

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病全国レジストリの構築と今後の課題

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

研究要旨

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

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

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

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

A. 研究目的

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

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

これらの背景の中、稀少疾患の全国レジスト

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

B. 研究方法

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

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

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

C. 研究結果

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

D 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

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

1. 論文発表 著書・総説

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

2. 学会発表

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

3. 竹内正樹. ベーチェット病眼病変の診療. 診療連携で診るベーチェット病, Web 開催, 2022, 6
 4. 竹内正樹. ベーチェット病 ～病気の理解と最新の治療について～. 横浜市磯子区難病講演会, Web 開催, , 2022, 8
 5. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによるぶどう膜炎の病態解明. Physician Scientist's Meeting, 東京, 2022, 8
 6. 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドラインの策定. 日本臨床眼科学会, 東京, 2022, 10
 7. 竹内正樹. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における生物学的製剤について. 第5回日本ベーチェット病学会, 横浜, 2022, 11
 8. 竹内正樹. 遺伝学的アプローチによるぶどう膜炎の病態解明. 愛媛大学眼科教室セミナー, 松山, 2022, 11
- 2) 海外
- | | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 3 件 |
| 原著論文による発表 | 6 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 0 件 |
1. 論文発表
原著論文
 1. Iizuka Y., Takase-Minegishi K., Hirahara L., Kirino Y., Soejima Y., Namkoong H. O., Horita N., Yoshimi R., **Takeuchi M.**, Takeno M., **Mizuki N.**, Nakajima H.: Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*;32(6):1153-1162, 2022.
 2. Nagano A., **Takeuchi M.**, Horita N., Teshigawara T., Kawagoe T., Mizuki Y., Meguro A., Nakano H., Kirino Y., Takase-Minegishi K., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., Takeno M., Kaneko T., **Mizuki N.**: Behcet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*;61(3):1133-1140, 2022.
 3. **Namba K.**, Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S., **Takeuchi M.**, Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., Kaburaki T.: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
 4. Su G., Zhong Z., Zhou Q., Du L., Ye Z., Li F., Zhuang W., Wang C., Liang L., Ji Y., Cao Q., Wang Q., Chang R., Tan H., Yi S., Li Y., Feng X., Liao W., Zhang W., Shu J., Tan S., Xu J., Pan S., Li H., Shi J., Chen Z., Zhu Y., Ye X., Tan X., Zhang J., Liu Z., Huang F., Yuan G., Pang T., Liu Y., Ding J., Gao Y., Zhang M., Chi W., Liu X., Wang Y., Chen L., Meguro A., **Takeuchi M.**, **Mizuki N.**, Ohno S., Zuo X., Kijlstra A., Yang P.: Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*;74(4):671-681, 2022.
 5. Takeuchi M., Usui Y., Namba K., Keino H., **Takeuchi M.**, Takase H., Kamoi K., Hase K., Ito T., Nakai K., Maruyama K., Kobayashi E., Mashimo H., Sato T., Ohguro N., Hori J., Okada A. A., Sonoda K. H., **Mizuki N.**, Goto H.: Ten-year

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

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願、登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし