

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岳野 光洋

令和5年(2023)年5月25日

# 目次

|  |    |
|--|----|
| I. 総括研究報告書 .....   | 1  |
| II. 分担研究報告書  |    |
| 1. RELIEF 試験にみるアプレミラストの有効性と安全性:日本人サブ解析、延長試験、QOL<br>に対する影響 .....                | 22 |
| 岳野光洋、土橋浩章、岸本暢将、石ヶ坪良明   |    |
| 2. ベーチェット病の皮膚粘膜症状の重症度評価と活動性評価.....   | 28 |
| 中村晃一郎、川上民裕   |    |
| 3. ベーチェット病診療ガイドライン改訂に向けたベーチェット病眼病変診療の実態..                                      | 30 |
| 水木信久、南場研一、蕪城俊克、竹内大、後藤浩   |    |
| 4. ベーチェット病の関節病変活動性の検討.....   | 34 |
| 田中良哉、岳野光洋、土橋浩章、永渕裕子、桐野洋平、東野俊洋、岸本暢将、<br>花見健太郎                                   |    |
| 5. 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<br>害に関する研究調査班との連携） .....             | 38 |
| 長沼誠、井上詠、長堀正和、久松理一、田中良哉、桐野洋平、福井寿朗   |    |
| 6. 血管型ガイドラインの妥当性の検証と疾患活動性指標作成に向けて.....   | 41 |
| 岳野光洋、菊地弘敏、永渕裕子、石橋宏之、荻野均、前田英明   |    |
| 7. 神経ベーチェット病の重症度分類基準の設定に向けて.....   | 45 |
| 廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、河内泉   |    |
| 8. 小児ベーチェット病（BD）の重症度指標の作成.....   | 48 |
| 山口賢一、岩田直美、伊藤秀一   |    |
| 9. ベーチェット病の皮膚有症状割合.....  | 50 |
| 黒澤美智子  |    |
| 10. ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関<br>与 .....                           | 56 |
| 川上 民裕  |    |
| 11. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における<br>Patient Reported Outcome の現状..... | 60 |
| 桐野洋平、平原理沙、飯塚友紀、副島裕太郎、竹内正樹、水木信久、田中良哉、   |    |

土橋浩章、川上民裕、大宮 直木、平岡佐規子、岳野光洋

|  |    |
|--|----|
| 12. ベーチェット病患者における 新型コロナウイルスワクチンの 有効性・安全性.....  | 63 |
| 副島 裕太郎、桐野 洋平、加藤 英明、平原 理紗、飯塚 友紀、吉見 竜介、<br>中島 秀明 |    |
| 13. ベーチェット病でみられた脳脊髄液減少症の視野変化.....              | 66 |
| 蕪城俊克、西村花音、小橋川剛、高橋浩一、梯 彰弘                       |    |
| 14. 当施設におけるベーチェット病の関節病変の臨床的特徴の検討.....          | 73 |
| 土橋浩章   |    |
| 15. ベーチェット病全国レジストリの構築と今後の課題.....               | 76 |
| 竹内正樹、桐野 洋平、水木 信久                               |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....                      | 80 |

## 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）

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

本研究班では2020年に作成したベーチェット病（BD）診療ガイドライン2020の普及を第一の目標とし各学会の、学術講演会などで報告したほか、皮膚粘膜、腸管、神経、血管の病変ごとに英文化し、国際誌に報告し、眼病変についても国際学会で発表した。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できてきた。

AMED研究（研究代表者 横浜市大眼科 水木信久）の難病プラットフォームを基盤にした全国規模のBDレジストリ研究と連携し、ガイドライン作成過程に明らかになった課題に取り組んだ。今年度までに380例を登録し、先行研究レジストリ研究で、世界的なBDの全般疾患活動性指標として使用されているBDCAFが日本の患者にも適用可能で、臓器病変の再燃は症状の残存、特に口腔潰瘍と関連することを明らかにした。この知見を基に、現在、BDにおけるtreat to targetの確立を目指している。また、ガイドライン運用上問題となる疾患活動性、重症度評価法については皮膚病変、眼病変、腸管病変、神経病変、血管病変に分けて案を作成し、今後、レジストリなどの患者データベースでの検証が予定されている。

BDの新規治療薬であるアプレミラストに関しては、国際共同第三相無作為比較臨床試験のサブ解析に加え、実臨床下での使用成績、既報例のメタ解析により、その有効性、安全性が検証され、口腔潰瘍以外の病変にも有望であることが確認された。また、有害事象に消化器が多いことから懸念された腸管型患者でも比較的安全に使用されていることが示された。

BDにおけるCOVID-19感染症のリスクや影響については広く諸外国からも情報を収集し、ワクチンの影響についても検討したが、特にBD特有の事象は確認されていない。

これらの研究成果については、適宜、研究班ホームページやweb上の患者交流会、患者も参加する日本ベーチェット病学会などを通じて情報を提供した。また、従来から行ってきたオンラインでの診療相談など双方向性の交流を絶やさず継続した。

### A. 研究目的

当研究班は、2008年より診療ガイドライン作成に取り組み、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。まず、本研究ではベーチェット病（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第一の目的とする。

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、臨床的諸課題の解決に取り組む。

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. 新規薬剤アプレミラストの有効性と安全性の検証

国際共同第三相無作為比較臨床試験のサ

ブ解析に加え、実臨床下での使用成績、既報例のメタ解析から臨床的有効性、安全性を統合的に解析した。また、免疫学的作用機序についても検討した。

## 5. COVID19 感染症関連情報の検討

文献、web より BD に関連した COVID19 感染症の情報をまとめ、研究班HP上で公開した。また、単施設（横浜市大）で、BD 患者を対象とし、ワクチン効果、有害事象などを検討した。

## 6. 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オンライン診療相談、オンライン交流会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

v2021 年までに皮膚粘膜病変、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、報告したのに続き、2023 年 1 月に血管病変に関するガイドラインを英文報告した。眼病変、についてはその準備を進める一方、2022 年 7 月の国際ベーチェット病学会などで報告し、一定の国際的評価を得ている。

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準備を進め、2023 年 1 月に当局に申請したが、不備の指摘があり、再申請準備を行っている。

また、実際にガイドラインが診療にいかされているかは作成者にとっては大きな問題である。quality indicator は guidelines-practice gap を後方視的に検証する有力な手段である。そのため、他疾患で作成の経験

のある研究分担者(昭和大学 矢嶋宣幸)を新たにリクルートし、開発準備を進めている。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がないかについても検討していく。

眼病変分科会では **quality indicator** そのものではないが、ガイドライン改定に向け、**guidelines-practice gap** を含め、下記の項目が課題として挙げられた。

- ・デキサメサゾンとトリアムシノロンアセトニドの使い分け
- ・インフリキマブ (IFX) 無効、効果不十分症例での治療方針の詳しい解説
- ・アダリムマブ (ADA) 無効、効果不十分症例での治療方針の詳しい解説
- ・治療アルゴリズムでADA、インフリキシマブを分けて記載
- ・治療アルゴリズムStep2A シクロスポリンについて、臨床実態に即した修正を行う
- ・TNF阻害薬の増量に関する記載
- ・バイオシミラーIFXの有効性、安全性
- ・コルヒチンの公知申請 (岳野班 高田製薬の了承を得て準備中)
- ・アプレミラストの眼病変に対する有効性

## 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 横浜市大 水木信久)と連携し、難病プラットフォームでのBD患者レジストリの構築した。今年度までに約 300 例の症例が登録された。また、関連の多施設共同研究により、国際的な疾患活動性指標である Behçet's disease current activity form (BDCAF)の検証を行った。

## 3. 疾患活動性、重症度評価の確立

### 1) 全般的指標

国際的に使われている疾患活動性 BDCAF 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 $2.2\pm 1.9$  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  $3.5\pm 1.6$  (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。

帝京大では寛解に焦点を当て、最長 31 年 (1989-2020 年) に渡る 151 例の BD の経過を後方視的に解析した。その結果、口腔内潰瘍は BD の諸症状のうち最も早期から出現し、かつ治療介入後も長期にわたり残存し、全ての症状が寛解となる完全寛解を阻害する要因であることも明らかとなった。

### 2) 眼病変

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

〈皮膚粘膜病変の重症度評価（2022年度案）〉

- 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  
スコア：

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の合計として、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。

### 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(表1)。

重症例は中等症例に比して、入院する症例が多い傾向にあり、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤・

手術を要する症例が有意に多いことが示された。またステロイド使用例の割合はは中等症・重症でほぼ同率であったが、軽症例で使用された症例はなかった。

治療介入前の重症度は重症42例、中等症19例、軽症4例、寛解1例であったが、治療により重症8例、中等症19例、軽症19例、寛解20例と治療による重症度の推移が観察された。また重症度判定において、介入前の77%、介入後の79%が内視鏡によりなされていた。

#### 5) 血管病変

2020年、既存の血管炎症候群に使用される疾患活動性指標、重症度分類のBDへの適用は困難と考え、BD独自の血管病変の疾患活動性、重症度指標の開発を目指して、レジストリデータベースをもとに検討する方針とした。

2022年、レジストリで検証すべきCQとして、血管病変の主要治療薬であるグルココルチコイド(ステロイド)、免疫抑制薬およびTNF阻害薬の適応、外科手術および血管内治療の適応を上げた(表2a, b)。

最終的には以下の項目を重点項目としてあげた。

- ・主要評価項目：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、血管内治療の選択
- ・副次評価項目：治療成績(特に手術の短期、長期的成績、局所および異所再発)
- ・調査項目
  - ①病変およびその部位
  - ②治療選択：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、血管内治療(手術療法・血管内治療時の併用薬物治療含む)
  - ③治療後の経過

## 6) 神経病変

2021年度までに血清 IL-6 の surrogate marker としての可能性を示した。

2022年、重症度分類基準の策定の叩き台として、ベーチェット病診療ガイドライン 2020に記載されている神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムに従って、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の仮重症度分類基準をそれぞれ Group1A-5A, Group1c-3Cとして設定した(表3)。

## 7) 関節分科会

ベーチェット病患者 749 症例中 302 例 (40.3%) に関節炎を併発していた。産業医大の成績では罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 で、膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14% で体軸関節炎は認めなかった。リウマトイド因子陽性 16%、抗 CCP 抗体陽性 2% で、関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。検査成績については、関節炎合併例と非合併例各検査では、HLA-B51 陽性率は 36.5 vs. 47.5%、HLA-A26 陽性率は 22.5 vs. 32.5%、RF 陽性率は 15.3 vs. 12.6%、CRP(mg/dl) 平均値は 1.72 vs. 1.26 で各群に差は無かった。平均 HAQ-DI は 0.76 で、項目では歩行(0.90)、進展(1.19)、活動(1.05)が高値であった。

もっとも使用頻度の高い薬剤はコルヒチンで、以下、メトトレキサート、TNF 標的薬の順に使用され、TNF 標的薬で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった

関節炎合併例は、非合併例と比べて眼病変が少なく(22.5% vs 41.9%, p=0.001)、

女性が多く(70.3% vs 57.4%, p=0.036)、結節性紅斑(44.1% vs 30.2%, p=0.023)、腸管病変が多かった(40.5% vs 26.4%, p=0.019)。

## 8) 小児分科会

本邦の小児 BD では厚労省診断基準を満たさない疑い例が少ない。個々の症状の頻度見ても、口内炎は成人同様、高頻度に認められ、腸管病変も高頻度である一方、眼、神経、血管病変の頻度は少なかった。また、診断基準にない症状では発熱が高頻度であった。

94%の症例で認められ、外陰部潰瘍は 44%、皮膚症状は 11%で認められた一方、眼合併症を伴った症例はいなかった。副症状では、消化器症状は 28%、関節炎は 22%で認めたが、神経症状および血管症状を認めた症例はいなかった。診断基準の主症状や副症状には含まれない項目だが、発熱は多くの症例(78%)で認められた。

## 9) 疫学分科会

近年の BD 患者数の動向として、2015年の難病法施行後、認定基準が重症度基準の Stage II 以上となり、2017 年度以降に受給者数は減少したが、この減少は Stage I の減少によるものであった。そのため受給者における眼症状や特殊型の頻度は上昇し、軽症者あるいは軽症時の情報が得難くなった。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である。

## 4. 新規薬剤アプレミラストの有効性と安全性の検証

アプレミラストに関しては、国際共同第

三相無作為比較臨床試験（RELIF 試験）のサブ解析として日本人患者集団にも他人種の同様の有効性、安全性プロファイルが確認された。68 週の延長試験では効果の持続が証明されたが、薬剤中止により症状の再燃がみられた。さらに、SF-36V2 を用いて QoL の改善効果が検証された。

研究班内の横浜市大、香川大から実臨床下での使用成績が報告され、さらに既報例のメタ解析を行い、その有効性、安全性が検証された。保険適応は難治性口腔潰瘍であるが、皮膚症状、陰部潰瘍、関節炎などの症状にも一定の効果が見られた。しかし、各研究における各病変の評価方法は統一しておらず、BD の薬効判定の課題も明らかになった。また、眼病変、特殊型病変に対する治療的効果、予防効果については今後の課題である。一方、有害事象に消化器が多いことから懸念された腸管型患者でも比較的 safely に使用されていることが示された。

## 5.患者への情報提供・交流

2008 年より開設した研究班ホームページを横浜市大から日本医大に移設し（<https://www.nms-behcet.jp/>）、これまで同様に B 病に関する情報を提供している。今年度は研究班メンバー、診療医リストなどを更新し、新たに研究業績なども加えることとした。また、web 上の個別相談も継続している。COVID 関連情報については、研究班ホームページで適宜情報を提供した。

## 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、皮膚粘膜、神経、

腸管、血管は国際誌に報告し、残りの眼病変も国際学会で対外的な評価を受けた。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が、当局に公知申請を進めている。また、ガイドラインの実践度を測る指標として、Guideline-practice gap を見る Quality Indicator の開発も予定している。

疾患活動性については、レジストリの先行研究で、BDCAF などの全般改善度が日本人患者に適用可能であることが示された。また、口腔潰瘍が最大の完全寛解阻害因子であることも複数のデータソースで明らかになった。臓器病変別では、腸管型で実用性の高い案が提示され、すでに検証が進んでいる。他の病変に関しても、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。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」は国内外に普及順されている、Quality Indicator などを用いてガイドラインの実践性と課題を検討する必要がある。また、ガイドライン作成時に見えてきたエビデンスの欠如、疾患活動性、重症度評価などについては、AMED 研究と連携した難病プラットフォームレジストリでさらに解析していく。

これら研究成果や 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。

表 1. 腸管型病変の重症度分類

|         | 腹痛 <sup>1</sup>  | 圧痛 <sup>1</sup>   | 消化管出血 <sup>1</sup> | CRP(mg/dL)  | 潰瘍病変 <sup>2</sup>   |
|---------|--|-------------------|--------------------|-------------|---|
| Grade 0 | なし   | なし                |                    | 基準値以下       | 潰瘍なし（癒痕病変のみも含む）   |
| Grade 1 | 軽度<br>(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<br>(時に日常生活に支障を感じるほどの痛み)  | 圧痛あり・<br>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<br>(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  |                   |                    |             | 1 腸型ペーチェットの消化管病変に由来したのみ<br>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<br>(回盲部以外の病変を含む)<br>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 |
| 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   |                   |                    |             |   |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>強い腹痛<sup>1</sup>（日常生活に制限が出る我慢のできない痛み）</li> <li>腹膜刺激徴候</li> <li>血圧低下または輸血を要する消化管出血<sup>1</sup></li> <li>深掘れ潰瘍<sup>3</sup></li> <li>腹腔内膿瘍</li> <li>穿孔・穿孔</li> </ul> |                   |                    |             |   |
| 手術適応    | <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>相対的手術適応：内科的治療に抵抗する難治例・瘻孔形成</li> </ul>  |                   |                    |             |   |

表 2a 血管病変に対する治療適応の検証（内科的治療）

| 内科的治療（併存他病変でなく、血管病変に対する治療に限定）        |   |
|--------------------------------------|---|
| Q1 血管病変に対して免疫抑制療法（ステロイド、免疫抑制薬）を開始、増量 | <p>1-1 深部静脈血栓症に対して</p> <p>急性炎症が強い場合、抗凝固療法と免疫抑制療法（ステロイドおよび免疫抑制薬）を併用する。</p> <p>1-2 動脈病変に対して</p> <p>炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。</p> <p>1-3 肺動脈病変に対して</p> <p>炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。</p>  |
| Q2 血管病変に対して生物学的製剤を開始                 | <p>2-1 深部静脈血栓症に対して</p> <p>抗凝固療法および従来の免疫抑制療法（ステロイド・免疫抑制薬）抵抗性を示す症例、再発を繰り返す症例にTNF<math>\alpha</math>阻害療法を検討する</p> <p>2-2 動脈病変に対して</p> <p>炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法（ステロイド・免疫抑制薬）抵抗性を示す症例にTNF<math>\alpha</math>阻害療法を検討する</p> <p>2-3 肺動脈病変に対して</p> <p>炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法（ステロイド・免疫抑制薬）抵抗性を示す症例にTNF<math>\alpha</math>阻害療法を検討する</p> |

表 2b 血管病変に対する治療適応の検証（手術・血管内治療）

|                               |
|-------------------------------|
| Q3. 血管病変に対して緊急手術・血管内治療        |
| 3-1 大動脈病変に対して                 |
| 破裂や急速瘤径拡大のある場合に検討する。          |
| 3-2 末梢動脈病変の場合                 |
| 破裂や急速瘤径拡大、重症下肢虚血の場合に検討する。     |
| Q4 血管病変に対して待機的手術・血管内治療        |
| 4-1 大動脈病変に対して                 |
| 破裂リスクのある場合に検討する。              |
| 4-2 末梢動脈病変の場合                 |
| 破裂や重症下肢虚血リスクがある場合に検討する。       |
| Q5 血管病変に対して手術より血管内治療が優先       |
| 解剖的適応のある場合に、術者・施設の経験に応じて検討する。 |

表 3 神経ベーチェット病の重症度仮分類

**急性型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準**

Group 1 A ステロイド投与の必要ない髄膜炎で脳の局所兆候がない

Group 2A 脳の局所兆候を伴うが、中等量までのステロイドに反応して改善

Group 3A 脳の局所兆候を伴い、中等量以上のステロイドに反応して改善

Group 4A 脳の局所兆候を伴い、改善のためステロイドパルス療法を要する

Group 5A 脳の局所兆候を伴い、ステロイドパルス療法でも改善が乏しい

**慢性進行型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準**

Group 1C メトトレキサートのみで髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの

Group 2C メトトレキサートとインフリキシマブの併用で髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの

Group 3 C メトトレキサートとインフリキシマブの併用でも髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできないもの

## F 研究発表

### 1) 国内

口頭発表

55

原著論文による発表 2件

それ以外（レビュー等）の発表 27件

### 1. 論文発表

原著論文

1. 蕪城俊克. 第123回日本眼科学会総会評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.
2. 関 沙織, 田中 理恵, 蕪城俊克, 小前恵子, 中原 久恵, 伊沢 英知, 白濱 新多朗, 曾我 拓嗣, 高本 光子, 相原 一. 炎症性腸疾患に伴う眼炎症をきたした12例の検討. 臨床眼科 74(5):589-594, 2020.

著書・総説

1. 岳野光洋: 免疫病・アレルギー性疾患・膠原病 year note 2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F-43-59, F87-90、2022.3.4
2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2022-2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
3. 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
4. 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
5. 岳野光洋. 現場がエキスパートに聞きたい ベーチェット病 (岳野光洋編)、日

本医事新報社 p48-53, 2023.2.25

6. 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
7. 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
8. 竹内大. わかりやすい臨床講座, 日本の眼科: 94:1(2023)
9. 竹内大. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 TNF 阻害薬の中止は可能か p105-106. 2023
10. 竹内正樹, 水木信久. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 眼科手術の変遷. 2023
11. 長沼誠, 福井寿朗. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 第1章 ベーチェット病の臨床 8.腸管病変 岳野光洋編 日本医事新報 東京
12. 廣畑俊成: [専門医のためのアレルギー学講座]-膠原病とアレルギー-2. 関節リウマチを除く膠原病の診断と治療. アレルギー 2022; 71(3): 168-180.
13. 廣畑俊成: VIII. 内科疾患や腫瘍に伴う神経免疫疾患 神経ベーチェット病/神経スウィート病. 日本臨床 2022; 80(Suppl. 5): 494-498.
14. 廣畑俊成: 1章 ベーチェット病の臨床 10. 神経病変 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病、岳野光洋編、日本医事新報社、東京、pp. 54-61, 2023.
15. 山口賢一. 若年性強皮症 小児内科

- 53:907-912, 2021
16. 黒澤美智子: 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病. 1章ベーチェット病の臨床 2 日本における近年の疫学動向. 岳野光洋編著 日本医事新報社: 3-9, 2023.
  17. 現場がエキスパートに聞きたい ベーチェット病. 桐野洋平 (担当:共著, 範囲:自己免疫 vs 自己炎症、precision medicine に向けて)  
日本医事新報社 2023 年 2 月 (ISBN: 9784784913978)
  18. 後藤 浩、石原麻美、岩田大樹、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、蕪城俊克、鴨居功樹、河越龍方、川島秀俊、北市伸義、慶野 博、毛塚剛司、酒井 勉、澁谷悦子、園田康平、高瀬 博、竹内正樹、竹内 大、南場研一、山根敬浩. 眼病変 CQ. 診断・治療のクリニカルクエスチョン (CQ) と推奨文、推奨度、解説. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020
  19. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
  20. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
  21. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
  22. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
  23. 脇谷理沙,土橋浩章.アプレミラスト.現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病.岳野光洋. 日本医事新報社,2023,P83-88
  24. 竹内正樹: 膠原病を合併する眼病変. 膠原, 2022.
  25. 竹内正樹: 眼疾患のガイドラインと診療指針 解説とアップデート ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 眼科;64(13), 2022.
  26. 竹内正樹, 水木信久: ベーチェット病診療ガイドラインの要点. 日本の眼科;93(10):1434-1435, 2022.
  27. 竹内正樹, 水木信久: ぶどう膜炎のゲノム解析による病態解明. 臨床眼科;76(13):1652-1657, 2022.
2. 学会発表
1. 岳野光洋.ベーチェット病の病型分類 (教育講演) 第 121 回日本皮膚科学会総会、2022/6/4
  2. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解く一血管型を中心にー (招待講演イブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2
  3. 岳野光洋. ベーチェット病に対するアプレミラスト治療・RLIEF 治験の解析結果からー (招待講演ランチョンセミナー),第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5
  4. 平原理紗、桐野洋平、竹内正樹、飯塚

- 友紀、副島裕太郎、田中良哉、土橋浩章、川上民裕、大宮 直木、平岡佐規子、岳野光洋、水木信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5,
5. 川上民裕. ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与. 第 5 回ベーチェット病学会. 2023 年 11 月 5 日. 横浜。
  6. 竹内大, 臼井嘉彦, 南場研一, 慶野博, 竹内正樹, 高瀬博, 鴨居功樹, 長谷敬太郎, 伊東宗子, 中井慶, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 園田康平, 後藤浩, 水木信久. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の 5 年以上の検討: 他施設研究. 第 126 回日本眼科学会総会. 2022
  7. 竹内大. 超高齢化社会におけるぶどう膜炎診療. 第 126 回日本眼科学会総会. 2022
  8. 竹内大, 臼井嘉彦, 南場研一, 慶野博, 竹内正樹, 高瀬博, 鴨居功樹, 長谷敬太郎, 伊東宗子, 中井慶, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 園田康平, 後藤浩, 水木信久. ベーチェット病ぶどう膜炎に対する Infliximab 治療 10 年の検討: 多施設研究第 2 報. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022
  9. 竹内大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022
  10. 竹内大, ぶどう膜炎診療における病診連携—重症化する前に留意するポイント — . Saitama Ophthalmology Update Seminar(SOUS). 2022
  11. 花見健太郎, 藤田悠哉, 中山田真吾, 福與俊介, 山口絢子, 宮崎佑介, 井上嘉乃, 轟泰幸, 宮田寛子, 田中宏明, 田中良哉. 関節炎合併ベーチェット病 (BD) の臨床的特徴 ～当科ベーチェット病 247 症例の検討～. 第 50 回日本臨床免疫学会. 東京. 令和 4 年 10 月 13-15 日
  12. 花見健太郎, 藤田悠哉, 中山田真吾, 福與俊介, 山口絢子, 宮崎佑介, 井上嘉乃, 轟泰幸, 宮田寛子, 田中宏明, 田中良哉. 当科関節炎合併ベーチェット病 103 症例における臨床的特徴の報告. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 令和 4 年 4 月 25-27 日
  13. 福井寿朗, 長沼誠, 久松理一他. 当院患者における腸管ベーチェット病重症度基準 (案) を用いた重症度判定についての検討 第 109 回日本消化器病学会総会 長崎
  14. 廣畑俊成, 菊地弘敏: 0-31-5 慢性進行型神経ベーチェット病における髄液 IL-6 上昇の機序の解析. 第 63 回日本神経学会総会 (東京). 2022.5.21 臨床神経学 62:S230, 2022
  15. 廣畑俊成, 菊地弘敏: 023-1 慢性進行型神経ベーチェット病の中枢神経病変の病理組織学的特徴. 第 37 回日本臨床リウマチ学会 (札幌) . P.217. 2022.10.30
  16. 川上民裕 皮膚血管病変の捉え方 第 121 回 日本皮膚科学会総会 教育講演 55 ベーチェット病の診断・治療の

- 進歩 厚労省ベーチェット病調査研究  
班の試み 2022年6月5日 京都
17. 川上民裕 血管炎の皮膚科基礎知識  
ミニレクチャー 日本皮膚科学会 宮  
城・福島・山形3県合同地方会学術大  
会 第399回例会 2022年9月23日  
仙台
  18. 川上民裕 皮膚からわかる血管炎 血  
管炎セミナー（血管炎をもっと知ろう  
ver.8）腎臓血管加齢医療研究機構  
2022年11月29日 Web
  19. 川上民裕 皮膚血管炎の診断の進め方  
第111回日本皮膚科学会茨城地方会  
2023年3月5日 筑波
  20. 川上民裕 皮膚血管炎病理と皮膚科医  
の目線 特別セミナー 第26回日本  
病理学会中部支部スライドセミナー  
2023年3月11日 岐阜
  21. 川上民裕、横山華英、池田高治 東北  
医科薬科大学病院におけるベーチェッ  
ト病診療の実態 第78回日本皮膚科  
学会高知地方会 2022年4月2日-3  
日 高知
  22. 池田高治、城田祐子、川上民裕 活動期  
のトシリズマブ投与でマクロファージ  
活性化症候群を生じた皮膚筋炎様非定  
型疹を呈した成人スチル病の一例 第  
66回日本リウマチ学会総会・学術集会  
2022年4月25日-27日 横浜
  23. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端  
友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明  
洋 COVID-19関連を含むIgA血管炎  
皮膚生検標本を使用した Neutrophil  
Extracellular Traps (NETs) の検証  
第86回日本皮膚科学会東部支部学術  
大会 2022年8月27日 28日 新潟
  24. 池田高治、横山華英、川上民裕 外用  
薬の接触皮膚炎で増悪した眼瞼病変を  
呈した壊疽性膿皮症の一例 第37回  
日本乾癬学会学術大会 2022年9月9  
日-10日 鹿児島
  25. 池田高治、横山華英、川上民裕 眼瞼  
病変を伴う壊疽性膿皮症の一例 日本  
皮膚科学会 宮城・福島・山形3県合  
同地方会学術大会 第399回例会  
2022年9月23日 仙台
  26. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端  
友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明  
洋 ベーチェット病皮下の血栓性静脈  
炎における Neutrophil Extracellular  
Traps の発現 2022年10月7日-9日  
第71回日本アレルギー学会学術大会  
東京
  27. 太田伸男、山崎宗治、佐藤輝幸、高梨  
芳崇、北沢博、高橋秀肇、中村豊、川上  
民裕、大野勲 好酸球性中耳炎におけ  
る eosinophil extracellular DNA trap  
cell death (EETosis) 2022年10月  
7日-9日 第71回日本アレルギー学  
会学術大会 東京
  28. 黒坂祐太、中下珠緒、長塚大毅、片山  
郁雄、石川典由、本島新司、川上民裕  
多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血  
管炎性肉芽腫症の一例 2022年10月  
7日-9日 第71回日本アレルギー学  
会学術大会
  29. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端  
友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明  
洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗  
LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血  
管炎の発症に成功した 第73回日本  
皮膚科学会中部支部学術大会 2022

- 年 10 月 29 日 富山
30. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した 第 73 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 2022 年 10 月 29 日 富山
  31. 川上民裕、董宇鵬、横山華英、池田高治 ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022 年 11 月 5 日 横浜
  32. 川上民裕、横山華英、池田高治、益田紗季子、石津明洋 壊疽性膿皮症の皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2022 年 11 月 20 日 東京
  33. 川上民裕、中出一生、田村宥人、伊藤吹夕、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 皮膚血管炎動物モデルの完成 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
  34. 益田紗季子、西端友香、外丸詩野、川上民裕、石津明洋 COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
  35. 川上民裕、横山華英、池田高治、小松俊郎 早期のメボリズムと免疫グロブリン大量静注療法が有用で、ステロイドフリーを達成した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 2 例 日本皮膚科学会宮城地方会第 400 回例会 2022 年 12 月 10 日 仙台
  36. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットにヒストン皮下注射後、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により、皮膚血管炎の発症に成功した 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 2022 年 12 月 18 日 名古屋
  37. 桐野洋平. ベーチェット病レジストリ研究 第 121 回日本皮膚科学会総会 2022 年 6 月 5 日
  38. 桐野洋平. 難病レジストリ研究の進捗状況 ベーチェット病、第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022 年 4 月 27 日
  39. 副島裕太郎, 桐野洋平, 平原理紗, 飯塚有紀, 峯岸薫, 吉見竜介, 中島秀明: ベーチェット病患者の real-world における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性(ワークショップ). 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2022, 4.
  40. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩—全身治療の進歩—. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)
  41. 蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁

- を伴うぶどう膜炎. 第74回日本臨床眼科学会 2020/10/17
42. 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. ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの策定. 第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
  43. 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
  44. 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
  45. 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
  46. 牛尾友亮, 脇谷理沙, 上枝季代, 亀田智広, 中島崇作, 島田裕美, 加藤幹也, 宮城太一, 杉原幸一, 水崎旬音, 三野利奈, 中條加奈子, 土橋浩章, ベーチェット病に対するアプレミラストの効果と血清サイトカインに及ぼす変化, 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022年4月, 国内, 口頭.
  47. 中條加奈子, 島田裕美, 脇谷理沙, 中島崇作, 加藤幹也, 宮城太一, 牛尾友亮, 杉原幸一, 三野利奈, 水崎旬音, 亀田智広, 土橋浩章, 施設におけるベーチェット病合併妊娠 11例の臨床経過および妊娠転帰, 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022年4月, 国内, ポスター.
  48. 竹内正樹. ぶどう膜炎の病態と治療. 横浜市眼科医会新年会, 横浜, 2022, 1.
  49. 竹内正樹. ベーチェット病眼病変のマネジメント. 神奈川県ベーチェット病研究会, 横浜, 2022, 5
  50. 竹内正樹. ベーチェット病眼病変の診療. 診療連携で診るベーチェット病, Web開催, 2022, 6
  51. 竹内正樹. ベーチェット病 ～病気の理解と最新の治療について～. 横浜市磯子区難病講演会, Web開催, 2022, 8
  52. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによるぶどう膜炎の病態解明. Physician Scientist's Meeting, 東京, 2022, 8
  53. 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドラインの策定. 日本臨床眼科学会, 東京, 2022, 10
  54. 竹内正樹. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における生物学的製剤について. 第5回日本ベーチェット病学会, 横浜, 2022, 11
  55. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによる

ぶどう膜炎の病態解明. 愛媛大学眼科  
教室セミナー, 松山, 2022, 11

## 2) 海外

口頭発表 13 件  
原著論文による発表 30 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. Take no M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. : Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 2022 Feb 28;32(2):413-421. doi: 10.1093/mr/roab008
2. 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, Take no M, Kaneko T, Mizuki N. Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Mar 2;61(3):1133-1140. doi:10.1093/rheumatology/keab499.
3. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Take no 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* 2022 Oct 15;32(6):1153-1162.
4. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Take no 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)
5. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibashi H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Take no M. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease—secondary publication. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 20:road002. doi: 10.1093/mr/road002. Online ahead of print. PMID: 36658731
6. 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.
7. Namba K, Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S.,

- Takeuchi M., Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., Kaburaki T.: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticosteroids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
8. Tan H., Yi S., Li Y., Feng X., Liao W., Zhang W., Shu J., Tan S., Xu J., Pan S., Li H., Shi J., Chen Z., Zhu Y., Ye X., Tan X., Zhang J., Liu Z., Huang F., Yuan G., Pang T., Liu Y., Ding J., Gao Y., Zhang M., Chi W., Liu X., Wang Y., Chen L., Meguro A., Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S., Zuo X., Kijlstra A., Yang P.: Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*; 74(4):671-681, 2022.
  9. Takeuchi M., Usui Y., Namba K., Keino H., Takeuchi M., Takase H., Kamoi K., Hase K., Ito T., Nakai K., Maruyama K., Kobayashi E., Mashimo H., Sato T., Ohguro N., Hori J., Okada A. A., Sonoda K. H., Mizuki N., Goto H.: Ten-year follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behçet disease patients: A multicenter retrospective study. *Front Med (Lausanne)*;10:1095423, 2023.
  10. Okazawa Rina, Iwai Seima, Nagura, Koichi, Sora Daisuke, Sato Tomohito, Takayama Kei, K.Harimoto, Kanda Takayuki,M. Takeuchi. Epidemiology and characteristics of common forms of anterior uveitis at initial presentation in a tertiary facility in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 67: 22-31, 2022
  11. 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* (2022) 6, 273-277
  12. Hirohata S.: Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2022; 434:120127.doi:10.1016/j.jns.2021.120127
  13. Tsukui D, Hirohata S., Kikuchi H., Uozaki H, Kono H. Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(8): 1584-1587.
  14. Ishizu A, Kawakami T., Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E,

- Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2022; 33(1): 1-11.
15. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review. *J Dermatol* 2022; 49(7): 736-740.
  16. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. *J Dermatol* 2022; 49(7): 741-745.
  17. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):1233-1237.
  18. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Overlapping acute generalized exanthematous pustulosis drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):e446-e447.
  19. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2022 Dec 13. doi: 10.1111/1346-8138.16656.
  20. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T. Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy* in press.
  21. Yamamoto, Toshiyuki; Yamasaki, Kenshi; Yamanaka, Keiichi; Kominoue, Mayumi; Kawakami, Tamihiko; Yamamoto, Osamu; Kanekura, Takuro; Higuchi, Tetsuya; Takahashi, Toshiya; Matsushima, Yoshiaki; Kikuchi, Nobuyuki. Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol* 2022 in press.
  22. Shirahama S, Kaburaki T, Matsu da J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1166-1170.
  23. Kitano M, Tanaka R, Kaburaki T,

- Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Mar 12:1-7.
24. Fukunaga H, Kaburaki T, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):2783.
  25. Kaburaki T, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):150-159.
  26. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kuwata S, Nishi A, Kaburaki T, Tanaka R, Takeuchi F. Contribution of HLA-B\*51:01 and -A\*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-255.
  27. Shirahama S, Kaburaki T, Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):639-645.
  28. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269. doi: 10.1080/09273948.2018.1559928.
  29. Zhou HP, Tanaka R, Kaburaki T. Multidisciplinary Diagnostic Approach in Intraocular Lymphoma Featuring Pseudo-hypopyon: Case Series and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Sep23:1-6. doi: 10.1080/09273948.2020.1815796. Online ahead of print.
  30. Risa Wakiya, Yusuke Ushio, Kiyo Ueda, Tomohiro Kameda, Hiromi Shimada, Shusaku Nakashima, Mikiya Kato, Taichi Miyagi, Koichi Sugihara, Mao Mizusaki, Rina Mino, Norimitsu Kadowaki, Hiroaki Dobashi. Efficacy and safety of apremilast and its impact on serum cytokine levels in patients with Behçet's disease. *Dermatol Ther.* 2022. 35(8):e15616.10.1111/dth.15616
- 著書・総説  
1. Doyoung Kim, Koichiro Nakamura,

Fumio Kaneko, Erkan Alpsoy, Donsi k Bang. Mucocutaneous manifestations of Behçet's diseases: pathogenesis and management from prospective studies of vasculitis. *Frontiers in Medicine*. 2022. 9.987393.Doi:10.3389/fmed.2022.987393.

## 2.学会発表

1. Koichiro Nakamura, Tamiro Kawakami, Masaki Takeuchi, Nobuhisa Mizuki, Fumio Kaneko. Management of mucocutaneous lesions of Behçet's disease (P092). *Mediterranean J Rheumatol*. 33(4): Suppl III. 14, 2022
2. Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Ishihara M, Iwata D, Kamoi K, Keino H, Kezuka T, Sakai T, Ohguro N, Okada AA, Kawashima H, Sonoda K, Takase H, Kitachi N, Namba K, Kaburaki T, Takeuchi M, Ohno S, Goto H, Mizuki N. Development of Japanese Guidelines for the Treatment of Ocular Behçet's Disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease; Jul, 2022; Athens.
3. Okazawa Rina, Takayama Kei, Sato Tomohito, Harimoto Kozo, Kanda Takayuki, M.Takeuchi. Clinical Uveitis & Orbital Inflammation: Etiology, Epidemiology & Clinical Assessment. ARVO Annual Meeting. 2022
4. Fukui T, Naganuma M, Hisamatsu T et al. A Multi-Center Observational Study for Validation to Establish Novel Severity Criteria for Intestinal Behçet's Disease. (Interim Report). 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn's and Colitis. Pusan
5. Kawakami T, Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. Vasculitis + ANCA Workshop 2022 Dublin, Ireland 3 - 6 April 2022
6. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. the 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. 06-08 July 2022 Royal Olympic Hotel, Athens, Greece
7. Kirino Y. Difficult-to-treat intestinal Behçet's disease (Case presentation). International Conference on Behçet's disease 2022年7月8日.
8. Takeno M. Difficult-to-treat intestinal Behçet's disease (Commentator). International Conference on Behçet's disease 2022年7月8日.
9. Terada Y, Kaburaki T, Takase H, Nakano S, Goto H, Inoue Y, Maruyama

- a K, Miyata K, Namba K, Sonoda KH, Kaneko Y, Numaga J, Mochizuki M. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. A RVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
10. R. Wakiya, Y. Ushio, K. Ueeda, H. Shimada, S. Nakashima, M. Kato, T. Miyagi, K. Sugihara, M. Mizusaki, R. Mino, T. Kameda, H. Dobashi. THE EFFICACY AND CYTOKINE PROFILES DURING TREATMENT WITH APREMILAST IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE, EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2022, 2022年6月, 国外,ポスター.
11. Yusuke Ushio, Risa Wakiya, Kiyo Ueeda, Tomohiro Kameda, Shusaku nakashima, Hiromi Shimada, Mikiya Kato, Taichi Miyagi, Rina Mino, Kanako Chujo and Hiroaki Dobashi. Long Term Clinical Effects of Apremilast on Behcet's Disease and Changes in Serum Cytokines, 2022 ACR/ARHP ANNUAL MEETING, 2022年11月, 国外, ポスター.
12. Takeuchi M. Behcets Disease: Genetics and susceptibility to infections. The International Ocular Inflammation Society Annual Meeting, (ハイブリッド開催) Utrecht., 2022, 8
13. Takeuchi M. Immunogenetics in the Diagnosis of Uveitis. Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress, Taip

ei, 2022, 11

## 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

RELIEF 試験にみるアプレミラストの有効性と安全性：  
日本人サブ解析、延長試験、QOL に対する影響

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）、土橋浩章（香川大学血液・免疫・呼吸器内科学）、岸本暢将（杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科）石ヶ坪良明（横浜市立大学）

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。

RELIEF 試験では副次評価項目の一つとして、日本集団と全体集団の比較があらかじめ設定されていた。日本から 39 例がエントリーされ、主要評価項目である AUCwk0-12 に関しては、全体集団とほぼ同様にアプレミラストによる抑制効果が見られた。また、68 週まで観察した延長試験においてもアプレミラストの効果が減弱することはなかったが、休薬により効果はほぼ消失した。一方、先に報告された BDQoL だけでなく、SF-36v2 などの一般的な指標を用いても QoL に対する改善効果が示された。

#### 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・毛嚢炎様皮疹・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。RELIEF 試験では日本集団と全体集団の比較、観察期間 68 週に及ぶ延長試験、BDQoL や SF-36v2 などを指標した QoL への影響が解析されたので、こららを統合的に検討した。

#### B. 研究方法

##### 1. RELIEF 試験における日本人集団のサブ解析

RELIEF 試験の副次評価項目の一つとして、日本集団と全体集団の比較があらかじめ設定されていた。ここでは、日本人集団（39 例）と全体集団（207 例）の成績を比較した。

##### 2. RELIEF 試験における延長試験 68 週間の解析

RELIEF 試験では、12 週間の実薬・偽薬の比較期間ののち、52 週間の実薬投与による延長試験があり、68 週まで観察が継続された。

### 3. RELIF 試験における QoL への効果の解析

SF-36v2 を指標に QoL への効果を評価し、身体的要素 (Physical component summary: PCS)、精神的要素 (Mental component summary: MCS)、機能的要素 (physical functioning: PF) に分けて解析した。

## C. 研究結果

### 1. RELIEF 試験 日本人集団のサブ解析

日本人患者集団においてもアプレミラスト群で早期より口腔内潰瘍数の減少が確認された (図 1)。試験開始 12 週時点の口腔内潰瘍数に実薬群と偽薬群に有意差を認めなかったが、主要評価項目である AUCwk0-12 に関しては、日本人患者集団においても全体集団とほぼ同様にアプレミラストによる抑制効果が確認された (図 2)。さらに、全体集団と同様に BDCAF の抑制効果も見られ、口腔病変以外への効果も示唆された。

### 2. 延長試験 68 週間の解析

12 週間の実薬・偽薬の比較試験期間後、前例実薬に移行すると、それまで偽薬群に割り付けられた患者においても有意に口腔内潰瘍数が減少し、ほぼ両群の差異は消失した。この効果は薬剤中止となる 64 週まで持続したが、薬剤中止に伴い、再び潰瘍数は増加した (図 3)。有害事象について、新規のものはなかった。

### 3. RELIF 試験における QoL への効果の解析

ベーチェット病患者に特化した BDQoL に対する改善効果は既報で示されていたが、今回、SF-36v2 を指標に QoL への効果が評価された。その結果、PCS、MCS、PF のいずれも偽薬群に比べ、アプレミラストで有意に改善していた (図 3)。これらの指標は口腔内潰瘍数よりもむしろ疼痛 VAS との相関が強かったほか、BDCAF、BSAS などとも関連していた。また、BDQoL は SF-36v2 の中でも MCS と相関が強

かった。

## D. 考察

RELIEF 試験は国際共同試験として行われたが、その約 20% を占める日本人集団だけで解析してもその結果は大きくかわらず、既存治療で抵抗性を示す口腔内潰瘍にアプレミラストが有効であることが示された。他の解析結果からも人種差、性別、年齢などの患者背景と有効性の関連は示されていない。

長期試験の結果から、その効果に持続性があり、安全性にも大きな問題が生じないこと、患者 QoL にも有効性を示すことが確認された。

すでに、市販後の実臨床での前向き観察研究、メタ解析からも口腔潰瘍に対する有効性は検証され、さらには口腔潰瘍以外の皮膚粘膜症状、関節炎に対する有効性も示されている。

今後、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

アプレミラストの有効性に人種を含めた患者背景の関与はないもと考えられる。また、治療継続による効果減弱や新規有害事象の発症なく、患者 QoL の改善にも寄与することが示された。

## F. 研究発表

- 1) 国内
  - 口頭発表 4 件
  - 原著論文による発表 0 件
  - それ以外 (レビュー等) の発表 5 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

著書・総説

1. 岳野光洋: 免疫病・アレルギー性疾患・膠原病 year note 2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F-43-59, F87-90、2022.3.4
  2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2022-2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
  3. 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
  4. 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
  5. 岳野光洋 現場がエキスパートに聞きたい ベーチェット病 (岳野光洋編)、日本医事新報社 p48-53、2023.2.25
2. 学会発表
    1. 岳野光洋. ベーチェット病の病型分類 (教育講演) 第 121 回日本皮膚科学会総会、2022/6/4
    2. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解く—血管型を中心に—(招待講演イブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2
    3. 岳野光洋. ベーチェット病に対するアプレミラスト治療-RLIEF 治験の解析結果から-(招待講演ランチョンセミナー), 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5
    4. 平原理紗、桐野洋平、竹内正樹、飯塚友紀、副島裕太郎、田中良哉、土橋浩章、川上民裕、大宮直木、平岡佐規子、岳野光洋、水木信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5、

2) 海外  
口頭発表

0 件

原著論文による発表 5 件  
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

1. 論文発表  
原著論文

1. 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.* 2022 Feb 28;32(2):413-421. doi: 10.1093/mr/roab008
2. 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).* 2022 Mar 2;61(3):1133-1140. doi:10.1093/rheumatology/keab499.
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 legions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis *Mod Rheumatol* 2022 Oct 15;32(6):1153-1162. doi: 10.1093/mr/roab098
4. 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)
5. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Takeno M. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023 Jan 20:road002. doi: 10.1093/mr/road002. Online ahead of print.PMID: 36658731

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

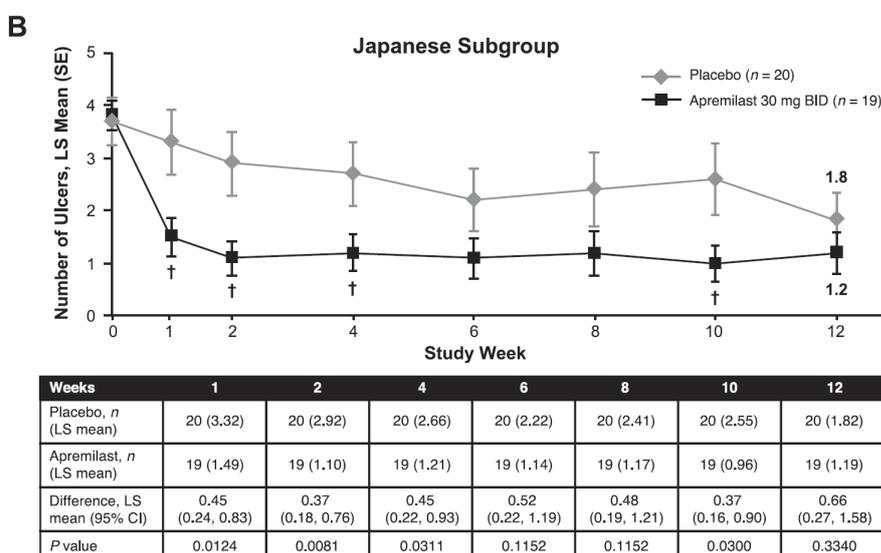
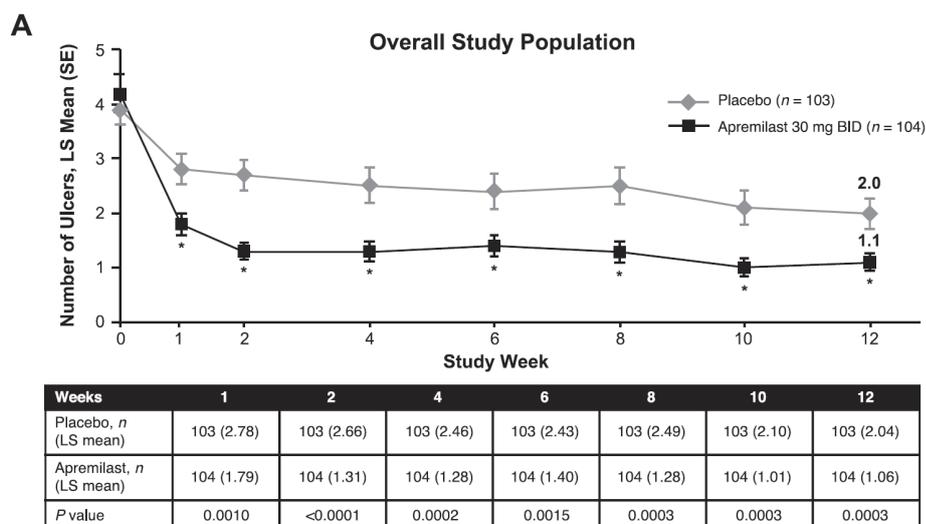


図1 全体集団および日本人集団におけるアプレミラスト群、偽薬群の口腔内潰瘍数の推移  
文献 X

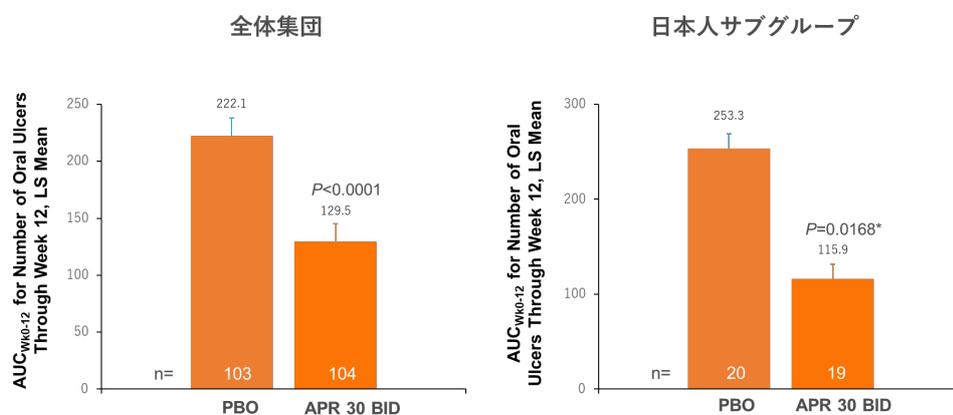
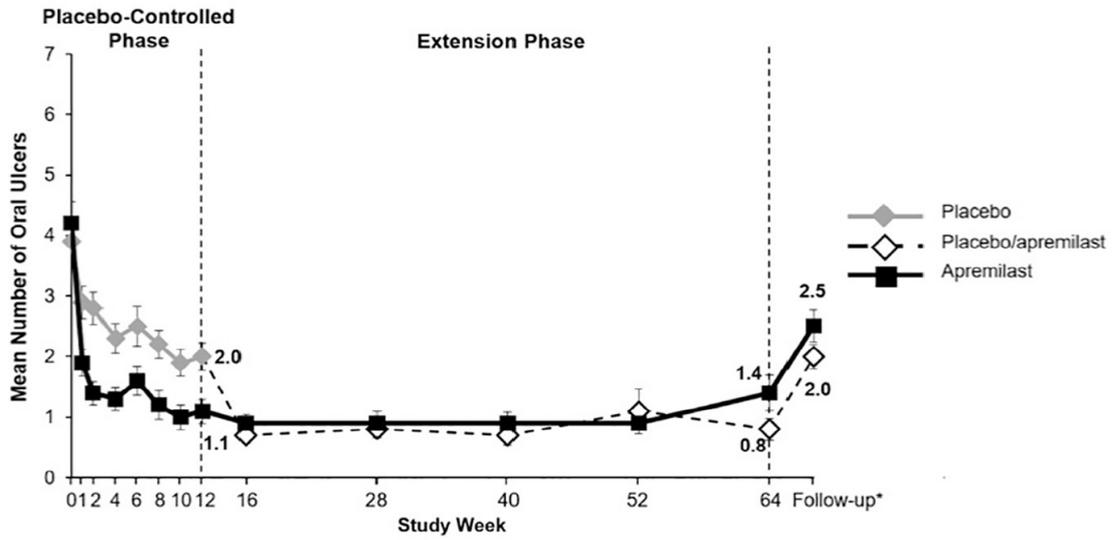


図2. 全体集団および日本人集団における主要評価項目である AUC wk 0-12 文献 X

A Mean change from baseline in oral ulcer count over 64 weeks



| Week                  | 0   | 1   | 2   | 4   | 6  | 8  | 10 | 12  | 16 | 28 | 40 | 52 | 64 | Follow-up* |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|------------|
| Placebo, n            | 103 | 98  | 97  | 93  | 91 | 86 | 83 | 82† |    |    |    |    |    |            |
| Placebo/apremilast, n |     |     |     |     |    |    |    |     |    | 83 | 78 | 73 | 70 | 67         |
| Apremilast, n         | 104 | 101 | 101 | 101 | 98 | 94 | 94 | 97  | 95 | 92 | 85 | 79 | 75 | 85         |

図 3. 延長試験中の口腔内潰瘍数の推移 文献 Y

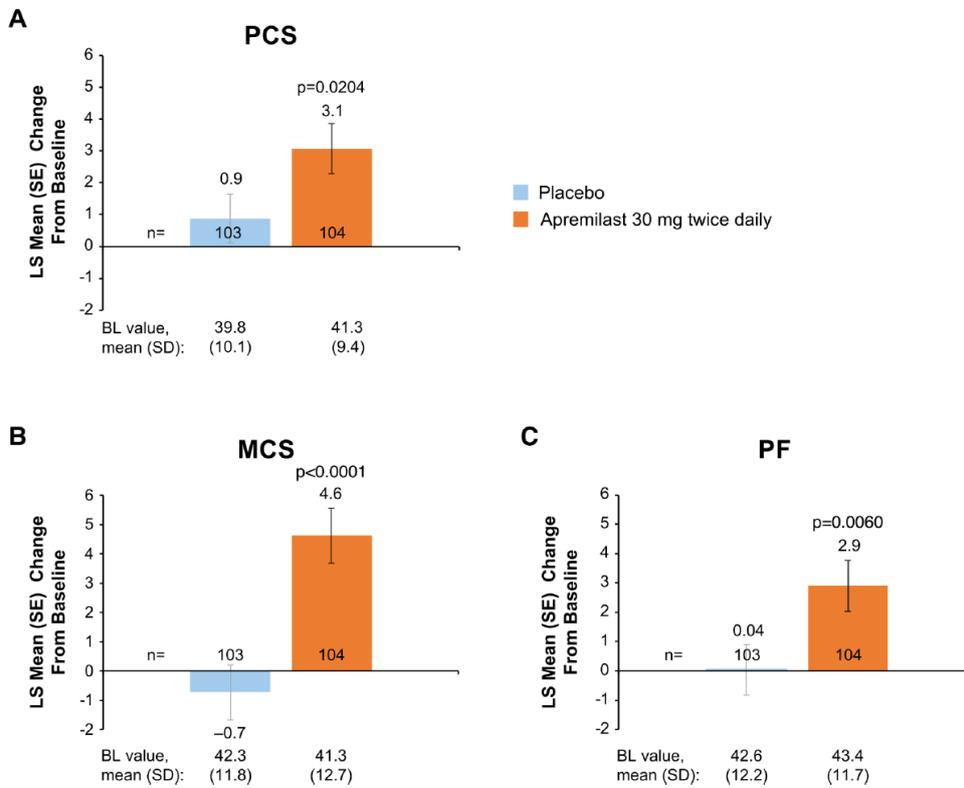


図 4 アプレミラストの SF-36v2 の PCS、MCS、PF への効果 文献 Z

(2022年度報告書)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病の皮膚粘膜症状の重症度評価と活動性評価

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

ベーチェット病は皮膚粘膜症状に全身症状を生じる炎症性疾患である。口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍お多くは、本疾患の診断前より生じ、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹も経過中再燃の頻度が高い。またしばしば病変内に血管の病変を認める。2020年度に提唱した皮膚粘膜症状の診療ガイドラインについて、重症度分類に関与する文献的に評価し、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、診断前にも初発症状として生じる。また、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、血栓性静脈炎は初発症状として生じることが多い。皮膚粘膜症状および治療について、これまでガイドラインでアルゴリズムを作成し、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、重症度評価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。結節性紅斑様皮疹では、皮膚病変である結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹では、組織学的に真皮の血管周囲性の好中球の浸潤があり、しばしば静脈周囲認められ、ときに血管腔内の血栓を認める。ときに結節性紅斑様皮疹は血栓性静脈炎との区別が困難である。治療における重症度評価、活動性評価について検討した。

口腔内アフタ、外陰部潰瘍、毛囊炎様皮疹、結節性紅斑様皮疹を、大きさ、過去1か月間の回数で換算しそれぞれ10点として、また疼痛スコア(10点)も加えて、最高値50点とした。これらの合計点数は、ほぼ寛解 0-1、軽症 2-10、中等症 11-24、重症 25-39、最重症 40-50 である。また、各項目も点数別に、なし、軽症、中等症、重症に分類した。これの評価は、重症度を評価できると同時に、過去1か月の活動性を評価できると考えられる。

## D 考察

ベーチェット病の結節紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹は、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、毛囊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

B ベーチェット病の口腔アフタ性潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹の症状や推移における重要度指標を提案した。経過中の重症度活動性の評価項目として実際の活用に向けてさらなる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1) 国内

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

### 1. 論文発表

原著論文  
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 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. 学会発表

### 1) 国内

1. 川上民裕。ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与。第5回ベーチェット病学会。2023年11月5日。横浜。

### 2) 海外

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

### 1. 論文発表

原著論文  
著書・総説

1. Doyoung Kim, Koichiro Nakamura, Fumio Kaneko, Erkan Alpsoy, Donsik Bang. Mucocutaneous manifestations of Behçet's diseases: pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. *Frontiers in Medicine*. 2022. 9. 987393. Doi: 10.3389/fmed.2022.987393.

## 2. 学会発表

1. Koichiro Nakamura, Tamiro Kawakami, Masaki Takeuchi, Nobuhisa Mizuki, Fumio Kaneko. Management of mucocutaneous lesions of Behçet's disease (P092). *Mediterranean J Rheumatol*. 33(4): Suppl III. 14, 2022

## 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

“ベーチェット病診療ガイドライン改訂に向けたベーチェット病眼病変診療の実態”

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は主病変の一つであり、重症例では眼炎症発作を繰り返し網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。以前は、視力予後不良の疾患であったが、近年ではTNF阻害薬により視力予後は格段に向上するに至った。眼病変分科会では、2020年にベーチェット病診療ガイドラインの策定を行いベーチェット病診療の標準化を推進してきた。今回は、ベーチェット病診療ガイドラインの今後の改訂を踏まえて、現行のガイドラインの問題点、修正や追加すべき点などをグループディスカッションを通して検討した。眼病変分科会では普及に取り組んだ。

A. 研究目的

ベーチェット病の眼病変は主病変の一つであり、重症例では眼炎症発作を繰り返し網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。以前は、視力予後不良の疾患であったが、近年ではTNF阻害薬により視力予後は格段に向上するに至った。眼病変分科会では、2020年にベーチェット病診療ガイドラインの策定を行いベーチェット病診療の標準化を推進してきた。発行から数年を経過し、その間に新たなエビデンスや治療に関する知見も蓄積されてきたため、今回、我々は今後のガイドライン改訂に向けて協議を行った。

B. 研究方法

ベーチェット病に関する調査研究班の眼病変分科会メンバーである分担研究者ならびに研究協力者でオンラインや現地で会議を開催した。現行のベーチェット病診療ガイドラインの問題点、実臨床との乖離の有無、新たな治療や

エビデンスなどの追加すべき項目や修正すべき項目、改訂に向けて必要と考えられるエビデンスなどについて、それぞれが事前に検討した後に会議でグループディスカッションを行った。

C. 研究結果

会議での協議を重ねて、下記の課題点が挙げられた。

- ・CQ5 デキサメサゾンとトリアムシノロンアセトニドの使い分け
  - ・CQ19 IFX無効、効果不十分症例での治療方針の詳しい解説
  - ・CQ26 ADA無効、効果不十分症例での治療方針の詳しい解説
  - ・治療アルゴリズムでADA、インフリキシマブを分けて記載
  - ・治療アルゴリズムStep2A シクロスポリンについて、臨床実態に即した修正を行う
  - ・TNF阻害薬の増量に関する記載
- また、近年の治療薬の動向として、下記をガイ

ドライン改訂時に新たに組み込むべき検討課題として共有した。

- ・バイオシミラーIFXの有効性、安全性
- ・コルヒチンの公知申請(岳野班 高田製薬の了承を得て準備中)
- ・アプレミラストの眼病変に対する有効性

## D 考察

ガイドライン改訂に向けた課題を抽出し、今後の課題解決に関してディスカッションを行った。ガイドラインに資する十分なエビデンスがないことが多いことが現状であり、今後眼病変分科会では課題解決を意識したエビデンスの創出を目的とした研究を計画することとした。具体的には、Post IFX 発症の視力予後の実態調査や眼炎症学会の評議員にシクロスポリンの使用実態についての調査を開始した。また将来的にはレジストリ研究で蓄積された我が国のベーチェット病のデータを用いてエビデンスを創出し、ガイドラインの改訂に活用することが望まれる。

## E. 結論

眼病変分科会では、ベーチェット病診療ガイドラインの改訂に向けた、原稿ガイドラインの課題点などの検討を行った。今後、ガイドライン改訂に必要なエビデンスの創出を目指して研究を計画し進めていく。

## F. 研究発表

### 1) 国内

|                |     |
|----------------|-----|
| 口頭発表           | 5 件 |
| 原著論文による発表      | 0 件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 4 件 |

### 1.論文発表

#### 著書・総説

1. 竹内大. わかりやすい臨床講座, 日本の眼科: 94:1(2023)
2. 竹内大. 現場がエキスパートに聞きたいベ

ーチェット病 TNF 阻害薬の中止は可能か p105-106. 2023

3. 竹内正樹, 水木信久. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 眼科手術の変遷. 2023

### 2. 学会発表

1. 竹内大, 白井嘉彦, 南場研一, 慶野博, 竹内正樹, 高瀬博, 鴨居功樹, 長谷敬太郎, 伊東宗子, 中井慶, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 園田康平, 後藤浩, 水木信久. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の5年以上の検討: 他施設研究. 第126回日本眼科学会総会. 2022
  2. 竹内大. 超高齢化社会におけるぶどう膜炎診療. 第126回日本眼科学会総会. 2022
  3. 竹内大, 白井嘉彦, 南場研一, 慶野博, 竹内正樹, 高瀬博, 鴨居功樹, 長谷敬太郎, 伊東宗子, 中井慶, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 園田康平, 後藤浩, 水木信久. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するInfliximab治療10年の検討: 多施設研究第2報. 第76回日本臨床眼科学会. 2022
  4. 竹内大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第76回日本臨床眼科学会. 2022
  5. 竹内大, ぶどう膜炎診療における病診連携—重症化する前に留意するポイント—. Saitama Ophthalmology Update Seminar(SOUS). 2022
  6. 竹内正樹, 水木信久. ベーチェット病診療ガイドラインの要点. 日本の眼科. 93: 1434-1435. 2022
- ### 2) 海外
- |           |     |
|-----------|-----|
| 口頭発表      | 2 件 |
| 原著論文による発表 | 7 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. **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.
2. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H. O., 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 Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*;32(6):1153-1162, 2022.
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.**: Behcet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*;61(3):1133-1140, 2022.
4. **Namba K.**, Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S., Takeuchi M., Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., Kaburaki T.: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
5. Su G., Zhong Z., Zhou Q., Du L., Ye Z., Li F., Zhuang W., Wang C., Liang L., Ji Y., Cao Q., Wang Q., Chang R., Tan H., Yi S., Li Y., Feng X., Liao W., Zhang W., Shu J., Tan S., Xu J., Pan S., Li H., Shi J., Chen Z., Zhu Y., Ye X., Tan X., Zhang J., Liu Z., Huang F., Yuan G., Pang T., Liu Y., Ding J., Gao Y., Zhang M., Chi W., Liu X., Wang Y., Chen L., Meguro A., Takeuchi M., **Mizuki N.**, Ohno S., Zuo X., Kijlstra A., Yang P.: Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*;74(4):671-681, 2022.
6. **Takeuchi M.**, Usui Y., **Namba K.**, Keino H., Takeuchi M., Takase H., Kamoi K., Hase K., Ito T., Nakai K., Maruyama K., Kobayashi E., Mashimo H., Sato T., Ohguro N., Hori J., Okada A. A., Sonoda K. H., **Mizuki N.**, **Goto H.**: Ten-year follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behcet disease patients: A multicenter retrospective study. *Front Med (Lausanne)*;10:1095423, 2023.
7. Okazawa Rina, Iwai Seima, Nagura Koichi, Sora Daisuke, Sato Tomohito, Takayama Kei, K.Harimoto, Kanda Takayuki, **M.Takeuchi.** Epidemiology and characteristics of common forms of anterior uveitis at initial presentation in a tertiary facility in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 67: 22-31, 2022

## 2. 学会発表

1. Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Ishihara M, Iwata D, Kamoi K, Keino H, Kezuka T, Sakai T, Ohguro N, Okada AA, Kawashima H, Sonoda K, Takase H, Kitaichi N, **Namba K, Kaburaki T, Takeuchi M**, Ohno S, **Goto H, Mizuki N**. Development of Japanese Guidelines for the Treatment of Ocular Behçet's Disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease; Jul, 2022; Athens.
2. Okazawa Rina, Takayama Kei, Sato Tomohito, Harimoto Kozo, Kanda Takayuki, **M.Takeuchi**. Clinical Uveitis & Orbital Inflammation: Etiology, Epidemiology & Clinical Assessment. ARVO Annual Meeting. 2022

## 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

研究協力者 岸本暢将 杏林大学腎臓・リウマチ内科 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、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。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、当科の関節炎合併および非合併ベーチェット病 247 症例の臨床的特徴を比較検討し、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、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、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、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登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を進展させる予定である。

#### A. 研究目的

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられ、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、重症度との関連性などについて確立した知見は得られていない。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項目を作成した。また、

関節炎の実態を把握するために、東野らを中心に、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を発表してきた。本年度は、当科の関節炎合併ベーチェット病症例と、関節炎非合併ベーチェット病症例の臨床的特徴を比較検討した。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 阻害薬であるア

プレミラストの安全性と有効性を検討した。

## B. 研究方法

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003)にて診断した当科関節炎合併ベーチェット病 111 症例の臨床的特徴を関節炎非合併ベーチェット病 136 症例の臨床的特徴をレトロスペクティブに比較した。また、2019年9月以降に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 例を対象にホスホジエステラーゼ 4 阻害薬アプレミラストの安全性と有効性を検討し、患者背景や治療実態をレトロスペクティブに検討した。

(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

全 247 例中、関節炎合併は 111 例(44.9%)。関節炎合併例は、非合併例と比べて眼病変が少なく(22.5% vs 41.9%,  $p=0.001$ )、女性が多く(70.3% vs 57.4%,  $p=0.036$ )、結節性紅斑を伴う症例が多かった 44.1% vs 30.2%,  $p=0.023$ )。また、当科では腸管型ベーチェット病が多かった (40.5% vs 26.4%,  $p=0.019$ )。検査成績については、関節炎合併例と非合併例各検査では、HLA-B51 陽性率は 36.5 vs. 47.5%、HLA-A26 陽性率は 22.5 vs. 32.5%、RF 陽性率は 15.3 vs. 12.6%、CRP(mg/dl)平均値は 1.72 vs. 1.26 で各群に

差は無かった。関節炎合併ベーチェット病の罹患関節は 64 関節中、圧痛関節数 3.2、腫脹関節数 1.2、大関節 55.1%、少関節 47.7% であった。平均 HAQ-DI は 0.76 で、項目では歩行(0.90)、進展(1.19)、活動(1.05)が高値であった。治療はコルヒチン 76.6%、MTX47.7%、TNF 阻害薬 40.5%、グルココルチコイド 26.1%であり、1年間観察した 79 例では、圧痛関節数 3.2→0.5、腫脹関節数 1.4→0.1 と著明に改善した。

一方、難治性口腔潰瘍を伴うベーチェット病 19 例は、平均年齢 47.5 歳、罹病期間 180.5 カ月、腸管型ベーチェット病 11 例、血管型ベーチェット病 2 例で、7 例が TNF 阻害薬、3 例がメトトレキサート、4 例が大量グルココルチコイドで治療された。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、腸管型/血管型ベーチェット病で 1.75→0、非特殊型ベーチェット病で 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

関節炎合併ベーチェット病では、性差、眼病変や特殊型の合併率に特徴を認めた。罹患関節は大関節炎が多く、日常生活動作に強い障害を来していた。治療はコルヒチン、メトトレキサート、TNF 阻害薬が多く使用された。一方、新規ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬アプレミラストの継続率は強力な治療下にある難治性特殊型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。

今後検討すべきクリニカルクエスションとしては、①関節炎を有する患者の臨床的特徴、②関節炎と日常生活動作などの PRO (patient-reported outcome)との関連性、③関節炎の構造的損傷、④関節炎の治療反応性、再燃、再燃時の治療方針などが挙げられる。これらのクリニカルクエスションに対しては、分科会レベルでプロスペクティブな調査を計画すると共に、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に関する全国規模のレジストリ登録を開始、充実させる。特に、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、レジストリのデータ蓄積が必須であり、これらを基に解析、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。しかし、大関節が障害されるために、歩行障害など日常生活動作が著しく制限されることが明らかになった。今後、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットホームのためのレジストリの登録数を増やし、レジストリを用いた横断的かつプロスペクティブな観察研究を進展させる予定である。

## F. 研究発表

### 1) 国内

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

#### 1. 論文発表

原著論文

1.

著書・総説

1.

## 2. 学会発表

1. 平原 理紗、桐野 洋平、竹内 正樹、飯塚 友紀、副島 裕太郎、田中 良哉、土橋 浩章、川上 民裕、大宮 直木、平岡 佐規子、岳野 光洋、水木 信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和 4 年 11 月 5 日
2. 花見 健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、宮崎 佑介、井上 嘉乃、轟 泰幸、宮田 寛子、田中宏明、田中 良哉. 関節炎合併ベーチェット病 (BD) の臨床的特徴 ～当科ベーチェット病 247 症例の検討～. 第 50 回日本臨床免疫学会. 東京. 令和 4 年 10 月 13-15 日
3. 花見 健太郎、藤田悠哉、中山田 真吾、福與俊介、山口 絢子、宮崎 佑介、井上 嘉乃、轟 泰幸、宮田 寛子、田中宏明、田中 良哉. 当科関節炎合併ベーチェット病 103 症例における臨床的特徴の報告. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 令和 4 年 4 月 25-27 日

## 2) 海外

口頭発表 1 件  
 原著論文による発表 3 件  
 それ以外（レビュー等）の発表 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 (2022) 32(6):1146-1152
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 (2022) 32(2):413-421

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 (2022) 6, 273-277

#### 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

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 | 横浜市立大学医学部   |
| 研究協力者 | 氏名 | 福井寿朗 | 所属先 | 関西医科大学医学部   |

研究要旨

本研究は久松班と岳野班の主任研究者・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年度に作成した重症度の妥当性を評価するため、今年度は多施設共同研究により重症度別の治療法や予後、治療法による重症度の推移について検討をおこなった。現在各施設の倫理委員会承認が終了し、データを集積中である。中間解析を令和5年日本消化器病学会総会および第10回 Asian Organization for Inflammatory Bowel Disease の annual meeting にて公表予定である。

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病(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。

B. 研究方法

令和2年度のベーチェット班班会議においては岳野班長より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がなさ

れている。一方で IBD 班班会議では内視鏡活動性や腸管活動度に特化した重症度作成の提案が班員からされている。腸管ベーチェット病は眼病変や皮膚病変と独立して活動性が上昇することが多いと考えられる。令和3年度は、腹部症状および関節症状・口腔内病変を中心とした臨床症状に内視鏡所見を加味した重症度作成をおこない成果を報告書として公表した。

今年度は重症度基準（案）を用いて当科患者の重症度を判定し、その妥当性・問題点について検討するため、多施設共同研究をおこなった。各施設の腸管ベーチェット病(BD)

(疑い) 患者を登録し、腹痛・圧痛・出血・CRP・潰瘍病変より重症度を評価し(表)、判定された重症度と介入した治療内容の妥当性を検討した。

(倫理面への配慮)

研究開始にあたり、主研究施設である関西医科大学倫理審査委員会にて承認を得たのち、各施設の倫理委員会へ申請・承認を得て研究をおこなった。

### C. 研究結果

全国 22 施設より参加表明が得られ、倫理委員会申請・患者登録・データ入力をおこなった。令和 5 年 1 月までに、66 例の症例のデータを集積・解析をおこなった。中間報告を令和 4 年度岳野班班会議(令和 4 年 11 月日)久松班班会議(令和 5 年 1 月)にて中間報告として発表した。

#### 1 重症度分布

治療介入前の重症度は重症 42 例、中等症 19 例、軽症 4 例、寛解 1 例であったが、治療により重症 8 例、中等症 19 例、軽症 19 例、寛解 20 例となっており、重症度の推移が治療により推移していることが観察された。また重症度判定において、介入前の 77%、介入後の 79%が内視鏡によりなされていた。

#### 2 重症度別による治療法選択

重症例は中等症例に比して、入院する症例が多い傾向にあり、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤・手術を要する症例が有意に多いことが示された。またステロイド使用例の割合は中等症・重症でほぼ同率であったが、軽症例で使用された症例はなかった。

### D 考察

中間解析ではあるが、入院例・手術例・抗 TNF $\alpha$  抗体製剤を要した症例が重症例

で多く認められ、また軽症例ではステロイド。抗 TNF $\alpha$  抗体製剤を使用した症例がないことより、作成された重症度は、2020 年ベーチェット病ガイドライン治療アルゴリズムに沿った形で治療選択がなされていることが確認された。令和 5 年度は症例を蓄積し、結果を公表予定である。

### E. 結論

腹痛、腹部圧痛、血便の臨床症状 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は実臨床の重症度判定に有用である可能性が示唆された。

### 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

特に無し

著書・総説

1. 長沼誠、福井寿朗 現場がエキスパート

に聞きたいベーチェット病 第 1 章ベー

チェット病の臨床 8.腸管病変 岳野光洋

編 日本医事新報 東京

#### 2. 学会発表

1 福井寿朗、長沼誠、久松理一他、当院患者

における腸管ベーチェット病重症度基準

(案)を用いた重症度判定についての検討

第 109 回日本消化器病学会総会 長崎

#### 2) 海外

口頭発表 1 件  
原著論文による発表 0 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

1.論文発表

原著論文

特に無し

著書・総説

特に無し

2.学会発表

1. Fukui T, Naganuma M, Hisamatsu T,  
et al. A Multi-Center Observational  
Study for Validation to Establish Novel  
Severity Criteria for Intestinal  
Behcet's Disease. (Interim Report).  
11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian  
Organization for Crohn's and Colitis.  
Pusan

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

血管型ガイドラインの妥当性の検証と疾患活動性指標作成に向けて

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）  
菊地弘敏（帝京大 内科）  
永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内）  
研究協力者：石橋宏之（愛知医科大学 血管外科教授）  
荻野 均（東京医科大学 心臓血管外科主任教授）  
前田英明（日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科准教授）

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。動静脈病変ともに免疫抑制療法による炎症制御がその治療の主体であるが、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立していないため、治療強度など治療の詳細な指針は未だ示されていない。

ベーチェット病診療ガイドライン 2020 作成時も、本邦のデータが乏しく、システマチックレビューの多くがトルコなどの国外の文献であったため、日本での実用性について検証する必要がある。そこで、本研究では血管病変に対する主治療薬の使用実態を調査することを第一の目的とした。さらに、開始、増量時および手術、血管内治療施行時の臨床情報に関する項目から治療介入・治療変更に直結した項目を抽出し、担当医が判断する疾患活動性、重症度を演繹することとした。これらの検討が可能になるように、難病プラットフォームベーチェット病レジストリを再検討した。

#### A. 研究目的

血管病変はベーチェット病(BD)の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。トルコをはじめとした他のBD多発地帯と比べると、本邦における頻度は少なく、病像の人種差も指摘されていることから、診療に関する外国の知見の適応に関しては慎重であるべきである。先に作成したベーチェット病診療ガイドライン 2020 にも記載されているよう、動静脈病変ともに免疫抑制療法による炎症制御がその治療の主体である。しかし、ガイドライン作成時に資料としたシステマチックレビューの多くがトルコなどの国外の文

献であったため、人種間の臨床像の相違が指摘されているベーチェット病においては、日本人患者に適切であるか検証する必要がある。また、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立していないため、主要薬であるグルココルチコイド、従来型免疫抑制療法、TNF 阻害薬の使いわけや各薬剤の用量設定などはケースバイケースで対応されている。また、緊急を除き、血管病変に対する待機的手術についてもその適応は明確でない。本研究ではベーチェット病診療ガイドライン 2020 の血管病変に関する実用性を検討するとともに重症度分類

あるいは疾患活動性指標を作成することを最終目的とし、その調査項目を確認することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 分科会メンバーにより、血管病変に関する疾患活動性指標や重症度分類が確立を目的とし、難病プラットフォームベッチェット病レジストリで検証すべき項目を検討した。

### 2. レジストリの調査項目の再検討

上記 CQ に一定の回答が出るように、レジストリの調査項目を再検討した。

## C. 研究結果

### 1. 難病プラットフォームベッチェット病レジストリで検証すべき項目

ベッチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された血管病変の主要治療薬であるグルココルチコイド（ステロイド）、免疫抑制薬および TNF 阻害薬の適応を検証するため、開始または増量時の状態を病変ごとに後方視的に解析する（表 1）。

外科手術および血管内治療についても病変別に同様の解析を行う（表 2）

### 2. レジストリの調査項目の再検討

上記検討をもとに以下をベッチェット病レジストリ研究における血管病変の重点検討項目を抽出した。

- ・ 主要評価項目：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、血管内治療の選択

- ・ 副次評価項目：治療成績（特に手術の短期、長期的成績、局所および異所再発）

- ・ 調査項目

- ①病変およびその部位

- ②治療選択：免疫抑制療法、抗凝固療法、手術療法、

血管内治療（手術療法・血管内治療時の併用薬物治療含む）

## ③治療後の経過

表1 ガイドラインに治療適応の検証①(内科的治療)

内科的治療(併存他病変でなく、血管病変に対する治療に限定)

Q1 血管病変に対して免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)を開始、増量

1-1 深部静脈血栓症に対して

急性炎症が強い場合、抗凝固療法と免疫抑制療法(ステロイドおよび免疫抑制薬)を併用する。

1-2 動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。

1-3 肺動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変にステロイド・免疫抑制剤を投与する。

Q2 血管病変に対して生物学的製剤を開始

2-1 深部静脈血栓症に対して

抗凝固療法および従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例、再発を繰り返す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

2-2 動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

2-3 肺動脈病変に対して

炎症所見を伴い増悪する病変で、従来の免疫抑制療法(ステロイド・免疫抑制薬)抵抗性を示す症例に TNF $\alpha$  阻害療法を検討する

表2 ガイドラインに治療適応の検証②(外科的治療・血管内治療)

Q3. 血管病変に対して緊急手術・血管内治療

3-1 大動脈病変に対して

破裂や急速瘤径拡大のある場合に検討する。

3-2 末梢動脈病変の場合

破裂や急速瘤径拡大、重症下肢虚血の場合に検討する。

Q4 血管病変に対して待機的手術・血管内治療

4-1 大動脈病変に対して

破裂リスクのある場合に検討する。

4-2 末梢動脈病変の場合

破裂や重症下肢虚血リスクがある場合に検討する。

Q5 血管病変に対して手術より血管内治療が優先

解剖的適応のある場合に、術者・施設の経験に応じて検討する。

## D 考察

日本における血管病変の頻度は少なく、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 作成時も、本邦のデータが乏しく、システムチックレビューの多くがトルコなどの国外の文献であった。一部、深部静脈血栓症に対する抗凝固薬の使用など、EULAR の推奨と異なる面もあったが、他病変ほど、日本の独自性は高くない。この点については、今後、レジストリ研究で確認していく必要がある。

ベーチェット病の血管病変に特化した疾患活動性あるいは重症度分類は、国外を合わせても確立したものはない。しかしながら、OMERACT に代表されるように、治験の薬効評価にも使用できるような疾患活動性指標を作成する世界的な動向はある。これらの動向も注視していきたい。

現時点で、全体として 300 例以上集積されたが、血管病変においては十分な症例数に至っていない。しかし、その実態を解析することは非常に重要であるので、今後、今回の検討項目を中心に解析を進める予定である。

また、血管手術、血管内治療については、JCVSD などのデータベースの使用についても検討する。

## E. 結論

今回、抽出した項目につき、レジストリ研究で検討を予定する。

## F 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 4 件  
原著論文による発表 0 件  
それ以外（レビュー等）の発表 5 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

### 著書・総説

1. 岳野光洋 : 免疫病・アレルギー性疾患・膠原

病 year note 2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F-43-59, F87-90、2022.3.4

2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2022-2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4

3. 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

4. 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

5. 岳野光洋 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 (岳野光洋編)、日本医事新報社 p48-53, 2023.2.25

### 2. 学会発表

1. 岳野光洋.ベーチェット病の病型分類 (教育講演) 第 121 回日本皮膚科学会総会、2022/6/4

2. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解く—血管型を中心に—(招待講演イブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2

3. 岳野光洋. ベーチェット病に対するアプレミラスト治療-RLIEF 治験の解析結果から-(招待講演ランチョンセミナー),.第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5

4. 平原理紗、桐野洋平、竹内正樹、飯塚友紀、副島裕太郎、田中良哉、土橋浩章、川上民裕、大宮直木、平岡佐規子、岳野光洋、水木信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5,

### 2) 海外

口頭発表 0 件  
原著論文による発表 5 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

1.論文発表  
原著論文

1. 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. 2022 Feb 28;32(2):413-421. doi: 10.1093/mr/roab008
2. 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). 2022 Mar 2;61(3):1133-1140. doi:10.1093/rheumatology/keab499.
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 Behçet's disease: systematic review and meta-analysis Mod Rheumatol 2022 Oct 15;32(6):1153-1162.doi: 10.1093/mr/roab098
4. 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)

5. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Takeno M. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023 Jan 20:road002. doi: 10.1093/mr/road002. Online ahead of print.PMID: 36658731

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

神経ベーチェット病の重症度分類基準の設定に向けて

廣畑俊成<sup>1,2</sup>、菊地弘敏<sup>2</sup>、沢田哲治<sup>3</sup>、河内泉<sup>4,5</sup>

信原病院リウマチ科<sup>1</sup>、帝京大学医学部内科<sup>2</sup>、  
東京医大 リウマチ膠原病内科<sup>3</sup>  
新潟大 総合医学教育センター<sup>4</sup>、新潟大 脳研 脳神経内科<sup>5</sup>

研究要旨

神経ベーチェット病の重症度分類基準の設定を行うために、以前の班研究で集積された神経ベーチェット病の症例をデータベースとして後ろ向き研究を計画した。重症度分類を行う上でのたたき台として、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。今後、種々の調査項目を設定し、それに基づいて仮分類基準の改訂を行う予定である。

A. 研究目的

神経ベーチェット病の診療ガイドラインに記載されたアルゴリズムを効率的に運用するためには、どのような局面で治療の強化を図るべきかについての基準が必要である。そのために神経ベーチェット病の重症度基準を設定することを目的とする、

B. 研究方法

平成 23 年から平成 25 年の班研究で集積された神経ベーチェット病の症例をデータベースとして後ろ向き研究を計画した。重症度分類を行う上でのたたき台として、ベーチェット病診療ガイドライン 2020 に記載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

ベーチェット病診療ガイドライン2020に記載されている神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムに従って、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の仮重症度分類基準をそれぞれGroup1A-5A, Group!c-3Cとして設定した（表1）

D 考察

今回設定した仮重症度分類基準はあくまで治療内容に基づいて設定されたものであることから、実際に治療を行うにあたっては役に立たない可能性が考えられる。従って、その妥当性について何らかの評価を行い、必要に応じて臨床の現場での判断に役立つように改定を加えてゆく必要がある。

平成 23 年から 25 年にかけての班会議で、班に属する諸施設より多数の症例が集積され、後ろ向きコホートが得られている。今後はこのコホートも用いて後ろ向きの解析を行い、今回設定した仮基準についての妥当性を評価してゆく必要がある。その際の評価項目としては、

特に予後が重要で、急性型では1年後-数年後の発作の再発の有無、慢性進行型では1年後-数年後の症状の進行の有無、MRIでの脳幹の萎縮の進行の有無が重要である。

### E. 結論

神経ベーチェット病の重症度分類基準を作成するために、今年度はベーチェット病診療ガイドライン2020に記載された神経ベーチェット病の診療のアルゴリズムを利用して重症度仮分類基準を設定した。さらに以前作成された後ろ向きコホートをを用いた評価方法を設定した。

#### 急性型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

- Group 1 A ステロイド投与の必要ない髄膜炎で脳の局所兆候がない
- Group 2A 脳の局所兆候を伴うが、中等量までのステロイドに反応して改善
- Group 3A 脳の局所兆候を伴い、中等量以上のステロイドに反応して改善
- Group 4A 脳の局所兆候を伴い、改善のためステロイドパルス療法を要する
- Group 5A 脳の局所兆候を伴い、ステロイドパルス療法でも改善が乏しい

#### 慢性進行型神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

- Group 1C ムトレキサートのみで髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの
- Group 2C ムトレキサートとインフリキシマブの併用で髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできるもの
- Group 3C ムトレキサートとインフリキシマブの併用でも髄液IL-6が17pg/ml以下にコントロールできないもの

表1 神経ベーチェット病の重症度仮分類基準

### F. 研究発表

#### 1) 国内

口頭発表 2 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

##### 1. なし

##### 著書・総説

1. 廣畑俊成：[専門医のためのアレルギー学講座]-膠原病とアレルギー-2. 関節リウマチを除く膠原病の診断と治療。アレルギー2022；71(3)：168-180.
2. 廣畑俊成：VIII. 内科疾患や腫瘍に伴う神経免疫疾患 神経ベーチェット病/神経スウィート病. 日本臨床 2022；

80(Suppl. 5)：494-498.

3. 廣畑俊成：1章 ベーチェット病の臨床 10. 神経病変 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病、岳野光洋編、日本医事新報社、東京、pp.54-61, 2023.

#### 2. 学会発表

1. 廣畑俊成、菊地弘敏：0-31-5 慢性進行型神経ベーチェット病における髄液 IL-6 上昇の機序の解析。第63回日本神経学会総

会(東京).2022.5.21 臨床神経学 62:S230,

2022

2. 廣畑俊成、菊地弘敏：023-1 慢性進行型神経ベーチェット病の中樞神経病変の病理組織学的特徴。第37回日本臨床リウマチ

学会（札幌）.P.217. 2022.10.30

#### 2) 海外

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

#### 1.論文発表

##### 原著論文

1. Hirohata S: Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci 2022; 434:120127. doi: 10.1016/j.jns.2021.120127
2. Tsukui D, Hirohata S, Kikuchi H, Uozaki

H, Kono H. Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2022; 40(8):1584-1587.

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

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

研究要旨

【目的】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】過去に日本小児リウマチ学会により実施した全国調査を用いて、厚生労働省の診断基準を満たしていない症例の臨床的特徴を解析した。

【結果】診断基準を満たさない小児 BD の症例の多くは、主症状である臓器障害の種類が揃わない一方で、発熱を伴うことが多いことが明らかになった。また、成長過程にある小児例では、重症度を考える場合に、生命予後・重要臓器の予後に関わる要件に加えて、小児の成長（身体的・社会的）に影響を与える症状についても検討の対象とすることが必要である点が伺えられた。

【結語】小児 BD で、実臨床との乖離が少ない診断基準を作成するためには、発熱に注目することが有用である。重症度を判定する際に、小児の成長に影響を及ぼす要因についても配慮が必要であろう。

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（約40%）ことが報告されている。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低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く、基準を満たす症例と比較して必ずしも軽症と判断されていないことが伺われた。小児 BD の重症度について、診断（分類）基準を満たさない症例についても適切に判断

されるために有用なポイントを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

過去に日本小児リウマチ学会により実施した全国調査を用いて、厚生労働省の診断基準を満たしていない症例の臨床的特徴を解析し、診断基準を満たす症例と比較した。それを元に、小児 BD において重症度を考える際に有用な点について整理を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は観察研究であり、匿名化されることから倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

小児 BD 52 症例のうち、厚労省診断基準を満たさない（疑い例に相当）18 例（男児 8 例、女児 10 例）を対象に検討を行った。主症状のうち口内炎は 94% の症例で認められ、外陰部潰瘍は 44%、皮膚症状は 11% で認められた一方、眼合併症を伴った症例はいなかった。副症状では、消化器症状は 28%、関節炎は 22% で認めたが、神経症状および血管症状を認めた症例はいなかった。診断基準の主症状や副症状には含まれない項目だが、発熱は多くの症例（78%）で認められた。

#### D 考察

厚労省診断基準を満たさない小児 BD の症例の多くは、主症状である臓器障害の種類が揃わない一方で、発熱を伴うことが多いことが明らかになった。また、成長過程にある小児例では、重症度を考える場合に、生命予後・重要臓器の予後に関わる要件に加えて、小児の成長（身体的・社会的）に影響を与える症状についても検討の対象とすることが必要である点が伺えられた。

#### E. 結論

小児 BD で、実臨床との乖離が少ない診断基準を作成するためには、発熱に注目することが有用である。重症度を判定する際に、小児の成長に影響を及ぼす要因についても配慮が必要であろう。

#### 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. ○山口賢一 若年性強皮症 小児内科  
53:907-912, 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 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

ベーチェット病の皮膚有症状割合

研究分担者：黒澤美智子 所属：順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座

研究要旨

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、ベーチェット病の更新データに症状の項目や治療法についての項目が追加された。これにより、新規と更新の有症状割合が比較可能となった。指定難病ベーチェット病の 2015～17 年度データの利用申請を行い、新規・更新データを用いて皮膚の各有症状割合を確認し、新規申請データについては過去に報告した分析結果と比較した。結節性紅斑様皮疹の有症状割合(新規)は 2015～17 年男女計 49.2～53.7%で 2010 年と比べて変化していないと思われる。男性の有症状割合は 2015～17 年 40.5～47.7%で 2010 年と比べてやや増加している可能性があり。女性の 2015～17 年の有症状割合は 56.7～59.4%で 2010 年と比較して変化していないと思われる。2015～17 年更新データの結節性紅斑様皮疹有症状割合は男女合計で 40.4～42.8%と、新規データより低かった。男性で 33.0～34.2%、女性で 46.1～50.2%で、男性より女性の方が有症状割合は高く、いずれも新規データより更新データの方が有症状割合は低いことがわかった。皮下の血栓性静脈炎(新規)の有症状割合は 2015～17 年男女合計で 8.5～13.2%と幅があり、今後累積される同データで確認する必要がある。男性の有症状割合は 2015～17 年 8.2～9.6%で、2010 年と比べてやや減少している可能性がある。女性の有症状割合は 2015～17 年 8.7～15.6%と幅があり、引き続き確認が必要である。2015～2017 年更新データの皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は男女合計で 9.8～10.2%、新規データとの差は認められなかった。男性の有症状割合は 10.3～10.7%、女性の有症状割合は 9.4～9.9%、男性は新規データよりやや高く、女性ではやや低い可能性がある。毛囊炎様皮疹、瘡瘡様皮疹(新規)の有症状割合は男女合計 59.6%、2015～17 年は 57.3～62.6%、いずれも 2010 年と比べて変化していないと思われる。男性の有症状割合は 2015～17 年 59.5～65.3%、女性の有症状割合は 2015～17 年 55.4～60.3%、2010 年と比べて変化していないと思われる。2015～17 年更新データの毛囊炎様皮疹、瘡瘡様皮疹の有症状割合は男女合計で 41.4～46.3%、新規申請データと比べて有症状割合は低かった。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治療の効果等の検討に用いることができる可能性がある。今後、皮膚症状を有する症例に選択されている治療法や副症状(関節炎等)の有無についての分析を継続する。

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、ベーチェット病の認定基準には重症度が加わり、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や治療法についての項目が追加された。

一昨年度、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)の変化を報告し、昨年度は各主症状を有する割合の推移や 2015 年以降の臨床疫学像<sup>2)</sup>を確認した。今年度は皮膚の各有症状割合を確認した。

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本研究の目的とする。

## B. 研究方法

2020 年に 2015～17 年度の指定難病ベーチェット病データを入手した。過去に報告した臨床調査個人票分析結果<sup>3,4)</sup>と 2015～17 年度のベーチェット病データの皮膚の有症状割合、および 2015 年度データから可能となった更新者の皮膚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

表 1 は性別・申請年別にみた結節性紅斑様皮疹の有症状割合(新規)である。2010 年は男女合計で 50.7%、2015～17 年は 49.2%～53.7%で、2010 年と比べて変化していないと思われ

る。男性の有症状割合は 2010 年 40.7%であったが、2015～17 年は 40.5%～47.7%で 2010 年と比べてやや増加している可能性がある。女性の有症状割合は男性と比べて高く、2010 年は 57.9%、2015～17 年は 56.7%～59.4%で 2010 年と比較すると変化していないと思われる。

表 2 に性別・申請年別にみた結節性紅斑様皮疹の有症状割合(更新)を示す。2015 年以降、臨床調査個人票の更新データに症状の項目が追加され、新規と更新データの有症状割合を比較することが可能になった。2015～2017 年更新データの結節性紅斑様皮疹有症状割合は男女合計で 40.4%～42.8%で、新規申請データより低かった。男性の有症状割合は 33.0%～34.2%、女性の有症状割合は 46.1%～50.2%で、女性の方が高く、男女とも新規データの有症状割合より低いことがわかった。

表 3 に性別・申請年別にみた皮下の血栓性静脈炎の有症状割合(新規)を示す。2010 年は男女合計で 11.1%、2015～17 年の有症状割合は 8.5%～13.2%と幅があり、今後累積される同データで引き続き確認する必要がある。

男性の有症状割合は 2010 年 11.4%であったが、2015～17 年は 8.2%～9.6%で 2010 年と比べてやや減少している可能性がある。女性の有症状割合は 2010 年 10.8%、2015～17 年は 8.7%～15.6%と幅があり、男女とも引き続き確認する必要がある。

表 4 に性別・申請年別にみた皮下の血栓性静脈炎の有症状割合(更新)を示す。2015～2017 年の皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は男女合計で 9.8%～10.2%で、新規申請データとの差は認められなかった。男性の有症状割合は 10.3%～10.7%、女性の有症状割合は 9.4%～9.9%で、男性は新規データよりやや高く、女性ではやや低い可能性があるが、引き続き確認が必要である。

表 5 に性別・申請年別にみた毛囊炎様皮疹、

痤瘡様皮疹の有症状割合(新規)を示す。2010年は男女合計で59.6%、2015～17年は57.3%～62.6%で、2010年と比べて変化していないと思われる。男性の有症状割合は2010年61.7%、2015～17年は59.5%～65.3%で大きく変化していないと思われる。女性の有症状割合は2010年58.1%、2015～17年は55.4%～60.3%で変化していないと思われる。

表6に毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹の有症状割合(更新)を示す。2015～17年の毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹の有症状割合は男女合計で41.4%～46.3%で、新規申請データと比較すると有症状割合は低かった。男性の有症状割合は43.3%～46.9%、女性の有症状割合は40.0%～45.9%で、男性の方が女性よりやや高い可能性があるが引き続き確認が必要である。また、男女とも新規データより更新データの方が有症状割合は低いことが分かった。

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治療の効果等の検討に用いることができる可能性がある。また今後、皮膚症状を有する症例に選択されている治療法や副症状(関節炎等)の有無についての分析を継続する。

本稿に示した結果は筆者がデータを元に作成したもので、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる。

## E. 結論

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、ベーチェット病の更新データに症状の項目や治療法についての項目が追加された。ベーチェット病の2015～17年度データの利用申請を行い、新規・更新データを用いて皮膚の各有症状割合を確認し、新規申請データについては過去に報告した分析結果と比較した。

結節性紅斑様皮疹の有症状割合(新規)は2015～17年男女計49.2～53.7%で2010年と比べて変化していないと思われる。男性の有症状割合は2015～17年40.5～47.7%で2010年と比べてやや増加している可能性がある。女性の2015～17年の有症状割合は56.7～59.4%で2010年と比較して変化していないと思われる。

2015～17年更新データの結節性紅斑様皮疹有症状割合は男女合計40.4～42.8%で、新規申請データより低かった。また、男性より女性の方が有症状割合は高かった。

皮下の血栓性静脈炎(新規)の有症状割合は2015～17年男女合計で8.5～13.2%と幅があり、今後累積される同データで確認する必要がある。男性の有症状割合は2010年と比べてやや減少している可能性がある。

2015～17年更新データの皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は新規データとの差は認められなかった。男女別に見ると、男性は新規データより更新データの方がやや高く、女性ではやや低い可能性がある。

毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹(新規)の2015～17年有症状割合は2010年と比べて変化していないと思われる。更新データの毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹の有症状割合は新規申請データと比較すると低かった。性別に比較すると、男性の方が女性よりやや高い可能性がある。

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治療の効果等の検討に用いることができる可能性がある。今後、皮膚症状を有する症例に選択されている治療法や副症状(関節炎等)の有無についての分析を継続する。

## 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. ベーチェット病に関する調査研究、令和3年度研究報告書(研究代表者 岳野光洋),2022.

3) 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.

4) ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて、臨床調査個人票新規申請データで患者の実態を示す. 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、平成27年度研究報告書(研究代表者 水木信久),p52-58,2016.

#### 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 著書

1. 黒澤美智子: 現場がエキスパートに聞いた  
いベーチェット病. 1章ベーチェット病の  
臨床 2 日本における近年の疫学動向. 岳

野光洋編著 日本医事新報社: 3-9, 2023.

#### 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. 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: Behcet's disease and activities of daily living. Rheumatology 61: 1133-1140, 2022.

#### 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. 性別・申請年別にみた結節性紅斑様皮疹の有症状割合(新規)

| 申請年  | 男 (%)           | 女 (%)           | 計 (%)           |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 2010 | 165/405 (40.7%) | 326/563 (57.9%) | 491/968 (50.7%) |
| 2015 | 143/353 (40.5%) | 234/413 (56.7%) | 377/766 (49.2%) |
| 2016 | 157/329 (47.7%) | 218/377 (57.8%) | 375/706 (53.1%) |
| 2017 | 71/156 (45.5%)  | 133/224 (59.4%) | 204/380 (53.7%) |

性別不明を除く

表 2. 性別・申請年別にみた結節性紅斑様皮疹の有症状割合(更新)

| 申請年  | 男 (%)             | 女 (%)             | 計 (%)              |
|------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 2015 | 1302/3943 (33.0%) | 2437/5319 (45.8%) | 3739/ 9262 (40.4%) |
| 2016 | 1509/4486 (33.6%) | 2722/5908 (46.1%) | 4231/10394 (40.7%) |
| 2017 | 496/1452 (34.2%)  | 839/1670 (50.2%)  | 1335/ 3122 (42.8%) |

性別不明を除く

表 3. 性別・申請年別にみた皮下の血栓性静脈炎の有症状割合(新規)

| 申請年  | 男 (%)          | 女 (%)          | 計 (%)           |
|------|----------------|----------------|-----------------|
| 2010 | 46/405 (11.4%) | 61/563 (10.8%) | 107/968 (11.1%) |
| 2015 | 29/353 ( 8.2%) | 36/413 ( 8.7%) | 65/766 ( 8.5%)  |
| 2016 | 28/329 ( 8.5%) | 41/377 (10.9%) | 69/706 ( 9.8%)  |
| 2017 | 15/156 ( 9.6%) | 35/224 (15.6%) | 50/380 (13.2%)  |

性別不明を除く

表 4. 性別・申請年別にみた皮下の血栓性静脈炎の有症状割合(更新)

| 申請年  | 男 (%)            | 女 (%)           | 計 (%)              |
|------|------------------|-----------------|--------------------|
| 2015 | 407/3943 (10.3%) | 502/5319 (9.4%) | 909/ 9262 ( 9.8%)  |
| 2016 | 477/4486 (10.6%) | 587/5908 (9.9%) | 1064/10394 (10.2%) |
| 2017 | 155/1452 (10.7%) | 158/1670 (9.5%) | 313/ 3122 (10.0%)  |

性別不明を除く

表 5. 性別・申請年別にみた毛囊炎様皮疹，瘰癧様皮疹の有症状割合(新規)

| 申請年  | 男 (%)           | 女 (%)           | 計 (%)           |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 2010 | 250/405 (61.7%) | 327/563 (58.1%) | 577/968 (59.6%) |
| 2015 | 210/353 (59.5%) | 229/413 (55.4%) | 439/766 (57.3%) |
| 2016 | 215/329 (65.3%) | 221/377 (58.6%) | 436/706 (61.8%) |
| 2017 | 103/156 (66.0%) | 135/224 (60.3%) | 238/380 (62.6%) |

性別不明を除く

表 6. 性別・申請年別にみた毛囊炎様皮疹，瘰癧様皮疹の有症状割合（更新）

| 申請年  | 男 (%)             | 女 (%)             | 計 (%)              |
|------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 2015 | 1713/3943 (43.3%) | 2126/5319 (40.0%) | 3839/9262 (41.4%)  |
| 2016 | 2024/4486 (45.1%) | 2505/5908 (42.4%) | 4529/10394 (43.6%) |
| 2017 | 681/1452 (46.9%)  | 766/1670 (45.9%)  | 1447/ 3122 (46.3%) |

性別不明を除く

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科

研究要旨

ベーチェット病は、多様な血管を侵す血管炎の側面がある。ベーチェット病患者で皮下の血栓性静脈炎を検出した 5 症例では、血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が上昇した。ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎皮膚生検標本における NETs の高発現をすでに発表している。ベーチェット病での血管炎の病因や機序において、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体や NETs の関与が示唆される。

A. 研究目的

抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体は、抗リン脂質抗体の一つとして広く知られている。正常ラットに、ヒストン皮下注射した後、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM を静脈注射し、皮膚血管に炎症細胞浸潤を伴う血管炎の発生に成功した。一方、最新の血管炎チャペルヒル国際分類には、ベーチェット病が多様な血管を侵す血管炎の範疇で採用されている。そこでベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与を検討した。

B. 研究方法

ベーチェット病患者で皮下の血栓性静脈炎を検出した 5 症例の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体を測定した。

（倫理面への配慮）

東北医科薬科大学病院の倫理委員会から承認されている。

C. 研究結果

ベーチェット病患者では、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が、平均値  $34.8 \pm 37.4$  U/ml で、健常人より有意に

高値であり、またループスアンチコアグラント陽性の SLE 患者の平均値  $11.9 \pm 17.1$  U/ml より有意に高値であった。一方、血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG 値は正常であった。

D. 考察

ベーチェット病患者特に皮下の血栓性静脈炎を合併した症例は、ベーチェット病と血管炎との関連した状態であり、その関連に抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が関与している。

E. 結論

血管炎の発症機序に、Neutrophil Extracellular Trap (NETs) の関与が指摘されて久しい。ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎皮膚生検標本における NETs の高発現をすでに発表している。ベーチェット病での血管炎の病因や機序において、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体や NETs の関与が示唆される。

F. 研究発表

1) 国内  
口頭発表 21 件  
原著論文による発表 8 件

1. 論文発表

原著論文

1. Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Modern Rheumatology 2022 Mod Rheumatol*. 2022; 33(1): 1-11.
2. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review. *J Dermatol* 2022; 49(7): 736-740.
3. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. *J Dermatol* 2022; 49(7): 741-745.
4. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):1233-1237.
5. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Overlapping acute generalized exanthematous pustulosis drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):e446-e447.
6. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2022 Dec 13. doi: 10.1111/1346-8138.16656.
7. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T. Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy* in press.
8. Yamamoto, Toshiyuki; Yamasaki, Kenshi; Yamanaka, Keiichi; Komine, Mayumi; Kawakami, Tamihiro; Yamamoto, Osamu; Kanekura, Takuro; Higuchi, Tetsuya; Takahashi, Toshiya; Matsushima, Yoshiaki; Kikuchi, Nobuyuki. Clinical guidance of

pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol* 2022 in press.

2. 学会発表

1. 川上民裕 皮膚血管病変の捉え方 第121回 日本皮膚科学会総会 教育講演 55 ベーチェット病の診断・治療の進歩 厚労省ベーチェット病調査研究班の試み 2022年6月5日 京都
2. 川上民裕 血管炎の皮膚科基礎知識 ミニレクチャー 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形3県合同地方会学術大会 第399回例会 2022年9月23日 仙台
3. 川上民裕 皮膚からわかる血管炎 血管炎セミナー (血管炎をもっと知ろう ver.8) 腎臓血管加齢医療研究機構 2022年11月29日 Web
4. 川上民裕 皮膚血管炎の診断の進め方 第111回日本皮膚科学会茨城地方会 2023年3月5日 筑波
5. 川上民裕 皮膚血管炎病理と皮膚科医の目線 特別セミナー 第26回日本病理学会中部支部スライドセミナー 2023年3月11日 岐阜
6. 川上民裕、横山華英、池田高治 東北医科薬科大学病院におけるベーチェット病診療の実態 第78回日本皮膚科学会高知地方会 2022年4月2日-3日 高知
7. 池田高治、城田祐子、川上民裕 活動期のトシリズマブ投与でマクロファージ活性化症候群を生じた皮膚筋炎様非定型疹を呈した成人スチル病の一例 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022年4月25日-27日 横浜
8. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 COVID-19 関連を含む IgA 血管炎皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2022年8月27日 28

- 日 新潟
9. 池田高治、横山華英、川上民裕 外用薬の接触皮膚炎で増悪した眼瞼病変を呈した壊疽性膿皮症の一例 第 37 回日本乾癬学会学術大会 2022 年 9 月 9 日-10 日 鹿児島
  10. 池田高治、横山華英、川上民裕 眼瞼病変を伴う壊疽性膿皮症の一例 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形 3 県合同地方会学術大会 第 399 回例会 2022 年 9 月 23 日 仙台
  11. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎における Neutrophil Extracellular Traps の発現 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会 東京
  12. 太田伸男、山崎宗治、佐藤輝幸、高梨芳崇、北沢博、高橋秀肇、中村豊、川上民裕、大野勲 好酸球性中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis) 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会 東京
  13. 黒坂祐太、中下珠緒、長塚大毅、片山郁雄、石川典由、本島新司、川上民裕 多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会
  14. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2022 年 10 月 29 日 富山
  15. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した 第 73 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 2022 年 10 月 29 日 富山
  16. 川上民裕、董宇鵬、横山華英、池田高治 ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022 年 11 月 5 日 横浜
  17. 川上民裕、横山華英、池田高治、益田紗季子、石津明洋 壊疽性膿皮症の皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2022 年 11 月 20 日 東京
  18. 川上民裕、中出一生、田村宥人、伊藤吹夕、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 皮膚血管炎動物モデルの完成 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
  19. 益田紗季子、西端友香、外丸詩野、川上民裕、石津明洋 COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
  20. 川上民裕、横山華英、池田高治、小松俊郎 早期のメボリズムブと免疫グロブリン大量静注療法が有用で、ステロイドフリーを達成した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 2 例 日本皮膚科学会宮城地方会第 400 回例会 2022 年 12 月 10 日 仙台
  21. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットにヒストン皮下注射後、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により、皮膚血管炎の発症に成功した 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術

大会 2022年12月18日 名古屋

2) 海外

口頭発表 2件

1. Kawakami T, Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. Vasculitis + ANCA Workshop 2022 Dublin, Ireland 3 - 6 April 2022
2. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. the 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. 06-08 Julu 2022 Royal Olympic Hotel, Athens, Greece

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

「難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状」

○桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、平原理沙（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）、副島裕太郎（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）、竹内正樹（横浜市立大学 視覚器病態学）、水木信久（横浜市立大学 視覚器病態学）、田中良哉（産業医科大学医学部第1内科学講座）、土橋浩章（香川大学医学部附属病院 膠原病・リウマチ内科）、川上民裕（東北医科薬科大学 医学部 皮膚科）、大宮直木（藤田医科大学 医学部 消化器内科学I）、平岡佐規子（岡山大学病院 炎症性腸疾患センター）、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

本邦のベーチェット病（BD）患者における Patient Reported Outcome（PRO）に関しては不明なことが多い。今回難病プラットフォームに登録されたBDにおける国際的なPROであるBSASの状況を解析した。また、他のBDの疾患活動性指標やQOL指標であるBDCAFやBDQoLとの関連を比較することでBSASの臨床的意義について検証した。その結果、BSASはBDCAFと正の関連を認め、PROを用いても適切に患者の疾患活動性が評価されていることがうかがえた。一方BDQoLとBDCAF/BSAS間では乖離を認めた。

A. 研究目的

Patient Reported Outcome（PRO）は関節リウマチなどの様々なリウマチ性疾患で臨床現場で用いられているが、本邦におけるベーチェット病（BD）におけるPROについては不明な点が多い。今回難病プラットフォームに登録されたBD患者のPROであるBSASの予備調査と、その臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

2021年9月から2022年8月までに難病プラットフォームに登録されたBD患者のBehçet's Disease Current Activity Score（BDCAF）、BSAS、BDQoLを横断的に抽出した。これらの指標間での関連を検証した。

C. 研究結果

2022年8月時点で難病プラットフォームのデータベースに登録されていた254例のうち、BSASについては100例、BDQoLについては、102例の情報が抽出された。BSASを調査した患者群は平均年齢46.2歳、男性52.0%の集団でBSASスコアの平均は21.5(±17.6)であった。BDQoLを調査した患者集団は、平均年齢46.2歳、男性52.6%の集団で、BDQoLスコアの平均値は7.40(±5.88)であった。

BSASスコアとBDCAFスコアの間には正の相関が認められた( $r=0.73$ )。BDQoLスコアとBDCAFに付随するフェイススケールによる患者病状評価との間には $r^2=0.43$ と正の相関が見られた。病型による比較で

は、完全型と不全型の患者の間で、BDQoLスコアに有意な違いはなかった。

#### D. 考察

疾患レジストリ研究を通じて本邦におけるBD患者のPROの現状を予備的に解析した。期待通りBDCAFとBSASには相関を認め、PROを用いても患者の疾患活動性を把握できる可能性が考えられた。一方で相関係数は0.43と弱く、両者で乖離している部分についてはさらなる詳細な解析が必要と考えた。

興味深いことに韓国からの報告と比較して本邦のBD患者でのBSAS、BDQoLはほぼ同等という結果であった。一方、米国やトルコからの報告と比較すると数値が低かった。この国別の数値的乖離の要因は不明であるが、本邦と韓国では不全型BD患者の割合が増加していることが一因と推測される。

また、BDQoLは比較的長期的なQoLを測る指標だが、BDCAFは現状を評価する指標であることが、BDQoLとBDCAFの患者病状評価の乖離を生じた要因とも考えられた。

Limitationとして、今回の成績はあくまでも登録時の小数例の予備解析の結果であることが挙げられる。今後はさらなる症例の蓄積、そして縦断的な変数の変動を調査することで、PROの臨床現場での活用についてガイドラインに提唱できるか判断する予定である。

#### E. 結論

BDのPRO指標BSASがBDの全般的疾患活動性を反映していることが、本邦のBD患者でも検証された。

#### F. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表 2件

1. ベーチェット病レジストリ研究

桐野洋平、第121回日本皮膚科学会総会  
2022年6月5日

2. 難病レジストリ研究の進捗状況 ベーチェット病、桐野洋平、第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022年4月27日

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. 現場がエキスパートに聞きたい ベーチェット病。桐野洋平（担当:共著、範囲:自己免疫vs自己炎症、precision medicineに向けて）日本医事新報社 2023年2月（ISBN: 9784784913978）

##### 2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 1件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

##### 1. 論文発表

原著論文

1. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's disease—secondary publication. Hiroko Nagafuchi, Hirotoshi Kikuchi, Hiroyuki Ishibash, Hideaki Maeda, Hitoshi Ogino, Yohei Kirino, Tetsuji Sawada, Kazuyoshi Saito, Masataka Kuwana, Shunsei Hirohata, Yoshiaki Ishigatsubo, Masanori Niimi, Yutaka Okita, Tetsuro Miyata, Hiroshi Shigematsu, Mitsuhiro Takeno. Modern Rheumatology 2023年1月20日.

##### 2. 学会発表

口頭発表 1件

1. Difficult-to-treat intestinal Behçet's

disease. Yohei Kirino. International  
Conference on Behcet's disease 2022年  
7月8日.

G. 知的所有権の取得状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性

副島 裕太郎、桐野 洋平、加藤 英明、平原理紗、飯塚 友紀、吉見 竜介、  
中島 秀明（横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科学）

研究要旨

【目的】ベーチェット病（BD）患者における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性・安全性について検証する。【方法】当院に通院しているBD患者において、SARS-CoV-2 VC接種歴とその副反応・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹患について調べ、その有無に分けて患者背景・治療内容・BDの疾患活動性指標BDCAFなどについて比較した。またVC免疫反応目的に、SARS-CoV-2スパイクタンパク（SP）抗体およびSARS-CoV-2特異的T細胞数を測定し、患者背景で比較した。

【結果】調査したBD患者141例中124例（87.9%）でSARS-CoV-2 VCを接種していた（BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%）。COVID-19は7例（5.0%）でみられ、1例は重症肺炎で死亡した。多変量解析の結果、罹患例では有意にSARS-CoV-2 VC接種が少なかった（ $p=0.031$ ）。副反応については、観察期間内でVC接種後に重症病型を発症した症例は認めなかった。VC接種6週後のSP抗体価は多変量解析で薬剤による差はみられなかった。VC接種6ヶ月後のSARS-CoV-2特異的T細胞数は患者背景や治療内容での差はみられなかったが、SP抗体価とは有意に正の相関がみられた。

【結論】BD患者におけるSARS-CoV-2 VCのCOVID-19発症抑制効果が示唆された。

A. 研究目的

リウマチ膠原病疾患（RTD）患者では、原疾患による免疫異常や治療に関連して新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹患・重症化の増加が危惧されており、実際にそれを示唆する報告も存在する（Conway R, et al. *Arthritis & Rheumatology*, 2021）。上記のような背景も踏まえて、各国のリウマチ学会はRTD患者に対する新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）接種を推奨・提案している。しかし有効性については原疾患や治療薬によるVC免疫反応低下、安全性については原疾患の再燃など、有効性・安全性に関

する懸念もある。

ベーチェット病（BD）は全身に多彩な症状を呈するRTDのひとつである。障害臓器・重症度が幅広く、さまざまな種類の免疫抑制・調整薬を用いる（コルヒチン、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤など）。BDの発症が中東～本邦を含む東アジアで多く、欧米では少ないことも関係してか、BD患者に限定したSARS-CoV-2 VCの有効性・安全性の報告はほとんど存在しない。そのため本邦からのエビデンスが重要であると考えられる。

上記の理由から、当院のBD患者でSARS-CoV-2 VCの有効性・安全性について検証した。

## B. 研究方法

対象：横浜市立大学附属病院に通院する BD 患者のうち、SARS-CoV-2 VC 接種歴が判明しているもの。観察期間は 2022 年 3 月まで、VC 接種歴は 2 回までの患者に限定した。COVID-19 罹患歴があるものは除外した。

方法：診療録を参照して当院通院中の BD 患者の患者背景、SARS-CoV-2 VC 接種歴、および COVID-19 の罹患有無、VC 副反応などの情報を収集・解析した。また免疫学的解析として、液性免疫については、AIA®-CL (東ソー株式会社) を用いて、VC 1 回目接種 6 週間後・6 ヶ月後の血清で 2 種類の抗 SARS-CoV-2 抗体価 (スパイク蛋白抗体およびヌクレオカプシド蛋白抗体) を測定した。細胞性免疫については、T-SPOT® Discovery (Oxford Immunotec 社) を用いて、VC 1 回目接種 6 ヶ月後の全血から末梢血単核球を分離し、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数を測定した。

## C. 研究結果

調査した BD 患者 141 例中 124 例 (87.9%) で SARS-CoV-2 VC を接種していた (BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%)。COVID-19 は 7 例 (5.0%) でみられ、1 例は重症肺炎で死亡した。多変量解析の結果、罹患例では有意に SARS-CoV-2 VC 接種が少なかった ( $p=0.031$ )。副反応については、観察期間内で VC 接種後に重症病型を発症した症例は認めなかった。VC 接種 6 週後の SP 抗体価は多変量解析で薬剤による差はみられなかった。VC 接種 6 ヶ月後の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数は患者背景や治療内容での差はみられなかったが、SP 抗体価とは有意に正の相関がみられた ( $r=0.05$ ,  $p=0.03$ )。

## D. 考察

2022 年 3 月の本邦の全人口における罹患率 (0.46%) と比較すると、本研究で BD 患者の

罹患率 (5.0%) はやや多い。本研究では多変量解析の結果 COVID-19 罹患群では TNF 阻害薬投与が多い傾向だったが、むしろ保護的に働くという既報も存在する (Freites Nuñez DD, et al. Ann Rheum Dis, 2020)。重症化と関連する因子の解析については本研究では症例数が少なく困難であり、今後の BD 全国レジストリ研究のデータでおこなう予定である。

また COVID-19 罹患群で有意に VC 未接種者が多かったことから、SARS-CoV-2 VC の BD 患者における COVID-19 発症抑制効果を示唆された。

本研究では 8 例 (7.5%) で VC 接種後に BD 症状が出現した。VC 接種前の BDCAF (疾患活動性指標) が高い症例で多い傾向があり VC 接種の影響なのか BD の natural course をみているかの判断は難しい。VC 接種後に重症病型を発症した症例は本研究ではみられなかった。

## E. 結論

BD 患者における SARS-CoV-2 VC の COVID-19 発症抑制効果が示唆された。

## 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 | 0 件 |

### 1. 論文発表

原著論文 なし  
著書・総説 なし

### 2. 学会発表

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 平原理紗, 飯塚有紀, 峯岸薫, 吉見竜介, 中島秀明: ベーチェット病患者の real-world における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性 (ワークショップ). 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2022, 4.

### 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 なし  
原著論文  
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

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

“ベーチェット病でみられた脳脊髄液減少症の視野変化”

蕪城俊克（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、西村花音（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、小橋川 剛（自治医大さいたま医療センターリウマチ膠原病科）、高橋 浩一（国際医療福祉大学山王病院 脳神経外科）、梯 彰弘（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）

研究要旨

原因不明の視野・視力障害を繰り返し神経ベーチェット病を疑ったが、最終的に脳脊髄液減少症と診断した1症例の視野変化について報告する。症例は25歳女性。前医で両眼虹彩炎、視神経乳頭の発赤腫脹、蛍光眼底造影でシダ状リークを認めた。HLA-B51陽性であり、4主症状と1副症状（関節炎）からベーチェット病完全型と診断した。3週間後右眼矯正視力(0.5)と視力低下し、耳側半盲が出現したが、視野欠損は3日後に消失した。当院初診時矯正視力両眼(1.2)、ぶどう膜炎はインフリキシマブ治療で沈静化していた。しかし初診9ヶ月目に両眼眼痛、右眼の鼻側半盲が出現。両眼矯正視力(0.15)に低下。限界フリッカー値は正常から軽度低下。頭部造影MRIは異常なく、視力低下の原因は不明であった。視野狭窄はその後両眼性の求心性視野狭窄となり、徐々に狭窄は悪化、視力・視野障害はその後1年間持続した。神経ベーチェット病は髄液中IL6低値から否定的であった。別病院で脳脊髄液減少症が疑われ、硬膜外生理食塩水注入療法を施行したところ、両眼矯正視力(0.5)に改善し、脳脊髄液減少症と診断された。その後、硬膜外自己血注入療法を2回施行され、両眼矯正視力(1.2)、視野も正常化した。本症例での脳脊髄液減少症とベーチェット病の関連性は不明だが、脳脊髄液減少症は多彩な視野障害を起こし、神経ベーチェット病との鑑別が必要となりうる。

A. 研究目的

ベーチェット病は口腔内アフタ、ぶどう膜炎、外陰部潰瘍、皮膚症状を主症状とする原因不明の難治性全身性炎症性疾患である。ベーチェット病患者では男性の約47%、女性の28%にぶどう膜炎がみられる<sup>1)</sup>。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎は急性増悪（眼炎症発作）と寛解を繰り返すことが特徴で、適切な治療を行わないと徐々に黄斑変性や視神経萎縮となり、不可逆的な視機能障害に至る可能性がある。しかし近年はTNF阻害薬などの免疫療法の進歩に伴い、以前のような重

症のぶどう膜炎症例は減少傾向にある<sup>2)</sup>。一方、神経ベーチェット病はベーチェット病の約10-21%に合併し<sup>3)</sup>、臨床的に急性型と慢性進行型に分類される<sup>1)</sup>。神経ベーチェット病の眼症状は比較的稀であるが、神経ベーチェット病217例中29例(13%)にみられ、そのうち23例(79%)に視野障害がみられたと報告されている<sup>4)</sup>。

今回、はベーチェット病ぶどう膜炎の経過中に原因不明の視野・視力障害を繰り返し、神経ベーチェット病との鑑別に苦慮した一例を経験した。その視野変化と治療経過について報告する。

## B. 研究方法

該当症例について、診療録より患者の臨床経過、治療内容について後ろ向きに調査した。視野検査についてはハンフリー視野検査、Goldmann 視野検査を適宜使用した。

なお本研究に関しては、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会において学会発表・論文発表に関する承認を得た上で、患者から書面による同意を得ている。

## C. 研究結果

### 症例

患者: 25 歳, 女性.

主訴: 両眼の充血.

現病歴: X 年 4 月に右眼充血で近医受診。両眼に前房内炎症と視神経乳頭の発赤、右眼に fibrin 析出を認め、両眼ぶどう膜炎と診断され、0.1%ベタメタゾン点眼で軽快した。

しかし2ヵ月後に両眼虹彩炎が再発したため、東京大学附属病院眼科を受診。初診時矯正視力両眼 1.2。前房内セル 1+、微塵様角膜後面沈着物、隅角結節を認めた。眼底は両眼視神経乳頭の発赤腫脹と雪玉状混濁を認めた。蛍光眼底造影ではシダ状リークと視神経乳頭過蛍光を認めた。

HLA 検査で HLA-B51 陽性であり、全身所見で4つの主症状(口腔内アフタ、ぶどう膜炎、陰部潰瘍、皮膚病変)と1つの副症状(関節炎)を認めたため、ベーチェット病完全型と診断した。

東京大学医学部附属病院での初診から3週間後に右眼の視力低下、視野障害を自覚。右眼矯正視力 0.5, 右眼は外側半分の視野が欠損した状態であった(図 1)。頭部造影 MRI 検査では異常は認めなかった。3 日後には右眼の半盲は自然消失したが、右眼の視力低下は持続し、矯正視力 0.5 が持続した。4ヶ月後に TNF 阻害薬であるインフリキシマブが内科で導入され、以降ぶど

う膜炎は再発しなくなった。その後、自治医科大学附属さいたま医療センターに紹介となった。

当科初診時の矯正視力は両眼 1.2。両眼前房内炎症所見はなく、両眼視神経乳頭の発赤のみがみられた。既往歴として、入浴後の頭痛、僧帽弁閉鎖不全症、小児喘息、突発性難聴があった。家族歴には特記すべき事項はなかった。

当科受診から約 9 か月後、今度は左眼眼痛とともに矯正視力が 0.15 に低下。3週間後には右眼にも眼痛が出現して視力低下し、両眼矯正視力 0.1 から 0.15 まで低下した状態がその後 1 年間持続した。中心フリッカー値は両眼とも正常から軽度低下(25~35Hz)の状態が続いた。頭部造影 MRI では視神経の造影効果は認めず、視神経炎は否定的であり、視力低下の原因は不明であった。

その後の Goldmann 視野検査の経過を図 2 に示す。最初は左眼の鼻側の半盲だったのだが、その後両眼性に全体的な視野狭窄、感度低下が徐々に進行した。内科で PSL20mg に増量したが、効果はなかった。また神経ベーチェット病を疑い、髄液検査を行ったが髄液中 Interleukin-6 の上昇は認めなかった。

視力低下の原因が分からないまま経過観察が約 1 年間持続したが、その間視力低下および視野狭窄に変化がみられなかった。両眼視力低下してから 12 ヶ月後、20XX+3 年 6 月に患者さん自身がインターネットで調べて自分は脳脊髄液減少症ではないかと考え、山王病院脳神経外科を受診された。診断目的で硬膜外生理食塩水注入療法(以下、生食パッチ)を施行したところ、2 日後には両眼矯正視力が 0.5 に改善がみられたため、脳脊髄液減少症と診断された。その後より有効性の高い、硬膜外自己血注入療法(以下、ブラッドパッチ)1 回目を施行された。ブラッドパッチ後、速やかな視力と視野の回復がみられ、両眼矯正視力は 1.2 まで回復した。しかし、その後徐々に視力低下し、4ヶ月後には両眼 0.04 にまで視力低

下した。そこでX+4年3月に2回目のブラッドパッチを施行。矯正視力は1.2まで回復した。2回目のブラッドパッチ後にも、1回目と同様、すみやかに視野が正常化した(図3)。その後経過観察を続けている。

#### D 考察

脳脊髄液減少症とは、脳脊髄液が減少状態になるために脳が下垂して、特に起立時に神経や血管が牽引され頭痛をはじめとする様々な症状が出現する疾患である<sup>5,6)</sup>。症状として頭痛、全身倦怠、視力・視野障害、聴力障害、自律神経障害、精神神経症状、歩行障害などがある<sup>7)</sup>。臥位によって急速に緩和される起立性頭痛を呈する患者の鑑別として、脳脊髄液減少症を鑑別に挙げる必要がある。<sup>8)</sup>原因としては、特発性、腰椎穿刺後や脳室-腹腔シャント後などの医原性、交通事故、転倒、しりもちなどの外傷性がある<sup>5)</sup>。

画像所見(脊髄MRI/MRミエログラフィーやCTミエログラフィーなど<sup>9)</sup>)、硬膜外生理食塩水注入試験・安静臥床・輸液治療での自覚症状の改善の有無、他鑑別疾患の除外を確認した上で診断される<sup>7)</sup>。つまり、画像所見だけではなく臨床所見・治療効果から総合的に判断される疾患である。

脳脊髄液減少症と診断された28例の眼症状について検討した報告では、自覚症状は眼痛(71.4%)、ピントが合わない(60.7%)、複視などが多く、矯正視力の低下を確認した症例は28例中8例であった。また視野欠損を確認した症例は、20症例中6例であり、そのうち3例は求心性視野狭窄、3例は視神経低形成や緑内障による視野狭窄であった<sup>9)</sup>。

眼科的な自覚症状の出現時期は、外傷などの発症機序から一か月未満が約3割であり、1年以内に発症する症例が多いが、数年してからの発症症例もあるとされている<sup>9)</sup>。

治療としては安静臥床、輸液点滴治療、硬膜

外生理食塩水注入療法、硬膜外自己血注入療法、フィブリン硬膜外注入などがある。硬膜外圧を上昇させることで髄液圧と硬膜外圧の格差を減少させ、髄液の自然吸収量を低下させることで、髄液の減少に伴う症状を改善させることを期待する<sup>9)</sup>。眼症状の多くは硬膜外自己血療法などにより改善する、との報告もある<sup>8)</sup>。

本症例では1回目には右眼の半盲、2回目には左眼の半盲がみられ、それは徐々に両眼性視野狭窄となって約1年持続した。生食パッチをやったところ視野が回復したが、再び両眼性視野狭窄となったため、ブラッドパッチを2回行って、そのたびに視野は回復している。脳脊髄液減少症の視野狭窄は両眼性求心性視野狭窄の頻度が高い<sup>9,10)</sup>とされているが、本症例のように片眼性や半盲の形をとることもあるので注意が必要である。

#### E. 結論

今回、ベーチェット病ぶどう膜炎に脳脊髄液減少症による視覚障害を繰り返した症例を経験した。本症例がベーチェット病を契機に発症したかは不明であるが、神経ベーチェット病との鑑別として脳脊髄液減少症の可能性も考える必要があると考えられた。

#### 引用文献

- 1) 日本ベーチェット病学会. ベーチェット病診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京, 2020, pp1-187.
- 2) Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, et al. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269.
- 3) Ishido T, Horita N, Takeuchi M, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results

from Japanese nationwide registration. Rheumatology (Oxford). 56(11):1918-1927, 2017.

4) Alghamdi A, Bodaghi B, Comarmond C, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease. Br J Ophthalmol. 103(1):83-87, 2019.

5)篠永正道:低髄液圧症候群/脳脊髄液減少症. 神経眼科 22: 56-60, 2005

6)高橋浩一ら:髄液循環かあらみた髄液減少症. 脊椎脊髄ジャーナル 28: 743-749, 2015

7)脳脊髄液減少症ガイドライン作成委員会:脳脊髄液減少症ガイドライン2007. メディカルビュー社, 2007, pp15-18

8) Pattichis AA, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. J Clin Neurosci. 2016 Dec;34:39-43.

9) 山上明子ら:脳脊髄液減少症症例の眼症状の検討. 神経眼科 38: 162-171, 2021

10) Pilo-de-la-Fuente B, Gonzales Martin-Moro J, et al: Concentric visual field defect related to spontaneous intracranial hypotension. Int Ophthalmol 33: 583-587, 2013

#### F. 研究発表

1) 国内  
口頭発表 8 件  
原著論文による発表 2 件  
それ以外 (レビュー等) の発表 5 件

#### 1. 論文発表

##### 原著論文

1. 蕪城 俊克. 第 123 回日本眼科学会総会評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.

2. 関 沙織, 田中 理恵, 蕪城俊克, 小前 恵子, 中原 久恵, 伊沢 英知, 白濱 新多朗, 曾我 拓嗣, 高本 光子, 相原 一. 炎症性腸疾患に伴う眼炎症をきたした 12 例の検討. 臨床眼科 74(5):589-594, 2020.

#### 著書・総説

1. 後藤 浩、石原麻美、岩田大樹、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、蕪城 俊克、鴨居功樹、河越龍方、川島秀俊、北市伸義、慶野 博、毛塚剛司、酒井勉、澁谷悦子、園田康平、高瀬 博、竹内正樹、竹内 大、南場研一、山根敬浩. 眼病変 CQ. 診断・治療のクリニカルクエスチョン (CQ) と推奨文、推奨度、解説. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020

2. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020

3. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020

4. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.

5. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシア ン 67(11-12): 1141-1145, 2020.

#### 1. 学会発表

1. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩ー全身治療の進歩ー. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)

2. 蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17

3. 竹内大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第 74 回日本

臨床眼科学会. 2020

4. ベーチェッ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.
5. 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
6. 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
7. 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
8. 竹内大, 南場研一, **蕪城俊克**, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022

2) 海外

口頭発表 2 件  
原著論文による発表 9 件  
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

1.論文発表  
原著論文

1. Shirahama S, **Kaburaki T**, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(8):1166-1170.
2. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Mar 12:1-7.
3. Fukunaga H, **Kaburaki T**, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. Sci Rep. 2020 ;10(1):2783.
4. **Kaburaki T**, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. Jpn J Ophthalmol. 2020;64(2):150-159.
5. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S,

- Kuwata S, Nishi A, **Kaburaki T**, Tanaka R, Takeuchi F. Contribution of HLA-B\*51:01 and -A\*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-255.
6. Shirahama S, **Kaburaki T**, Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):639-645.
  7. Nakahara H, **Kaburaki T**, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269. doi: 10.1080/09273948.2018.1559928.
  8. Zhou HP, Tanaka R, **Kaburaki T**. Multidisciplinary Diagnostic Approach in Intraocular Lymphoma Featuring Pseudohypopyon: Case Series and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Sep 23:1-6. doi: 10.1080/09273948.2020.1815796. Online ahead of print.
  9. Namba K., Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S., Takeuchi M., Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., **Kaburaki T.**: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
- 著書・総説  
なし
2. 学会発表
1. Terada Y, **Kaburaki T**, Takase H, Nakano S, Goto H, Inoue Y, Maruyama K, Miyata K, Namba K, Sonoda KH, Kaneko Y, Numaga J, Mochizuki M. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. ARVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
  2. Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Ishihara M, Iwata D, Kamoi K, Keino H, Kezuka T, Sakai T, Ohguro N, Okada AA, Kawashima H, Sonoda K, Takase H, Kitaichi N, Namba K, **Kaburaki T**, Takeuchi M, Ohno S, Goto H, Mizuki N. Development of Japanese Guidelines for the Treatment of Ocular Behçet's Disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease; Jul, 2022; Athens.
- 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 : 東京大学医学部附属病院での初診から 3 週間後の右眼視野狭窄

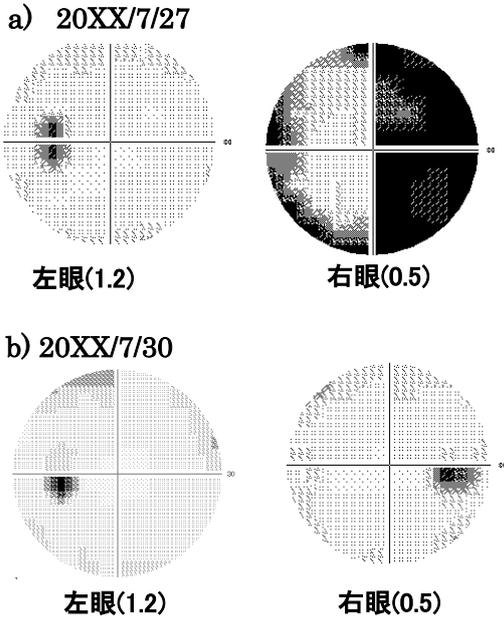
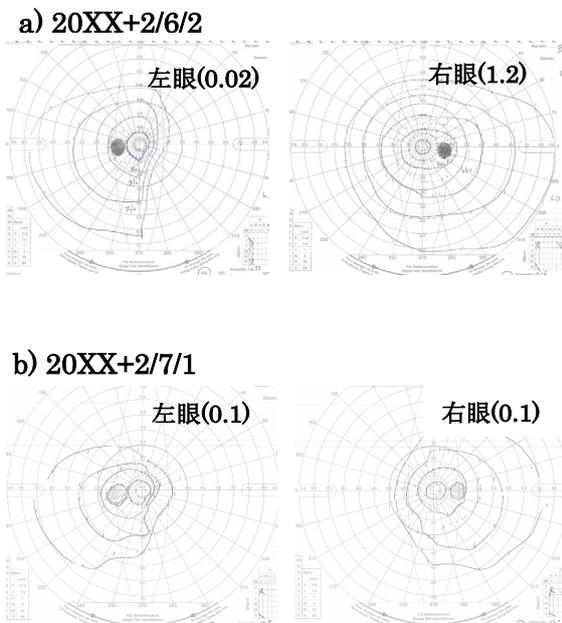
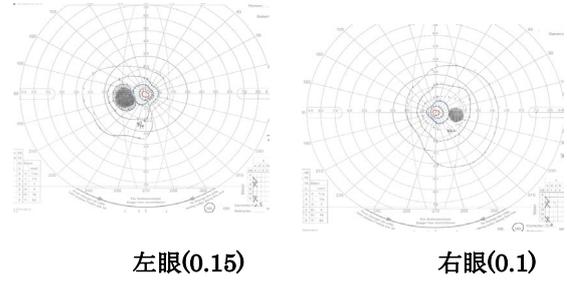


図 2 : Goldmann 視野検査の経過



c) 20XX+3/3/10



d) 20XX+3/9/8

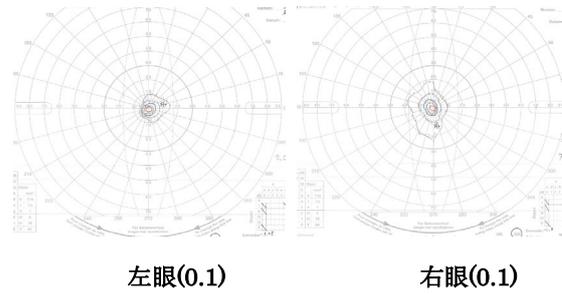
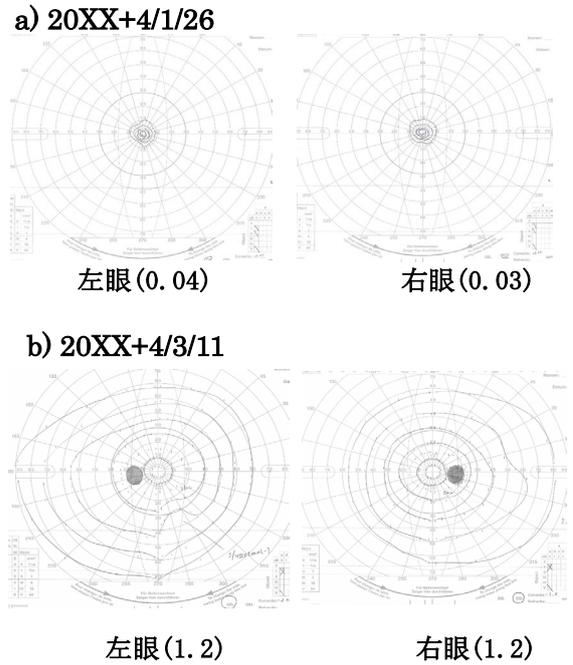


図 3 : 2 回目のブラッドパッチ (20XX+4/3/7) 前後の視野



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

“当施設におけるベーチェット病の  
関節病変の臨床的特徴の検討”

“研究分担者 土橋 浩章” “所属 香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学”

研究要旨

ベーチェット病（BD）患者の関節炎は指定難病の重症度項目に含まれているが、関節炎が疾患活動性にどのように関連するか明らかにされていない。当施設での BD 患者について後ろ向きに調査し、患者背景、臨床症状、BD の疾患活動性指標、関節病変の活動性指標について検討した。全経過中に関節炎を有する割合は約 8 割で治療を行うも約半数で関節炎が残存し口腔潰瘍に次いで多く認められた。また関節病変は寡関節炎が多く、関節リウマチで用いる疾患活動性指標では低疾患活動性から中疾患活動性を呈する症例が多かった。関節炎が残存する症例では皮膚粘膜ドメインも併存し BDCAF が高いことが判明した。今回の結果から、関節炎が残存する症例は BD の活動性も高く、日常生活に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）に生じる関節炎は比較的頻度が高い症状であり、副症状として位置付けられている。関節炎は QOL に関わる重要な症状の一つと考えられているがその実情については十分に明らかにされていない。当施設での BD を対象に関節炎を中心とした臨床症状が疾患活動性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 2022 年 10 月までに当施設にて BD 病と診断され通院治療中の患者を抽出し、臨床的特徴、治療法について検討した。また抽出された患者の中で 2022 年 1 月から 10 月の間に受診された際の BD の活動性指標と関節所見を抽出し、質問票を用いて関節症状に及ぼす影響を後ろ向きに調査した。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

対象は 64 名(男性 20 名、女性 44 名)。平均年齢は 48.1 歳、平均罹患期間は 13.0 年であった。既往病変は口腔内潰瘍 64 例(100%)、陰部潰瘍 51 例(79.4%)、皮膚病変が 36 例(57%)、眼病変 17 例(27%)、関節痛 54 例(86%)、関節炎 49 例(78%)であった。

現在の活動性病変については口腔内潰瘍 38 例(59%)、陰部潰瘍 11 例(17%)、皮膚病変が 12 例(19%)、関節炎 28 例(44%)であった。関節炎の活動性について関節炎を有する 28 例中の平均値は関節圧痛数 1 関節、関節腫脹数 1 関節、DAS28-CRP は 2.7、DAS28-ESR は 3.3 であった。関節炎の有無と疾患活動性の関連については関節炎を有する症例は関節炎を有しない症例と比較して口腔潰瘍を有する割合が有意に多く、BDCAF も有意に

高値であった。また皮膚病変（結節性紅斑、毛包炎様皮疹）も関節炎がある症例の方が有意に多かった。

#### D 考察

BDの関節炎は寡関節炎が主体とされており、当院の検討でも関節炎の活動性は比較的高くなかった。

ベーチェット病の表現型にする臨床クラスター解析では皮膚粘膜病変と関節炎は同じクラスター解析に分類されていることが報告されている。今回の研究でも関節炎が残存する症例は活動性の皮膚粘膜病変を有する症例が多く、両者の関連性が示された。BDの関節炎と皮膚粘膜病変の活動性が高いことからBDの総合疾患活動性も高くなり、関節炎の有無が重症化に関わることが示された。

#### E. 結論

関節炎の活動性が残存する症例はBDの活動性が高く、日常生活に影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1) 国内

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

##### 1. 論文発表

原著論文

##### 1. .

著書・総説

1. 脇谷理沙,土橋浩章.アプレミラスト.現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病. 岳野光洋. 日本医事新報社,2023,P83-88

##### 2. 学会発表

1. 牛尾友亮,脇谷理沙,上枝季代,亀田智広,中島崇作,島田裕美,加藤幹也,宮城太一,杉原幸一,水崎旬音,三野利奈,中條加奈子,土橋浩章,ベーチェット病に対するアプレミラストの効果と血清サイトカインに及ぼす変化,第66回日本リウマチ学会総会・学

術集会,2022年4月,国内,口頭.

2. 中條加奈子,島田裕美,脇谷理沙,中島崇作,加藤幹也,宮城太一,牛尾友亮,杉原幸一,三野利奈,水崎旬音,亀田智広,土橋浩章,施設におけるベーチェット病合併妊娠 11 例の臨床経過および妊娠転帰,第66回日本リウマチ学会総会・学術集会,2022年4月,国内,ポスター.

##### 2) 海外

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

##### 1.論文発表

原著論文

1. Risa Wakiya, Yusuke Ushio, Kiyo Ueeda, Tomohiro Kameda, Hiromi Shimada, Shusaku Nakashima, Mikiya Kato, Taichi Miyagi, Koichi Sugihara, Mao Mizusaki, Rina Mino, Norimitsu Kadowaki, Hiroaki Dobashi. Efficacy and safety of apremilast and its impact on serum cytokine levels in patients with Behçet's disease. *Dermatol Ther.*2022.35(8):e15616.10.1111/dth.15616

2. Mitsuhiro Takeno, Hiroaki Dobashi, Yoshiya Tanaka, Hajime Kono, Shouji Sugii, Mitsumasa Kishimoto, Sue Cheng, Shannon McCue, Maria Paris, Mindy Chen, Yoshiaki Ishigatsubo. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol.* 2022.32(2):413-421.10.1093/mr/roab008.

著書・総説

1.

2. 学会発表

1. R. Wakiya, Y. Ushio, K. Ueeda, H. Shimada, S. Nakashima, M. Kato, T. Miyagi, K. Sugihara, M. Mizusaki, R. Mino, T. Kameda, H. Dobashi. THE EFFICACY AND CYTOKINE PROFILES DURING TREATMENT WITH APREMILAST IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE, EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2022, 2022年6月, 国外, ポスター.
2. Yusuke Ushio, Risa Wakiya, Kiyo Ueeda, Tomohiro Kameda, Shusaku nakashima, Hiromi Shimada, Mikiya Kato, Taichi Miyagi, Rina Mino, Kanako Chujo and Hiroaki Dobashi, Long Term Clinical Effects of Apremilast on Behcet's Disease and Changes in Serum Cytokines, 2022 ACR/ARHP ANNUAL MEETING, 2022年11月, 国外, ポスター.

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

ベーチェット病全国レジストリの構築と今後の課題

竹内 正樹、桐野 洋平、水木 信久  
横浜市立大学ベーチェット病診療研究センター

研究要旨

【目的】2021年に登録開始となったベーチェット病全国レジストリ研究の登録状況、および、今後の課題について報告する。

【方法】難病プラットフォームの登録データをもとにベーチェット病全国レジストリの現状について検討する。

【結果】2021年4月に京都大学医の倫理委員会で承認を得て、2021年8月より登録が開始された。2022年9月現在で、参加施設は86、研究者は217名となった。難病プラットフォームへの登録患者数は登録患者数は370となった。登録者の各病変の有病率は、口腔内潰瘍97.8%、眼病変41.8%、皮膚病変91.8%、陰部潰瘍64.7%、関節症状75.4%、精巣上体炎7.7%、腸管病変23.0%、血管病変6.4%、神経病変8.8%であった。

【結論】ベーチェット病全国レジストリが登録開始され、全国の研究機関の協力のもと徐々に症例数が増加している。複数の診療科が携わる本疾患では、登録した診療科によって未入力データが多い項目も確認された。調査項目が多岐に渡っており、必要に応じて調査票や項目の見直しを検討する。参加施設のうち実際に登録を行った施設はまだ十分でなく、初回登録の促進を目指し、スターターキットを作成し全参加施設に配布する。今後、全国レジストリを活用したベーチェット病研究の遂行を目指す。

A. 研究目的

稀少疾患であるベーチェット病では、エビデンスレベルの高いデザインによる研究報告が極めて少ない。2020年のガイドライン策定の際もクリニカルクエスチョン（CQ）に対して十分なエビデンスレベルもとにした回答がなされたものは少ない。

また、ベーチェット病の多様な症状は人種によっても特徴がみられており、他人種での研究結果が日本人に同様に当てはまるかについては議論の余地がある。

これらの背景の中、稀少疾患の全国レジスト

リの必要性が高まり、ベーチェット病研究班においてもベーチェット病全国レジストリの構築を目指すこととなった。

B. 研究方法

横浜市立大学附属病院ベーチェット病診療研究センターを事務局とし、全国86の施設および診療科ベースでのべ112診療科が参画することとなった。

レジストリは、難病プラットフォームをプラットフォームとしており、他の特定疾患のレジストリとの将来的な共同研究を可能とするもの

であり、高いセキュリティも保たれる。調査項目については病変ごとに分科会を設置して、調査項目を検討した。調査票を EPS 社に依頼して EDC に落とし込んだ。診療情報とともに、DNA および血清検体を採取することで診療情報とリンクしたゲノムや血清マーカーなどの研究を可能とした。

### C. 研究結果

京都大学医の倫理委員会で 2021 年 4 月に承認を得て、2021 年 8 月より登録が開始された。2023 年 3 月の時点で登録患者数は 370 例となった。登録者の各病変の有病率は、口腔内潰瘍 97.8%、眼病変 41.8%、皮膚病変 91.8%、陰部潰瘍 64.7%、関節症状 75.4%、精巣上体炎 7.7%、腸管病変 23.0%、血管病変 6.4%、神経病変 8.8%であった。患者登録を促進するために、ベーチェット病研究班班会議やベーチェット病学会で進捗情報を班員、会員と共有した。また、患者相談会などを通して患者側にも研究のコンセプトとともに参加のお願いをした。また、必要に応じてキックオフミーティングや実務者会議などを催した。その他、調査票の簡易な登録を目指して、改訂を重ねたり、登録時に必要な調査票や検体採取のチューブなどをセットにして各施設に配布した。

### D 考察

ベーチェット病研究班では、今後の日本のベーチェット病研究の基盤となりうるベーチェット病全国レジストリを構築した。登録症例の症状別の有病率を 2014 年の臨床個人調査票を比較すると、ほぼ同程度になっており、患者の偏りなく登録が行えると推定された。

全国の施設、診療科が参画することで全国規模のレジストリとなった。本研究は 2020 年度からの AMED 研究に採択されたが、研究

開始時から世界的な COVID-19 の影響を受けることとなり、当初の予定より登録者数が下回っている。

しかし、前述の通り患者登録を促すことで、順調に登録患者数は増加している。今後も患者登録者数の増加を目指すとともに、データを活用した研究を進めていく。

### E. 結論

ベーチェット病研究班では、ベーチェット病研究班では、今後の日本のベーチェット病研究の基盤となりうるベーチェット病全国レジストリを構築した。

### F. 研究発表

|                |     |
|----------------|-----|
| 1) 国内          |     |
| 口頭発表           | 8 件 |
| 原著論文による発表      | 0 件 |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 4 件 |

#### 1. 論文発表 著書・総説

1. 竹内正樹：膠原病を合併する眼病変。 *膠原*, 2022.
2. 竹内正樹：眼疾患のガイドラインと診療指針解説とアップデート ベーチェット病診療ガイドライン 2020. *眼科*;64(13), 2022.
3. 竹内正樹, 水木信久：ベーチェット病診療ガイドラインの要点. *日本の眼科*;93(10):1434-1435, 2022.
4. 竹内正樹, 水木信久：ぶどう膜炎のゲノム解析による病態解明. *臨床眼科*;76(13):1652-1657, 2022.

#### 2. 学会発表

1. 竹内正樹. ぶどう膜炎の病態と治療. 横浜市眼科医会新年会, 横浜, 2022, 1.
2. 竹内正樹. ベーチェット病眼病変のマネジメント. 神奈川県ベーチェット病研究会, 横浜, 2022, 5

3. 竹内正樹. ベーチェット病眼病変の診療. 診療連携で診るベーチェット病, Web 開催, 2022, 6
  4. 竹内正樹. ベーチェット病 ～病気の理解と最新の治療について～. 横浜市磯子区難病講演会, Web 開催, , 2022, 8
  5. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによるぶどう膜炎の病態解明. Physician Scientist's Meeting, 東京, 2022, 8
  6. 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドラインの策定. 日本臨床眼科学会, 東京, 2022, 10
  7. 竹内正樹. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における生物学的製剤について. 第5回日本ベーチェット病学会, 横浜, 2022, 11
  8. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによるぶどう膜炎の病態解明. 愛媛大学眼科教室セミナー, 松山, 2022, 11
- 2) 海外
- |                  |     |
|------------------|-----|
| 口頭発表             | 3 件 |
| 原著論文による発表        | 6 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. Iizuka Y., Takase-Minegishi K., Hirahara L., Kirino Y., Soejima Y., Namkoong H. O., 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 Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*;32(6):1153-1162, 2022.
  2. 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.**: Behcet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*;61(3):1133-1140, 2022.
  3. **Namba K.**, Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S., **Takeuchi M.**, Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., Kaburaki T.: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
  4. Su G., Zhong Z., Zhou Q., Du L., Ye Z., Li F., Zhuang W., Wang C., Liang L., Ji Y., Cao Q., Wang Q., Chang R., Tan H., Yi S., Li Y., Feng X., Liao W., Zhang W., Shu J., Tan S., Xu J., Pan S., Li H., Shi J., Chen Z., Zhu Y., Ye X., Tan X., Zhang J., Liu Z., Huang F., Yuan G., Pang T., Liu Y., Ding J., Gao Y., Zhang M., Chi W., Liu X., Wang Y., Chen L., Meguro A., **Takeuchi M.**, **Mizuki N.**, Ohno S., Zuo X., Kijlstra A., Yang P.: Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*;74(4):671-681, 2022.
  5. Takeuchi M., Usui Y., Namba K., Keino H., **Takeuchi M.**, Takase H., Kamoi K., Hase K., Ito T., Nakai K., Maruyama K., Kobayashi E., Mashimo H., Sato T., Ohguro N., Hori J., Okada A. A., Sonoda K. H., **Mizuki N.**, Goto H.: Ten-year

follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behcet disease patients: A multicenter retrospective study. *Front Med (Lausanne)*;10:1095423, 2023.

2. 学会発表

1. **Takeuchi M**, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Ishihara M, Iwata D, Kamoi K, Keino H, Kezuka T, Sakai T, Ohguro N, Okada AA, Kawashima H, Sonoda K, Takase H, Kitaichi N, Namba K, Kaburaki T, Takeuchi M, Ohno S, Goto H, **Mizuki N**. Development of Japanese Guidelines for the Treatment of Ocular Behçet's Disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease; Jul, 2022; Athens.
2. **Takeuchi M**. Behçets Disease: Genetics and susceptibility to infections. The International Ocular Inflammation Society Annual Meeting, (ハイブリッド開催) Utrecht., 2022, 8
3. **Takeuchi M**. Immunogenetics in the Diagnosis of Uveitis. Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress, Taipei, 2022, 11

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

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

研究成果の刊行に関する一覧表（令和4年度）

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  | 免疫病・アレルギー性疾患・膠原病            | 岡庭豊        | year note 2023               | メディックメディア  | 東京  | 2022 | 43-59, 87-90 |
| 岳野光洋  | ベーチェット病                     | 岡庭豊        | イヤーノート Topics 2022-2023      | メディックメディア  | 東京  | 2022 | 24-25        |
| 岳野光洋  | ベーチェット病.                    | 矢崎義雄、小室一成  | 内科学                          | 朝倉書店       | 東京  | 2022 | 410-414      |
| 岳野光洋  | ベーチェット病                     | 常深祐一郎、鶴田大輔 | WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023 | メディカルレビュー社 | 東京  | 2022 | 54-55        |
| 中村晃一郎 | Behçet病                     | 神人正寿、常深祐一郎 | 皮膚科診療 秘伝の書                   | 南江堂        | 東京  | 2022 | 56-59        |
| 後藤浩   | ぶどう膜炎                       |            | 小児疾患診療のための病態生理学 改訂第6版        | 東京医学社      | 東京  | 2022 | 1043-1046    |
| 蕪城俊克  | 硝子体の検体検査                    | 根木 昭       | 眼科検査ガイド 第3版.                 | 文光堂        | 東京  | 2022 | 737-738      |
| 岳野光洋  | 1 章ベーチェット病の臨床<br>1. はじめに    | 岳野光洋       | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病        | 日本医事新報社    | 東京  | 2023 | 1-2          |
| 黒澤美智子 | 2. 日本における近年の疫学動向            | 岳野光洋       | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病        | 日本医事新報社    | 東京  | 2023 | 3-9          |
| 中村晃一郎 | 各論<br>1. 粘膜病変（口腔内アフタ、外陰部潰瘍） | 岳野光洋       | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病        | 日本医事新報社    | 東京  | 2023 | 10-15        |
| 川上 民裕 | 2. 皮膚病変                     | 岳野光洋       | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病        | 日本医事新報社    | 東京  | 2023 | 16-22        |
| 蕪城俊克  | 3. 眼症状                      | 岳野光洋       | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病        | 日本医事新報社    | 東京  | 2023 | 23-30        |

|              |  |      |                           |              |    |      |       |
|--------------|--|------|---------------------------|--------------|----|------|-------|
| 東野俊洋         | 4. 関節炎                                   | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 31-35 |
| 菊地弘敏         | 5. 精巣上体炎                                 | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 36-39 |
| 長沼誠、福井<br>寿朗 | 6. 腸管病変                                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報   | 東京 | 2023 | 40-47 |
| 岳野光洋         | 7. 血管病変                                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 48-53 |
| 廣畑俊成         | 8. 神経病変                                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 54-61 |
| 南場 研一        | 2章ベーチェット病<br>治療薬を使いこな<br>すには<br>1. コルヒチン | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 62-65 |
| 長堀正和         | 2. アザチオプリン                               | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 66-69 |
| 後藤浩          | 3. シクロスポリン                               | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新聞社  | 東京 | 2023 | 70-74 |
| 田中良哉         | 4. TNF阻害薬                                | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新聞社  | 東京 | 2023 | 75-82 |
| 脇谷理沙<br>土橋浩章 | 5. アプレミラスト                               | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社. | 東京 | 2023 | 83-88 |
| 竹内正樹         | 3章エキスパートに<br>聞きたい<br>Nature vs Nurture?  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新聞社  | 東京 | 2023 | 89-94 |
| 桐野洋平         | 自己免疫 vs 自己<br>炎症                         | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新報社  | 東京 | 2023 | 95-96 |
| 岸本暢將         | HLA-B51の診断的意<br>義 (ASとの比較か<br>ら)         | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたい<br>ベーチェット病 | 日本医事<br>新聞社  | 東京 | 2023 | 97-99 |

|       |                                |      |                       |         |    |      |         |
|-------|--------------------------------|------|-----------------------|---------|----|------|---------|
| 堀田信之  | 臨床症状における人種差                    | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 100-104 |
| 竹内大   | TNF阻害薬の中止は可能か                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 105-106 |
| 水木信久  | 眼科手術の変遷                        | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 107-112 |
| 井上詠   | 腸管型におけるTNF阻害薬と副腎皮質ステロイドの使い分け   | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 113-115 |
| 永渕裕子  | 血管病変に対する抗凝固療法                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新報社 | 東京 | 2023 | 122-125 |
| 石橋宏之  | 血管病変 手術 vs 血管内治療               | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 122-125 |
| 菊地弘敏  | CPNBのバイオマーカーとしてのIL-6について       | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新報社 | 東京 | 2023 | 131-132 |
| 田中良哉  | 分子標的治療薬の可能性 (TNF阻害薬、PDE4阻害薬以外) | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 133-138 |
| 金子佳代子 | ベーチェット病と妊娠                     | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 139-145 |
| 山口賢一  | 小児ベーチェット病の特徴は                  | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新聞社 | 東京 | 2023 | 146-153 |
| 桐野洋平  | precision medicineに向けて         | 岳野光洋 | 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病 | 日本医事新報社 | 東京 | 2023 | 162-167 |
| 中村晃一郎 | Behçet 病                       |      | 皮膚疾患 最新の治療            | 南江堂     | 東京 | 2023 | 109-110 |

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  |
|--|--|------------------------|--------|---|------|
| Takeo 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(2)  | 413-421<br>doi: 10.1093/mr/roab008                  | 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, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. | Behçet's disease and activities of daily living  | Rheumatology (Oxford). | 61(3)  | 1133-1140<br>doi:10.1093/rheumatology/keab499.      | 2022 |
| 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          | 32(6): | 1153-1162<br>doi: 10.1093/mr/roab098                | 2022 |
| 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          | 32(6)  | 1146-1152<br>doi: 10.1093/mr/roab092.               | 2022 |
| Hirohata S   | Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease.                               | J Neurol Sci           | 434    | 120127<br>doi: 10.1016/j.jns.2021.120127.           | 2022 |
| Tsukui D, Hirohata S, Kikuchi H, Uozaki H, Kono H.   | Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease.  | Clin Exp Rheumatol     | 40(8)  | 1584-1587<br>doi: 10.55563/clinexprheumatol/il4pc7. | 2022 |

|  |  |                            |    |   |      |
|--|--|----------------------------|----|---|------|
| Kim D, Nakamura K, Kaneko F, Alpsyoy E, Bang D.  | Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease : pathogenesis and management from perspectives of vasculitis.  | Front Med (Lausanne)       | 9  | 987393<br>doi: 10.3389/fmed.2022.987393 | 2022 |
| Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Gotō H.  | Use of systemic corticosteroids in patients newly registered at a claims database with a diagnosis of non-infectious uveitis: results from a real-world claims database analysis.                              | Jpn J Ophthalmol           | 66 | 394-404                                 | 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 | 6  | 273-277                                 | 2022 |
| Su G, Zhong Z, Zhou Q, Du L, Ye Z, Li F, Zhuang W, Wang C, Liang L, Ji Y, Cao Q, Wang Q, Chang R, Tan H, Yi S, Li Y, Feng X, Liao W, Zhang W, Shu J, Tan S, Xu J, Pan S, Li H, Shi J, Chen Z, Zhu Y, Ye X, Tan X, Zhang J, Liu Z, Huang F, Yuan G, Pang T, Liu Y, Ding J, Gao Y, Zhang M, Chi W, Liu X, Wang Y, Chen L, Meguro A, Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S, Zuo X, Kijlstra A, Yang P. | Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study.   | Arthritis Rheumatol        | 74 | 671-681                                 | 2022 |

|   |   |                      |       |               |      |
|---|---|----------------------|-------|---------------|------|
| Wakiya R, Ushio Y, Ueeda K, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, Miyagi T, Sugihara K, Mizusaki M, Mino R, Kawadawaki N, Dobashi H.  | Efficacy and safety of apremilast and its impact on serum cytokine levels in patients with Behçet's disease.  | Dermatol Ther        |       | 35(8):e156-16 | 2022 |
| Jo YG, Ortiz-Fernández L, Coit P, Yilmaz V, Yentür SP, Alibaz Oner F, Aksu K, Erkmen E, Düzgün N, Keser G, Cefle A, Yazici A, Ergen A, Alpsoy E, Salvarani C, Kısacık B, Kötter I, Henes J, Çınar M, Schaefer A, Nohutcu RM, Takeuchi F, Harihara S, Kaburaki T, Messedi M, Song YW, Kaşifoğlu T, Martin J, González Escribano MF, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Sawa AH. | Sex-specific analysis in Behçet's disease reveals higher genetic risk in male patients.   | J Autoimmun          | 132   | 102882.       | 2022 |
| 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      | 11(3) | 1147-1161     | 2022 |
| 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 | 30    | 848-854       | 2022 |

|   |   |                         |                        |  |      |
|---|---|-------------------------|------------------------|--|------|
| Namba K, Takase H, Usui Y, Nitta F, Maruyama K, Kusuhara S, Takeuchi M, Azumi A, Yanai R, Kaneko Y, Hasegawa E, Nakai K, Tsuruga H, Morita K, Kaburaki T.   | Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticosteroids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. | Jpn J Ophthalmol        | 66                     | 130-141                                    | 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   | Frontiers in Immunology | 13                     | 852297-852297                              | 2022 |
| Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokoyama K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Saito S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, <b>Matsumoto N</b> , Watanabe H, Migita K. | Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome.  | Clinical immunology     | 238                    | 108996-108996                              | 2022 |
| Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Takeno M.   | Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease-secondary publication.                            | Mod Rheumatol.          | Online ahead of print. | Jan 20:road002<br>doi: 10.1093/mr/road002. | 2023 |
| Tomizuka T, Kikuchi H, Okubo M, Asako K, Miyata S, Kono H.  | Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral ulcers  | Mod Rheumatol.          | 33                     | 566-573<br>doi: 10.1093/mr/road035         | 2023 |

|   |   |                             |              |  |      |
|---|---|-----------------------------|--------------|--|------|
| Takeuchi M, Usui Y, Namba K, Keino H, Takeuchi M, Takase H, Kamoi K, Hase K, Ito T, Nakai K, Maruyama K, Kobayashi E, Mashimo H, Sato T, Ohguro N, Hori J, Okada AA, Sonoda K, H. Mizuki N, Goto H. | Ten-year follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behcet disease patients: A multicenter retrospective study.                 | Front Med (Lausanne)        | Ahead online | 2023 Jan 20;10:1095423<br>doi: 10.3389/fmed.2023.1095423 | 2023 |
| Hashimoto Y, Yamana H, Iwagami M, Ono S, Takeuchi Y, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H, Aihara M, Kaburaki T.   | Ocular adverse events after COVID-19 mRNA vaccination: matched cohort and self-controlled case series studies using a large database. | Ophthalmology.              | 130(3)       | 256-264  | 2023 |
| Yasaka Y, Hasegawa E, Keino H, Usui Y, Maruyama K, Yamamoto Y, Kaburaki T, Iwata D, Takeuchi M, Kusuhara S, Takase H, Nagata K, Yanai R, Kaneko Y, Iwahashi C, Fukushima A, Ohguro N, Sonoda KH.    | A multicenter study of COVID-19 vaccine-associated ocular inflammation.   | Jpn J Ophthalmol.           | 67(1)        | 14-21  | 2023 |
| 山口賢一  | 若年性強皮症  | 小児内科                        | 53           | 907-912  | 2021 |
| 廣畑俊成  | VIII. 内科疾患や腫瘍に伴う神経免疫疾患 神経ベーチェット病/神経スウィート病.  | 日本臨床                        | 80(Suppl.5)  | 494-498  | 2022 |
| 廣畑俊成  | [専門医のためのアレルギー学講座]-膠原病とアレルギー-2. 関節リウマチを除く膠原病の診断と治療   | アレルギー                       | 71(3)        | 168-180  | 2022 |
| 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 |
| 中村晃一郎   | 結節性紅斑様皮疹を見極める   | Monthly Book of Dermatology | 320 (4月増刊)   | 59-65  | 2022 |
| 竹内正樹、水木信久   | ベーチェット病診療ガイドラインの要点  | 日本の眼科                       | 93           | 1434-1435  | 2022 |

|                          |   |                 |        |           |      |
|--------------------------|---|-----------------|--------|-----------|------|
| 蕪城俊克                     | 基本から学ぶ!ぶどう膜炎診療のポイント ぶどう膜炎に対するステロイド内服治療  | OCULISTA        | 111    | 37-42     | 2022 |
| 蕪城俊克                     | 非感染性ぶどう膜炎でTNF阻害薬を使えばステロイド内服をやめられますか?  | 臨床眼科            | 76(11) | 142-145,  | 2022 |
| 蕪城俊克                     | 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 ぶどう膜炎.  | 日本医事新報          | 5121   | :47-48    | 2022 |
| 鈴木佳代、南場研一                | サルコイドーシスとBehcet病. 特集指定難病と医療費助成.   | あたらしい眼科         | 39     | 1589-1593 | 2022 |
| 鈴木佳代、南場研一                | 非感染性ぶどう膜炎に対するTNF阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第2版、2019年版). 眼疾患のガイドラインと診療指針-解説とアップデート. | 眼科 臨時増刊号        | 64     | 1295-1298 | 2022 |
| 南場研一                     | ぶどう膜炎続発緑内障. VFI緑内障. 眼科薬物療法リファレンス.   | 新篇眼科プラクティス      |        | 138       | 2022 |
| 南場研一                     | 硝子体混濁.  | 所見から考えるぶどう膜炎第2版 |        | 90-95     | 2022 |
| 桐野洋平                     | ベーチェット病   | 私の治療<br>第4版     |        |           | 2022 |
| 永田健児、蕪城俊克、高瀬 博、金子 優、原田陽介 | 手術相談室 小児ぶどう膜炎眼に対する白内障手術   | 眼科手術            | 36(1)  | 149-154   | 2023 |

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4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<br>(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: )  |

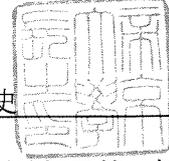
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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 沖永 佳史



次の職員の令和4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・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<br>(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 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4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 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<br>(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5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4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"/> | 東京医大病院 | <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<br>(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4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<br>(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5年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和4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) 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<br>(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: )  |

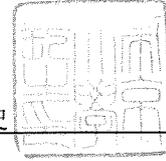
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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 沖永 佳史



次の職員の令和4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) 医療共通教育研究センター・教授  
(氏名・フリガナ) 菊地 弘敏・キクチ ヒロトシ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |        |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| 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<br>(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5年2月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 相原 道子

次の職員の令和4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<br>(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5年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北川 博昭

次の職員の4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<br>（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。

2023年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田 清志

次の職員の令和4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 (イノウエ ナガム)

#### 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |        |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| 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<br>(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 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4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 Center・医長

(氏名・フリガナ) 山口 賢一・ヤマグチ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|-------------------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                            |
| 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"/> |        | <input checked="" 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<br>(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)

学校法人聖路加国際大学研究倫理審査委員会へ申請中

(※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 渡邊 卓

次の職員の令和4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) 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 国立大学法人 香川大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 寛 善行

次の職員の令和4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<br>(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 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4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) 附属さいたま医療センター・眼科学・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 checked="" type="checkbox"/> | 京都大学中央倫理委員会 | <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<br>(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5年3月3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 實金 清博

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ベーチェット病に関する調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 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<br>(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 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4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<br>(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5年 3月 17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4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) 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<br>(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。