

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2年度 研究報告書

研究代表者 岳野 光洋

令和3年(2021)年 5月18日

目次

I. 総括研究報告書	1
II. 分担研究報告書	
1. ベーチェット病の疾患活動性の現状と評価指標	14
桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、水木信久	
2. ベーチェット病の皮膚粘膜病変の解析	17
中村晃一郎、川上民裕	
3. 眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討	19
水木信久、南場研一、蕪城俊克、後藤浩	
4. ベーチェット病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する生物製剤による治療の検討	24
後藤浩	
5. 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	29
田中良哉、土橋浩章	
6. 腸管ベーチェット病疾患活動性・重症度基準の策定	33
久松理一、井上詠	
7. 血管炎症候群の疾患活動性の評価とベーチェット病への応用の際の問題点	35
永淵裕子、菊池弘敏、岳野光洋	
8. 神経ベーチェット病レジストリの調査項目の再検討	38
廣畑俊成、菊池弘敏	
9. 慢性進行型神経ベーチェット病寛解後のメトトレキサート減量・中止に関する検討	40
菊池弘敏、廣畑俊成	
10. 小児ベーチェット病 (BD) の重症度指標の作成	43
山口賢一	
11. 日本におけるベーチェット病の表現型の変遷に寄与する 臨床的クラスターの割合の変化	45
桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、水木信久	
12. 難病法施行前後のベーチェット病医療受給者の臨床疫学像の変化	52
黒澤美智子	
13. 「ベーチェット病と COVID-19」	58

岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆

III. 研究成果の刊行に関する一覧表66

I.総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総括研究報告書

研究代表者 岳野光洋 日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科

日本全国のベーチェット病診療レベルの向上を目的として、2020年に完成した「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」の普及に努める。また、AMED 研究(研究代表者:横浜市大・水木信久)と連携して難病プラットフォームを用いた全国規模のレジストリを構築する。その結果、多数患者の臨床データから病型、治療の現状を把握することができ、指定難病承認要件に関わる疾患活動性指標や重症度分類の確立、さらには次の診療ガイドライン改訂につながる成果が期待される。

これらの研究成果や国民の関心が高いCOVID-19感染症に関する問題については、適宜、研究班ホームページやweb上の患者交流会を通じて情報を提供していく。

A. 研究目的

当研究班では2008年より取り組んできた診療ガイドラインを、2020年に「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」として完成した。本研究では、今年度はB病診療医、患者含めた一般国民にこれを普及し、英文論文として海外に発信することを目的とする。

また、ガイドライン作成過程において、治療推奨に関するエビデンスの欠如、非典型例の診断、疾患活動性、重症度評価方法、主要治療薬であるコルヒチンが保険適応外などの諸課題も出た。そこで、本研究ではAMED研究(研究代表者 横浜市大眼科 水木信久)と連携して、難病プラットフォームを基盤にした全国規模のBDのレジストリを構築し、課題解決に取り組む。

また、BD研究班ホームページ、オンラインでの患者交流会などを通じて、研究成果や関心事の高いCOVID19感染症に関する情報を提供する。

B. 研究方法

1. BD診療ガイドライン2020の普及

講演会、学術集会での発表、各病変分科会

(眼病変、皮膚粘膜病変、神経病変、血管病変、腸管病変)で英文化を進める。また、運用上支障となる可能性がある治療薬の公知申請を検討する。

2. 全国規模のレジストリの構築

AMED研究「ベーチェット病の病態解明および治療法開発を目的とした全国レジストリの構築」(研究代表者 水木信久)と連携し、難病プラットフォームを基盤にしたBD患者レジストリを構築する。

3. 疾患活動性、重症度評価の確立

各病変別分科会(眼病変、皮膚粘膜病変、神経病変、血管病変、腸管病変)別に治療指針の決定に役立つ疾患活動性指標の確立を目指した。詳細の手法は各分科会に委ねられたが、国際的に提唱された既存の指標や類縁疾患の指標を中心に検討された。また、同様にして、指定難病の認定に関わる重症度評価についても検討した。

4. 研究分担者の独自の研究

研究分担者が自施設患者を対象とし、研究成果を上げた。COVID-19感染症に関しては、関

連情報をまとめ、逐次報告した。

5. 患者への情報提供・交流

研究班ホームページ、インターネットを利用したインターネット診療相談、オンライン交流会により患者と双方向性の情報交換を行った。

C. 研究結果

1. B 病診療ガイドライン 2020 の普及

今年度はCOVID19感染症蔓延のため、国内外の講演会、学術集会などがほとんど中止となり、十分な成果は上げられなかった。一方、皮膚粘膜病変、神経病変、腸管病変の各分科会よりガイドラインを英文化し、報告したのをはじめ、眼病変、血管病変についてはその準備を進めている。

また、ガイドラインの運用上問題となっている保険適応外の治療薬の中で、B 病の多くの症状に対して第一選択となるコルヒチンについては販売元の高田製薬とともに公知申請の準備を進めている。

2. 全国規模のレジストリの構築

難病プラットフォームを基盤にした B 病患者レジストリの構築を目指し、令和 2 年度に採択された AMED 研究「ベーチェット病の病態解明および治療法開発を目的とした全国レジストリの構築」(研究代表者 横浜市大 水木信久)と連携して、その準備を進めている。令和 3 年 4 月に中央倫理審査も承認され、来年度より本格指導が見込まれる。

先行研究として「臨床所見に基づくベーチェット病の亜群分類およびゲノムワイド亜型解析によるエビデンス創出と全国的レジストリ構築」(研究代表者:横浜市大 桐野洋平)の多施設共同研究により、国際的な疾患活動性指標である Behçet's disease current activity form (BDCAF)の検証を行った。

3. 疾患活動性、重症度評価の確立

1) 全般的指標

国際的に使われている疾患活動性 BDCAF を横浜市大を中心とした約 300 例のコホートで検証した。横断的解析において、BDCAF 2.2 ± 1.9 であり、平均 2 個強の症状が残存していることが明らかになった。主なものは口腔潰瘍(51.6%)、関節痛(41.8%)であった。また、患者自身の評価を反映する Face scale は 3.5 ± 1.6 (7 点満点)で、自覚的にも疾患活動性の残存が明らかになった。

2) 眼病変

重症度の指標には 1 回の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24)を用いることとした。また、疾患活動性には BOS24 の半年間の累計値である眼活動性スコア(BOS24-6M)を用いることが有用であると考えた。

今後、重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。

3) 皮膚粘膜症状

皮膚粘膜症状は BDCAF の主要構成要素で、全般的指標で解析された。分科会では本邦ガイドラインと EULAR 推奨の異同にも着目し、既存治療、将来的な治療に対して、国内外の文献的な検証が行われた。

4) 腸管病変

現在公開されている腸管ベーチェット疾患活動性基準は韓国のグループが立案した Disease activity index for intestinal Behçet's disease (DAIBD)のみであるが、本スコアでは内視鏡的評価は含まれておらず必ずしも腸管病変に特化したものとはなっていない。一方で内視鏡所見の深掘れ潰瘍は手術率のリスク因子と報告されており、OMERACT でも Clinical GI Activity と Endoscopic GI

Activity の両者を評価項目として推奨していることから消化管症状と内視鏡所見を主体にした基準の策定が必要と考えられた。

5) 血管病変

現在用いられる血管炎症候群の疾患活動性評価法である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Vasculitis damage index (VDI)などを解析し、これらをどのように B 病血管病変の評価に応用できるか検討した。そのさいの問題点として、①疾患活動性と後遺症の評価を分けること、②疾患活動性には治療効果の得られる病変を選ぶこと、③症状・徴候にスコアをつけることはベーチェット病の評価に応用可能と考えられた。今後の課題として軽快・増悪を繰り返すベーチェット病の特徴にあった評価基準の策定、特殊型の取り扱い、重症度の決め方、後遺症の範囲、寛解の定義、予後を規定する因子の抽出等が考えられた。

6) 神経病変

本分科会では、レジストリにおいて神経病変のcore-branchについて、①神経型の有無にかかわらず脳MRI情報を収集、② HLA-DRB1*0901の有無を記載、③急性型、慢性進行型に血清IL-6の追加、④ NIH imagerを用いたMRI上のpons面積の定量などにつき、調査票の改定を行った。

4. 研究分担者の独自の研究

1) TNF 阻害薬の眼病変への効果(東京医大後藤)

TNF 阻害薬の B 病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する治療の効果を比較検討した。B 病ではインフリキシマブ (IFX) とアダリムマブ (ADA) は眼炎症発作抑制と黄斑浮腫に有効であるのに対し、サルコイドーシスに対する ADA 治療は黄斑浮腫には効果は限定的であったが、副腎皮質ステロイド減量効果や続発緑

内障治療薬の減量効果を認めた。

2) 実臨床におけるアプレミラストの有効性(横浜市大 桐野他)

治療薬などに特に制限を設けず、実臨床でアプレミラストを新規導入した 14 例を対象とした。その結果再発性口腔内アフタに対する有効性は治験通り再現され、他症状に有効である可能性も示唆された。また、治験では許容されなかったコルヒチン併用時の忍容性も確認された。

3) B 病患者の臨床亜群(横浜市大 桐野、順天堂大 黒澤、日本医大 岳野他)

横浜市大コホート 700 例と 2003~14 年の特定疾患臨床調査個人票約 7000 例を解析し、日本人 B 病患者が 5 つの異なる臨床的特徴をもつクラスターに分かれることを見出した。これらの 5 群は HLA-B51 陽性率、治療状況、予後にも相違が見られ、各クラスターごとの予後予測に基づく precision medicine の確立が課題になると思われる。

4) 慢性進行型神経 B 病 (CPNB) におけるメトトレキサート (MTX) の中止に関する研究(帝京大 菊地、廣畑)

MTX で寛解維持中の CPNB にリンパ増殖性疾患を合併し、MTX とインフリキシマブ (IFX) の投与を中止せざる負えなかった 3 症例を経験した。いずれも CPNB としては臨床的に安定し、髄液 IL-6 は低値であった。今後、レジストリで MTX 中止例の臨床経過を検討し、症状の変化 (HDS-R, Barthel Index)、髄液 IL-6 値、脳 MRI 所見(脳幹部萎縮)、寛解維持期間などが MTX、IFX の中止・減量基準となるかどうか検討する。

5) 難病法施行前後の B 病患者数の推移(順天堂大黒澤)

2015 年の難病法施行前後の B 病患者数の推移について検討するため、2013 年度と 2019 年度の年齢分布を衛生行政報告例で確認し、2012、2015、2017 年度の臨床調査個人票データにおける重症度 (Stage) 分布を比較した。2015 年の難病法施行から移行措置期間の 2016 年度までは大きな変化なく、2017 年度以降、受給者数は減少した。認定基準が重症度基準の Stage II 以上となったため、Stage I 患

者の減少が要因であった。

5. COVID-19 感染症の情報(日本医大 岳野、横浜市大 桐野他)

COVID-19 感染症合併 B 病患者につき、文献検索を行い、国際 B 病学会(ICBD)ホームページ上の症例、国内発症例をまとめて解析した。B 病患者は特に COVID-19 感染症の罹患リスク、重症化リスクが高くない。感染後の B 病自体の重症化も明らかでないが、血管病変への影響については注目されている。また、今後、ワクチンの病状への影響についても注意していく必要がある。

6. 患者への情報提供・交流

2008 年より開設した研究班ホームページを横浜市大から日本医大に移設し(<https://www.nms-behcet.jp/>)、これまで同様に B 病に関する情報を提供している。今年度は研究班メンバー、診療医リストなどを更新し、新たに研究業績なども加えることとした。また、国民の関心事が高い COVID-19 感染症及びそのワクチンに関する情報は適宜更新してきた。また、このホームページを窓口としたインターネット診療相談も継続している。

一方、例年、B 病研究会には「B 病友の会」のメンバーを中心に患者さんが参加してきたが、今年度は班会議を web 開催としたこともあり、混乱をさけるため、研究者のみで開催した。その代替として、10/30 に web 上で、患者も自由に参加できるオンライン交流会を開催し、研究班の動向、COVID-19 感染症の情報を提供した。事後のアンケート調査では、現地開催よりも時間的、経済的負担もなく、遠隔地からの参加できるなど、好評であった。しかし、一方では、視力低下者より、視覚素材に依存せず、音声だけでも理解できる講演をしてもらいたいなどの

意見も出された。

D 考察

「B 病診療ガイドライン 2020」の普及に関しては、COVID-19 感染症の蔓延で思いがけない状況になったが、英文化については、残りの眼病変、血管病変も含めて進めていき、対外的な評価を受ける必要がある。また、ガイドライン作成過程で明らかになった治療推奨に関するエビデンスの欠如、非典型例の診断、疾患活動性、重症度評価方法、主要治療薬であるコルヒチンが保険適応外などの課題があった。これらに関しては、今後、難病プラットフォームを基盤にした BD 患者レジストリの構築を進める中で、Clinical Question として取り上げ、検討していく予定である。

その中でも疾患活動性指標の確立は重要課題であり、ガイドラインに準拠した治療を普及させる意味でも重要である。また、今後、これに沿ったガイドラインの実践度を測る指標として、Quality Indicator (QI)の開発も予定している。同様に、重症度評価方法の確立も指定難病制度をより公平に活用していく上では検討が必要である。

患者交流に関しては「B 病友の会」の理解と協力が得られ、今まで異なるオンラインが主体の形でも継続できているが、結果にも記載したよう運用上の課題もある。今後、聴講者の募集方法も含め、検討していく必要がある。

E. 結論

「B 病診療ガイドライン 2020」の普及を進めつつ、次のステップとして、AMED 研究と連携した難病プラットフォームを基盤にした B 病患者レジストリの構築を目指し、エビデンスの欠如、疾患活動性、重症度評価などの課題に取り組んでいる。

研究成果や COVID-19 関連情報をホームページやオンライン交流会を通じて、患者を含む国民に還元していく。

F. 研究発表

1) 国内 口頭発表	21 件
原著論文による発表	0 件
それ以外(レビュー等)の発表	42 件

1. 論文発表

著書・総説

1. 水木信久、竹内正樹他. 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、2020
2. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2020-2021(岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2020
4. 岳野光洋. ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド(藤尾圭志編)、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021.04.21
5. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
6. 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,
7. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
8. 岳野光洋. ベーチェット病における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 64(5):567-572, 2020
9. 廣畑俊成. 免疫性神経疾患 update IV. 特論 神経 Behcet 病・ガイドラインをふまえて. 日本臨床 78(11): 1931-8, 2020
10. 川上民裕. アフタ性口腔粘膜疾患のすべて Monthly Book Derma 304; 9-14, 2021
11. 後藤 浩: 汎ぶどう膜炎 眼内リンパ腫(硝子体網膜リンパ腫). 臨眼 75: 63-68, 2021.
12. 内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術(眼内法)の成績. あたらしい眼科 37: 999 -1002 , 2020.
13. 水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹修, 後藤浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二次的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響. あたらしい眼科 37: 738-741, 2020.
14. 松島亮介, 白井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤浩: 眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析. 臨眼 74: 445-450, 2020.
15. 後藤浩: 小児ぶどう膜炎. (編)水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一. 今日の小児治療指針第 17 版. 837-838, 2020. 医学書院 東京.
16. 後藤浩: 水晶体起因性ぶどう膜炎 (編) 後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 120-121, 2020. 総合医学社 東京.
17. 後藤浩: 交感性眼炎. (編)後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 122-121, 2020. 総合医学社 東京.
18. 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, 田中良哉. 家族生地中海熱(FMF)非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した

- 一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110
19. 東野俊洋. ベーチェット病の関節病変. 日本臨床(印刷中)
 20. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
 21. 田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150
 22. 菊地弘敏. Behçet 病ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 を踏まえー 脳神経内科 93 (5) 624-631 2020
 23. 菊地弘敏. 神経ベーチェット病の新知見 臨床免疫・アレルギー科 74 (4) 373-380 2020
 24. 菊地弘敏. 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet 病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト 臨床皮膚科 74 (5) 103-107 2020
 25. 南場研一. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
 26. 南場研一. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020
 27. 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.
 28. 西島崇敬, 田中克明, 武田義玄, 高木 理那, 榛村真智子, 木下望, 高野博子, 蕪城俊克, 梯彰弘. Purtscher 様網膜症で血管新生緑内障を合併し手術に至った 1 例. あたらしい眼科 37(11):1449-54, 2020
 29. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
 30. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
 31. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
 32. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
 33. 竹内正樹, 水木信久. シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者. in 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー (ed. 竹内大) 244-249 (三輪書店, 東京, 2020).
 34. 竹内正樹, 水木信久. ベーチェット病の成因研究最前線. *Pharma Medica*, (38):61-66, 2020.
 35. 堀田信之, 水木信久. 日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見. 臨床の歩み 109: 5—6, 2020.
 36. 久松理一. 腸管ベーチェット病 p133-137 別冊 日本臨床 消化管症候群 日本臨床社 2020年4月30日 発刊
 37. 久松理一. 第 4 章 腸疾患 腸管ベーチェット病 p537-538 新臨床内科学 第 10 版 監修 矢崎義雄 医学書院 2020年3月25日 発刊
 38. 平原理紗, 桐野洋平. 腸管型ベーチェット病. 全国膠原病友の会大阪支部機関誌「明日への道」, 2020年12月
 39. 桐野洋平(共著, 範囲:ベーチェット病). 日本医師会雑誌特別号, 免疫・炎症疾患のすべて, 診断と治療社, 2020年10月.
 40. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病に対する PDE4 阻害薬アプレミラスト. リウマチ科, 64(6) 665 - 671 2020年12月
 41. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病にお

- ける IL-23/IL-17 とその阻害薬.リウマチ科 63(6) 655 - 660 2020 年 6 月.
42. 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. 学会発表
1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 平原理紗, 飯塚友紀, 小林幸司, 吉見竜介, 浅見由希子, 須田昭子, 大久保忠信, 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大学レジストリによる観察研究(オンライン)日本リウマチ学会総会・学術集会、2020 年
 2. 中村晃一郎 ベーチェット病のあらたな治療 第 119 回日本皮膚科学会総会 2020 年 6 月 5 日
 3. 坪田欣也, 臼井嘉彦, 禰津直也, 後藤浩: 末梢血液検査結果を用いた機械学習によるぶどう膜炎診断. 第 1 回 日本眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 4. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤浩: 非感染性ぶどう膜炎に対する機械学習を用いた miRNA 診断モデルの構築. 第 1 回 眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 5. 後藤浩:ぶどう膜炎の病因と治療・最近の知見. 第 13 回 東邦バイオフォーラム (Web 開催)(2020.12.17) 東京
 6. 後藤浩:難儀なぶどう膜炎診療の実際. 第 8 回 順天堂大学浦安眼科サマーセミナー (Web 開催)(2020.8.26) 東京
 7. 國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗
 - 比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩: サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対するアダリムマブ導入例の検討. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 8. 清水広之, 臼井嘉彦, 禰津直也, 朝蔭正樹, 杉本昌弘, 後藤 浩: メタボロミクスによる血清を用いた 3 大ぶどう膜炎の鑑別. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 9. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤浩: 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いた網羅的 miRNA の解析. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 10. 長谷川英一, 園田康平, 南場研一, 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤浩, 日本眼炎症学会 : 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査結果報告. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 11. 田中良哉, 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第 117 回日本内科学会総会・講演会(シンポジウム). 東京. 令和 2 年 8 月 7-9 日
 12. 長谷川英一, 園田康平, 南場研一, 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤浩. 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124 回日本眼科学会総会、Web 開催、2020/4/16-19)
 13. 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. Tokyo Ophthalmology Club(2020 年 10 月 21 日、Web)
 14. 南場研一. アダリムマブの使用実態～

- PMS の中間報告からわかること～. モーニングセミナー6「ぶどう膜炎における最適なアダリムマブの治療とは」第 124 回日本眼科学会総会 (2020 年 4 月 16 日、東京)
15. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩 – 全身治療の進歩 –. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)
 16. 蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17
 17. 桐野洋平. Molecular Genetics of Behçet's disease and Real-world data of apremilast. 日本研究皮膚科学会第 45 回年次学術大会・総会, web 開催, 2020 年 12 月 12 日.
 18. 桐野洋平. リウマチ性疾患の最適化医療の開発. 第 48 回 日本臨床免疫学会, web 開催, 2020 年 10 月 13 日.
 19. 桐野洋平. ベーチェット病の 難治性病態と治療 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.
 20. 平原 理紗, 桐野 洋平, 副島 裕太郎, 鈴木 直樹, 日高 優香, 櫻井 菜月, 小宮 孝章, 永井 秀人, 濱田 直樹, 前田 彩花, 土田 奈緒美, 國下 洋輔, 岸本 大河, 吉見 竜介, 中島 秀明. ベーチェット病患者における疾患活動性残存と医師の過小評価の現状. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.
 21. 桐野洋平*. ベーチェット病の unmet needs と治療. 第 119 回日本皮膚科学会総会 2020 年 6 月 5 日, web 開催, 2020 年 10 月 13 日.

2) 海外

- | | |
|----------------|------|
| 口頭発表 | 7 件 |
| 原著論文による発表 | 48 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. Isobe M, , Take no 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.
 2. Watanabe K, Inoue N, Nagahori M, Take no M, Mizuki N, Hisamatsu T et al. 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*. 2020 Jul;55(7):679-700
 3. Hirohata S, Kikuchi H, Take no M, Kuwana M, , Ishigatsubo Y. et al. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. *Intern Med* 2020 Oct 1;59(19):2359-2367
 4. Hirahara L, Kirino Y, Take no M, Takeuchi M, Mizuki N, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2020 Oct 16:1-6.
 5. Soejima Y, Kirino Y, Take no M, Kurosawa M, T Ishigatsubo Y, Mizuki N. et al. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's

- disease in Japan. *Arthritis Res Ther*, 2021; 23(1) 49
6. Zouboulis CC, Kirino Y, et al. Adamantiades-Behcet's disease (Behcet's disease) and COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jdv.17325. Online ahead of print.
 7. Nakamura K, Kaneko F, et al. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Frontiers in Medicine*. Feb 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.613432>
 8. Sonoda KH, Namba K, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group. Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.
 9. Shimizu H, Goto H et al: Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis. *J Clin Med*. 2020 Dec 6;9(12):3955. doi: 10.3390/jcm9123955. 2020 Dec 6;9(12):3955.
 10. Suhler EB, Goto H, et al.: Long-term safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology* 2020 Nov 3; S0161-6420(20)31038-1. doi:10.1016/j.ophtha.2020.10.036. Online ahead of print.
 11. Asakage M, Goto H, et al: Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Sep 1;61(11):4. doi:10.1167/iovs.61.11.4.
 12. Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, et al: Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.
 13. Kunimi K, Goto H: Anti-TNF- α therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.
 14. Tsubota K, Usui Y, Goto H: Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data. *J Clin Med* 2020 Jul 20;9(7):2298. doi: 10.3390/jcm9072298.
 15. Minezaki T, Goto H, et al: High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis. *J Clin Med*. 2020 Jun 12;9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844.
 16. Merrill PT, Goto H, et al: Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL

- II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 29;1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.
17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. Zhang M, Iwata S, Tanaka Y, et al (12 人の 12 番目). Methionine commits cells to differentiate into plasmablasts through epigenetic regulation of BTB and CNC homolog 2 by the methyltransferase enhancer of zeste homolog 2. *Arthritis Rheumatol* (2020) 72, 1143-1153
 21. Johnson SR, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 1333-1339
 22. Cohen SB, Tanaka Y, et al (11 人の 5 番目). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase 3 clinical programme. *Ann Rheum Dis* (2021) 80, 304-311
 23. Tanaka Y, et al (13 人の 1 番目). Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73, 587-595
 24. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al (20 人の 3 番目). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase 3 randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* (in press)
 25. Aringer M, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria Item Performance. *Ann Rheum Dis* (in press)
 26. Miyazaki Y, Tanaka Y, et al (7 人の 7 番目). Efficacy and safety of tofacitinib vs. baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice:

- analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis* (in press)
-
27. Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. A wide perspective of targeted therapies for precision medicine in autoimmune diseases. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* (2020) 5, 447-453
 28. Nash P, Kerschbaumer A Tanaka Y, et al (29 人の 25 番目). Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* (2021) 80: 71-87
 29. Schett G, Tanaka Y, Isaacs J. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol* (2021) 17: 135-144
 30. Mizuki Y, Kirino Y, Kurosawa M, Takeo M, Kaneko T, Mizuki N, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2020 Jul;30(4):708-714.
 31. Kato H, T Kirino Y, Kurosawa M, Takeo M, Mizuki N. et al. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31 (1):214-218.
 32. Hirohata S, Kikuchi H. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. *ACR open rheumatology* 3(1) 42-49 2021
 33. Tomizuka T, Kikuchi H, et al. Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases. *Modern Rheumatology Case Reports*, 2021;5:123-129.
 34. Kitazawa T, Kikuchi H, et al. Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Sep;26(9):941-945.
 35. Tsutsui H, Kikuchi H, et al. Identification of Physical and Psychosocial Problems Based on Symptoms in Patients With Behçet's Disease. *Rheumatol Int*. 2020;40:81-89.
 36. Balt J, Namba K, Ohno S, et al. Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behçet's disease – A multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 127: 80-85. PMID: 33331270
 37. Liu Y, , Namba K, et al. Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK β inhibitor IMD-0354. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 525: 589-594. PMID: 32115150
 38. Shirahama S, Kaburaki T, et al. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1166-

- 1170.
39. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, et al. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Mar 12:1-7.
 40. Fukunaga H, **Kaburaki T**, et al. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with panuveitis according to aetiological classification. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):2783.
 41. **Kaburaki T**, et al Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):150-159.
 42. Louthrenoo W, **Kaburaki T**, et al. 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.
 43. Nakahara H, **Kaburaki T**, et al. 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.
 44. Calster J, Goto H, **Kaburaki T**, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2020:S0161-6420(20)31038-1
 45. Riahi P, **Mizuki N**, et al: 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): e0227997, 2020.
 46. Nakamura K, **Mizuki N**, Kaneko F et al. 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* 47(3): 223-235, 2020.
 47. Matsui T, Yamaguchi K, Ikebe T, et.al. Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. *The Journal of Pediatrics* 212:239, 2019
 48. Hayashida M, Hisamatsu T, et al. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;35(8):1340-1346.
2. 学会発表
1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Pain of Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome: 12-Week Results From the Randomized, Phase III RELIEF Study. *EULAR 2020 (E-CONGRESS)*

2. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Disease Activity and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Behçet's Syndrome Who Achieved and Maintained Oral Ulcer Complete Response with Apremilast Treatment. ACR 2020 Convergence
 3. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Achievement of Early and Sustained Complete Response of Oral Ulcers with Apremilast Compared with Placebo in Patients with Active Behçet's Syndrome. ACR 2020 Convergence
 4. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Treatment of Manifestations of Behçet's Syndrome Other Than Oral Ulcers, Including Skin Lesions and Arthritis. ACR 2020 Convergence
 5. Tanaka Y. Basic and Clinical of Rheumatology. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR アジアパシフィックリウマチ学会(教育講演) WEB開催 令和2年10月24-29日
 6. Terada Y, Kaburaki T, Goto H, Inoue Y, Namba K, et al. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. ARVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
 7. Kirino Y. A COVID-19 infected Japanese patient with Behçet's diseases. International Society for Behçet's Disease meeting, online conference, Jan 16, 2021.
- 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

II. 分担研究報告書

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

「ベーチェット病の疾患活動性の現状と評価指標」

○桐野洋平、副島裕太郎、平原理紗（横浜市大 幹細胞免疫制御内科学）、岳野光洋（日本医科大学 武蔵小杉病院 アレルギー膠原病内科）、黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）、竹内正樹、水木信久（横浜市大 眼科）

研究要旨 ベーチェット病のレジストリ研究に着手し、臨床症状、疾患活動性指標を1年間追跡した。結果大多数の患者で疾患活動性の残存を認め、1年間の追跡後でも活動性が残存していることが判明した。これらの成績を基に来年度より本格的に開始される全国レジストリ研究へと応用していきたい。

A. 研究目的

関節リウマチにおいては Treat-to-target (T2T) による寛解目標を定めた治療戦略により患者予後の改善を認めているが、ベーチェット病 (BD) においては T2T が開発されていない。今回 BD における T2T 開発の予備調査のため、当科および共同研究施設において開始している疾患レジストリ研究のデータを用いて BD 患者の疾患活動性の現状について解析を行った。

B. 研究方法

文書による同意を得た横浜市立大学附属病院に通院中の BD 患者より横断的に Behçet's disease current activity form (BDCAF : 12点満点)および Face scale(1-7点)を用いた活動性指標の現状と、その経時的変化について検証した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

現時点で解析できた横浜市大 213 例のデータによると、BDCAF の平均値は 2.2±

1.9 であり、平均 2 つの BD 症状の残存を認めた。残存している症状としては口腔潰瘍(51.6%)、関節痛(41.8%)が多く認められた。Face scale の平均値は 3.5±1.6 であり、患者自身による疾患活動性評価が中等度認められた。BDCAF では過去 28 日間の症状の有無の 2 項変数で評価するため、治療による症状改善の推移を評価するのは困難であった。

D. 考察

今後、本邦における BD 患者の疾患活動性の現状と、最適な評価指標の開発が必要である。レジストリ研究が開始されれば、さらなる症例数増加と、長期的観察により、予後と直結する活動性指標と T2T の開発が期待できる。

E. 結論

今回の調査により BD 患者の多くで疾患活動性が残存していることが明らかとなった。

F. 研究発表

「ベーチェット病の疾患活動性の現状と評価指標」参照

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 5 件

1. 論文発表
原著論文 0 件
1. なし

著書・総説 5 件

- 1) 平原理紗, ○桐野洋平. 腸管型ベーチェット病. 全国膠原病友の会大阪支部機関誌「明日への道」, 2020 年 12 月
- 2) ○桐野洋平(共著, 範囲:ベーチェット病). 日本医師会雑誌特別号, 免疫・炎症疾患のすべて, 診断と治療社, 2020 年 10 月.
- 3) 平原理紗, ○桐野洋平. ベーチェット病に対する PDE4 阻害薬アプレミラスト. リウマチ科, 64(6) 665 - 671 2020 年 12 月
- 4) 平原理紗, ○桐野洋平. ベーチェット病における IL-23/IL-17 とその阻害薬. リウマチ科 63(6) 655 - 660 2020 年 6 月.
- 5) 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. 学会発表

1. ○桐野洋平. Molecular Genetics of Behçet's disease and Real-world data of apremilast. 日本研究皮膚科学会第 45 回年次学術大会・総会, web 開催, 2020 年 12 月 12 日.
2. ○桐野洋平. リウマチ性疾患の最適化医療の開発. 第 48 回 日本臨床免疫学会, web 開催, 2020 年 10 月 13 日.
3. ○桐野洋平. ベーチェット病の 難治性病態と治療 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.
4. 平原理紗, ○桐野洋平, 副島 裕太郎, 鈴木 直樹, 日高 優香, 櫻井 菜月, 小宮 孝章, 永井 秀人, 濱田 直樹, 前田 彩花, 土田 奈緒美, 國下 洋輔, 岸本 大河, 吉

見 竜介, 中島 秀明. ベーチェット病患者における疾患活動性残存と医師の過小評価の現状. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.

5. ○桐野洋平*. ベーチェット病の unmet needs と治療. 第 119 回日本皮膚科学会総会 2020 年 6 月 5 日, web 開催, 2020 年 10 月 13 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 0 件

1. 論文発表
原著論文

1. Soejima Y, ○Kirino Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Ryusuke Yoshimi R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):49.
2. Hirahara L, ○Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2020 Oct 16:1-6.
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*,
2021,31(1):214-218.

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, OKirino 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*. 2020, 30(4):708-714.

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. OYohei Kirino. A COVID-19 infected Japanese patient with Behçet's diseases. International Society for Behçet's Disease meeting, online conference, Jan 16, 2021.

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病変の解析

分担研究者 埼玉医科大学病院 皮膚科 中村晃一郎

協力研究者 東北医科薬科大学 皮膚科 川上 民裕

総合南東北病院 皮膚免疫アレルギー疾患研究所 金子史男

研究要旨 ベーチェット病の皮膚粘膜病変は口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹、血栓性静脈炎である。これらの特徴的な症状は初発症状として生じ、長期間にわたり再発を繰り返す。これまで皮膚粘膜症状の診療ガイドラインを提唱してきた。これらの既存治療、将来的な治療に対して、国内外の文献的な検証をおこなった。

A. 研究目的

ベーチェット病の皮膚粘膜病変は口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎様えん皮疹、血栓性静脈炎である。これらの特徴的な症状は初発症状として生じ、同時に長期間にわたり再発を繰り返す。皮膚粘膜症状の治療をこれまでガイドラインで提唱してきた。（ベーチェット病診療ガイドライン 2020、ベーチェット病皮膚粘膜病変診療ガイドライン）。これらの既存治療、将来的な治療に対して、国内外の文献的な検証をおこない今後の新たな治療について検討をおこなう。

B. 研究方法

国内、海外の皮膚粘膜病変の治療に関する総説について検討し、評価をおこなう。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言(2013年総会で改訂)の精神にもとづいて実施する。

C. 研究結果

ベーチェット病の皮膚病変のなかで、結節性紅斑は比較的小型の紅斑で、短期間に消退する症状で、組織学的に隔壁性脂肪織炎であるが、ときに小血管の血栓形成を認める。毛嚢炎様皮疹は紅斑、膿疱を生じるが、組織学的に血管周囲の炎症が顕著である。治療として海外では EULAR 推奨で急性期にステロイド外用療法、コルヒチン、ステロイド全身投与が選択されている。本邦のガイドラインでも、ステロイド局所療法、コルヒチンによる全身療法が選択される。

D 考察

ベーチェット病の結節性紅斑や毛嚢炎様皮疹の所見は、組織学的に好中球浸潤が顕著であると同時に、variable vessel vasculitis の炎症所見を認める。また皮膚病変で真皮から脂肪組織内の小動脈、静脈に血栓形成が認められることがある。治療として炎症反応を抑制する、ステロイド外

用薬による局所療法や、好中球の活性化に対するコルヒチン全身療法が選択される。今後既存治療、新規治療薬に対する検証が必要である。

G. 結論

皮膚病変として特徴的な結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹は真皮から脂肪組織内までの大小の血管に好中球性血管炎を生じ、ときに静脈血栓形成を生じる。コルヒチンをはじめとする既存治療薬の有効性の検討がさらに必要である。

H. 研究発表

1) 国内

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

1. 論文発表

川上民裕。アフタ性口腔粘膜疾患のすべて Monthly Book Derma 304; 9-14, 2021

2. 学会発表

1. 中村晃一郎。2020年6月5日。ベーチェット病のあらたな治療。第119回日本皮膚科学会総会。

2) 海外

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

1.論文発表

原著論文

Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsyoy E. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. Frontiers in Medicine. Feb 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.613432>

著書・総説 なし

2. 学会発表 なし

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

眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討

水木 信久（横浜市大眼科）、南場 研一（北海道大学眼科）、蕪城 俊克（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、竹内 大（防衛医科大眼科）、後藤 浩（東京医科大眼科）

研究要旨

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。今回、眼病変分科会ではベーチェット病眼病変の疾患活動性及び重症度分類について検討した。眼病変分科会分担研究者ならびに研究協力者によるメールでのディスカッションを行い、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。眼病変における重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで表すことができると考えられた。重症度の指標には1回の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score（BOS24）を用いることとした。また、疾患活動性には BOS24 の半年間の累計値である眼活動性スコア（BOS24-6M）を用いることが有用であると考えた。

今後、重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。

A. 研究目的

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。そのため、眼病変では急性発作が起きた際に速やかに消炎すること、そして、発作を予防することが視機能を守るために重要であり、「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」においても眼炎症発作の治療と発作予防のための治療アルゴリズムが策定されている。ベーチェット病の眼病変をマネジメントするうえで疾患活動性や重症度分類は重要であるものの、定められた指標はない。今回、眼病変分科会では、ベーチェット病眼病変の重症度分類および疾患活動性について検討した。

B. 研究方法

眼病変分科会では分担研究者ならびに研究協力者を交えたメールでのディスカッションおよび班会議を通して、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。検討項目は、①眼病変における重症度分類と疾患活動性の定義、②一般的な眼病変の指標とその問題点、③重症度分類と疾患活動性をあらわすための項目の決定とした。

C. 研究結果

眼病変においては眼炎症発作のコントロールが極めて重要であるため、眼病変の重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動

性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで定義することができると考えられた。

一方で、視機能の最も一般的な指標である矯正視力については、不可逆的な障害を含んだ結果であるため、現在の疾患活動性や炎症の重症度を必ずしも反映しているとはいえない。また、疾患活動性を示す指標として用いられる、一定期間の発作回数についても発作の重症度が加味されていないため正確性に欠ける。

眼病変分科会では、重症度分類には、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を用いることとした。また、疾患活動性には、BOS24の半年間の累積値である眼活動性スコア (BOS24-6M) を用いることとした。

D 考察

従来、ベーチェット病では眼炎症発作の回数が病勢を表す指標として用いられていた。しかし、眼病変の炎症発作には前眼部にとどまる虹彩毛様体炎から、後眼部まで及ぶ汎ぶどう膜炎があり、更には汎ぶどう膜炎の中にも軽度の網脈絡膜炎から、視機能に直結する後極の滲出斑や出血を伴うものまで多岐にわたる。そのため発作回数のみでは正確な病勢を表すことはできない。2014年に蕪城らは、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を報告した。BOS24では炎症の生じた部位と程度により点数化され、その合計点として重症度を数値で示すことができる。また、半年間の累計である眼活動性スコア (BOS24-6M) によって眼病変の疾患活動

性を表すことができる。これらの理由から、眼病変における重症度分類には BOS24 を、疾患活動性については BOS24-6M を用いることが有用であると考えられた。

E. 結論

眼病変の重症度分類には眼炎症発作の重症度スコアリングであり BOS24、疾患活動性には BOS24 の半年間の累計で示される BOS24-6M が有用であると考えられた。

今後、重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。

I. 研究発表

1) 国内
口頭発表 6件
原著論文による発表 13件
それ以外 (レビュー等) の発表 0件

1. 論文発表

原著論文

2.

著書・総説

1. 後藤 浩、石原麻美、岩田大樹、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、蕪城俊克、鴨居功樹、河越龍方、川島秀俊、北市伸義、慶野 博、毛塚剛司、酒井 勉、澁谷悦子、園田康平、高瀬 博、竹内正樹、竹内 大、南場研一、山根敬浩. 眼病変 CQ. 診断・治療のクリニカルクエスト (CQ) と推奨文、推奨度、解説. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020
2. 南場研一. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
3. 南場研一. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020

4. 南場研一. 眼症状. 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. 23-25, 2020
 5. 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.
 6. 西島 崇敬, 田中 克明, 武田 義玄, 高木理那, 榛村 真智子, 木下 望, 高野 博子, 蕪城 俊克, 梯 彰弘. Purtscher 様網膜症で血管新生緑内障を合併し手術に至った 1 例. あたらしい眼科 37(11):1449-54, 2020
 7. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
 8. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
 9. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
 10. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
 11. 竹内正樹, 水木信久. シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者. in 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー (ed. 竹内大) 244-249 (三輪書店, 東京, 2020).
 12. 竹内正樹, 水木信久: ベーチェット病の成因研究最前線. *Pharma Medica*, (38):61-66, 2020.
 13. 堀田信之、水木信久: 日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見. 臨床の歩み 109: 5—6, 2020.
2. 学会発表
 1. 長谷川英一、園田康平、南場研一、岡田アナベルあやめ、大黒伸行、後藤 浩. 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124 回日本眼科学会総会、Web 開催、2020/4/16-19)
 2. 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. Tokyo Ophthalmology Club(2020 年 10 月 21 日、Web)
 3. 南場研一. アダリムマブの使用実態～PMS の中間報告からわかること～. モーニングセミナー6「ぶどう膜炎における最適なアダリムマブの治療とは」第 124 回日本眼科学会総会 (2020 年 4 月 16 日、東京)
 4. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩 — 全身治療の進歩—. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)
蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー
 5. 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17
 6. 竹内正樹:ベーチェット病診療ガイドライン 2020、ベーチェット病患者交流会、オンライン、2020 年 10 月
 - 2) 海外

口頭発表	1 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. Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M, Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, Namba K, Ohno S, Kitaichi	

- N. Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease – A multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 127: 80-85. PMID: 33331270
2. 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*. 2020; 525: 589-594. PMID: 32115150
 3. 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*. 2020;28(8):1166-1170.
 4. 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.
 5. 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 panuveitis according to aetiological classification. *Sci Rep*. 2020 ;10(1):2783.
 6. **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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, **Kaburaki T**, Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2020:S0161-6420(20)31038-1
 10. 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. 15(2): e0227997, 2020.
11. 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 47(3): 223-235, 2020.
 12. 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, 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. 2020 Jul;55(7):679-700. doi: 10.1007/s00535-020-01690-y. Epub 2020 May 7.
 13. 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(4): 708-714, 2020.
 14. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, **Mizuki N**, Nakajima H: Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. Mod Rheumatol 16: 1-6, 2020.
- 著書・総説
- 1.
 2. 学会発表
 2. Terada Y, **Kaburaki T**, Takase H, Nakano S, Goto H, Inoue Y, Maruyama K, Miyata K, Namba K, Sonoda KH, Kaneko Y, Numaga J, Mochizuki M. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. ARVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
 - 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

ベーチェット病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する生物製剤による治療の検討

後藤 浩 東京医科大学臨床医学系 眼科学分野

研究要旨

TNF 阻害薬によるベーチェット病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する治療の効果について検討した。ベーチェット病ではインフリキシマブ（IFX）とアダリムマブ（ADA）はいずれも眼炎症発作の抑制とともに、黄斑浮腫に対する治療効果が確認された。一方、サルコイドーシスに対する ADA 治療は黄斑浮腫には効果は限定的であったが、副腎皮質ステロイド薬の減量効果や続発緑内障に対する治療薬の減量に寄与することが確認された。

A. 研究目的

ベーチェット病とサルコイドーシスは本邦におけるぶどう膜炎の原因疾患として重要な疾患である。急性炎症発作を繰り返しながら徐々に視機能が低下していく可能性のあるベーチェット病と、肉芽腫性炎症を呈しながら慢性の経過を辿るサルコイドーシスでは、その発症病理に大きな違いがあると考えられるが、真の病因についてはいずれも不明である。一方、両疾患とも長い臨床経過の過程でさまざまな合併症を生じる可能性があり、黄斑浮腫はその代表的な存在である。

今回、代表的な非感染性ぶどう膜炎であるベーチェット病とサルコイドーシスに対し、生物製剤を用いた治療成績を包括的に評価し、併せて副次的な効果について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は東京医科大学病院眼科で診断加療中のぶどう膜炎患者のうち、従来からの治療法では十分な炎症の抑制が困難なため生物

製剤（インフリキシマブ IFX およびアダリムマブ ADA）による治療が導入されたベーチェット病 89 例と、サルコイドーシス 22 例である。

ベーチェット病については IFX による治療群（68 例）と ADA による治療群（21 眼）の効果の差異について、生物製剤導入前後における視力変化と黄斑浮腫に対する効果等について診療録をもとに検討した。

また、ベーチェット病とサルコイドーシスの間で生物製剤導入前と導入後における視力変化、黄斑浮腫に対する効果、副腎皮質ステロイド（ステロイド）薬の減量効果等について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録ベースの後方視的研究であり、診療録に記載されたデータの発表については受診時の包括同意書で承諾を得ている。

C. 研究結果

ベーチェット病における IFX と ADA の

治療効果の検討では、両者の間で生物製剤導入までの期間に有意差はみられなかったが、治療期間については IFX 群のほうが有意に長期であった。生物製剤導入時の視力は IFX 群の方が ADA 群より有意に不良であった。生物製剤導入後の視力の変化については IFX 群では有意な改善がみられたが、ADA 群では視力の改善は得られたものの、有意差は得られなかった。両群とも黄斑浮腫には一定の効果を示し、また治療開始時に使用していたステロイド薬は減量可能であった。

ベーチェット病とサルコイドーシスに対する生物製剤の治療効果の比較では、視力についてはベーチェット病の方がサルコイドーシスよりも有意な改善が確認され、黄斑浮腫はベーチェット病では全例で改善がみられたのに対し、サルコイドーシスでは多くは改善を示したものの悪化例も存在した。光干渉断層計 (OCT) による中心窩網膜厚の比較でも、ベーチェット病はサルコイドーシスに比べ、有意に黄斑浮腫の改善が確認された。

ベーチェット病とサルコイドーシスのいずれも生物製剤による治療開始時には一定の割合でステロイド薬の投与が行われていたが、導入後は両疾患ともにステロイド薬の減量もしくは中止が可能であった。なお、サルコイドーシスでは生物製剤の導入により、続発緑内障に対する眼圧下降薬の投与が半数以上の症例で減量もしくは中止可能であった。

D 考察

ベーチェット病における IFX と ADA による治療効果の検討では、視力の改善こそ IFX 群のみが有意差をもって改善を示したが、これは ADA 群における治療開始時の

視力が IFX よりも有意に良好であったことが影響していると考えられる。すなわち、IFX より遅れて保険適用となり使用可能となった ADA 群の方が、比較的病期が進行する前、すなわち視力が良好な状態で導入される傾向にあり、結果として統計学的には有意な視力改善につながらなかった可能性が考えられる。いずれにしても ADA 群でも視力の維持効果は得られており、ベーチェット病における視機能に対する有用性は IFX、ADA ともに確認されたと結果となった。

黄斑浮腫に対する生物製剤の治療効果については、ベーチェット病の方がサルコイドーシスよりも有意に有効であった点は興味深い。その理由は不明であるが、この差異は同じ黄斑浮腫であっても原疾患によって発症病理が異なることを示唆しているものと考えられる。

生物製剤導入後は、それまで投与されていたステロイド薬が減量可能であることは従来からの報告通りの結果であり、投与を完全に中止することが困難な症例が一定の割合で存在することも、生物製剤による治療の限界を改めて認識させられる結果となった。

生物製剤導入に伴う副次的効果のひとつとして、続発緑内障に対する治療薬を減量ないし中止できる症例が少なからず存在することが判明した。これは新たな知見であり、特にサルコイドーシスに対する ADA 導入後に顕著であった。その理由としては、ADA 野導入による眼内炎症のコントロールに加え、治療薬としてのステロイド薬の投与が全身、局所を問わず減量ないし中止可能であったことも関係していると考えられる。いずれにしても医療経済的に課題の多い生物製剤ではあるが、合併症に

対する治療薬を大幅に削減することができるのであれば、その経済的効果は別途、検討に値するものと考えられた。

E. 結論

ベーチェット病とサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する生物製剤の治療効果は概ね良好である。ベーチェット病に対するインフリキシマブとアダリムマブの治療効果はほぼ同等である。炎症発作に対する効果はベーチェット病でより顕著であり、黄斑浮腫に対してもベーチェット病はサルコイドーシスより有効なことが多い。一方、慢性の経過を辿るサルコイドーシスでは続発緑内障に対する治療を軽減させる潜在力がある。

J. 研究発表

- 1) 国内
- 口頭発表 11 件
- 原著論文による発表 4 件
- それ以外（レビュー等）の発表 5 件

1. 論文発表

原著論文

- 1) 後藤 浩: 汎ぶどう膜炎 眼内リンパ腫 (硝子体網膜リンパ腫). 臨眼 75: 63-68, 2021.
- 2) 内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術(眼内法)の成績. あたらしい眼科 37: 999-1002, 2020.
- 3) 水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹 修, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二次的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響. あたらしい眼科 37: 738-741, 2020.
- 4) 松島亮介, 臼井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤 浩: 眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析. 臨眼 74: 445-450, 2020.

著書・総説

- 1) 後藤 浩: 小児ぶどう膜炎.(編)水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一. 今日の小児治療指針第 17 版. 837-838, 2020. 医学書院 東京.
 - 2) 後藤 浩: 眼病変治療アルゴリズム. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班, (編)水木信久, 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 54-55, 2020. 診断と治療社東京.
 - 3) 後藤 浩: 眼病変クリニカルクエスチョン. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班, (編)水木信久, 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020. 診断と治療社 東京.
 - 4) 後藤 浩: 水晶体起因性ぶどう膜炎 (編)後藤 浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 120-121, 2020. 総合医学社 東京.
 - 5) 後藤 浩: 交感性眼炎. (編)後藤 浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 122-121, 2020. 総合医学社 東京.
- ### 2. 学会発表
- 1) 坪田欣也, 臼井嘉彦, 禰津直也, 後藤 浩: 末梢血液検査結果を用いた機械学習によるぶどう膜炎診断. 第 1 回 日本眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 - 2) 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩: 非感染性ぶどう膜炎に対する機械学習を用いた miRNA 診断モデルの構築. 第 1 回 眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 - 3) 後藤 浩: ぶどう膜炎の病因と治療・最近の知見. 第 13 回 東邦バイオフィォラム (Web 開催) (2020.12.17) 東京
 - 4) 竹内正樹, 南場研一, 蕪城俊克, 竹内 大,

- 後藤 浩, 水木信久: 眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班会議 (Web 開催) (2020.10.03)
- 5) 後藤 浩: 難儀なぶどう膜炎診療の実際. 第 8 回 順天堂大学浦安眼科サマーセミナー (Web 開催) (2020.8.26) 東京
- 6) 臼井嘉彦: 「ぶどう膜炎の治療-基本とトレンド-」 生物製剤の正しい使用法. 眼科臨床実践講座 2020 (Web 開催) (2020.8.23) 東京
- 7) 臼井嘉彦: 内科的治療に支援される硝子体手術 ぶどう膜炎. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.27-5.18) 東京
- 8) 國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対するアダリムマブ導入例の検討. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 9) 清水広之, 臼井嘉彦, 禰津直也, 朝蔭正樹, 杉本昌弘, 後藤 浩: メタボロミクスによる血清を用いた 3 大ぶどう膜炎の鑑別. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 10) 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩: 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いた網羅的 miRNA の解析. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 11) 長谷川英一, 園田康平, 南場研一, 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤 浩, 日本眼炎症学会: 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査結果報告. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京

2) 海外
口頭発表 0 件
原著論文による発表 9 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) Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group.: Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.
- 2) Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, Goto H.: Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis. *J Clin Med.* 2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955. 2020 Dec 6;9(12):3955.
- 3) Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Lim LL, Merrill PT, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Van Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, et al.: Long-term safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology* 2020 Nov 3: S0161-6420(20)31038-1. doi:10.1016/j.ophtha.2020.10.036. Online ahead of print.
- 4) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Takanashi M, Kuroda M, Goto H.: Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis.: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Sep 1;61(11): 4. doi:10.1167/iovs.61.11.4.

- 5) Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, Okada AA, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M.: Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis.: *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.
- 6) Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, Goto H.: Anti-TNF- α therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.
- 7) Tsubota K, Usui Y, Goto H.: Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data.: *J Clin Med* 2020 Jul 20:9(7):2298. doi: 10. 3390/jcm9072298.
- 8) Minezaki T, Usui Y, Asakage M, Takanashi M, Shimizu H, Nezu N, Narimatsu A, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Kuroda M, Goto H.: High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis. *J Clin Med.* 2020 Jun 12:9(6):1844. doi:10.3390/jcm

9061844.

- 9) Merrill PT, Vitale A, Zierhut M, Goto H, Kron M, Song AP, Pathai S, Fortin E.: Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online 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
 - なし
 - 3 特許取得
 - なし
 4. 実用新案登録
 - なし
 5. 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 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
研究協力者 氏名 土橋浩章 所属先 香川大学血液・免疫・呼吸器内科 准教授
研究協力者 氏名 東野俊洋 所属先 北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師

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、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、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。また、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。一方、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。さらに、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、難病プラットフォームへの登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を進展させる予定である。

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、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、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、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、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

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。当科のベーチェット病 210 例のうち関節炎合併は 91 例 (43.3%)、罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 であった。部位は膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14%で、腱付着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。関節炎合併例では、非合併例を比較すると、眼病変・口腔内アフタ病変が有意に少なく、結節性紅斑が有意に多かった。関節炎合併例の特徴として HLA-B51 は 42%、HLA-A26 は 10%、リウマトイド因子は 16%、CCP 抗体は 2%で陽性であった。

治療は、コルヒチン 82%、メトトレキサート 54%、グルココルチコイド 25%(平均用量 10mg/日)、インフリキシマブ 25%、アダリムマブ 11%に導入されていた。治療導入後 1 年間の経過が追えた 31 例では、圧痛関節数 3.7→1.1、腫脹関節数 2.2→0.2 と改善し、薬剤間の有意差は無いが TNF 標的薬で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。以上より、ベーチェット病に伴う関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが小関節炎も少なくなく、治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 標的薬の順に使用されていた。

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

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。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、難病プラットフォームへの登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を発展させる予定である。

K. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	28 件
原著論文による発表	8 件

それ以外(レビュー等)の発表 29 件

1. 論文発表

原著論文

1. ○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、田中良哉. 家族生地中海熱(FMF)非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110

著書・総説

- 1 ○東野俊洋. ベーチェット病の関節病変. 日本臨床(印刷中)
2. ○田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
3. ○田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150

2. 学会発表

- 1 ○田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第117回日本内科学会総会・講演会(シンポジウム). 東京. 令和2年8月7-9日

2) 海外

口頭発表	50 件
原著論文による発表	103 件
それ以外(レビュー等)の発表	23 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. Zhang M, Iwata S, Tanaka Y, et al(12 人の 12 番目). Methionine commits cells to differentiate into plasmablasts through epigenetic regulation of BTB and CNC homolog 2 by the methyltransferase enhancer of zeste homolog 2. *Arthritis Rheumatol* (2020) 72, 1143-1153
5. Johnson SR, Brinks R, Tanaka Y, et al(64 人の 55 番目). Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 1333-1339
6. Cohen SB, Tanaka Y, et al(11 人の 5 番目). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase 3 clinical programme. *Ann Rheum Dis* (2021) 80, 304-311
7. Tanaka Y, et al(13 人の 1 番目). Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Active Rheumatoid

Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73, 587–595

8. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al (20 人の 3 番目). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase 3 randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* (in press)
9. Aringer M, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria Item Performance. *Ann Rheum Dis* (in press)
10. Miyazaki Y, Tanaka Y, et al (7 人の 7 番目). Efficacy and safety of tofacitinib vs. baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis* (in press)

著書・総説

1. Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. A wide perspective of targeted therapies for precision medicine in autoimmune diseases. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* (2020) 5, 447–453
2. Nash P, Kerschbaumer A Tanaka Y, et al (29 人の 25 番目). Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* (2021) 80: 71–87

3. Schett G, Tanaka Y, Isaacs J. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol* (2021) 17: 135–144

学会発表

6. ○ Tanaka Y. Basic and Clinical of Rheumatology. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR アジアパシフィックリウマチ学会(教育講演) WEB 開催 令和 2 年 10 月 24–29 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

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疾患活動性・重症度基準の策定”

研究分担者 久松理一 杏林大学医学部消化器内科学 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（臨床管理センター） 准教授
研究協力者 長沼 誠 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 教授

研究要旨：ベーチェット病診療ガイドライン 2020 が公開され診断や治療の均てん化が進められている。一方で多臓器を包括的に含んだ現在の臨床個人評価票の重症度（I~V）では治療方針の決定はできない。各病型の疾患活動性、重症度基準が定まっておらず喫緊の課題となっている。本研究では腸管ベーチェット病疾患活動性・重症度基準の策定を目的とする。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病の疾患活動性浄化基準
および重症度基準を策定する。

B. 研究方法

Outcome Measures in Rheumatology
Clinical Trials (OMERACT) Behçet
syndrome Working Group の提唱した臨床
試験に際しての推奨されるべきアウトカム
を参考に治療方針の決定に役立つ疾患活動
性評価基準および重症度基準を立案する。

C. 研究結果

まず、腸管病変に関する文献的検索を行った。
現在公開されている腸管ベーチェット疾患
活動性基準は韓国のグループが立案した
Disease activity index for intestinal Behçet
's disease (DAIBD)のみであるが、本スコ
アでは内視鏡的評価は含まれておらず必ず
しも腸管病変に特化したものとはなってい
ない。一方で内視鏡所見の深掘れ潰瘍は手術
率のリスク因子と報告されており、

OMERACT でも Clinical GI Activity と
Endoscopic GI Activityの両者を評価項目と
して推奨していることから消化管症状と内
視鏡所見を主体にした基準の策定が必要と
考えられた。

D 考察

腸管 BD の自然史における手術リスクはまだ十分なデータがあるとは言えず、多くは後ろ向き
の研究であるため、エビデンスのある予後関連因子から疾患活動性基準や重症度基準を作成することは困難であるため
専門家
のコンセンサス形成が必須と考えられる。

E. 結論

内視鏡所見や消化管症状を骨格にした腸管
ベーチェット病疾患活動性基準・重症度基準
の作成が必要と考えられた。

L. 研究発表

1) 国内
口頭発表

0 件

原著論文による発表 0 件 該当なし
それ以外（レビュー等）の発表 2 件

1. 論文発表 2 実用新案登録
該当なし

著書・総説

11. 久松理一 3 その他
腸管ベーチェット病 p133-137 該当なし
別冊 日本臨牀 消化管症候群 日本臨
牀社 2020年4月30日 発刊

12. 久松理一
第4章 腸疾患 腸管ベーチェット病
p537-538 新臨床内科学 第10版 監修
矢崎義雄 医学書院 2020年3月25日
発刊

2. 学会発表

2.

2) 海外

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

1.論文発表

原著論文

1. 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 are
associated with small intestinal lesions
in patients with Behçet disease. J
Gastroenterol Hepatol. 2020
Aug;35(8):1340-1346.

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

1 特許取得

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

血管炎症候群の疾患活動性の評価とベーチェット病への応用の際の問題点

永渕裕子 聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
菊池弘敏 帝京大学 内科
石橋宏之 愛知医大 血管外科
萩野均 東京医大 心臓血管外科
前田英明 日本大学 心臓血管外科
岳野光洋 日本医大 リウマチ膠原病内科

研究要旨

治療方針の決定と治療の有効性を評価するために疾患活動性を評価する必要がある。ベーチェット病での疾患活動性の評価方法を確立する目的で 現在用いられている血管炎症候群の疾患活動性の評価方法を検証し、ベーチェット病に応用する際の問題点を検討した。

①疾患活動性と後遺症の評価を分けること、②疾患活動性には治療効果の得られる病変を選ぶこと、③症状・徴候にスコアをつけることはベーチェット病の評価に応用可能と考えられた。今後の課題として軽快・増悪を繰り返すベーチェット病の特徴にあった評価基準の策定、特殊型の取り扱い、重症度の決め方、後遺症の範囲、寛解の定義、予後を規定する因子の抽出等が考えられる。

多臓器が障害され、軽快・増悪を繰り返すベーチェット病の特性に適した疾患活動性の指標の選択が必要である。

A. 研究目的

治療方針の決定と治療の有効性を評価するために疾患活動性を評価する必要がある。ベーチェット病での疾患活動性の評価方法を確立する目的で 現在用いられている血管炎症候群の疾患活動性の評価方法を検証し、ベーチェット病に応用する際の問題点を検討する。

(倫理面への配慮)

該当なし

B. 研究方法

小型血管炎である ANCA 関連血管炎(AAV)でよく用いられている評価方法を中心に疾患活動性の評価方法を検討した。

C. 研究結果

① Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS):現在最も頻用される血管炎の指標である。9つの臓器別項目に分け、さらに血管炎に起因する症状・徴候をあげ、それぞれに軽重のあるスコアをつけている。4週より前から持続する症状・所見を persistent とし、4週以内に新規あるいは悪化した症状・所見を new/worse とし、スコアに差をつけてい

る。BVAS が 0 または 1 で寛解 (new or worse がないこと)、BVAS が 1 以上で再燃とする。②Vasculitis damage index (VDI) : 1) 血管炎自体による臓器障害および 2) 血管炎に対する治療に起因する合併症 (感染症、圧迫骨折など) による臓器障害のなかで非可逆的な病変として症状や状態が 3 ヶ月以上持続する際に点数化する。VDI の点数は発症当初は 0 点で経過中は不変あるいは増加する。非可逆性病変なので 点数が減ることはない。③重症度 : 重症度も治療方針の決定に必要である。European Vasculitis Study による重症度分類や腎病変 (RPGN) の重症度分類、厚労省の重症度分類がある。

D 考察

ベーチェット病の疾患活動性を評価するために血管炎からベーチェット病への応用を考えたとき応用可能な点には以下の点がある。

- 1) BVAS と VDI のように疾患活動性と後遺症の評価を分ける。
- 2) 疾患活動性には治療効果の得られる病変を選ぶ。
- 3) 症状・徴候にスコアをつける。
- 4) Physician Global Assessment (PGA) を使用する。

今後検討を要する点には以下がある。

- 1) 血管炎では new/worse と persistent に分けてわけているが、ベーチェット病では軽快・再燃を繰り返すのが特徴であるためベーチェット病に適した評価基準が必要である。
- 2) 主症状・副症状と特殊型は治療が異なるため、分けて考える。特殊型の中では血管型は高安動脈炎、腸管型は炎症性腸疾患の疾患活動性の評価方法が参考になる。
- 3) 重症度の評価には現行の治療方法やステ

ロイドの投与量なども加味して考える。コルヒチンのみでコントロールがつく場合と高用量のステロイドや生物学的製剤投与が必要なもとの病状が安定している場合では重症度の判定は異なると思う。また多臓器疾患なので臓器別の規定や難治性病変の定義が必要となる。

4) 治療による有害事象・合併症も予後にかかわってくる項目であるため後遺症には加える。

このほか、ベーチェット病での寛解の定義、予後を規定する因子の抽出も必要である。

E. 結論

多臓器が障害され、軽快・増悪を繰り返すベーチェット病の特性に適した疾患活動性の指標の選択が必要である。

M. 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
1. 論文発表

著書・総説

1. 岳野光洋、石ヶ坪良明、石橋宏之、荻野均、菊地弘敏、桐野洋平、永渕裕子、前田英明 他. 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、2020

2. 学会発表 なし

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

1. 論文発表
原著論文 なし
著書・総説 なし

2. 学会発表 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

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レジストリの調査項目の再検討

廣畑俊成^{1,2}、菊地弘敏²、沢田哲治³、河内泉^{4,5}
信原病院リウマチ科¹、帝京大学医学部内科²、
東京医大 リウマチ膠原病内科³
新潟大 総合医学教育センター⁴、新潟大 脳研 脳神経内科⁵

研究要旨

本年度はベーチェット病レジストリ研究のため神経病変の core-branch について調査票の改定を行った。

A. 研究目的

ベーチェット病診療のレジストリ研究の基盤形成のため、神経病変についての調査項目のブラッシュアップと改定を行う。

B. 研究方法

昨年度作成したレジストリ研究のための調査票の項目について、神経分科会の委員の間でメールにて合議を行い、追加・改定を行った。

（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 は全く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

調査票の改定案として、次に示す4点を決定した：

1. 脳MRIを撮影した場合は神経ベーチェット病の有無にかかわらず記載し、画像をアップする。
2. HLA-DRB1*0901の有無を記載する。

3. 急性型、慢性進行型に血清のIL-6を追加する。

4. 慢性進行型でMRI上のponsの面積をNIH imagerを用いて計算し、記載する。

D 考察

脳の MRI については、慢性進行型や急性型以外の症例でも、コントロールとして使用することができると考えられることから、レジストリ登録項目に追加することが妥当であると考えられる。HLA-DRB1*0901の有無については、他にも遺伝子調査項目があるようであれば、そちらで対応可能であると思われる。血清の IL-6 が慢性進行型や急性型の神経ベーチェット病のサロゲートマーカーになる可能性は十分あると考えられるので、調査項目に含める価値はあると考えられる。MRIでのponsの面積の計算については、T1強調画像の中央矢状断で行うのが簡便であるので、この断面を必ずレジストリに取り込む必要がある。

E. 結論

神経ベーチェット病のレジストリ研究の
ための調査票の改定が完成した

なし

2. 特許取得

なし

3. 実用新案登録

なし

4. その他

なし

N. 研究発表

1) 国内

口頭発表 0 件

原著論文による発表 1 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. **Hirohata S**, Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Ishigatsubo Y. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med 59(19): 2359-2367, 2020, PMID:32611961

著書・総説

1. 廣畑俊成. 免疫性神経疾患 update IV. 特論 神経 Behcet 病・ガイドラインをふまえて. 日本臨床 78(11): 1931-8, 2020

2. 学会発表

3. なし

2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 0 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

慢性進行型神経ベーチェット病寛解後のメトトレキサート減量・中止に関する検討

菊地弘敏（帝京大内科）、廣畑俊成（帝京大内科、信原病院リウマチ科）、
沢田哲治（東京医大リウマチ膠原病内科）、河内泉（新潟大 脳研脳神経内科）

研究要旨

これまで厚生労働省ベーチェット病研究班では、神経ベーチェット病の多施設共同臨床調査を行い、急性型神経ベーチェット病（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）の特徴を明らかにした。さらに、CPNBの治療には関節リウマチ（RA）のアンカードラッグであるメトトレキサート（MTX）が有用であり、MTX 効果不十分の場合にはインフリキシマブ（IFX）が有効であることも示した。

一方、RA では近年 MTX を含めた免疫抑制療法中に発症するリンパ増殖性疾患（LPD）が危惧されている。もともと RA では一般人口に比して約 2～6 倍悪性リンパ腫の標準化罹患比や相対危険度が高い。わが国の研究では RA 患者の悪性リンパ腫の危険因子として、高齢、MTX 使用、タクロリムス使用が抽出されている。しかし、このようなリスクに対して、寛解後の RA でも MTX の減量および中止に関する方針は明らかにされていない。

我々は、MTX で寛解維持中の CPNB に LPD を合併し、MTX や IFX の投与を中止せざる負えなかった 3 例を経験した。MTX による LPD の発生には RA 自身がリスクになっていると考えられてきたが、ベーチェット病でも LPD が起こり得ることがわかった。今回 MTX を中止した 3 症例のその後の解析などから、MTX の中止の可能性について検討し、中止の目安について考察する。

A. 研究目的

メトトレキサート（MTX）で寛解維持中の慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）にリンパ増殖性疾患（LPD）を合併し、MTX とインフリキシマブ（IFX）の投与を中止せざる負えなかった症例を経験した。MTX や IFX で寛解後の CPNB に対する治療薬の減量・中止の可能性について検討した。

B. 研究方法

LPD を発症し MTX や IFX を中止した CPNB3 症例の臨床経過の検討した（図）。

C. 研究結果

長期間臨床症状と脳脊髄液（CSF）IL-6 が低値で安定していた症例では MTX や IFX を中止後も 1 年間再燃を認めなかった（表）。

D. 考察

MTX の合併症リスクも踏まえて、CPNB の寛解基準の検討が必要である。そのためには症状の変化（HDS-R, Barthel Index）、CSF IL-6 値、脳 MRI 所見（脳幹部萎縮）、寛解維持期間の基準を設定する必要がある。

E. 結論

AMED レジストリー研究の中で、CPNB に対して MTX や IFX を減量・中止した症例

を集積し、寛解後の MTX や IFX の使用方法（減量・中止に関する治療方針）を立案（ガイドライン改訂に向けて）していく。

O. 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 3 件

1. 論文発表

原著論文
なし

著書・総説

1. **菊地弘敏** Behçet 病ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 を踏まえー 脳神経内科 93 (5) 624-631 2020
- 2 **菊地弘敏**. 神経ベーチェット病の新知見 臨床免疫・アレルギー科 74 (4) 373-380 2020
- 3 **菊地弘敏**.【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet 病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト 臨床皮膚科 74 (5) 103-107 2020

2. 学会発表

なし

2) 海外

口頭発表 0 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

- 1 Hirohata S, **Kikuchi H**. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. ACR open rheumatology 3(1) 42-49 2021
- 2 Tomizuka T, **Kikuchi H**, Asako K, Tsukui D, Kimura Y, Kikuchi Y, Sasajima Y, Kono H. Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases.

Modern Rheumatology Case Reports, 2021;5:123-129.

- 3 Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, **Kikuchi H**, Kono H, Ota Y. Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan. J Infect Chemother. 2020 Sep;26(9):941-945.
- 4 Hirohata S, **Kikuchi H**, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, Ishigatsubo Y. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med. 2020 Jun;59(19):2359-2367.
- 5 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. 2020;40:81-89.

著書・総説

なし

2. 学会発表

なし

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



[CASE 1]

A 47-year-old male patient: This patient developed CPNBD when he was 28 years old. He began treatment with MTX at 32 years of age, and IFX was added at the 35 years of age. Since then, there has been no aggravation of his symptoms. At 45 years of age, he developed a refractory cutaneous ulcer in his right lower extremity that was diagnosed as MTX-LPD, based on skin biopsy results. After discontinuation of MTX and IFX administration, the ulcer was completely cured.

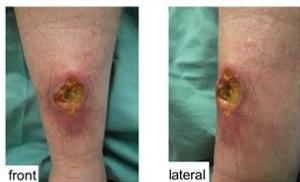


Figure 1. Findings of the right lower extremity skin: A 3.5-cm nodule with hard elasticity was confirmed in the right lower extremity. It was an ulcer with necrotic tissues in the center, and the ulcer mound with hard elasticity was observed. Around the nodule, a net-like erythema was confirmed, with a soybean-sized red nodule with hard elasticity on the lower side.

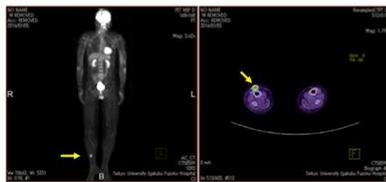


Figure 2. PET-CT findings: Localized abnormal accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) was confirmed on the front right lower extremity.

PET-CT: positron emission tomography-computed tomography

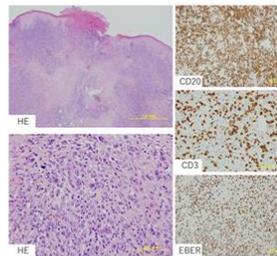


Figure 3. Skin biopsy findings: Erosion was confirmed in a part of the epidermis, but no atypia was apparent. From the dermis immediately beneath the epidermis to the subcutaneous adipose tissues, irregularly-shaped large atypical cells increased diffusely. In immunostaining, the atypical cells were CD20(+), CD3(-), CD5(-), and EBER-ISH(+). It was histologically diagnosed as EBER-positive B-cell lymphoproliferative disease (LPD).

HE: Hematoxylin and Eosin staining, CD: cluster of differentiation, EBER-ISH: Epstein-Barr encoding region-in site hybridization analyses

[CASE 2]

A 43-year-old male patient: This patient developed CPNBD when he was 28 years old. He began to receive MTX at 28 years of age. Since he developed fever and multiple cervical adenopathy at 42 years of age, he was diagnosed as having MTX-LPD, based on the results of lymph node biopsy. After discontinuation of MTX, and initiation of PSL administration (30 mg/day), the adenopathy improved immediately.

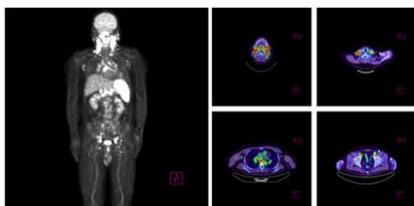


Figure 4. PET-CT findings: Multiple abnormal accumulation of FDG was confirmed in the lymph nodes from the craniocervical region to the supraclavicular fossa, axilla, mediastinum, abdominal paraaortic field, iliac artery field in and out of bilateral iliac arteries, and both inguinal regions.

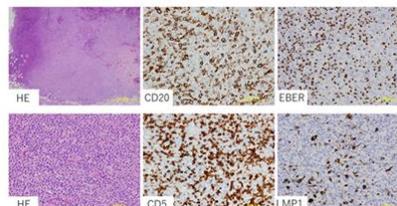
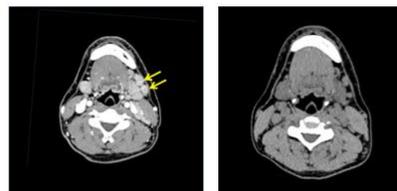


Figure 5. Right cervical lymph node biopsy findings: Atypical cells increased diffusely, and immunostaining suggested that the atypical cells were CD20(+), CD3(-), CD5(-), EBER-ISH(+), and LMP1(+). Thus, it was diagnosed as EBV-positive LPD.

HE: Hematoxylin and Eosin staining, CD: cluster of differentiation, EBER: Epstein-Barr encoding region, LMP1: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1.

[CASE 3]

A 43-year-old male patient: The patient developed CPNBD when he was 31 years old. He began treatment with MTX at 31 years of age, and IFX was added in the same year. Since then, there has been no aggravation of his symptoms. At 43 years of age, MTX-LPD was suspected due to multiple cervical adenopathy and increase of soluble interleukin (IL)-2 receptor (sIL-2R) and thymidine kinase (TK), and thus MTX and IFX administration was discontinued. Immediately after discontinuation, the adenopathy and the levels of sIL-2R and TK were improved.



At the onset 3 months after discontinuation of MTX

Figure 6. Comparison of cervical CT findings: At the onset (enhanced CT), multiple enlarged lymph nodes (24 × 17 mm size at maximum) were confirmed in the left dominant bilateral submandibular regions and the upper/intermediate/internal deep cervical region. Lymph node enlargement was eliminated 3 months after discontinuation of MTX administration (nonenhanced CT).

(表) MTX-LPDを合併したCPNBD3例

症例	性別	CPNBD 診断時 (歳)	MTX-LPD 診断時 (歳)	MTX			IFX	CSF IL-6 (pg/mL)			MTX 中止後 症状の 変化
				投与量 (mg/週)	投与期間 (年)	総投与量 (g)		投与	治療前	治療中止 直前	
1	男	31	45	20	11	14	+	131.2	12.9	5.1	なし
2	男	28	43	15	15	12.2	-	22.2	3.5	2.8	なし
3	男	31	43	17.5	12	11.3	+	193	26.3	16.2	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（BD）の重症度指標の作成

山口賢一 聖路加国際病院 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 発生成育小児医療学教室（小児科学）

研究要旨

【目的】 成長過程にある小児ベーチェット病（BD）の重症度評価に有用な指標を作成する。

【方法】 小児 BD に認められる臓器障害について、その重篤度を加味したアンケート用紙を作成し、小児リウマチ診療中核施設を対象に調査を実施する。

【結果】 アンケート調査の結果を集計し作成する予定。

【結語】 上記の結果をもとに作成する予定。

A. 研究目的

小児ベーチェット病（BD）では発症からの期間が短く、障害される臓器の種類が揃わないことから診断（分類）基準の感度が低いことが報告されている。一方で、基準を満たさない症例を満たす症例と比較した場合、治療目的に用いられている薬物の種類に大きな相違が無いことが、日本小児リウマチ学会による調査で明らかになった。背景に臓器障害の種類が少ない場合でも、認められた臓器障害の重篤度が高いために、それに応じた治療が選択されている可能性が考えられた。また、成長過程にある小児リウマチ性疾患の治療においては、児の身体的な成長あるいは社会的な成長を妨げる要因となる臓器障害についても、重篤度が高いと判断されている可能性を考えた。従来の臓器障害の種類に加えて、臓器障害の重篤度を加味した調査票を用い

てアンケート調査を実施することで、成長過程にある小児 BD の重症度評価に有用な指標を作成することを目標とした。

B. 研究方法

小児 BD に認められる臓器障害について、その重篤度を加味したアンケート用紙を作成した。臓器障害を重篤と判断する基準として、臓器障害により生命予後に影響を及ぼすもの、および、身体障害者と認定される程度のダメージを不可逆的に生じるものを対象とした。また、成長過程にある小児例であることを考慮し、身体的成長（最終身長、ボディイメージ、運動能力）あるいは社会的成長（学習、社会性の形成など）に決定的な影響を与える臓器障害についても、重篤なものとした。これらの考えを元にアンケート用紙を作成し、小児リウマチ診療中核施設を対象に

調査を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は観察研究であり、匿名化されることから倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

今年度は、アンケート調査の方法を検討した。

D. 考察

来年度以降に考察する。

E. 結論

現時点ではなし。

P. 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 4件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

- 1 ○山口賢一 小児期発症全身性エリテマトーデス 小児科診療 81:783-788, 2018
- 2 ○山口賢一 Behçet 病 小児内科 50 増刊号:308-309, 2018
- 3 ○山口賢一 ヒドロキシクロロキン：SLE, 皮膚エリテマトーデス 小児内科 50:1693-1696, 2018
- 4 ○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

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

- 1 Matsui T, Yamaguchi K, Ikebe T. et.al. Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. The Journal of Pediatrics 212:239, 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

「日本におけるベーチェット病の表現型の変遷に寄与する
臨床的クラスターの割合の変化」

○桐野洋平、副島裕太郎、（横浜市大 幹細胞免疫制御内科学）、岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院 アレルギー膠原病内科）、黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）、竹内正樹、水木信久（横浜市大 眼科）

研究要旨 我々は、ベーチェット病が重症度の異なる複数の臨床的亜群から構成されており、その結果、疾患のヘテロさが生じるという仮説を立てた。2つのベーチェット病患者レジストリのデータを用いて、階層的クラスター分析をおこなったところ、「皮膚粘膜」「皮膚粘膜+関節」「腸管」「眼」「神経」という5つの独立した臨床的亜群に分類することができ、その構成割合は時系列で変化していた。

A. 研究目的

ベーチェット病（Behçet's disease: BD）は発作性の眼・粘膜皮膚症状に加えてさまざまな症状を引き起こす、原因不明の全身性炎症性疾患である。2018年に更新されたヨーロッパリウマチ学会の治療・管理の推奨ではベーチェット症候群（Behçet's syndrome: BS）という単語を採用しつつ、「BSには多様性があり、年齢・性別・病型・臓器障害の重篤度に応じて、個別化した治療をおこなうべきである」ということを強調している。とくに眼・血管・神経・腸管病変は、強力な治療が必要になることが多い予後不良な病態であり、これらの発症を予測できれば、BDの個別化医療を進める大きな一歩になる。

重篤な病型と精巣上体炎は若い男性に多く、陰部潰瘍は若い女性に多い。また小児者では腸管病変が多いことは報告されている。腸管病変は本邦を含む極東アジアで多く、対して血管病変は地中海沿岸の諸国で多い。これらのことから、年齢・性別や遺伝学的・地域的

差異がBDの表現型に相互に関連していることを示唆している。しかし移民が少なく遺伝学的には均一な集団であるはずの本邦BD患者でも、「腸管型の増加、および眼病変とヒト白血球抗原（Human leukocyte antigen: HLA）-B*51陽性率の低下」という経時的な臨床像の変遷があり、同様の傾向は韓国でもみられる。

「臨床的表現型の差異に遺伝学的背景があり、予後や治療効果に影響を及ぼす」という仮説については、たとえば関節リウマチ患者で、「抗CCP抗体」という自己抗体が陽性の患者では陰性の患者と比して「shared epitope (SE)」というHLA-DRにおける特定のアミノ酸配列をもつ症例が多いこと、SEと抗CCP抗体がともに陽性の患者では関節破壊がより進行しやすいが、「アバタセプト」というT細胞調節に関わる薬剤の効果が高いことは知られている。同様にBD患者も予後の違いと関連した、いくつかの臨床的亜群

に分類することができるかもしれないと考える。

BD 患者に亜群分類についてはいくつか報告がある。有名なトルコからの報告は、BD 患者 273 例で臨床症状を変数として「因子分析」という手法を用いて、「口腔内潰瘍・陰部潰瘍・結節性紅斑様皮疹」「ぶどう膜炎」「毛嚢炎様皮疹・関節症状」「表在静脈血栓症・深部静脈血栓症」という 4 亜群に分類している。この 4 亜群のうち「毛嚢炎様皮疹・関節症状」については別の報告で「腱付着部炎を伴い、血管病変が少ない (“acne-arthritis-enthesitis cluster” と称している)」こと、家族性発症が多いことも報告しており、遺伝学的な違いがこの亜群形成に関連していることを示唆する。また血管病変については、多重対応分析を用いて「深部静脈血栓症・脳静脈洞血栓・肺動脈病変は一連のものだが末梢動脈病変は独立している」とする報告がある。

これらの研究から、BD 患者を臨床症状や患者背景という比較的簡便に得られる情報をもとにして、重症度の異なる臨床的亜群に分類できる可能性がある。ただ最初の Tunc らの研究は患者数が少ないという理由で神経・腸管病変については解析されておらず、疫学の違いがある本邦 BD 患者で、この亜群分類をそのまま適用することは難しいと考えた。

B. 研究方法

前項のような背景を踏まえ、筆者らは本邦の 2 つの BD 患者レジストリにおいて、クラスター分析という手法を用いて、臨床的亜群分類を試みた。

まず Discovery cohort として横浜市立大学とその関連施設 (YCU レジストリ) の BD 患者

657 例 (1999 年-2018 年) を対象に、BD の臨床症状 (口内炎・皮膚病変・眼病変・陰部潰瘍・関節炎・腸管病変・血管病変・神経病変) を変数として、ユークリッド平方距離を利用した Ward 法による階層的クラスター分析をおこなった。結果 5 つの亜群 (Cluster 1-5) に分類でき、その臨床像・患者背景・治療内容について比較した (図 1・表 1)。(倫理面への配慮)

本研究課題は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

Cluster 1 と Cluster 3 は皮膚粘膜病変が主体の亜群で、女性が多い。Cluster 1 は関節炎も伴い、いわゆる “acne-arthritis-enthesitis cluster” に当たる亜群と考えた。Cluster 5 は「男性かつ神経病変」で BD の重症型として以前から知られている亜群である。Cluster 2 は腸管・血管病変が主体で、眼病変は少ない。HLA-B*51 陽性率も 33% と低い (他の亜群はだいたい 5 割)。国際的に用いられる International Study Group (ISG) 基準・International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet’s Disease (ITR-ICBD) 基準をみたす症例も少ない。以上からいわゆる典型的な BD とは異なる遺伝型・表現型を持つ亜群と我々は考えている。Cluster 4 は全症例で眼病変がみられるが、皮膚粘膜病変が他の亜群より少ない。生物学的製剤 (ほとんどは TNF 阻害薬 (Tumor Necrosis Factor inhibitors: TNFi) である) の投与率が高い・BD 診断から投与までの期間が短いことから、「重篤な眼病変に対して早期に TNFi が導入され、結果的にほかの BD 症状が出現しなかった」亜群と考察している。

治療に関しては、Cluster 2 と Cluster 5 で

ステロイド・免疫抑制薬による治療が多い。生物学的製剤は Cluster 4 でもっとも使用されており、前述の理由によると推察する。重症度の指標として入院歴を調べており、これは Cluster 2 と Cluster 5 で多く、それぞれ腸管・神経病変を反映していると考ええる。失明に関しては Cluster 4 と Cluster 5 で多かったが、そのほとんどは 1999 年以前に BD と診断された症例であった。最近の TNFi を含む高度な治療が、視力予後の改善に寄与していると考ええる。次に Validation cohort として厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare: MHLW) の特定疾患データベースにおける新規診断 BD 患者 6754 例で同様の解析をおこなった。詳細は割愛するが 7 つのクラスター (Cluster A-G) が同定され、基本的には YCU レジストリの亜群分類と対応がみられた (図 1)。

最後に YCU レジストリにおいて、BD 患者における亜群の構成割合を BD 診断年代ごとに比較した (図 2)。いわゆる「典型的な BD」(Cluster 1, 3, 5) では経時的に割合が減少しているが、Cluster 2 と Cluster 4 では増加がみられた。Cluster 2 については本邦を含む東アジアでの腸管病変の増加を反映していると考ええる。Cluster 4 については前述の理由でその割合が増えていると考ええるが、BD 全体を占める眼病変の割合は経時的に減少している (1999 年以前診断例 65.8%→2010 年以降診断例：51.6%)。D 考察

今後、本邦における BD 患者の疾患活動性の現状と、最適な評価指標の開発が必要である。レジストリ研究が開始されれば、さらなる症例数増加と、長期的観察により、予後と直結する活動性指標と T2T の開発が期待できる。

本研究は BD をいくつかの亜群に分類できるという考えを強く支持するものである。とくに我々は腸管病変をメインとする亜群を "intestinal variant" として、HLA-B*51 陽性率の低さからその遺伝学的背景の違いが示唆されることも合わせて、典型的な BD の臨床像を示すほかの亜群と区別して捉える必要があると考える。この "intestinal variant" は免疫抑制薬や手術といった intensive な治療が必要になることも多く、経時的に BD 全体での割合も増加しているため、我々の日常診療で治療に悩むことも多い。しかし ISG・ITR-ICBD 基準を満たす症例が少ないこと、どのような症例を「腸管 BD」と診断するかということについての地域間での専門家の意見の違いもあり、この亜群に対する国際的な診療・研究のまとまったデータは少ない。我々としては、本邦をはじめとする東アジアから、この分野の診断・治療についての知見をより発信していく必要があると考える。たとえば病理所見で腸管 BD をほかの炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) を鑑別できるかということに関する知見もそのひとつであろう。そしてひとくちに腸管 BD といっても、その臨床像は症例ごとにより異なり非典型例も多い。また現段階では「腸管 BD」として診断・治療されている可能性のある病態として、A20 ハプロ不全症をはじめとした monogenic IBD や、トリソミー 8 陽性の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes; MDS) に代表される血液悪性腫瘍で起こる「腸管 BD 様の消化管病変」も含まれると考える。前者であれば遺伝性疾患としてとらえる必要、後者では難治性であった場合の治療オプション

(アザチジンや造血幹細胞移植など)に関わるため、本来であれば区別する必要がある病態であろう。このような heterogenous な「腸管 BD」の診断・治療を進めるためには、詳細な臨床像の把握と蓄積、そして背景因子の同定に基づく「腸管 BD の亜群分類」が必要になるだろう。ゲノムレベルでいえば、細かい表現型に基づいたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies; GWAS) は一案であるし、最近報告された VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) 症候群のように、ある種の体細胞変異やエピジェネティックな変化が、ある特定の表現型と関連している可能性もある (染色体異常という点でいえばトリソミー8 もそのひとつといえる)。

腸管病変を引き合いに出して論じたが、「細かい表現型を (時間的な経過を含めて) 把握・集積」し、「その組合せに対応した背景因子を同定」するという考えは、BD のすべての臓器症状を検討するうえで必要になってくる。たとえば皮膚病変であれば「結節性紅斑様皮疹」「毛嚢炎様皮疹」「表在性静脈血栓症」というようにいくつもの表現型をとらうが、毛嚢炎様皮疹であれば関節炎・腱附着部炎と、表在性静脈血栓症であれば血管病変との関連が示唆されるなど、皮膚病変の種類がほかの病変との関連、しいては患者の予後に関わってくる可能性がある。

また YCU レジストリの Cluster 4 から示唆された、治療と表現型の関連 (IFX 早期投与がほかの BD 症状を抑制している可能性) も、興味深い事項である。眼病変のために投与したアザチオプリンが結果的に血管病変の発症を抑制した可能性があるという報告

もあり、必要な患者に先制的な治療や検査をおこなうことで、特殊型に代表される重篤臓器病変の発症を抑制することができる、いわゆる”precision medicine”につながるものであると考える。

おわりに

BD における”precision medicine”実践のためには、長期経過を含めた詳細な臨床情報の集

積し、同時にその患者検体を用いて遺伝素因・バイオマーカーなどについても検索し、BD のいわゆる「予後不良因子」を見つけ出すことが必要になってくる。この目的を達成するため、現在我々は本邦における全国規模の多施設前向き BD レジストリ構築を進めている。

E. 結論

今回の調査により BD が亜型を形成していることが判明した。

F. 研究発表研究発表

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	3 件

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

なし

2. 学会発表

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 平原理紗, 飯塚友紀, 小林幸司, 吉見竜介, 浅見由希子, 須田昭子, 大久保忠信, 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大学レジストリによる観察研](#)

2) 海外

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

1.論文発表

原著論文

1. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Tishigatsubo Y, Mizuki N. et al. [Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan.](#) Arthritis Res Ther, 2021: 23(1) 49

著書・総説

なし

2.学会発表

なし

表 1

横浜市大レジストリ (n=657)	Cluster 1 (n=164)	Cluster 2 (n=140)	Cluster 3 (n=140)	Cluster 4 (n=146)	Cluster 5 (n=67)	P	
クラスター分析に使用した変数							
口腔内潰瘍, n (%)	653 (99.4)	164 (100.0)	138 (98.6)	140 (100.0)	144 (98.6)	67 (100.0)	0.265
皮膚病変, n (%)	585 (89.0)	164 (100.0)	130 (92.9)	140 (100.0)	93 (63.7)	58 (86.6)	<0.001
眼病変, n (%)	392 (59.7)	78 (47.6)	48 (34.3)	76 (54.3)	146 (100.0)	44 (65.7)	<0.001
陰部潰瘍, n (%)	474 (72.1)	164 (100.0)	105 (75.0)	140 (100.0)	21 (14.4)	44 (65.7)	<0.001
関節炎, n (%)	346 (52.7)	164 (100.0)	94 (67.1)	0 (0.0)	57 (39.0)	31 (46.3)	<0.001
精巣上体炎, n (%)	15/285 (5.3)	3/40 (7.5)	2/60 (3.3)	2/50 (4.0)	4/100 (4.0)	4/35 (11.4)	0.406
腸管病変, n (%)	113 (17.2)	0 (0.0)	106 (75.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.4)	<0.001
血管病変, n (%)	55 (8.4)	0 (0.0)	54 (38.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	<0.001
神経病変, n (%)	67 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (98.5)	<0.001
患者背景・臨床像							
性別: 女性/男性, n (%)	372/285 (56.6/43.4)	124/40 (75.6/24.4)	80/60 (57.1/42.9)	90/50 (64.3/35.7)	46/100 (31.5/68.5)	32/35 (47.8/52.2)	<0.001
診断時年齢 (mean±SD)	36.58±12.29	37.37±12.25	35.41±13.41	33.59±10.25	40.48±12.84	34.79±10.43	<0.001
観察期間 (mean±SD)	13.72±11.79	16.33±12.07	13.72±12.52	13.27±12.53	10.16±9.44	16.08±10.70	<0.001
針反応, n (%)	74/170 (43.5)	27/66 (40.9)	7/23 (31.8)	21/34 (61.8)	13/32 (40.6)	6/16 (37.5)	0.174
HLA-B51, n (%)	214/449 (47.7)	58/114 (50.9)	29/88 (33.0)	49/94 (52.1)	49/98 (50.0)	29/55 (52.7)	0.047
ISG基準, n (%)	583 (88.7)	164 (100.0)	107 (76.4)	140 (100.0)	113 (77.4)	59 (88.1)	<0.001
ITR-ICBD基準, n (%)	645 (98.2)	164 (100.0)	128 (91.4)	140 (100.0)	146 (100.0)	67 (100.0)	<0.001
入院歴, n (%)	239/522 (45.8)	35/115 (30.4)	69/97 (71.1)	43/128 (33.6)	49/125 (39.2)	43/57 (75.4)	<0.001
失明, n (%)	98/582 (16.8)	10/141 (7.1)	8/124 (6.5)	22/133 (16.5)	34/123 (27.6)	24/61 (39.3)	<0.001
死亡, n (%)	3/520 (0.6)	0/114 (0.0)	2/96 (2.1)	1/128 (0.8)	0/125 (0.0)	0/57 (0.0)	0.230
治療							
コルヒチン, n (%)	375/522 (71.8)	73/115 (63.5)	77/97 (79.4)	83/128 (64.8)	96/125 (76.8)	46/57 (80.7)	0.009
ステロイド<GC>, n (%)	236/522 (45.2)	40/115 (34.8)	65/97 (67.0)	44/128 (34.4)	42/125 (33.6)	45/57 (78.9)	<0.001
GC最大投与量(PSL換算) (mg/日, mean±SD)	11.75±17.76	5.64±11.15	18.98±19.77	6.81±12.71	8.16±14.24	31.81±23.64	<0.001
ステロイドパルス療法, n (%)	36/522 (6.9)	2/115 (1.7)	9/97 (9.3)	2/128 (1.6)	4/125 (3.2)	19/57 (33.3)	<0.001
免疫抑制薬, n (%)	203/522 (38.9)	17/115 (14.8)	71/97 (73.2)	30/128 (23.4)	47/125 (37.6)	38/57 (66.7)	<0.001
生物学的製剤, n (%)	95 (14.5)	9 (5.5)	23 (16.4)	15 (10.7)	34 (23.3)	14 (20.9)	<0.001
BD診断から生物学的製剤投与までの期間 (years, mean±SD)	6.22±8.52	4.86±6.90	7.47±10.95	10.07±10.20	2.96±4.46	8.54±8.42	0.043

図 1

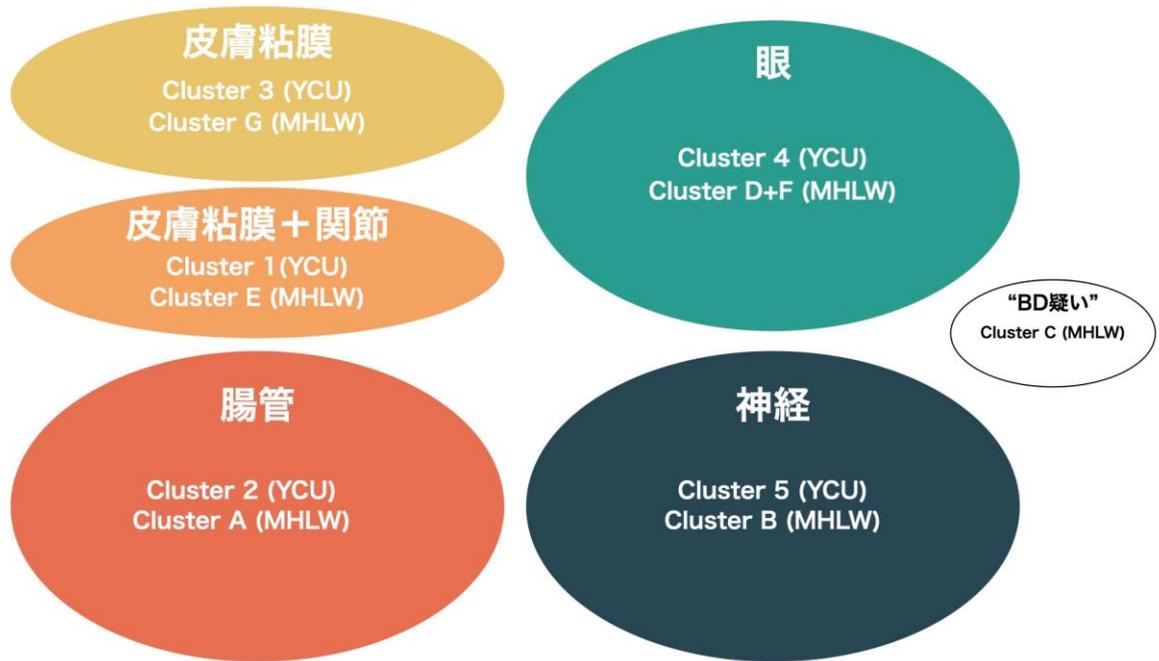
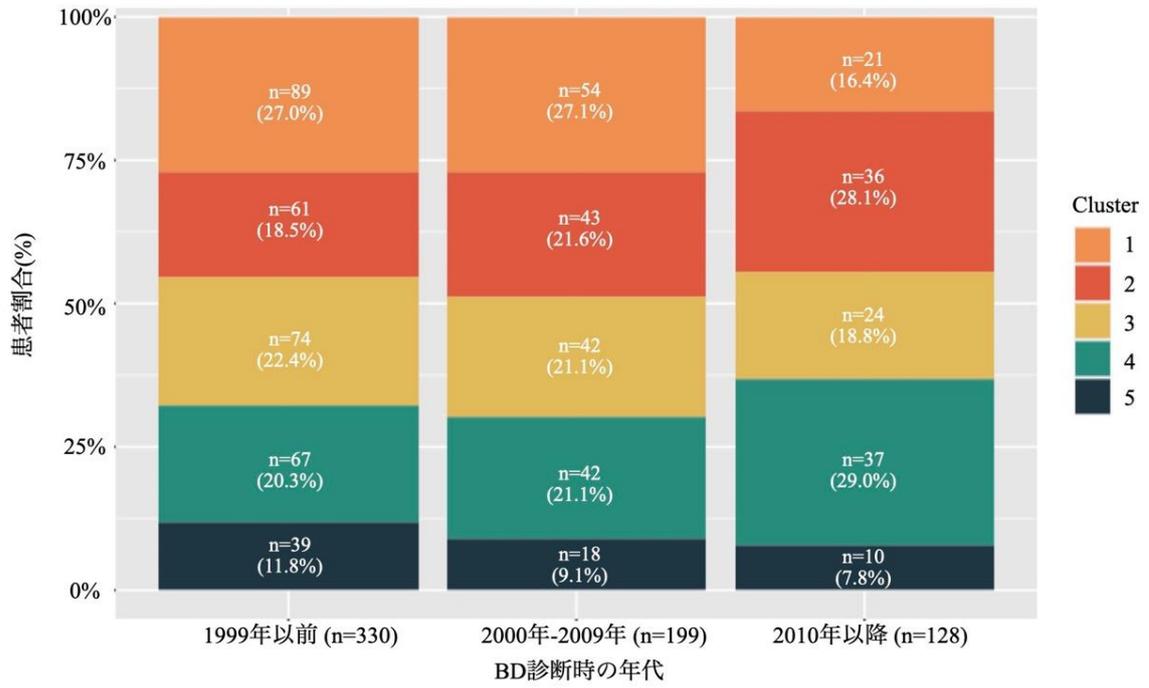


図 2



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

難病法施行前後のベーチェット病医療受給者の臨床疫学像の変化

研究分担者：黒澤美智子 所属：順天堂大学医学部衛生学講座

研究要旨

平成 26 年までの臨床調査個人票データベースは平成 27(2015)年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースシステムに移行した。2019 年度に 2015～17 年度の指定難病ベーチェット病データの利用申請を行い、2020 年度入手した。まず、1990 年～2019 年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の推移と 2013 年度と 2019 年度の年齢分布を衛生行政報告例で確認し、臨床調査個人票データで 2012、2015、2017 年度の重症度(Stage)分布を比較し難病法施行前後の変化を確認した。2015 年の難病法施行に伴い、指定難病ベーチェット病の認定基準が重症度基準の Stage II 以上となり、受給者数の減少が予想されたが、ベーチェット病は 2017 年末まで移行措置が取られていたため 2016 年度までの受給者数に大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した 2017 年度以降、受給者数は減少していた。入手した臨床調査個人票データは年度別の入力数が不明であったが、新規・更新合わせた入力数より全数入力ではないと思われた。難病法施行前後の Stage の分布を比較したところ、施行後は Stage I の割合が減少し 2017 年には約半減していた。Stage I の減少に伴い Stage II～V の割合は増加していた。2017 年以降のベーチェット病受給者数の減少は Stage I の減少によると思われる。

A. 研究目的

難病の医療費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 年までの特定疾患 56 疾患については厚労省でデータベース化されており、当班で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。臨床調査個人票データベースは平成 27(2015)年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースシステムに移行し厚労省で全例が入力されることとなった。難病法施行に伴い、指定難病の認定基準に重症度が加わりベーチェット病は Stage II 以上が医療費助成の対象となった。

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。本研究は難病法施行前後のベーチェット病医療受給者の臨床疫学像の変化を確認することを目的とする。

B. 研究方法

指定難病データベースは 2019 年 6 月に利用申請の受付が開始され、同年 9 月に利用申請を行った。申請にあたっては 16 種類の書類を作成・提出し、申請から 1 年以上経た 2020 年 10 月に 2015～17 年度のデータを入手した。

まず、衛生行政報告例で 1990 年～2019 年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の

推移と入手した入力データ数を確認した。次に衛生行政報告例で2013年度と2019年度の年齢分布、次に臨床調査個人票データで2012、2015、2017年度のStage分布を比較し難病法施行前後の変化を確認した。

(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)(順大医倫第2020287号、2021年3月4日)の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果とD考察

図1は1990～2019年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の推移¹⁾²⁾である。交付件数は2001年まで増加していたが、その後2010年まで横ばい、2011年から再び増加傾向を示し、2014年に20,035件¹⁾²⁾となった。2015年の難病法施行に伴い、指定難病ベーチェット病の認定基準が重症度基準のStage II以上となり、受給者数の減少が予想されたが、2014年まで特定疾患であった疾患(含ベーチェット病)は2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度まで受給者数に大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度に受給者数は大きく減少し、2019年度は14736人¹⁾²⁾であった。

ベーチェット病医療費受給者数は2015年度19,244人、2016年度19,205人、2017年度15,284人¹⁾²⁾であったが、入手した臨床調査個人票データは記載年が入力されており年度別の入力数は不明であったものの、新規・更新合わせた入力数は2015年が10,118例、2016年11,195例、2017年3,517例、2018年5例で、全数入力ではないと思われた。

図2は2013年度と2019年度ベーチェット病医療費受給者証所持者数の年齢分布である。難

病法施行前は40歳代と60歳以上の受給者が多かったが、難病法施行後は60歳代の受給者がやや減少していた。今後、性別に年齢分布を確認する。

図3と4は男性と女性の臨床調査個人票(新規・更新)の申請年別Stageの分布である。2015年の難病法施行に伴い認定基準がStage II以上となった。難病法施行前の2012年のStage分布は過去に分析した結果である。男女でStageの分布は大きく異なるが、いずれも2012年に比べて2015年にStage Iの割合が減少し、2017年はさらに減少していた。Stage Iの割合は難病法施行後に約半減していた。Stage Iの減少によりStage II～Vの割合は増加していた。2017年以降のベーチェット病受給者数の減少はStage Iの減少によると思われる。臨床疫学像の変化については今後さらに症状等の分析を継続する。

E. 結論

2020年度に2015～17年度ベーチェット病指定難病データを入手した。1990年～2019年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の推移と2013年度と2019年度の年齢分布を衛生行政報告例で確認、臨床調査個人票データで2012、2015、2017年度の重症度(Stage)分布を比較し難病法施行前後の変化を確認した。

2015年の難病法施行に伴い、ベーチェット病の認定基準が重症度基準のStage II以上となり、受給者数の減少が予想されたが、2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度までの受給者数に大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度以降、受給者数の減少が認められた。入手した臨床調査個人票データは年度別の入力数が不明であったが、新規・更新合わせた入力数より全数入力ではないと思われた。難病法施行前後のStageの分布を比較したところ、施行後はStage Iの割

合が減少し 2017 年には約半減していた。
Stage II～Vの割合は増加していた。2017年以降のベーチェット病受給者数の減少は Stage Iの減少によると思われる。

参考

- 1) 難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/>
- 2) e-Stat 政府統計の総合窓口, 衛生行政報告例, 平成16～26年度 <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tstat=000001031469>

Q. 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 0 件

1. 論文発表
 - 原著論文

著書・総説

2. 学会発表

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

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. 2020 Jul;30(4):708-714.
- 2 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. 2021 Jan;31 (1):214-218.

著書・総説

2. 学会発表

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

図1 ベーチェット病の医療費受給者証所持者数の推移

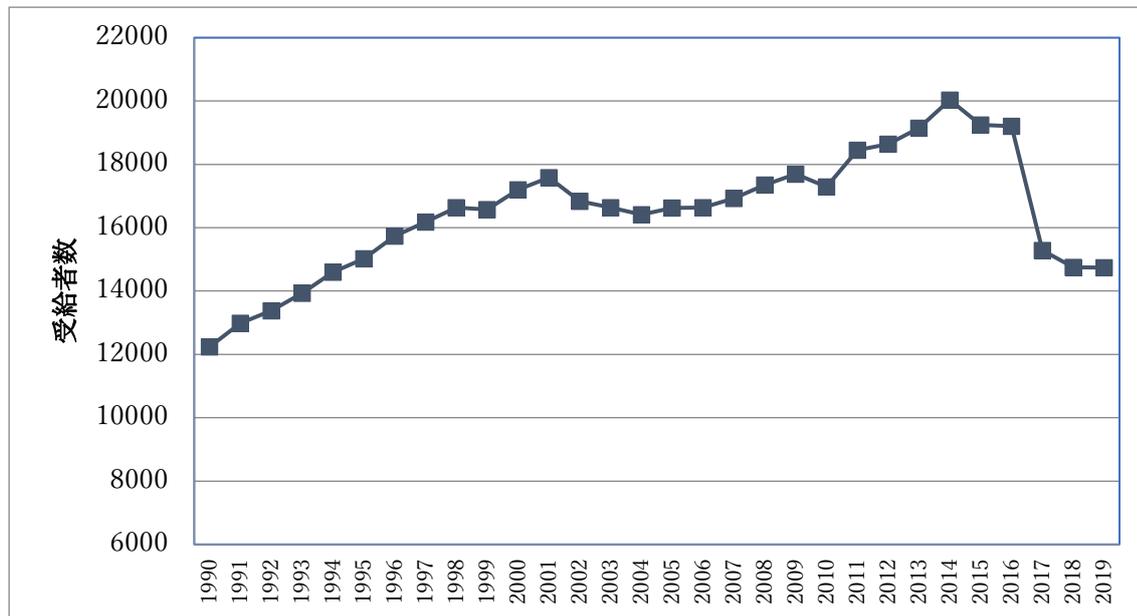


図2 2013年度と2019年度のベーチェット病医療費受給者証所持者数の年齢分布

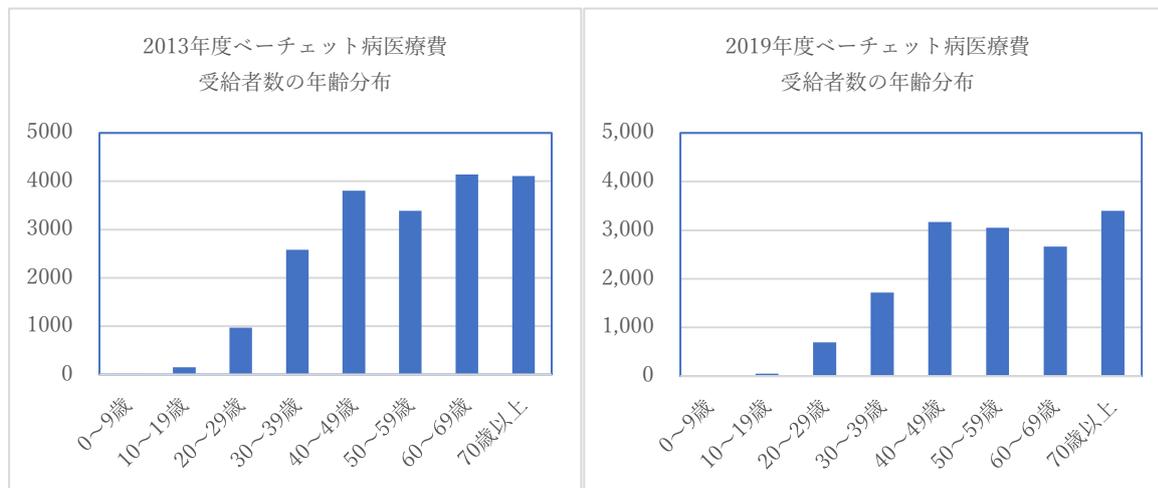
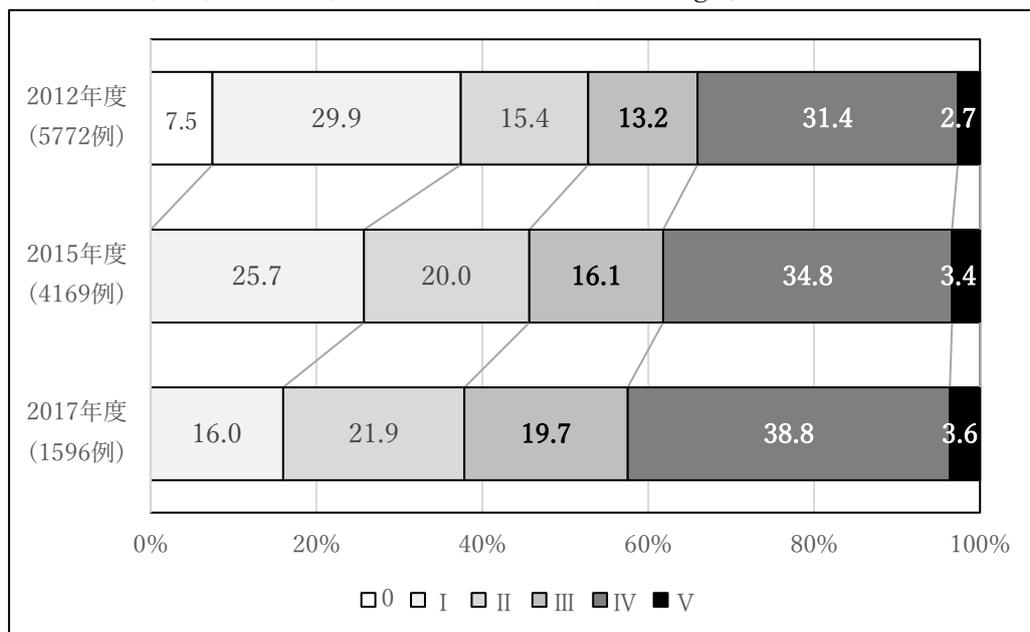
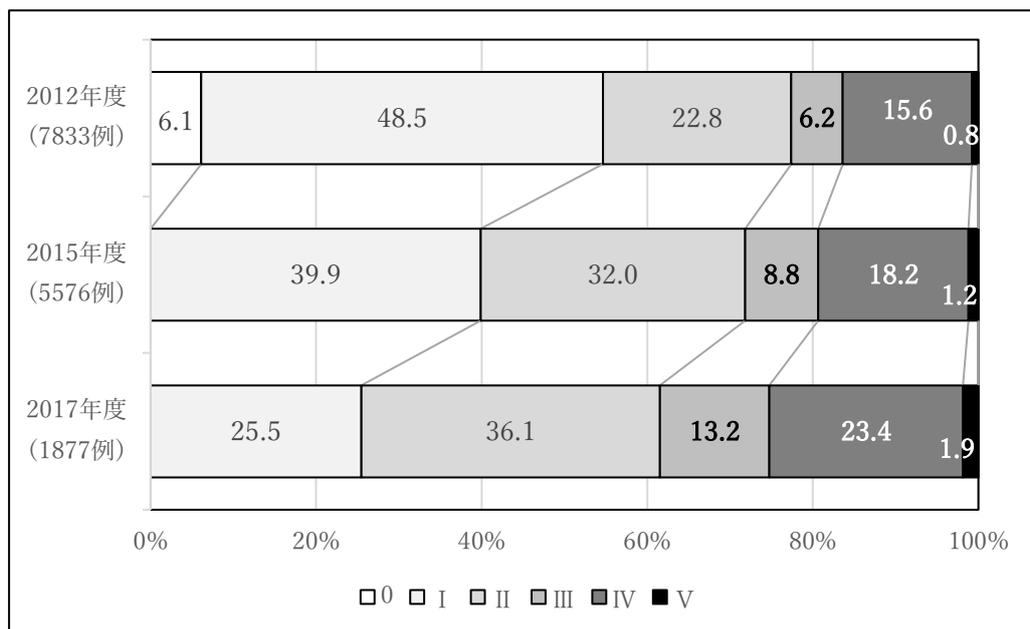


図3 臨床調査個人票(新規・更新)男性の申請年別 Stage 分布



注) 臨床調査個人票の入力例のみ用いた。Stage 不明を除く。

図4 臨床調査個人票(新規・更新)女性の申請年別 Stage 分布



注) 臨床調査個人票の入力例のみ用いた。Stage 不明を除く。

注) 2012 年度の Stage の定義は以下である。

Stage 0 : 症状なし

Stage I : 眼症状以外の症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの

Stage II : Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの

Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの

Stage III : 網脈絡膜炎がみられるもの

Stage IV : 失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症がある

活動性又は重度の後遺症を有す特殊病型 (腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、
神経ベーチェット病)

Stage V : 生命予後に危険のある特殊病型、中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病

注)2015 年以降の Stage の定義は以下である。重症度分類 II 度以上を医療費助成の対象とする。

Stage I 眼症状以外の主症状 (口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍) のみられるもの

Stage II Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの

Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの

Stage III 網脈絡膜炎がみられるもの

Stage IV 失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症を有するもの

活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型 (腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、
神経ベーチェット病) である

Stage V 生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である。慢性進行型神経ベーチェット病である

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

「ベーチェット病と COVID-19」

岳野光洋、櫻庭未多（日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ・膠原病内科）、
桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、桑名正隆（日本医科大学
リウマチ・膠原病内科）

研究要旨

ベーチェット病（BD）患者の COVID19 罹患に関連する情報を文献および web 上より収集し、国内発症例を含めた COVID19 合併 BD 患者の報告例について、BD の病歴、病型を含めた感染前の患者背景、COVID 感染自体の症状・治療・転帰、感染に伴う BD 症状増悪の有無、感染前後の BD に対する治療の調節などについて検討した。現時点において、BD 患者が特に発症や重症化リスクが高いというデータはなく、また、COVID 感染罹患による BD の再燃なども明らかなものは報告されていないが、血管病変の増悪リスクに関しては、国際的に検討が進められている。

研究班ではこれらの情報については、逐次、研究班ホームページで公開している。また、今後、ワクチンの BD への影響に関する情報を、先行して投与されている諸外国から収集するだけでなく、AMED 研究と連携して、日本国内のレジストリを用いて収集する予定である。

A. 研究目的

COVID-19 感染症肝蔓延化の状況において、慢性疾患患者にとって、その基礎疾患や治療が COVID-19 感染の発症、重篤化のリスクに影響するかどうか、あるいは COVID-19 感染が基礎疾患の病状にどう影響を与えるかは大きな関心事であり、ベーチェット病（BD）もその例外ではない。本研究では COVID19 感染症の BD への影響に関連する国内外の情報を収集、解析し、患者会やホームページを通じて、正しい情報を患者、国民に提供する。

B. 研究方法

COVID19 合併 BD 患者に関する文献的報告、国際 BD 学会（ISBD）ホームページ上の報告の情報を収集した。個々の症例においては、BD

の病歴、病型を含めた感染前の患者背景、COVID 感染自体の症状・治療・転帰、感染に伴う BD 症状増悪の有無、感染前後の BD に対する治療の調節などについて検討した。

また、国内報告例 1 例についても同様の検討を行った。

C. 研究結果

トルコとスペインからそれぞれ 10 例および 4 例の COVID-19 合併ベーチェット病患者のケースシリーズが報告されている(表 1)。感染判明後の B 病に対する治療では、TNF 阻害薬は 3 例全例、免疫抑制薬は 5 例中 4 例で休薬されていたが、プレドニゾロンは 4 例全例で継続され、コルヒチンは 5 例中 1 例でのみで休薬されていた。経過中 6 例で B 病症

状の悪化の報告があるが、ほとんど皮膚粘膜症状、関節痛であり、1例で新規の深部静脈血栓症を発症した。肺炎は7例で報告され、1例で死亡した。

国際ベーチェット病学会のホームページでは、トルコを含めたヨーロッパ諸国からの7症例について記載されており、感染判明後もインフリキシマブを予定通り継続した例も見られた(表2)。また、B病に対するコルヒチンやインターフェロン- α 治療が保護的に働く可能性について示唆されている。

2021年1月22日のISBD webinarにおいて、諸外国よりさらに多くの症例が報告された。また、国内では以下の症例が報告された。

[国内症例]

横浜市立大学附属病院のベーチェット病レジストリ研究に参加している219例のうち2020年度にCOVID19のPCR陽性となった症例は1例のみであった(0.46%)。症例は血管型ベーチェット病の30代男性でアザチオプリン・コルヒチン投与中であった。発熱・全身倦怠で発症し、受診。血管型であり血栓症が懸念され入院され、抗凝固剤にて加療されたものの、経過中肺炎や血栓症の発症は認めず、退院となった。

D. 考察

COVID19感染合併BD患者の頻度は、概ね一般ポピュレーションにおける感染蔓延度に相関し、BD好発地域であっても、比較的感染がコントロールされている韓国、日本において本稿で報告した1例以外の情報は得られていない。現時点では、B病で特にCOVID19感染リスクや重症化リスクが高いという知見は得られていない。また、B病の治療に使用されるI型インターフェロンやコルヒチンはCOVID19感染の治療や予防にも期待されて

おり、特にI型インターフェロン使用患者では罹患が少ない可能性が指摘されている。

報告例のCOVID19感染症に対する治療は国によって違いはあるものの、各国の特に基礎疾患がない患者と相違はない。また、感染判明後のB病治療についてはコルヒチンおよびステロイドは継続、免疫抑制薬および生物学的製剤はケースバイケースで継続の可否を判断しているのが現状である。また、1例にすぎないが、COVID19の病態でも注目されている新規血栓症発症例もあり、B病の血栓リスクを考えると十分注意する必要があるかもしれない。国内症例ももともと肺血栓症があったこともあり、血栓病変の出現に留意し、アピキサバンよりワルファリンに変更して、血栓再発の対策としていた。国際ベーチェット病学会の次回ISBD webinar(7月4日予定)でも「Vascular Manifestations of Behçet's Disease – similarities and differences to COVID-19」として血管病変に話題が討論される予定である。

さらに、慢性疾患患者の関心はワクチン接種の影響にも向けられている。RNAあるいはDNAをベースとしたワクチンは人類史上初めてであり、多くのPathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs)のセンサーが疾患感受性遺伝子として同定されているBDにおいては接種による影響も懸念されている。今後、ワクチンのBDへの影響に関する情報を、先行して投与されている諸外国から収集するだけでなく、AMED研究と連携して、日本国内のレジストリを用いて収集する予定である。

E. 結論

BD患者は特にCOVID19感染症の罹患リスク、重症化リスクが高いというわけではなく、感染後のBD病状の変化にも一定の傾向は得

られていない。現時点で注目されているのは、血管病変への影響であり、また、今後、ワクチンの病状への影響についても注意していく必要がある。

また、本研究の成果は国民向けに平易な言葉で研究班ホームページ上の提示した(添付資料参照)。

- 5 実用新案登録
なし
- 6 その他
なし

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 0 件

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

Zouboulis CC, van Laar JAM, Schirmer M, Emmi G, Fortune F, Gül A, Kirino Y, Lee ES, Sfikakis PP, Shahram F, Wallace GR [Adamantiades-Behcet's disease \(Behcet's disease\) and COVID-19](#). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jdv.17325. Online ahead of print.

2. 学会発表

- 口頭発表 1 件
- Kirino Y, A case of COVID19 in a Japanese Behcet's Disease patient. ISBD web meeting Jan 22, 2021, web 講演.

G. 知的所有権の取得状況

4 特許取得

なし

表 1. トルコ 1)、スペイン 2)からのケースシリーズまとめ

症例	年齢/ 性	主病変	BD に対する治療		感染後の BD の症状	COVID-19 感染症		転帰
			感染前	感染症罹患 中		肺炎	治療	
1	38/F	眼	なし	なし		あり	OTV, FPV, HCQ, AZM	死亡
2	36/M	神経、眼	ADA, AZA, PSL	PSL	DVT 新規発症	あり	OTV, FPV, HCQ, AZM, PSL	生存
3	46/F	皮膚粘膜	COL	COL	関節痛	あり	OTV, HCQ, AZM	生存
4	44/F	血管	IFX, COL	なし		あり	OTV, HCQ, AZM	生存
5	50/F	眼	COL	COL	口腔内潰瘍	あり	HCQ, AZM	生存
6	56/M	皮膚粘膜	COL	COL		あり	FPV, HCQ, enoxaparine	生存
7	20/F	皮膚粘膜	COL	COL	口腔内潰瘍	なし	HCQ	生存
8	41/M	皮膚粘膜	AZA, PSL	なし		なし	OTV, HCQ, AZM, PSL	生存
9	38/M	眼	AZA	なし			HCQ	生存
10	33/M	眼	ADA	なし		なし	OTV, HCQ, AZM	生存
11	40/F	眼、血管	MTX, PSL	PSL		あり	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
12	51/F	皮膚粘膜	COL	なし		なし	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
13	37/F	眼	AZA, COL, PSL	AZA, COL、 PSL		なし	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
14	47/F	皮膚粘膜	Pentoxifylline	なし		なし	なし	生存

1) Espinosa G, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jul 21:annrheumdis-2020-217778. doi:

10.1136/annrheumdis-2020-217778. Online ahead of print

2) Yurttaş B, et al. Intern Emerg Med. 2020 Nov;15(8):1567-1571.

表 2 国際ベーチェット病学会ホームページ上の症例提示のまとめ*

症例	報告日 地域	年齢	性別	主病変	BD に対する治療		感染後の BD の症状	COVID-19 感染症	
					感染前	感染罹患中		肺炎	治療
1	9月10日 オランダ	34	F	眼	AZA, PSL	PSL		なし	
2	9月10日 オランダ	28	M	血管	COL, Apremilast	COL		なし	
3	6月22日 トルコ	36	M	血管	IFX, AZA	IFX, AZA		なし	HCQ
4	6月19日 スペイン	73	M	眼、腸 管、血管	なし			なし	
5	6月19日 スペイン	63	F	眼	COL	COL, PSL	皮膚粘膜 症状悪化	なし	
6	6月12日 オランダ	54	M	血管	AZA, COL			あり	抗菌薬・ 酸素投与
7	4月20日 オランダ	21	F	神経	IFX, COL			あり	抗菌薬・ 酸素投与

*<https://www.behcetdiseasesociety.org/4/news/9/bd-and-covid-19-management-advice-for-clinicians> (2020/10/3 の時点、現在は掲載終了)

参考資料 <https://www.nms-behcet.jp/patient/covid/index.html>

ベーチェット病と新型コロナウイルス(COVID-19)感染症に関する情報

新型コロナウイルス(COVID-19)の流行に伴い、ベーチェット病への影響はどうか不安を持つ患者さんも少なくないかと思えます。一般的に言われているマスクの着用、手指消毒の徹底、三密（密集、密接、密閉）を避けるなどはベーチェット病の患者さんでも変わることはありませんので、本ホームページでは、できるだけベーチェット病に関連する情報を中心にお伝えしたいと思います。

今後、情報が蓄積されるにつれ、その内容も変わる可能性があることについては、ご承知おきください。

Q1. ベーチェット病患者は感染しやすいか？

現時点で、ベーチェット病が特に COVID-19 に罹患しやすいというデータはなく、その情報も限られています。

Q2. ベーチェット病の治療は COVID19 感染に影響するか？

ベーチェット病に対する治療薬、コルヒチン、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬により、COVID-19 にかかりやすくなるというデータはありません。感染の疑いがなく、特に担当医からの指示がない場合は、これまで通りに治療を継続してください。

Q3. COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病に対する治療はどうするか？

万一感染したさいには、患者さんの状況に応じた対応が必要になります。ベーチェット病の治療薬に関しては担当医と連絡を取り、投薬の指示を受けてください。自己判断での中止や減量は禁物で、特に副腎皮質ステロイドは中断しないようにして下さい。これまでの論文、web 上に報告された COVID-19 感染を合併したベーチェット病患者においては、副腎皮質ステロイド、コルヒチンは継続され、免疫抑制薬、抗 TNF 抗体製剤についてはケースバイケースで対応されています。特に重症化した場合、日ごろのかかりつけの病院と別の感染症指定医療機関に入院する可能性もありますので、入院担当医と日ごろの主治医との間で十分連絡を取っていただくことも重要になります。

Q4. COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病患者は重症化しやすいか？

これまでのところ、特に重症化しやすいという報告はないようです。

Q5. COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病自体が悪化する可能性があるか？

COVID-19 感染罹患と症状増悪との関連は明確には示されていません。これまでの報告では、一部の患者に口腔内アフタ性潰瘍など皮膚粘膜病変の症状が出現や新規の深部静脈血栓症が出現した症例が報告されていますが、抗 TNF 抗体製剤の休薬などもあり、感染の疾患活動性にどれくらい影響したかは判断できません。COVID-19 感染時に血栓形成リスクが増大することはベーチ

ェット病に限ったことではありませんが、注意すべきと思われます。

Q6. ワクチンを接種すべきか？

ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤では生ワクチンは禁忌になりますが、現在、COVID-19 に対するワクチンはメッセンジャーRNA ワクチンあるいはウイルスベクターワクチンですので、これらの治療のための接種できないということはありません。

日本リウマチ学会では関節リウマチや膠原病患者で、ステロイドをプレドニゾロン換算で 5mg/ 日以上または免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害剤のいずれかを使用中の患者は他の人たちよりも優先して接種した方がよいとされており、このことはベーチェット病患者にも当てはまると考えられます。実際、2021 年 1 月に国際ベーチェット病学会の臨時会議では接種することが前提で討論が進められました（学会報告にリンク）。

メッセンジャーRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンはこれまでにどの感染病原体のワクチンとしても使われたことがないものですので、安全性に関しては今後も情報を蓄積していく必要はあると思われます。

個々の患者さんの状態もよりますので、担当医とよく相談したうえで接種の可否を判断してください。

Q7. ワクチン投与のベーチェット病への影響は？

十分な情報はありません。COVID-19 ウイルス感染自体がベーチェット病増悪を来すかどうかも明らかではありません。ワクチンに含まれるはウイルスの一部のメッセンジャーRNA にすぎませんので、理論的にはそれほど危険とは考えにくいかもしれませんが、他のリウマチ性疾患と異なるベーチェット病特有のものとして針反応がありますが、そのために接種を控えるべきとは考えられていません。

また、リウマチ系疾患全般において病気が落ち着いていない時のワクチン接種は推奨できないとされています。ベーチェット病が悪化した場合は、その治療を優先させ、可能であれば、疾患活動性が安定した時期での投与が望ましいと考えられます。

Q8. ワクチン接種時の治療はどうするか？

日本リウマチ学会ホームページの記載、先の国際ベーチェット病学会の臨時会議でも、通常のワクチンと同様、原則としてステロイド、免疫抑制薬を中止・減量する必要はないとされています。生物学的製剤の種類によっては対応が必要なものもありますが、ベーチェット病の使われる TNF 阻害薬もスケジュール通り投与してよいであろうとされています。個々の患者さんの状態もよりますので、具体的にどうするかについては、担当医とご相談ください。

なお、ワクチンに関する記載は、メッセンジャーRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンを前提としたものであり、有効性や安全性の情報は今後蓄積されてくること、また、他の新規ワクチンにはかならずしも当てはまらない可能性もあることにご留意ください。

関連情報 リンク先

日本リウマチ学会

https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/

日本炎症性腸疾患学会

<http://www.jsibd.jp/office.html>

日本感染症学会

http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31

日本環境感染症学会

http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content_id=328

国際ベーチェット病学会(International Society of Bechcet's disaes:ISBD)

<http://www.behcetdiseasesociety.org/menu/57/clinical-experience-of-bd-and-cov%C4%B1d-19。>

冒頭にも書きましたよう、基本的な感染予防策はベーチェット病の罹患の有無に関係ありませんので、これらの情報のも十分ご留意ください。

令和3年3月2日更新

日本医大武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科

岳野 光洋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大野重昭	ベーチェット病の疾患概念	水木信久 竹内正樹	「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	P8-11
石ヶ坪良明、竹内正樹、水木信久	ベーチェット病の病因・病態	水木信久 竹内正樹	「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	P12-19
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 口腔内アフタ性潰瘍	水木信久 竹内正樹	「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	P20
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 皮膚症状	水木信久 竹内正樹	「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	P21
南場研一	ベーチェット病の臨床 眼症状	水木信久 竹内正樹	「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	P23
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 外陰部潰瘍	水木信久 竹内正樹	「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	P25
齋藤和義、廣畑俊成	ベーチェット病の臨床 関節炎	水木信久 竹内正樹	「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	P26
菊地弘敏	ベーチェット病の臨床 精巣上体炎(副睾丸炎)	水木信久 竹内正樹	「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	P27
久松理一	ベーチェット病の臨床 消化器病変(腸管型ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「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	P29
岳野光洋	ベーチェット病の臨床 血管病変(血管型ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「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	P31-34
廣畑俊成	ベーチェット病の臨床 中枢神経病変(神経型ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「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	P34
井上詠	ベーチェット病の臨床 血液生化学検査所見	水木信久 竹内正樹	「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	P38
石戸岳仁、黒澤美智子	ベーチェット病の臨床 疫学(症状、重症度の変遷)	水木信久 竹内正樹	「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	P42

岳野光洋	ベーチェット病の臨床 ベーチェット病患者の妊娠について	水木信久 竹内正樹	「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	P47
山口賢一	ベーチェット病の臨床 小児ベーチェット病の特徴	水木信久 竹内正樹	「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	P49
中村晃一郎、金子史男、川上民裕、他	皮膚粘膜病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P54
後藤浩、大野重昭、蕪城俊克、北市伸儀、竹内正樹、竹内大、南場研一、他	眼病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P56
田中良哉、石ヶ坪良明、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、岳野光洋、東野俊洋、永瀧裕子、廣畑俊成	関節病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P58
菊地弘敏、石ヶ坪良明、沢田哲治、岳野光洋、永瀧裕子、中村晃一郎、廣畑俊成、水木信久	精巣上体炎診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P58
鈴木康夫、久松理一、井上詠、岳野光洋、長堀正和、他	腸管型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P59
岳野光洋、石ヶ坪良明、石橋宏之、荻野均、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、永瀧裕子、廣畑俊成、前田英明、他	血管型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P60
廣畑俊成、石ヶ坪良明、河内泉、菊地弘敏、桑名正隆、沢田哲治、岳野光洋、他	神経型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「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	P61

中村晃一郎、金子史男、川上民裕、他	皮膚粘膜病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P62-74
後藤浩、大野重昭、蕪城俊克、北市伸儀、竹内正樹、竹内大、南場研一、他	眼病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P75-98
田中良哉、石ヶ坪良明、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、岳野光洋、東野俊洋、永渕裕子、廣畑俊成	関節病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P99-103
菊地弘敏、石ヶ坪良明、沢田哲治、岳野光洋、永渕裕子、中村晃一郎、廣畑俊成、水木信久	精巢上位炎CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P104-106
鈴木康夫、久松理一、井上詠、岳野光洋、長堀正和、他	腸管病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P107-126
岳野光洋、石ヶ坪良明、石橋宏之、萩野均、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、永渕裕子、廣畑俊成、前田英明、他	血管病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P127-139
廣畑俊成、石ヶ坪良明、河内泉、菊地弘敏、桑名正隆、沢田哲治、岳野光洋、他	神経病変CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P140-147
山口賢一、伊藤秀一、岩田直美	小児ベーチェット病CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P148-153

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	治療総論CQ	水木信久 竹内正樹	「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	P154-168
岳野光洋	ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICBD, PEDBDなど) との比較	水木信久 竹内正樹	「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	P170-171
岳野光洋	Behçet病	藤尾圭志	今日の疾患辞典	エイド出版	東京	2020	オンライン
岳野光洋	ベーチェット病	岡庭豊	イヤートピックス 2020-2021	メディックメディア	東京	2020	F27-29
後藤浩	小児ぶどう膜炎	水口雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一	今日の小児治療指針第17版	医学書院	東京	2020	837-838
菊地弘敏, 河野肇, 見尾光庸	ベーチェット病		臨床薬学	中山書店		2020	
竹内正樹, 水木信久	シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者	竹内大	症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー	三輪書店	東京	2020	244-249
久松理一	腸管ベーチェット病		新領域別症候群シリーズ 消化管症候群 (第3	日本臨牀社	東京	2020	p133-137
久松理一	第4章 腸疾患 腸管ベーチェット病	監修 矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	p537-538
南場 研一	ぶどう膜炎	永井 良三	今日の治療指針	医学書院	東京	2020	1635-1637
岳野光洋	ベーチェット病	藤尾圭志	生物学的製剤適性使用ガイド	クリニコ出版	東京	2021	p83-91
岳野光洋	ベーチェット病	藤本学	皮膚科ベストセクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る	中山書店	東京	2021	p418-423
川上民裕	アフタ性口腔粘膜疾患のすべて	照井正、 大山学	Monthly Book Dermatology	全日本病院出版社	東京	2021	304; 9-14

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Isobe M, A Kawakami T, Takeo M, <u>Dobashi H</u> , et al	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version	Circ J	84(2)	299-359	2020
Watanabe K, Tanida S, <u>Inoue N</u> , Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, <u>Takeo M</u> , Ueno F, Matsumoto T, <u>Mizuki N</u> , Suzuki Y, <u>Hisamatsu T</u>	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	55(7)	679-700	2020
<u>Hirohata S</u> , <u>Kikuchi H</u> , Sawada T, Okada M, <u>Takeno M</u> , <u>Kuwana M</u> , Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, <u>Ishigatsubo Y</u> .	Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease.	Intern Med	59(19)	2359-2367	2020 PMID: 32611961
Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, <u>Goto H</u> .	Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis.	J Clin Med.	2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955.	2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955. PMID:33291298	2020
Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Takanashi M, Kuroda M, <u>Goto H</u> .	Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	2020 Sep 1;61(11):4177-4184. doi:10.1167/iovs.61.11.4.	2020 Sep 1;61(11):4177-4184. doi:10.1167/iovs.61.11.4. PMID: 32876691	2020

<p>Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, Okada AA, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M.</p>	<p>Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis.</p>	<p>Ocul Immunol Inflamm.</p>	<p>2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.</p>	<p>2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print. PMID:32945715</p>	<p>2020</p>
<p>Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, Goto H.</p>	<p>Anti-TNF-α therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients</p>	<p>Ocul Immunol Inflamm.</p>	<p>2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.</p>	<p>2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print. PMID: 32815752</p>	<p>2020</p>
<p>Tsubota K, Usui Y, Goto H.</p>	<p>Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data.</p>	<p>J Clin Med</p>	<p>2020 Jul 20;9(7):2298. doi:10.3390/jcm9072298.</p>	<p>2020 Jul 20;9(7):2298. doi:10.3390/jcm9072298. PMID:32698394</p>	<p>2020</p>
<p>Minezaki T, Usui Y, Asakage M, Takanashi M, Shimizu H, Nezu N, Narimatsu A, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Kuroda M, Goto H.</p>	<p>High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis.</p>	<p>J Clin Med.</p>	<p>2020 Jun 12;9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844.</p>	<p>2020 Jun 12;9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844. PMID:32545709</p>	<p>2020</p>

Merrill PT, Vitale A, Zierhut M, <u>Goto H</u> , Kron M, Song AP, Pathai S, Fortin E.	Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials.	Ocul Immunol Inflamm.	2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.	2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print. PMID: 32469621	2020
Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, <u>Kikuchi H</u> , Kono H, Ota Y.	Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan.	J Infect Chemother.	26	941-945	2020
Tsutsui H, <u>Kikuchi H</u> , 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
Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, <u>Takeno M</u> , Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, <u>Mizuki N</u> , Nakajima H	Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study	Mod Rheumatol	30	1-6	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, <u>Kirino Y</u> , Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, <u>Kurosawa M</u> , Kitaichi N, <u>Takeno M</u> , Kaneko T, <u>Mizuki N</u>	The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. Mod Rheumatol	Mod Rheumatol	30	708-714	2020

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	J Dermatol	47	223-235	2020
Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, Mizuki N , Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Faizi 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-	PLoS One	15	-	2020
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 are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease.	J Gastroenterol Hepatol	Aug;35(8)	1340-1346	2020
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	28(8)	1166-1170	2020

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	In press		2020
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	In press		2020
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	10(1)	2783	2020
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
Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kiewwata S, Nishida 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

Shirahama S, Kaburaki T , Takeda 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
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	10(1)	6265.	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
Sato T, Yamamoto W, Tanaka A, Shimazaki H, Sugita S, Kaburaki T , Takeuchi M.	Viral Loads in Ocular Fluids of Acute Retinal Necrosis Eyes Infected by Varicella-Zoster Virus Treated with Intravenous Acyclovir Treatment.	J Clin Med.	9(4)	pii: E1204	2020
Shirahama S, Miki A, Kaburaki T , Akimitsu N.	Long Non-coding RNAs Involved in Pathogenic Infection.	Front Genet.	11	454	2020
Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimamura-Tomita M, Kaburaki T , Kakehashi A.	Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial.	Sci Rep	10	12750	2020

Igarashi N, Honjo M, Kaburaki T , Aihara M.	Effects of ROCK Inhibitors on Apoptosis of Corneal Endothelial Cells in CMV-Positive Posner-Schlossman Syndrome Patients.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	61(10)	5	2020
van Calster J, Cimmino L, Adan A, Goto H, Kaburaki T , Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT.	Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis.	Ophthalmology.	In press		2020
Shirahama S, Onoguchi-Mizutani R, Kawata K, Taniue K, Miki A, Kato A, Kawaguchi Y, Tanaka R, Kaburaki T , Kawashima H, Urade Y, Aihara M, Akimitsu N.	Long noncoding RNA U90926 is crucial for herpes simplex virus type 1 proliferation in murine retinal photoreceptor cells.	Sci Rep	10(1)	19406	2020
Zhou HP, Tanaka R, Kaburaki T .	Multidisciplinary Diagnostic Approach in Intraocular Lymphoma Featuring Pseudo-hypopyon: Case Series and Literature Review	Ocul Immunol Inflamm.	In press		2020

<p>Meguro A, Ishihara M, Petrek M, Yamamoto K, Takeuchi M, Mrazek F, Kolek V, Benicka A, Yamane T, Shibuya E, Yoshino A, Isomoto A, Ota M, Yatsuk K, Shijubo N, Nagai S, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Namba K, Kaburaki T, Takase H, Morimoto SI, Hori J, Kono K, Goto H, Suda T, Ikushima S, Ando Y, Takenaka S, Takeuchi M, Yusa T, Sugisaki K, Ohguro N, Hiraoka M, Kitaichi N, Sugiyama Y, Horita N, Asukata Y, Kawagoe T, Kimura I, Ishido M, Inoko H, Mochizuki M, Ohno S, Bahram S, Remmers EF, Kastner DL, Mizuki N.</p>	<p>Genetic control of CCL24, POR, and IL23R contributes to the pathogenesis of sarcoidosis.</p>	<p>Commun Biol.</p>	<p>3(1)</p>	<p>465</p>	<p>2020</p>
<p>Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jarmyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M, Fujita M, Lebnikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, Namba K, Ohno S, Kitaichi N.</p>	<p>Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease – A multicenter study</p>	<p>Clin Exp Rheumatol</p>	<p>127</p>	<p>80-85</p>	<p>2020</p>

Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, <u>Namba K</u> , 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.	525	589-594	2020
Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayaishi T, Meguro A, <u>Kirino Y</u> , Minogishi K, Nakano H, Yoshimura R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takano M, Hotta K, Kaneko T, <u>Mizuki N</u> .	HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions.	<i>Mod Rheumatol</i>	31	214-218	2020
<u>Nakamura K</u> , Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsy E	Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease	Frontiers in Medicine	7: 613432	doi: 10.3389/fmed.2020.613432.	2021
Sonoda KH, Hasegawa E, <u>Namba K</u> , Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey WorkingGroup.	Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey.	Jpn J Ophthalmol.	2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.	2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print. PMID: 33694024	2021
Tomizuka T, <u>Kikuchi H</u> , Asako K, Tsukui D, Kimura Y, Kikuchi Y, Sasajima Y, Kono H.	Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases.	Modern Rheumatology Case Report	5	123-129	2021
Hirohata S, <u>Kikuchi H</u> .	Role of Serum IL-6 in Neuro-psychiatric Systemic lupus Erythematosus.	ACR open rheumatology	3	42-49	2021

Soejima Y, Kiri no Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimo R, Sug iyama Y, Ohno S, Asami Y, Se kiguchi A, Igara shi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Makajima H, Mizuki N	Changes in the proportio n of clinical clusters conts ribute to the phenotypic evolution of Behçet's dise ase in Japan	Arthritis Re views Ther	23(1)	49	2021
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 (Cl inical Science) 免疫難病に おける小児から成人へのtra nsitionの課題と対策	炎症と免疫	28(1)	56-61	2020
岳野光洋	ベーチェット病診療ガイド ライン2020(解説)	リウマチ科	63(6)	698-705	2020
岳野光洋	ベーチェット病における適 応免疫と治療への展望	リウマチ科	64(5)	567-572	2020
廣畑俊成	免疫性神経疾患update IV. 特論 神経Behcet病-ガイド ラインをふまえて.	日本臨床	78(11)	1931-8	2020
内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩	ぶどう膜炎続発緑内障に対 するナイロン糸による線維 柱帯切開術(眼内法)の成績	あたらしい 眼科	37	999-1002	2020
水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹 修, 後藤 浩	ぶどう膜炎続発緑内障に対 する線維柱帯切除術後の二 期的白内障手術が眼圧調整 に及ぼす影響	あたらしい 眼科	37	738-741	2020
松島亮介, 臼井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤 浩	眼サルコイドーシスにおけ る採血データを用いた階層 型クラスター解析	臨眼	74	445-450	2020

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、 <u>田中良哉</u>	家族生地中海熱 (FMF) 非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例	九州リウマチ	40	105-110	2020
菊地弘敏	Behçet病ーベーチェット病診療ガイドライン2020を踏まえー	脳神経内科	93	624-631	2020
菊地弘敏	神経ベーチェット病の新知見	臨床免疫・アレルギー科	74	373-380	2020
菊地弘敏	【最近のトピックス2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behçet病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト	臨床皮膚科	74	103-107	2020
堀田信之、 <u>水木信久</u>	日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見	臨床の歩み	109	5-6	2020
竹内正樹、 <u>水木信久</u> ： 蕪城俊克	ベーチェット病の成因研究最前線 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	Pharma Medica 日眼会誌	38 124(3)	61-66 220-246	2020
関 沙織、 <u>田中理恵</u> 、 <u>蕪城俊克</u> 、 <u>小前恵子</u> 、 <u>中原久恵</u> 、 <u>伊沢英知</u> 、 <u>白濱新多朗</u> 、 <u>曾我拓嗣</u> 、 <u>高本光子</u> 、 <u>相原一</u>	炎症性腸疾患に伴う眼炎症をきたした 12 例の検討.	臨床眼科	74(5)	589-594	
蕪城俊克	治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病.	日本医事新報	5040	38	2020
蕪城俊克	眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの.	OCULISTA	84	136-140	2020

蕪城俊克	眼科イメージング 2020Q&A】 網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングに よる診断法について教えて ください.	あたらしい眼 科	37臨増	185-189	2020
蕪城俊克	【新時代を切り拓く自己免 疫疾患治療～平成から令和 へ～】眼科領域 非感染性ぶ どう膜炎の治療戦略.	クリニシアン	67(11-12)	1141-1145	2020
南場 研一	ぶどう膜炎における生物学 的製剤治療. 眼科医の手引 き.	日本の眼科	91	188-189,	2020
平原理紗, 桐野洋 平	腸管型ベーチェット病	全国膠原病友 の会			2020
桐野洋平	ベーチェット病	診断と治療社			2020
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	科学評論社		45-52	2020
平原理紗, 桐野洋 平	ベーチェット病における IL- 23/IL-17 とその阻害薬.	科学評論社		655-660	2020
平原理紗, 桐野洋 平	ベーチェット病に対する PDE 4 阻害薬アプレミラスト	科学評論社		665-671	2020
東野俊洋	ベーチェット病の関節病変	日本臨床	79	印刷中	2021

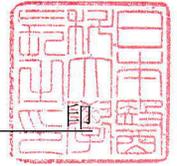
令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦



次の職員の令和2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) 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 3年 2月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 冲永 佳史



次の職員の令和2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) 帝京大学医学部・客員教授
(氏名・フリガナ) 廣畑 俊成 ・ ヒロハタ シュンセイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	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3年2月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美



次の職員の令和2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・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 type="checkbox"/>		<input checked="" 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 中央一括審査予定 (申請中) のため

(※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3年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起子

次の職員の令和2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) 医学部・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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<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"/>	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 3 年 3 月 19 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 尾辻 豊



次の職員の令和 2 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・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	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

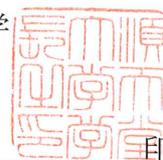
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井 一



次の職員の令和2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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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 3年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 冲永 佳史



次の職員の令和2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) 帝京大学医学部・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 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。

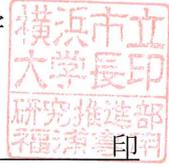
令和3年3月24日

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2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・主任教授

(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

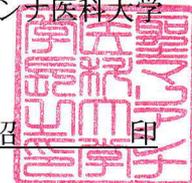
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
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3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 北川 博昭 印



次の職員の令和2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) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 永渕 裕子・ナガフチ ヒロコ

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"/>	聖マリアンナ医科大学	<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"/>
-------------	---

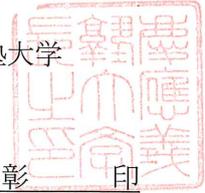
6. 利益相反の管理

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。

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 彰



次の職員の令和2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) 井上 詠・イノウエ 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"/>	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) ・該当する口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 3 年 3 月 5 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2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) 聖路加国際病院・Immuno-Rheumatology Center・医長
(氏名・フリガナ) 山口 賢一・ヤマグチ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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 3 年 2 月 5 日

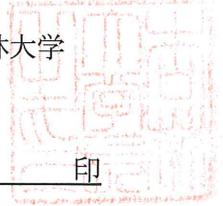
国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人杏林学園杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純一

印



次の職員の令和 2 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) 学校法人杏林学園杏林大学医学部消化器内科学 教授
(氏名・フリガナ) 久松 理一 (ひさまつ ただかず)

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3年2月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人香川大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 笥 善行



次の職員の令和2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) 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3年3月17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2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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	自治医科大学	<input checked="" type="checkbox"/> 審査中(承認待ち)
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。

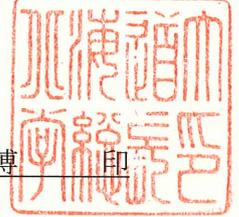
令和3年2月16日

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

氏名 寶金清博



次の職員の令和2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□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3年3月24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2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 パーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学・講師
(氏名・フリガナ) 桐野 洋平・キリノ ヨウヘイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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

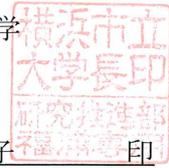
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
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3年3月24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2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) 大学院医学研究科膠原病学・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。