th World Ophthalmology Congress (WOC) 2018: Barcelona, Spain; 2018/6/16-19
5. Hirooka K, Namba K, Saito W, Hashimoto Y, Ishida S. Early posttreatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO): Hong Kong, China; 2018/2/8-11
6. Namba K. Detecting subclinical choroidal inflammation by multimodal imaging in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Symposium: New Advances in Medical and Surgical Uveitis Treatment. The 12th Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress (APVRS): Seoul, Korea; 2018/12/15

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

図 1. 初診時、最終観察時における矯正視力

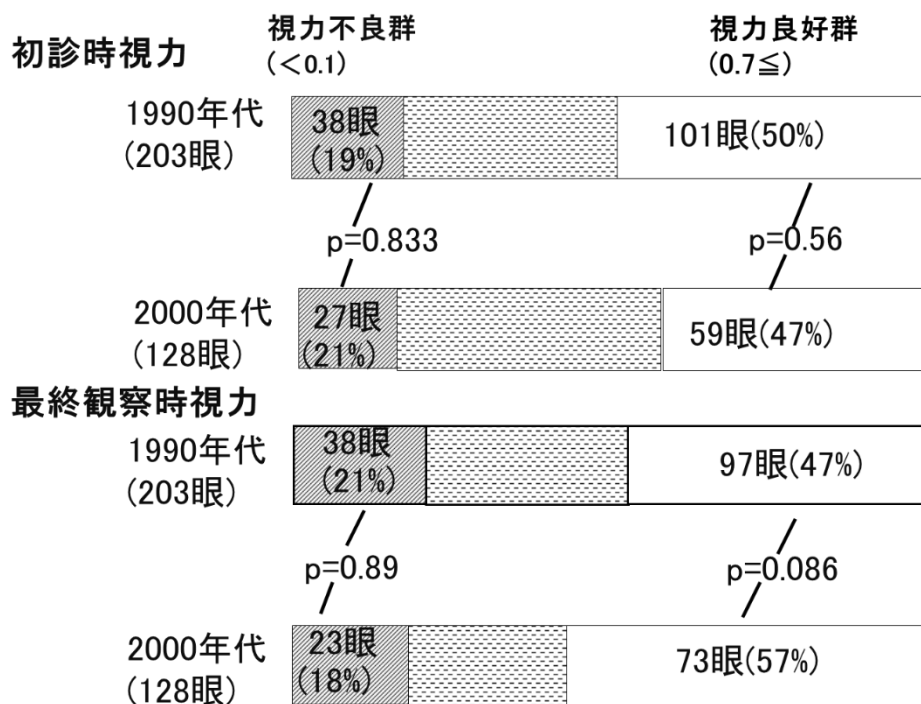


表 3. ぶどう膜炎の活動性

	1990s	2000s	P 値
患者数	107	68	
経過観察期間(ヶ月)	46.9±32.6	48.3±38.5	0.5777†
初診 6 か月間の眼発作回数(回/6M)	3.0±2.1	2.0±1.7	0.0012 †
BOS24-6M	15.5±15.0	7.6±7.7	<0.0001 †
眼発作 1 回あたりの BOS24 スコア	5.0±3.8	3.8±2.6	0.0014 †

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))分担研究報告書

神経ベーチェット病診療ガイドラインの策定

研究分担者 廣畑俊成 北里大学医学部膠原病・感染内科

研究要旨

ベーチェット病の診療のガイドラインの作成のため、神経ベーチェット病の CQ と推奨文の確認を行った。また診断と治療のアルゴリズムを作成した。

A. 研究目的

ベーチェット病診療のガイドラインの作成

B. 研究方法

CQを設定して、それに対する推奨文を作成し、神経病変分科会のメンバーにより投票を行い、Delphi法にて同意度と推奨度を決定した。

C. 研究結果

11 の CQ と推奨文、およびそれを組み込んだアルゴリズムが完成した。

D. 考察

今回策定した神経ベーチェット病のガイドラインは、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の診療に有用であると考えられる。

E. 結論

神経ベーチェット病の診療のガイドラインが完成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 1 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 2 件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

1. 廣畑俊成:リウマチ・膠原病診療アトラス、文光堂、東京、2018

2. 廣畑俊成: 膠原病に伴う自己免疫神経疾患. 臨床免疫・アレルギー科 70:599-605, 2018

2. 学会発表

1. 菊地弘敏、板宮孝紘、浅子来美、廣畑俊成、河野肇:Pj-040-2 慢性進行型神経ベーチェット病の治療中に発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例. 第 59 回日本神経学会総会(札幌). 2018.5.24 臨床神経学 58:S292, 2018

2) 海外

口頭発表 0 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 2 件

論文発表

なし

学会発表

1. Hirohata S, Kikuchi H: Histopathological characteristics of centralnervous system in chronicprogressive neuro-Behçet's disease. 18thInternational Conference on Behcet's Disease, Rotterdam, Sept 13, 2018.

2. Kikuchi H, Tomizuka T, Itamiya T, Asako K, Yanagida T, Kono H, Hirohata S: Strong association of HLA-DRB1*0901 with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behcet's disease. 83rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Chicago, October 21, 2018

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

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))分担研究報告書

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

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
岳野 光洋 日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野
桐野 洋平 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学
水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
共同研究者 副島裕太郎 横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学

研究要旨

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的に分析した。ベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか、多重ロジスティックモデルを用いて発症リスクを分析した。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連していたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

A. 研究目的

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的にベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか分析した。

B. 研究方法

ベーチェット病の 2003～2014 年の臨床調査個人票データを厚労省に利用申請し入手した。2003～2012 年の新規申請データに 2004 年～

2013 年の更新データを ID でリンケージし、分析用のデータセットを作成した。新規申請データのうち、新規申請年より前に申請の記録がある症例を除き、さらに発症から 3 年以内であることが確認できた症例のみを分析に用いた。発症リスクの分析には多重ロジスティックモデルを用い、オッズ比と 95%信頼区間を求めた。

腸管型ベーチェットの発症に影響する要因リスク分析では新規申請時に腸管ベーチェットありの症例を除き、目的変数を 1 年後以降の腸管ベーチェットの有無とし、説明変数を新規申請時の性、年齢、各症状(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍、関節炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変)の有無、HLA-B51(陰性/陽性)、針反応、血清 CRP の陽性

(<1)の有無とした。症状と検査の分析は性と年齢を調整した。血管型ベーチェットと神経型ベーチェットについても同様の分析を行った。統計ソフトは HALBAU7 Ver7.5 を用いた。

C. 研究結果と D 考察

表1に新規申請から1年後以降に発症した腸管型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の腸管型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(若い) OR 0.99 (95%CI: 0.98-1.00)、眼症状ありOR 0.52 (95% CI: 0.37-0.74)、関節炎ありOR 1.45 (95%CI: 1.06-1.97)、消化器病変ありOR 5.64 (95%CI: 4.15-7.66)、血清CRP値の陽性(>1) OR 1.79 (95%CI: 1.12-2.65)であった。

表2に新規申請から1年後以降に発症した血管型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の血管型ベーチェット発症に影響していた要因は性(男性) OR 2.41 (95%CI: 1.32-4.42)、外陰部潰瘍ありOR 2.38 (95%CI: 1.15-4.93)、血管病変ありOR 9.05 (95%CI: 4.88-16.79)であった。

表3に新規申請から1年後以降に発症した神経型ベーチェット病に影響する新規申請時の症状、検査結果、および属性の対象数とオッズ比(OR)、および95%信頼区間(95%CI)を示す。新規申請から1年後以降の神経型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(高い) OR 1.02 (95%CI: 1.00-1.03)、性(男性) OR 1.88 (95%CI: 1.24-2.86)、血管病変ありOR 1.86 (95%CI: 1.07-3.23)、中枢神経病変ありOR 6.72 (95%CI: 4.39-10.28)であった。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連し

ていたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

E. 結論

ベーチェット病の臨床調査個人票 2003 年～2012 年の新規申請データと 2004～2013 年の更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(あり)、消化器病変(あり)、血清 CRP 陽性で、眼症状(あり)は発症リスクを下げていた。血管型ベーチェット発症に関連していたのは男性、外陰部潰瘍(あり)、血管病変(あり)であった。神経型ベーチェット発症に関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(あり)、中枢神経病変(あり)であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1)国内
口頭発表 0 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 2 件

1. 論文発表 原著論文

著書・総説

1. 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. 産業医学ジャーナル 41: 99-103, 2018.
2. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, 他: 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: 322-329, 2018.

2. 学会発表

2) 海外

口頭発表 3 件
 原著論文による発表 2 件
 それ以外(レビュー等)の発表 0 件

論文発表

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. *Modern Rheumatology*: 2018. (in press)
2. 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. *Modern Rheumatology* 15: 1-6, 2018.

学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information:

analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13 -15, 2018.

2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al: Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/ 13-15, 2018.
3. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease:data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands),9/13-15, 2018.

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

表 1 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年ベーチェット病新規申請者(発症 3 年以内)の腸管型ベーチェットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		183/4317	0.99	0.98-1.00	0.021
性	女	119/2279	1.00		0.166
	男	64/1738	0.80	0.59-1.10	
口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	なし	6/165	1.00		0.871
	あり	175/4083	1.07	0.47-2.47	
皮膚症状	なし	26/533	1.00		0.346
	あり	156/3703	0.81	0.53-1.25	
眼症状	なし	136/2551	1.00		<0.001
	あり	44/1587	0.52	0.37-0.74	
外陰部潰瘍	なし	51/1331	1.00		0.565
	あり	131/2829	1.11	0.78-1.57	
関節炎	なし	71/2001	1.00		0.020
	あり	105/2091	1.45	1.06-1.97	
消化器病変	なし	74/3199	1.00		<0.001
	あり	107/910	5.64	4.15-7.66	
血管病変	なし	161/3786	1.00		0.647
	あり	19/435	1.12	0.69-1.83	
中枢神経病変	なし	149/3173	1.00		0.992
	あり	41/951	1.00	0.70-1.43	
HLA-B51	陰性(-)	60/1103	1.00		0.076
	陽性(+)	37/1002	0.68	0.45-1.04	
針反応	なし	80/1871	1.00		0.055
	あり	54/914	1.42	0.98-1.99	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	32/1119	1.00		0.003
	あり	139/2805	1.79	1.12-2.65	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。

表 2 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年ベーチェット病新規申請者(発症 3 年以内)の血管型ベーチェットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		45/4862	1.00	0.98-1.02	0.932
性	女	17/2881	1.00		0.004
	男	28/1981	2.41	1.32-4.42	
口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	なし	2/212	1.00		0.865
	あり	42/4571	1.13	0.27-4.76	
皮膚症状	なし	5/778	1.00		0.281
	あり	39/3994	1.68	0.65-4.31	
眼症状	なし	31/3035	1.00		0.070
	あり	44/1624	0.51	0.25-1.06	
外陰部潰瘍	なし	10/1637	1.00		0.020
	あり	33/3056	2.38	1.15-4.93	
関節炎	なし	17/2300	1.00		0.077
	あり	27/2321	1.74	0.94-3.22	
消化器病変	なし	29/3166	1.00		0.852
	あり	13/1484	0.94	0.48-1.82	
血管病変	なし	24/4369	1.00		<0.001
	あり	19/382	9.05	4.88-16.79	
中枢神経病変	なし	32/3634	1.00		0.526
	あり	11/1015	1.25	0.63-2.49	
HLA-B51	陰性(-)	13/1275	1.00		0.261
	陽性(+)	7/1081	0.59	0.23-1.48	
針反応	なし	22/2103	1.00		0.507
	あり	13/998	1.26	0.63-2.52	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	9/1199	1.00		0.466
	あり	32/3248	1.32	0.63-2.78	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。

表 3 多重ロジスティックモデルによる 2003～12 年ベーチェット病新規申請者の神経型ベーチェットの発症に影響する要因(属性、症状、検査)

項目		n of cases /N	Odds 比	95%信頼区間	P 値
年齢		91/4722	1.02	1.00-1.03	0.026
性	女	40/2828	1.00		0.003
	男	51/1894	1.88	1.24-2.86	
口腔粘膜の再発性 アフタ性潰瘍	なし	6/189	1.00		0.433
	あり	84/4453	0.71	0.30-1.67	
皮膚症状	なし	20/706	1.00		0.169
	あり	69/3930	0.70	0.42-1.17	
眼症状	なし	56/2937	1.00		0.969
	あり	34/1586	1.01	0.65-1.56	
外陰部潰瘍	なし	35/1542	1.00		0.806
	あり	52/3011	0.95	0.60-1.48	
関節炎	なし	48/2208	1.00		0.244
	あり	37/2280	0.77	0.50-1.19	
消化器病変	なし	55/3047	1.00		0.611
	あり	32/1467	1.12	0.72-1.76	
血管病変	なし	75/4174	1.00		0.028
	あり	16/441	1.86	1.07-3.23	
中枢神経病変	なし	40/3700	1.00		<0.001
	あり	51/808	6.72	4.39-10.28	
HLA-B51	陰性(-)	29/1230	1.00		0.681
	陽性(+)	28/1017	1.12	0.66-1.90	
針反応	陰性(-)	50/2022	1.00		0.409
	陽性(+)	19/970	0.80	0.47-1.36	
血清 CRP の陽性(>1)	なし	18/1152	1.00		0.351
	あり	66/3157	1.29	0.76-2.18	

注) 臨床症状と検査結果は性、年齢を調整。

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))分担研究報告書

ベーチェット病診療ガイドラインの確立

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学眼科学分野

研究要旨

ベーチェット病にみられるぶどう膜網膜炎の眼合併症に対する外科的治療法について、エビデンスレベルならびに推奨度を考慮したガイドラインを作成した。

A. 研究目的

ベーチェット病の眼症状に対する至適治療法を確立し、ガイドラインを作成することを目的とする。中でも眼合併症に対する外科的治療法に対して、適切な介入時期や手術時の技術的な注意点等を含め、できるだけ実臨床に役に立つガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

過去に報告されたベーチェット病の眼症状に対する外科的介入による治療成績や予後の評価に関する論文を検索し、エビデンスレベルと推奨度について検討し、ガイドラインを作成した。
(倫理面への配慮に該当する事項なし)

C. 研究結果

ぶどう膜炎にみられる様々な合併症、続発症に対する外科的治療に関する論文は限られており、エビデンスレベルの高い論文は極めて少ない。したがって論文化されていない事項については、これまでの臨床経験を踏まえ、研究班の班員とも議論を重ねながらガイドラインに反映させていった。

E. 結論

ベーチェット病の眼症状、特に眼合併症に対

する外科的治療法についてガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 1 件
原著論文による発表 1 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. 後藤 浩, 志村 雅彦, 宮井 裕子, 飯田 知弘: 非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を対象とした Tenon 嚢下投与による WP-0508ST(マキユエイド眼注用 40mg)の第 III 相試験. あたらしい眼科 35:552-559, 2018.

2. 学会発表

1. 藤井敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 三橋良輔, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: 東京医大眼科におけるぶどう膜炎の動向 厚生労働科学研究難治性疾患等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 第 1 回研究班会議 2018 年 7 月 20 日, 横浜

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 3 件
それ以外(レビュー等)の発表 1 件

論文発表

1. Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H: Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 26:951-963, 2018.
2. Goto H, Zako M, Namba K, et al.: Adalimumab in active and inactive, non-infectious uveitis: Global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocular Immunol Inflamm.* 2018 Jul 17:1-11. [Epub ahead of print]
3. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, et al.: Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 125:1075-1087, 2018.

著書・総説

1. Goto H, Rao P K, Rao N A.: Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *RETINA* (6th Edition), 1505-1506, 2018.

学会発表

1. Merrill P, Vitale A, Zierhut M, Fortin E,

Goto H, Kron M, Song A, Douglas K, Pathai S: Long-term efficacy and safety of Adalimumab by etiology in patients with non-infectious uveitis in the VISUAL III trial. The European League Against Rheumatism 2018. (2018.6.13-16) Amsterdam, Netherlands.

2. Merrill P, Vitale A, Zierhut M, Fortin E, Goto H, Kron M, Song A, Douglas K, Pathai S: Long-term efficacy and safety of Adalimumab by etiology in patients with non-infectious uveitis in the VISUAL III trial. The World Ophthalmology Congress 2018, (2018.6.16-19), Barcelona, Spain.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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))分担研究報告書

厚生労働省バーチャット病斑作成のHPからの患者相談実態の解析(第7報)

石ヶ坪良明 横浜市立大学 客員教授

桐野洋平、吉見隆介(横浜市大 血液・免疫・感染症内科)

岳野光洋(日本医科大 リウマチ膠原病内科)

蕪城 俊克(東京大学 眼科)

盛里子、迫野卓士、竹内正樹、渋谷悦子、安倍清美、水木信久(横浜市大 視覚器病態学)

研究要旨

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、バーチャット病研究班のホームページが作成されている。その中には、患者サービスとともに、日常診療の問題を患者の視点で取り上げることが目的とした主として患者向けの情報(相談)コーナーが設置されている。それらの質問を解析することにより、今後の日常診療の一助にすることを目的とした。その結果、相談内容は、特殊型を含め、診断、治療に対する相談が多く、特殊型のガイドラインを含め新しいガイドラインは、今後、臨床診療に大いに役立つことが期待される。

A. 研究目的

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、バーチャット病研究班のホームページが作成されている。その中には、患者サービスとともに、日常診療の問題を患者の視点で取り上げることが目的とした主として患者向けの情報(相談)コーナーが設置されている。それらの質問を解析することにより、今後の日常診療の一助にすることを目的とした。

B. 研究方法

前年度は、2009年11月28～2018年6月16日の患者からの相談について、地域、性別、年齢、罹病機関、相談者、質問内容などについて報告したが、本年度は、その後、2018年11月26日までの22件の相談を加えた約9年間の結果を集計した。

C. 研究結果(下線は今回のみの集計)

月平均、3.4回(4.2回)の相談があり(2009/11/28～2018/6/16に353件)(25件)、性別は、女性:149(41%)男:82(23%)、不明:122(37%)。年齢は(171例記載)7～86才(平均36.0才)。罹病期間は、数日～45年(1ヶ月～28年)平均6.6年。依頼者は、本人239人(70.3%)(64%)、家族

74人(21.8%)(28%)が多く、医師、公人(増加傾向)からの依頼もあり。地域差は特になかった。相談内容は、治療139(34.2%)(48%)、診断140(34.4%)(16%)が主で。67例(腸管BD30例、神経BD27例、血管BD7例、神経・血管3例)(3例)は特殊型。複数回の相談が増加傾向にある。

D. 考察

HPを介する相談は、個々の患者に対するサービスのみならず、患者の相談内容を解析することにより、臨床診療に役立てることも可能である。

E. 結論

相談内容は、特殊型を含め、診断、治療に対する相談が多く、特殊型のガイドラインを含め新しいガイドラインは、今後、臨床診療に大いに役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 1 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 1 件

1. 論文発表
原著論文

著書・総説

1. 石ヶ坪良明 ベーチェット病 病気とくすり 基礎と実践 南山堂 P234-238 2018

2. 学会発表

副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、石ヶ坪良明
他: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (東京). 2018. 4. (ワークショップ)

2) 海外

口頭発表 1 件
原著論文による発表 2 件
それ以外(レビュー等)の発表 0 件

論文発表

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. 2019; 29(2):357-362

2. 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. 2018; 28: 1-7

学会発表

Gulen Hatemi, Alfred Mahr, Yoshiaki Ishigatsubo, Yeong Wook Song⁴, Melike Melikoglu⁵, Sue Cheng⁶, Shannon McCue⁶, Maria Paris⁶, Mindy Chen⁶ and Yusuf Yazici **Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 28 Weeks: Results from a Phase III Study** 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago), 2018.10

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

III. 刊行物一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
久松理一	腸管 Behcet 病, 非特異性多発性小腸潰瘍症	小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之	消化器疾患の最新の治療 2019-2020	南江堂	東京	2019	p271-275
岳野光洋.	ベーチェット病.	岡庭豊	イヤートopics 2018-2019	メディックメディア	東京	2018	F26-28
岳野光洋	Behçet 病	医療情報科学研究所	『病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症』(第2版)	メディックメディア	東京	2018	p120-123
岳野光洋、桐野洋平	ベーチェット病の病態	鈴木康夫	腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック	先端医学社	東京	2018	p12-18
桑名正隆、岳野光洋	ベーチェット病の血管病変	鈴木康夫	腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック	先端医学社	東京	2018	p87-92
岳野光洋	ベーチェット病の中樞神経病変	鈴木康夫	腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック	先端医学社	東京	2018	p93-96
岳野光洋	薬物療法.各臓器病変に対する薬物療法の有効性の相違	鈴木康夫	腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック	先端医学社	東京	2018	p135-139

岳野光洋	日常生活のケア・指導	鈴木康夫	腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック	先端医学社	東京	2018	p228-230
岳野光洋	ベーチェット病	礪部光章	血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)			2018	P86-91
菊地弘敏	ベーチェット病	森山 寛	今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版	医学書院	東京	2018	582-584
南場研一	誰もが手こずる眼疾患の治療強膜炎.	大橋裕一	すぐに役立つ眼科日常診療のポイント.Monthly Book OCULISTA 創刊5周年記念書籍	全日本病院出版会	東京都	2018	198-202
廣畑俊成	リウマチ・膠原病診療アトラス	廣畑俊成	リウマチ・膠原病診療アトラス	文光堂	東京	2018	1-200
Goto H, Rao PK, Rao NA.	Vogt-Koyanagi-Harada disease.	Stephen.J.Ryan	RETINA (6th Edition)	ELSEVIER	米国	2018	1505-1506

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
-------	---------	------	----	-----	-----

Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group.	Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative.	Ophthalmology	125	757-773.	2018
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		in press	2018
Hsu YR, Huang JC, Tao Y, Kaburaki T, Lee CS, Lin TC, Hsu CC, Chiou SH, Hwang DK.	Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region.	Eye (Lond).	33(1)	66-77	2019
Kirino Y, Nakajima H.	Clinical and genetic aspects of Behçet's disease in Japan.	<i>Intern Med</i>	In press		2019
Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, Tanaka Y.	Expansion of T follicular helper-1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and	Ann Rheum Dis	77	1354-1361	2018

	activator of transcription factors.				
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	17612	2018
Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M.	Comparisons of clinical features in Japanese patients with Behçet's uveitis treated in the 1990s and the 2000s.	Ocul Immunol Inflamm.	in press		2019
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
Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H.	GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behçet's disease	Arthritis Res Ther.	20	124	2018
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

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	5	1-7:	2018
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.		in press	2018
Sakai M, Takase H, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ishida S.	Two cases of cytomegalovirus panuveitis in immunocompetent patients.	Am J Ophthalmol Case Rep	10	189-191	2018
Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Takamoto M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M.	Epidemiology of uveitis (2013-2015) and changes in the patterns of uveitis (2004-2015) in the central Tokyo area: a retrospective study.	BMC Ophthalmol.	18	189	2018

Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, Kaburaki T, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD.	Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III.	Ophthalmology	125	1075-1087.	2018
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
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,	Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan	Mod Rheumatol		In press	2018

Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N					
Tanaka R, Kaburaki T, Ohtomo K, Takamoto M, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M.	Clinical characteristics and ocular complications of patients with scleritis in Japanese.	Jpn J Ophthalmol.	62(4)	517-524.	2018
Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC, Byers NNL, Chen L, de Bono S, Issa M, Macias WL, Rogai V, Rooney TP, Schlichting DE, Zuckerman SH, Emery P.	Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis.	Arthritis Rheum	70	1932-1932	2018
Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H	Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet disease.	Ocul Immunol Inflamm.	26	951-963	2018
Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW	Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.	<i>Lancet</i>	392	222-231	2018
Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, Tanaka Y.	A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea.	Ann Rheum Dis	77	355-363	2018

井上詠、岩男泰	炎症性腸疾患-病因 解明と診断・治療の 最新知見-	日本臨床・増 刊号	76巻・ 増刊3	195- 203	2018
岳野光洋	血管型ベーチェッ 病	血管炎(第2 版)	日本臨 床増 刊	2018	p413- 417
岳野光洋	日本人のベーチェッ ト病の疫学:疫学から 病因へ	リウマチ科	60	2018	332- 339
岳野光洋	Behçet 病の免疫病態 -自己炎症と MHC-I- opathy.	医学のあゆみ	267	2018	728- 733
岳野光洋	ベーチェット病.膠原 病診療 update -診 断・治療の最新知見-		77	2019	558- 565
岳野光洋	2018 改訂ベーチェッ ト症候群の診療に関 する EULAR 推奨(話 題)	リウマチ科	61	2019	印刷 中
岳野光洋,石戸岳仁,堀 田信之,黒澤美智子,他	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	322- 329	2018
岳野光洋、桑名正隆	突然出現した左頸部 の拍動性腫瘍 診断 力を上げる! 症例問 題集	内科 臨床雑 誌	123	2019	827- 828
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
岩田大樹、南場研一	隅角の異常.ぶどう 膜炎・前房・硝子体.	眼科 common disease	60	1146- 1150	2018
菊地 弘敏	ベーチェット病の診 断と鑑別を要する類 縁疾患	Medical Practice	6	911- 915	2018
桐野洋平.	狭義の自己炎症性 疾患 ベーチェット病	日本臨牀	76	1875- 80	2018

桐野洋平.	ベーチェット病における稀少変異の探索 ~多遺伝子疾患解析 モデルとして	炎症と免疫	25	182-5	2018
後藤 浩, 志村 雅彦, 宮井 裕子, 飯田 知 弘	非感染性ぶどう膜炎 に伴う黄斑浮腫を対 象とした Tenon 囊下 投与による WP- 0508ST(マキユエイド 眼注用 40mg)の第 III 相試験.	あたらしい眼 科	35	552- 559	2018
黒澤美智子, 横山和 仁	難病のある人の就労 支援	産業医学ジャ ーナル	41	99- 103	2018
山口賢一	Behçet 病	小児内科	50 増 刊号	308	2018
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
中村晃一郎、岩田洋 平、浅井純、川上民 裕、常深祐一郎、金子 史男	ベーチェット病の皮 膚粘膜病変診療ガイ ドライン	日本皮膚科学 会雑誌	128 (10)	2087- 2101	2018
田中 理恵, 蕪城 俊 克.	【サルコイドーシス ア ップデート】特徴的 な眼所見と鑑別疾患.	眼科	60(11)	1333- 1338	2018
南場研一	虹彩・隅角 視覚 わ かりやすい感覚器疾 患.	日本医師会雑 誌	147	S42- S43	2018
蕪城 俊克	【7 年前の常識は現 在の非常識!-眼科診 療の最新標準】ぶどう 膜炎・強膜炎・感染 症 ぶどう膜炎・強膜 炎 非感染性ぶどう 膜炎の治療戦略..	臨床眼科	72(11)	295- 29	2018

蕪城 俊克, 岡田 ア ナベルあやめ.	【眼科のあたらしい潮流】眼炎症性疾患 (ぶどう膜炎、強膜炎).	あたらしい眼科	35(1)	63-68	2018
蕪城 俊克.	【免疫疾患と眼炎症】 炎症性眼疾患に対する生物学的製剤治療.	炎症と免疫	26(2):	138- 142	2018
蕪城 俊克.	機器・薬剤紹介 ヒュ ミラ..	眼科	60(7)	713- 715	2018
蕪城 俊克.	他分野の最新情報 ぶどう膜炎の新しい 治療薬ヒュミラ.	IOL & RS	32(2)	302- 306	2018
沖永 貴美子, 蕪城 俊克.	【主訴と所見からみた 眼科 common disease】所見からみ た診断の進め方 ぶ どう膜炎・前房・硝子 体 硝子体混濁.	眼科	60(10)	1141- 1145	2018
廣畑俊成	膠原病に伴う自己免 疫神経疾患	臨床免疫・アレ ルギー科	70	599- 605	2018
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(第 2 版)	日本臨 床増 刊	2018	p461- 465

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 窪田 吉信

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ペーチェット病に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・視覚器病態学・教授

（氏名・フリガナ） 水木 信久・ミズキ ノブヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 窪田 吉信

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・視覚器病態学・客員教授
(氏名・フリガナ) 石ヶ坪 良明・イシガツボ ヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 中村 晃一郎 ・ ナカムラ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 1月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北里大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 伊藤 智夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ペーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 北里大学医学部 ・ 客員教授
(氏名・フリガナ) 廣畑 俊成 ・ ヒロハタ シュンセイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北里大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

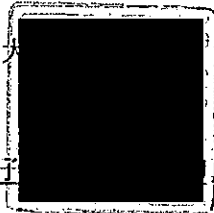
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 パーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）眼科学・主任教授
（氏名・フリガナ）後藤 浩・ゴトウ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

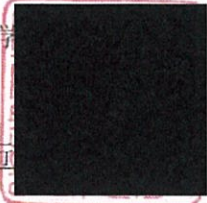
2019年 3月 14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 筧 善行



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学血液免疫呼吸器内科学 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 土橋 浩章 ・ ドバシ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 窪田 吉信

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・視覚器病態学・助教
(氏名・フリガナ) 竹内 正樹・タケウチ マサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

H 31 年 4 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び^{（氏名）}理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）杏林大学医学部第三内科学・教授
（氏名・フリガナ）久松理一・ヒサマツ タダカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 弦間 昭彦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授
(氏名・フリガナ) 岳野 光洋 (タケノ ミツヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 意

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理状況については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 井上 詠・イノウエ ナガム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 黒澤 美智子 (クロサワ ミチコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

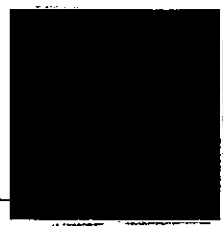
平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・准教授
(氏名・フリガナ) 蕪城 俊克・カブラキ トシカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

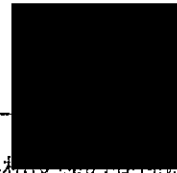
2019年 3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学講座・病院准教授
(氏名・フリガナ) 菊地 弘敏・キクチ ヒロトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学
 所属研究機関長 職名 学 長
 氏名 東 敏昭

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部第1内科学講座・教授
 （氏名・フリガナ） 田中 良哉・タナカ ヨシヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正典

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）北海道大学病院・講師
（氏名・フリガナ）南場 研一・ナンバ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 2月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 窪田 吉信

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 パーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・幹細胞免疫制御内科学・講師
 （氏名・フリガナ） 桐野洋平・キリノヨウヘイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

遵守すべき研究に係る指針等についての理由書

国立保健医療科学院長 殿

横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病
教授 水木 信久

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金「ペーチェット病に関する調査研究」(課題番号 H29-難治等(難)-一般-050) にて、平成 30 年 4 月 16 日付で交付申請書を提出いたしました。

申請時には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」のみ該当するとして提出いたしました。分担研究者桐野洋平の分担研究では実際に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」にも該当し、記載漏れであり修正が必要である旨桐野より追加報告を受けました。すでに提出させて頂きました交付申請書の修正、差替が不可能であるため、本文章をもちまして訂正とさせて頂きたく存じます。お手数おかけしますが何卒宜しくお願い申し上げます。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖路加国際大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福井 次矢

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) リウマチ膠原病センター 小児膠原病学・医長
(氏名・フリガナ) 山口 賢一 ヤマグチ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。