

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

令和元年度 研究報告書

研究代表者 水木 信久

令和2年(2020)年 5月27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	
II. 分担研究報告	
1. 厚労省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の解析(第7報)	10
石ヶ坪良明、桐野洋平、岳野光洋、竹内正樹、水木信久	
2. 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	12
中村晃一郎	
3. 難治性ぶどう膜網膜炎における生物製剤による治療成績の検討	
-ベーチェット病との比較-	15
後藤 浩	
4. ベーチェット病の眼病変に関する診療ガイドラインの作成	18
南場 研一	
5. ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と脈絡膜厚および蛍光眼底造影の蛍光漏出	22
蕪城俊克	
6. ベーチェット病に対するアプレミラスト第Ⅲ相国際共同治験の日本	
サブグループ解析	33
岳野光洋、田中良哉、土橋浩章	
7. 神経ベーチェット病診療ガイドラインの策定とレジストリ研究の基盤形成	40
廣畑俊成	
8. 慢性進行型神経ベーチェット病における MHC class II の検討	42
菊地 弘敏、廣畑 俊成	
9. ベーチェット病に伴う関節炎のレジストリ構築に向けて	45
田中良哉	
10. 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	50
桐野洋平	
11. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成	53
久松理一、井上 詠	
12. 小児ベーチェット病診断についての課題の整理、ベーチェット病診療ガイド	
ラインの小児例に関する内容の作成	57
山口賢一	
13. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データベース利用申請	59
黒澤美智子	

研究代表者 水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 教授

研究分担者 竹内 正樹 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学 助教

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

2. 海外の診断基準との比較、整合性

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

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

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

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

3. アプレミラストの口腔潰瘍以外の症状に対する効果の検討

アプレミラスト（オテズラ®）はホスホジエ

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

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

4. 第 3 回日本ベーチェット病学会の開催

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

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

5. レジストリの構築

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

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

6. 診療拠点

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

7. 患者への広報活動

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

者会の情報をまとめて掲載し、また患者目線からの意見をもらい編集に活かした。

8. 患者からのオンライン診療相談

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

D 考察

E. 結論

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

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

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

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

F. 研究発表

1) 国内

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

1. 論文発表

著書・総説

1. **水木信久**：特集にあたって、高齢者と眼疾

患. Pharama Medica 37(12): 7, 2019.

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

2. 学会発表

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

眼科学会総会, Tokyo, 2019年4月

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

1. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, **Mizuki N**: The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 29(2): 357-362, 2019. doi: 10.1080/14397595.2018.1457424.
2. Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, Maruyama K, Shibuya E, **Mizuki N**: Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 98(9):e14668, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000014668.
3. Nakamura J, Meguro A, Ishii G, Mihara T, Takeuchi M, Mizuki Y, Yuda K, Yamane T, Kawagoe T, Ota M, **Mizuki N**: The association analysis between HLA-A*26 and Behçet's disease. *Sci Rep* 9(1): 4426, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-40824-y.
4. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: a nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2019 Aug 6:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1649103. [Epub ahead of print]
5. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, **Mizuki N**: HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2019 Dec 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2019.1705538. [Epub ahead of print]
6. Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, **Mizuki N**, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Faezi ST, Shahram F, Mahmoudi M: ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibly: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). *PLoS One*. 2020 Feb 5;15(2):e0227997. doi: 10.1371/journal.pone.0227997. eCollection 2020.
7. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of

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

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

厚労省ベーチェット病班作成のHPからの患者相談実態の解析（第7報）

研究分担者： 石ヶ坪 良明 横浜市立大学

研究協力者：

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）

盛理子、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、ベーチェ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を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、アンケートの記載部分の曖昧な記載の点を修正し、検討することにした。新たなベーチェット病診療ガイドラインの作成に携わった。

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、ベーチェ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を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。また、新たな診療ガイドライン作成に携わった。

B. 研究方法

2009年11月28～2018年11月26日の間、患者からの質問について、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てきたが、今回は、その後、2019年11月20日までの69件の相談を加えた約10年間の合計444件の

結果を集計した。

C. 研究結果

月平均、3.5回の相談（2009/11/28～2019/11/10に444件）性別は、女性:207(46.6%)男:110(24.8%)、不明:122(27.4%)。年齢は(240例記載)7～86才(平均36.6才)。理病期間は、数日～45年(1ヶ月～28年)平均6.7年。依頼者は、本人309人(69.5%)、家族92人(20.7%)が多く、医師、公人(増加傾向)からの依頼もあった。地域差は特になかったが、外国居住者からの相談もあり、治療182(40.9%)、診断181(40.8%)が主で。82例(腸管BD31例、神経BD34例、血管BD13例、神経・血管4例)は特殊型患者からの質問であった。特に近年、特殊型に対する質問および、複数回の相談が増加傾向であった。

D 考察

患者からの質問について長年、解析してきたが、それらの解析結果からも、診断および治療に対する質問が増加していることから、新しい診療ガイドラインの必要性が改めて認識され、現実に新しいガイドラインが作成されたため、今後の診療の一助になることが期待される。

E. 結論

患者さんからの質問を通じて、多くの患者さんが、診断・治療に疑問を持っていられることが、あらためて解析され、その点で、新しいガイドラインの有用性が示唆される。

F. 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 1 件

1. 論文発表

原著論文
著書・総説

1. 石ヶ坪良明/竹内正樹/水木信久 ベーチェット病の疾患概念、病因・病態2) 病因・病態 ベーチェット病診療ガイドライン2020. 診断と治療社 東京 2020年 12-17

2. 学会発表

1. (筆頭) 特になし

2) 海外

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

1.論文発表

原著論文

1. Hatemi G, Mahr A, **Ishigatsubo Y**, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 14;381(20):1918-1928, 2019

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.
3. 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

著書・総説

2. 学会発表

1. (筆頭) なし

G. 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）
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 総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所

研究要旨

【目的】ベーチェット病の皮膚粘膜症状は初発時より生じ長期間にわたり継続する症状である。皮膚粘膜症状を早期に診断することはベーチェット病の早期治療のために重要である。皮膚粘膜病変の臨床的な特徴を明らかにし、診療ガイドラインを作成する。【方法】PubMed および国内論文からベーチェット病に関する文献を検討し、治療について評価した。さらにエビデンスの少ない治療に関しては皮膚粘膜病変分科会で評価を行い、推奨度を決定した。【結果】皮膚粘膜症状の治療に関する26のクリニカルクエスチョンを作成し、評価した。アルゴリズムを作成し、国内および海外向けの皮膚粘膜診療ガイドラインを作成した。

ベーチェット病には様々な皮膚症状を生じ、再発を繰り返しながら長期間継続する。口腔アフタや結節性紅斑は有痛性であり、重症化すると社会生活上の活動制限を生じるなどQOLの低下を招く。ベーチェット病の皮膚粘膜症状に関して、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、解説を作成する。さらに皮膚粘膜症状の診断・治療に関するアルゴリズムについて解説する。

B. 研究方法

ベーチェット病の皮膚粘膜症状の診断・鑑別診断・治療に関してのエビデンスにもとづく解析や報告は少ない。皮膚粘膜症状の診断・

治療を検討する分科会を設け、その概説を作成し、診断・鑑別診断・治療についてクリニカルクエスチョンを作成し、治療のアルゴリズムの作成を試みた。

C. 研究結果

皮膚粘膜症状の治療に対する25クリニカルクエスチョンを作成し各々のエビデンスレベル、推奨度を決定した。以下結果について述べる（図1-5）。

アフタ性口腔潰瘍の治療は、ステロイド外用が主体であり、粘膜保護薬、コルヒチン、ステロイド全身投与が推奨される。ステロイド外用、コルヒチンはエビデンスレベル1～2である。アプレミラストは使用が推奨される。TNF阻害薬は、適応を慎重に考慮しつつ、

選択肢の一つとして提案される。

外陰部潰瘍に対してもステロイド外用、全身投与が治療として提案される。コルヒチンはエビデンスレベル1であり投与が推奨される。

結節性紅斑は、皮膚症状の中で最も頻度が高く、特徴的な臨床所見を示す。ステロイド外用、NSAIDs、サイクリン、ジアフェニルスルホンを提案する。コルヒチン、ステロイド全身投与はエビデンスレベル1であり、使用が推奨される。

毛包炎様皮疹に対しては、コルヒチンのエビデンスレベルが2であり、治療薬として推奨される。またステロイド外用、抗菌薬は治療薬として提案される。

皮下の血栓性静脈炎の皮膚生検は確定診断のために推奨される。ステロイドや免疫抑制薬、ワルファリン、コルヒチンは血栓性静脈炎に治療薬として提案される。

ガイドラインでは、上記のクリニカルクエストを提示し、分科会委員による各症状に対する治療アルゴリズムを重症度別に提示した。

D. 考察

ベーチェット病の症状は初発症状が炎症反応であり皮膚粘膜症状を生じることが多い。本年度は皮膚粘膜症状の診断・治療ガイドライン（英文）を作成した。今後、海外のガイドラインと比較しながら、治療薬の有効性に関して再評価を行う。

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、浅井純、岩田洋平、金子史男、川上民裕、常深祐一郎。ベーチェット病の診療ガイドライン。p20-74。責任編集：水木信久、竹内正樹。診断と治療社、2020。

原著

中村晃一郎。神経学のための皮膚アトラス。ベーチェット病の皮膚。BRAIN and NERVE. 71 (4), 329-333, 2019.

中村晃一郎 リウマチ性皮膚疾患の皮膚症状をみる ベーチェット病の皮膚症状 Modern Physician 39(10), 917-920, 2019

中村晃一郎 口唇・口腔内 口内炎がしょっちゅうできる。診断と治療 107 Suppl. 100-103, 2019

中村晃一郎。ベーチェット病の皮膚粘膜症状と治療。難病と在宅ケア 25(1): 54-58, 2019

2) 海外

Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease). Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesion in Behçet's disease: A secondary publication. J Dermatol. 47(3):223-235. 2020.

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1-5

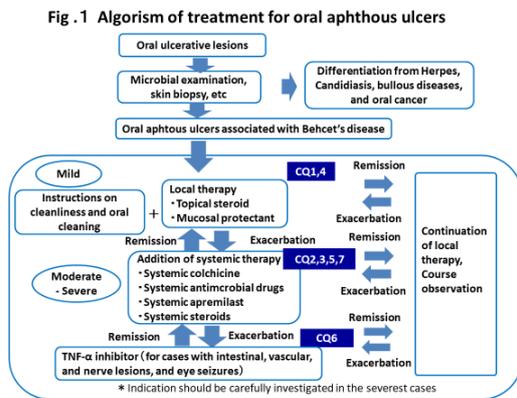


Fig. 2 Algorithm of treatment for genital ulcers

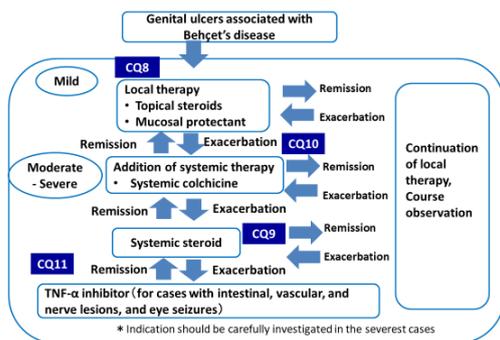


Fig. 3 Algorithm of treatment for erythema nodosum

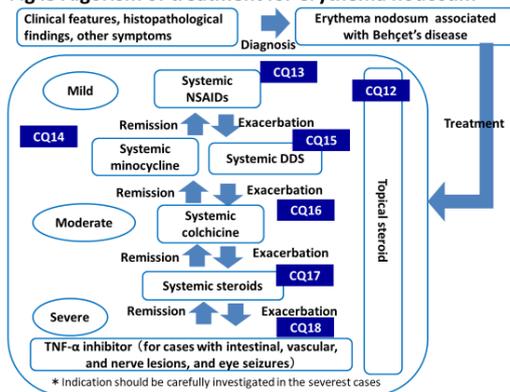


Fig. 4 Algorithm of treatment for acneiform eruptions

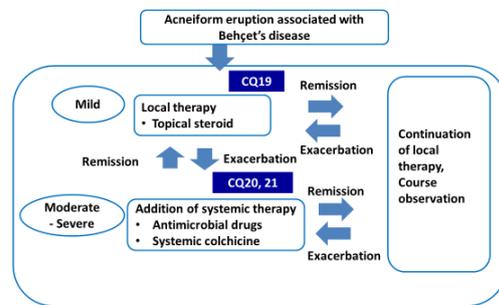
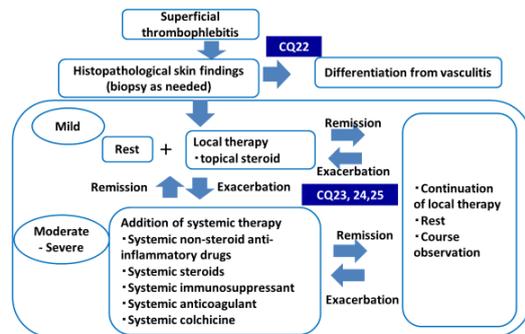


Fig. 5 Algorithm of treatment for superficial thrombophlebitis



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

難治性ぶどう膜網膜炎における生物製剤による治療成績の検討
-ベーチェット病との比較-

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学

研究要旨

難治性ぶどう膜網膜炎における生物製剤による治療成績の検討 -ベーチェット病との比較-

A. 研究目的

非感染性ぶどう膜炎に対する生物製剤の使用状況ならびに治療成績について検討する。特に本邦ではぶどう膜炎の原因疾患として最も症例数の多いサルコイドーシスに対する生物製剤の治療成績に焦点を絞り、ベーチェット病に対する治療成績と比較検討する。

B. 研究方法

東京医科大学病院眼科で診断された非感染性ぶどう膜炎症例のうち、2016年から2019年の間にTNF- α 阻害薬（アダリムマブ）による治療を一定期間にわたって行ったサルコイドーシスによるぶどう膜炎症例の治療成績を、診療録を元に検討する。また、同じ期間にベーチェット病に対してアダリムマブによる治療

（倫理面への配慮）

特に該当するものはないが、治療成績の公表等については初診の際に包括同意を得ている。

C. 研究結果

同期間にアダリムマブによって治療された眼サルコイドーシス症例は22例44眼、男性4例、女性18例、平均年齢66 \pm 14歳であった。アダリムマブによる平均治療期間は11か月であった。

視力（logMAR）は、治療開始直前が0.35 \pm 0.35、最終評価時は0.38 \pm 0.43と治療開始前後で有意差はなく、0.2 logMAR以上の視力改善は25%、悪化は23%、不変は52%であった。黄斑浮腫は治療前後で32%の症例が改善を示したものの、中心窩網膜厚の測定値に有意な変化はみられなかった。

B. 一方、内服薬としてのプレドニゾロンは、アダリムマブ導入直前の7.8 \pm 6.9mg/日から2.4 \pm 3.2 mg / 日と有意に減少していた（ $p=0.001$, Mann-Whitney test）。また、続発緑内障に対する点眼治療は、アダリムマブ導入前は18例であったのが、導入後は3例で完全中止、9例では点眼の回数を減らすことが可能であった。

C. 同期間にベーチェット病に対してアダリムマブによる治療が行われたのは21例42眼で、導入直前の視力（logMAR）は0.37 \pm 0.56、最終評価時は0.26 \pm 0.60と有意に改善し、黄斑浮腫（中心窩網膜厚）も有意に減少していた

D 考察

重篤な眼炎症発作を繰り返すことによって、かつては失明に至ることの多かったベーチェット病であるが、2007年に生物製剤である

TNF- α 阻害薬（インフリキシマブ）による治療が導入されて以降、明らかに治療成績は向上したことは周知の事実である。一方、ベーチェット病以外の難治な非感染性ぶどう膜炎に対しても 2016 年からヒト化モノクローナル抗体である TNF- α 阻害薬、アダリムマブの使用が可能となり、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する治療成績が全国各施設から報告され、その知見も蓄積されつつあるが、まだ少数例の検討にとどまる傾向にあり、実態については不明な点も多く残されている。

今回、本邦における代表的な非感染性ぶどう膜炎であるサルコイドーシスを対象に、その治療成績を改めて検討した結果、従来から指摘されているように導入前に使用されていたプレドニゾロンの投与量は減量可能であることが確認された。しかし、視力や黄斑浮腫についてはアダリムマブ導入後も有意な改善はみられなかった。一方、ほぼ同期間に調査したベーチェット病に対するアダリムマブによる治療では、視力、黄斑浮腫のいずれも有意に改善しており、従来からのインフリキシマブによる治療と比較してもアダリムマブは遜色のない結果となった。このように眼サルコイドーシスに対する生物製剤の効果は、少なくともベーチェット病都の比較においては限定的と考えられた。

一方、サルコイドーシスで高率に合併することで知られる続発緑内障については、アダリムマブの導入により多くの症例で点眼治療の負担が軽減し、点眼治療を完全に中止することのできた症例も存在した。生物製剤導入による続発緑内障の改善は症例によって奏功機序も異なると考えられ、個別の解析が必要であるが、治療全体を俯瞰した場合、医療経済的に問題となることの多い生物製剤による治療ではあるが、ステロイドの全身投与減量とともに、合併症としての続発緑内障

治療に伴う負担の軽減に貢献していることは事実であり、経済的な面も含め一定の意義はあると考えられた。

E. 結論

本邦の代表的な非感染性ぶどう膜炎であるサルコイドーシスでは、生物製剤（アダリムマブ）の効果はベーチェット病と比較すると限定的である。ただし、続発緑内障の抑制など、副次的な効果は認められる。

F. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	2 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

1. 論文発表

原著論文

- 馬詰朗比古, 後藤 浩: ベーチェット病 眼科 61:1079-1085, 2019
 - 後藤 浩: ぶどう膜炎 内科 124:1821-1823, 2019
 - 高瀬 博, 中野聡子, 杉田 直, 外園千恵, 後藤 浩, 望月 學: 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 polymerase chain reaction 施行状況に関する実態調査 日眼会誌 123:764-770, 2019
 - 後藤 浩, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 高瀬 博, 大黒伸行, 大野重昭, 水木信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会: 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第 2 版、2019 年版) 日眼会誌 123:697-705, 2019
 - 後藤 浩:尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎 (TINU)症候群 腎と透析 86 :137-140, 2019
- 著書・総説
- 後藤 浩:ぶどう膜疾患 病気が見える vol. 12 眼科:100-119, 2019 メディックメディ

ア

2. 学会発表

1. 後藤 浩：ぶどう膜炎の診断を極める 前眼部所見の見極め 眼科臨床実践講座 2019 (2019.8.17) 東京
2. 後藤 浩：感染性ぶどう膜炎のマイブーム 第9回栃木ぶどう膜炎カンファレンス (2019.9.20) 栃木

2) 海外

口頭発表 2件
原著論文による発表 4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. Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H.: Changes in etiology of uveitis in a single center in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Feb 18 :1-6. Online ahead of print.
2. Goto H, Zako M, Namba K, Ohno S. et al.: Adalimumab in active and inactive, non-infectious uveitis: Global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 27:40-50, 2019.
3. Yanagida C, Usui Y, Sakai JI, Goto H.: An unusual case of Behcet disease with posterior scleritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98:e16886
4. Sakai JI, Usui Y, Suzuki J, Kezuka T, Goto H.: Clinical features of anterior uveitis caused by three different herpes viruses. *Int Ophthalmol.* 39:2785-2795, 2019

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. Goto H : (Invited) New insights into pathogenesis of sarcoidosis. Current updates in uveitis, the 122nd annual meeting of the Korean Ophthalmological Society, (2019.11.1), Seoul, Korea
2. Goto H : (Invited) Possible pathogenesis of ocular sarcoidosis. Japan-Taiwan joint meeting of ophthalmology, the 60th Ophthalmological Society of Taiwan, (2019.12.14), Taipei, Taiwan

G. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

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の作成

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

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、主にベーチェット病の眼炎症発作の予防目的のステロイド薬の全身治療について担当し、用法ならびに治療の注意点についての推奨文と解説文を作成した。

【まとめ】 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、診療ガイドラインを完成とした。

A. 研究目的

我々が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、低用量ステロイド薬などを用いてきた。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いる。また、最近では同じく生物学的製剤であるアダリムマブ（ADA）も使用されるようになった。しかしその一方で、IFXや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 が失明に至るといふ厳しい現実があり (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。

(倫理面への配慮)

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。

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目的の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(CQ)と、それに対する推奨文ならびに解説文を下記に示すように作成した。

CQ ; 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。しかしながら、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

にクリニカルクエスションを基にその他の素案を統合し協議を重ね、診療ガイドラインを完成とした。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	8 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	7 件

1. 論文発表

原著論文

1.

著書・総説

1. 岩田大樹、南場研一. 【ぶどう膜炎の治療アップデート】ステロイド治療 基本と応用. 眼科グラフィック. 8: 570-576, 2019
2. 岩田大樹、南場研一. ぶどう膜炎における TNF 阻害薬使用に伴う感染症リスク管理. Pharma Medica. 37: 63-66, 2019
3. 岩田大樹、南場研一. ぶどう膜炎に対する生物製剤の応用. 眼科. 61: 275-281, 2019
4. 大野重昭、岡田アナベルあやめ、後藤 浩、南場研一、北市伸義、有賀俊英、石原麻美、白井嘉彦、大黒伸行、蕪城俊克、慶野 博、杉田直、鈴木 潤、園田康平、堤 雅幸、中尾久美子、堀江幸弘、水木信久、八代成子、横井克俊. 【ぶどう膜炎診療ガイドライン】. 日眼会誌. 123: 635-696, 2019
5. 南場研一. 2. 脈絡膜. 2) ぶどう膜炎. (1) Behcet 病. 眼疾患アトラスシリーズ 後眼部アトラス. 268-269, 2019
6. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎における薬物治療. 日本の眼科. 90: 698-702, 2019
7. 南場研一. III 後眼部疾患. ②ぶどう膜疾患, 眼内炎. B ぶどう膜炎. 4 Behcet 病. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 285, 2019

2. 学会発表

1. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、毛塚剛司、水木信久、園田康平. 症例から学ぼうぶどう膜

炎診療のストラテジー. 「インストラクションコース」第 73 回日本臨床眼科学会、京都、2019/10/24-27

2. 長谷敬太郎、南場研一、北市伸義、岩田大樹、辻飛雄馬、和田はるか、清野研一郎、石田 晋. 人工多能性幹細胞由来マクロファージ様免疫抑制細胞を用いたぶどう膜炎モデルの軽症化. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019/4/18-21
3. 南場研一. 小児ぶどう膜炎の診断と治療. 特別講演. 第 2 回 JIA Expert Meeting in Hokkaido (2019 年 10 月 12 日、札幌)
4. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 特別講演. 第 4 回日大板橋病院眼科・病診連携の会 (2019 年 7 月 13 日、東京)
5. 南場研一. ベーチェット病に伴う網膜ぶどう膜炎の治療方針～北海道大学病院でのレミケードの使用経験～. 特別講演. TNF-inhibitor の BestUse を考える会 (2019 年 7 月 11 日、大阪)
6. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬治療の位置づけ. フォーサム 2019 京都 (2019 年 7 月 6 日、京都)
7. 南場研一. 新ベーチェット病診療ガイドラインについて～眼病変を中心に～. ランチョンセミナー3「ベーチェット病ぶどう膜炎の治療を考える」. フォーサム 2019 京都 (2019 年 7 月 5 日、京都)
8. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用～実際の使用経験～. ランチョンセミナー4「難治性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の適正使用」. 第 89 回九州眼科学会 (2019 年 6 月 1 日、大分)

2) 海外

口頭発表	1 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

1.論文発表

原著論文

1. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézín 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.* 2019; 27: 40-50. doi: 10.1080/09273948.2018.1491605.
2. Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, Maruyama K, Shibuya E, Mizuki N. Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e14668. doi: 10.1097/MD.00000000000014668.
3. Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S. Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK β inhibitor IMD-0354. *Biochem Biophys Res Commun.* Epub 2020 Feb 27.

著書・総説

2. 学会発表

1. Hase K, Namba K, Kitaichi N, Iwata D, Tsuji H, Wada H, Seino K, Ishida S. Induced pluripotent stem cells-derived suppressor cells ameliorate experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual*

Meeting: Vancouver, Canada; 2019/4/28-5/2

- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と脈絡膜厚および蛍光眼底造影の蛍光漏出

○ 蕪城 俊克 自治医科大学さいたま医療センター眼科
白濱新多朗、松田順子、田中理恵、中原久恵、小前恵子 東京大学附属病院眼科
川島秀俊 自治医科大学附属病院眼科

研究要旨

【目的】ベーチェット病ぶどう膜炎（BU）のインフリキシマブ（IFX）治療後の活動性とフルオレセイン蛍光眼底造影（FA）漏出との関係を明らかにすること。【方法】IFX治療を導入したBU患者を、IFX開始後も眼発作のある症例（グループ1）と無い症例（グループ2）の2群に分けた。各患者のIFX療法導入前後のFA後期像における大血管、毛細血管、黄斑、神経乳頭での蛍光漏出の強さを既報のFAスコアを用いて評価した。各部位におけるFAスコアが眼発作再発の予測マーカーとなるかを評価するためにROC曲線を用いて検討した。【結果】IFX療法導入後には黄斑部以外の部位のFAスコアが優位に低下していた。視神経乳頭スコアおよび毛細血管スコアのROC曲線における曲線下領域はそれぞれ0.867（95%信頼区間[CI]:0.788-0.946）、0.788（95%CI:0.649-0.927）と高値であった。結論：IFX治療後の視神経乳頭と毛細血管におけるFA漏出はIFX治療開始後のぶどう膜炎の再発と強く関連していた。

A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎（BU）は急性再発性の眼発作を繰り返すことを特徴とするぶどう膜炎である。BU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⁾。眼発作の再発^{2,3)}、特に網脈絡膜炎型の再発⁴⁾と視力予後には相関がみられ、眼発作の抑制がBU治療において重要である。眼発作を抑制する目的でコルヒチン、シクロスポリンの継続投与が行われてきたが、眼発作が抑制できない症例も多数存在した⁵⁾。2007年から認可された抗TNF- α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ（infliximab、以下IFX）は、活動性の高い難治性ぶどう膜炎に対しても高い

眼発作抑制効果が示され^{6,7)}、現在広く用いられるようになっている。しかし、IFXを導入しても眼発作が遷延する症例も存在する⁸⁾。

フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）は眼底の状態を評価する目的でよく行われる検査であり、後部ぶどう膜炎においても眼底の炎症の程度を評価する目的で行われる。従ってFAにおける蛍光漏出はIFX導入後のぶどう膜炎再発を予測マーカーとなりうる可能性がある⁹⁾が、それを明確に検討した報告はない。本研究では、IFX導入前後のFA像での蛍光漏出を部位別に検討し、IFX導入前後の変化およびぶどう膜炎再発との関連性を検討した。

B. 研究方法

対象は2001年から2018年に東京大学附属病院眼科に通院したBU患者のうち、ぶどう膜炎のコントロールのためにIFXを導入し、導入

前後に FA を施行した患者である。本研究の組み入れ条件は、(1) IFX を導入前 1 年以内および導入開始後 0.5~2 年の間に FA を施行していること、(2)それぞれの FA 施行は最後の眼発作から 3 ヶ月以上経過しており、かつ最後の IFX 治療から 4~8 週目の時期に施行していること、である。除外基準は(1)高度の網脈絡膜萎縮、(2) BU 以外の網脈絡膜病変の存在、(3) 広範囲にわたる網膜光凝固の施行、(4)不鮮明な FA 像の症例、である。

FA の撮影は両眼 9 方向で少なくとも 2 周撮影を行った。FA 像の蛍光漏出の程度評価は、既報の蛍光漏出スコア (FA スコア) ¹⁰⁾の 9 項目のうち 4 項目 (視神経乳の過蛍光 (最大 3 点)、黄斑浮腫 (最大 4 点)、網膜大血管の染色および蛍光漏出 (最大 7 点)、および毛細血管からの蛍光漏出 (最大 10 点)) を用いて評価し、合計最大 24 点で表すこととした。

まず、IFX 療法導入前と導入後の FA 後期像における神経乳頭、黄斑浮腫、網膜大血管、毛細血管での蛍光漏出の強さ (FA スコア) の変化を比較した。次に、IFX 治療を導入した BU 患者を、IFX 開始後も眼発作のある症例 (グループ 1) と無い症例 (グループ 2) の 2 群に分けて IFX 導入後の FA スコアに違いがあるかを検討した。さらに、IFX 開始後の各部位の FA スコアが眼発作残存の予測マーカーとなりうるかを評価する目的で、ROC 曲線を用いて検討した。具体的には ROC 曲線における曲線下面積 (AUC) を計算し、ぶどう膜炎再燃の予測マーカーとして最適なカットオフ値 (Youden index) を決定した。さらにその最適なカットオフ値を用いた場合、各蛍光造影パラメーターのぶどう膜炎の再発の予測の正確性 (感度、特異度) を計算した。

(倫理面への配慮) 本研究は東京大学保属病院の研究倫理審査での承認を得て行っている (No: 2217-[5])。

C. 研究結果

29例55眼のBU患者が本研究に登録された。表 1 に IFX 治療開始前後の FA スコアの各パラメーターの変化を示す。黄斑部以外の部位では IFX 導入前と比べて導入後に有意な FA スコアの低下を認めた。

表 2 に対象患者の患者背景を示す。IFX 治療を導入した BU 患者を、IFX 開始後も眼発作のある症例 (グループ 1) と無い症例 (グループ 2) の 2 群間では男女比、IFX 導入時年齢、眼症発症~IFX 導入の期間、IFX 導入前の眼発作頻度に有意差はなかった。

次に IFX 導入後に眼発作の有る症例 (グループ 1) と無い症例 (グループ 2) における IFX 導入前後の FA スコアの相違を表 3 に示す。IFX 導入前においては 4 つの FA パラメーターのスコアのいずれにおいてもグループ 1 とグループ 2 の間で有意差はなかった。それに対し、IFX 導入後においては視神経乳頭と毛細血管の漏出スコアがグループ 2 ではグループ 1 と比べ有意に低値であった。つまり、視神経乳頭と毛細血管の漏出スコアは IFX 導入後の眼発作の残存と関連する可能性が推測された。

そこで IFX 開始後の各部位の FA スコアが眼発作残存の予測マーカーとなりうるかを評価する目的で、ROC 曲線を用いて検討した。全 FA スコア、神経乳頭の FA スコア、毛細血管の FA スコアの 3 つについて、IFX 導入後の眼発作残存の予測精度の ROC 曲線を図 1 に示す。各 ROC 曲線の曲線下面積 (Area under the curve: AUC) はそれぞれ 0.759 (95% 信頼区間) [CI]: 0.609-0.891)、0.867 (95% CI: 0.788-0.946)、および 0.788 (95% CI: 0.649-0.927) であった。最適なカットオフ値を Youden index を用いて計算したところ、それぞれ 1.7、0.3、5.0 点であった。これらのカットオフ値を使用して、合計 FA スコア、視神経乳頭スコア、

毛細血管スコアの3つのFAスコアの眼発作残存予測精度の感度と特異度を計算すると、それぞれ75.0%と74.4%、93.8%と87.5%、75.0%と84.6%になった。視神経乳頭のスコアが最も予測精度が高かった。

D 考察

今回、IFX導入後のFAスコアの変化と眼発作の関連性を検討した。FAスコアは視神経乳頭の過蛍光（最大3点）、黄斑浮腫（最大4点）、網膜大血管の染色および蛍光漏出（最大7点）、および毛細血管からの蛍光漏出（最大10点）の合計点とし、各部位のスコアに分けて検討した。

IFX導入後にはFAスコアの低下がみられたが、黄斑部のスコアに置いては有意な変化はなかった(表1)。またIFX導入後に眼発作の有る症例(グループ1)と無い症例(グループ2)に分けてIFX導入前後のFAスコアの相違を検討した。IFX導入前においては両グループ間で有意差はなかったが、IFX導入後においては視神経乳頭と毛細血管の漏出スコアがグループ2ではグループ1と比べ有意に低値であった。このことから、視神経乳頭と毛細血管の漏出スコアはIFX導入後の眼発作の残存と関連する可能性が考えられた。

そこでIFX開始後の各部位のFAスコアが眼発作残存の予測マーカーとなりうるかを評価する目的で、全FAスコア、神経乳頭のFAスコア、毛細血管のFAスコアの3つについて、IFX導入後の眼発作残存の予測精度のROC曲線を作成した。3つのスコアはいずれもIFX導入後の眼発作残存の予測マーカーとなりうるが、中でも視神経乳頭のスコアが最も予測精度が高かった。以上の結果から、視神経乳頭と毛細血管の蛍光漏出に注目することが眼発作残存を予想する上で有用であると考えられた。

Keinoらは、BUにIFXを導入した前後のFA

の蛍光漏出を解剖学的に周辺網膜、黄斑部、視神経乳頭に分けてそれぞれ0(漏出なし)~3点(高度の蛍光漏出)で評価した。その結果、IFX導入後には眼発作頻度は低下し、周辺網膜と全スコア合計においてIFX導入前に比べて導入後には有意なスコアの低下を認めたと報告している。このことからKeinoらは、FAの蛍光漏出はBUの活動性評価のマーカーとなりうることを述べている。しかし、IFX導入後の眼発作残存とFAでの蛍光漏出の関連について検討した報告はこれまでに無かった。今回の検討から、FA像を用いた評価がIFX中止の判断基準にもなりうる可能性があると考えられる。今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

IFX治療後の視神経乳頭と毛細血管におけるFA漏出はIFX治療開始後のぶどう膜炎の再発と強く関連していた。FA像を用いた評価がIFX中止の判断基準にもなりうる可能性があると考えられた。

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) Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, et al. Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks during the initial 10 years in patients with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 709-14.
- 3) Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, Kezuka T, Goto H, Sakai J, et al. Risk and prognostic factors of poor visual

- outcome in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1147-52.
- 4) Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 1995; 102: 317-21.
- 5) 藤野雄次郎. 内科領域と視覚障害 ベーチェット病. *カレントセラピー* 19:43-46; 2001.
- 6) Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 31(7):1362-8, 2004.
- 7) Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 130(5):592-8, 2012.
- 8) Yoshida A, Kaburaki T, Okinaga K, Takamoto M, Kawashima H, Fujino Y. Clinical background comparison of patients with and without ocular inflammatory attacks after initiation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol.* 56: 536-543, 2012.
- 9) Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behcet's disease on infliximab therapy. *British J Ophthalmol.* 95:1245-1250,2011.
- 10) Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M. Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 30:539-552, 2010.
- F. 研究発表
- 1) 国内
 口頭発表 15 件
 原著論文による発表 9 件
 それ以外（レビュー等）の発表 3 件
1. 論文発表
 原著論文
1. 蕪城 俊克. 眼科領域における PCR 検査の応用. *日本眼科学会雑誌* 123(7). 743-744, 2019.
2. 牧野 想, 蕪城 俊克, 田中 理恵, 中原 久恵, 高本 光子, 井上 達也, 相原 一. 中心性漿液性脈絡網膜症と鑑別を要した梅毒性ぶどう膜炎の 1 例. *臨床眼科* 73(6): 753-760, 2019.
3. 蕪城 俊克. マルチモーダルイメージング ぶどう膜炎. *Retina Medicine* 8(1): 14-19, 2019.
4. 寺田 裕紀子, 蕪城 俊克. メディカル眼科治療 ぶどう膜炎・眼内炎症・腫瘍性疾患 サルコイドーシス. *臨床眼科* 73(11): 251-255, 2019.
5. 反田 蓉子, 市川 浩平, 朝岡 聖子, 土至田 宏, 蕪城 俊克, 太田 俊彦. 小児に発症したネコ引っ掻き病によるぶどう膜炎が疑われた 1 例. *臨床眼科* 73(10): 1327-1333, 2019.

6. 蕪城 俊克. 中途失明の可能性のある疾患とその検査/治療 ぶどう膜炎. ぶどう膜炎の鑑別診断法を教えてください. あたらしい眼科 36: 70-74, 2019.
7. 曾我 拓嗣, 蕪城 俊克. 眼炎症外来の事件簿(Case16). 急激な近視化が主訴で受診した38歳女性. 臨床眼科 73(13): 1556-1560, 2019.
8. 張本 亮, 田中 理恵, 蕪城 俊克, 伊沢 英知, 中原 久恵, 川島 秀俊, 相原 一. サイトメガロウイルスによる Chronic Retinal Necrosis の3例. 臨床眼科 74(3): 309-315, 2020.
9. 蕪城 俊克. 眼内悪性リンパ腫の病態と治療. カレントセラピー 38(2): 159-163, 2020.
3. 蕪城 俊克. 第123回日本眼科学会総会 評議員会指名講演II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.
4. 日本ベーチェット病学会. 厚生労働省科学研究費補助金(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. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 診断と治療社, 東京
5. 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー. 竹内 大, 毛塚剛司, 南場研一, 蕪城俊克, 園田康平, 水木信久 編集. 2020. 三輪出版, 東京.

2. 学会発表

著書・総説

1. 後藤 浩, 南場 研一, 蕪城 俊克, 毛塚 剛司, 園田 康平, 高瀬 博, 大黒 伸行, 大野重昭, 水木 信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第2版, 2019年版). 日本眼科学会雑誌 123(6): 697-705, 2019.
2. 大野 重昭, 岡田 アナベルあやめ, 後藤 浩, 南場 研一, 北市 伸義, 有賀俊英, 石原 麻美, 臼井 嘉彦, 大黒伸行, 蕪城 俊克, 慶野 博, 杉田 直, 鈴木 潤, 園田 康平, 堤 雅幸, 中尾久美子, 堀江 幸弘, 水木 信久, 八代成子, 横井 克俊, 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会. ぶどう膜炎診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 123(6):635-696, 2019.
1. 上田晃史, 小野喬, 豊野 哲也, 吉田絢子, 蕪城俊克, 宮井尊史. Mooren 潰瘍治療後に CMV 感染による水疱性角膜症を発症した1例. 角膜カンファランス 2019. 京都. 2019.2.8
2. 五十嵐希望, 本庄恵, 蔵野信, 矢富裕, 五十嵐浩二, 蕪城俊克, 相原一. オータキシンとサイトメガロウイルス感染に関連した Posner Schlossmann 症候群. 第123回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.18.
3. 蕪城俊克. シンポジウム 5 眼腫瘍の薬理と治療のアップデート. 眼内リンパ腫におけるメトトレキサート治療. 第123回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.18.
4. Agata C, Tanaka R, Keiko K, Izawa H, Nakahara H, Kawashima H, Kaburaki T, Aihara M. The incidence of adverse events in non-infectious uveitis patients treated with TNF inhibitors. 第123回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.18.
5. 小野久子, 蕪城俊克, 田中理恵, 白濱新多朗, 曾我拓嗣, 相原一, 佐藤智人, 竹内大, 戸澤英人, 桂真理, 和田洋一郎, 川島秀俊.

- ぶどう膜炎疾患の硝子体液中サイトカイン濃度の比較. 第 123 回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.19.
6. 沖永貴美子、田中理恵、小前恵子、伊沢英知、中原久恵、白濱新多朗、曾我拓嗣、小野久子、吉田淳、川島秀俊、**蕪城俊克**. インフリキシマブ導入後 5 年以上経過観察を行ったベーチェット病ぶどう膜炎の治療成績. 第 123 回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.19.
 7. 平林豊、永原幸、小畑亮、**蕪城俊克**、木村至. 前立腺癌による Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation が疑われた 1 例. 第 123 回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.19.
 8. **蕪城俊克**. 日本眼科学会評議委員会指名講演「難治性眼疾患への挑戦」眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 第 123 回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.20.
 9. **蕪城俊克**. サブスペシャリティサンデー6 診断と治療のアップデート 続発緑内障. ぶどう膜炎続発緑内障. 第 123 回日本眼科学会総会. 東京. 2019.4.21.
 10. **蕪城俊克**. シンポジウム 22 難治性アレルギー疾患への挑戦 「難治性ぶどう膜炎に対する治療戦略. 第 68 回日本アレルギー学会. 東京, 2019.6.16
 11. Kazuki Taoki K, Karakawa A, Toyama K, Tanaka R, Masamoto Y, **Kaburaki T**, Aihara M, Kurokawa M. Clinical outcomes and effect of gene mutations of intraocular lymphoma. 第 81 回日本血液学会総会. 東京. 2019.10.11.
 12. 田中理恵、**蕪城俊克**、辻 英貴、吉田淳、田中麻理子、堂本裕加子、田岡和城. 前房蓄膿の検体を用いて眼内 B 細胞悪性リンパ腫と診断した 2 例. 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.24.
 13. Namba K, **Kaburaki T**, Okayasu M, Morita K, Tsuchiya T, Ogawa Y, Yoshinaga Y, Goto H. Adalimumab for non-infectious uveitis: PMS of on 107 cases (interim report). 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.24.
 14. 張本亮、田中理恵、**蕪城俊克**、伊沢英知、中原久恵、川島秀俊、相原一. サイトメガロウイルスによる Chronic Retinal Necrosis の 4 例. 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.25.
 15. 関 沙織、田中理恵、**蕪城俊克**、小前恵子、中原久恵、伊沢英知、白濱新多朗、曾我拓嗣、高本光子、相原 一. 炎症性腸疾患のぶどう膜炎. 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.25.
 16. 島崎晴菜、佐藤智人、山本 彌、田中敦、杉田 直、**蕪城俊克**、竹内 大. 前房水の網羅的 PCR 検査におけるウイルス性網脈絡膜炎の原因ウイルス検出の有用性. 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.25.
 17. **蕪城俊克**. 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 眼圧変動の激しい片眼性の虹彩炎. 第 73 回日本臨床眼科学会. 京都. 2019.10.26.
- 2) 海外
- | | |
|------------------|------|
| 口頭発表 | 17 件 |
| 原著論文による発表 | 19 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 0 件 |
1. 論文発表
原著論文
1. Takeuchi M, 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)*. 2019 Mar;98(9):e14668.
2. Asano S, Tanaka R, Kawashima H, **Kaburaki T**. Relentless Placoid Chorioretinitis: A Case Series of Successful Tapering of Systemic Immunosuppressants Achieved with Adalimumab. *Case Rep Ophthalmol* 2019;10:145-152
 3. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, **Kaburaki T**, Acharya NR, Rao NA; 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*. 2019;103(10):1418-1422.
 4. Tanaka R, **Kaburaki T**, Nakahara H, Komae K. Ocular inflammation associated with relapsing polychondritis in Japanese patients: a review of 11 patients. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(11):2649-2659.
 5. Shirahama S, **Kaburaki T**, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Association between subfoveal choroidal thickness and leakage site on fluorescein angiography in Behçet's uveitis. *Sci Rep*. 2019 Jun 13;9(1):8612.
 6. Shirahama S, **Kaburaki T**, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Aug. (in press)
 7. Takayama K, **Kaburaki T**, Takeuchi M. Development of Acute Retinal Necrosis in a Patient with Ocular Sarcoidosis: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27(7):1067-1070
 8. **Kaburaki T**, Nakahara H, Tanaka R, Okinaga K, Kawashima H, Hamasaki Y, Rungrotmongkol T, Hannongbua S, Noguchi H, Aihara M, Takeuchi F. Lymphocyte proliferation induced by high-affinity peptides for HLA-B*51:01 in Behçet's uveitis. *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222384.
 9. 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. doi: 10.1038/s41433-018-0223-z.
 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*. 2019;27(1):40-50. doi: 10.1080/09273948.2018.1491605.
 11. Tanaka R, **Kaburaki T**, Yoshida A, Takamoto M, Miyaji T, Yamaguchi T. Fluorescein Angiography Scoring System Using Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography Versus Standard Fluorescein Angiography in Patients with Sarcoid Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Mar 12:1-5.
 12. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than

- 18 Years. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Mar 12;1-7.
13. Fukunaga H, **Kaburaki T**, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):2783.
 14. **Kaburaki T**, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):150-159.
 15. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kuwata S, Nishi A, **Kaburaki T**, Tanaka R, Takeuchi F. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-255.
 16. Shirahama S, **Kaburaki T**, Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):639-645.
 17. Igarashi N, Honjo M, Yamagishi R, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, **Kaburaki T**, Aihara M. Involvement of autotaxin in the pathophysiology of elevated intraocular pressure in Posner-Schlossman syndrome. *Sci Rep.* 2020 Apr 14;10(1):6265. doi: 10.1038/s41598-020-63284-1.
 18. 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.* 2020;28(2):262-269.
- 著書・総説
1. なし
 2. 学会発表
 1. **Kaburaki T**, Ono H, Tanaka R, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Katsura M, Youichiro W, Shirahama S, Soga H, Kawashima H, Aihara M. Comparison of cytokine concentrations in vitreous fluids among uveitis diseases. ARVO2019 annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.4.28.
 2. 11. Yamamoto W, Sato T, Tanaka A, Sugita S, **Kaburaki T**, Takeuchi M. Utility of broad-range real-time PCR using preoperatively collected aqueous humor for diagnosing viral endophthalmitis. ARVO2019 annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.4.29.
 3. Agata C, Tanaka R, Keiko K, Izawa H, Nakahara H, Kawashima H, **Kaburaki T**, Aihara M. The incidence of adverse events in non-infectious uveitis patients treated with TNF inhibitors. ARVO2019 annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.4.29.
 4. Yamamoto M, Ogawa A, Santo D, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Oshima S, Azuma K, Honjo M, **Kaburaki T**, Aihara M, Kato S. Racial difference in RPE and choroid assessed by polarization-sensitive OCT. ARVO2019

- annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.4.30.
5. Minami T, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Oshima S, Yamamoto M, Santo2 D, Obata R, Honjo M, **Kaburaki T**, Aihara M, Kato S. Conventional OCT artifacts in the human sclera revealed by polarization-sensitive OCT. ARVO2019 annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.4.30.
 6. Suzuki T, **Kaburaki T**, Tanaka R, Nakahara H, Shiarahama S, Komae K, Tanaka J, Izawa H, Takamoto N, Karakawa A, Aihara M. Frequency of Uveitis in the Central Tokyo Area (2016-2018). ARVO2019 annual meeting. Vancouver, Canada. 2019.5.2.
 7. **Kaburaki T**. “Complicated Glaucoma” Diagnosis and management for uveitic glaucoma. 108th Chinese Medical Association, Taipei, Taiwan. 2019.6.22
 8. **Kaburaki T**. Global perspective / EULAR recommended treatment of Behcet's Disease and ocular Behcet's Disease. Global Ocular Inflammation Workshops 2019 Sapporo, Japan. 2019.6.29.
 9. Okinaga K, Tanaka R, Komae K, Izawa H, Nakahara H, Shirahama S, Soga H, Ono H, Yoshida A, Kawashima H, **Kaburaki T**. Outcome of long-term infliximab treatment for Behcet's uveitis over 5 years. Global Ocular Inflammation Workshops 2019 Sapporo, Japan. 2019.6.29.
 10. **Kaburaki T**. Biologics for ocular inflammatory diseases treatment in Japan. 1st Chinese-Japanese-Indian-Korean uveitis meeting Zhengzhou, China. 2019.8.24.
 11. **Kaburaki T**. Diagnosis and Treatment for Uveitis due to sarcoidosis. WASOG International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases 2019. 2019.10.11.
- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1. IFX治療開始前後のFAスコアの各パラメーターの変化

FA パラメーター	IFX 導入前	IFX 導入後	P 値
視神経乳頭	1.19 ± 0.75	0.75 ± 0.88	0.0021*
黄斑部	1.07 ± 0.95	0.96 ± 0.85	0.3704
大血管の染色/漏出	3.31 ± 2.16	1.87 ± 1.62	0.0034*
毛細血管の漏出	5.12 ± 3.09	3.25 ± 3.03	0.0003*
合計	10.7 ± 5.67	6.82 ± 5.21	<0.0001*

* Wilcoxon's signed rank test

表 2. IFX 導入後に眼発作のあった症例（グループ 1）となかった症例（グループ 2）の臨床像の比較

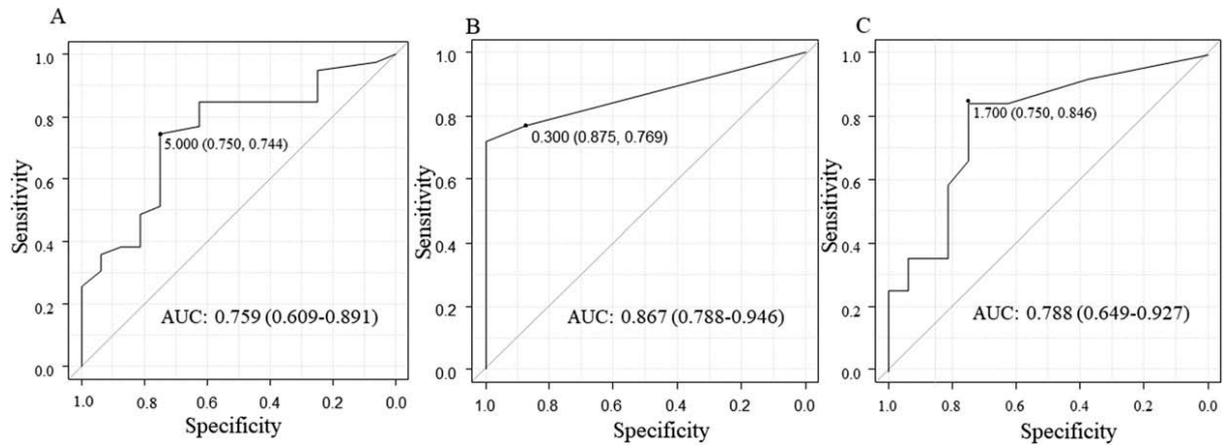
	グループ 1	グループ 2	P 値
患者数, 患眼	21, 39	8, 16	-
性別 (男, 女)	15, 6	6, 2	0.8475
IFX 導入時年齢	42.9 ± 11.1	33.3 ± 13.6	0.1353
眼症発症～IFX 導入の期間 (ヶ月)	110 ± 91.7	75.4 ± 54.8	0.4807
IFX 導入後観察期間 (ヶ月)	91.6 ± 34.8	94.1 ± 26.2	0.8018
IFX 導入前の眼発作頻度 (回/年)	2.51 ± 2.05	2.09 ± 1.73	0.6964
IFX 導入後の眼発作頻度 (回/年)	0.714 ± 0.397	0	<0.0001*

* p<0.05, Mann-Whitney U test

表3. IFX導入後に眼発作の有る症例と無い症例におけるIFX導入前後のFAスコアの相違

FA パラメーター	IFX 導入前			IFX 導入後		
	グループ 1	グループ 2	P 値	グループ 1	グループ 2	P 値
視神経乳頭	1.21	± 1.15	0.842	1.03	± 0.0417	<0.0001*
	0.77	0.72		0.894	0.114	
黄斑部	1.12	± 0.96	0.432	1.04	± 0.75	0.394
	0.94	1.00		0.918	0.65	
大血管の染色/漏出	3.32	± 3.29	0.989	1.96	± 1.67	0.569
	2.15	2.25		1.62	1.66	
毛細血管の漏出	5.30	± 4.67	0.374	4.06	± 1.27	0.0005*
	3.05	3.26		3.05	1.93	
合計	11.0	± 10.1	0.554	8.09	± 3.73	0.0032*
	5.69	5.76		5.32	3.42	

図1. 総 FA スコア (A)、視神経乳頭の FA スコア (B)、毛細血管の FA スコア (C) による眼発作残存予測精度に関する ROC 曲線.



AUC, Area under the curve(曲線下面積); CI, 信頼区間; Sensitivity, 感度; Specificity, 特異度

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

ベーチェット病に対するアプレミラスト第Ⅲ相国際共同治験の日本サブグループ解析

研究分担者	所属
岳野光洋	日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科
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

研究要旨

経口PDE4阻害剤Apremilast(APR)は、無作為化二重盲検プラセボ対照の国際共同第Ⅲ相試験で、1つ以上の治療薬による前治療歴があり口腔潰瘍を伴うベーチェット病（B病）被験者に有効性を示した。本試験の日本人解析結果を報告する。

方法：B病被験者207名をAPR 30 mg 1日2回投与群と偽薬群に1：1に無作為化割付し、12週間投与後、52週間の実薬投与を継続した。主要評価項目は12週目までの口腔潰瘍数のarea under the curve (AUC)、副次評価項目は、痛みを含む口腔潰瘍の評価、疾患活動性（B病活動性尺度 [BSAS]、最新のB病活動性スコア [BDCAI]）、12週時点のQoL等であった。

結果：日本人被験者は39名だった（APR群19名、P群20名）。口腔潰瘍数のAUCは、APR群が偽薬群に比べて有意に低かった（ $p=0.0168$ ）。BSAS（ $p=0.0316$ ）、口腔潰瘍消失までの時間（ $p=0.0081$ ）、口腔潰瘍完全寛解の達成割合（ $p=0.0426$ ）、12週時点で口腔潰瘍完全寛解の維持（ $p=0.0006$ ）は、APR群で有意に改善された。口腔潰瘍の痛み、BDCAI、12週時点のQoLについては両群に統計学的有意差を認めなかった。有害事象の発現割合はAPR群73.7%、P群75.0%であった。APR投与に伴う重篤な有害事象が1例（偏頭痛）に認められた。有害事象による治療中止はなかった。

結論：APRは、12週間を通じてB病日本人被験者の口腔潰瘍数及び疾患活動性を改善し、口腔潰瘍の痛み及びQoLに対する良好な効果を示した。APRの安全性プロファイルは既知と同様であった。

A. 研究目的

ベーチェット病（B病）の多様な臨床症状の中で再発性口腔内アフタ性潰瘍はほぼ必発で、International Study Group for Behcet's disease 診断基準（ISG 基準）では必須項目とされるなど、B病の基本症状である。有痛性の口腔内アフタは食事や会話など、患者のADLに大きな影響を与える。にも拘わらず、

臓器病変に比べると、医療者側からは軽視されがちである。現行治療の基本は対象療法であるが、十分とは言えず、きわめてADLに重大な影響を与えることも報告されている。

B病に対する Apremilast (APR)の第Ⅱ相試験での成功を受けて、2014年から2017年にかけて、口腔内アフタ性潰瘍の改善度を主要評価項目として、B病に対するAPRの第Ⅲ相ラ

ンダム化二重盲検比較国際共同試験が行われた。その中で日本人サブグループを解析した。

B. 研究方法

対象：ISG B病基準を満たす患者で、かつ、以下の基準を満たす

- ・12 ヶ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症
- ・ランダム化時に 2 個以上の口腔内潰瘍
- ・12 ヶ月間、主要臓器の活動性病変が認められない
- ・登録時、生物学的製剤を使用していない、または、口腔潰瘍に対して使用歴がない。

試験デザイン：スクリーニング後、12 週間、実薬と偽薬に 1:1 で割付られ、以後、全例実薬として 52 週間投与が継続された。

評価項目：主要評価項目は縦軸を口腔内潰瘍数、横軸を時間軸とした 12 週間までの ACUwk0-12 であり、この間、口腔内局所ステロイド、コルヒチン、免疫抑制薬の併用は禁じられた。副次評価項目として口腔潰瘍の疼痛 VAS、Behçet's syndrome activity score (BSAS)、Behçet's disease current activity form (BDCAF)、Behçet's disease Quality of life (BDQoL)などを調査した。

(倫理面への配慮)

各施設のIRBの承認を得て、施行した。

C. 研究結果

1. 組み入れ患者

グローバルで 207例、日本では39例が組み入れられ、APR 19例、偽薬20例に振り分けられた。

2. 主要評価項目

12週目までの口腔潰瘍数のAUCはAPR群でプラセボ群より有意に低いことが示された (115.9±40.4 vs. 253.3±38.5)。これは、全試験集団の結果と一致している (129.5±15.9 vs. 222.1±15.9、 $P<0.0001$)。

3. 口腔内潰瘍に關数する副次項目

APR群はプラセボ群に比して、口腔内潰瘍消失までの期間が有意に短く ($p=0.0081$)、12 週目の口腔内潰瘍寛解率が有意に高かった (57.9% vs. 25.0%、 $p=0.0426$)。また、12週時点において、6週間以上寛解状態が維持された症例はAPR群で47.4%あるのに対し、偽薬群では皆無であった。

3. 全般疾患活動性

BSASは有意に改善し、BDCAF、BDQoLも改善傾向を示した。

4. 口腔内潰瘍以外の臓器病変

APR群において陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎に改善傾向が見られたが、有意ではなかった。また、グローバルの試験中、2例の眼病変出現がみられたが、いずれも偽薬群であり、実薬群には重要臓器病変の出現はなかった。

5. 安全性

有害事象の発現割合はAPR群73.7%、P群75.0%であったが、APR群においては消化器症状が主体であり、特に下痢は47.9%に上ったが、いずれも一過性で、対応可能であり、既知の安全性プロファイルと異なるところはなかった。なお、重篤有害事象として偏頭痛のため1例が中止に至ったが、治験前よりの並存症であった。

D 考察

主要評価項目を達成し、B病の再発性アフタ性口腔潰瘍に対するAPRの有効性が証明された。また、口腔病変以外の病変に対する効果は、グローバルの成績を示しても証明されなかったが、BSAS、BDCAF、BDQoLに関しても改善あるいはその傾向が示された。

最近、英国よりB病を発症していない再発性口腔内アフタ症のGWASによる実感受性遺伝子の成績が報告された。興味深いことにそのほとんどが免疫機能関連分子に関わる遺伝子で、HLA以外はB病の疾患感受性遺伝子と

多くが重複している。したがって、口腔内病変は B 病の基本症状であるだけでなく、基本病態を反映したものである可能性が示唆される。今回の治験では APR の有効性は口腔内病変のみしか示されなかったが、今後、実臨床での使用経験が蓄積されるにつれ、他の病変への効果についても明らかになるものと期待される。

E. 結論

B 病患者に対する APR の再発性口腔内アフタ症に対する有効性は日本人患者においても証明された。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 14 件
原著論文による発表 0 件
それ以外 (レビュー等) の発表 12 件

1. 論文発表

著書・総説

1. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2019-2020 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2019
2. 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 自己炎症性疾患—病態解明から診療体制の確立まで (別冊) (西小森隆太編)、医歯薬出版、p89-94, 2020
3. 岳野光洋. 血管病変 (血管ベーチェット病). 第 3 章ベーチェット病の臨床. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p313-316, 2019
4. 岳野光洋、他. 血管病変 (血管ベーチェット病). 第 4 章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、東京、p422-435, 2019
5. 水木信久、岳野光洋、他. 治療総論 CQ. 第 4 章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベ

ーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p449-463, 2019

6. 岳野光洋. ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICB, PEDBD など) との比較. 第 5 章参考資料・情報「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p502-503, 2019
 7. 岳野光洋. Behçet 病 今日疾患辞典、エイド出版、東京、2020 :<https://www.cds.ai>
 8. 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):558-65, 2019
 9. 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
 10. 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):582-8, 2019
 11. 岳野光洋. 【知らなきゃ手古摺る乾癬治療! アプレミラスト 200%活用術!】 (Part1) アプレミラストの基礎を学ぶ! (総説 3) Behçet 病に対するアプレミラスト治療(解説/特集). Visual Dermatology 10(10):998-999, 2019
 12. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集 (Clinical Science) 免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61, 2020
2. 学会発表
1. 岳野光洋. ベーチェット病治療戦略における口腔内病変の位置づけ(ランチョンセミナー). 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019 年 11 月 23 日
 2. 岳野光洋. ベーチェット病に対する Apremilast 治療 (ランチョンセミナー). 第 29 回 日本リウマチ学会北海道東北支部

- 学術集会、青森、2019年11月4日
3. 岳野光洋.MHC-I-opathy としての乾癬と関節炎の治療 (イブニングセミナー).第 58 回 九州リウマチ学会、長崎、2019 年 9 月 7 日
 4. 岳野光洋. Meet the Expert ベーチェット病 第63回 日本リウマチ学会、京都、2019年4月
 5. 岳野光洋.ベーチェット病の病態(イブニングセミナー) 第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019 年 4 月
 6. 岳野光洋.ベーチェット病の診療ガイドライン. (シンポジウム 14 リウマチ性疾患のガイドライン).第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019 年 4 月
 7. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、吉見竜介、桑名正隆: ベーチェット病患者における妊娠時治療薬管理の実際. 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
 8. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、McCue S、Chen M、Paris M、岳野光洋: ベーチェット病を対象とした国際共同第 III 相試験におけるアプレミラスト長期投与の有効性(64 週データ、日本人サブグループ解析結果) 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
 9. 岳野光洋、黒沢美智子、副島裕太郎、桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査表 2218 症例の解析から. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-3. ベーチェット病)
 10. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、飯塚友紀、上原武晃、吉見竜介、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、五十嵐俊久、長岡章平、石ヶ坪良明、中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類: 腸管型は異なる亜群を形成する. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-4. ベーチェット病)
 11. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、Paris M、岳野光洋: 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対する Apremilast の有効性: 無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験の日本人サブグループ解析結果(28 週データ). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-6. ベーチェット病)
 12. 岳野光洋、廣畑俊成、菊池弘敏、桑名正隆、斎藤和義、田中良哉、永渕裕子、沢田哲治、東野俊洋、桐野洋平、吉見竜介、土橋浩章、山口賢一、金子佳代子、伊藤秀一、竹内正樹、石ヶ坪良明、水木信久: ベーチェット病診療ガイドライン. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (シンポジウム 14-2.)
 13. 東野俊洋、廣畑俊成、菊池弘敏、沢田哲治、岳野光洋、永渕裕子、桐野洋平、宮川一平、田中良哉、山岡邦宏: 関節症状を有するベーチェット病患者の臨床特徴. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17.
 14. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、桑名正隆: 自験例を踏まえたベーチェット病における妊娠の管理・治療指針. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4.
- 2) 海外
- | | |
|------------------|------|
| 口頭発表 | 12 件 |
| 原著論文による発表 | 6 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 1 件 |
- 1.論文発表
原著論文

1. Suwa A, Horita N, Takeno M, et al. 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 Mar;29(2):357-362
2. Suzuki T, Horita N, Takeno M, et al. Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(4):640-646
3. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers of Behçet's Syndrome, *New Engl J Med* 2019,14;381(20):1918-1928.
4. Isobe M, Amano K, Takeno M, et al ; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):299-359.
5. Mizuki Y, Horita N, Takeno M, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7
6. Kato H, Takeuchi M, Takeno M, et al. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019 Dec18:1-16.
- Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Chen M, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome Over 64 Weeks: Long-term Results From the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Mizuki N, Yoshimi R, Nakajima H. Identification of a distinct intestinal Behçet's disease Cluster in Japan: a nationwide retrospective observational study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for up to 64 Weeks in Patients with Behçet's Syndrome: Results from a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
4. Watanabe S, Gono T, Fukue R, Kobayashi S, Shirai Y, Takeno M, Kuwana M. Treatment with Biologic DMARDs Does Not Increase Risk of Severe Pulmonary Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Pre-existing Lung Disease. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11

著書・総説

1. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):219-224.

2.学会発表

1. Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S,

5. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With

- Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Trial FCDC 2019, Oct 17-20, 2019
6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Study. EADV 2019, Oct 9-13, Madrid, Spain
 7. 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 QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated with Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). CDA 2019 – June 27–30, Calgary, Alberta, Canada
 8. 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 QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). WCD 2019 – 10–15 June, Milan, Italy
 9. 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 Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF) 2019 AANP National Conference, June 18–23, Indianapolis, IN
 10. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 64 weeks: Results from a Phase III study. EULAR 2019 annual meeting, June 12-15, Madrid, Spain
 11. 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 QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The 19th International Vasculitis and ANCA Workshop (Vasculitis 2019), Philadelphia, April 7-10
 12. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Quality of Life in Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). AAD 2019, March 1-5 Washington DC
- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
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とレジストリ研究の基盤形成

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、診断と治療のアルゴリズムの最終確認を行った。ベーチェット病レジストリ研究のための調査票の改定と神経病変の core-branch 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とレジストリ研究の基盤形成

B. 研究方法

昨年度までに決定した神経ベーチェット病の CQ と推奨文、診断と治療のアルゴリズムを外部評価に従い改訂を行った。レジストリ研究のための調査票の改定と神経病変の core-branch を作成した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関してはまた患者の個人情報はいくも扱わないので倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

神経ベーチェット病についての 11 の CQ と推奨文、およびそれを組み込んだアルゴリズムの最終版が決定した。またベーチェット病レジストリ研究のための調査票の改定と神経病変の core-branch を作成した。

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。また、レジストリ研究のために作成した調査票は、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患者のレジストリ研究に有用と考えられる。

る。

E. 結論

神経ベーチェット病の診療のガイドラインの最終版が完成した。またレジストリ研究のための調査票が完成した

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表（含むポスター） 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：血管炎症候群と神経障害 全身性血管炎と神経障害 脳神経内科 91(3)：281-286, 2019
2. 廣畑俊成：Behcet 病 内科学書改訂第9 班、南学正臣編、中山書店、東京、 pp. 279-283, 2019

2. 学会発表

1. Hirohata S, Kikuchi H : Pe-014-1 Histopathological characteristics of brain tissues in chronic progressive neuro-Behçet's disease. 第 60 回日本神経学会総会（大阪）. 2019. 5. 22 臨床神経学 59:S382, 2019

2) 海外

口頭発表(含むポスター) 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

原著論文
なし

著書・総説

なし

2.学会発表

1. Kikuchi H, Tomizuka T, Asako K, Kono H, Hirohata S: The long term outcome of patients with arthritis of Behcet's disease. 84th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Atlanta, November 11, 2019,

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性進行型神経ベーチェット病における MHC classII の検討

菊地 弘敏¹⁾、廣畑 俊成^{1,2)}

1) 帝京大学医学部内科学講座

2) 信原病院

研究要旨

慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）では HLA-B 51 陽性率が 80%以上であり、MHC class I が CPNB の病態形成に関与していると考えられる。一方、これまで MHC class II に関する報告はない。今回我々は、CPNB における MHC class II の関与を検討した。厚労省 BD 診断基準を見たす急性型神経 BD（ANB）12 人、CPNB 15 人、および HLA-B51 陽性で神経症状の既往がない BD 患者（non-NB）14 人をコントロール群として、計 42 人の日本人 BD 患者を対象として *HLA-DR* の遺伝子型を末梢血 PCR 法により測定した。HLA-B51 陽性率は ANB で 41.7%、CPNB で 86.7%、non-NB で 100%。*HLA-DRB1*0901* は ANB で 16.7%、CPNB で 66.7%、non-NB で 14.3%であった。CPNB と ANB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の相対危険度（RR）は 2.50（ $p=0.0185$ ）。CPNB と non-NB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の RR は 2.83（ $p=0.0078$ ）であった。これらの結果より *HLA-DRB1*0901* は CPNB で有意に多く、HLA-B51 と *HLA-DRB1*0901* が CPNB の病態形成に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）では HLA-B 51 が疾患感受性遺伝子として知られているが、慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）では 80%以上で陽性である。このことから MHC class I は CPNB の病態形成に関与していると考えられるが、これまで MHC class II に関する報告はない。今回我々は、CPNB における MHC class II の関与を検討した。

B. 研究方法

厚労省 BD 診断基準を満たす BD 患者で、急性型神経 BD（ANB）12 人、CPNB 15 人、および HLA-B51 陽性で神経症状の既往がない BD 患者

（non-NB）14 人をコントロール群とし、計 42 人の日本人 BD 患者を対象とした。ANB と CPNB の診断は厚労省 BD 研究班の「神経ベーチェット病の診療のガイドライン」により行った。*HLA-DR* の遺伝子型を末梢血の PCR 法により測定した。

C. 研究結果

HLA-B51 陽性率は ANB で 41.7%（5/12）、CPNB で 86.7%（13/15）、non-NB で 100%（14/14）。（Table 2）。

*HLA-DRB1*0901* は ANB で 16.7%、CPNB で 66.7%、non-NB で 14.3%であった（Table 3）。CPNB と ANB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の相対危険度（RR）は

2.50 ($p=0.0185$)、Odds 比は 10.0 (95%信頼区間 (CI) : 1.557-64.23)。

CPNB と non-NB の比較では *HLA-DRB1*0901* の存在による CPNB の RR は 2.83 ($p=0.0078$)、Odds 比は 12.0 (95% CI: 1.901-75.75) であった。

D 考察

CPNB では *HLA-DRB1*0901* の関与が明らかになったことから、ある種の外来抗原が HLA class II を介して ヘルパー T 細胞を活性化し、髄液中の IL-6 産生に関与している可能性が考えられる。MHC class II も病態に強く関与している可能性があり、未知の自己抗体が CPNB に存在する可能性も考えられる。

E. 結論

これらの結果より *HLA-DRB1*0901* は CPNB と有意に関連し、HLA-B51 と *HLA-DRB1*0901* が CPNB の病態形成、おそらくは髄液 IL-6 産生機序にも関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	5 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

1.

著書・総説

1. 日本ベーチェット病学会. 厚生労働省科学研究費補助金(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. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 診断と治療社、東京

2. 学会発表

1. **菊地弘敏**、板宮孝紘、浅子来美、河野肇、廣畑俊成. 慢性進行型神経ベーチェット病における MHC class II の検討 第 3 回日本ベーチェット病学会 2019 年 12 月
2. **菊地弘敏**. ベーチェット病の最新的话题を紐解く～ベーチェット病特殊病型の診断と治療～ 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
3. 板宮孝紘, 富崇史, 浅子 来美, 津久井大輔, 木村佳貴, **菊地弘敏**, 小口洋子, 本 善一郎, 竹内明輝, 河野肇. ベーチェット病に 8 Trisomy を有する MDS を合併する症例の臨床的特徴における文献的検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
4. 東野俊洋, 廣畑俊成, **菊地弘敏**, 沢田哲治, 岳野光洋, 永渕裕子, 桐野洋平, 宮川一平, 田中良哉, 山岡邦宏. 関節症状を有するベーチェット病患者の臨床特徴. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
5. 岳野光洋, 廣畑俊成, **菊地弘敏**, 桑名正隆, 齋藤和義, 田中良哉, 永渕裕子, 沢田哲治, 東野俊洋, 桐野洋平, 吉見竜介, 土橋浩章, 山口賢一, 金子佳代子, 伊藤秀一, 竹内正樹, 石ヶ坪良明, 水木信久. リウマチ性疾患のガイドライン ベーチェット病診療ガイドライン 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	4 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. Tsutsui H, **Kikuchi H**, Oguchi H, Nomura K, Ohkubo T. Identification of physical and psychosocial problems based on symptoms in patients with Behçet's disease. *Rheumatology international* 40(1) 81-89 2020
2. Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Ota Y. Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Journal of infection and chemotherapy* 25(5) 351-354 2019
3. **Kikuchi H**, Asako K, Kono H, Asahara M, Tanaka T, Kamoshida Go, Ueda T, Nagakawa S, Ubagai T, Kazumi Y, Ono Y. *Mycobacterium heckeshornense*-induced deep abscess in the gluteus maximus: a case report and review of the literature. *The Japanese Journal of Antibiotics* 72(1) 89-95 2019
4. Honma F, Fujigaki Y, Nemoto Y, **Kikuchi H**, Nagura M, Arai S, Ishizawa K, Yamazaki O, Tamura Y, Kondo F, Ohashi R, Uchida S, Shibata S. A Case of Rheumatoid Arthritis Presenting with Renal Thrombotic Microangiopathy Probably due to a Combination of Chronic Tacrolimus Arteriopathy and Severe Hypertension. *Case reports in nephrology* 2019 3923190

著書・総説

- 1....なし

2.学会発表

1. **Kikuchi H**, Hirohata S. Strong association of HLA-DRB1*0901 with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behçet's disease.
 2. **Kikuchi H**, Tomizuka T, Asako K, Kono H, Hirohata S. The Long-term Outcome of patients with arthritis of Behçet's disease. 2019 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting Atlanta USA November 8-13, 2019
- G. 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

ベーチェット病に伴う関節炎のレジストリ構築に向けて

研究分担者 氏名 田中良哉 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
研究協力者 氏名 宮川一平 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
研究協力者 氏名 吉成絃子 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教

研究要旨 ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候であるが、臨床的な特徴や治療などについては確立した知見は得られていない。よって、全国規模のベーチェット病のレジストリを構築した上で、ベーチェット病に関する臨床的諸問題を検討する必要がある。そこで、平成31年度(令和元年度)より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。今年度は、1) ベーチェット病に伴う関節炎に対する7つのクリニカルクエッションについてガイドラインを完成させた。2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成した。3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計23施設を登録した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者の40.3%に関節炎を併発することが判明した。4) 当科における91症例の関節炎併発ベーチェット病を調査し、女性が7割、診断時年齢は38歳、HLA-B51陽性は42%、大関節罹患が多く、メトレキサート、TNF阻害薬などの治療が有効であった。今後は、レジストリによる横断的かつ проспекティブな観察研究を進展させ、難病プラットフォームへ参加する。

A. 研究目的

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候である。しかし、その頻度、臨床的な特徴、検査成績、画像所見、鑑別診断、治療など、これまで確立した知見は得られていない。したがって、全国規模のベーチェット病のレジストリを構築した上で、ベーチェット病に関する臨床的諸問題を検討する必要がある。そこで、平成31年度(令和元年度)より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。本年度は、1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインを完成させること、2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成すること、3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全

国研究者リストを作成すること、4) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン、難病プラットフォームのためのレジストリの作成、全国研究者リストを作成については、分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した。当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態については、当科の91症例の患者背景や治療実態をレトロスペクティブに調査した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫

理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報や所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン作成

関節炎の概説を最終校閲すると共に、下記の 7 つの臨床的クエッションに対してガイドラインを完成した。CQ1: ベーチェット病の関節病変の臨床的特徴は何か？, CQ2: ベーチェット病の関節炎の鑑別に有用な検査は何か？, CQ3: ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か？, CQ4: ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か？, CQ5: ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？, CQ6: ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは有効か？, CQ7: ベーチェット病の関節炎に TNF 阻害剤は有効か？

2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリ項目を作成

共通項目と共に、関節炎の臓器別評価として、医師による全般活動性評価、関節炎・関節痛、仙腸関節炎・脊椎炎、腱付着部炎、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、MMP-3、腫脹関節痛、圧痛関節数などを加えた。

3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストを作成

全国から、本分科会に所属する 8 施設、分科会以外の 15 施設、合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。なお、本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。

4) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態

①当科の関節炎合併ベーチェット病 91 例の患者背景、関節炎や治療実態について研究を行った。女性は 71.4%、平均ベーチェット病発症年齢 35 歳、関節炎評価時年齢 38 歳。不全型は 83.5%、特殊型は 49.5%(腸管 37.3%、神経 12.1%、血管 5.5%)。②HLA-B51 は 41.7%、HLA-A26 は 9.6%、RF は 15.9%、ACPA は 1.8%で陽性、4.4%が関節リウマチ合併と診断された。③罹患関節は 64 関節中、圧痛関節 4.4 か所、腫脹関節 1.9 か所で、部位は膝 44%、足 30.6%、手 28%、肘 24%、肩 22.4%、手指 MP 16%、手指 PIP 14%、足趾 4%、手指 DIP 2%(重複含む)。④腱付着部炎は無く、関節リウマチ合併と診断された 4 例中 3 例のみ画像評価で骨糜爛、1 例で手指 DIP 関節骨硬化像がみられた。⑤治療はコルヒチン 82.4%、NSAIDs 39.6%、メトトレキサート 53.8%、副腎皮質ステロイド 25.3%(平均用量 10mg/日)、TNF 阻害剤は IFX 25.3%、ADA 11%に導入されていた。治療導入 1 年後の経過が追えた 31 例は、圧痛関節数 3.7→1.1 か所、腫脹関節数 2.2→0.2 か所と改善し、薬剤間の有意差は無いが TNF 阻害剤導入例で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。

ベーチェット病の関節炎は関節リウマチと異なり大関節炎が多く、非破壊性で、治療は副腎皮質ステロイドよりコルヒチン・メトトレキサート・TNF 阻害剤が使用される実態が明らかとなった。

D 考察

ベーチェット病は失明や腸管穿孔などの多彩かつ重篤な症状を呈し、約 20,000 人が指定難病の受給者である。今回の調査でも関節炎の併発は 40%に認められ、女性が 7 割を占め、関節リウマチと異なり大関節で比較的多く、治療が比較的有効であることなどがわかってきた。ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎において、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究は世界的にも報告は

なく、新規かつ独創的である。本研究を通じて、ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎における 1) 診断基準の改訂、2) 予後予測因子の開発、3) バイオマーカーの開発、4) 疾患活動性指標と治療目標の開発、5) ゲノム解析による病態解明、6) 治験開発への応用、7) 難病プラットフォームへの参加が期待できる。

E. 結論

1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインについて、概論、および、7つの臨床クエッションに対して完成させた。2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成した。3) ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。4) 当科における91症例の関節炎併発ベーチェット病を調査し、女性が 7 割、診断時年齢は 38 歳、HLA-B51 陽性は 42%、大関節罹患が多く、治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 阻害薬が有効であった。今後は、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究を進展させ、難病プラットフォームへ参加する。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	70 件
原著論文による発表	1 件
それ以外(レビュー等)の発表	12 件

1. 論文発表

原著論文
なし

著書・総説

- 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
- 上野正庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮崎佑介、河邊明男、田中良哉. 上大静脈症候群を呈した血管ベーチェット病の1例. 九州リウマチ (2018) 38:124-129

2. 学会発表

- 岳野 光洋, 廣畑 俊成, 菊地 弘敏, 桑名 正隆, 齋藤 和義, 田中 良哉, 永渕 裕子, 沢田 哲治, 東野 俊洋, 桐野 洋平, 吉見 竜介, 土橋 浩章, 山口 賢一, 金子 佳代子, 伊藤 秀一, 竹内 正樹, 石ヶ坪 良明, 水木 信久. ベーチェット病. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム). 京都. 平成 31 年 4 月 15-17 日
- 土橋 浩章, 田中 良哉, 河野 肇, 杉井章二, 岸本 暢将, Sue Cheng, Maria Paris, 岳野 光洋. 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対するApremilastの有効性:無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の日本人サブグループ解析結果(28週データ). 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(ワークショップ). 京都. 平成31年4月15-17日
- 宮川一平、中野和久、中山田真吾、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対するTNF阻害薬の有効性.第58回九州リウマチ学会. 長崎. 令和元年9月7-8日
- 宮川一平、中野和久、中山田真¹、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対する TNF 阻害薬の効果. 第 3 回日本ベーチェット病学

会. 横浜. 令和元年 11 月 23 日

5. ○上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、佐藤友梨恵、永安敦、田中良哉. 強直性脊椎炎(AS)に併発した腸管型ベーチェット病(BD)に対してインフリキシマブ増量が奏功した 1 例. 第 3 回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年 11 月 23 日
6. ○吉成紘子、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、山口絢子、河邊 男、宮崎佑介、井上嘉乃、大久保直紀、佐藤友梨恵、轟泰幸、宮田寛子、上野匡庸、永安敦、日下勝秀、田中良哉. 当科におけるベーチェット病の関節炎の特徴. 第3回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年11月23日
7. ○松永五月、中野和久、宮崎佑介、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、日下勝秀、田中良哉. 腸管ベーチェット病経過中に神経病変との鑑別を要したメトロニダゾール(MNZ)脳症の一例.第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日
8. ○有富貴史、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、宮川一平、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 高熱が持続したTNFAIP3遺伝子変異を伴う乾癩性関節炎の一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日
9. ○小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、上野匡庸、田中良哉. 家族性地中海熱 (FMF)非典型例として治療中にベーチェット病を発症し、アダリムマブが奏功した一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日

2)海外

口頭発表	24 件
原著論文による発表	27 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. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al(24 人の 1 番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 94-10
2. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al(11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med*(2020) 382, 211-221
3. Jinnin M, Ohta A, Tanaka Y, et al(20 人の 16 番目). The first external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 387-392
4. ○ Miyagawa I, Nakano K, Tanaka Y, et al (11 人の 11 番目). Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* (2019) 22;21(1):151
5. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, (16 人の 1 番目) Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1320-1332.

6. Smolen JS, Pangan AL, Tanaka Y, et al(12人の5番目). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (2019) 393, 2303-2311
7. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (67人の55番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
8. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-8989
9. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al(12人の2番目). Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1305-1319

from the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting 第85回 米国リウマチ学会総会(ワークショップ). Atlanta, USA. 令和元年11月8-13日

G. 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
-

1. 著書・総説

なし

2. 学会発表

1. ○ Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 64 Weeks: Long-term Results

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

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

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

研究要旨

ベーチェット（BD）病は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が、治療・予後予測につながるサブグループを見いだすことを目的とする。

A. 研究目的

予後予測につながるサブグループを見いだすことを目的とする。

B. 研究方法

ベーチェット（BD）病は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で通院歴のある患者群を用いて検討している。予備検討では本学と関連施設で診療歴のあるBD病患者（厚労省基準を満たさないものも含む）691例（男性294例 女性397例）について、特殊病型を含む臨床像を変数として主成分分析（PCA）をおこない臨床症状に基づくサブグループに分類した。また見いだされた群間の治療・HLA型の差、およびサブグループの年代による変遷を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学附属病院ゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

主因子解析により、A群「眼・神経病変を持つ」、B群「血管・腸管病変を持つ」、C群「眼・特殊型病変を持たない」という3つのサブグループが示唆された。この3群を比較したところ、性別はA・B群で男性/C群で女性が、HLA-B51陽性例はA群で、生物学的製剤投与例はA・B群で有意に多かった。

サブグループの経時的変化について1999年以前/2000～2007年/2008年以降に分けてみたところ、A群は減少(57.8%/50.0%/44.0%)、B群は増加(9.4%/15.2%/18.7%)していた。

D 考察

本邦のBD患者はぶどう膜炎・神経ベーチェット病を中心とした「古典的」ベーチェット病と、腸管型を中心としたクラスターが存在していることが判明した。HLA-B51陽性の患者は近年減少傾向であり、非典型的な不全型BDの患者が増加傾向である。今後全国規模のレジストリ研究を行い、さらに精度の高いクラスター解析を通じて、予後と直結する患者像を見いだすことを目指している。

E. 結論

本邦のBD患者は複数の亜型が存在しており、それぞれ臨床像・予後が異なる可能性がある。

F. 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

口頭発表
該当なし

2. 原著論文

1) 平原理紗, 桐野 洋平. ベーチェット病の

- 診断・疾患活動性におけるバイオマーカー。リウマチ科 63(1) 2020 年 1 月。
- 2) 桐野 洋平. ベーチェット病. 新臨床内科学, 医学書院 2019 年 10 月.
 - 3) 桐野 洋平ら. ベーチェット病診療ガイドライン. 診断と治療社 2019 年 8 月.
 - 4) 桐野 洋平. ベーチェット病の急性病態. リウマチ科 62(2) 2019 年 7 月.
 - 5) 桐野 洋平. ベーチェット病における最適化医療の試み. 炎症と免疫 27(4) 2019 年 5 月.
3. それ以外の発表
「ベーチェット病について」横浜市難病講演会交流会 2019 年 2 月 8 日
- 2) 海外
口頭発表 1 件
原著論文による発表 4 件
それ以外 (レビュー等) の発表 1 件
- 口頭発表
1. Kirino Y. Nation-wide Behçet's disease registry to identify a population of patients associated with poor prognosis. 20th Annual Meeting of the Korean Society for Behçet's Disease, Seoul, Korea 2019, 11.
- 原著論文による発表
1. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2019 Dec 18:1-16.
 2. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: a nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2019 Aug 6:1-7.
 3. Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsunashi S, Mizuguchi TM, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyatake S, Matsumoto N*. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):137.
 4. 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.
- 著書・総説
1. Kirino Y, Nakajima H. Clinical and genetic aspects of Behçet's disease in Japan. *Intern Med*, 2019, 58(9):1199-207.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

腸管ベーチェット病診療ガイドライン作成

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 特任准教授

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。2020 年 1 月にベーチェット病診療ガイドライン 2020 (診断と治療社) が出版された。また、腸管ベーチェット病に関しては英文化が進められ、2020 年 4 月に *J of Gastroenterology* 誌にアクセプトされた。

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。また、腸管ベーチェット病に関しては英文作業も進んでおり、アジアを中心に国際的にも評価されると考えられる。

E. 結論

ベーチェット病診療ガイドラインが公開された。腸管ベーチェット病に関しては英文化が行われ学術誌にアクセプトされた。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 3 件
 原著論文による発表 0 件
 それ以外（レビュー等）の発表 1 件

1. 論文発表

原著論文

1. なし

著書・総説

1. ベーチェット病診療ガイドライン2020 編集 厚生労働省科学研究費補助金（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班 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 診断と治療社

2. 学会発表

- 林田真理, 三好 潤, 和田晴香, 尾崎 良, 菊地翁輝, 徳永創太郎, 箕輪慎太郎, 三井達也, 三浦みき, 齋藤大祐, 櫻庭彰人, 松浦 稔, 久松理一 ベーチェット病患者における小腸用カプセル内視鏡を用いた小腸病変の検討 一般演題 5 小腸カプセル（炎症）第 13 回日本カプセル内視鏡学会 2020 年 2 月 9 日 ホテル日航姫路&姫路キヤッスルグランヴィリオホテル
- 久松理一 腸管ベーチェット病の診断と

治療 シンポジウム 2 総合診療のなかの消化管疾患：消化管疾患を合併する全身疾患第 16 回日本消化管学会 2020 年 2 月 7-8 日 ホテル日航姫路&姫路キヤッスルグランヴィリオホテル

- 林田真理, 三好 潤, 和田晴香, 尾崎 良, 菊地翁輝, 徳永創太郎, 箕輪慎太郎, 三井達也, 三浦みき, 齋藤大祐, 櫻庭彰人, 松浦 稔, 久松理一 ベーチェット病の小腸病変に対するカプセル内視鏡検査と便中カルプロテクチン測定の有用性 主題セッション 1 小腸疾患の診断・治療における内視鏡の進歩 第 57 回日本小腸学会 2019 年 11 月 9 日リーガロイヤルホテル大阪

2) 海外

口頭発表 0 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

- Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, Takeno M, Ueno F, Matsumoto T, Mizuki N, Suzuki Y. and Hisamatsu T. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants J Gastroenterol in press
- Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin associated

with small intestinal lesions in
patients with Behçet disease. J
Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan 30.
doi: 10.1111/jgh.14995. [Epub ahead of
print]

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児ベーチェット病診断についての課題の整理、ベーチェット病診療ガイドラインの小児例に関する内容の作成

分担研究者 ○山口賢一 聖路加国病院 Immuno-Rheumatology Center
岩田直美 あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科
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

研究要旨

【目的】日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 のうち小児例に関する内容を作成する。

【方法】昨年度に作成したベーチェット病診療ガイドライン案としてクリニカルクエスチョン（Clinical Question:CQ）および回答案に対して、関連学会（日本小児リウマチ学会）のエキスパートなどよりよせられた質問および意見を再度検討し、最終的な回答集を作成する。

【結果】回答案に対して関連学会（日本小児リウマチ学会）員およびその他の領域のエキスパートより広くパブリックコメントを求め、よせられた質問および意見を担当者（山口、岩田、伊藤）により再度検討した後に最終的な回答集を作成し、その内容を日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に掲載した。日本小児リウマチ学会では、症例登録システム（PRICURE: Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit REgistry）を構築し、学会員による登録を開始した。

【結語】小児ベーチェット病に関する臨床上の疑問点を整理し、日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 のうち小児例に関する内容を作成した。日本小児リウマチ学会により小児ベーチェット病を含む小児リウマチ性疾患の登録システムが構築され、学会員による登録を開始した。

A. 研究目的

昨年度までの研究で、小児期にベーチェット病を発症した症例は、その時点でベーチェット病の診断基準を満たしにくい傾向があることが明らかになった。基準を満たしにくい原因として、発症からの期間が短い小児例では臓器障害の組み合わせで診断する方法では過小評価されやすいこと、多くの基準は研究に際して典型例を分類する目的で作成されたものであることが影響したと推測された。日本小児リウマチ学会ベーチェット病ワーキンググループではアンケート調査を元に、本邦の小児ベーチェ

ット病で同様の傾向の有無を確認する目的で解析を行った。また、現時点で明らかになっている小児ベーチェット病診療の課題を列挙し、日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 の作成を目指した。

さらに、継続的に小児ベーチェット病に関する課題を調査研究するためには疾患登録制度の必要と考えた。

B. 研究方法

ガイドラインに関しては、小児ベーチェット病に関する具体的な臨床上の疑問点を整理し、

クリニカルクエスチョン (Clinical Question:CQ) を作成した。小児ベーチェット病に関する論文をレビューし、その設問に対する回答案を作成した。回答案に対して関連学会 (日本小児リウマチ学会) 員およびその他の領域のエキスパート、よりよせられた質問および意見を再度検討し、最終的な回答集を作成した。

C. 研究結果

ガイドラインに関しては、担当者 (山口、伊藤) が作成した 5 個の CQ 案を作成し、その後各 CQ に関する回答(Answer)案を作成した。また、回答文の内容をわかりやすくするための解説文と参考文献を付記した。回答案に対して関連学会 (日本小児リウマチ学会) 員およびその他の領域のエキスパートより広くパブリックコメントを求め、よせられた質問および意見を担当者 (山口、岩田、伊藤) により再度検討した後に最終的な回答集を作成し、その内容を日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に掲載した。

症例登録に関しては、日本小児リウマチ学会では、症例登録システム (PRICURE: Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit REgistry) を構築し、学会員による登録を開始した。

D 考察

診療ガイドラインを作成する過程で、小児ベーチェット病は症例数が少なく、そのためにエビデンスに基づいた治療推奨の作成が困難であることが課題となった。今後は、症例登録システムに集積された症例を活用し、新規のエビデンスの集積を進めてゆくこととした。

E. 結論

小児ベーチェット病に関する臨床上の疑問点を整理し、日本ベーチェット病学会 ベーチェット病診療ガイドライン 2020 のうち小児例に関する内容を作成した。日本小児リウマチ学会により小児ベーチェット病を含む小児リウマチ性疾患の登録システムが構築され、学会員による登録が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toshihiro Matsui, ○ Kenichi Yamaguchi, Tadayoshi Ikebe et.al. Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. The Journal of Pediatrics 212:239, 2019

○山口賢一 全身性エリテマトーデス患児の外来フォローのポイント 小児科 60:233-239, 2019

2. 学会発表

なし

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

指定難病ベーチェット病の医療受給者データベース利用申請

研究分担者：黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座

研究要旨

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成 27～29 年分が厚労省で入力されており、2019 年に利用申請の受付が開始された。ベーチェット病の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。全国の患者情報を分析し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。ベーチェット病を含む特定疾患 56 疾患の臨床調査個人票は平成 26 年まで厚労省で電子化されており、当班は以前から利用申請を行い、臨床疫学像を確認してきた。指定難病データベースを入手し、難病法施行前後の臨床疫学像の変化や、過去に当研究班で実施した全国疫学調査結果との比較、およびどのような症状があると就労が困難になるかを分析することを目的に 2019 年 9 月にベーチェット病の利用申請を行った。現在申請手続き継続中である。

労が困難になるか分析を予定していた。

A. 研究目的

本研究は指定難病となっているベーチェット病の臨床疫学像の把握を目的とする。指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成 27～29 年分が厚労省で入力され、2019 年度に利用申請の受付が始まった。

難病の医療費の自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は平成 26 年まで特定疾患 56 疾患について厚労省で電子化されており、当班は以前より利用申請を行い、臨床疫学像を確認し報告してきた。

指定難病データベースを用いて難病法施行前後のベーチェット病の臨床疫学像の変化を確認し、当研究班で過去に行われた全国疫学調査結果と比較することを目的とする。

また、難病患者の就労支援は難病対策の大きな柱の一つである。当班では難病法施行に伴う臨床調査個人票改定時に就労・就学の項目を含めたものを提出し、どのような症状があると就

B. 研究方法

厚生労働省に指定難病データベース利用申請を行う。把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、就労・就学、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等である。難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認し、研究班で過去に実施したベーチェット病の全国疫学調査結果と比較する。どのような症状があると就労が困難になるか分析する。

（倫理面への配慮）

個人を識別できる情報（氏名、住所、電話番号など）については利用申請していない。

本研究の実施計画は順天堂大学(順大医倫第 2019148 号、2019 年 11 月 1 日)の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果と D. 考察

2019 年 9 月に厚生労働省疾病対策課に指定

難病データベース利用申請を行った。

以下は9月の申請時に提出した書類である。

1. 指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書
2. 所属機関の「令和元年度指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データ等を利用した研究に関する承認書」
3. 過去の実績資料
4. 研究班の「交付決定通知書」の写し

以下は10月に提出した追加書類である。

5. 指定難病患者データベースの利用に当たっての運用管理規程
6. 指定難病患者データベースの利用についての自己点検規程
7. 「研究成果の公表様式」
8. 「提供希望項目」
9. 所属組織の個人情報保護に関する規定（プライバシーポリシー、情報セキュリティポリシー等）
10. 所属機関に所属していることを証する書類
11. 運用フロー図
12. リスク分析・対応表
13. 倫理審査研究計画書

以下は令和2年3月に提出した追加資料である。

14. 別添「1. 分析目的・必要性、2. 具体的な分析内容、3. 分析に必要な項目、4. その分析により期待される効果」

申請手続きの過程で研究班から臨床調査個人票案を提出した際に含めた就労の項目がないことが判明した。

現在申請手続き継続中である。

E. 結論

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27～29年分が厚労

省で入力されており、2019年9月、厚労省に利用申請を行った。対象疾患の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。全国の患者情報を分析し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	4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. 石戸岳仁, 黒澤美智子: 疫学（症状、重症度の変遷）, 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班、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 編集, ベーチェット病診療ガイドライン2020、診断と治療社（東京）, 2020: 42-46.

2. 学会発表

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 飯塚友紀, 上原武晃, 吉見竜介, 浅見由希子, 関口章子, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類: 腸管型は異なる亜群を形成する. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 4/15-17, 2019
2. 岳野光洋, 黒澤美智子, 副島裕太郎, 桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査票2218症例の解析から. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 4/15-17, 2019
3. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 吉見竜介, 竹内正樹, 目黒明, 水木信久, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する: 厚生労働省および横浜市立大学レジストリによる観察研究. 第3回日本ベーチェット病学会, 横浜, 11/23, 2019.

2) 海外

口頭発表 1 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

1. 論文発表

原著論文

1. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7.
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, Mar;29 (2) :357-362.
3. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019, Dec 18:1-16.

著書・総説

2. 学会発表

1. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Yoshimi R, Mizuki N, Nakajima H: Identification of distinct intestinal Behçet's disease cluster in Japan: A nationwide retrospective observational study. The American College of Rheumatology's 2019 Annual Meeting, Atlanta (USA), 11/8-13, 2019.

G. 知的財産権の出願、登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

岳野光洋	ベーチェット病.	岡庭豊編	イヤーノート Topics 2019- 2020	メディックメディア	東京	2019	F27-29
岳野光洋	第3章ベーチェット病の臨床. 血管病変 (血管ベーチェット病).	日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編	ベーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2019	p313-316
岳野光洋	第5章参考資料・情報 ベーチェット病 国際診断基準 (ISG, ICBD, PEDBD など) との比較.	日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編	ベーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2019	p502-503
岳野光洋、石橋宏之、荻野均、前田英明、永淵裕子、菊地弘敏、石ヶ坪良明、桑名正隆、沢田哲治、廣畑俊成、齊藤和義、重松宏、宮田哲郎、大北裕、新見正則	第4章ベーチェット病診療ガイドライン. 血管病変 (血管ベーチェット病) CQ.	日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編	ベーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2019	p422-435
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

後藤 浩	ぶどう膜疾患		病気が見える vol 12 眼科	メディックメディア	東京	2019	100-119
水木信久、 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、 山口賢一	第4章ベーチェット病診療ガイドライン. 治療総論 CQ.	日本ベーチェット病学会、 水木信久、 竹内正樹編	ベーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2019	p449-463
南場研一	Ⅲ 後眼部疾患. ②ぶどう膜疾患、 眼内炎. B ぶどう膜炎. 4 Behçet 病	大橋裕一、 村上晶	眼科疾患最新の治療 2019-2021	南江堂	東京	2019	285
南場研一	2.脈絡膜. 2) ぶどう膜炎. (1) Behcet 病.	大鹿哲郎、 近藤峰生、 辻川明孝	眼疾患アトラスシリーズ 後眼部アトラス	総合医学社	東京	2019	268-269
廣畑俊成	Behcet 病	南学正臣	内科学書 改訂第9版	中山書店	東京	2019	279-283
岳野光洋	Behçet 病の免疫病態—自己炎症と MHC-I-opathy. 自己炎症性疾患—病態解明から診療体制の確立まで	西小森隆太編	医学のあゆみ (別冊)	医歯薬出版	東京	2020	p89-94
岳野光洋	Behçet 病	永井良三、 他	今日の疾患辞典	エイド出版	東京	2020	https://www.cds.ai

久松理一,井上 詠,小林清典,長堀正和,渡辺憲治,谷田諭史,小金井一隆,国崎玲子,新井勝大,内野基,小林拓,岳野光洋,上野文昭,松本主之,鈴木康夫	腸管病変 CQ	厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）ペーチェット病に関する調査研究班	ペーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2020	107-126
竹内 大,毛塚剛司,南場研一,蕪城俊克,園田康平,水木信久	症例から学ぶうぶどう膜炎診療のストラテジー	竹内 大	症例から学ぶうぶどう膜炎診療のストラテジー	三輪出版	東京	2020	1-288

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
岳野光洋	【知らなきゃ手古摺る乾癬治療!アプレミラスト 200%活用術!】(Part1)アプレミラストの基礎を学ぶ!(総説3) Behcet 病に対するアプレミラスト治療(解説/特集)	Visual Dermatology	10(10)	998-999	2019
寺崎浩子、後藤浩、岳野光洋、白根雅子	免疫異常と眼のかかわり(座談会)	日本医師会雑誌	148(5)	865-878	2019
岳野光洋、桑名正隆	突然出現した左頸部の拍動性腫瘍	内科 臨床雑誌	123	827-828	2019
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)	582-588	2019
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	558-565	2019
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, Comez A, Song AP,	Adalimumab in Active and Inactive, Non-Infectious Uveitis: Global Results from the VISUAL I and VISUAL II Trials.	Ocul Immunol Inflamm.	27(1)	40-50	2019

Kron M, Tari S, Ohno S.					
Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y.	Trial of Apremilast for OralUlcers of Behçet’s Syndrome	New Engl J Med	381(20)	1918-1928	2019
Honma F, Fujigaki Y, Nemoto Y, Kikuchi H, Nagura M, Arai S, Ishizawa K, Yamazaki O, Tamura Y, Kondo F, Ohashi R, Uchida S, Shibata S.	A Case of Rheumatoid Arthritis Presenting with Renal Thrombotic Microangiopathy Probably due to a Combination of Chronic Tacrolimus Arteriopathy and Severe Hypertension.	Case reports in nephrology.		doi.org/10.1155/2019/3923190.	2019
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

Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Okinaga K, Kawashima H, Hamasaki Y, Rungrotmongkol T, Hannongbua S, Noguchi H, Aihara M, Takeuchi F.	Lymphocyte proliferation induced by high-affinity peptides for HLA-B*51:01 in Behçet's uveitis.	PLoS One	14(9)	e0222384	2019
Kikuchi H, Asako K, Kono K, Asahara M, Tanaka T, Kamoshida 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	72	89-95	2019
Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Ota Y	Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases.	Journal of infection and chemotherapy	25	351-354	2019
Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA;	Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis.	Br J Ophthalmol.	103(10)	1418-1422	2019

International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group.					
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)	Sci Rep	9(1)	4426	2019
Sakai JI, Usui Y, Suzuki J, Kezuka T, Goto H	Clinical features of anterior uveitis caused by three different herpes viruses	Int Ophthalmol	39	2785-2795	2019
Shirahama S, Kaburaki T, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M.	The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients.	Ocul Immunol Inflamm.	in press		2019
Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y,	Association between subfoveal choroidal thickness and leakage site on fluorescein angiography in Behçet's uveitis.	Sci Rep	9(1)	8612	2019

Kawashima H, Aihara M.					
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 didnot 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,	Clinical features of early- stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan	Mod Rheumatol	29(4)	640-646	2019

Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N					
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	e14668	2019
Tanaka R, Kaburaki T, Nakahara H, Komae K.	Ocular inflammation associated with relapsing polychondritis in Japanese patients: a review of 11 patients	Int Ophthalmol.	39(11)	2649- 2659	2019
Yanagida C, Usui Y, Sakai JI, Goto H	An unusual case of Behcet disease with posterior scleritis: A case report	Medicine(Balti more)	2019 Aug;98 :e16886	e16886.	2019
竹内正樹	高齢者と眼疾患、眼の構造 と加齢性変化	Pharama Medica	37(12)	461-465	2019
竹内正樹	Behçet 病の遺伝要因および 発症メカニズムの解明	日本眼科学会 雑誌	123	1029- 1037	2019
岩田大樹、南 場研一	【ぶどう膜炎の治療アッ デート】ステロイド治療 基本と応用.	眼科グラフィ ック	8	570-576	2019

岩田大樹、南場研一	ぶどう膜炎における TNF 阻害薬使用に伴う感染症リスク管理.	Pharma Medica	37	63-66	2019
岩田大樹、南場研一	ぶどう膜炎に対する生物製剤の応用	眼科	61	275-281	2019
後藤 浩	ぶどう膜炎	内科	124	1821-1823	2019
後藤 浩	尿管間質性腎炎ぶどう膜炎(TINU)症候群	腎と透析	86	137-140	2019
後藤 浩, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 高瀬 博, 大黒伸行, 大野重昭, 水木信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会	非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第 2 版、2019 年版)	日眼会誌	123	697-705	2019
後藤 浩, 南場 研一, 蕪城 俊克, 毛塚 剛司, 園田 康平, 高瀬 博, 大黒伸行, 大野重昭, 水木信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会.	非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第 2 版、2019 年版)	日本眼科学会雑誌	123(6)	697-705	2019

後藤 浩, 南場 研一, 蕪城 俊克, 毛塚 剛司, 園田 康平, 高瀬 博, 大黒 伸行, 大野 重昭, 水木 信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会.	非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第 2 版、2019 年版)	日本眼科学会雑誌	123(6)	697-705	2019
高瀬 博, 中野聡子, 杉田 直, 外園千恵, 後藤 浩, 望月 學	我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 polymerase chain reaction 施行状況に関する実態調査	日眼会誌	123	764-770	2019
松島亮介, 臼井嘉彦, 馬詰朗比古, 坂井潤一, 後藤 浩	ぶどう膜炎の診断における血清可溶性インターロイキン 2 受容体の意義	日眼会誌	123	156-160	2019
水木信久	高齢者と眼疾患. 特集にあたって	Pharama Medica	37(12)	7	2019
大野 重昭, 岡田 アナベルあやめ, 後藤 浩, 南場 研一, 北市 伸義, 有賀 俊英, 石原 麻美, 臼井 嘉彦, 大黒 伸行, 蕪城	ぶどう膜炎診療ガイドライン.	日本眼科学会雑誌	123(6)	635-696	2019

俊克, 慶野博, 杉田直, 鈴木潤, 園田康平, 堤雅幸, 中尾久美子, 堀江幸弘, 水木信久, 八代成子, 横井克俊, 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会.					
竹内 正樹	世界中の仲間とベーチェット病の病因に迫る	銀海	(250)	40-43	2019
中村晃一郎	口内炎がしょっちゅうできる.	診断と治療	107 Suppl	100-103	2019
中村晃一郎	ベーチェット病の皮膚	BRAIN and NERVE	71(4)	329-333	2019
中村晃一郎	ベーチェット病の皮膚症状	Modern Physician	39(10)	917-920	2019
中村晃一郎	ベーチェット病の皮膚粘膜症状と治療	難病と在宅ケア	25(1)	54-58	2019
南場研一	非感染性ぶどう膜炎における薬物治療	日本の眼科	90	698-702	2019
馬詰朗比古, 後藤 浩	ベーチェット病	眼科	61	1079-1085	2019
蕪城 俊克.	マルチモーダルイメージング ぶどう膜炎.	Retina Medicine	8(1)	14-19	2019
蕪城 俊克.	中途失明の可能性のある疾患とその検査/治療 ぶどう	あたらしい眼科	36	70-74	2019

	膜炎. ぶどう膜炎の鑑別診断法を教えてください.				
蕪城 俊克.	マルチモーダルイメージング ぶどう膜炎.	Retina Medicine	8(1)	14-19	2019
蕪城 俊克.	中途失明の可能性のある疾患とその検査/治療 ぶどう膜炎. ぶどう膜炎の鑑別診断法を教えてください.	あたらしい眼科	36	70-74	2019
廣畑俊成	血管炎症候群と神経障害 全身性血管炎と神経障害	脳神経内科	91(3)	281-286	2019
Fukuda T, Naganuma M, Takabayashi K, Hagihara Y, Tanemoto S, Nomura E, Yoshimatsu Y, Sugimoto S, Nanki K, Mizuno S, Mikami Y, Fukuhara K, Sujino T, Mutaguchi M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Abe T, Kanai T	Mucosal concentrations of N - acetyl - 5 - aminosalicylic acid related to endoscopic activity in ulcerative colitis patients with mesalamine	J Gastroenterol Hepatol	In press		2020
Fukunaga H, Kaburaki T, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M,	Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification.	Sci Rep.	10(1)	2783	2020

<p>Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M.</p>					
<p>Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T.</p>	<p>Elevated fecal calprotectin and lactoferrin associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease.</p>	<p>J Gastroenterol Hepatol.</p>	<p>Jan 30.</p>	<p>Epub ahead of print</p>	<p>2020</p>

Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino	JCS 2017 Guideline on management of Vasculitis Syndrome- Digest Version.	Circ J.	84(2)	299-359.	2020
---	--	---------	-------	----------	------

M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi- Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group					
Kaburaki T, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M.	Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis.	Jpn J Ophthalmol	64(2)	150-159	2020
Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M,	HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions.	Mod Rheumatol.	30	[Epub ahead of print]	2020

Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N.					
Kenji Watanabe, Satoshi Tanida, Nagamu Inoue, Reiko Kunisaki, Kiyonori Kobayshi, Masakazu Nagahori, Katsuhiro Arai, Motoi Uchino, Kazutaka Koganei, Taku Kobayashi, Mitsuhiro Takeno, Fumiaki Ueno, Takayuki Matsumoto, Nobuhisa	Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants	Journal of Gastroenterolog y	in press		2020

Mizuki, Yasuo Suzuki and Tadakazu Hisamatsu					
Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H	Changes in etiology of uveitis in a singlecenter in Japan.	Ocul Immu-nol Inflamm	2020 Feb 18:1-6. On-line ahead of print.	2020 Feb 18:1-6. On-line ahead of print.	2020
Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S.	Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK β inhibitor IMD-0354.	Biochem Biophys Res Commun.	Epub	Epub	2020
Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kuwata S, Nishi A, Kaburaki T, Tanaka R, Takeuchi F.	Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients.	Int J Rheum Dis.	23(2)	247-255	2020

Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N.	The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey.	Mod Rheumatol	30	[Epub ahead of print]	2020
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.	28(2)	262-269	2020
Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F	Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet Disease: A secondary publication.	J Dermatol	47(3)	223-235	2020

Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, Mizuki N, Ashraf- Ganjouei A, Javinani A, Faezi ST, Shahram F, Mahmoudi M	ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibility: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR).	PLoS One	15(2)	227997	2020
Shirahama S, Kaburaki T, Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M.	Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	258(3)	639-645	2020
Takeno M.	Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease.	Mod Rheumatol.	30(2)	219-224	2020
Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Nomura K, Ohkubo T.	Identification of Physical and Psychosocial Problems Based on Symptoms in Patients with Behçet's Disease.	Rheumatol Int.	40	81-89	2020
岳野光洋.	小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集 〈Clinical Science〉免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策	炎症と免疫	28(1)	56-61	2020
水木信久	非感染性ぶどう膜炎の全身治療. ぶどう膜炎 UPDATE	Medical View Point	41(2)	4	2020

	～新しい診療ガイドライン を中心に～				
水木信久	非感染性ぶどう膜炎の全身 治療. ぶどう膜炎 UPDATE ～新しい診療ガイドライン を中心に～	メディカルビ ューポイント	41(2)	4	2020

令和 2年 5月 22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 相原 道子

次の職員の令和元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・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。

令和 2年 5月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大

所属研究機関長 職名 学長

氏名 相原 道子

次の職員の令和元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。

2020年 3月 24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

次の職員の令和元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 膠原病・感染内科学 ・ 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。

令和2年2月5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 正義 印

次の職員の令和元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) 皮膚科・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。

機関名 東京医科

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起

次の職員の令和元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) 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。

2020年3月31日

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純

次の職員の令和元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衝突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。

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

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) アレルギー膠原病内科学・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。

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 謙

次の職員の令和元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) 予防医療センター消化器内科学・准教授
(氏名・フリガナ) 井上 詠・イノエ カガム

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 順天堂

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 印

次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<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。

2020年 5月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三

次の職員の令和元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) 医学部・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□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。

2020年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史

次の職員の令和元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関について
は以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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) 医学部内科学講座膠原病学・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。

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 尾辻 豊

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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内科学講座膠原病学・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

次の職員の令和元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) ・該当する口を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。

令和 2年 5月 22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 相原 道子

次の職員の令和元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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 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。

令和2年 4月 20日

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 堀内 成子

次の職員の令和元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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 聖路加国際病院 リウマチ膠原病学センター・小児膠原病学・医長
(氏名・フリガナ) 山口 賢一 ヤマガチ 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。

令和2年 2月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大

所属研究機関長 職名 学長

氏名 筧 善

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	香川大学医学部	<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。

令和 2年 5月 22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 相原 道子



次の職員の令和元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。