

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3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岳野 光洋

令和4年(2022)年5月19日

目次

I. 総括研究報告書	1
II. 分担研究報告書	
1. アプレミラストの有効性と安全性：臨床治験、前向き観察研究、メタ解析の成績から	9
岳野光洋、平原理紗、副島裕太郎、飯塚友紀、桐野洋平	
2. BDCAF の日本人集団での予後予測への有用性の検討と、BDCAF を応用した独自の活動性指標の開発	17
桐野洋平、平原理紗、副島裕太郎、飯塚友紀、東野俊洋、廣畑俊成、小林大介、藤枝雄一郎、渥美達也、竹内正樹、水木信久、岳野光洋	
3. ベーチェット病の皮膚粘膜症状と活動性の評価	20
中村晃一郎、川上民裕	
4. 眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討	22
水木信久、南場研一、蕪城俊克、竹内大、後藤浩	
5. ベーチェット病の関節・腸管病変活動性の検討	28
田中良哉、東野俊洋、土橋浩章、岸本暢将、永渕裕子、桐野洋平、岳野光洋、花見健太郎	
6. 関節症状を有するベーチェット病患者の多施設後向き症例集積調査	32
東野俊洋、田中良哉、土橋浩章、岸本暢将、永渕裕子、桐野洋平、岳野光洋、花見健太郎	
7. 内視鏡活動度を加味した腸管ベーチェット病 重症度基準作成（難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班との連携）	34
長沼誠、井上詠、長堀正和、久松理一、田中良哉、桐野洋平	
8. 神経ベーチェット病レジストリの調査項目の最終検討	38
廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、河内泉	
9. 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討	40
富塚崇史、菊地弘敏、河野 肇	
10. 小児ベーチェット病（BD）の重症度指標の作成	44
山口賢一、岩田直美、伊藤秀一	

11. ベーチェット病の臨床疫学像(指定難病データベース)	46
黒澤美智子	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
---------------------------	----

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）

総合研究報告書

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

ベーチェット病（BD）は炎症発作を繰り返す全身性炎症性疾患で、その病像も多様なため、眼科、皮膚科、膠原病内科、消化器内科などの各科連携による診療が必要である。本研究班は各診療科医により構成され、これまでに診断基準を確立し、治療の指針を提示してきたほか、さまざまな臨床研究、基礎研究において学術的成果を上げてきた。2020年に完成したBD診療ガイドライン2020を作成した。その内容の一部は英文を含めた学会機関誌で発表あるいは発表準備中である。また、患者を含めた国民にもホームページや講演会などを通じて普及されつつある。

一方、ガイドライン作成過程において、①推奨治療のエビデンスの欠如、②疾患活動性、重症度評価に関する指針が不十分である。③日本発の妊娠、移行期医療のデータがほとんどない。④コルヒチンなど主要治療薬に保険適応外のものがあるなどの課題も明らかになった。こうした課題を打開すべく、国内のリアルタイムに近い多数例についての質の高い情報を集積するため、令和2年度に採択されたAMED研究（研究代表者 横浜市大眼科 水木信久）が主体となり構築する難病プラットフォームを基盤にした全国規模のBDのレジストリとの本格的な連携を開始した。ガイドライン運用上問題となる疾患活動性、重症度評価に関する指針を腸管型で確立した。また、2019年にベーチェット病の難治性口腔内アフタ性潰瘍に保険適用になったPDE4阻害薬、アプレミラストについて、国際共同第三相無作為比較臨床試験の日本人サブ解析、68週間の長期成績などを報告するとともに、実臨床下での使用成績、免疫病態の是正効果を検討するとともに、既報のアプレミラスト使用例のメタ解析を行い、その有効性、安全性を検証し、口腔潰瘍以外の病変に対する効果も確認した。

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 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、今年度はベーチェット病（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きた。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B病のレジストリを構築し、課題解決に取り組む。

また、B病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. B病診療ガイドライン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B病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ったが、2021年からはオンラインでの学会開催、講演会が活発となり、各分野で一定の報告を行ってきた。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。

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。

実際にガイドラインが診療にいかされているかを後方視的に検証するため、**quality indicator**を開発する予定である。ガイドラインに沿った診療の実践度を検討するだけでなく、作成したガイドライン自体に運用上の問題についても検討していく。

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た。本研究班としても7月にキッ

クオフミーティングを行い、横浜市大を中心に 100 例を越す症例の登録が始まっている。

また、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)の検証や、血清サイトカインのネットワーク解析が行われている。

3. 疾患活動性、重症度評価の確立

1) 一般的指標

国際的に使われている疾患活動性 BDCAF について、横浜市大を中心とした 299 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。この結果は、横浜市大と共同研究機関で同様であった。BDCAF3 点以上、患者および医師の Face scale が高い症例では重症病変を発症する確率が高い傾向を認め、医師の客観評価と患者自覚評価に若干の乖離があることが示唆された。

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られた。これらはレジストリの調査項目としており、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

口腔内アフタ、外陰部潰瘍、毛囊炎様皮疹/ざ瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹あるいは血栓性静脈炎の病変ごとに過去 4 週間の個数と大きさにより、各 10 点満点に疼痛 10 点を加えた 50 点満点のスコア化し、その点数に基づき、ほぼ寛解 0-1、軽症 2-10、中等症 11-24、重症 25-39、最重症 40-50 からなる重症度分類を提唱した。

4) 腸管病変

腹痛、腹部圧痛、消化管出血 3 項目、ならびに CRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案を作成した。また重症例の中に手術適応症例と非適応症例が混在していることより、本重症度分類に絶対手術適応および相対手術適応を併記することとした

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)などの適応は困難であり、ベーチェット病の特徴にあった評価基準の策定が必要と考えられた。

6) 神経病変

神経病変の活動性指標としての血清 IL-6 の役割を検討するとともに、新たなリサーチクエッションを提案した。

①慢性進行型神経ベーチェット病のアルゴリズムで MTX/IFX の無効例に対する抗 IL-6R 抗体や JAK 阻害薬の効果を検

討する。

②急性型神経ベーチェット病にTNF阻害薬が有効かどうか（発作そのものに対する効果と発作予防効果）を検討する。

③ベーチェット病診断基準における中枢神経病変の鑑別診断の見直しをおこなう。

7) 関節分科会

関節炎症状を有し、関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例を対象とした実態調査を行った。急性期発作にステロイド短期投与が有効であった。また、一定の割合で裂隙の狭小化や関節変形を伴うことが確認され、関節病変の進行を抑制するために、メトトレキサートをはじめとしたDMARD 治療の重要性が示唆された。また、産業医科大学の検討では、B 病患者 230 例中約 40%にあたる 103 例に関節炎合併が見られた。診断時年齢は 36-38 歳で女性が 7 割を占め、大関節罹患が多く、関節破壊の頻度は少なかったが、メトトレキサート、TNF 阻害薬などの治療が奏功するが再燃しやすいことなどが示された。

4. その他の個別研究

1) 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討（帝京大 菊池）

ベーチェット病（BD）の長期的な臨床経過（1989 年から 2020 年に当院を受診した BD 患者 155 人を対象）を後方視的に解析し、口腔内潰瘍（OU）は BD の諸症状のうち最も早期から出現し、全ての症状が寛解となる完全寛解を阻害する最も重要な要因が OU であることも明らかとなった。

2) 実臨床におけるアプレミラストの有効性とメタ解析（横浜市大 桐野、日本医大 岳野、産業医大 た）

治実臨床でアプレミラストを新規導入した 14 例を対象とした前向き観察研究で、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。

さらに、既報のアプレミラスト使用患者の臨床成績をメタ解析し、口腔潰瘍以外に、陰部潰瘍、皮膚病変、関節症状などに有効性が示された。

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-B*51 陽性率、治療状況、予後にも相違が見られ、各クラスター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) 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。B 病新規受給者における 4 主症状の有病比率を 2012 年と 2015 年で比較すると、皮膚症状で大きく低下し、眼症状で上昇していた。外陰部潰瘍は男性では変わらず、女性ではやや減少傾向であった。この変化は、認定基準が重症度 Stage II 以上になったため、受給者に対する眼症状陽性率

が増加したためと思われる。難病法施行後に限れば、2015年度以後で比較すると、眼病変の有病率は更新患者、新規患者に差異はなかった。難病法施行に伴う認定基準の変更により、指定難病データベースから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリを含め、ベッチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要と考える。

5.患者への情報提供・交流

(帝京大・廣畑、日本医大 岳野、横浜市大 水木、桐野、竹内)

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、web上の個別相談も継続している。

また、メーカー主催のB病患者会には、研究班組織としてではなく、研究班員が個人として、質疑応答への対応など側面的に協力した。

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。

2015年の難病法施行後、特定疾患から指定難病に移行し、B病においては診断基準充足に加えて、重症度分類Stage II以上を満たすことが要件となった。これまで申請時に使用されていた臨床調査個人票のデータは貴重な疫学の情報源であったが、認定基準の変更により、Stage Iに留まる軽症例の実態の把握が困難になった。この点についてもレジストリの充実により、解決すべき問題と考えられる。

患者交流に関しては「B病友の会」の理解と協力もあり。今後もweb中心に全国配信による交流を検討している。

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 3件
原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 8件

1. 論文発表

原著論文 0件

著書・総説 8件

1. 岳野光洋 ベーチェット病. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023 (常深祐一郎、鶴田大輔編)、メディカルレビュー社 p54-55, 2022 3.31
2. 岳野光洋 ベーチェット病. 内科学 (矢崎義雄、小室一成編) 朝倉書店 pIII 410-414, 2022 3.31
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2021-2022 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
4. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 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
5. 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
6. 岳野光洋. 血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):884-889, 2021
7. 石ヶ坪良明、安倍清美、岳野光洋、竹内正樹、水木信久. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. ベーチェット病-基

礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):925-930, 2021

8. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021

2. 学会発表

1. イーブニングセミナー5. 「ベーチェット病の免疫病態と治療」 岳野光洋 第62回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 教育講演「ベーチェット病の病態の理解と治療 -ベーチェット病診療ガイドライン 2020 より-」 岳野光洋. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14, 国内, 口頭
3. ランチョンセミナー「ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ」 岳野光洋、第4回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27 国内、口頭

2) 海外

口頭発表 4件
原著論文による発表 9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. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. Mod Rheumatol. Online ahead of print.

2. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis *Mod Rheumatol*. Online ahead of print.
3. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 32:413-421, 2022
4. Uchiyama S, Takanashi S, Takeno M, Gono T, Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M. Should we reconsider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an ageing society? *Mod Rheumatol*. 32:323-329, 2022
5. Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*. 61:1133-1140, 2022
6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 39 Suppl 132:80-87, 2021
7. 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*. 31:856-861, 2021
8. 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. *M Mod Rheumatol*. 31:214-218., 2021
9. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the

phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 23:49, 2021

著書・総説

1. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jan 1;34(1):4-9

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. *EULAR Congress 2021*, 6
2. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. *EULAR Congress 2021*, 6
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome:

Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. *ACR 2021*, 11

4. Takeno M. *Molecular Genetics & Therapeutic Applications in Behçet's Disease. Session: Recent Perspectives on Vasculitis-Related Diseases from Japan.* 2021 ACR/ARHP (virtual), 2021.11

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

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

「アプレミラストの有効性と安全性：臨床治験、前向き観察研究、メタ解析の成績から」

岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科）、○平原理紗（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、副島裕太郎（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、飯塚友紀（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、

PDE4 阻害薬であるアプレミラストは国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検対照比較臨床試験（RELIEF 試験）での有効性をうけて、ベーチェット病（BD）に伴う難治性口腔内潰瘍に対して 2019 年に承認された。今年度は RELIEF 試験のサブ解析により日本人集団に対する有効性、安全性が全体集団と同等であることが報告され、さらに、68 週間の延長試験においても有効性、安全性が維持されていた。本研究では、明確なエントリー基準が設定されない実臨床での口腔潰瘍に対する有効性、口腔外病変に対する効果、安全性について検討した。

実臨床におけるアプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究において、口腔潰瘍に対する有効性が確認され、他の病変に対する効果も示唆された。有害事象としての消化器症状も約半数に認められたものの、これにより中止に至ったのは 1 例のみで、治験集団とほぼ同等の安全性も確認された。

さらに、口腔潰瘍以外への病変への効果について既報に基づき、メタ解析した結果、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎にもアプレミラストの効果があることが示唆され、安全性に関しても

A. 研究目的

ベーチェット病は、発作性の口腔内潰瘍・陰部潰瘍・ぶどう膜炎・毛囊炎様皮疹・結節紅斑様皮疹を特徴とする炎症性疾患であり、神経系や腸管に生命に危険のある病変を起こしうる。再発性口腔内アフタ性潰瘍は最も頻度の高い BD の症状であり、臨床経過全体を通じて患者の 95%以上に認められ、患者の 70%以上で初発症状として生じる。BD の口腔潰瘍に対するファーストライン治療薬として、副腎皮質ステロイド外用薬及びコルヒチンが推奨され、セカンドライン治療薬としては副腎皮質ステロイドの全身投与、TNF 阻害薬やその他の免疫抑制剤が選択肢になるが、治療下でも口腔内潰

瘍が残存する例がある。アプレミラストは経口ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤であり、第 3 相試験である RELIEF 試験の結果を受け、日本で 2019 年 9 月より BD に関連する再発性口腔潰瘍の治療薬として承認された。しかし、RELIEF 試験では、免疫抑制剤及び生物製剤の併用投与を禁止しており、この点が実臨床への応用における制約となっている。

また、BD 治療薬としてのアプレミラストに関するもう一つの大きな関心事としては、口腔潰瘍以外へのアプレミラストの効果である。前述の RELIEF 試験ではアプレミラストは陰部潰瘍に対しての効果を示したが、皮膚病変に対

しては有意な変化は見られなかった。しかし、RELIEF 試験は口腔内潰瘍への効果を検証するためにデザインされており、口腔内潰瘍以外の病変への効果を RELIEF 試験の結果から結論づけるのは困難である。

B. 研究方法

1. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

実臨床におけるアプレミラストの口腔潰瘍への有効性および安全性を調査するため、2019年9月から2020年3月まで横浜市立大学附属病院において、既存治療では難治性の再発性口腔潰瘍に対しアプレミラスト投与を開始したBD患者を前向きに調査した。患者は年齢が18歳以上で、BDのISG基準又はICBDを満たすベーチェット病患者で、コルヒチン0.25 mg/日以上を3ヵ月間投与したが効果不十分、またはコルヒチンに不耐容の患者で、登録前の28日間に口腔潰瘍を1個以上有する患者を調査対象とした。登録前6ヵ月間に全身療法が必要な活動性感染症、悪性腫瘍又は重度の活動性BD症状（眼症状、消化器病変、神経病変、血管病変など）を有する患者は除外した。併用薬・治療薬に制限は設けなかった。

口腔潰瘍数を primary endpoint とし、Behçet's disease current activity form (BDCAF)による全般疾患活動性に加え、口腔外病変を検討した。

（倫理面への配慮）

所属機関の倫理委員会で承認された研究で、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て行った。患者の個人情報が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。

2. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

全般的疾患活動性および口腔潰瘍以外の病変への効果を検証するためにメタ解析を行った。PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science Core Collection でBDにおけるアプレミラストの治療効果を評価した研究を対象として検索を行い、ランダムモデルメタ解析により、個々の症状について無症状であることのオッズ比 (OR)、BDCAF スコアの平均差 (MD) を12週間および24週間で95%信頼区間 (CI) 付きで算出した。

C. 研究結果

1. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

14例が登録され、併用薬はコルヒチン13例、プレドニゾロン3例、インフリキシマブ2例に投与されていた。14例中10例は添付文書に記載された標準プロトコルに従いアプレミラストを投与されたが、4例は減量し、そのうち1例は悪心のために中止した。3ヵ月時点で、患者の64.3%が口腔潰瘍の完全寛解を達成した(図1)。

BDCAFによる全般的疾患活動性スコアは、中央値がベースラインの7 (IQR7~7) から3ヵ月時点の5 (IQR3~5) へと有意に低下していた(図2)。また、口腔潰瘍以外の病変へのアプレミラストの効果は、投与開始3ヵ月時点で陰部潰瘍及び皮膚症状に改善傾向が認められた。関節症状については、患者の28.6%は関節痛の完全寛解を達成したが、患者の42.9%には3ヵ月時点で関節痛が残存していた(図3)。

安全性については、最初の2週間に、悪心と下痢がそれぞれ7例(50.0%)と6例(42.9%)で記録された。消化器症状によって3例で減量を要したが中止は1例のみであった。臨床検査

値は、2週目に1例で肝酵素の上昇を認めたほかは異常を示さず、当該例もアプレミラストを減量せずに3ヵ月時点では正常に戻っていた。その他の有害事象として、頭痛が1例、網膜静脈分枝閉塞症が1例、また音楽幻聴が神経症状の既往のあった1例で発現した。音楽幻聴の例では、3ヵ月時点で神経BDの再燃に対し精密検査を実施したが、本症状がアプレミラストに関係しているかどうかは不明であった。

2. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

スクリーニングされた259件の論文のうち、8件が解析対象となった。アプレミラスト12週間投与後、口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎に改善が認められた(図4)。さらに、12週間後のBDCAFスコアは有意に低下していた(MD=-1.38; -1.78~-0.99)。

D 考察

コルヒチンとアプレミラストの併用療法での重大な懸念は、どちらの薬剤も消化器症状の副作用があることであったが、実臨床における観察研究により、コルヒチンとアプレミラストの併用が、少なくとも短期的には可能であることが示された。

一方で、イタリアのからの報告でもアプレミラスト投与を受けた患者で自殺念慮の報告がなされており、アプレミラストの精神的及び神経学的副作用は懸念される。眼症状に効果があるシクロスポリンAでも神経学的副作用が知られており、急性型神経BDを引き起こすことがあるため、神経型の患者に対して禁忌となっている。アプレミラストの神経学的副作用に関してはまだ不明な点が多いが、神経型の患者に対する投与は注意が必要かもしれない。

メタアナリシスでは、口腔潰瘍以外の陰部潰瘍、結節性紅斑様、毛囊炎様皮疹と関節炎に対

する効果が見られた(図4)。さらなる関心事としては、アプレミラストがぶどう膜炎や特殊型病変に対して疾患修飾効果又は保護作用を持つかどうか、である。このためには、レジストリ研究のような、より長期の大規模な患者集団での検証が必要と考えている。

E. 結論

アプレミラストの口腔潰瘍に対する有効性および安全性は実臨床下で検証され、メタ解析の結果と合わせ、口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎に対する効果も示唆された。重篤病変に対する有効性については、より長期の大規模な患者集団での検証が望まれる。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 3件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 8件

1. 論文発表

原著論文 0件
著書・総説 8件

1. 岳野光洋 ベーチェット病. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023 (常深祐一郎、鶴田大輔編)、メディカルレビュー社 p54-55, 2022 3.31
2. 岳野光洋 ベーチェット病. 内科学(矢崎義雄、小室一成編) 朝倉書店 pIII 410-414, 2022 3.31
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2021-2022 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
4. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 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
5. 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
6. 岳野光洋. 血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):884-889, 2021
 7. 石ヶ坪良明、安倍清美、岳野光洋、竹内正樹、水木信久. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):925-930, 2021
 8. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021
2. 学会発表
 1. イブニングセミナー5. 「ベーチェット病の免疫病態と治療」 岳野光洋 第62回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
 2. 教育講演「ベーチェット病の病態の理解と治療 –ベーチェット病診療ガイドライン2020より–」 岳野光洋. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14, 国内, 口頭
 3. ランチョンセミナー「ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ」 岳野光洋、第4回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27 国内、口頭
 - 2) 海外

口頭発表	4 件
原著論文による発表	9 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. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. Mod Rheumatol. Online ahead of print.	
2. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis Mod Rheumatol. Online ahead of print.	
3. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mod Rheumatol. 32:413-421, 2022	
4. Uchiyama S, Takanashi S, Takeno M, Gono T, Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M. Should we reconsider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an ageing society? Mod Rheumatol. 32:323-329, 2022	
5. Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Behçet's disease and activities of daily living. Rheumatology (Oxford). 61:1133-1140, 2022	

6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 39 Suppl 132:80-87, 2021
7. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimo 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.* 31:856-861, 2021
8. 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. *M Mod Rheumatol.* 31:214-218., 2021
9. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimo R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 23:49, 2021

著書・総説

1. Takeno M. The association of Behçet's

syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jan 1;34(1):4-9

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. *EULAR Congress 2021*, 6
2. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. *EULAR Congress 2021*, 6
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. *ACR 2021*, 11
4. Takeno M. Molecular Genetics & Therapeutic Applications in Behçet's Disease. Session: Recent Perspectives on Vasculitis-Related Diseases from Japan. *2021 ACR/ARHP (virtual)*, 2021.11

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

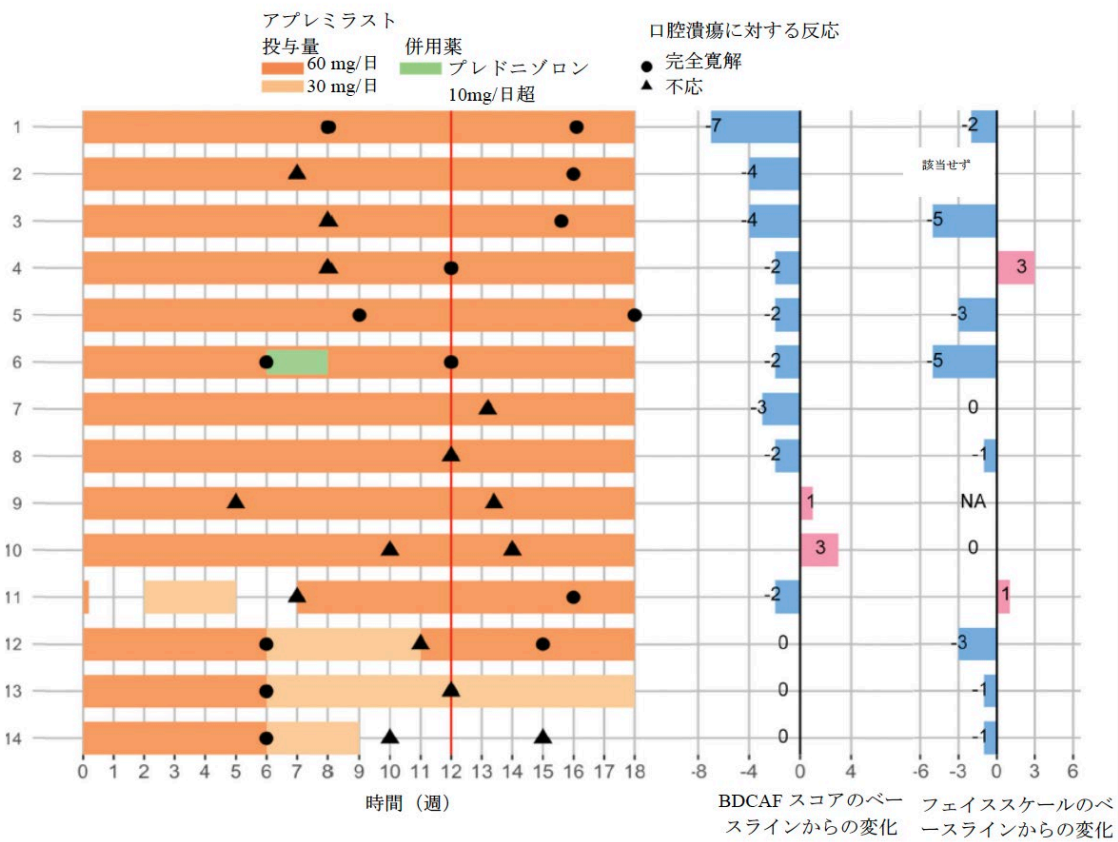


図1 アプレミラストを投与した14例の治療経過

1-14の数字が各症例を示す。オレンジ色のバーが60 mg投与例、薄いオレンジバーが30 mg減量例、中断例ではバーが消失している。

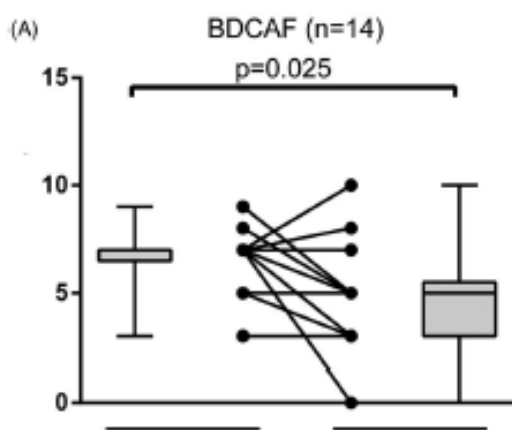


図2 ベーチェット病疾患活動性指標 Transformed BDCAF のアプレミラスト投与後の変化

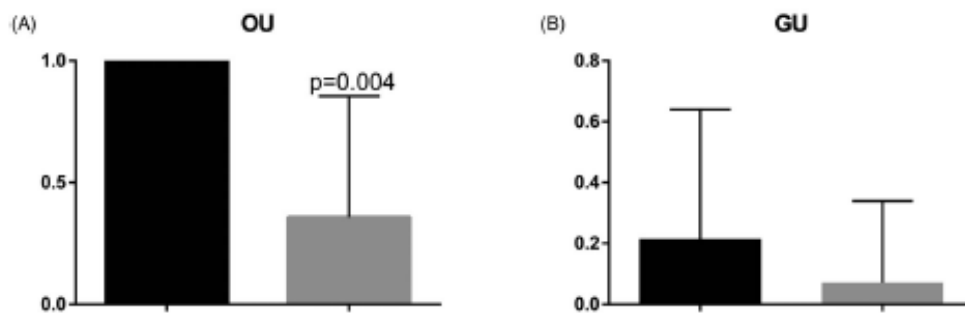
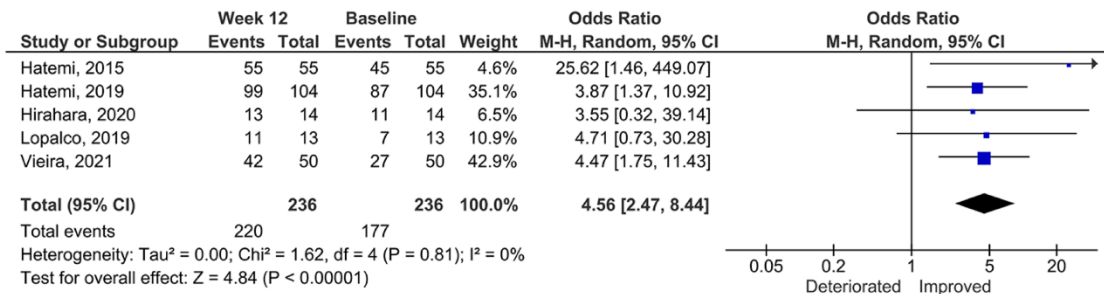


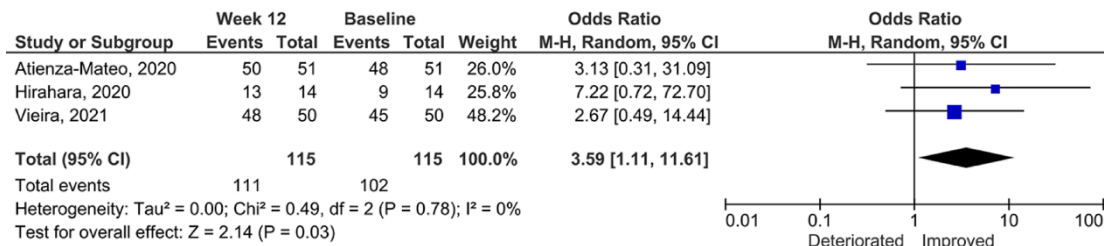
図3 アプレミラスト投与3か月後のベーチェット病の臨床症状の変化

A) 口腔潰瘍、B) 陰部潰瘍のベースラインからの変化率を示している。口腔潰瘍は治療後3か月後には有意に減少していることが確認された。

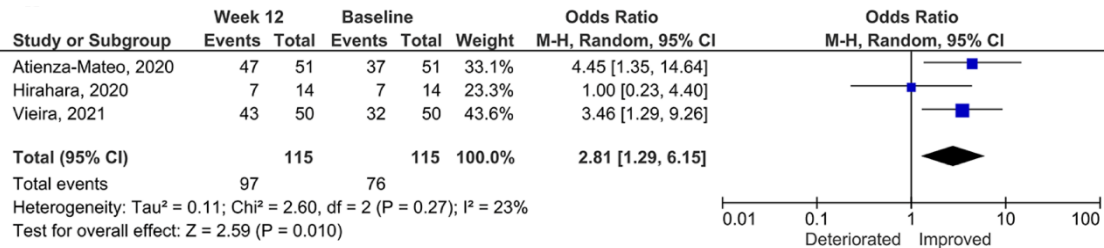
A. 陰部潰瘍



B. 結節性紅斑様皮疹



C. 毛嚢炎様皮疹



D. 関節炎

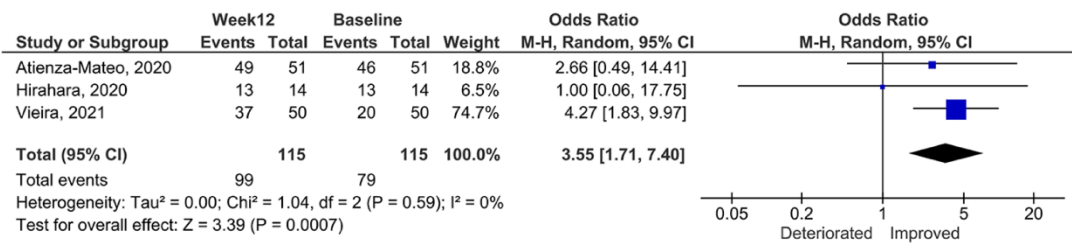


図 4 アプレミラスト治療によるベーチェット病臨床症状のメタ解析

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

「BDCAF の日本人集団での予後予測への有用性の検討と、BDCAF を応用した独自の活動性指標の開発」

○桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、平原理紗（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、副島裕太郎（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、飯塚友紀（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、東野俊洋（北里大学医学部 膠原病・感染内科学）、廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病・感染内科学）、小林大介（新潟大学 腎・膠原病内科）、藤枝雄一郎（北海道大学病院 内科Ⅱ）、渥美達也（北海道大学病院 内科Ⅱ）、竹内正樹（横浜市立大学 眼科）、水木信久（横浜市立大学 眼科）、岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科）

研究要旨 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。本研究課題では国際的な活動性指標 BDCAF を用いて予後予測への有用性についてレジストリ研究を用いて解析を行った。

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、新潟大学、北海道大学、北里大学に通院中の 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

会および共同研究機関の承認を得ている。

C. 研究結果

本レジストリ 299 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、横浜市大および共同研究機関においても同様の結果であった。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が、この結果も横浜市大と共同研究機関で同様であった。BDCAF 3 点以上、患者および医師の Face scale が高い症例では重症病変を発症する確率が高い傾向を認めた。

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 3 件
原著論文による発表 0 件
それ以外（レビュー等）の発表 3 件

1. 論文発表

原著論文 0 件

1. なし

著書・総説 5 件

1) 副島裕太郎, ○桐野洋平. 特殊型ベーチェット病, リウマチ科 66(5) 1-9 2021 年 10 月.

2) 副島裕太郎, ○桐野洋平. ベーチェット病の亜型分類. 日本臨牀 79(6) 806-812 2021 年 5 月.

3) ○桐野洋平. 難治性免疫疾患—病態解明と新規治療戦略 ベーチェット病. 医学のあゆみ 277(9) 766-770 2021 年 5 月.

2. 学会発表

1. ○桐野洋平*. VEXAS 症候群などの骨髄異形成症候群と関連する後天性自己炎症性疾患. 日本小児リウマチ学会, 東京, 2021 年 10 月 17 日. ***招待講演**

2. ○桐野洋平*. 小児と成人の自己炎症性疾患の病態. 東日本小児リウマチ研究会 web 開催, 2021 年 5 月 21 日. ***招待講演**

3. ○桐野洋平*. ベーチェット病の分子遺伝学的発症機序から考えるアプレミラストの作用と Real World Data. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, web 開催, 2021 年 4 月 27 日 ***招待講演**

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

1. Hirahara L, Takase-Minegishi K, ○Kirino Y, Iizuka-Iribe Y, Soejima Y, Yoshimi R, Nakajima H. The Roles of Monocytes and Macrophages in Behçet's Disease With Focus on M1 and M2 Polarization. *Front Immunol*, 2022, 13: 852297. ***Corresponding author**

2. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, ○Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. *Mod Rheumatol*, 2021, e-pub.

3. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, ○Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial Effects of Apremilast on Genital Ulcers, Skin Lesions, and Arthritis in Patients With Behçet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mod Rheumatol*, 2021 e-pub.

4.

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病の皮膚粘膜症状と活動性の評価

埼玉医科大学皮膚科 中村晃一郎
東北医科薬科大学皮膚科 川上民裕

研究要旨

ベーチェット病の皮膚粘膜症状である口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹は高頻度で生じ、全身の症状に先行して発症することが多い。再発を繰り返し寛解に至らないことも多い。またしばしば病変内に血管の病変を認める。提唱した皮膚粘膜症状の診療ガイドラインについて文献的に評価し、皮膚粘膜病変の重症度評価について提案した。

A. 研究目的

ベーチェット病の粘膜病変は口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍であり、大部分で初発症状として生じる。また、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹、血栓性静脈炎である皮膚症状も高頻度で生じ、経過中再発を繰り返す。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）。また、重症度に関して活動性評価のある文献を検討し、指標を作成したい。

B. 研究方法

ベーチェット病の診療ガイドラインにされている皮膚粘膜病変の治療アルゴリズムについて検討し、重症度に関する活動性評価の作成を検討する。

（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

ベーチェット病の病態では好中球の活性

化がある。皮膚病変である結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹でも、組織学的に真皮の血管周囲性の好中球の浸潤があり、しばしば血管周囲性に認められる。また、動脈の炎症所見や、静脈血管の血栓を認める。治療における重症度評価、活動性評価について検討した。

- ① 口腔アフタ：過去1か月の回数(0-5, 5以上は 5)+大きさ(0-10mm, 10以上は 10)÷2、合計 0-10
- ② 外陰部潰瘍：過去1か月の回数 (0-5, 5以上は 5)+大きさ(0-20mm, 20以上は 20)÷4、合計 0-10
- ③ 毛嚢炎様皮疹/ざ瘡様皮疹：過去1か月の回数 (0-10, 10以上は 10) (合計 0-10)
- ④ 結節性紅斑様皮疹あるいは血栓性静脈炎 過去1か月の回数 (0-5, 5以上は 5)+大きさ(0-40mm, 40以上は 40)÷8、合計 0-10
- ⑤ 疼痛 NRS(0-10) 軽度 1-3、中等度 4-7、重度 8-10、合計 0-10
- ⑥ 総スコア値 最高値 50

口腔内アフタ+外陰部潰瘍+毛嚢炎様皮疹/ざ瘡様皮疹+結節性紅斑様皮疹ある

いは表在性血栓性静脈炎+NRS

ほぼ寛解 0-1、軽症 2-10、中等症 11-24、
重症 25-39、最重症 40-50

として作成した。

D 考察

ベーチェット病の結節紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹は、組織学的に好中球浸潤が顕著で、同時に血栓形成を認める。皮膚粘膜病変に関する治療アルゴリズムでは、ステロイド、コルヒチン全身療法が推奨される。皮膚粘膜症状は初発で生じ、また再発を繰り返すため、皮膚粘膜症状の重症度、治療、経過中の推移を評価することが必要である。

今回、これまでの既存治療について文献的に検討し、皮膚粘膜病変の評価方法について提案した。評価では、結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹について回数、大きさを評価した。また、粘膜病変はアフタ性口内炎、外陰部潰瘍があり、ともに過去1か月以内の回数、大きさを評価項目とした。さらに粘膜病変は疼痛を伴うことが多いため、疼痛も評価項目に加えた。これらを合わせた項目を総合スコアとして計測することとした。

E. 結論

口腔アフタ性潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹を総合的に評価する評価指標を提案した。初発症状や治療経過中の重症度活動性の評価項目としての活用にむけて今後検討が必要である。

F. 研究発表

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

1. 論文発表
原著論文

1.

著書・総説

1. 中村晃一郎 急性外陰潰瘍・ベーチェット病の外陰病変。産科と婦人科 89: 54-58, 2022
2. 中村晃一郎 ベーチェット病の皮膚症状と精神症状。精神科 38: 174-178, 2021
3. 中村晃一郎。今日の皮膚疾患治療指針。Behcet 病。pp396-399、医学書院。第5版。編集:佐藤伸一, 他。2022年3月。

2. 学会発表

1. 川上民裕。ベーチェット病診療 Up to Date-標準化医療を目指して-第54回日本眼炎症学会 2021年7月24日
2. 川上民裕、横山華英、池田高治、高橋一夫、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用したNETs免疫染色の検証 第4回日本ベーチェット病学会 2021年11月27日

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

1. なし

著書・総説

1. 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

“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。昨年度に引き続き、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通して、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と定義した。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。

ベーチェット病全国レジストリの調査票に BOS24、BOS24-6M の評価項目を収載することで、前向きにデータを取得してスコアリングシステムの評価を行っていく予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病の主症状の一つである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かずための項目の決定、④前向きなデータ収集を行うための調査票の作成とした。

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。

2021 年より、稀少疾患であるベーチェット病の詳細な診療データ、生体情報を蓄積することを目的として、難病プラットフォームを活用したベーチェット病全国レジストリ研究が開始された。眼科分科会では、眼病変の重症度、疾患活動性の評価を行うために BOS24 の項目を調査票に組み込んだ。

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。

ベーチェット病全国レジストリが 2021 年に登録開始されたことにより、今後、眼病変の詳細な臨床情報が蓄積されていくであろう。蓄積されたデータを解析することで、眼病変の疾患活動性と重症度分類の妥当性や有用性を評価していく。

F. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	12 件
原著論文による発表	1 件
それ以外 (レビュー等) の発表	10 件

1. 論文発表

原著論文

1. 秋元亨介、新明康弘、新田卓也、大口剛司、木嶋理紀、宇野友絵、南場研一、陳進輝、石田 晋. 原発開放隅角緑内障として紹介された肉芽腫性ぶどう膜炎による続発緑内障の臨床像. あたらしい眼科. 38: 825-829, 2021

著書・総説

1. 石ヶ坪良明, 安倍清美, 岳野光洋, 竹内正

- 樹, 水木信久:【ベアチエツト病 -基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベアチエツト病研究班ホームページからの患者相談の実態. 日本臨床 79(6): 925-930, 2021.
2. 竹内正樹, 水木信久: もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療—達人の診療プロセスを教えます. 臨床眼科 75(1): 37-41, 2021.
 3. 竹内正樹, 水木信久:【ベアチエツト病-基礎と臨床の最新知見-】ベアチエツト病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ. 日本臨床 79(6): 800-804, 2021.
 4. 竹内正樹, 岳野光洋, 水木信久: ガイドライン ココだけおさえる ベアチエツト病診療ガイドライン 2020 日本医事新報 5071: 28-32, 2021.
 5. 坪田欣也, 後藤 浩:ぶどう膜網膜炎のイメージング検査 OCT angiography. 眼科 63:525-530,2021.
 6. 岩田大樹, 南場研一. 原田病. 6.ぶどう膜炎. 臨床眼科. 75: 230-235, 2021
 7. 岩田大樹, 南場研一. 眼病変の治療. 特集: ベアチエツト病. 日本臨床. 79: 857-861, 2021
 8. 南場研一, 大野重昭. ベアチエツト病眼病変診療ガイドラインについて. 特集: 眼科診療ガイドラインの活用法. OCULISTA. 96: 101-106, 2021
 9. 南場研一. 虹彩毛様体炎. 私の治療. 週刊日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
 10. 南場研一. 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 虹彩毛様体炎. 日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
2. 学会発表
1. ベアチエツト病眼病変診療ガイドラインの策定.:竹内正樹, 河越龍方, 澁谷悦子, 山根敬浩, 石原麻美, 岩田大樹, 鴨居功樹, 慶野 博, 毛塚剛司, 酒井勉, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 川島秀俊, 園田康平, 高瀬 博, 北市伸義,南場研一, 蕪城俊克, 竹内 大, 大野重昭, 後藤 浩, 水木信久:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
 2. ぶどう膜疾患の臨床所見と病理所見の相関.:後藤 浩: 第125回日本眼科学会(2021.04.) 大阪.口頭.
 3. アダリムマブによる治療導入下における非感染性ぶどう膜炎に対する内眼手術の検討.:國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 毛塚剛司, 後藤 浩:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪.口頭.
 4. 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いたプロテオミクス.:菅原莉沙, 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 山川直之, 足立 淳, 丸山和一, 後藤 浩: 第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
 5. 鈴木佳代, 岩田大樹, 南場研一, 荻野 陽, 長谷敬太郎, 水内一臣, 平岡美紀, 北市伸義, Richard Foxton, 石田 晋. 抗Angopietin2/Vascular endothelial growth factor 二重特異性抗体を用いたぶどう膜炎の軽症化, 第41回日本眼薬理学会, 金沢・WEB, 2021/11/6-7, 国内, 口頭
 6. 竹内 大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平. 症例から学ぶ ぶどう膜炎診療のストラテジー「インストラクションコース11」 第75回日本臨床眼科学会, 福岡・Web, 2021/10/28-31, 国内, 口頭
 7. 北市伸義, 植原 治, バルト ジャヴサン ドラム, 岩田大樹, 南場研一, 長澤敏行, 安彦善裕, 太田 亨, 大野重昭. ベアチエツト病患者における口腔内細菌叢の解析, フォーサム2021仙台, 仙台・Web, 2021/7/23-25, 国内, 口頭

8. 鈴木佳代、南場研一、加瀬 諭、荻野陽、岩田大樹、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、石田 晋. 眼内リンパ腫における血清と硝子体液中の可溶性インターロイキン2受容体の検討、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
9. 南場研一、蕪城俊克、鶴我英知、小川洋平、岩下恵理、後藤 浩. 非感染性ぶどう膜炎患者251例を対象としたアダリムマブの市販後調査報告、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
10. 廣岡季里子、南場研一、有塚 舞、清野修平、田川義晃、山下結衣、岩田大樹、石田 晋. 脈絡膜炎の併発が考えられた特発性視神経網膜炎の1例、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
11. 横井康一、南場研一、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、廣岡季里子、関根伸子、石田 晋. 眼底自発蛍光が再発検出・治療選択に有用であった急性、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
12. 南場研一、高瀬 博、臼井嘉彦、新田文彦、丸山和一、楠原仙太郎、竹内正樹、安積 淳、柳井亮二、金子 優、長谷川英一、中井 慶、鶴我英和、守田和央、蕪城俊克. VKH病及び眼サルコイドーシス再燃時における全身ステロイド薬の使用実態調査、第125回日本眼科学会総会、大阪・Web、2021/4/8-11国内、口頭

2) 海外

口頭発表 3件
 原著論文による発表 10件
 それ以外（レビュー等）の発表 2件

1.論文発表 原著論文

1. Ida Y., Takeuchi M., Ishihara M., Shibuya E., Yamane T., Hasumi Y., Kawano S., Kimura I., Mizuki N.: An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behcet's disease in long-term remission. *Jpn J Ophthalmol*;65(6):843-848, 2021.
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 Behcet's disease ocular lesions. *Mod Rheumatol*;31(1):214-218, 2021.
3. Nagano A., Takeuchi M., Horita N., Teshigawara T., Kawagoe T., Mizuki Y., Meguro A., Nakano H., Kirino Y., Takase-Minegishi K., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., Takeno M., Kaneko T., Mizuki N.: Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*, 2021.
4. Soejima Y., Kirino Y., Takeno M., Kurosawa M., Takeuchi M., Yoshimi R., Sugiyama Y., Ohno S., Asami Y., Sekiguchi A., Igarashi T., Nagaoka S., Ishigatsubo Y., Nakajima H., Mizuki N.: Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behcet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*;23(1):49, 2021.
5. Zhong Z., Su G., Zhou Q., Meguro A., Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S., Liao W.,

- Feng X., Ding J., Gao Y., Chi W., Zhang M., Zuo X., Yang P.: Tuberculosis Exposure With Risk of Behcet Disease Among Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*139(4):415-422, 2021.
6. Hase K, Namba K, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S. Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen. *Curr Eye Res*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/02713683.2021.1952605
 7. Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Recent clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan - comparison with the previous decade. *Ocul Immunol Inflamm*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/09273948.2020.1836565
 8. 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; 65: 184-190. doi: 10.1007/s10384-020-00809-1
 9. Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto H. Prevalence and incidence rates and treatment patterns of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65: 657-665. doi: 10.1007/s10384-021-00850-8
 10. Namba K, Kaburaki T, Tsuruga H, Ogawa Y, Iwashita E, Goto H. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab in Japanese Patients with Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post-Marketing Surveillance of 251 Patients. *Ophthalmol Ther*. 2022 Mar 19. doi: 10.1007/s40123-022-00493-z.
- 著書・総説
1. Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S.: Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings. *Front Immunol*12:640473, 2021.
 2. Nakamura J., Takeuchi M., Ota M., Mizuki N., Ohno S.: Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis? *Curr Mol Med*, 2021.
2. 学会発表
1. Comprehensive miRNA analysis using serum from non-infectious uveitis patients.:Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Umezumi T, Takanashi M, Kuroda M, Goto H.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
 2. Metabolic profiling of blood samples with non-infectious uveitis.:Sugawara R, Yoshihiko Usui Y, Wakita R, Tsubota K, Nezu N, Goto H.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
 3. Namba K. Retinopathy and

Choroidopathy Associated with
Sarcoidosis. Diagnosis and
Management of Posterior Segment
Inflammation. International Ocular
Inflammation Society (IOIS) 2021:
Web; 2021/12/3-5 海外、口頭

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

ベーチェット病の関節・腸管病変活動性の検討

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授（関節分科会 会長）
研究協力者 東野俊洋 北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師
研究分担者 土橋浩章 香川大学血液・免疫・呼吸器内科 准教授
研究協力者 岸本暢将 杏林大学腎臓・リウマチ内科 准教授
研究分担者 永渕裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ内科 講師
研究分担者 桐野洋平 横浜市立大学病態免疫制御内科学 講師
研究代表者 岳野光洋 日本医科大学リウマチ膠原病内科 准教授
研究協力者 花見健太郎 産業医科大学医学部第1内科学講座 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。また、腸管病変は予後を規定する重要な臓器障害である。よって、臨床的諸問題を検討するために、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、早急に関節炎の実態を把握するために、本分科会として関節炎症状を有し、関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例を対象とした実態調査、および、当科の関節炎合併ベーチェット病 103 症例と、関節炎非合併ベーチェット病 127 症例の臨床的特徴を比較検討を行った。さらに、難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対して、新規ホスホジエステラーゼ 4 アプレミラストの安全性と有効性を検討した。これらの調査では、ベーチェット病患者の約 40%に関節炎を併発し、女性が 7 割、診断時年齢は 36-38 歳、大関節罹患が多く、関節破壊の頻度は少なく、メトレキサート、TNF 阻害薬などの治療が奏功するが再燃しやすいことなどが示された。また、新規薬剤であるアプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下しないことが示唆された。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。

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、1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態、2) 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。

一方、腸管病変は予後を規定する重要な臓器障害である。TNF 阻害薬の導入により機能的予後は著明に改善したが、今回、3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対して、新規ホスホジエステラーゼ 4 アプレミラストの安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

レジストリの基礎成績を構築するために、東野班員を中心に班会議の施設におけるレトロスペクティブ調査を纏めた。関節炎症状を有し、関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例が対象となった。

2) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003)によってベーチェット病と診断された、当科の関節炎合併ベーチェット病 103 症例と、関節炎非合併ベーチェット病 127 症例の臨床的特徴を比較検討した。

3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性と安全性

2019 年 9 月以降に当科でアプレミラストを開始した難治性口腔潰瘍を伴うベーチェット病 19 例を対象にした。

(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。患者の個人情報が入る所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万

全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

1) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

調査を行った対象 151 例の男女比は 1:1.5、平均初発年齢 36.2 歳、関節炎発症年齢 37.0 歳、HLA-B51 は 58.9%、HLA-A26 は 24.7%で陽性、98.0%が皮膚症状を伴い、CCP 抗体は 2/72 で陽性であった。障害部位は、膝と足関節が最も多く、約半数の症例に認められ、手、肘、肩、近位指節関節の順であったが、脊椎には認めなかった。11 例に関節裂隙狭小化を認めたが、関節破壊は認められず、1 例は CCP 抗体陽性であった。関節炎症状出現時には、48.7%は無治療で、26.9%がコルヒチン、23.1%が副腎皮質ステロイドを服用していた。関節炎発症後、38.4%はコルヒチン、25.6%は副腎皮質ステロイドを開始された。改善率はいずれも約 80%であったが、副腎皮質ステロイドの方で効果発現が早く、プレドニゾン換算 11mg/D 以上では全例が改善した。一方、12 カ月間の経過観察により、関節炎の再燃率については、コルヒチンは副腎皮質ステロイドやメトトレキサートよりも少ないことが示唆された。

2) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

関節炎非合併 127 例と比較し関節炎合併例 103 例では、有意に眼病変・口腔内アフタ病変が少なく、結節性紅斑が多かった。また、女性、腸管型が多い傾向を認めた。関節炎合併 103 症例の特徴として HLA-B51 は 37.7%、HLA-A26 は 30.5%、リウマトイド因子は 14.0%、CCP 抗体は 1.5%で陽性であった。4 症例が関節リウマチ合併と診断。罹患関節は 64 関節中、圧

痛関節 4.4 か所、腫脹関節 1.7 か所で、部位は膝 28.2%、足 20.4%、手 24.3%、肘 17.5%、肩 17.5%、手指 MP11.7%、手指 PIP10.7%、手指 DIP2.9%であり、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併と診断された 4 例中 3 例のみレントゲンで骨びらんを認めた。治療はコルヒチン 79.6%、NSAIDs36.9%、メトトレキサート 50.5%、副腎皮質ステロイド 28.2%(平均用量 PSL 換算 6.19mg/日)、インフリキシマブ 26.2%、アダリムマブ 14.6%に導入されていた。治療導入 1 年後の経過が追えた 54 例のうち、23 症例に TNF 阻害療法が選択されたが、治療薬間で効果に差は認めず、圧痛関節数 3.5→0.7、腫脹関節数 1.3→0.1 といずれも改善を認めた。

3) 難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性と安全性

難治性口腔潰瘍を伴う難治性腸管/血管型ベーチェット病の 19 症例は、平均年齢 47.5 歳、罹病期間 180.5 カ月、腸管/血管型ベーチェット病:11 例 (腸管/血管: 10/2 例, TNF 阻害薬 /メトトレキサート/大量副腎皮質ステロイド: 7/3/4 例) であった。全症例における 24 週の継続率は 75%であった。中止に至った有害事象は、下痢 3 例、皮疹 3 例、頭痛 1 例であり、7 例中 5 例が開始後 14 日以内に中止された。アプレミラスト導入後半年の口内炎数は腸管/血管型ベーチェット病: 1.75→0、非特殊型ベーチェット病: 1.5→0.25、BDCAF score は 2.875→0.125、2.0→0.5 と両群とも治療後に有意に改善した(Mann-Whitney U test; P<0.05)。

D 考察

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として診断においても重要な症候であるが、頻度、臨床的特徴、疾患活動性との関連、重症度、画像所見、治療などについては確立した

知見は得られていない。分科会の成績では 98%に皮膚症候を伴うとの興味深い結果も得られ、関節炎を有する患者がどのような臨床的特徴を有するかを調査する必要がある。また、当科の成績では、ベーチェット病 (不全型、臓器型を含む) に伴う関節炎の頻度は 40.8% (93/228) と決して少なくなく、日常生活動作との関連性を調査する必要がある。さらに、関節炎合併例と非合併例ではベーチェット病の皮膚粘膜病変や特殊型の合併率が異なった。また、ベーチェット病の関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが比較的高頻度で小関節炎もあるが、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。治療は副腎皮質ステロイドよりコルヒチン・メトトレキサート・TNF 阻害剤が使用される事が多い事が明らかになった。また、アプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下せず、開始後 2 週間の短期有害事象に留意することで安全にかつ有効に開始できる可能性が示唆された。

以上より、ベーチェット病に伴う関節炎の頻度、臨床的特徴、疾患活動性との関連、重症度、画像所見、治療などのクリニカルクエスションに、関節画像所見の変化、治療反応性なども加えて、分科会レベルでプロスペクティブな調査を開始する。一方、ベーチェット病に伴う関節炎の疾患活動性の評価、重症度分類の検討については、本分科会、本班、協力登録施設の協力を得て、ベーチェット病に伴う関節炎レジストリ登録を開始し、全国規模のレジストリのデータを基に解析、設定する予定である。

E. 結論

ベーチェット病に伴う関節炎の実態が明らかになり、大関節が比較的多く、関節破壊の頻度は少なく、治療が奏功するが再燃しやすいこと

などが示された。また、新規薬剤であるアプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性腸管型、血管型ベーチェット病においても低下しないことが示唆された。

F. 研究発表

1) 国内

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

1. 論文発表

原著論文
 なし

著書・総説

1. 田中良哉. ベーチェット病治療における生物学的製剤: 現況と将来展望. 日本臨床 79: 904-911, 2021

2. 学会発表

1. 藤田悠哉、宮川一平、花見健太郎、岩田慈、宮崎佑介、福興俊介、園本格士朗、河邊明男、大久保直紀、中山田真吾、田中良哉. 難治性腸管/血管型ベーチェット病 (BD) に対するアプレミラストの安全性と有効性. 第 63 回九州リウマチ学会 (主題). 令和 3 年 3 月 12-13 日, 久留米

2) 海外

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

1. 論文発表

原著論文

1. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. Mod Rheumatol (2021, Online ahead of print)

2. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S,

Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mod Rheumatol (2021, Online ahead of print)

3. Onaka T, Nakano K, Uemoto Y, Miyakawa N, Otsuka Y, Ogura-Kato A, Iwai F, Tanaka Y, Yonezawa A. Allogeneic stem cell transplantation for trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome or myelodysplastic / myeloproliferative disease with refractory Behçet's disease, case report and the review of literature. Mod Rheumatol Case Reports (2021, Online ahead of print)

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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

関節症状を有するベーチェット病患者の多施設後向き症例集積調査

○研究協力者 東野俊洋 北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授（関節分科会 会長）

研究分担者 土橋浩章 香川大学血液・免疫・呼吸器内科 准教授

研究協力者 岸本暢将 杏林大学腎臓・リウマチ内科 准教授

研究分担者 永渕裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ内科 講師

研究分担者 桐野洋平 横浜市立大学病態免疫制御内科学 講師

研究代表者 岳野光洋 日本医科大学リウマチ膠原病内科 准教授

研究協力者 花見健太郎 産業医科大学医学部第1内科学講座 講師

研究要旨

ベーチェット病患者の約30～60%に関節症状が出現すると報告されているが、その特徴は再発性で大関節を中心として変形やびらんを伴わないとされている一方で、30%近くにRAに類似した手の所見を認めるとの報告や2%程度の症例では破壊性関節炎が認められるとの報告もあり、X線検査による関節の評価は必要と考えられている。ベーチェット病の関節症状に対し、コルヒチン、NSAIDsの有効性が報告されているが、ベーチェット病は発作と寛解を繰り返す疾患であり、関節症状の急性期に対する治療と発作予防という2つの観点からのエビデンスは乏しい。本研究では、ベーチェット病の関節病変の臨床像を明らかにし、ベーチェット病の関節症状の急性期の治療と関節症状予防の治療という観点から関節症状の治療を整理することを目的とし、本邦における実態調査を行った。

A. 研究目的

ベーチェット病の関節症状の治療指針を策定することを目的とした。

B. 研究方法

インフリキシマブがベーチェット病の眼病変に対して保険適用となった2007年以降に、当研究班に属する施設（帝京大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、産業医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、横浜市立大学医学部附属病院、日本医科大学附属病院、北里大学病院）とその関連施設において入院または外来治療を行ったベーチェット病患者で関節

症状を呈したのものについてアンケート調査を行い、匿名化した後に収集した。集まった調査票を基にして、ベーチェット病の関節症状出現部位、関節症状の特徴、X線変化の特徴、再発に特異的なパラメーターの抽出、急性期治療の薬剤選択や使用量等に関して解析を行った。

（倫理面への配慮）

当院倫理審査室にて承認

C. 研究結果

集積された151例の検討の結果、罹患関節は膝関節、足関節、手関節、肘関節、肩関

節、PIP 関節の順に多く出現した。関節の X 線撮影が行われた 293 関節中 18 関節で裂隙の狭小化や変形を認めた。急性期治療としてはステロイド投与が行われた 84.0%に改善を認めたが、PSL 換算 10mg/日以下で改善率が低かった。関節症状の再燃は PSL 治療群よりもコルヒチンや MTX の使用されている群で有意に少ない傾向が認められた。

D 考察

ベーチェット病の関節症状は一定の割合で裂隙の狭小化や関節変形を伴うことが確認され、発作の繰り返しによる関節病変の進行を抑制する治療の重要性が示唆された。また、急性期治療には一定以上の用量のステロイド投与が必要である可能性が示唆された。

E. 結論

ベーチェット病の関節症状の急性期治療にプレドニゾン換算で 10 mg以上のステロイドは有効である。また、コルヒチンと MTX は関節症状再発予防に効果を有する。

F. 研究発表

1) 国内

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

1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

1. 東野俊洋. ベーチェット病の関節病変【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】診断と治療 日本臨牀 79(6), 2021

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. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. Mod Rheumatol. 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

(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

内視鏡活動度を加味した腸管ベーチェット病
重症度基準作成
(難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班との連携)

研究分担者	氏名	長沼誠	所属先	関西医科大学医学部
研究分担者	氏名	井上詠	所属先	慶應義塾大学医学部
研究分担者	氏名	長堀正和	所属先	東京医科歯科大学医学部
研究分担者	氏名	久松理一	所属先	杏林大学大学医学部
研究分担者	氏名	田中良哉	所属先	産業医科大学医学部
研究分担者	氏名	桐野洋平	所属先	横浜市立大学大学医学部

研究要旨：本研究班において、特殊型ベーチェットの重症度を作成することが求められている。本研究は岳野班と難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班（久松班）の主任研究者・分担研究者において、本邦における腸管ベーチェット病に対する重症度を作成することを目的としている。令和3年度は、腹痛、腹部圧痛、血便の臨床症状3項目、CRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案を作成した。

A. 研究目的

ベーチェット病に関する研究班（岳野班）において、重症度基準を特殊型ベーチェット(BD)において作成することが求められている。本研究は久松班と岳野班のメンバーにおいて、本邦における腸管 BD に対する重症度を作成することを目的とした

B. 研究方法

令和2年度班会議においてベーチェット病の全身状態も反映した重症度を作成する方向の意見や内視鏡活動性を加味した重症度作成の提案がなされている。本年度は臨床症状、他覚的所見、CRP、内視鏡所見を元にした重症

度原案を作成した。

作成にあたり久松班において、重症度作成に関するアンケート調査を行うとともに、客観性のある重症度を作成するために消化器内科、外科、内視鏡専門医から構成される腸管ベーチェット病重症度作成委員を久松班の分担研究者、研究協力者から選出し、作成作業をおこなった。

(倫理面への配慮)

重症度作成のプロジェクトであり、臨床試験や研究を施行する内容ではないが、倫理面に十分配慮して、作成を行った。

C. 研究結果

1) 重症度作成に関するアンケート調査

重症度案について協議をおこない、複数の臨床症状と血清学的評価、内視鏡所見を加味

した内容で作成をすることとしたが、重症度をスコアで評価する意見もあったため、久松班研究分担者、研究協力者に対してアンケートを行った。61%がスコアによる重症度の評価・重症度基準の作成、31%がスコアなしによる重症度作成が望ましいことが確認された。しかしながらスコア作成はスコアの重みづけの評価方法、妥当性の評価の困難さなどが課題として挙げられ、最終的にスコアによる評価を行わずに重症度の作成をおこなう方針となった。

1) 重症度分類作成委員による重症度案の作成
重症度分類原案を作成したのち、消化器内科、消化器外科、内視鏡専門医から構成される6名の作成委員、3名の評価委員により作成作業を経て、腹痛、腹部圧痛、消化管出血3項目、ならびにCRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案を作成した。また重症例の中に手術適応症例と非適応症例が混在していることより、本重症度分類に絶対手術適応および相対手術適応を併記することとした。

D 考察

久松班班員によるアンケート調査では各項目のスコアによる重症度分類作成が好ましいという意見が61%であったが、より簡便で妥当性を評価しやすい重症度分類を作成する上で、スコア化はしないこととなった。また消化管出血の重症度の重み付けや潰瘍病変の定義などの取り決めが困難であったが、最終的に複数回のweb会議やメール審議を経て最終案を作成することができた。

E. 結論

腸管ベーチェット病の重症度分類について、腹痛、腹部圧痛、消化管出血の3項目、およびCRP、内視鏡所見を合わせた複合的評

価に基づいた重症度案最終案を作成した。

F. 研究発表

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

1. 論文発表

原著論文

1. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. J Gastroenterol 2022 ;57(4):246-266.
2. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. J Gastroenterol 2021; 56(12): 1062-1079
3. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. J Gastroenterol 2021; 56(6): 489-

526.

著書・総説

1. 福井寿朗, 長沼誠 ステロイド治療 日本臨床 2022;80:439-443
2. 長沼誠 消化器 炎症性腸疾患 内科 2021;127:566-568

2. 学会発表

該当なし

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

1.

著書・総説

1.

2. 学会発表

1.

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

腸管ペーチェット重症度案

	腹痛 ¹	圧痛 ¹	消化管出血 ¹	CRP(mg/dL)	潰瘍病変 ²
Grade 0	なし	なし		基準値以下	潰瘍なし（癒痕病変のみ含む）
Grade 1	軽度 （日常生活に支障を感じない程度の軽い痛み）			基準値以上～1.0未満	1cm未満のアфта・潰瘍
Grade 2	中等度 （時に日常生活に支障を感じるほどの痛み）	圧痛あり・ 腹膜刺激徴候なし	顕性出血あり	1.0以上	1cm以上の境界明瞭な浅い潰瘍 （円形・類円形・不整潰瘍・地図状潰瘍など）

寛解 Grade 0の4項目全てを満たす

軽症 Grade 1の1項目以上を満たすが、Grade 2以上の項目を含まない

中等症 Grade 2の1項目以上を満たすが、重症の基準を含まない

重症 以下1つ以上の臨床症状・他覚的所見・画像所見を満たす場合を重症とする

- ・ 強い腹痛¹（日常生活に制限が出る我慢のできない痛み）
- ・ 腹膜刺激徴候
- ・ 血圧低下または輸血を要する消化管出血¹
- ・ 深掘れ潰瘍³
- ・ 腹腔内膿瘍
- ・ 穿通・穿孔

手術適応

- ・ 絶対的手術適応：穿孔・線維化した高度狭窄・腹腔内膿瘍・大量出血
- ・ 相対的手術適応：内科的治療に抵抗する難治例・瘻孔形成

- 1 腸管ペーチェットの消化管病変に由来したもののみ
- 2 潰瘍病変が複数存在する場合には最もGradeの高い病変で評価する（回盲部以外の病変を含む）
- 3 深掘れ潰瘍：辺縁が断崖状に切れ込んだ境界明瞭な深い潰瘍

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最終検討

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調査票の最終検討と修正を行った。またベーチェット病の神経病変についての **research question** の設定を試みた。

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最終検討を行うとともに、**research question** の設定を試みる。

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、最終改定を行った。また、**research question** の設定を試みた。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関してはまた患者の個人情報はい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

調査票のなかで誤字や検査データや薬剤の量の記載の不備について修正を行った。血清IL-6が急性型および慢性進行型の症例で上昇していることから、神経病変のsurrogate markerになる可能性を示した。さらに、文献的に、腸管病変（Hou CC, Ye JF, Ma HF, Guan

JL. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):132.）、眼病変（Maleki A, Gomez S, Asgari S, Bosenberg Z, Manhapra A, Walsh M, Weng A, Tseng C, He C, Anesi SD, Foster CS. Ocul Immunol Inflamm. 2020 23:1-6.）、関節病変（Braun-Moscovici Y, Tavor Y, Markovits D, Toledano K, Rozin A, Nahir MA, Balbir-Gurman A.

Isr Med Assoc J. 2020;22(5):289-293.）についても、血清IL-6がその活動性の指標として有用であることを示した。

Research questionについては、以下の3点をあげてみた：

1. 慢性進行型神経ベーチェット病のアルゴリズムでMTX/IFXの無効例に対する抗IL-6R抗体やJAK阻害薬の効果を検討する。
2. 急性型神経ベーチェット病にTNF阻害薬が有効かどうか（発作そのものに対する効果と発作予防効果）を検討する。
3. ベーチェット病診断基準における中枢神経病変の鑑別診断の見直しをおこなう。

D 考察

今回の改定でレジストリの調査票は最終的に決定された。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みならず、眼病変、関節病変、腸管病変を含めてベーチェット病全般のサロゲートマーカーになる可能性があると考えられる。しかし、日常の外來で血清 IL-6 の検査を行うことは保険の関係で困難なことから、調査項目に含めるのではなくて回収した血清検体で測定するのが実際的かもしれない。

Research question の中では、生物製剤を含めた新規治療の可能性の検討とともに、現在難病審査の個人調査票で挙げられている鑑別診断についての見直しに必要性が提起された。

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最終改定が完成した。さらに、いくつかの research question が提起された。

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 2 件

1. 論文発表

原著論文

1. なし

著書・総説

1. 廣畑俊成. ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理. 日本臨床 79(6):792-9, 2021.
2. 廣畑俊成: 2. 膠原病に伴う神経障害 脳神経内科診断ハンドブック、下畑享良編、中外医学社、東京、pp.574-579, 2022

2. 学会発表

1. 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 Hirohata S, Kikuchi H, Ikeda M, Kyogoku M. Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia, Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 Suppl 132(5):137-138.

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

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

寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討

富塚崇史、菊地弘敏、河野 肇

帝京大学

研究要旨

ベーチェット病（BD）の長期的な臨床経過（1989年から2020年に当院を受診したBD患者155人を対象）を後方視的に明らかにした。口腔内潰瘍（OU）はBDの諸症状のうち最も早期から出現し、全ての症状が寛解となる完全寛解を阻害する最も重要な要因がOUであることも明らかとなった。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）の長期的な自然史、特に各症状（主症状、副症状、特殊病型）がどのような経過をたどるのかは不明な点が多い。また、各症状の寛解基準は定まっていない。今回我々は、当院を受診したBD患者の臨床情報を用いて、BDの長期的な臨床経過を後方視的に明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1989年～2020年に帝京大学医学部附属病院を受診し、厚生労働省BD診断基準およびBD国際診断基準の両者を満たす患者155人を対象とした。症状ごとに寛解基準（表1）を定め、対象患者の長期臨床経過を後方視的に検討した。

寛解基準は、調査時点で“治療の有無にかかわらず最低1年間はBDの各症状の再燃を認めないこと”と定義した。

（倫理面への配慮）Teikyo University Ethics Committee (approval No.19-124).

C. 研究結果

既報と同様に、口腔内潰瘍（OU）はBDの諸症状のうち最も早期から出現していた（図

1）。一方、BDと診断されたのち、各症状が寛解していくのにも係わらず、OU有病率の減少は最も緩徐であった（図2）。

D. 考察

今回定めた各症状の寛解基準、特にOUの基準は厳しい基準であり、臨床的に許容できる範囲での再検討も考慮したい。

E. 結論

本研究ではBDの自然史を明らかとした。今回定めた各症状の寛解基準では、OUがBDの完全寛解に最も影響を与えていることが明らかとなった。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 2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. なし

著書・総説

1. 【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】

診断と治療 神経ベーチェット病. 日本臨床 79(6) 872-877 2021年

2. 学会発表

1. 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討、菊地弘敏、富塚 崇史、中島 壘、大久保 麻衣、津久井 大輔、木村 佳貴、小口 洋子、浅子 来美、廣畑 俊成、河野肇 肇、第4回日本ベーチェット病学会 2021/11/27 横浜.
2. ベーチェット病における口腔内潰瘍の予後規定因子の検討、菊地弘敏、富塚 崇史、中島 壘、大久保 麻衣、津久井 大輔、木村 佳貴、小口 洋子、浅子 来美、宮田 敏、廣畑 俊成、河野肇 肇、第4回日本ベーチェット病学会 2021/11/27 横浜.

2) 海外

口頭発表 0 件
原著論文による発表 4 件
それ以外（レビュー等）の発表 0 件

1. 論文発表

原著論文

1. Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Kono K, Ohkubo T. Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Rheumatology international*. 2022, 42. 159-165.
2. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. *Mod Rheumatol*. 2021, doi:

10.1093/mr/roab092.

3. Hirohata S, Kikuchi H, Ueda M, Kyogoku M. Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. 2021, 39, 137-138.
4. Yamagishi J, Kagoya R, Saito M, Fujimoto C, Kikuchi H, Ito K. Acute pharyngitis with the abrupt manifestation of neurological disorders, leading to a diagnosis of Neuro-Behçet's disease. 2021, 6, 71-74.

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. なし

G. 知的財産権の出願、登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

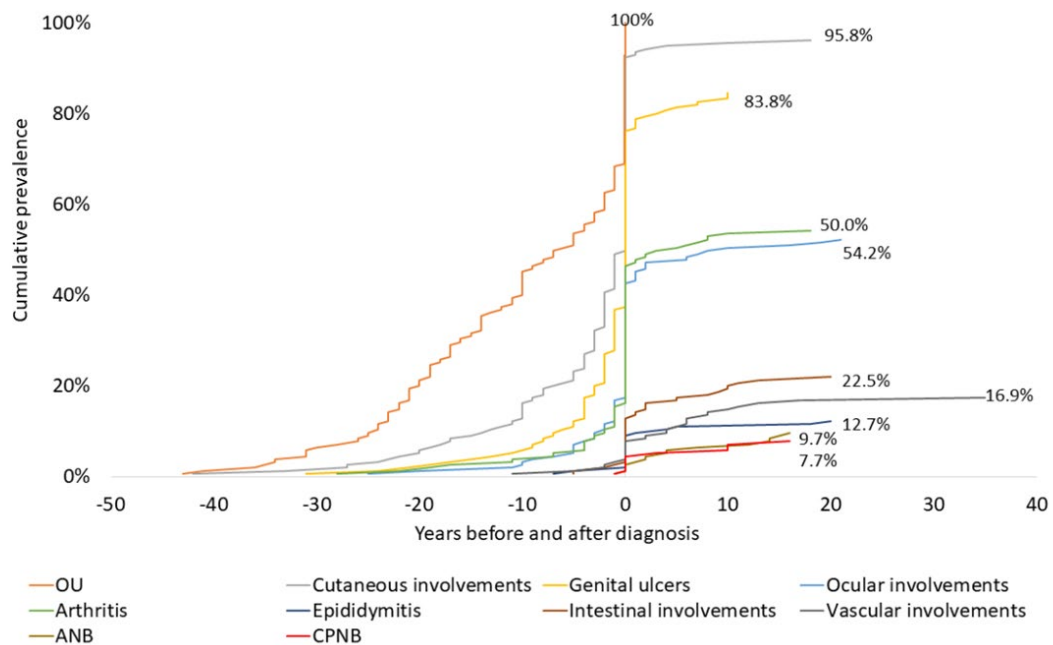
なし

表 1. ベーチェット病の症状ごとの寛解基準

Remission is defined as the following conditions that have continued for more than a year.	
OU	Disappearance.
Ocular involvements	Disappearance of uveitis (iridocyclitis and retinal choroiditis). Patients receiving sub-tenon or subconjunctival corticosteroid injections are excluded from remission.
Cutaneous involvements	Disappearance of skin symptoms (erythema nodosum-like rash, folliculitis-like rash, superficial thrombophlebitis).
Genital ulcers	Disappearance.
Epididymitis	Disappearance.
Arthritis	Disappearance.
ANB	No symptoms of meningoencephalitis-like symptoms with fever or headache, and local signs of the brain, such as hemiplegia and cranial nerve palsy.
CPNB	No progression of neuropsychiatric symptoms, including dementia symptoms, no progression of brainstem atrophy by radiology.
Vascular involvements	No morphological changes in aneurysm or arterial stenosis and no exacerbation of deep vein thrombosis.
Intestinal involvements	No abdominal pain, diarrhoea, bloody stools, or ulcer on endoscopic findings.

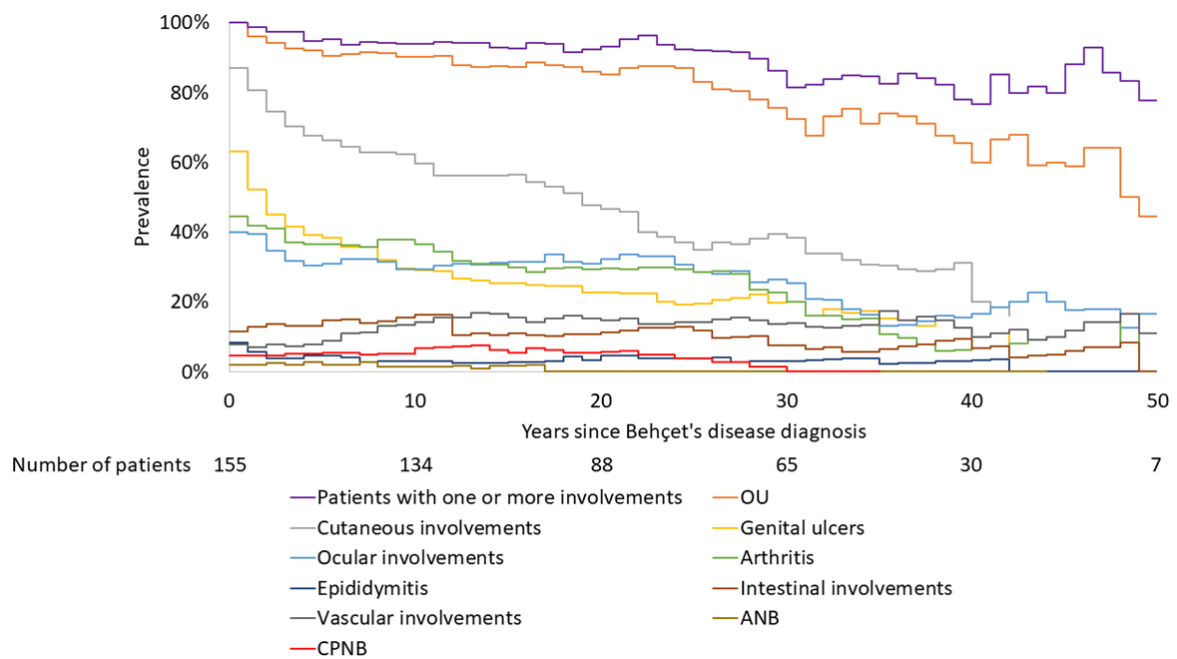
OU, oral ulcers; ANB, acute neuro-Behçet's disease; CPNB, chronic progressive neuro-Behçet's disease

図 1 ベーチェット病の各症状の累積出現率



OU, oral ulcers; ANB, acute neuro-Behçet's disease; CPNB, chronic progressive neuro-Behçet's disease

図2 ベーチェット病診断後の各症状の推移



OU, oral ulcers; ANB, acute neuro-Behçet's disease; CPNB, chronic progressive neuro-Behçet's disease

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

“研究タイトル”

小児ベーチェット病（BD）の重症度指標の作成

“研究分担者” “所属”

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】 アンケート用紙を作成した。

【結語】 上記のアンケート用紙をもとに調査を実施し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。また、以前に実施されたアンケート調査を再度検討したところ、診断基準を満たさない群の特徴として、消化器以外の臓器障害の頻度が少なく、発熱を伴う割合が高いことが明らかになった。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

でも、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が、調査実施に際して当院の倫理委員会の承諾を得る予定。

C. 研究結果

今年度は、新たに判明した小児BDの特徴を踏まえたアンケートを作成した。

D. 考察

来年度以降に考察する。

E. 結論

現時点ではなし。

F. 研究発表

1) 国内

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

1. 論文発表

著書・総説

1. ○山口賢一 小児 Behçet 病 日本臨床 79:890-896, 2019
2. Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021 ; ○山口賢一 診断へのアプローチ 17-32
3. Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021 ; ○山口賢一 若年発症の脊椎関節炎 74-80

2. 学会発表

1. 小児ベーチェット病では診断時に臓器障害の種類が揃わず発熱を伴う傾向がある

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

ベーチェット病の臨床疫学像(指定難病データベース)

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

2015年の難病法施行に伴い、ベーチェット病の認定基準に重症度が加わり、Stage II以上が医療費助成の対象となった。指定難病データベースのベーチェット病 2015～17年度データを利用申請し、分析した。難病法施行前後でベーチェット病新規受給者の4主症状別性別の有病割合の推移を確認したところ、口腔内アフタ性潰瘍の有病割合は難病法施行前後で変化は認められなかったが、皮膚症状の有病割合は難病法施行後に大きく低下し、眼症状の有病割合は難病法施行後に上昇していた。外陰部潰瘍は男性については難病法施行前後で変化は認められなかったが、女性ではやや減少傾向が認められた。ベーチェット病の重症度 Stage II以上は眼症状や特殊型ベーチェットを有する症例で、難病法施行後にそれらの症状を有さない症例が減少し、ベーチェット病受給者全体で眼症状を持つ症例の割合が増加したと思われる。2015年以降に比較可能となった新規データと更新データのベーチェット病4主症状を有する割合のうち、口腔内アフタ性潰瘍を有する割合は更新データの方がやや低く、皮膚症状を有する割合は更新データの方が高かった。眼症状を有する割合は新規と更新データに差は認められなかった。外陰部潰瘍を有する割合は更新データの方が低かった。新規データと更新データの有症状割合の差異については引き続き検討する。今後、4主症状の組み合わせ別に指定難病前後の変化を確認し、症状別の治療法についての分析を行う予定である。難病法施行に伴う認定基準の変更により、指定難病データベースから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリーを含め、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要と考える。

A. 研究目的

難病の医療費自己負担軽減のために、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。平成27(2015)年の難病法施行に伴い、臨床調査個人票データベースは新しい指定難病データベースとなり、指定難病ベーチェット病は認定基準に重症度が加わり、Stage II以上が医療費

助成の対象となった。また、更新データに症状の項目、治療法について複数の項目が追加された。

昨年度、難病法施行前後のベーチェット病医療受給者の重症度(Stage II)の変化を確認し報告した。今年度は各主症状を有する割合の推移や2015年以降の新しい臨床疫学像を確認した。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。本研究班で開始したレジストリーに資することも目的とする。

B. 研究方法

指定難病ベーチェット病のデータベースは2020年に2015～17年度のデータを入手した。

過去に報告した臨床調査個人票分析結果と2015～17年度の指定難病ベーチェット病データの主症状割合の推移、および2015年度データから可能となった更新者の症状について確認した。

(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)(研究課題番号M19-0161、2021年12月2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、図2は男性と女性のベーチェット病新規受給者の4主症状別有病割合の推移である。2004年～13年²⁾の有病割合は難病法施行前の推移で、2015～17年は難病法施行後の有病割合である。口腔内アフタ性潰瘍の有病割合は男女とも難病法施行前後で変化は認められなかったが、皮膚症状の有病割合は男女とも難病法施行後に大きく低下していた。一方、眼症状の有病割合は難病法施行後に男女とも上昇していた。外陰部潰瘍は男性については難病法前後で変化は認められなかったが、女性ではやや減少傾向が認められた。これらの変化は難病法施行時に認定基準に重症度が加わり、Stage II以上が医療費助成の対象となったことによると思われる。Stage II以上は眼症状や特殊型ベーチェットを有する症例となっており(本報告の末頁に2012年および2015年の重症度基準を

示す)、難病法施行後にそれらの症状を有さない症例が減少し、受給者全体で眼症状を持つ症例の割合が増加したと思われる。

図3～6に難病法施行後のベーチェット病受給者の性別新規更新別に4主症状を有する割合を示す。2015年の難病法施行時に更新申請時の臨床調査個人票に主症状・副症状の情報が加わり、新規データと更新データの有症状割合を比較することができるようになった。口腔内アフタ性潰瘍を有する割合は男女とも新規申請データより更新データの方がやや低かった(図3)。皮膚症状を有する割合は新規申請データよりも更新データの方が男女とも高かった(図4)。眼症状は男女とも新規と更新データに差は認められなかった(図5)。外陰部潰瘍は男女とも新規申請データより更新データの方が有病割合は低かった。新規データと更新データの主症状有病割合の差異については治療の効果や病状の進行などの検討に用いることができる可能性があり、分析を継続する。

また、今後4主症状の組み合わせ別に指定難病施行前後の変化を確認し、症状別の治療法についての分析を行う。

難病法施行に伴う認定基準の変更により、指定難病データベースから軽症者の情報が得られにくくなり、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法について、本研究班で開始したレジストリーも含めて検討が必要と考える。

E. 結論

2015年の難病法施行に伴い、ベーチェット病の認定基準に重症度が加わり、Stage II以上が医療費助成の対象となった。指定難病データベースのベーチェット病2015～17年度データを利用申請し、分析した。難病法施行前後でベーチェット病新規受給者の4主症状別性別の有病割合の推移を確認したところ、口腔内アフタ性潰瘍の有病割合は難病法施行前後で変

化は認められなかったが、皮膚症状の有病割合は難病法施行後に大きく低下し、眼症状の有病割合は難病法施行後に上昇していた。外陰部潰瘍は男性については難病法施行前後で変化は認められなかったが、女性ではやや減少傾向が認められた。ベーチェット病の重症度 Stage II 以上は眼症状や特殊型ベーチェットを有する症例で、難病法施行後にそれらの症状を有さない症例が減少し、ベーチェット病受給者全体で眼症状を持つ症例の割合が増加したと思われる。2015 年以降に比較可能となった新規データと更新データのベーチェット病 4 主症状を有する割合のうち、口腔内アフタ性潰瘍を有する割合は更新データの方がやや低く、皮膚症状を有する割合は更新データの方が高かった。眼症状を有する割合は新規と更新データに差は認められなかった。外陰部潰瘍を有する割合は更新データの方が低かった。新規データと更新データの有症状割合の差異については引き続き検討する。

今後、4 主症状の組み合わせ別に指定難病前後の変化を確認し、症状別の治療法についての分析を行う予定である。難病法施行に伴う認定基準の変更により、指定難病データベースから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリーを含め、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要と考える。

参考文献

- 1) 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. 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), p39-44. 2021.
- 2) ベーチェット病診療ガイドライン 2020. ベーチェット病学会監修. P42-46.

F. 研究発表

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

1. 論文発表

- レビュー
- 1. 黒澤美智子: 特集: ベーチェット病 I .総論 わが国のベーチェット病の疫学像の変遷. 日本臨床 79: 813-818, 2021.

2. 学会発表

1. 黒澤美智子, 稲葉裕, 武藤剛, 横山和仁. 難病法施行前後のベーチェット病医療受給者疫学像の変化. 第 80 回日本公衆衛生学会. 2021/12/21-23, 東京.

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, Takeuchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. Arthritis Res Ther. 2021 Feb 1; 23(1):49.

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 ベーチェット病新規受給者の4主症状別有病割合の推移(男)

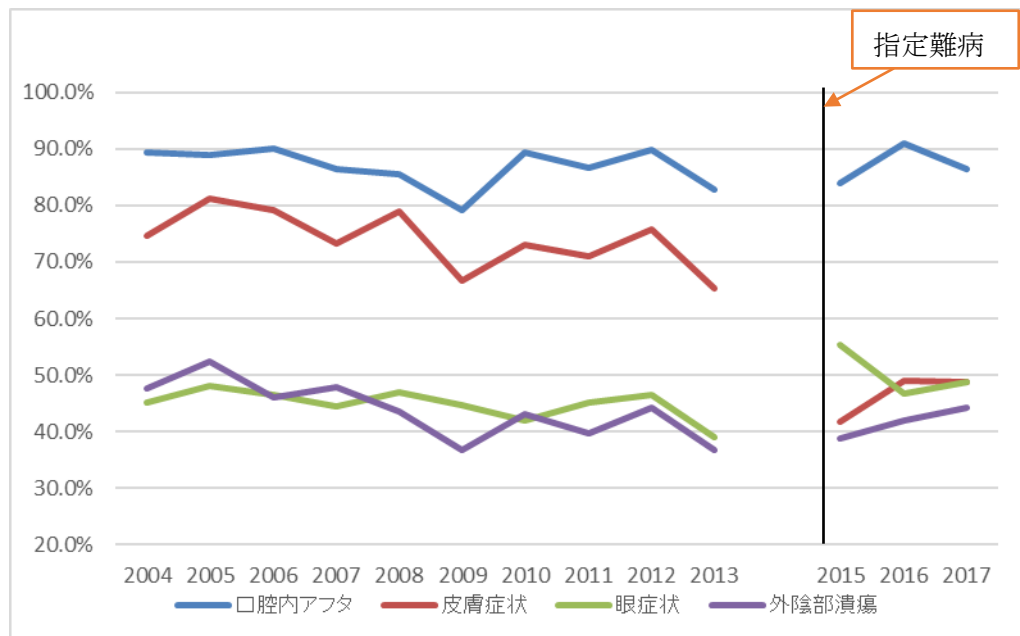


図1 ベーチェット病新規受給者の4主症状別有病割合の推移(女)

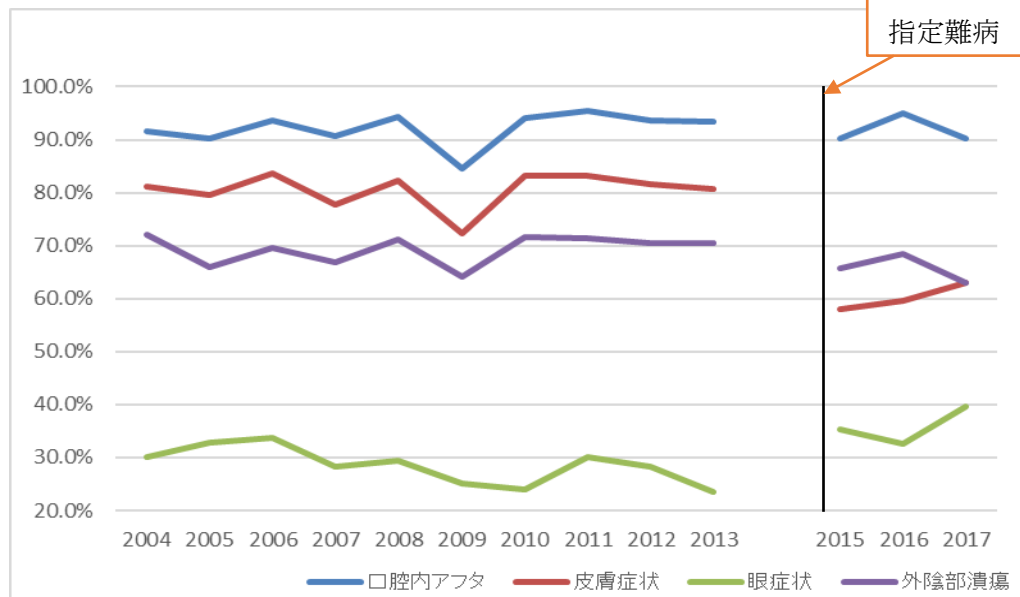


図3 指定難病ベーチェット病受給者の性別新規更新別、口腔内アフタ性潰瘍を有する割合

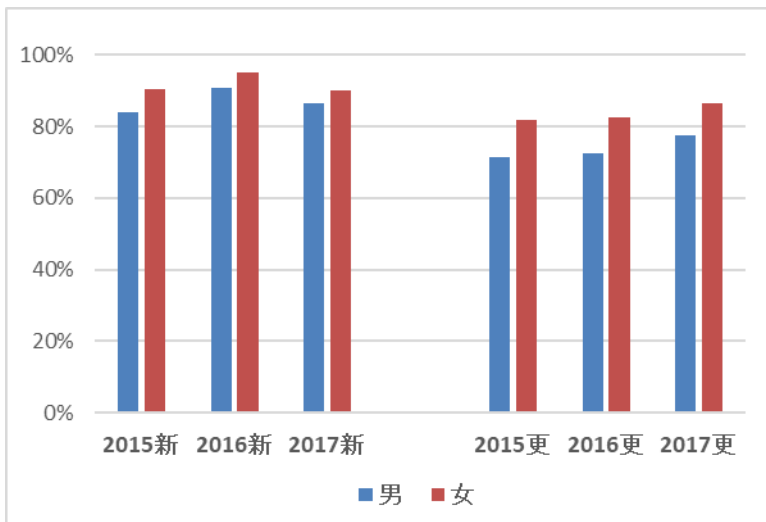


図4 指定難病ベーチェット病受給者の性別新規更新別、皮膚症状を有する割合

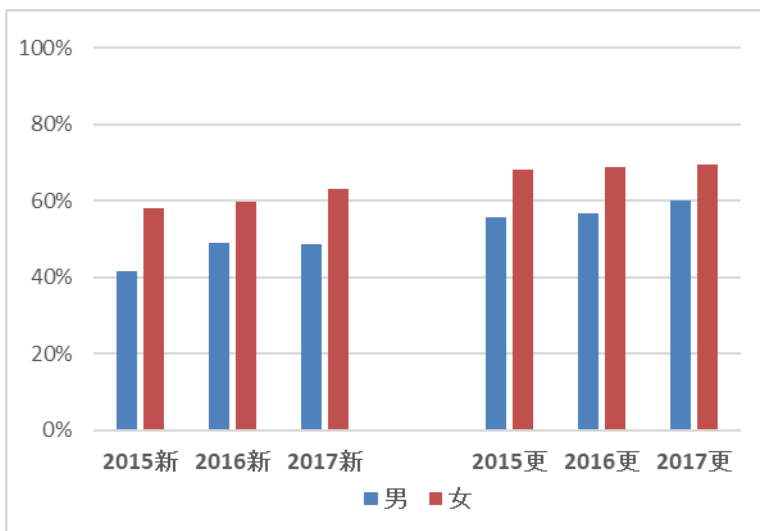


図5 指定難病ベーチェット病受給者の性別新規更新別、眼症状を有する割合

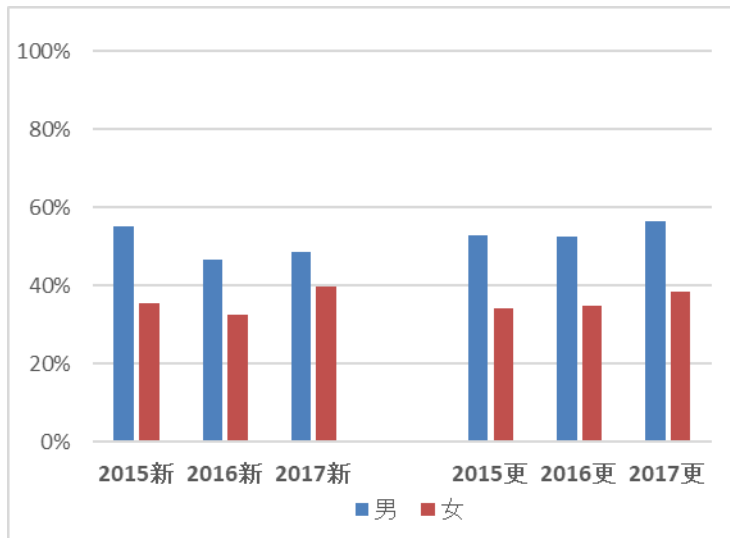
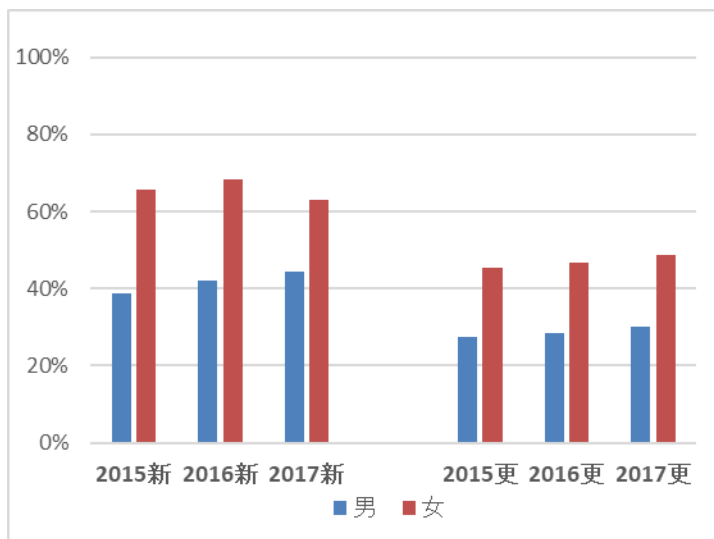


図6 指定難病ベーチェット病受給者の性別新規更新別、外陰部潰瘍を有する割合



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

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
岳野光洋	ベーチェット病 II. 薬剤別分類 1 TNF阻害薬.	藤尾圭志編	生物学的製剤 適性使用ガイド	クリニコ出版	東京	2021	83-91
岳野光洋	ベーチェット病.	岡庭豊編	イヤートピックス Topics 2021- 2022	メディック メディア	東京	2021	F23-24
岳野光洋	ベーチェット病	藤本学編	皮膚科ベスト セレクション 皮膚科膠原病 皮膚科感染症	中山書店	東京	2021	18-423
岳野光洋	ベーチェット病	矢崎義雄、小 室一成編	内科学	朝倉書店	東京	2022	pIII 41 0-414
岳野光洋	ベーチェット病.	常深祐一郎、 鶴田大輔編	WHAT'S NE W in 皮膚科 学 2022-2023	メディカル レビュー社	東京	2022	p54-55
廣畑俊成	2. 膠原病に伴う神経障 害	下畑享良	脳神経内科診 断ハンドブッ ク	中外医学社	東京	2022	574-9
中村晃一郎	Behcet病	佐藤伸一、 他	今日の皮膚疾 患治療指針	医学書院	東京	2021	396-399
山口賢一	診断へのアプローチ	Metropolita n Pediatric Rheumato logy Confe rence	小児リウマチ レジデントガ イド	朝倉書店	東京	2021	17-32
山口賢一	若年発症の脊椎関節炎	Metropolita n Pediatric Rheumato logy Confe rence	小児リウマチ レジデントガ イド	朝倉書店	東京	2021	74-80
蕪城 俊克	ベーチェット病（眼科）	福井次矢、 高木 誠、 小室一成 編集	今日の治療指 針2021年版	医学書院	東京	2021	1555

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y	Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial.	Clin Exp Rheumatol.	Suppl 132(5)	80-87	2021
Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y.	Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study.	Mod Rheumatol	28;32(2)	413-421.	2022
Takeno M	The association of Behçet's syndrome with HLA-B*51 as understood in 2021	Curr Opin Rheumatol.	34(1)	4-9	2022
Hase K, Namba K, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S.	Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen.	Curr Eye Res.	46(12)	1908-1916.	2021
Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S.	Recent clinical features of intraocular inflammation in Hiroshima, Japan - comparison with the previous decade.	Ocul Immunol Inflamm.	Feb,11.	1-7 Online ahead of print	2022
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.	65	184-190	2021

Hirohata S, Kikuchi H, Ueda M, Kyogoku M.	Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia.	Clin Exp Rheumatol.	39	137-138 doi: 10.55563/cl inexprheu matol/p24o rg.	2021
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.	29	1569-1575 doi:10.1080 /09273948. 2020.17571 23.	2021
Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Kezuka T, Goto H.	Intraocular surgery under adalimumab therapy in patients with refractory uveitis: a single center study of 23 eyes.	Jpn J Ophthalmol.	65	836-842	2021
Umazume A, Ohguro N, Okada A, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto H.	Prevalence and incidence rates and treatment pattern of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database.	Jpn J Ophthalmol.	65	657-665	2021
Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H.	Changes in etiology of uveitis in a single center in Japan.	Ocul Immunol Inflamm.	29	976-981	2021
Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Liem LL, Merrill PT, Dick AD, Breznican AP, Nguyen QD, Thorne JE, Van 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.	128	899-909 6.	2021

Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takano M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S.	Clinical features of Behçet's disease patients with joint symptoms in Japan: a national multicenter study.	Mod Rheumatol	29(11)	roab092	2021
Iizuka Y, Takase Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H.	Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol	10(11)	roab098	2021
Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Nagamura M, Motoya S, Saruta M, Bambana S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T.	A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan	Journal of gastroenterology	56(12)	1062-1079	2021

Nakase H, Uchin o M, Shinzaki S, Matsuura M, Mat suoka K, Kobaya shi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hi samatsu T, Wata nabe M, Miwa H, Enomoto N, Shi mosegawa T, Koi ke K	Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020	Journal of gastroenterology	56(6)	489-526.	2021
Yamagishi J, Kag oya R, Saito M, Fujimoto C, Kiku chi H, Ito K.	Acute pharyngitis with the abrupt manifestation of neurological disorders, leading to a diagnosis of Neuro-Behçet's disease.	Acta Oto-Laryngologica Case Reports.	6	71-74	2021
Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, K urosawa M, Take uchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, O hno S, Yukiko As ami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Na gaoka S, Ishigats ubo Y, Nakajima H, Mizuki N.	Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan.	Arthritis Res Ther.	23(1)	49	2021

Ortiz Fernández L, Coit P, Yilmaz V, Yentür SP, Aliaz-Oner F, Aksum K, Erken E, Düzgün N, Keser G, Cefle A, Yazici A, Ergen A, Alpay E, Salvarani C, Casali B, Kısacık B, Kötter I, Henes J, Çınar M, Schaefer A, Nohutcu RM, Zhernakova A, Wijmenga C, Takeuchi F, Harihara S, Kaburaki T, Messedi M, Song YW, Kaşifoğlu T, Carmona FD, Guthridge JM, James JA, Martin J, González Escribano MF, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Sawalha AH.	Genetic association of a gain of function interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) polymorphism and the intergenic region LNCAROD/DKK1 with Behçet's disease.	Arthritis Rheumatol.	73(7)	1244-1252	2021
Ida Y, Takeuchi M, Ishihara M, Shibuya E, Yamane T, Hasumi Y, Kawano S, Kimura I, Mizuki N.	An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behçet's disease in long-term remission.	Jpn J Ophthalmol	65(6)	843-848	2021
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	31(1)	214-218	2021

Zhong Z, Su G, Zhou Q, Meguro A, Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S, Liao W, Feng X, Ding J, Gao Y, Chi W, Zhang M, Zuo X, Yang P.	Tuberculosis Exposure With Risk of Behcet Disease Among Patients With Uveitis.	JAMA Ophthalmol	139(4)	415-422	2021
Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S.	Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings.	Front Immunol	Apr 12	12:640473	2021
Nakamura J, Takeuchi M, Ota M, Mizuki N, Ohno S.	Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis?	Curr Mol Med	Oct 26	doi: 10.2174/1566524021666211027092124.	2021
Namba K, Kaburaki T, Tsuruga H, Ogawa Y, Iwashita E, Goto H.	Long-term safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: post-marketing surveillance of 251 patients.	Ophthalmol Ther.	19(2)	Mar 19	2022
Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, Goto H.	Anti-TNF-alpha therapy for refractory uveitis associated with Behcet's syndrome and sarcoidosis: a single center study of 131 patients.	Ocul Immunol Inflamm.	30	223-230	2022
Hirahara L, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Iizuka-Iribe Y, Soejima Y, Yoshimi R, Nakajima H.	The roles of monocytes and macrophages in Behçet's disease with focus on M1 and M2 polarization.	Front Immunol	13	852297	2022

Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T	A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation	Journal of gastroenterology	57(4)	246-2660	2022
Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Kono K, Ohkubo T.	Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the international classification of functioning, disability and health.	Rheumatology international	42	159-165.	2022
Onaka T, Nakano K, Uemoto Y, Miyakawa N, Otsuka Y, Ogura-Kato A, Iwai F, Tanaka Y, Yonezawa A	Allogeneic stem cell transplantation for trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome or myelodysplastic / myeloproliferative disease with refractory Behçet's disease, case report and the review of literature.	Mod Rheumatol Case Reports	Apr 2	rxac032.	2022
Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeuchi M, Kaneko T, Mizuki N.	Behçet's disease and activities of daily living.	Rheumatology (Oxford)	Mar 2;61(3)	1133-1140.	2022
岳野光洋	血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-	日本臨床	79 (6)	884-889	2021
廣畑俊成	ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理.	日本臨床	79(6)	792-9	2021

中村晃一郎	ベーチェット病の皮膚症状と精神症状	精神科	38	174-178	2021
坪田欣也,後藤 浩	ぶどう膜網膜炎のイメージング検査 OCT angiography.	眼科	63	525-530	2021
田中良哉	ベーチェット病治療における生物学的製剤：現況と将来展望.	日本臨床	79(6)	904-911	2021
黒澤美智子	:特集：ベーチェット病 I.総論 わが国のベーチェット病の疫学像の変遷.	日本臨床	79(6)	813-818	2021
山口賢一	小児Behçet病	日本臨床	79巻	890-896	2021
久松理一	テーマ：III .診断と治療 6. 腸管病変	日本臨床 「ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見」	79(6)	878-883	2021
久松理一	腸管ベーチェット病の診断と治療	消化器内科 広義の炎症性腸疾患 (IBD) —重要疾患の最新知見と罹患部位による鑑別診断—	3(9)	36-42	2021
脇谷理沙,土橋浩章	ベーチェット病の新規治療薬apremilast	日本臨床	79(6)	912-916	2021
蕪城俊克	ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見. 診断と治療. 眼病変の臨床像と診断	日本臨床	79(6)	850-856	2021
岩田大樹,南場研一	眼病変の治療. 特集：ベーチェット病.	日本臨床.	79(6)	857-861	2021
南場研一,大野重昭	ベーチェット病眼病変診療ガイドラインについて. 特集：眼科診療ガイドラインの活用法.	OCULISTA	96	101-106	2021
南場研一	私の治療; 虹彩毛様体炎	週刊日本医事新報	5049	38-39	2021

石ヶ坪良明,安倍清美,岳野光洋,竹内正樹,水木信久	【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態.	日本臨床	79(6)	925-930	2021
竹内正樹,水木信久	もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療-達人の診療プロセスを教えます	臨床眼科	75(1)	37-41	2021
竹内正樹,水木信久	【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】ベーチェット病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ	日本臨床	79(6)	800-804	2021
竹内正樹,岳野光洋,水木信久	ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン2020	日本医事新報	5071	28-32	2021
長沼誠	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器炎症性腸疾患	内科	127(4)	566-568	2021
中村晃一郎	急性外陰潰瘍・ベーチェット病の外陰病変	産科と婦人科	89	54-58	2022
福井寿朗,長沼誠	ステロイド治療	日本臨床	80(3)	439-443	2022
桐野洋平	難治性免疫疾患一病態解明と新規治療戦略 ベーチェット病	医学のあゆみ	277(9)	766-770	2021
副島裕太郎, 桐野洋平	ベーチェット病の亜型分類	日本臨床	79(6)	806-812	2021
副島裕太郎, 桐野洋平	特殊型ベーチェット病	リウマチ科	66(5)	1-9	2021

令和4年4月15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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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:)

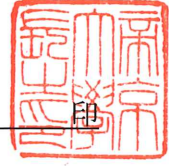
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	京都大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月31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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 医学部第1内科学講座・教授

(氏名・フリガナ) 田中 良哉・タナカ ヨシヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部衛生学講座 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ペーチェット病に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学講座・病院准教授
(氏名・フリガナ) 菊地 弘敏・キチ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

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

次の職員の令和3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 厚生労働科学研究費補助金（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 （所属部署・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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 伊藤 公平

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 井上 詠・イウエ カム

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 聖路加国際病院・Immuno-Rheumatology・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純一

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部消化器内科学 教授
(氏名・フリガナ) 久松 理一 (ヒサマツ タダカズ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人 香川大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 筧 善行

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	京都大学中央倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> (自治医大で承認待ち)
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月7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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月18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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 友田 幸一

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 第三内科(消化器肝臓内科) 教授
(氏名・フリガナ) 長沼 誠 (ナガヌマ マコト)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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: 診断基準重症度を作成するための調査研究であるため。)
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。