

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

ベーチェット病に関する調査研究  
令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 岳野 光洋

令和5年(2023)年5月25日

# 目次

I. 総合研究報告書	1
II. 分担研究報告書	
1. アプレミラストの有効性と安全性：臨床治験、前向き観察研究、メタ解析の成績から	41
岳野光洋、平原理紗、副島裕太郎、飯塚友紀、桐野洋平、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の評価	51
中村晃一郎、川上民裕	
3. 眼病変診療ガイドラインの普及ならびに疾患活動性と重症度分類の検討	54
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	65
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、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	71
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. 血管型ベーチェット病の疾患活動性指標の血管型ガイドラインの妥当性の検証	76
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レジストリ研究と重症度基準の策定	81
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	84
山口賢一、岩田直美、伊藤秀一	
9. ベーチェット病医療受給者の臨床疫学像（指定難病データベース）	87
黒澤美智子	
10. ベーチェット病と COVID-19	92
岳野光洋、櫻庭未多、桐野洋平、副島裕太郎、加藤 英明、平原理紗、飯塚友紀、吉見竜介、中島秀明、桑名正隆	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	98

## I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

研究代表者 岳野光洋 日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科

本研究班はベーチェット病（BD）の諸病変に対応するため、眼科、皮膚科、膠原病内科、消化器内科などの診療医と疫学専門家により構成され、臨床研究、基礎研究において学術的成果を上げてきた。本研究班では2020年に作成したBD診療ガイドライン2020の普及を第一の目標とした。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、眼病変についても国際学会で報告した。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に努めた。

令和2年度からの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。今年度までに約300例が登録された。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あること、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、レジストリなどの患者データベースでの検証を進めている。

BDの新規治療薬であるアプレミラストに関しては、国際共同臨床試験のサブ解析、実臨床下での使用成績、既報例のメタ解析により有効性、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。消化器症状の有害事象が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が、眼病変や特殊型に対する治療効果や発症予防効果は明らかでない。

BDにおけるCOVID-19感染症のリスクやワクチンの影響について国内外情報を検討したが、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. 研究分担者の独自の研究

研究分担者が自施設患者を対象とし、研究成果を上げた。

## 7. 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

2020年度はCOVID19感染症蔓延のため、国内外の講演会、学術集会などがほとんど中止となったが、2021年からはオンラインでの学会開催、講演会が活発となり、各分野で一定の報告を行ってきた。2021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

2020年度に採択されたAMED研究「ベ

ーレ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を目指した。2021年4月に中央倫理審査も承認され、本研究班としても7月にキックオフミーティングを行った。今年度までに約300例の症例が登録された。また、その関連研究の「臨床所見に基づくベレット病の亜群分類およびゲノムワイド亜型解析によるエビデンス創出と全国的レジストリ構築」(研究代表者:横浜市大 桐野洋平)の多施設共同研究により、国際的な疾患活動性指標である Behçet's disease current activity form (BDCAF)の検証や、血清サイトカインのネットワーク解析が行われている。

## 3. 疾患活動性、重症度評価の確立

### 1) 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 (腸管分科会報告表 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中等症・重症では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 への適用を検討した。大血管病変に関しては、高安動脈炎の疾患活動性指標である Kerr の基準 (NIH)、Disease Extent Index Takayasu (DEI Tak)、Indian Takayasu

Clinical Activity Score(ITAS 2010)はいずれも新規発症の虚血症状が重要な活動性所見となるが、BD への応用に関しては以下の問題点が指摘された。①高安動脈炎に比べ、BD では動脈瘤形成が多く無症状例も少ない。② BD で頻度の高い静脈病変に関する評価が十分できない。③ 疾患活動性は画像診断だけでなく血液検査の炎症所見や血管外病変を加味する必要がある。④ 動脈瘤の手術適応に関してはその形態に関する情報も必要である。また、小型血管炎症候群の疾患活動性評価法である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Vasculitis damage index (VDI)は項目に示される病変分布などから、その応用は困難であると意見の一致をみた。

以上より、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(表2a)、外科手術および血管内治療の適応を上げた(表2b)。

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

2020年、神経病変の活動性指標としての血清IL-6の役割を検討するとともに、新たなリサーチクエッションを提案した。

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

②TNF阻害薬の急性型神経ベーチェット病の発作鎮静および発作予防効果

③診断基準における中枢神経病変の鑑別診断の見直し

2021年、血清IL-6が急性型および慢性進行型の症例で上昇していることから、神経病変のsurrogate marker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くない。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。

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

#### 4. 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。

2021年には、メーカー主催のB病患者会に研究班組織としてではなく、研究班員が個人として参加し、質疑応答への対応など側面的に協力した。

#### D 考察

「B病診療ガイドライン2020」の普及に関しては、COVID-19感染症の蔓延で思いがけない状況になったが、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、公知申請を進め、解決に向かっている。

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 (日常生活に支障を感じない程度の軽い痛み)			基準値以上～1.0未満	1cm未満のアфта・潰瘍
Grade 2	中等度 (時に日常生活に支障を感じるほどの痛み)	圧痛あり・ 腹膜刺激徴候なし	顕性出血あり	1.0以上	1cm以上の境界明瞭な浅い潰瘍 (円形・類円形・不整潰瘍・地図状潰瘍など)
寛解	Grade 0の4項目全てを満たす				1 腸型ペーチェットの消化管病変に由来したのみ 2 潰瘍病変が複数存在する場合には最もGradeの高い病変で評価する (回盲部以外の病変を含む) 3 深掘れ潰瘍：辺縁が断崖状に切れ込んだ境界明瞭な深い潰瘍
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 101 件  
原著論文による発表 3 件  
それ以外（レビュー等）の発表 103 件

### 【令和 2 年度】

#### 1. 論文発表

##### 著書・総説

1. 水木信久、竹内正樹他. ベーチェット病診療ガイドライン 2020（日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編）、診断と治療社、東京、2020
2. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、：<https://www.cds.ai>
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2020-2021（岡庭豊編）、メディックメディア、東京、F27-29、2020
4. 岳野光洋. ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド（藤尾圭志編）、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021. 04. 21
5. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る（藤本学編）、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05. 10
6. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集〈Clinical Science〉免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61,
7. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
8. 岳野光洋. ベーチェット病における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 64(5):567-572, 2020
9. 廣畑俊成. 免疫性神経疾患 update IV. 特論 神経 Behcet 病-ガイドラインをふまえて. 日本臨床 78(11): 1931-8, 2020
10. 川上民裕. アフタ性口腔粘膜疾患のすべて Monthly Book Derma 304; 9-14, 2021
11. 後藤 浩: 汎ぶどう膜炎 眼内リンパ腫（硝子体網膜リンパ腫）. 臨眼 75: 63-68, 2021.
12. 内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩: ぶどう膜炎 続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術（眼内法）の成績. あたらしい眼科 37: 999 - 1002 , 2020.
13. 水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹修, 後藤浩: ぶどう膜炎 続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二次的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響. あたらしい眼科 37: 738-741, 2020.
14. 松島亮介, 臼井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤浩: 眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析. 臨眼 74: 445-450, 2020.
15. 後藤浩: 小児ぶどう膜炎. (編)水口雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一. 今日の小児治療指針第 17 版. 837-838, 2020. 医学書院 東京.
16. 後藤浩: 水晶体起因性ぶどう膜炎 (編) 後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 120-121, 2020. 総合医学社 東京.
17. 後藤浩: 交感性眼炎. (編)後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 122-121, 2020. 総合医学社 東京.
18. 小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田

- 真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 家族生地中海熱 (FMF) 非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110
19. 東野俊洋. ベーチェット病の関節病変. 日本臨床 (印刷中)
20. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
21. 田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150
22. 菊地弘敏. Behçet 病ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 を踏まえー 脳神経内科 93 (5) 624-631 2020
23. 菊地弘敏. 神経ベーチェット病の新知見 臨床免疫・アレルギー科 74 (4) 373-380 2020
24. 菊地弘敏. 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet 病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト 臨床皮膚科 74 (5) 103-107 2020
25. 南場研一. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
26. 南場研一. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020
27. 蕪城俊克. 第 123 回日本眼科学会総会評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.
28. 西島崇敬, 田中克明, 武田義玄, 高木 理那, 榛村真智子, 木下望, 高野博子, 蕪城俊克, 梯彰弘. Purtscher 様網膜症で血管新生緑内障を合併し手術に至った 1 例. あたらしい眼科 37(11):1449-54, 2020
29. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
30. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
31. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
32. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
33. 竹内正樹, 水木信久. シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者. in 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー (ed. 竹内大) 244-249 (三輪書店, 東京, 2020).
34. 竹内正樹, 水木信久. ベーチェット病の成因研究最前線. Pharma Medica, (38):61-66, 2020.
35. 堀田信之、水木信久: 日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見. 臨床の歩み 109: 5-6, 2020.
36. 久松理一 腸管ベーチェット病 p133-137 別冊 日本臨床 消化管症候群 日本臨床社 2020年4月30日 発刊

37. 久松理一 第4章 腸疾患 腸管ベーチェット病 p537-538 新臨床内科学 第10版 監修 矢崎義雄 医学書院 2020年3月25日 発刊
  38. 平原理紗, 桐野洋平. 腸管型ベーチェット病. 全国膠原病友の会大阪支部機関誌「明日への道」, 2020年12月
  39. 桐野洋平 (共著, 範囲:ベーチェット病). 日本医師会雑誌特別号, 免疫・炎症疾患のすべて, 診断と治療社, 2020年10月.
  40. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病に対する PDE4 阻害薬アプレミラスト. リウマチ科, 64(6) 665 - 671 2020年12月
  41. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病における IL-23/IL-17 とその阻害薬. リウマチ科 63(6) 655 - 660 2020年6月.
  42. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病の診断・疾患活動性におけるバイオマーカー. リウマチ科, 63(1) 2020年1月.
2. 学会発表
    1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 平原理紗, 飯塚友紀, 小林幸司, 吉見竜介, 浅見由希子, 須田昭子, 大久保忠信, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明. 本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する: 厚生労働省および横浜市大学レジストリによる観察研究 (オンライン) 日本リウマチ学会総会・学術集会、2020年
    2. 中村晃一郎 ベーチェット病のあらたな治療 第119回日本皮膚科学会総会 2020年6月5日
    3. 坪田欣也, 臼井嘉彦, 禰津直也, 後藤 造: 末梢血液検査結果を用いた機械学習によるぶどう膜炎診断. 第1回 日本眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
    4. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 造: 非感染性ぶどう膜炎に対する機械学習を用いた miRNA 診断モデルの構築. 第1回眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
    5. 後藤 造: ぶどう膜炎の病因と治療・最近の知見. 第13回 東邦バイオフィオーラム (Web 開催) (2020.12.17) 東京
    6. 後藤 造: 難儀なぶどう膜炎診療の実際. 第8回 順天堂大学浦安眼科サマーセミナー (Web 開催) (2020.8.26) 東京
    7. 國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 造: サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対するアダリムマブ導入例の検討. 第124回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
    8. 清水広之, 臼井嘉彦, 禰津直也, 朝蔭正樹, 杉本昌弘, 後藤 造: メタボロミクスによる血清を用いた3大ぶどう膜炎の鑑別. 第124回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
    9. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 造: 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いた網羅的 miRNA の解析. 第124回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
    10. 長谷川英一, 園田康平, 南場研一,

- 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤造, 日本眼炎症学会 : 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査結果報告. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020. 4. 16-5. 18) 東京
11. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第 117 回日本内科学会総会・講演会 (シンポジウム). 東京. 令和 2 年 8 月 7-9 日
  12. 長谷川英一、園田康平、南場研一、岡田アナベルあやめ、大黒伸行、後藤造. 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124 回日本眼科学会総会、Web 開催、2020/4/16-19)
  13. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用. Tokyo Ophthalmology Club (2020 年 10 月 21 日、Web)
  14. 南場研一. アダリムマブの使用実態～PMS の中間報告からわかること～. モーニングセミナー6「ぶどう膜炎における最適なアダリムマブの治療とは」第 124 回日本眼科学会総会 (2020 年 4 月 16 日、東京)
  15. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩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)
  16. 蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17
  17. 桐野洋平. Molecular Genetics of Behçet' s disease and Real-world data of apremilast. 日本研究皮膚科学会第 45 回年次学術大会・総会, web 開催, 2020 年 12 月 12 日.
  18. 桐野洋平. リウマチ性疾患の最適化医療の開発. 第 48 回 日本臨床免疫学会, web 開催, 2020 年 10 月 13 日.
  19. 桐野洋平. ベーチェット病の 難治性病態と治療 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.
  20. 平原 理紗, 桐野 洋平, 副島 裕太郎, 鈴木 直樹, 日高 優香, 櫻井 菜月, 小宮 孝章, 永井 秀人, 濱田 直樹, 前田 彩花, 土田 奈緒美, 國下 洋輔, 岸本 大河, 吉見 竜介, 中島 秀明. ベーチェット病患者における疾患活動性残存と医師の過小評価の現状. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020 年 8 月 5 日.
  21. 桐野洋平. ベーチェット病の unmet needs と治療. 第 119 回日本皮膚科学会総会 2020 年 6 月 5 日, web 開催, 2020 年 10 月 13 日.
- 【令和 3 年度】
1. 論文発表
- 原著論文
1. 秋元亨介、新明康弘、新田卓也、大口剛司、木嶋理紀、宇野友絵、南場研一、陳進輝、石田 晋. 原発開放隅角緑内障として紹介された肉芽腫性ぶどう膜炎による続発緑内障の臨床像. あたらしい眼科. 38: 825-829, 2021
- 著書・総説
1. 岳野光洋 ベーチェット病. WHAT' S



- NEW in 皮膚科学 2022-2023 (常深祐一郎、鶴田大輔編)、メディカルレビュー社 p54-55, 2022 3. 31
2. [岳野光洋](#) ベーチェット病. 内科学(矢崎義雄、小室一成編) 朝倉書店 pIII 410-414, 2022 3. 31
  3. [岳野光洋](#). ベーチェット病. イヤーノート Topics 2021-2022 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022. 3. 4
  4. [岳野光洋](#). ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05. 10
  5. [岳野光洋](#). ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド (藤尾圭志編)、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021. 04. 21
  6. [岳野光洋](#). 血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):884-889, 2021
  7. 石ヶ坪良明、安倍清美、[岳野光洋](#)、[竹内正樹](#)、[水木信久](#). 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):925-930, 2021
  8. 石ヶ坪良明, 安倍清美, [岳野光洋](#), [竹内正樹](#), [水木信久](#): 【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. 日本臨床 79(6): 925-930, 2021.
  9. [竹内正樹](#), [水木信久](#): 【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】ベーチェット病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ. 日本臨床 79(6): 800-804, 2021.
  10. [東野俊洋](#). ベーチェット病の関節病変 【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】診断と治療 日本臨床 79(6), 2021
  11. [菊地弘敏](#) 【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】診断と治療 神経ベーチェット病. 日本臨床 79(6) 872-877 2021年
  12. [廣畑俊成](#). ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理. 日本臨床 79(6):792-9, 2021.
  13. [竹内正樹](#)、[岳野光洋](#)、[水木信久](#) ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説) [日本医事新報](#)) 5071号 28-32、2021
  14. 副島裕太郎, [桐野洋平](#). 特殊型ベーチェット病, リウマチ科 66(5) 1-9 2021年10月.
  15. 副島裕太郎, [桐野洋平](#). ベーチェット病の亜型分類. 日本臨床 79(6) 806-812 2021年5月.
  16. [桐野洋平](#). 難治性免疫疾患一病態解明と新規治療戦略 ベーチェット病. 医学のあゆみ 277(9) 766-770 2021年5月.
  17. 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
  18. 中村晃一郎 ベーチェット病の皮膚症状と精神症状. 精神科 38: 174-178, 2021
  19. 中村晃一郎. 今日の皮膚疾患治療指針. Behcet 病. pp396-399、医学書院. 第5版. 編集:佐藤伸一, 他. 2022年3月.

20. 竹内正樹、水木信久：もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療－達人の診療プロセスを教えます．臨床眼科 75(1)：37-41, 2021.
21. 坪田欣也, 後藤 浩：ぶどう膜網膜炎のイメージング検査 OCT angiography. 眼科 63:525-530, 2021.
22. 岩田大樹、南場研一．原田病．6. ぶどう膜炎．臨床眼科．75：230-235, 2021
23. 岩田大樹、南場研一．眼病変の治療．特集：ベーチェット病．日本臨床．79：857-861, 2021
24. 南場研一、大野重昭．ベーチェット病眼病変診療ガイドラインについて．特集：眼科診療ガイドラインの活用法．OCULISTA. 96：101-106, 2021
25. 南場研一．虹彩毛様体炎．私の治療．週刊日本医事新報．5049：38-39, 2021
26. 南場研一．治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療虹彩毛様体炎．日本医事新報．5049：38-39, 2021
27. 田中良哉．ベーチェット病治療における生物学的製剤：現況と将来展望．日本臨床 79：904-911, 2021
28. 福井寿朗, 長沼誠 ステロイド治療 日本臨床 2022;80:439-443
29. 長沼誠 消化器 炎症性腸疾患 内科 2021;127:566-568
30. 廣畑俊成：2. 膠原病に伴う神経障害 脳神経内科診断ハンドブック、下畑享良編、中外医学社、東京、pp. 574-579, 2022
31. 山口賢一 小児 Behçet 病 日本臨床 79:890-896, 2019
32. 山口賢一 Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021； 診断へのアプローチ 17-32
33. Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021；○山口賢一 若年発症の脊椎関節炎 74-80
34. 黒澤美智子：特集：ベーチェット病 I. 総論 わが国のベーチェット病の疫学像の変遷．日本臨床 79：813-818, 2021
2. 学会発表
1. イーブニングセミナー5. 「ベーチェット病の免疫病態と治療」 岳野光洋 第62回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 教育講演「ベーチェット病の病態の理解と治療－ベーチェット病診療ガイドライン 2020 より－」 岳野光洋. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14, 国内, 口頭
3. ランチョンセミナー「ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ」 岳野光洋、第4回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27 国内、口頭
4. 桐野洋平\*. VEXAS 症候群などの骨髄異形成症候群と関連する後天性自己炎症性疾患. 日本小児リウマチ学会, 東京, 2021年10月17日. \*招待講演
5. 桐野洋平\*. 小児と成人の自己炎症性疾患の病態. 東日本小児リウマチ研究会 web 開催, 2021年5月21日. \*招待講演
6. 桐野洋平\*. ベーチェット病の分子遺伝学的発症機序から考えるアプレミラスト

- トの作用と Real World Data . 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, web 開催, 2021 年 4 月 27 日\*招待講演
7. 川上民裕. ベーチェット病診療 Up to Date-標準化医療を目指して-第 54 回日本眼炎症学会 2021 年 7 月 24 日
  8. 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用した NETs 免疫染色の検証 第 4 回日本ベーチェット病学会 2021 年 11 月 27 日
  9. 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, 嶋居功樹, 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.
  10. ぶどう膜疾患の臨床所見と病理所見の相関. :後藤 浩:第 125 回日本眼科学会 (2021. 04.) 大阪. 口頭.
  11. アダリムマブによる治療導入下における非感染性ぶどう膜炎に対する内眼手術の検討. :國見敬子, 白井嘉彦, 坪田欣也, 毛塚剛司, 後藤 浩:第 125 回日本眼科学会総会 (2021. 04) 大阪. 口頭.
  12. 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いたプロテオミクス. :菅原莉沙, 白井嘉彦, 朝蔭正樹, 山川直之, 足立 淳, 丸山和一, 後藤 浩: 第 125 回日本眼科学会総会 (2021. 04) 大阪. 口頭.
  13. 鈴木佳代, 岩田大樹, 南場研一, 荻野陽, 長谷敬太郎, 水内一臣, 平岡美紀, 北市伸義, Richard Foxton, 石田 晋. 抗 Angopietin2/Vascular endothelial growth factor 二重特異性抗体を用いたぶどう膜炎の軽症化, 第 41 回日本眼薬理学会, 金沢・WEB, 2021/11/6-7, 国内, 口頭
  14. 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
  15. 北市伸義, 植原 治, バルト ジャヴサンドラム, 岩田大樹, 南場研一, 長澤敏行, 安彦善裕, 太田 亨, 大野重昭. ベーチェット病患者における口腔内細菌叢の解析, フォーサム2021仙台, 仙台・Web, 2021/7/23-25, 国内, 口頭
  16. 鈴木佳代, 南場研一, 加瀬 諭, 荻野陽, 岩田大樹, 水内一臣, 平岡美紀, 北市伸義, 石田 晋. 眼内リンパ腫における血清と硝子体液中の可溶性インターロイキン2受容体の検討, フォーサム2021仙台, 仙台・Web, 2021/7/23-25, 国内, 口頭
  17. 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
  18. 廣岡季里子, 南場研一, 有塚 舞, 清野修平, 田川義晃, 山下結衣, 岩田大

- 樹、石田 晋. 脈絡膜炎の併発が考えられた特発性視神経網膜炎の1例、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
19. 横井康一、南場研一、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、廣岡季里子、関根伸子、石田 晋. 眼底自発蛍光が再発検出・治療選択に有用であった急性、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
20. 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、轟我英和、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
21. 藤田悠哉、宮川一平、花見健太郎、岩田慈、宮崎佑介、福與俊介、園本格士朗、河邊明男、大久保直紀、中山田真吾、田中良哉. 難治性腸管/血管型ベーチェット病(BD)に対するアプレミラストの安全性と有効性. 第63回九州リウマチ学会(主題). 令和3年3月12-13日, 久留米
22. 寛解に焦点を当てたベーチェット病の自然史の検討、菊地弘敏、冨塚 崇史、中島 塁、大久保 麻衣、津久井 大輔、木村 佳貴、小口 洋子、浅子 来美、廣畑 俊成、河野肇 肇、第4回日本ベーチェット病学会 2021/11/27 横浜.
23. ベーチェット病における口腔内潰瘍の予後規定因子の検討、菊地弘敏、冨塚 崇史、中島 塁、大久保 麻衣、津久井 大輔、木村 佳貴、小口 洋子、浅子 来美、宮田 敏、廣畑 俊成、河野肇 肇、第4回日本ベーチェット病学会 2021/11/27 横浜.
24. 山口賢一 小児ベーチェット病では診断時に臓器障害の種類が揃わず発熱を伴う傾向がある
25. 黒沢美智子、稲葉裕、武藤剛、横山和仁. 難病法施行前後のベーチェット病医療受給者疫学像の変化. 第80回日本公衆衛生学会. 2021/12/21-23、東京.
- 【令和4年度】
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—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,
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
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 早期のメボリズマ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
  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)
  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           | 27 件  |
| 原著論文による発表      | 106 件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 4 件   |
- 【令和 2 年度】
1. 論文発表  
原著論文
1. Isobe M, Takeo M, et al; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. Circ J. 2020 Jan 24;84(2):299-359.
  2. Watanabe K, Inoue N, Nagahori M, Takeo M, Mizuki N, Hisamatsu T et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol. 2020 Jul;55(7):679-700
  3. Hirohata S, Kikuchi H, Takeo M, Kuwana M, Ishigatsubo Y. et al. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med 2020 Oct 1;59(19):2359-2367

4. Hirahara L, Kirino Y, Takeo M, Takeuchi M, Mizuki N, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2020 Oct 16:1-6.
5. Soejima Y, Kirino Y, Takeo M, Kurosawa M, Tsuhigatsubo Y, Mizuki N, et al. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*, 2021; 23(1) 49
6. Zouboulis CC, Kirino Y, et al. Adamantiades-Behçet's disease (Behçet's disease) and COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jdv.17325. Online ahead of print.
7. Nakamura K, Kaneko F, et al. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Frontiers in Medicine*. Feb 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.613432>
8. Sonoda KH, Namba K, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group.: Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.
9. Shimizu H, Goto H et al: Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis. *J Clin Med*. 2020 Dec 6;9(12):3955. doi: 10.3390/jcm9123955. 2020 Dec 6;9(12):3955.
10. Suhler EB, Goto H, et al.: Long-term safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology* 2020 Nov 3; S0161-6420(20)31038-1. doi:10.1016/j.ophtha.2020.10.036. Online ahead of print.
11. Asakage M, Goto H, et al: Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis.: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Sep 1;61(11): 4. doi:10.1167/iovs.61.11.4.
12. Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, et al: Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis.: *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.
13. Kunimi K, Goto H.: Anti-TNF- $\alpha$  therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.
14. Tsubota K, Usui Y, Goto H.: Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal ly

- mphoma by clustering analysis using clinical data. J Clin Med 2020 Jul 20;9(7):2298. doi: 10.3390/jcm9072298.
15. Minezaki T, Goto H, et al: High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis. J Clin Med. 2020 Jun 12;9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844.
  16. Merrill PT, Goto H, et al: Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials. Ocul Immunol Inflamm. 2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.
  17. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al(24人の1番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. Ann Rheum Dis, 2020, 79, 94-10
  18. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al(11人の3番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. New Engl J Med (2020) 382, 211-221
  19. Jinnin M, Ohta A, Tanaka Y, et al(20人の16番目). The first external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. Ann Rheum Dis, 2020, 79, 387-392
  20. Zhang M, Iwata S, Tanaka Y, et al(12人の12番目). Methionine commits cells to differentiate into plasma blasts through epigenetic regulation of BTB and CNC homolog 2 by the methyltransferase enhancer of zeste homolog 2. Arthritis Rheumatol (2020) 72, 1143-1153
  21. Johnson SR, Brinks R, Tanaka Y, et al(64人の55番目). Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. Ann Rheum Dis (2020) 79, 1333-1339
  22. Cohen SB, Tanaka Y, et al(11人の5番目). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase 3 clinical programme. Ann Rheum Dis (2021) 80, 304-311
  23. Tanaka Y, et al(13人の1番目). Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis Rheumatol (2021) 73, 587-595
  24. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al

- l(20人の3番目). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase 3 randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* (in press)
25. Aringer M, Brinks R, Tanaka Y, et al(64人の55番目). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria Item Performance. *Ann Rheum Dis* (in press)
26. Miyazaki Y, Tanaka Y, et al(7人の7番目). Efficacy and safety of tofacitinib vs. baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis* (in press)
- 
27. Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. A wide perspective of targeted therapies for precision medicine in autoimmune diseases. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* (2020) 5, 447-453
28. Nash P, Kerschbaumer A Tanaka Y, et al(29人の25番目). Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* (2021) 80: 71-87
29. Schett G, Tanaka Y, Isaacs J. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol* (2021) 17: 135-144
30. Mizuki Y, Kirino Y, Kurosawa M, Takeo M, Kaneko T, Mizuki N, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol*. 2020 Jul;30(4):708-714.
31. Kato H, T Kirino Y, Kurosawa M, Takeo M, Mizuki N. et al. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31 (1):214-218.
32. Hirohata S, Kikuchi H. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. *ACR open rheumatology* 3(1) 42-49 2021
33. Tomizuka T, Kikuchi H, et al. Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases. *Modern Rheumatology Case Reports*, 2021;5:123-129.
34. Kitazawa T, Kikuchi H, et al. Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Sep;26 (9):941-945.
35. Tsutsui H, Kikuchi H, et al. Identification of Physical and Psychosocial Problems Based on Symptoms in Patients With Behçet's Disease. *Rh*

- eumatol Int. 2020;40:81-89.
36. Balt J, Namba K, Ohno S, et al. Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behçet's disease – A multicenter study. Clin Exp Rheumatol. 2020; 127: 80-85. PMID: 3333 1270
  37. Liu Y, , Namba K, et al. Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK $\beta$  inhibitor IMD-0354. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 525: 589-594. PMID: 32115150
  38. Shirahama S, Kaburaki T, et al. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(8):1166-1170.
  39. Kitano M, Tanaka R, Kaburaki T, et al. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Mar 12:1-7.
  40. Fukunaga H, Kaburaki T, et al. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. Sci Rep. 2020 ;10(1): 2783.
  41. Kaburaki T, et al Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. Jpn J Ophthalmol. 2020;64(2): 150-159.
  42. Louthrenoo W, Kaburaki T, et al. Contribution of HLA-B\*51:01 and -A\*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. Int J Rheum Dis. 2020;23(2): 247-255.
  43. Nakahara H, Kaburaki T, et al. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(2):262-269.
  44. Calster J, Goto H, Kaburaki T, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. Ophthalmology. 2020;S0161-6420(20)31038-1
  45. Riahi P, Mizuki N, et al: ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibility: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). PLoS One. 15(2): e0227997, 2020.
  46. Nakamura K, Mizuki N, Kaneko F et al. Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease): Guidelines for the treatment of skin and mucosal le

- sions in Behçet's disease: A secondary publication. *J Dermatol* 47(3): 223-235, 2020.
47. Matsui T, Yamaguchi K, Ikebe T, et al. Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. *The Journal of Pediatrics* 212:239, 2019
48. Hayashida M, Hisamatsu T, et al. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1340-1346.
2. 学会発表
1. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Pain of Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome: 12-Week Results From the Randomized, Phase III RELIEF Study. *EULAR 2020 (E-CONGRESS)*
2. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Disease Activity and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Behçet's Syndrome Who Achieved and Maintained Oral Ulcer Complete Response with Apremilast Treatment. *ACR 2020 Convergence*
3. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Achievement of Early and Sustained Complete Response of Oral Ulcers with Apremilast Compared with Placebo in Patients with Active Behçet's Syndrome. *ACR 2020 Convergence*
4. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Treatment of Manifestations of Behçet's Syndrome Other Than Oral Ulcers, Including Skin Lesions and Arthritis. *ACR 2020 Convergence*
5. Tanaka Y. Basic and Clinical of Rheumatology. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR アジアパシフィックリウマチ学会(教育講演) WEB開催 令和2年10月24-29日)
6. Terada Y, Kaburaki T, Goto H, Inoue Y, Namba K, et al. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. *ARVO2020 annual meeting*. Baltimore, USA. 2020.5.4
7. Kirino Y. A COVID-19 infected Japanese patient with Behçet's disease. *International Society for Behçet's Disease meeting*, online conference, Jan 16, 2021.
- 【令和3年度】
- 1.論文発表  
原著論文

1. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, [Kirino Y](#), Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, [Takeno M](#), [Mizuki N](#), Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis Mod Rheumatol. Online ahead of print.
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, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mod Rheumatol. 32:413-421, 2022
3. Uchiyama S, Takanashi S, [Takeno M](#), [Gono T](#), Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M. Should we reconsider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an ageing society? Mod Rheumatol. 32:323-329, 2022
4. Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, [Takeno M](#), Kaneko T, [Mizuki N](#). [Behçet's disease and activities of daily living](#). Rheumatology (Oxford). 61:1133-1140, 2022
5. Hatemi G, Mahr A, [Takeno M](#), Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. [Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomized clinical trial](#). Clin Exp Rheumatol. 39 Suppl 132:80-87, 2021
6. Hirahara L, [Kirino Y](#), Soejima Y, [Takeno M](#), Takase-Minegishi K, Yoshimo R, Takeuchi M, [Mizuki N](#), Nakajima H. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. Mod Rheumatol. 31:856-861, 2021
7. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, [Mizuki Y](#), Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, [Takeno M](#), Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. Mod Rheumatol. 31:214-218., 2021
8. Soejima Y, Kirino Y, [Takeno M](#), Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimo R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. [Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease](#)



- [e in Japan](#). *Arthritis Res Ther*. 23: 49, 2021
9. Hirahara L, Takase-Minegishi K, [Kirino Y](#), Iizuka-Iribe Y, Soejima Y, Yoshimi R, Nakajima H. The Roles of Monocytes and Macrophages in Behçet's Disease With Focus on M1 and M2 Polarization. *Front Immunol*, 2022, 13: 852297. \*Corresponding author
  10. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, [Kirino Y](#), Soejima Y, Namkooong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, [Takeno M](#), Mizuki N, Nakajima H. Beneficial Effects of Apremilast on Genital Ulcers, Skin Lesions, and Arthritis in Patients With Behçet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mod Rheumatol*, 2021 e-pub.
  11. Ida Y., Takeuchi M., Ishihara M., Shibuya E., Yamane T., Hasumi Y., Kawano S., Kimura I., [Mizuki N.](#): An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behçet's disease in long-term remission. *Jpn J Ophthalmol*;65(6):843-848, 2021.
  12. Kato H., Takeuchi M., Horita N., Ishido T., Mizuki R., Kawagoe T., Shibuya E., Yuda K., Ishido M., [Mizuki Y.](#), Hayashi T., Meguro A., Kirino Y., Minegishi K., Nakano H., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., [Takeno M.](#), Hotta K., Kaneko T., [Mizuki N.](#): HLA-A26 is a risk factor for Behçet's disease ocular lesions. *Mod Rheumatol*;31(1):214-218, 2021.
  13. Soejima Y., Kirino Y., [Takeno M.](#), [Kurosawa M.](#), Takeuchi M., Yoshimiri R., Sugiyama Y., Ohno S., Asami Y., Sekiguchi A., Igarashi T., Nagao S., Ishigatsubo Y., Nakajima H., Mizuki N.: Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*;23(1):49, 2021.
  14. Zhong Z., Su G., Zhou Q., Meguro A., Takeuchi M., [Mizuki N.](#), Ohno S., Liao W., Feng X., Ding J., Gao Y., Chi W., Zhang M., Zuo X., Yang P.: Tuberculosis Exposure With Risk of Behçet Disease Among Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*; 139(4):415-422, 2021.
  15. Hase K, [Namba K](#), Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S. Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen. *Curr Eye Res*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/02713683.2021.1952605
  16. 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

- th the previous decade. *Ocul Immunol Inflamm*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/09273948.2020.1836565
17. Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group. Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65: 184-190. doi: 10.1007/s10384-020-00809-1
  18. Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto H. Prevalence and incidence rates and treatment patterns of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65: 657-665. doi: 10.1007/s10384-021-00850-8
  19. 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.
  20. Onaka T, Nakano K, Uemoto Y, Miyakawa N, Otsuka Y, Ogura-Kato A, Iwai F, Tanaka Y, Yonezawa A. Allogeneic stem cell transplantation for trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome or myelodysplastic / myeloproliferative disease with refractory Behçet's disease, case report and the review of literature. *Mod Rheumatol Case Reports* (2021, Online ahead of print)
  21. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol* 2022 ;57(4):246-266.
  22. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1062-1079
  23. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S,

- Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. *J Gastroenterol* 2021; 56(6): 489-526.
24. Hirohata S, Kikuchi H, Ikeda M, Kiyogoku M. Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia, *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39 Suppl 132(5):137-138
25. Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Kono K, Ohkubo T. Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Rheumatology international*. 2022, 42. 159-165.
26. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study. *Mod Rheumatol*.2021,doi:10.1093/mr/roab092.
27. Hirohata S, Kikuchi H, Ueda M, Kiyogoku M. Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. 2021, 39, 137-138.
28. Yamagishi J, Kagoya R, Saito M, Fujimoto C, Kikuchi H, Ito K. Acute pharyngitis with the abrupt manifestation of neurological disorders, leading to a diagnosis of Neuro-Behçet's disease. 2021, 6, 71-74.
- 著書・総説
1. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):4-9
  2. Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S.: Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings. *Front Immunol*12:640473, 2021.
  3. Nakamura J., Takeuchi M., Ota M., Mizuki N., Ohno S.: Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis? *Curr Mol Med*, 2021.
- 学会発表
1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with a prenilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. EULAR Congress 2021, 6
  2. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treat

- ment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. EULAR Congress 2021,6
3. Hatemi G, Mahr A, Takeo M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. ACR 2021, 11
  4. Takeo M. Molecular Genetics & Therapeutic Applications in Behçet's Disease. Session: Recent Perspectives on Vasculitis-Related Diseases from Japan. 2021 ACR/ARHP (virtual), 2021.11
  5. Comprehensive miRNA analysis using serum from non-infectious uveitis patients.:Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Umezu T, Takanashi M, Kuroda M, Goto H.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
  6. Metabolic profiling of blood samples with non-infectious uveitis.:Sugawara R, Yoshihiko Usui Y, Wakita R, Tsubota K, Nezu N, Goto H: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
  7. Namba K. Retinopathy and Choroidopathy Associated with Sarcoidosis. Diagnosis and Management of Posterior Segment Inflammation. International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021: Web; 2021/12/3-5  
海外、口頭
- 【令和4年度】
- 1.論文発表  
原著論文
  1. Takeo 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, Takeo 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, Takeo M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and me

- ta-analysis *Mod Rheumatol* 2022 Oct 15;32(6):1153-1162.
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, 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, 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
  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

- udy. *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

- d 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; Kominé, 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.
  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 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, Kiyoe Ueda, Tomohiro Kameda, Hiromi Shimada, Shusaku Nakashima, Miyuki 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
- 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
  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

著書・総説

1. Doyoung Kim, Koichiro Nakamura,



4. 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
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 Behcet's disease (Case presentation). International Conference on Behcet's disease 2022年7月8日.
8. Takeno M. Difficult-to-treat intestinal Behcet's disease (Commentator). International Conference on Behcet's disease 2022年7月8日.
9. 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. 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）

総合分担研究報告書

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

岳野光洋（日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科）

平原理紗（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

副島裕太郎（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

飯塚友紀（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

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。

本研究期間中に RELIEF 試験の日本人サブ解析を行い、有効性、安全性が全体集団と同等であることが報告され、さらに 68 週間の延長試験においても有効性が維持されていた。さらに、実臨床下でのアプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究において、口腔潰瘍に対する有効性が確認され、他の病変に対する効果も示唆された。有害事象としての消化器症状も約半数に認められたものの、これにより中止に至ったのは 1 例のみで、治験集団とほぼ同等の安全性も確認された。

さらに、口腔潰瘍含め各病変への効果について既報に基づき、メタ解析を行った結果、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎にもアプレミラストの効果があることが示唆され、安全性に関しても大きな問題は見出されなかった。

#### 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・毛囊炎様皮疹・結節紅斑様皮疹を特徴とする炎症性疾患であり、神経系や腸管に生命に危険のある病変を起こしうる。再発性口腔内アフタ性潰瘍は最も頻度の高い BD の症状であり、臨床経過全体を通じて患者の 95%以上に認められ、患者の 70%以上で初発症状として生じる。BD の口腔潰瘍に対するファーストライン治療薬として、副腎皮質ス

テロイド外用薬及びコルヒチンが推奨され、セカンドライン治療薬としては副腎皮質ステロイドの全身投与、TNF 阻害薬やその他の免疫抑制剤が選択肢になるが、治療下でも口腔内潰瘍が残存する例がある。アプレミラストは経口ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤であり、第 3 相試験である RELIEF 試験の結果を受け、日本で 2019 年 9 月より BD に関連する再発性口腔潰瘍の治療薬として承認された。しかし、

RELIEF 試験では、免疫抑制剤及び生物製剤の併用投与を禁止しており、この点が実臨床への応用における制約となっている。

また、BD 治療薬としてのアプレミラストに関するもう一つの大きな関心事としては、口腔潰瘍以外へのアプレミラストの効果である。前述の RELIEF 試験ではアプレミラストは陰部潰瘍に対しての効果を示したが、皮膚病変に対しては有意な変化は見られなかった。しかし、RELIEF 試験は口腔内潰瘍への効果を検証するためにデザインされており、口腔内潰瘍以外の病変への効果を RELIEF 試験の結果から結論づけるのは困難である。

本研究では、RELIEF 試験に加え、そのサブ解析結果、延長試験の結果を解析するとともに、自験例の解析、メタ解析などを行うことで、アプレミラストのベーチェット病治療における役割を包括的に検討した。

## B. 研究方法

### 1. RELIEF 試験 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. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

実臨床におけるアプレミラストの口腔潰瘍への有効性及び安全性を調査するため、2019 年 9 月から 2020 年 3 月まで横浜市立大学附属病院において、既存治療では難治性の再発性口腔潰瘍に対しアプレミラスト投与を開始した BD 患者を前向きに調査した。患者は年齢が 18 歳以上で、BD の ISG 基準又は ICBQ を満たすベーチェット病患者で、コルヒチン 0.25 mg/日以上を 3 ヶ月間投与したが効果不十分、またはコルヒチンに不耐容の患者で、登録前の 28 日間に口腔潰瘍を 1 個以上有する

患者を調査対象とした。登録前 6 ヶ月間に全身療法が必要な活動性感染症、悪性腫瘍又は重度の活動性 BD 症状 (眼症状、消化器病変、神経病変、血管病変など) を有する患者は除外した。併用薬・治療薬に制限は設けなかった。

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

### 3. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

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

## C. 研究結果

### 1. 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 AUC<sub>wk0-12</sub> に関しては、日本人患者集団においても全体集団と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。

そのほか、68 週間の延長試験でもアプレミラストの有効性の持続が確認され、新規の有害事象の報告も見られなかった。また、BDQoL や SF-36v2などを指標した場合、QoL に関して

も改善が見られた。

## 2. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

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

BDCAFによる全般的疾患活動性スコアは、中央値がベースラインの7(IQR7~7)から3ヵ月時点の5(IQR3~5)へと有意に低下していた(図4)。また、口腔潰瘍以外の病変へのアプレミラストの効果は、投与開始3ヵ月時点で陰部潰瘍及び皮膚症状に改善傾向が認められた。関節症状については、患者の28.6%は関節痛の完全寛解を達成したが、患者の42.9%には3ヵ月時点で関節痛が残存していた(図5)。

安全性については、最初の2週間に、悪心と下痢がそれぞれ7例(50.0%)と6例(42.9%)で記録された。消化器症状によって3例で減量を要したが中止は1例のみであった。臨床検査値は、2週目に1例で肝酵素の上昇を認めたほかは異常を示さず、当該例もアプレミラストを減量せずに3ヵ月時点では正常に戻っていた。その他の有害事象として、頭痛が1例、網膜静脈分枝閉塞症が1例、また音楽幻聴が神経症状の既往のあった1例で発現した。音楽幻聴の例では、3ヵ月時点で神経BDの再燃に対し精密検査を実施したが、本症状がアプレミラストに関係しているかどうかは不明であった。

## 3. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

スクリーニングされた259件の論文のうち、8件が解析対象となった。アプレミラスト12週間投与後、口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑

様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎に改善が認められた(図6)。さらに、12週間後のBDCAFスコアは有意に低下していた(MD=-1.38; -1.78~-0.99)。

## D 考察

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。

日本の実臨床では、皮膚粘膜病変への第一選択として、コルヒチンが用いられることが多く、アプレミラストの使用は、コルヒチンからの変更あるいは併用になることが多い。

両者併用時の懸念は、有害事象としての消化器症状の副作用であった。しかし、実臨床における観察研究により、コルヒチンとアプレミラストの併用が、少なくとも短期的には可能であることが示された。

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

メタアナリシスでは、口腔潰瘍以外の陰部潰瘍、結節性紅斑様、毛囊炎様皮疹と関節炎に対する効果が示唆された(図6)。

今後、アプレミラストがぶどう膜炎や特殊型病変に対して疾患修飾効果又は保護作用を持つかどうか、である。このためには、レジストリ研究のような、より長期の大規模な患者集団での検証が必要と考えている。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 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 7 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

### 総説・著書

1. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
2. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
3. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
4. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021
5. 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
6. 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

7. 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 ベーチェット病の免疫病態と治療 (イーブニングセミナー) 第 62 回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 岳野光洋. ベーチェット病の病態の理解と治療—ベーチェット病診療ガイドライン 2020 より—(教育講演) 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14
3. 岳野光洋. ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ (ランチョンセミナー). 第 4 回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27
4. 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—(招待講演イーブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2
5. 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-(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

### 2) 海外

口頭発表 7 件  
原著論文による発表 4 件  
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

### 1. 論文発表

原著論文

1. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimo R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H.

Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol.* 31:856-861, 2021

2. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 39 Suppl 132:80-87, 2021
3. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol.* 32:413-421, 2022
4. 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

著書・総説

なし

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of

Apremilast for the Pain of Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome: 12-Week Results From the Randomized, Phase III RELIEF Study. *EULAR 2020 (E-CONGRESS)*

2. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Disease Activity and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Behçet's Syndrome Who Achieved and Maintained Oral Ulcer Complete Response with Apremilast Treatment. *ACR 2020 Convergence*
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Achievement of Early and Sustained Complete Response of Oral Ulcers with Apremilast Compared with Placebo in Patients with Active Behçet's Syndrome. *ACR 2020 Convergence*
4. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Treatment of Manifestations of Behçet's Syndrome Other Than Oral Ulcers, Including Skin Lesions and Arthritis. *ACR 2020 Convergence*
5. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. *EULAR Congress 2021, 6*
6. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C,

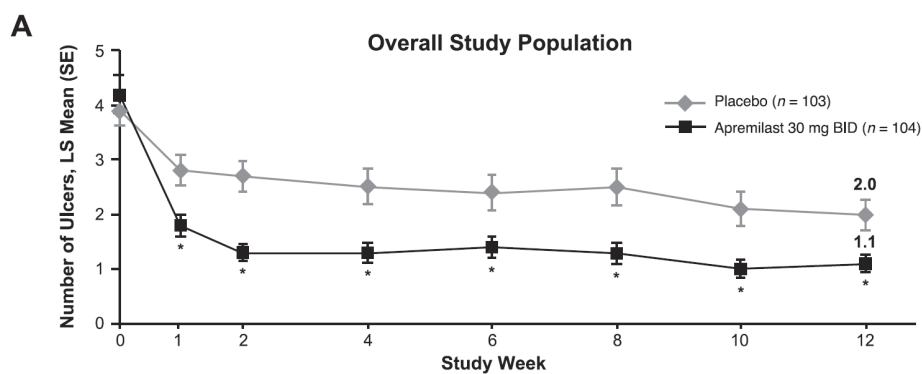
Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. EULAR Congress 2021,6

7. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M,, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. ACR 2021, 11

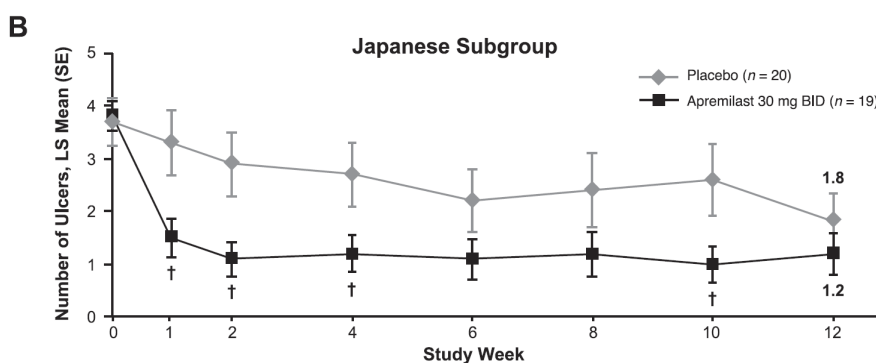
G. 知的財産権の出願、登録状況

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





Weeks	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n (LS mean)	103 (2.78)	103 (2.66)	103 (2.46)	103 (2.43)	103 (2.49)	103 (2.10)	103 (2.04)
Apremilast, n (LS mean)	104 (1.79)	104 (1.31)	104 (1.28)	104 (1.40)	104 (1.28)	104 (1.01)	104 (1.06)
P value	0.0010	<0.0001	0.0002	0.0015	0.0003	0.0003	0.0003



Weeks	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n (LS mean)	20 (3.32)	20 (2.92)	20 (2.66)	20 (2.22)	20 (2.41)	20 (2.55)	20 (1.82)
Apremilast, n (LS mean)	19 (1.49)	19 (1.10)	19 (1.21)	19 (1.14)	19 (1.17)	19 (0.96)	19 (1.19)
Difference, LS mean (95% CI)	0.45 (0.24, 0.83)	0.37 (0.18, 0.76)	0.45 (0.22, 0.93)	0.52 (0.22, 1.19)	0.48 (0.19, 1.21)	0.37 (0.16, 0.90)	0.66 (0.27, 1.58)
P value	0.0124	0.0081	0.0311	0.1152	0.1152	0.0300	0.3340

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

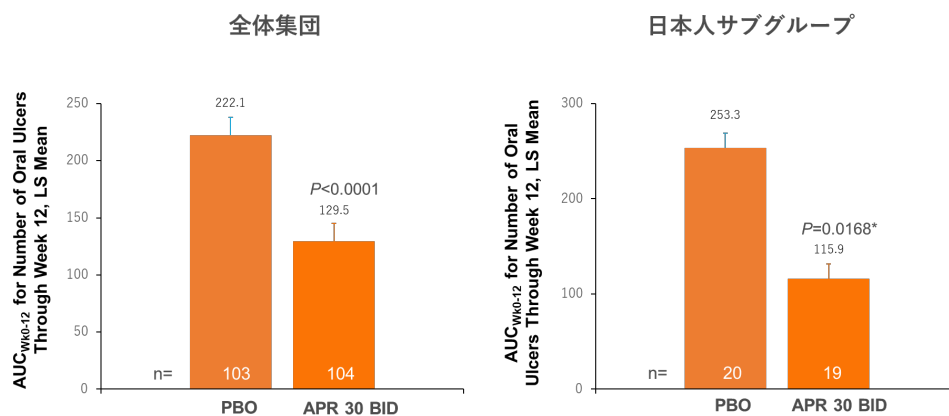


図2. 全体集団および日本人集団における主要評価項目である AUC wk 0-12

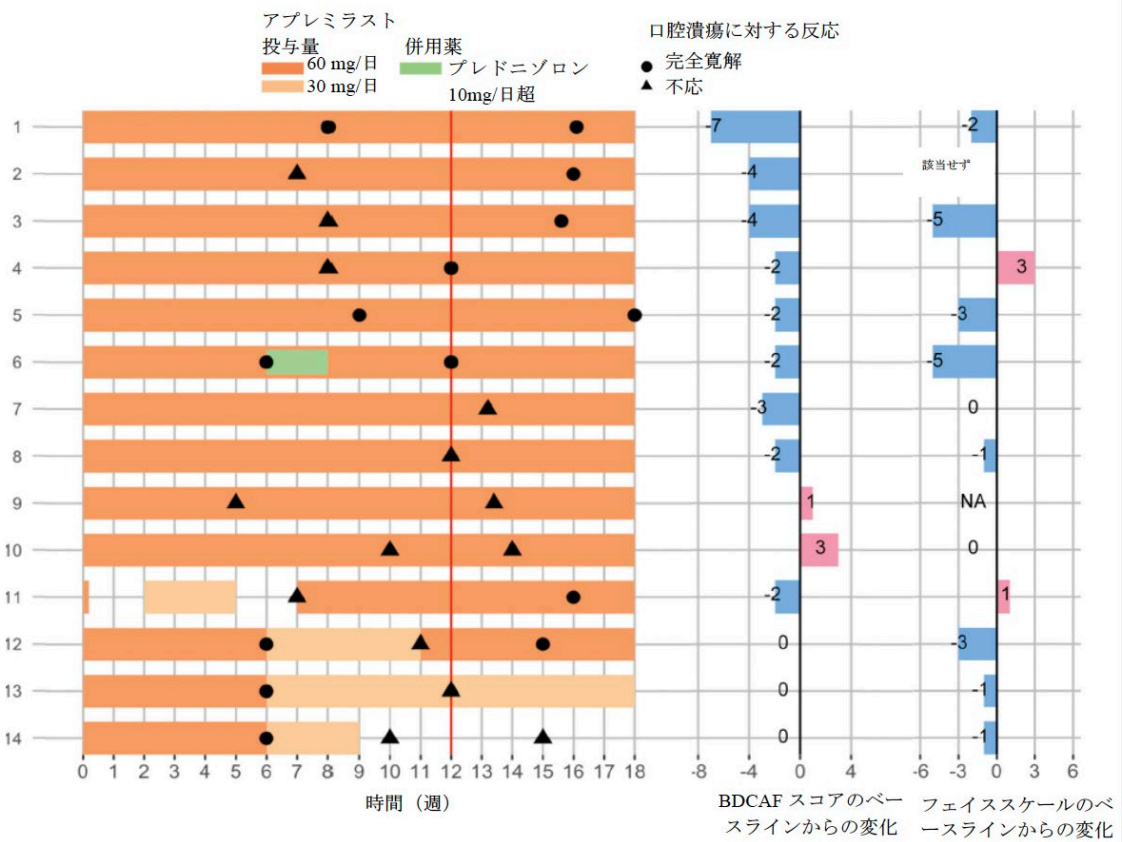


図3 アプレミラストを投与した14例の治療経過

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

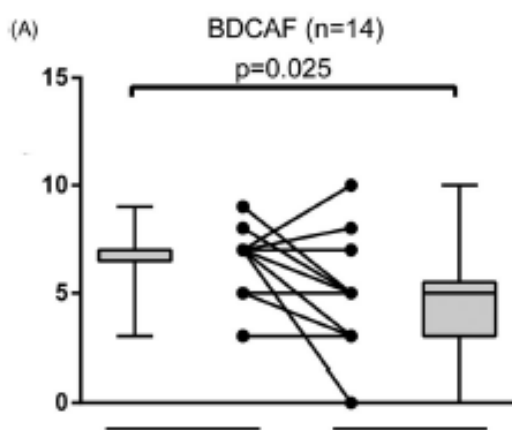


図4 ベーチェット病疾患活動性指標 Transformed BDCAF のアプレミラスト投与後の変化

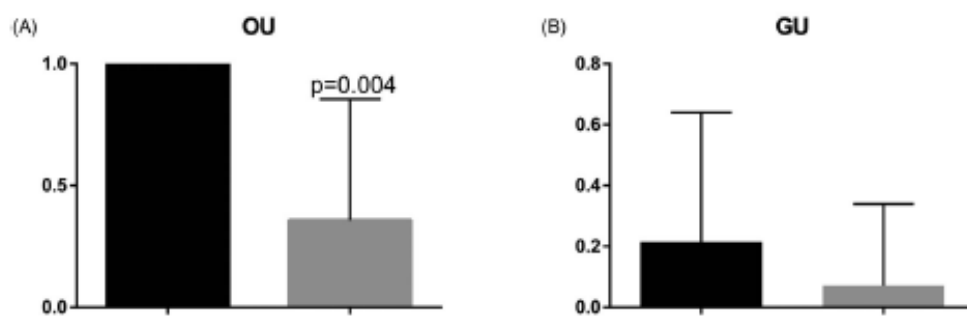
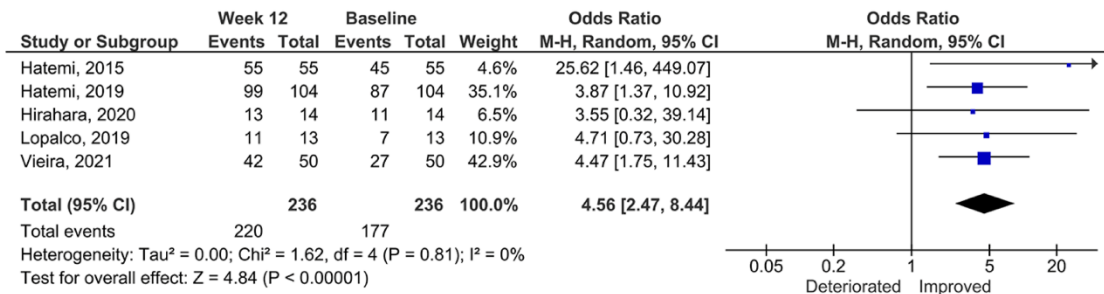
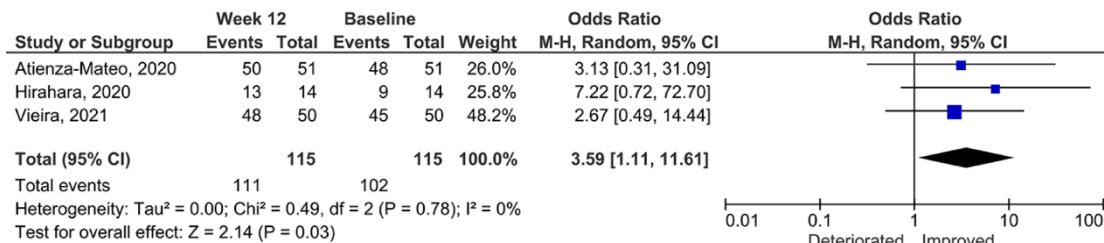


図5 アプレミラスト投与3か月後のペーチェット病の臨床症状の変化

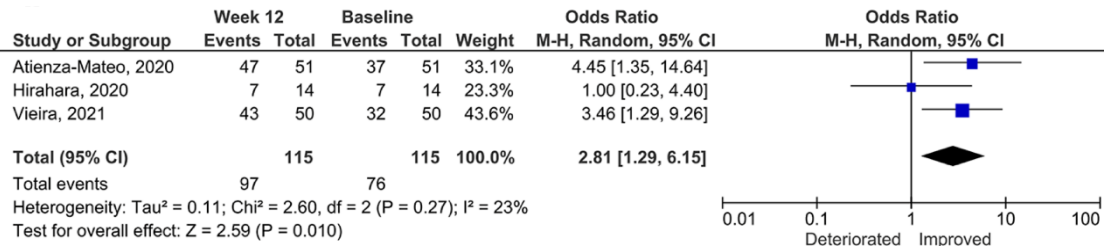
### A. 陰部潰瘍



### B. 結節性紅斑様皮疹



### C. 毛嚢炎様皮疹



### D. 関節炎

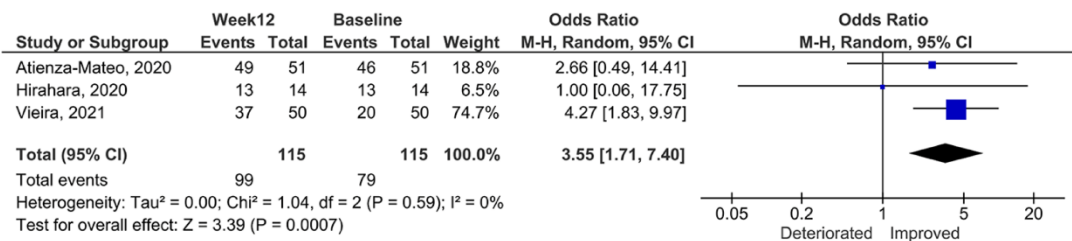


図 4 アプレミラスト治療によるベーチェット病臨床症状のメタ解析

ベーチェット病の皮膚粘膜症状の重症度評価と活動性の評価

埼玉医科大学皮膚科 中村晃一郎  
東北医科薬科大学皮膚科 川上民裕

研究要旨

ベーチェット病で生じる口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹はいずれも出現頻度は高く、他臓器病変に先行して発症することが多い。また、再発を繰り返し寛解に至らない。皮膚粘膜症状の病態は好中球を主体とした炎症症状と血管を中心とする反応であり、診療ではこれらの炎症を鎮静化するための抗炎症療法が主体となる。これまで診療ガイドラインにおいて皮膚粘膜症状の診療について提唱したが、さらに文献的に評価し、皮膚粘膜病変の重症度評価を提案した。

A. 研究目的

ベーチェット病の粘膜病変として口腔アフタ性潰瘍があり、これらは全経過を通して大部分の患者に生じる症状である。また、外陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、血栓性静脈炎も多くの患者に生じ、経過中再発する。病態では好中球の活性化や血管の病変が中心となり、治療はこれらに対する抗炎症療法が主体となる。これまで診療ガイドライン（ベーチェット病診療ガイドライン 2020）において皮膚粘膜症状の治療アルゴリズムを提唱してきた。さらにアルゴリズムで治療内容を明確にし、皮膚粘膜症状の重症度を定義することは重要である。活動性評価のある文献を検討し、皮膚粘膜症状の重症度評価(2022 年度案)を作成した。

B. 研究方法

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

を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言(2013年総会で改訂)の精神にもとづいて実施する。

C. 研究結果

ベーチェット病の病態では好中球の活性化がある。皮膚病変である結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹でも、組織学的に真皮の血管周囲性の稠密な好中球の浸潤があり、しばしば血管周囲性に認められる。また静脈血管の血栓など血管病変を認める。

さらに、皮膚粘膜病変の診療における重症度、活動性評価について検討した。この結果、以下の重症度評価を作成した。

〈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。

## D 考察

ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹は、組織学的に好中球浸潤が顕著で、同時に血栓形成を認める。皮膚粘膜病変に関する治療アルゴリズムでは、これらに対する抗炎症療法が主体であり、ステロイド(外用、全身療法)、コルヒチン全身療法が使用される。皮膚粘膜症状は再発し非寛解率が高いため、重症度を把握・評価しながら、診療の評価をおこない、治療の目標を立てることが縦横である。

今回、これまでの既存治療について文献的に検討し、皮膚粘膜病変の重症度評価を提案した。評価では、粘膜病変はアフタ性口内炎、外陰部潰瘍であり、ともに過去 1 か月以内の回数、大きさを評価項目とした。個々の皮膚症状(結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹、ほか)について回数、大きさを評価した。さらに粘膜皮膚症状は疼痛を伴うことが多い

め、疼痛スコア(患者評価)も項目に加えた。これらの評価は個々の評価に使えると同時に、加算した点数を総合スコアとして評価できる利点があると考えられる。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

- 1) 国内
  - 口頭発表 3 件
  - 原著論文による発表 0 件
  - それ以外(レビュー等)の発表 10 件

### 1. 論文発表

原著論文

### 著書・総説

- 1. 中村晃一郎 3.下腿に紅斑がいくつかある。皮膚診療をスッキリまとめました. 編集: 林伸和, p14-19, 南江堂, 東京, 2020
- 2. 中村晃一郎. ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイドライン(診断基準・重症度分類を含めて)の検証・皮膚疾患最新の治療 2021-2022. 南江堂. p31-35, 2021
- 3. 中村晃一郎 Behçet 病, 今日の治療指針 2021, 1303-1304, 2021.
- 4. 中村晃一郎 ベーチェット病:III 診断と治療: ベーチェット病の皮膚粘膜病変. 日本臨牀. 79: 862-866, 2021.
- 5. 中村晃一郎 ベーチェット病の皮膚症状と精神症状. 精神科 38: 174-178, 2021
- 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 Behçet 病. 今日の皮膚疾患治療指針. p396-399, 医学書院. 第 5 版. 編

集・佐藤伸一, 他. 2022

8. 中村晃一郎 Behçet 病 皮膚科診療 秘伝の書 編集: 神人正寿, 常深祐一郎, 56-59, 2022
9. 中村晃一郎 病態から考える薬物療法. Behçet 病. 皮膚科の臨床 64: 679-683, 2022
10. 中村晃一郎. 間違いやすい皮膚疾患の見極め. 結節性紅斑様皮疹を見極める. Monthly Book Derma 320: 59-65, 2022
11. 中村晃一郎. Behçet 病. 皮膚疾患 最新の治療 2023-2024. 南江堂. 編集: 高橋健造, 佐伯秀久. p109-110, 2023
12. 中村晃一郎 粘膜病変(口腔内アフタ、外陰部潰瘍). ベーチェット病. 日本医事新報. 第1版. 編集: 岳野光洋. 10-15, 2023

## 2. 学会発表

1. 川上民裕. ベーチェット病診療 Up to Date-標準化医療を目指して-第 54 回日本眼炎症学会 2021年7月24日
2. 川上民裕、横山華英、池田高治、高橋一夫、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用した NETs 免疫染色の検証 第4回日本ベーチェット病学会 2021年11月27日
3. 川上民裕、薫字鵬、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回ベーチェット病学会. 2022年11月5日。

## 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 1件

### 1. 論文発表

原著論文

Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomar U, Ishizu A. Presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's

disease. J Dermatol 49: 741-745, 2022

著書・総説

1. Doyoung Kim, Koichiro Nakamura, Fumio Kaneko, Erkan Alpsoy, Dongsik Bang. Mucocutaneous manifestations of Behçet's diseases: pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. Front Med (Lausanne) 9: 987393, 2022. 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）

総合分担研究報告書

“眼病変診療ガイドラインの普及ならびに疾患活動性と重症度分類の検討”

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

研究要旨

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。2020年に策定されたベーチェット病診療ガイドラインに基づいたベーチェット病診療の標準化を目指し、眼病変分科会では普及に取り組んだ。また、改訂に向けた原稿ガイドラインの課題や新規治療とガイドラインの整合性を分科会で検討した。ガイドラインの改訂に向けては、推奨を決定するために資する有用なエビデンスを創出することが重要であることを確認した。治療アルゴリズムの治療判断基準の一つに視機能低下リスクについて言及されているが、具体性に乏しく客観的な指標を用いることが望まれた。そこで、眼病変分科会ではベーチェット病眼病変の疾患活動性及び重症度分類について検討した。眼病変における重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで表すと定義した。重症度の指標には1回の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score（BOS24）を用いることとした。また、疾患活動性にはBOS24の半年間の累計値である眼活動性スコア（BOS24-6M）を用いることが有用であると考えた。ベーチェット病全国レジストリの調査票にBOS24、BOS24-6Mの評価項目を収載することで、前向きにデータを取得してスコアリングシステムの評価が可能となった。

A. 研究目的

ベーチェット病の主症状の一つである眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。

2020年にベーチェット病診療ガイドラインが策定された。分科会では①ガイドラインの普及によるベーチェット病診療の標準化の推進、②次回のガイドライン改訂に向けた原稿ガイドラインの課題や項目の検討、③治療アルゴリズムの治療選択において判断の根拠となりうる客観的指標の検討、④全国レジストリ研究の調査項目の策定を目的とし

て多方面に向けた研究活動を行った。

B. 研究方法

①ガイドラインの普及を目指し、国内外の学会で積極的に発表し、総説など執筆を進めた。

②現行のガイドラインの課題について、オンライン会議を複数回開催し、分科会メンバーで列挙しディスカッションした。ガイドライン策定以降の治療薬の変遷や近年発表された研究などについて情報共有を行った。

③眼病変分科会では分担研究者ならびに研究協力者を交えたメールでのディスカッションお



よび班会議を通して、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。検討項目は、i 眼病変における重症度分類と疾患活動性の定義、ii 一般的な眼病変の指標とその問題点、iii 重症度分類と疾患活動性をあらかわすための項目の決定、iv 前向きなデータ収集を行うための調査票の作成とした。

④全国レジストリ研究の眼病変分科会の調査項目について議論した。今後の研究への発展を意識した項目の設定を行った。

### C. 研究結果

①ベーチェット病診療ガイドライン策定について日本眼科学会総会、国際ベーチェット病会議、日韓ベーチェット病学会、日中韓印ぶどう膜炎学会など国内外の主要な学会で発表を行った。医療者側だけでなく患者サイドにも働きかけ、双方向での診療ガイドラインの普及に努めた。患者相談会や患者医療者サミット、地域の難病講演会などを行った。

②オンラインでの協議を重ねて、下記の課題点を挙げることとなった。

・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。

・バイオシミュラー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

③眼病変においては眼炎症発作のコントロールが極めて重要であるため、眼病変の重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで定義することができると考えられた。

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

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

④2021年より、稀少疾患であるベーチェット病の詳細な診療データ、生体情報を蓄積することを目的として、難病プラットフォームを活用したベーチェット病全国レジストリ研究が開始された。眼科分科会では、眼病変の重症度、疾患活動性の評価を行うためにBOS24の項目を調査票に組み込んだ。

### D 考察

ベーチェット病の主要な学会で数多くの発表を行い、標準化治療の推進に貢献した。同時に患者との相談会を持ち、双方向でのガイドライン普及を行った。患者交流会ではCOVID-19の取り巻く変化によりオンライン

での開催が多くなった。これまでも班会議で患者相談会を行っていたのだが、オンラインでの開催により、地方在住者や視覚障害により班会議に来場できなかった多くの患者が参加することとなった。患者アンケートでも満足度が向上しており、今後も現地開催、オンライン開催の双方を継続していく。

②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。

③従来、ベーチェット病では眼炎症発作の回数が病勢を表す指標として用いられていた。しかし、眼病変の炎症発作には前眼部にとどまる虹彩毛様体炎から、後眼部まで及ぶ汎ぶどう膜炎があり、更には汎ぶどう膜炎の中にも軽度の網脈絡膜炎から、視機能に直結する後極の滲出斑や出血を伴うものまで多岐にわたる。そのため発作回数のみでは正確な病勢を表すことはできない。2014年に蕪城らは、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである

#### Behçet's Disease Ocular Attack Score

(BOS24)を報告した。BOS24では炎症の生じた部位と程度により点数化され、その合計点として重症度を数値で示すことができる。また、半年間の累計である眼活動性スコア(BOS24-6M)によって眼病変の疾患活動性を表すことができる。これらの理由から、眼病変における重症度分類にはBOS24を、疾患活動性についてはBOS24-6Mを用いることが有用であると考えられた。

④レジストリの調査項目では、BOS24に準拠した項目を設定しており、今後大規模な検討が可能である。また、視力や合併症、治療薬、ゲノムなど様々な情報を統合したレジストリを活用することで、今後の眼病変分科会の研究への応用が期待される。

#### E. 結論

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

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

#### F. 研究発表

1) 国内  
口頭発表 32件  
原著論文による発表 3件  
それ以外(レビュー等)の発表 20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.
3. 秋元亨介, 新明康弘, 新田卓也, 大口剛司, 木嶋理紀, 宇野友絵, 南場研一, 陳 進輝, 石田 晋. 原発開放隅角緑内障として紹介された肉芽腫性ぶどう膜炎による続発緑内障の臨床像. あたらしい眼科. 38: 825-829, 2021

著書・総説

1. 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.
  6. **南場研一**. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
  7. **南場研一**. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020
  8. **南場研一**. 眼症状. ベーチェット病の臨床. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 23-25, 2020
  9. 石ヶ坪良明, 安倍清美, 岳野光洋, 竹内正樹, **水木信久**:【ベーチェット病 -基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態. 日本臨床 79(6): 925-930, 2021.
  10. 竹内正樹、**水木信久**: もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療ー達人の診療プロセスを教えます. 臨床眼科 75(1): 37-41, 2021.
  11. 竹内正樹, **水木信久**:【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】ベーチェット病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ. 日本臨床 79(6): 800-804, 2021.
  12. 竹内正樹, 岳野光洋, **水木信久**: ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020 日本医事新報 5071: 28-32, 2021.
  13. **坪田欣也**, **後藤 浩**:ぶどう膜網膜炎のイメージング検査 OCT angiography. 眼科 63:525-530,2021.
  14. 岩田大樹, **南場研一**. 原田病. 6.ぶどう膜炎. 臨床眼科. 75: 230-235, 2021
  15. 岩田大樹, **南場研一**. 眼病変の治療. 特集: ベーチェット病. 日本臨床. 79: 857-861, 2021
  16. **南場研一**、大野重昭. ベーチェット病眼病変診療ガイドラインについて. 特集: 眼科診療ガイドラインの活用法. OCULISTA. 96: 101-106, 2021
  17. **南場研一**. 虹彩毛様体炎. 私の治療. 週刊日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
  18. **南場研一**. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 虹彩毛様体炎. 日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
  19. **竹内大**. わかりやすい臨床講座, 日本の眼科: 94:1(2023)
  20. **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
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. 長谷川英一、園田康平、南場研一、岡田アナベルあやめ、大黒伸行、後藤 浩. 2016年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124回日本眼科学会総会、Web開催、2020/4/16-19)
4. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用. Tokyo Ophthalmology Club(2020年10月21日、Web)
5. 南場研一. アダリムマブの使用実態～PMSの中間報告からわかること～. モーニングセミナー6「ぶどう膜炎における最適なアダリムマブの治療とは」第124回日本眼科学会総会 (2020年4月16日、東京)
6. 竹内大. ぶどう膜炎における所見の取り方と診断. 第124回日本眼科学会総会. 2020
7. 播本幸三, 西尾佳明, 唐沢容子, 伊藤正孝, 竹内大. リパスジルの実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する抗炎症作用の検討. 第124回日本眼科学会総会. 2020
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74回日本臨床眼科学会. 2020
9. 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.
10. ぶどう膜疾患の臨床所見と病理所見の相関.:後藤 浩: 第125回日本眼科学会 (2021.04.) 大阪.口頭.
11. アダリムマブによる治療導入下における非感染性ぶどう膜炎に対する内眼手術の検討.:國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 毛塚剛司, 後藤 浩:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪.口頭.
12. 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いたプロテオミクス.:菅原莉沙, 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 山川直之, 足立 淳, 丸山和一, 後藤 浩: 第125回日本眼科学会総会 (2021.04)大阪. 口頭.
13. 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、荻野 陽、長谷敬太郎、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、Richard Foxton、石田 晋. 抗Angopietin2/Vascular endothelial growth factor 二重特異性抗体を用いたぶどう膜炎の軽症化、第41回日本眼薬理学会、金沢・WEB、2021/11/6-7、国内、口頭
14. 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
15. 北市伸義、植原 治、バルト ジャヴサンドラム、岩田大樹、南場研一、長澤敏行、安彦善裕、太田 亨、大野重昭. ベーチェット病患者における口腔内細菌叢の解析、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
16. 鈴木佳代、南場研一、加瀬 諭、荻野 陽、岩田大樹、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、石田 晋. 眼内リンパ腫における血清と硝子体液中の可溶性インターロイキン2受容体の検討、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭

17. **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
18. 廣岡季里子、**南場研一**、有塚 舞、清野修平、田川義晃、山下結衣、岩田大樹、石田 晋. 脈絡膜炎の併発が考えられた特発性視神経網膜炎の1例、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
19. 横井康一、**南場研一**、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、廣岡季里子、関根伸子、石田 晋. 眼底自発蛍光が再発検出・治療選択に有用であった急性、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
20. **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
21. 西尾佳明、染谷秀彬、高山圭、**竹内大**. マスサイトメトリーによるベーチェット病ぶどう膜炎の患者末梢血単核球の解析. 第125回日本眼科学会総会. 2021
22. **竹内大**. 超高齢化社会におけるぶどう膜炎診療ならびにベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後. 第 35 回兵庫眼炎症談話会. 2021
23. 高山圭、佐藤智人、播本幸三、神田貴之、**竹内大**. 前部ぶどう膜炎の臨床的特徴に関する後ろ向き調査. 第 54 回眼炎症学会. 2021
24. **竹内大**. ポストコロナ時代におけるぶどう膜炎診療のストラテジー. 第 10 回栃木ぶどう膜炎カンファレンス. 2021
25. **竹内大**. ポストコロナ時代の超高齢化社会におけるぶどう膜炎診療—留意しなければならないポイント—. 埼玉眼科教育講演会. 2021
26. **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 75 回日本臨床眼科学会. 2021
27. **竹内大**. ベーチェット病ぶどう膜炎にみられる免疫異常. 第 67 回山口アレルギー疾患研究会. 2022
28. **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
29. **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
30. **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 Infiximab 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
31. **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
32. **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

2) 海外  
 口頭発表 6 件  
 原著論文による発表 26 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. 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. Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M,

- Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, **Namba K**, Ohno S, Kitaichi N. Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease – A multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 127: 80-85. PMID: 33331270
10. Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, **Namba K**, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S. Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK  $\beta$  inhibitor IMD-0354. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 525: 589-594. PMID: 32115150
  11. Ida Y, Takeuchi M, Ishihara M, Shibuya E, Yamane T, Hasumi Y, Kawano S, Kimura I, **Mizuki N**: An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behcet's disease in long-term remission. *Jpn J Ophthalmol*;65(6):843-848, 2021.
  12. Kato H., Takeuchi M., Horita N., Ishido T., Mizuki R., Kawagoe T., Shibuya E., Yuda K., Ishido M., Mizuki Y., Hayashi T., Meguro A., Kirino Y., Minegishi K., Nakano H., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., Takeno M., Hotta K., Kaneko T., **Mizuki N**: HLA-A26 is a risk factor for Behcet's disease ocular lesions. *Mod Rheumatol*;31(1):214-218, 2021.
  13. 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)*, 2021.
  14. Soejima Y., Kirino Y., Takeno M., Kurosawa M., Takeuchi M., Yoshimi R., Sugiyama Y., Ohno S., Asami Y., Sekiguchi A., Igarashi T., Nagaoka S., Ishigatsubo Y., Nakajima H., **Mizuki N**: Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behcet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*;23(1):49, 2021.
  15. Zhong Z., Su G., Zhou Q., Meguro A., Takeuchi M., **Mizuki N**., Ohno S., Liao W., Feng X., Ding J., Gao Y., Chi W., Zhang M., Zuo X., Yang P: Tuberculosis Exposure With Risk of Behcet Disease Among Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*;139(4):415-422, 2021.
  16. Hase K, **Namba K**, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S. Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen. *Curr Eye Res*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/02713683.2021.1952605
  17. Iwata D, **Namba K**, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Recent clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan - comparison with the previous decade. *Ocul Immunol Inflamm*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/09273948.2020.1836565
  18. Sonoda KH, Hasegawa E, **Namba K**, Okada AA, Ohguro N, **Goto H**: JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group. Epidemiology of uveitis in Japan: a

- 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol.* 2021; 65: 184-190. doi: 10.1007/s10384-020-00809-1
19. Umazume A, Ohguro N, Okada AA, **Namba K**, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, **Goto H**. Prevalence and incidence rates and treatment patterns of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database. *Jpn J Ophthalmol.* 2021; 65: 657-665. doi: 10.1007/s10384-021-00850-8
  20. **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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. **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.
  24. 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.
  25. **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.



26. 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

著書・総説

1. Takeuchi M., **Mizuki N.**, Ohno S.: Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings. *Front Immunol*12:640473, 2021.
2. Nakamura J., Takeuchi M., Ota M., **Mizuki N.**, Ohno S.: Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis? *Curr Mol Med*, 2021.

2. 学会発表

1. 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. Comprehensive miRNA analysis using serum from non-infectious uveitis patients.:**Asakage M**, **Usui Y**, Nezu N, Shimizu H, **Tsubota K**, Yamakawa N, Umezu T, Takanashi M, Kuroda M, **Goto H**.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021

Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.

3. Metabolic profiling of blood samples with non-infectious uveitis.:Sugawara R, Yoshihiko Usui Y, Wakita R, Tsubota K, Nezu N, **Goto H**.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
  4. **Namba K**. Retinopathy and Choroidopathy Associated with Sarcoidosis. Diagnosis and Management of Posterior Segment Inflammation. International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021: Web; 2021/12/3-5 海外、口頭
  5. 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.
  6. 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）  
総合分担研究報告書

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ており、診断においても重要な症候であるが、臨床的な特徴や治療などについては確立した知見は得られていない。そこで、令和元年度より関節炎分科会を構成し、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。令和2年度は、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成し、全国合計23施設を登録した。令和3,4年度には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、非合併ベーチェット病148症例の臨床的特徴を比較検討した。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、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、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発展させる必要がある。

**A. 研究目的**

ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候である。しかし、その頻度、臨床的な特徴、検査成績、画像所見、鑑別診断、治療など、これまで確立した知見は得られていない。したがって、全国規模のベーチェット病のレジストリを構築した上で、ベーチェット病に関する臨床的諸問題を検討する必要がある。そこで、令和

2年度は、ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成、ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストを作成、当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態を把握することを目的とした。令和3年度には、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

実態調査を行なった。令和4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

### 1) ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットフォームのためのレジストリの作成

ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットフォームのためのレジストリの作成、全国研究者リストを作成については、分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した

### 2) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

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

### 3) 関節炎を伴うベーチェット病の臨床的特徴の比較検討

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。

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

2019年9月以降に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

### 1) ベーチェット病に伴う関節炎に関する難病プラットフォームのためのレジストリの作成

分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施したベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成した。ベーチェット病に伴う関節炎レジストリの全国研究者リストに合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を行なった。

### 2) 本分科会におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態調査

本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。当科のベーチェット病 210 例のうち関節炎合併は 91 例 (43.3%)、罹患関節は 64 関節中、平均圧痛関節数 4.4、腫脹関節数 1.9 であった。部位は膝 44%、足 31%、手 28%、肘 24%、肩 22%、中手関節 16%、近位指節関節 14%で、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。関節リウマチ合併の 4 例中 3 例のみ画像所見で骨びらんを認めた。関節炎合

併例では、非合併例を比較すると、眼病変・口腔内アフタ病変が有意に少なく、結節性紅斑が有意に多かった。関節炎合併例の特徴として HLA-B51 は 42%、HLA-A26 は 10%、リウマトイド因子は 16%、CCP 抗体は 2% で陽性であった。

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

関節画像所見を追跡できたベーチェット病 151 例が対象となった調査においては、男女比は 1:1.5、平均初発年齢 36.2 歳、関節炎発症年齢 37.0 歳、HLA-B51 は 58.9%、HLA-A26 は 24.7%で陽性、98.0%が皮膚症状を伴い、CCP 抗体は 2/72 で陽性であった。障害部位は、膝と足関節が最も多く、約半数の症例に認められ、手、肘、肩、近位指節関節の順であったが、脊椎には認めなかった。11 例に関節裂隙狭小化を認めたが、関節破壊は認められず、1 例は CCP 抗体陽性であった。関節炎症状出現時には、48.7%は無治療で、26.9%がコルヒチン、23.1%が副腎皮質ステロイドを服用していた。関節炎発症後、38.4%はコルヒチン、25.6%は副腎皮質ステロイドを開始された。改善率はいずれも約 80%であったが、副腎皮質ステロイドの方で効果発現が早く、プレドニゾン換算 11mg/D 以上では全例が改善した。一方、12 カ月間の経過観察により、関節炎の再燃率に

ついては、コルヒチンは副腎皮質ステロイドやメトトレキサートよりも少ないことが示唆された。

### 3) 関節炎を伴うベーチェット病の臨床的特徴の比較検討

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%、小関節 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。

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

難治性口腔潰瘍を伴うベーチェット病 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

ベーチェット病は失明や腸管穿孔などの多彩かつ重篤な症状を呈し、約 20,000 人が指定難病の受給者である。ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として診断においても重要な症候であるが、頻度、臨床的特徴、疾患活動性との関連、重症度、画像所見、治療などについては確立した知見は得られていない。ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎において、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究は世界的にも報告はなく、新規かつ独創的である。本研究を通じて、ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎における 1) 診断基準の改訂、2) 予後予測因子の開発、3) バイオマーカーの開発、4) 疾患活動性指標と治療目標の開発、5) ゲノム解析による病態解明、6) 治験開発への応用、7) 難病プラットフォームへの参加が期待できる。

今回の調査では関節炎の併発は 40%に認められ、女性が 7 割を占め、関節リウマチと異なり大関節で比較的多く、治療が比較的有効であることなどがわかってきた。ベーチェット病の関節炎は非破壊性で、大関節炎が多いが比較的高頻度で小関節炎もあるが、腱附着部炎や体軸関節炎は認めなかった。治療は副腎皮質ステロイドよりコルヒチン・メトトレキサート・TNF 阻害剤が使用される事が

多かった。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。

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腸管型、血管型ベーチェット病においても低下せず、開始後 2 週間の短期有害事象に留意することで安全にかつ有効に開始できる可能性が示唆された。

今後検討すべきクリニカルエッセションとしては、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エッセションに対しては、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、設定する必要である。

## 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、大関節の障害が比較的多く、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必要がある。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 5 件  
原著論文による発表 1 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. 小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 家族生地中海熱 (FMF) 非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110

##### 著書・総説

1. 田中良哉. ベーチェット病治療における生物学的製剤: 現況と将来展望. 日本臨床 79: 904-911, 2021
2. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
3. 田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150

#### 2. 学会発表

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

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. 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
4. 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
5. 藤田悠哉、宮川一平、花見健太郎、岩田慈、宮崎佑介、福與俊介、園本格士朗、河邊明男、大久保直紀、中山田真吾、田中良哉. 難治性腸管/血管型ベーチェット病 (BD) に対するアプレミラストの安全性と有効性. 第 63 回九州リウマチ学会 (主題). 令和 3 年 3 月 12-13 日, 久留米

### 2) 海外

口頭発表 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 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

- |  |  |
|--|--|
| <p>National Multicenter Study. Mod Rheumatol (2022) 32(6):1146-1152</p> <p>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</p> <p>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</p> | <p>2. 実用新案登録<br/>特になし</p> <p>3. その他<br/>特になし</p> |
|--|--|

著書・総説

1.

2.学会発表

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

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

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）  
総合分担研究報告書

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

研究分担者	氏名	長沼誠	所属先	関西医科大学医学部
研究分担者	氏名	井上詠	所属先	慶應義塾大学医学部
研究分担者	氏名	長堀正和	所属先	東京医科歯科大学医学部
研究分担者	氏名	久松理一	所属先	杏林大学大学医学部
研究分担者	氏名	田中良哉	所属先	産業医科大学医学部
研究分担者	氏名	桐野洋平	所属先	横浜市立大学大学医学部
研究協力者	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年度に腹痛、腹部圧痛、血便の臨床症状3項目、CRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案を作成した。その後令和4年度には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(BD)において作成することが求められている。本研究は久松班と岳野班のメンバーにおいて、本邦における腸管BDに対する重症度を作成することを目的とした

意見や内視鏡活動性を加味した重症度作成の提案がなされている。本年度は臨床症状、他覚的所見、CRP、内視鏡所見を元にした重症度原案を作成した。

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

B. 研究方法

1 重症度の作成

令和2年度班会議においてベーチェット病の全身状態も反映した重症度を作成する方向の

2 重症度と治療選択、治療経過・推移との関係、予後（入院率・手術率など）

令和3年度に作成した重症度をもとに、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

### 1 重症度分類作成

#### 1) 重症度作成に関するアンケート調査

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

#### 1) 重症度分類作成委員による重症度案の作成

重症度分類原案を作成したのち、消化器内科、消化器外科、内視鏡専門医から構成される6名の作成委員、3名の評価委員により作成作業を経て、腹痛、腹部圧痛、消化管出血

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

以上の結果を令和3年度の報告書において公表した（表1）。

## 2 作成した重症度と治療選択・治療推移・予後との関係

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

令和3年度の久松班に夜アンケート調査では各項目のスコアによる重症度分類作成が好ましいという意見が61%であったが、より簡

便で妥当性を評価しやすい重症度分類を作成する上で、スコア化はしないこととなった。また消化管出血の重症度の重み付けや潰瘍病変の定義などの取り決めが困難であったが、最終的に複数回の web 会議やメール審議を経て最終案を作成することができた。

また作成した重症度の妥当性の検討については、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

腸管ベーチェット病の重症度分類について、腹痛、腹部圧痛、消化管出血の 3 項目、および CRP、内視鏡所見を合わせた複合的評価に基づいた重症度案最終案を作成した。

また重症度分類は治療選択や予後と関連があることより、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 3 件

##### 1. 論文発表

原著論文

なし

著書・総説

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

レット病の臨床 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 2 件  
原著論文による発表 5 件  
それ以外（レビュー等）の発表 0 件

##### 1. 論文発表

原著論文

1. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. J Gastroenterol 2022 ;57(4):246-266.
2. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, Takeno M, Ueno F, Matsumoto T, Mizuki N, Suzuki Y, Hisamatsu T. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol. 2020 Jul;55(7):679-700. doi: 10.1007/s00535-020-01690-y. Epub 2020 May 7.

3. Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;35(8):1340-1346. doi: 10.1111/jgh.14995.
  4. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. *J Gastroenterol* 2021; 56(12): 1062-1079
  5. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. *J Gastroenterol* 2021; 56(6): 489-526.
- disease. IBD Expert Meeting, Mar 30, 2022, Korea -Virtual
  2. 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
- 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

著書・総説  
特に無し

学会発表

1. Hisamatsu T. Real-world evidence of anti-TNFs in intestinal Behçet's

表1 腸管バーチエット病重症度分類

	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（瘢痕病変のみも含む）
Grade 1	軽度 (日常生活に支障を感じない程度の軽い痛み)			基準値以上～1.0未満	1cm未満のアфта・潰瘍
Grade 2	中等度 (時に日常生活に支障を感じるほどの痛み)	圧痛あり・ 腹膜刺激徴候なし	顕性出血あり	1.0以上	1cm以上の境界明瞭な浅い潰瘍 (円形・類円形・不整潰瘍・地図状潰瘍など)
寛解	Grade 0の4項目全てを満たす				1 腸管バーチエットの消化管病変に由来したのみ 2 潰瘍病変が複数存在する場合には最もGradeの高い病変で評価する (回盲部以外の病変を含む) 3 深掘れ潰瘍：辺縁が断崖状に切れ込んだ境界明瞭な深い潰瘍
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>穿通・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>				

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

血管型ベーチェット病の疾患活動性指標の血管型ガイドラインの妥当性の検証

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。

本研究ではまず、類似した大型血管病変を呈する高安動脈炎の疾患活動性の指標、ANCA 関連血管に使用される BVASなどを参考に検討した。しかしながら、いずれも臓器病変分布の相違、静脈病変の評価が困難などの問題があり、まずは、本邦の血管型ベーチェット病を改めてレジストリで解析する方針とした。具体的に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。また、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。

#### 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、従来型免疫抑制療薬、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. 血管炎症候群に用いられる疾患活動性

類似した大型血管病変を呈する高安動脈炎の疾患活動性の指標、ANCA 関連血管炎などに使用される BVAS を血管型ベーチェット病に流用できるか検討した。

2. ベーチェット病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ーチェット病レジストリで検証すべき項目を検討した。

### 3. 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. 血管炎症候群に用いられる疾患活動性

以下の高安動脈炎の疾患活動性指標について検討した。

- Kerrの基準 (NIH)
- Disease Extent Index Takayasu (DEI Tak)
- Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010)

いずれも新規発症の虚血症状が重要な活動性所見となるが、ベーチェット病への応用に関しては以下の問題点が指摘されやた、

- ① 動脈瘤形成が多く無症状例も少なくない。
- ② ベーチェット病で頻度の高い静脈病変に関する評価が十分できない。重症度はVBDに

③ 血液検査における炎症所見、血管外病変を加味する必要がある。

④ 動脈瘤の手術適応に関してはその形態に関する情報も必要である。

また、ANCA関連血管炎などに使用されるBVASに関しては、項目に示される病変分布などから、その応用は困難であると意見の一致をみた。

したがって、血管炎症候群の既存疾患からの流用は困難で、血管ベーチェット病独自の指標を開発する必要があると考えられ、今後、難病プラットフォームベーチェット病レジストリデータベースをもとに検討する方針とした。

### 2. 難病プラットフォームベーチェット病レジストリで検証すべき項目

ベー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)

### 3. 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ー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。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

ベーチェット病血管病変に関する診療ガイドラインの実用性の検証、ベーチェット病血管病変に特化した疾患活動性指標とこれに対応した治療指針を確立するために難病プラットフォームベーチェット病レジストリデータベースおよび他のデータソースを用いて検討する。



## 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 14 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

### 総説・著書

1. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2020-2021 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2020
3. 岳野光洋. ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド (藤尾圭志編)、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021.04.21
4. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
5. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集〈Clinical Science〉免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61,
6. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
7. 岳野光洋. ベーチェット病における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 64(5):567-572, 2020
8. 岳野光洋. 血管病変. 特集: ベーチェット病 -基礎と臨床の最新知見-. 日本臨床 79 (6):884-889, 2021
9. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライ

ン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021

10. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2021-2022 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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 ベーチェット病の免疫病態と治療 (イーブニングセミナー) 第 62 回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 岳野光洋. ベーチェット病の病態の理解と治療ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 より (教育講演) 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14
3. 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
4. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解くー血管型を中心にー(招待講演イーブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2

2) 海外

口頭発表 2 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. Isobe M, Takeno M, et al; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. Circ J. 2020 24;84(2):299-359.
2. 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. Online ahead of print.

著書・総説

なし

学会発表

1. Takeno M. Molecular Genetics & Therapeutic Applications in Behçet's Disease. Session: Recent Perspectives on Vasculitis-Related Diseases from Japan. 2021 ACR/ARHP (virtual), 2021.11
2. Takeno M. External Comments on Difficult to treat Behcet's disease-Cases Gastrointestinal Behcet. 19th International Congress on Behcet's disease. 2022/7/8

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）  
総合分担研究報告書

神経ベーチェット病レジストリ研究と重症度基準の策定

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>“研究分担者”

研究要旨

ベーチェット病レジストリ研究のため神経病変の調査票の最終検討と修正を行った。またベーチェット病の神経病変についての **research question** として重症度分類基準の策定に取りかかった。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。

A. 研究目的

ベーチェット病診療のレジストリ研究の基盤形成のため、神経病変についての調査項目の最終検討を行うとともに、**research question** として重症度分類基準の策定に取りかかる。

B. 研究方法

レジストリ研究のための調査票の項目について、神経分科会の委員の間でメールにて合議を行い、最終改定を行った。また、**research question** として神経ベーチェット病の重症度分類基準の策定に着手した。

具体的には、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は全く扱わないので倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

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

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, Group!c-3Cとして設定した（表1）

D 考察

今回の改定でレジストリの調査票は最終的に決定された。血清の IL-6 が慢性進行型や

急性型の神経ベーチェット病のみならず、眼病変、関節病変、腸管病変を含めてベーチェット病全般のサロゲートマーカーになる可能性があると考えられる。血清 IL-6 の検査が保険適応になったことから、ベーチェット病においても検討を重ねてゆくことが求められる。さらに、髄液 IL-6 についても今後保険適応を取るよう働きかけてゆくことが研究班に求められていると考えられる。

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、実際にその妥当性について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。

さらにレジストリを用いた前向き研究により重症度分類基準についての再評価を行ってゆくことが望まれる

## E. 結論

神経ベーチェット病のレジストリ研究のための調査票の改定が完成した。また、2020に収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 1A 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 3C 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

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 1件
  - それ以外（レビュー等）の発表 6件

### 1. 論文発表 原著論文

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

### 著書・総説

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

2. 廣畑俊成. ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理. 日本臨床 79(6):792-9, 2021.
3. 廣畑俊成: 2. 膠原病に伴う神経障害 脳神経内科診断ハンドブック、下畑享良編、中外医学社、東京、pp. 574-579, 2022
4. 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.
5. 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.
6. 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 3 件  
 それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

## 1.論文発表 原著論文

1. Hirohata S, Kikuchi H, Ikeda M, Kyogoku M. Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia, Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl.132)(5):137-138.doi:10.55563/clinexprheumatol/p24org.
2. 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
3. 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.doi:10.55563/clinexprheumatol/il4pc7.

## 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）  
総合分担研究報告書

“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 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

- 山口賢一 小児期発症全身性エリテマトーデス 小児科診療 81:783-788, 2018

- 山口賢一 Behçet 病 小児内科 50 増刊号:308-309, 2018
- 山口賢一 ヒドロキシクロロキン:SLE, 皮膚エリテマトーデス 小児内科 50:1693-1696, 2018
- 山口賢一 全身性エリテマトーデス患児の外来フォローのポイント 小児科 60:233-239, 2019
- 山口賢一 小児 Behçet 病 日本臨床 79:890-896, 2019
- Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021 ; ○山口賢一 診断へのアプローチ 17-32
- Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集 小児リウマチレジデントガイド 朝倉書店, 2021 ; ○山口賢一 若年発症の脊椎関節炎 74-80
- 山口賢一 若年性強皮症 小児内科 53:907-912, 2021

#### 2. 学会発表

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

#### 2) 海外

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

#### 1.論文発表

##### 原著論文

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

#### 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）

総合分担研究報告書

ベーチェット病医療受給者の臨床疫学像(指定難病データベース)

研究分担者: 黒澤美智子

所属: 順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座

研究要旨

2015年の難病法施行に伴い、指定難病データベースシステムが開始し、ベーチェット病の更新データに症状や治療法の項目が追加され、新規と更新の有症状割合が比較可能となった。2020年に2015～17年度の指定難病ベーチェット病データの利用申請を行い入手した。2020年度は難病法施行前後の重症度(Stage)分布の変化を確認した。2015年の難病法施行に伴い、ベーチェット病の認定基準が重症度基準のStage II以上となり、2017年度以降に受給者数は減少した。難病法施行後はStage Iの割合が減少し2017年に約半減していた。Stage Iの減少に伴いStage II～Vの割合は増加していた。2017年以降のベーチェット病受給者数の減少はStage Iの減少によると思われる。2021年度は新規受給者の性別4主症状別の有症状割合の推移を難病法施行前後で確認した。口腔内アフタ性潰瘍、および皮膚症状の有症状割合は難病法施行前後で変化は認められなかったが、眼症状の有症状割合は難病法施行後に上昇していた。外陰部潰瘍は男性については難病法施行前後で変化は認められなかったが、女性ではやや減少傾向が認められた。ベーチェット病の重症度Stage II以上は眼症状や特殊型ベーチェットを有する症例で、難病法施行後にそれらの症状を有さない症例が減少し、ベーチェット病受給者全体で眼症状を持つ症例の割合が増加したと思われる。2015年以降に比較可能となった新規データと更新データのベーチェット病4主症状を有する割合のうち、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍を有する割合は更新データの方がやや低く、眼症状を有する割合は新規と更新データに差は認められなかった。2022年度は新規・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2010年の結果と比較した。結節性紅斑様皮疹(新規)の2015～17年有症状割合は2010年と比べて変化していなかった。更新データは新規申請データより有症状割合は低かった。皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は2015～17年更新データの男性で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った。毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹(新規)の有症状割合は2010年と比べて変化していなかった。2015～17年更新データの有症状割合は新規申請データと比べて低かった。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4主症状の組み合わせ別に治療法についての分析や、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についての分析を継続する。難病法施行に伴う認定基準の変更により、同データから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリーを含め、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要である。

## A. 研究目的

難病の医療費自己負担軽減のために、申請時に提出される臨床調査個人票は平成 26 年までの特定疾患 56 疾患については厚労省でデータベース化されており、当班では以前より利用申請を行い、臨床疫学像を確認し報告してきた。平成 27(2015)年の難病法施行に伴い、臨床調査個人票データベースは新しい指定難病データベースとなり、指定難病ベーチェット病は認定基準に重症度が加わり、Stage II 以上が医療費助成の対象となった。また、更新データに症状の項目、治療法について複数の項目が追加された。

対象疾患の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。本研究班で開始したレジストリーに資することも目的とする。

## B. 研究方法

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

まず、衛生行政報告例で 1990 年～2019 年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の推移と入手した入力データ数を確認した。次に衛生行政報告例で 2013 年度と 2019 年度の年齢分布、次に臨床調査個人票データで 2012、2015、2017 年度の Stage 分布を比較し難病法施行前後の変化を確認した。

2021 年度に過去に報告した臨床調査個人票分析結果と 2015～17 年度の指定難病ベーチェット病データの主症状割合の推移、および 2015 年度データから可能となった更新者の症状について確認した。

2022 年度に 2015～17 年度のベーチェット

病データの皮膚の有症状割合と過去に報告した臨床調査個人票分析結果<sup>3,4)</sup>を比較し、2015 年度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

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

2013 年度と 2019 年度ベーチェット病医療費受給者証所持者数の年齢分布を確認したところ、難病法施行前は 40 歳代と 60 歳以上の受給者が多かったが、難病法施行後は 60 歳代の受給者がやや減少していた。

臨床調査個人票(新規・更新)の性別申請年別 Stage の分布を確認したところ、男女で Stage の分布は大きく異なるが、いずれも 2012 年に比べて 2015 年に Stage I の割合が減少し、2017 年はさらに減少していた。Stage I の割合

は難病法施行後に約半減していた。Stage I の減少により Stage II～V の割合は増加していた。2017 年以降のベーチェット病受給者数の減少は Stage I の減少によると思われる。

ベーチェット病新規受給者の性別 4 主症状別有病割合の推移を難病法施行前後<sup>3)</sup>で確認した。口腔内アフタ性潰瘍と、皮膚症状の有病割合は男女とも難病法施行前後で変化は認められなかった。一方、眼症状の有病割合は難病法施行後に男女とも上昇していた。外陰部潰瘍は男性については難病法前後で変化は認められなかったが、女性ではやや減少傾向が認められた。これらの変化は難病法施行時に認定基準に重症度が加わり、Stage II 以上が医療費助成の対象となったことによると思われる。Stage II 以上は眼症状や特殊型ベーチェットを有する症例となっており、難病法施行後に受給者全体で眼症状を持つ症例の割合が増加したと思われる。

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

2022 年度は新規・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 2010 年の結果<sup>3,4)</sup>と比較した。結節性紅斑様皮疹(新規)の 2015～17 年有症状割合は 2010 年と比べて変化していなかった。更新デ

ータは新規申請データより有症状割合は低かった。皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は 2015～17 年更新データの男性で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った。毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹(新規)の有症状割合は 2010 年と比べて変化していなかった。同 2015～17 年更新データの有症状割合は新規申請データと比べて低かった。

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 4 主症状の組み合わせ別に治療法についての分析や、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についての分析を継続する。難病法施行に伴う認定基準の変更により、同データから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始した患者レジストリーを含め、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要である。

## E. 結論

2015 年の難病法施行に伴い、指定難病データベースシステムが開始し、ベーチェット病の更新データに症状や治療法の項目が追加され、新規と更新の有症状割合が比較可能となった。2020 年に 2015～17 年度の指定難病ベーチェット病データの利用申請を行い入手した。2020 年度は難病法施行前後の重症度(Stage)分布の変化を確認した。2015 年の難病法施行に伴い、ベーチェット病の認定基準が重症度基準の Stage II 以上となり、2017 年度以降に受給者数は減少した。難病法施行後は Stage I の割合が減少し 2017 年に約半減していた。Stage I の減少に伴い Stage II～V の割合は増加していた。2017 年以降のベーチェット病受給者数の減少は Stage I の減少によると思われる。

2021 年度は新規受給者の性別 4 主症状別の有症状割合の推移を難病法施行前後で確認し

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

2022 年度は新規・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 2010 年の結果と比較した。結節性紅斑様皮疹(新規)の 2015～17 年有症状割合は 2010 年と比べて変化していなかった。更新データは新規申請データより有症状割合は低かった。皮下の血栓性静脈炎の有症状割合は 2015～17 年更新データの男性で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った。毛囊炎様皮疹、瘡瘡様皮疹(新規)の有症状割合は 2010 年と比べて変化していなかった。2015～17 年更新データの有症状割合は新規申請データと比べて低かった。

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 4 主症状の組み合わせ別に治療法についての分析や、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についての分析を継続する。難病法施行に伴う認定基準の変更により、同データから軽症者の情報が得られにくくなった。研究班が開始

した患者レジストリーを含め、ベーチェット病患者全体の疫学像を把握する方法についての検討が必要である。

#### 参考文献

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

##### レビュー

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

##### 著書

1. 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.

#### 2. 学会発表

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

#### 2) 海外

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

1.論文発表  
原著論文

1. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2020 Jul;30(4):708-714.
2. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2021 Jan;31(1):214-218.
3. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2021 Feb 1; 23(1):49.
4. 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* 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

「ベーチェット病と COVID-19」

岳野光洋、櫻庭未多（日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ・膠原病内科）、  
桐野洋平、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）、桑名正隆（日本医科大学  
リウマチ・膠原病内科）

研究要旨

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

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性について単施設（横浜市大）で検証された。BD 患者 141 例中 124 例（87.9%）に SARS-CoV-2 VC 接種歴があり、COVID-19 罹患 7 例では接種率が有意に低く、1 例は重症肺炎で死亡した。観察期間内、VC 接種後の副反応は既知のものにとどまり、明らかな BD 病状悪化は見られなかった。

A. 研究目的

COVID-19 感染症肝蔓延化の状況において、慢性疾患患者にとって、その基礎疾患や治療が COVID-19 感染の発症、重篤化のリスクに影響するかどうか、あるいは COVID-19 感染が基礎疾患の病状にどう影響を与えるか、は大きな関心事であり、ベーチェット病（BD）もその例外ではない。また、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性についても同様である。

本研究では COVID19 感染症の BD への影響に関連する国内外の情報を収集、解析し、患者会やホームページを通じて、正しい情報を患者、国民に提供する。

B. 研究方法

1. COVID19 関連情報の集約

COVID19 合併 BD 患者に関する文献的報告、国際 BD 学会（ISBD）ホームページ上の報告の情報を収集した。個々の症例においては、BD の病歴、病型を含めた感染前の患者背景、COVID 感染自体の症状・治療・転帰、感染に伴う BD 症状増悪の有無、感染前後の BD に対する治療の調節などについて検討した。

また、国内報告例 1 例についても同様の検討を行った。

2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性の検証

横浜市大通院中の BD 患者 141 例につき、

SARS-CoV-2 VC 接種歴、接種に伴う副反応、BD 病状への影響、COVID19 罹患の有無およびその臨床経過につき情報を収集し、解析した。

## C. 研究結果

### 1. COVID19 関連情報の集約

2021年3月の時点では、トルコとスペインからそれぞれ10例および4例のCOVID-19合併ベーチェット病患者のケースシリーズが報告されている(表1)。感染判明後のB病に対する治療では、TNF阻害薬は3例全例、免疫抑制薬は5例中4例で休薬されていたが、プレドニゾロンは4例全例で継続され、コルヒチンは5例中1例でのみで休薬されていた。経過中6例でB病症状の悪化の報告があるが、ほとんど皮膚粘膜症状、関節痛であり、1例で新規の深部静脈血栓症を発症した。肺炎は7例で報告され、1例で死亡した。

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

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

#### [国内症例]

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

にて加療されたものの、経過中肺炎や血栓症の発症は認めず、退院となった。

### 2. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(VC)の有効性、安全性の検証

BD患者141例中124例(87.9%)にSARS-CoV-2 VC接種歴があった(BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%)。COVID-19輪案患者は7例(5.0%)で、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( $p=0.031$ )。

VC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( $r=0.05$ ,  $p=0.03$ )。

BDの症状に関しては、8例(7.5%)でVC接種後にBD症状が出現したが、接種前のBDCAF(疾患活動性指標)が高い傾向にあり、VC接種の影響とは断定できず、重症病型の出現もなかった。

## D. 考察

2021年3月の時点では、COVID19感染合併BD患者の頻度は、概ね一般ポピュレーションにおける感染蔓延度に相関し、BD好発地域であっても、比較的感染がコントロールされている韓国、日本において本稿で報告した1例以外の情報は得られていなかった。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、横浜市大の単施設の検討では、BD患者の罹患率(5.0%)はやや多かった。しかし、世界的にはBD患者の感染リスクが高いとする報告は少ない。COVID19感染罹患と治療の関連では、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ある (Freites Nuñez DD, et al. *Ann Rheum Dis*, 2020)。感染判明後の B 病治療についてはコルヒチンおよびステロイドは継続、免疫抑制薬および生物学的製剤はケースバイケースで継続の可否を判断しているのが現状である。

ワクチンの効果に関しては、今回の検により、BD 患者において SARS-CoV-2 VC 接種による COVID-19 発症抑制効果が確認された。

一方、COVID19 感染症およびワクチンが BD 病状にどう影響するかも懸念された。特に、2020 年ごろの重症例には血栓病変が形成されることが多く、BD 血管病変の増悪因子となる可能性が議論されていた。しかし、血管病変を含め、現時点まで有意な影響は報告されていない。

## E. 結論

BD 患者は特に COVID19 感染症の罹患リスク、重症化リスクが高くない。また、COVID19 罹患やワクチンによる BD 病状への影響は、さほど大きいものではないと考えられる。

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

## 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	0 件
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. 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における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性. 第 5 回日本ベーチェット病学会, 横浜. 2022.11

### 2) 海外

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

#### 1. 論文発表

原著論文

Zouboulis CC, van Laar JAM, Schirmer M, Emmi G, Fortune F, Gül A, Kirino Y, Lee ES, Sfrikakis PP, Shahram F, Wallace GR Adamantiades-Behcet's disease (Behcet's disease) and COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):e541-e543

#### 2. 学会発表

口頭発表	1 件
------	-----

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

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし



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

ベーチェット病と新型コロナウイルス(COVID-19)感染症に関する情報

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

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

#### Q1. ベーチェット病患者は感染しやすいか？

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

#### Q2. ベーチェット病の治療は COVID19 感染に影響するか？

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

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

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

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

これまでのところ、特に重症化しやすいという報告はないようです。

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

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

ェット病に限ったことではありませんが、注意すべきと思われます。

#### Q6. ワクチンを接種すべきか？

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

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

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

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

#### Q7. ワクチン投与のベーチェット病への影響は？

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

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

#### Q8. ワクチン接種時の治療はどうするか？

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

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

関連情報 リンク先

日本リウマチ学会

[https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19\\_2/](https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/)

日本炎症性腸疾患学会

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

日本感染症学会

[http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)

日本環境感染症学会

[http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content\\_id=328](http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content_id=328)

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

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

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

令和3年3月2日更新

日本医大武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科

岳野 光洋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表  
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大野重昭	ベーチェット病の疾患概念	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P8-11
石ヶ坪良明、竹内正樹、水木信久	ベーチェット病の病因・病態	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P12-19
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 口腔内アフタ性潰瘍	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P20
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 皮膚症状	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P21
南場研一	ベーチェット病の臨床 眼症状	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P23
中村晃一郎	ベーチェット病の臨床 外陰部潰瘍	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P25
齋藤和義、廣畑俊成	ベーチェット病の臨床 関節炎	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P26
菊地弘敏	ベーチェット病の臨床 精巣上体炎(副睾丸炎)	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P27
久松理一	ベーチェット病の臨床 消化器病変(腸管型ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P29
岳野光洋	ベーチェット病の臨床 血管病変(血管ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P31-34
廣畑俊成	ベーチェット病の臨床 中枢神経病変(神経型ベーチェット病)	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P34
井上詠	ベーチェット病の臨床 血液生化学検査所見	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P38
石戸岳仁、黒澤美智子	ベーチェット病の臨床 疫学(症状、重症度の変遷)	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P42

岳野光洋	ベーチェット病の臨床 小児患者の妊娠について	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P47
山口賢一	ベーチェット病の臨床 小児ベーチェット病の特徴	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P49
中村晃一郎、金子史男、川上民裕、他	皮膚粘膜病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P54
後藤浩、大野重昭、蕪城俊克、北市伸儀、竹内正樹、竹内大、南場研一、他	眼病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P56
田中良哉、石ヶ坪良明、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、岳野光洋、東野俊洋、永瀧裕子、廣畑俊成	関節病変治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P58
菊地弘敏、石ヶ坪良明、沢田哲治、岳野光洋、永瀧裕子、中村晃一郎、廣畑俊成、水木信久	精巣上体炎診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P58
鈴木康夫、久松理一、井上詠、岳野光洋、長堀正和、他	腸管型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P59
岳野光洋、石ヶ坪良明、石橋宏之、荻野均、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、永瀧裕子、廣畑俊成、前田英明、他	血管型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P60
廣畑俊成、石ヶ坪良明、河内泉、菊地弘敏、桑名正隆、沢田哲治、岳野光洋、他	神経型ベーチェット病診断治療アルゴリズム	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P61

中村晃一郎、金子史男、川上民裕、他	皮膚粘膜病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P62-74
後藤浩、大野重昭、蕪城俊克、北市伸儀、竹内正樹、竹内大、南場研一、他	眼病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P75-98
田中良哉、石ヶ坪良明、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、岳野光洋、東野俊洋、永瀧裕子、廣畑俊成	関節病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P99-103
菊地弘敏、石ヶ坪良明、沢田哲治、岳野光洋、永瀧裕子、中村晃一郎、廣畑俊成、水木信久	精巣上位炎CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P104-106
鈴木康夫、久松理一、井上詠、岳野光洋、長堀正和、他	腸管病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P107-126
岳野光洋、石ヶ坪良明、石橋宏之、荻野均、菊地弘敏、桐野洋平、桑名正隆、齋藤和義、沢田哲治、永瀧裕子、廣畑俊成、前田英明、他	血管病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P127-139
廣畑俊成、石ヶ坪良明、河内泉、菊地弘敏、桑名正隆、沢田哲治、岳野光洋、他	神経病変CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P140-147
山口賢一、伊藤秀一、岩田直美	小児ベーチェット病CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P148-153

水木信久、岳野光洋、伊藤秀一、金子佳代子、桑名正隆、田中良哉、土橋浩章、久松理一、廣畑俊成、山口賢一	治療総論CQ	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P154-168
岳野光洋	ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICBD, PEDBDなど) との比較	水木信久 竹内正樹	「ベーチェット病診療ガイドライン2020」	診断と治療社	東京	2020	P170-171
岳野光洋	Behçet病	藤尾圭志	今日の疾患辞典	エイド出版	東京	2020	オンライン
岳野光洋	ベーチェット病	岡庭豊	イヤートopic 2020-2021	メディックメディア	東京	2020	F27-29
後藤浩	小児ぶどう膜炎	水口雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一	今日の小児治療指針第17版	医学書院	東京	2020	837-838
菊地弘敏, 河野肇, 見尾光庸	ベーチェット病		臨床薬学	中山書店		2020	
竹内正樹, 水木信久	シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者	竹内大	症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー	三輪書店	東京	2020	244-249
久松理一	腸管ベーチェット病		新領域別症候群シリーズ 消化管症候群 (第3)	日本臨床社	東京	2020	p133-137
久松理一	第4章 腸疾患 腸管ベーチェット病	監修 矢崎 義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	p537-538
南場 研一	ぶどう膜炎	永井 良三	今日の治療指針	医学書院	東京	2020	1635-1637
岳野光洋	ベーチェット病	藤尾圭志	生物学的製剤適性使用ガイド	クリニコ出版	東京	2021	p83-91
岳野光洋	ベーチェット病	藤本学	皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る	中山書店	東京	2021	p418-423
川上民裕	アフタ性口腔粘膜疾患のすべて	照井正、 大山学	Monthly Book Dermatology	全日本病院出版社	東京	2021	304; 9-14

岳野光洋	ベーチェット病 II. 薬剤別分類 1 TNF阻害薬	藤尾圭志編	生物学的製剤適 性使用ガイド	クニコ 出版	東京	2021	83-91
岳野光洋	ベーチェット病.	岡庭豊編	イヤーノートTo pics 2021-2022	メディッ クメデイ ア	東京	2021	F23-24
岳野光洋	ベーチェット病	藤本学編	皮膚科ベストセ レクション 皮 膚科膠原病 皮 疹から全身を診 る	中山書店	東京	2021	18-423
岳野光洋	ベーチェット病	矢崎義雄、 小室一成編	内科学	朝倉書店	東京	2022	pIII 410- 414
岳野光洋	ベーチェット病.	常深祐一 郎、鶴田大 輔編	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2 022-2023	メディカ ルレビュ ー社	東京	2022	p54-55
廣畑俊成	2. 膠原病に伴う神 経障害	下畑享良	脳神経内科診断 ハンドブック	中外医学 社	東京	2022	574-9
中村晃一郎	Behcet病	佐藤伸一、 他	今日の皮膚疾患 治療指針	医学書院	東京	2021	396-399
山口賢一	診断へのアプロー チ	Metropolit an Pediatr ic Rheuma tology Con ference	小児リウマチレ ジデントガイド	朝倉書店	東京	2021	17-32
山口賢一	若年発症の脊椎関 節炎	Metropolit an Pediatr ic Rheuma tology Con ference	小児リウマチレ ジデントガイド	朝倉書店	東京	2021	74-80
蕪城 俊克	ベーチェット病(眼 科)	福井次矢、 高木 誠、 小室一成 編集	今日の治療指針 2021年版	医学書院	東京	2021	1555
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 クメデイ 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 T opics 2022-202 3	メディッ クメデイ 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 3 改訂第6 版	東京医学 社	東京	2022	1043-104 6
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 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 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 ベーチェット病	日本医事 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 ベーチェット病	日本医事 新報社	東京	2023	36-39
長沼誠、福井寿 朗	6. 腸管病変	岳野光洋	現場がエキス パートに聞きたい ベーチェット病	日本医事 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 ベーチェット病	日本医事 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 ベーチェット病	日本医事 新報社	東京	2023	54-61
南場 研一	2章ベーチェット病 治療薬を使いこなすには 1. コルヒチン	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	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 ベーチェット病	日本医事 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 ベーチェット病	日本医事 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 ベーチェット病	日本医事 新聞社	東京	2023	75-82
脇谷理沙 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 ベーチェット病	日本医事 新報社.	東京	2023	83-88
竹内正樹	3章エキスパートに聞きたい Nature vs Nurture?	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	89-94
桐野洋平	自己免疫 vs 自己炎症	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	95-96
岸本暢將	HLA-B51の診断的意義 (ASとの比較から)	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	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	ページ	出版年
Isobe M, A Kawakami T, Takeno M, Dobashi H, et al	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version	Circ J	84(2)	299-359	2020

Watanabe K, Tani da S, <u>Inoue N</u> , Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, <u>Takeo M</u> , Ueno F, Matsumoto T, <u>Mizuki N</u> , Suzuki Y, <u>Hisamatsu T</u>	Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants	J Gastroenterol	55(7)	679-700	2020
<b>Hirohata S</b> , <u>Kikuchi H</u> , Sawada T, Okada M, <u>Takeo M</u> , <u>Kuwana M</u> , Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S, <u>Shigatsubo Y</u> .	Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease.	Intern Med	59(19)	2359-2367	2020 PMID: 32611961
Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, <u>Goto H</u> .	Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis.	J Clin Med.	2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955.	2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955. PMID:33291298	2020
Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Takahashi M, Kuroda M, <u>Goto H</u> .	Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	2020 Sep 1;61(11):4177. doi:10.1167/iovs.61.11.4177.	2020 Sep 1;61(11):4177. doi:10.1167/iovs.61.11.4177. PMID: 32876691	2020
Takase H, <u>Goto H</u> , <u>Namba K</u> , <u>Mizuki N</u> , Okada AA, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M.	Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis.	Ocul Immunol Inflamm.	2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.	2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print. PMID:32945715	2020

Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, <u>Goto H.</u>	Anti-TNF- $\alpha$ therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients	Ocul Immunol Inflamm.	2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.	2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print. PMID: 32815752	2020
Tsubota K, Usui Y, <u>Goto H.</u>	Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data.	J Clin Med	2020 Jul 20:9(7):2298. doi:10.3390/jcm9072298.	2020 Jul 20:9(7):2298. doi:10.3390/jcm9072298. PMID:32698394	2020
Minezaki T, Usui Y, Asakage M, Takanashi M, Shimizu H, Nezu N, Narimatsu A, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Kuroda M, <u>Goto H.</u>	High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis.	J Clin Med.	2020 Jun 12:9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844.	2020 Jun 12:9(6):1844. doi:10.3390/jcm9061844. PMID:32545709	2020
Merrill PT, Vitale A, Zierhut M, <u>Goto H</u> , Kron M, Song AP, Pathai S, Fortin E.	Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials.	Ocul Immunol Inflamm.	2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.	2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print. PMID: 32469621	2020
Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, <u>Kikuchi H</u> , Kono H, Ota Y.	Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan.	J Infect Chemother.	26	941-945	2020
Tsutsui H, <u>Kikuchi H</u> , Oguchi H, Nomura K, Ohkubo T.	Identification of Physical and Psychosocial Problems Based on Symptoms in Patients With Behçet's Disease.	Rheumatol Int.	40	81-89	2020

Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minogishi K, Yoshimura R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H	Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study	Mod Rheumatol	30	1-6	2020
Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minogishi K, Yoshimura R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kuroswa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N	The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. Mod Rheumatol	Mod Rheumatol	30	708-714	2020
Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F	Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease): Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary	J Dermatol	47	223-235	2020
Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, Mizuki N, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Faezi ST, Shahram F, Mahmoudi M	ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibly: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR)	PLoS One	15		2020

Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, <u>Hisamatsu T</u> .	Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease.	J Gastroenterol Hepatol	Aug;35(8)	1340-1346	2020
Shirahama S, <u>Kaburaki T</u> , Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M.	The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients.	Ocul Immunol Inflamm	28(8)	1166-1170	2020
Tanaka R, <u>Kaburaki T</u> , Yoshida A, Takamoto M, Miyajima T, Yamaguchi T.	Fluorescein Angiography Scoring System Using Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography Versus Standard Fluorescein Angiography in Patients with Sarcoid Uveitis.	Ocul Immunol Inflamm	In press		2020
Kitano M, Tanaka R, <u>Kaburaki T</u> , Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M.	Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years.	Ocul Immunol Inflamm	In press		2020

Fukunaga H, <b>Kaburaki T</b> , Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M.	Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with panuveitis according to aetiological classification.	Sci Rep	10(1)	2783	2020
<b>Kaburaki T</b> , Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M.	Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis.	Jpn J Ophthalmol	64(2)	150-159	2020
Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoo K, Wangkaew S, Kuwata S, Nijishi A, <b>Kaburaki T</b> , Tanaka R, Takeuchi F.	Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients.	Int J Rheum Dis.	23(2)	247-255	2020
Shirahama S, <b>Kaburaki T</b> , Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M.	Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	258(3)	639-645	2020
Igarashi N, Honjo M, Yamagishi R, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, <b>Kaburaki T</b> , Aihara M.	Involvement of autotaxin in the pathophysiology of elevated intraocular pressure in Posner-Schlossman syndrome.	Sci Rep	10(1)	6265.	2020



Nakahara H, <b>Kaburaki T</b> , Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M.	Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s.	Ocul Immunol Inflamm.	28(2)	262-269	2020
Sato T, Yamamoto W, Tanaka A, Shimazaki H, Sugita S, <b>Kaburaki T</b> , Takeuchi M.	Viral Loads in Ocular Fluids of Acute Retinal Necrosis Eyes Infected by Varicella-Zoster Virus Treated with Intravenous Acyclovir Treatment.	J Clin Med.	9(4)	pii: E1204	2020
Shirahama S, Miki A, <b>Kaburaki T</b> , Akimitsu N.	Long Non-coding RNAs Involved in Pathogenic Infection.	Front Genet.	11	454	2020
Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimmura-Tomita M, <b>Kaburaki T</b> , Kakehashi A.	Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial.	Sci Rep	10	12750	2020
Igarashi N, Honjo M, <b>Kaburaki T</b> , Aihara M.	Effects of ROCK Inhibitors on Apoptosis of Corneal Endothelial Cells in CMV-Positive Posner-Schlossman Syndrome Patients.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	61(10)	5	2020
van Calster J, Cimino L, Adan A, Gotto H, <b>Kaburaki T</b> , Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT.	Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis.	Ophthalmology.	In press		2020

<p>Shirahama S, Onoguchi-Mizutani R, Kawata K, Taniue K, Miki A, Kato A, Kawaguchi Y, Tanaka R, <b>Kaburaki T</b>, Kawashima H, Urade Y, Aihara M, Akimitsu N.</p>	<p>Long noncoding RNA U90926 is crucial for herpes simplex virus type 1 proliferation in murine retinal photoreceptor cells.</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>10(1)</p>	<p>19406</p>	<p>2020</p>
<p>Zhou HP, Tanaka R, <b>Kaburaki T</b>.</p>	<p>Multidisciplinary Diagnostic Approach in Intraocular Lymphoma Featuring Pseudo-hypopyon: Case Series and Literature Review.</p>	<p>Ocul Immunol Inflamm.</p>	<p>In press</p>		<p>2020</p>
<p>Meguro A, Ishihara M, Petrek M, Yamamoto K, Takeuchi M, Mrazek F, Krolek V, Benicka A, Yamane T, Shibuya E, Yoshino A, Isomoto A, Ota M, Yatsu K, Shijubo N, Nagai S, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Namba K, <b>Kaburaki T</b>, Takase H, Morimoto SI, Hori J, Kono K, Gotto H, Suda T, Ikushima S, Ando Y, Takanaka S, Takeuchi M, Yuasa T, Sugisaki K, Ohguro N, Hiraoka M, Kitachi N, Sugiyama Y, Horita N, Asukata Y, Kawagoe T, Kimura I, Ishido M, Inoko H, Mochizuki M, Ohno S, Bahram S, Remmers EF, Kastner DL, Mizuki N.</p>	<p>Genetic control of CCL24, CCR4, and IL23R contributes to the pathogenesis of sarcoidosis.</p>	<p>Commun Biol.</p>	<p>3(1)</p>	<p>465</p>	<p>2020</p>

Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M, Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, <u>Namba K</u> , Ohno S, Kitaichi N.	Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease – A multicenter study	Clin Exp Rheumatol	127	80-85	2020
Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, <u>Namba K</u> , Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S	Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK $\beta$ inhibitor IMD-0354	Biochem Biophys Res Commun.	525	589-594	2020
Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, <u>Kirino Y</u> , Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, <u>Mizuki N</u> .	HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions.	Mod Rheumatol	31	214-218	2020
<u>Nakamura K</u> , Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsy E	Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease	Frontiers in Medicine	7: 613432	doi: 10.3389/fmed.2020.613432.	2021
Sonoda KH, Hasegawa E, <u>Namba K</u> , Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey WorkingGroup.	Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey.	Jpn J Ophthalmol.	2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.	2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print. PMID: 33694024	2021

Tomizuka T, <u>Kikuchi H</u> , Asako K, Tsukui D, Kimura Y, Kikuchi Y, Sasajima Y, Kono H.	Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases.	Modern Rheumatology Case Reports	5	123-129	2021
Hirohata S, <u>Kikuchi H</u> .	Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus.	ACR open rheumatology	3	42-49	2021
Soejima Y, <u>Kirino Y</u> , <u>Takekoshi M</u> , <u>Kurosawa M</u> , Takeuchi M, Yoshimo R, Sugiyama Y, Ohno S, Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, <u>Ishigatsubo Y</u> , Makajima H, <u>Mizuki N</u>	Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan	Arthritis Rheumatism Therapeutics	23(1)	49	2021
Hatemi G, Mahr A, Takekoshi M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y	Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial.	Clinical Experimental Rheumatology	Suppl 132(5)	80-87	2021
Takekoshi M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kimura H, Shimoto 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.	Modern Rheumatology	28;32(2)	413-421.	2022
Takekoshi M	The association of Behçet's syndrome with HLA-B*51 as understood in 2021	Current Opinion in Rheumatology	34(1)	4-9	2022

Hase K, Namba K, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S.	Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen.	Curr Eye Res.	46(12)	1908-1916.	2021
Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S.	Recent clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan - comparison with the previous decade.	Ocul Immunol Inflamm.	Feb,11.	1-7 Online ahead of print	2022
Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group.	Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey.	Jpn J Ophthalmol.	65	184-190	2021
Hirohata S, Kikuchi H, Ueda M, Kyogoku M.	Histopathology of perforated gastrointestinal tracts in Behçet's disease: evidence for the critical role of thrombophilia.	Clin Exp Rheumatol.	39	137-138 doi: 10.55563/clinexprheumatol/p24org.	2021
Merrill PT, Vitale A, Zierhut M, Goto H, Kron M, Song AP, Pathai S, Fortin E.	Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials.	Ocul Immunol Inflamm.	29	1569-1575 doi:10.1080/09273948.2020.1757123.	2021
Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Kezuka T, Goto H.	Intraocular surgery under adalimumab therapy in patients with refractory uveitis: a single center study of 23 eyes.	Jpn J Ophthalmol.	65	836-842	2021
Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto H.	Prevalence and incidence rates and treatment pattern of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database.	Jpn J Ophthalmol.	65	657-665	2021

Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H.	Changes in etiology of uveitis in a single center in Japan.	Ocul Immunol Inflamm.	29	976-981	2021
Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Lim LL, Merrill PT, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Van Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, Kaburaki T, Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT.	Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis.	Ophthalmology.	128	899-909 6.	2021
Tono T, Kikuchi H, Sawada T, 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	29(11)	roab092	2021
Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soekijima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H.	Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol	10(11)	roab098	2021

Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T.	A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan	Journal of gastroenterology	56(12)	1062-1079	2021
Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosagawa T, Koike K	Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020	Journal of gastroenterology	56(6)	489-526.	2021
Yamagishi J, Kago R, Saito M, Fujimoto C, Kikuchi H, Ito K.	Acute pharyngitis with the abrupt manifestation of neurological disorders, leading to a diagnosis of Neuro-Behçet's disease.	Acta Oto-Laryngologica Case Reports	6	71-74	2021

Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimi R, Sugiyama Y, Ohno S, Yukiko Asami Y, Sekiguchi A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H, Mizuki N.	Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan.	Arthritis Rheas Ther.	23(1)	49	2021
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, Casali B, Kısacık B, Kötter I, Hennes J, Çınar M, Schaefer A, Nohutcu RM, Zhernakova A, Wijmenga C, Takeuchi F, Harihara S, Kaburaki T, Messedi M, Song YW, Kaşifoğlu T, Carmona FD, Guthridge JM, James JA, Martin J, González Escribano MF, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Sawalha AH.	Genetic association of a gain of function interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) polymorphism and the intergenic region LNCA/ROD/DKK1 with Behçet's disease.	Arthritis Rheumatol.	73(7)	1244-1252	2021
Ida Y, Takeuchi M, Ishihara M, Shibuya E, Yamane T, Hasumi Y, Kawano S, Kimura I, Mizuki N.	An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behçet's disease in long-term remission.	Jpn J Ophthalmol	65(6)	843-848	2021



Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N.	HLA-A26 is a risk factor for Behcet's disease ocular lesions.	Mod Rheumatol	31(1)	214-218	2021
Zhong Z, Su G, Zhou Q, Meguro A, Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S, Liao W, Feng X, Ding J, Gao Y, Chi W, Zhang M, Zuo X, Yang P.	Tuberculosis Exposure With Risk of Behcet Disease Among Patients With Uveitis.	JAMA Ophthalmol	139(4)	415-422	2021
Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S.	Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings.	Front Immunol	Apr 12	12:640473	2021
Nakamura J, Takeuchi M, Ota M, Mizuki N, Ohno S.	Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis?	Curr Mol Med	Oct 26	doi: 10.2174/1566524021666211027092124.	2021
Namba K, Kaburaki T, Tsuruga H, Ogawa Y, Iwashita E, Goto H.	Long-term safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: post-marketing surveillance of 251 patients.	Ophthalmol Ther.	19(2)	Mar 19	2022
Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, Goto H.	Anti-TNF-alpha therapy for refractory uveitis associated with Behcet's syndrome and sarcoidosis: a single center study of 131 patients.	Ocul Immunol Inflamm.	30	223-230	2022

Hirahara L, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Iizuka-Iribe Y, Soejima Y, Yoshimi R, Nakajima H.	The roles of monocytes and macrophages in Behçet's disease with focus on M1 and M2 polarization.	Front Immunol,	13	852297	2022
Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Bepu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T	A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation	Journal of gastroenterology	57(4)	246-2660	2022
Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Konno K, Ohkubo T.	Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the international classification of functioning, disability and health.	Rheumatology international	42	159-165.	2022
Onaka T, Nakano K, Uemoto Y, Miyakawa N, Otsuka Y, Ogura-Kato A, Iwai F, Tanaka Y, Yonezawa A	Allogeneic stem cell transplantation for trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome or myelodysplastic / myeloproliferative disease with refractory Behçet's disease, case report and the review of literature.	Mod Rheumatol Case Reports	Apr 2	rxac032.	2022
Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N.	Behçet's disease and activities of daily living.	Rheumatology (Oxford)	Mar 2;61(3)	1133-1140.	2022

<p>Takekoshi M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y.</p>	<p>Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>32(2)</p>	<p>413-421 doi: 10.1093/mr/roab008</p>	<p>2022</p>
<p>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.</p>	<p>Behçet's disease and activities of daily living</p>	<p>Rheumatology (Oxford).</p>	<p>61(3)</p>	<p>1133-1140 doi:10.1093/rheumatology/keab499.</p>	<p>2022</p>
<p>Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H.</p>	<p>Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>32(6):</p>	<p>1153-1162 doi: 10.1093/mr/roab098</p>	<p>2022</p>
<p>Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takano M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S.</p>	<p>Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A National Multicenter Study.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>32(6)</p>	<p>1146-1152 doi: 10.1093/mr/roab092.</p>	<p>2022</p>
<p>Hirohata S</p>	<p>Histopathological characteristics of central nervous system in chronic progressive neuro-Behçet's disease.</p>	<p>J Neurol Sci</p>	<p>434</p>	<p>120127 doi: 10.1016/j.jns.2021.120127.</p>	<p>2022</p>
<p>Tsukui D, Hirohata S, Kikuchi H, Uozaki H, Kono H.</p>	<p>Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol</p>	<p>40(8)</p>	<p>1584-1587 doi: 10.55563/clinexprheumatol/il4pc7.</p>	<p>2022</p>

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 doi: 10.3389/fmed.2022.987393	2022
Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto 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, Katano M, Miyagi T, Sugihara K, Mizusaki M, Mino R, Kadowaki 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):e15616	2022
Jo YG, Ortiz-Fernández L, Coit P, Yilmaz V, Yentür S, P, Alibaz-Oner F, Aksu K, Erken E, Düzgün N, Keser G, Cefle A, Yazici A, Ergen A, Alpsy 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 Escobano MF, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Sawalha 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, Mori 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, Takasue-Minegishi K, Kirino Y, Iizuka-Iribekawa Y, Soejima Y, Yoshimura 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, Yokose K, Fujitani Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K.	Behçet's disease with a spontaneous UBA1 variant: Expanding spectrum of autoimmune inflammatory phenotypes of VEXAS syndrome.	Clinical immunology	238	108996-108996	2022
Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibashi H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kurawana 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 2023 doi: 10.1093/mr/road002.	2023
Tomizuka T, Kikuchi H, Okubo M, Asakawa K, Miyata S, Kono H.	Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral ulcers	Mod Rheumatol.	33	566-573 doi: 10.1093/mr/roac035	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 KH, 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 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
岳野光洋	小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集 (Clinical Science) 免疫難病における小児から成人へのtransitionの課題と対策	炎症と免疫	28(1)	56-61	2020
岳野光洋	ベーチェット病診療ガイドライン2020(解説)	リウマチ科	63(6)	698-705	2020
岳野光洋	ベーチェット病における適応免疫と治療への展望	リウマチ科	64(5)	567-572	2020

廣畑俊成	免疫性神経疾患update IV. 特論 神経Behcet病-ガイドラインをふまえて.	日本臨床	78(11)	1931-8	2020
内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩	ぶどう膜炎続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術(眼内法)の成績	あたらしい眼科	37	999-1002	2020
水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹 修, 後藤 浩	ぶどう膜炎続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二期的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響	あたらしい眼科	37	738-741	2020
松島亮介, 白井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤 浩	眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析	臨眼	74	445-450	2020
小坂峻平, 中野和久, 宮崎佑介, 中山田真吾, 岩田慈, 河邊明男, 吉成紘子, 田中良哉	家族生地中海熱 (FMF) 非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した一例	九州リウマチ	40	105-110	2020
菊地弘敏	Behcet病ーベーチェット病診療ガイドライン2020を踏まえー	脳神経内科	93	624-631	2020
菊地弘敏	神経ベーチェット病の新知見	臨床免疫・アレルギー科	74	373-380	2020
菊地弘敏	【最近のトピックス2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト	臨床皮膚科	74	103-107	2020
堀田信之, 水木信久	日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見	臨床の歩み	109	5-6	2020
竹内正樹, 水木信久:	ベーチェット病の成因研究最前線	Pharma Medica	38	61-66	2020



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	日眼会誌	124(3)	220-246	
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	
蕪城俊克	治療法の再整理とアップデ ートのために専門家による 私の治療 ベーチェット病.	日本医事新報	5040	38	2020
蕪城俊克	眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁を きたすもの.	OCULISTA	84	136-140	2020
蕪城俊克	眼科イメージング 2020Q&A】 網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングに よる診断法について教えて ください.	あたらしい眼 科	37臨増	185-189	2020
蕪城俊克	【新時代を切り拓く自己免 疫疾患治療～平成から令和 へ～】眼科領域 非感染性ぶ どう膜炎の治療戦略.	クリニシアン	67(11-12)	1141-1145	2020
南場 研一	ぶどう膜炎における生物学 的製剤治療. 眼科医の手引 き.	日本の眼科	91	188-189,	2020
平原理紗, 桐野洋平	腸管型ベーチェット病	全国膠原病友 の会			2020
桐野洋平	ベーチェット病	診断と治療社			2020
平原理紗, 桐野洋平	ベーチェット病の診断・疾患 活動性におけるバイオマー カー	科学評論社		45-52	2020

平原理紗, 桐野洋平	ベーチェット病における IL-23/IL-17 とその阻害薬.	科学評論社		655-660	2020
平原理紗, 桐野洋平	ベーチェット病に対する PDE4 阻害薬アプレミラスト	科学評論社		665-671	2020
東野俊洋	ベーチェット病の関節病変	日本臨床	79	印刷中	2021
岳野光洋	血管病変. 特集: ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見.	日本臨床	79 (6)	884-889	2021
廣畑俊成	ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見- カラー図説 ベーチェット病の病理.	日本臨床	79(6)	792-9	2021
中村晃一郎	ベーチェット病の皮膚症状と精神症状	精神科	38	174-178	2021
坪田欣也, 後藤 浩	ぶどう膜網膜炎のイメージング 検査 OCT angiography.	眼科	63	525-530	2021
田中良哉	ベーチェット病治療における生物学的製剤: 現況と将来展望.	日本臨床	79(6)	904-911	2021
黒澤美智子	:特集: ベーチェット病 I. 総論 わが国のベーチェット病の疫学像の変遷.	日本臨床	79(6)	813-818	2021
山口賢一	小児Behçet病	日本臨床	79巻	890-896	2021
久松理一	テーマ: III .診断と治療 6. 腸管病変	日本臨床 「ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見」	79(6)	878-883	2021

久松理一	腸管ベーチェット病の診断と治療	消化器内科 広義の炎症性腸疾患 (IBD) —重要疾患の最新知見と罹患部位による鑑別診断—	3(9)	36-42	2021
脇谷理沙,土橋浩章	ベーチェット病の新規治療薬apremilast	日本臨床	79(6)	912-916	2021
蕪城俊克	ベーチェット病・基礎と臨床の最新知見. 診断と治療. 眼病変の臨床像と診断	日本臨床	79(6)	850-856	2021
岩田大樹,南場研一	眼病変の治療. 特集: ベーチェット病.	日本臨床.	79(6)	857-861	2021
南場研一,大野重昭	ベーチェット病眼病変診療ガイドラインについて. 特集: 眼科診療ガイドラインの活用法.	OCULISTA	96	101-106	2021
南場研一	私の治療; 虹彩毛様体炎	週刊日本医事新報	5049	38-39	2021
石ヶ坪良明,安倍清美,岳野光洋,竹内正樹,水木信久	【ベーチェット病 -基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベーチェット病研究班ホームページからの患者相談の実態.	日本臨床	79(6)	925-930	2021
竹内正樹,水木信久	もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療—達人の診療プロセスを教えます	臨床眼科	75(1)	37-41	2021
竹内正樹,水木信久	【ベーチェット病-基礎と臨床の最新知見-】ベーチェット病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ	日本臨床	79(6)	800-804	2021
竹内正樹,岳野光洋,水木信久	ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン2020	日本医事新報	5071	28-32	2021
長沼誠	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器 炎症性腸疾患	内科	127(4)	566-568	2021
中村晃一郎	急性外陰潰瘍・ベーチェット病の外陰病変	産科と婦人科	89	54-58	2022

福井寿朗,長沼誠	ステロイド治療	日本臨床	80(3)	439-443	2022
桐野洋平	難治性免疫疾患—病態解明と新規治療戦略 ベーチェット病	医学のあゆみ	277(9)	766-770	2021
副島裕太郎, 桐野洋平	ベーチェット病の亜型分類	日本臨床	79(6)	806-812	2021
副島裕太郎, 桐野洋平	特殊型ベーチェット病	リウマチ科	66(5)	1-9	2021
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 Derma	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. VI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