

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総括研究報告書

研究代表者 岳野光洋 日本医大武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科

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

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

A. 研究目的

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

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

また、BD研究班ホームページ、オンラインでの患者交流会などを通じて、研究成果や関心事の高いCOVID-19感染症に関する情報を提供する。

B. 研究方法

1. BD診療ガイドライン2020の普及

講演会、学術集会での発表、各病変分科会

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

2. 全国規模のレジストリの構築

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

3. 疾患活動性、重症度評価の確立

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

4. 研究分担者の独自の研究

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

連情報をまとめ、逐次報告した。

5. 患者への情報提供・交流

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

C. 研究結果

1. B 病診療ガイドライン 2020 の普及

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

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

2. 全国規模のレジストリの構築

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

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

3. 疾患活動性、重症度評価の確立

1) 全般的指標

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

2) 眼病変

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

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

3) 皮膚粘膜症状

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

4) 腸管病変

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

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

5) 血管病変

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

6) 神経病変

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

4. 研究分担者の独自の研究

1) TNF 阻害薬の眼病変への効果(東京医大後藤)

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

内障治療薬の減量効果を認めた。

2) 実臨床におけるアプレミラストの有効性(横浜市大 桐野他)

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

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

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

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

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

5) 難病法施行前後の B 病患者数の推移(順天堂大黒澤)

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

者の減少が要因であった。

5. COVID-19 感染症の情報(日本医大 岳野、横浜市大 桐野他)

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

6. 患者への情報提供・交流

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

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

意見も出された。

D 考察

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 研究発表

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

1. 論文発表

著書・総説

1. 水木信久、竹内正樹他. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、2020
2. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
3. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2020-2021(岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2020
4. 岳野光洋. ベーチェット病. II 薬剤別分類 1, TNF 阻害薬. 生物学的製剤適性使用ガイド(藤尾圭志編)、クリニコ出版、東京、p83-91, 2021.04.21
5. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
6. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集(Clinical Science)免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61,
7. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
8. 岳野光洋. ベーチェット病における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 64(5):567-572, 2020
9. 廣畑俊成. 免疫性神経疾患 update IV. 特論 神経 Behcet 病・ガイドラインをふまえて. 日本臨床 78(11): 1931-8, 2020
10. 川上民裕. アフタ性口腔粘膜疾患のすべて Monthly Book Derma 304; 9-14, 2021
11. 後藤 浩: 汎ぶどう膜炎 眼内リンパ腫(硝子体網膜リンパ腫). 臨眼 75: 63-68, 2021.
12. 内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術(眼内法)の成績. あたらしい眼科 37: 999 -1002 , 2020.
13. 水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹修, 後藤浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二次的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響. あたらしい眼科 37: 738-741, 2020.
14. 松島亮介, 白井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤浩: 眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析. 臨眼 74: 445-450, 2020.
15. 後藤浩: 小児ぶどう膜炎. (編)水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一. 今日の小児治療指針第 17 版. 837-838, 2020. 医学書院 東京.
16. 後藤浩: 水晶体起因性ぶどう膜炎 (編) 後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 120-121, 2020. 総合医学社 東京.
17. 後藤浩: 交感性眼炎. (編)後藤浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 122-121, 2020. 総合医学社 東京.
18. 小坂峻平, 中野和久, 宮崎佑介, 中山田真吾, 岩田慈, 河邊明男, 吉成紘子, 田中良哉. 家族生地中海熱 (FMF) 非典型例としてのカナキムマブ治療中にベーチェット病の症状が顕性化しアダリムマブが奏功した

- 一例. 九州リウマチ (2020) 40, 105-110
19. 東野俊洋. ベーチェット病の関節病変. 日本臨床(印刷中)
 20. 田中良哉. 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 日本内科学会雑誌 (2020) 109, 1748-1757
 21. 田中良哉. 生物学的製剤を含めた分子標的療法. 日本医師会雑誌 (2020) 149, S144-S150
 22. 菊地弘敏. Behçet 病ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 を踏まえー 脳神経内科 93 (5) 624-631 2020
 23. 菊地弘敏. 神経ベーチェット病の新知見 臨床免疫・アレルギー科 74 (4) 373-380 2020
 24. 菊地弘敏. 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚疾患治療のポイント Behcet 病の口腔内アフタ性潰瘍とアプレミラスト 臨床皮膚科 74 (5) 103-107 2020
 25. 南場研一. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
 26. 南場研一. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020
 27. 蕪城俊克. 第 123 回日本眼科学会総会評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.
 28. 西島崇敬, 田中克明, 武田義玄, 高木 理那, 榛村真智子, 木下望, 高野博子, 蕪城俊克, 梯彰弘. Purtscher 様網膜症で血管新生緑内障を合併し手術に至った 1 例. あたらしい眼科 37(11):1449-54, 2020
 29. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
 30. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
 31. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
 32. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
 33. 竹内正樹, 水木信久. シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者. in 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー (ed. 竹内大) 244-249 (三輪書店, 東京, 2020).
 34. 竹内正樹, 水木信久. ベーチェット病の成因研究最前線. *Pharma Medica*, (38):61-66, 2020.
 35. 堀田信之, 水木信久. 日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見. 臨床の歩み 109: 5—6, 2020.
 36. 久松理一. 腸管ベーチェット病 p133-137 別冊 日本臨床 消化管症候群 日本臨床社 2020 年 4 月 30 日 発刊
 37. 久松理一. 第 4 章 腸疾患 腸管ベーチェット病 p537-538 新臨床内科学 第 10 版 監修 矢崎義雄 医学書院 2020 年 3 月 25 日 発刊
 38. 平原理紗, 桐野洋平. 腸管型ベーチェット病. 全国膠原病友の会大阪支部機関誌「明日への道」, 2020 年 12 月
 39. 桐野洋平(共著, 範囲:ベーチェット病). 日本医師会雑誌特別号, 免疫・炎症疾患のすべて, 診断と治療社, 2020 年 10 月.
 40. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病に対する PDE4 阻害薬アプレミラスト. リウマチ科, 64(6) 665 - 671 2020 年 12 月
 41. 平原理紗, 桐野洋平. ベーチェット病にお

- ける IL-23/IL-17 とその阻害薬.リウマチ科 63(6) 655 - 660 2020 年 6 月.
42. 平原理紗, 桐野 洋平. ベーチェット病の診断・疾患活動性におけるバイオマーカー. リウマチ科, 63(1) 2020 年 1 月.
2. 学会発表
1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 平原理紗, 飯塚友紀, 小林幸司, 吉見竜介, 浅見由希子, 須田昭子, 大久保忠信, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明. 本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する:厚生労働省および横浜市大学レジストリによる観察研究(オンライン)日本リウマチ学会総会・学術集会、2020 年
 2. 中村晃一郎 ベーチェット病のあらたな治療 第 119 回日本皮膚科学会総会 2020 年 6 月 5 日
 3. 坪田欣也, 臼井嘉彦, 禰津直也, 後藤浩: 末梢血液検査結果を用いた機械学習によるぶどう膜炎診断. 第 1 回 日本眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 4. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤浩: 非感染性ぶどう膜炎に対する機械学習を用いた miRNA 診断モデルの構築. 第 1 回 眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 5. 後藤浩:ぶどう膜炎の病因と治療・最近の知見. 第 13 回 東邦バイオフォーラム (Web 開催)(2020.12.17) 東京
 6. 後藤浩:難儀なぶどう膜炎診療の実際. 第 8 回 順天堂大学浦安眼科サマーセミナー (Web 開催)(2020.8.26) 東京
 7. 國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗
 - 比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤浩: サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対するアダリムマブ導入例の検討. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 8. 清水広之, 臼井嘉彦, 禰津直也, 朝蔭正樹, 杉本昌弘, 後藤 浩: メタボロミクスによる血清を用いた 3 大ぶどう膜炎の鑑別. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 9. 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤浩: 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いた網羅的 miRNA の解析. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 10. 長谷川英一, 園田康平, 南場研一, 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤浩, 日本眼炎症学会 : 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査結果報告. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
 11. 田中良哉, 難治性リウマチ・免疫疾患治療の最前線. 第 117 回日本内科学会総会・講演会(シンポジウム). 東京. 令和 2 年 8 月 7-9 日
 12. 長谷川英一, 園田康平, 南場研一, 岡田アナベルあやめ, 大黒伸行, 後藤浩. 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124 回日本眼科学会総会、Web 開催、2020/4/16-19)
 13. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用. Tokyo Ophthalmology Club(2020 年 10 月 21 日、Web)
 14. 南場研一. アダリムマブの使用実態～

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

2) 海外

- | | |
|----------------|------|
| 口頭発表 | 7 件 |
| 原著論文による発表 | 48 件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 1 件 |
1. 論文発表
原著論文
 1. Isobe M, , Take no M, et al; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J*. 2020 Jan 24;84(2):299-359.
 2. Watanabe K, Inoue N, Nagahori M, Take no M, Mizuki N, Hisamatsu T et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. *J Gastroenterol*. 2020 Jul;55(7):679-700
 3. Hirohata S, Kikuchi H, Take no M, Kuwana M, , Ishigatsubo Y. et al. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. *Intern Med* 2020 Oct 1;59(19):2359-2367
 4. Hirahara L, Kirino Y, Take no M, Takeuchi M, Mizuki N, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2020 Oct 16:1-6.
 5. Soejima Y, Kirino Y, Take no M, Kurosawa M, T Ishigatsubo Y, Mizuki N. et al. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's

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

- II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 29;1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.
17. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al (24 人の 1 番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 94-10
 18. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* (2020) 382, 211-221
 19. Jinnin M, Ohta A, Tanaka Y, et al (20 人の 16 番目). The first external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 387-392
 20. Zhang M, Iwata S, Tanaka Y, et al (12 人の 12 番目). Methionine commits cells to differentiate into plasmablasts through epigenetic regulation of BTB and CNC homolog 2 by the methyltransferase enhancer of zeste homolog 2. *Arthritis Rheumatol* (2020) 72, 1143-1153
 21. Johnson SR, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 1333-1339
 22. Cohen SB, Tanaka Y, et al (11 人の 5 番目). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase 3 clinical programme. *Ann Rheum Dis* (2021) 80, 304-311
 23. Tanaka Y, et al (13 人の 1 番目). Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73, 587-595
 24. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al (20 人の 3 番目). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase 3 randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* (in press)
 25. Aringer M, Brinks R, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria Item Performance. *Ann Rheum Dis* (in press)
 26. Miyazaki Y, Tanaka Y, et al (7 人の 7 番目). Efficacy and safety of tofacitinib vs. baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice:

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

- 1170.
39. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, et al. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Mar 12:1-7.
 40. Fukunaga H, **Kaburaki T**, et al. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with panuveitis according to aetiological classification. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):2783.
 41. **Kaburaki T**, et al Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):150-159.
 42. Louthrenoo W, **Kaburaki T**, et al. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-255.
 43. Nakahara H, **Kaburaki T**, et al. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269.
 44. Calster J, Goto H, **Kaburaki T**, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2020:S0161-6420(20)31038-1
 45. Riahi P, **Mizuki N**, et al: ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease susceptibility: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). *PLoS One.* 15(2): e0227997, 2020.
 46. Nakamura K, **Mizuki N**, Kaneko F et al. Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease): Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *J Dermatol* 47(3): 223-235, 2020.
 47. Matsui T, Yamaguchi K, Ikebe T, et.al. Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. *The Journal of Pediatrics* 212:239, 2019
 48. Hayashida M, Hisamatsu T, et al. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;35(8):1340-1346.
2. 学会発表
1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Pain of Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome: 12-Week Results From the Randomized, Phase III RELIEF Study. *EULAR 2020 (E-CONGRESS)*

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