様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２４ 日現在

機関番号：３２６６６
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ０９９９０

研究課題名（和文）臨床症状と遺伝素因に基づくベーチェット病の亜群分類

研究課題名（英文）cluster analysis

研究代表者
岳野　光洋（Takeno, Mitruhito）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：５０２３６４９４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ベーチェット病（B病）病の臨床症状の出現様式は一定のパターンを有する亜群に分類されるという仮説のもと、自験例（657例）および厚労省特定疾患新規申請時の臨床調査個人票（7399例）についてクラスター解析を行った。いずれの解析でも腸管病変を有する群が皮膚粘膜病変、眼病変、神経病変を主体とする群と別のクラスターを形成していた。この群はTNF阻害薬が使用され、頻回の入院を要する重症例が多く、発症時の関節病変有、眼病変なし、HLA-B51陰性が危険因子となっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ベーチェット病の臨床像は多様であり、病型、重症度に応じた治療対応が必要であり、国内外の診療ガイドラインにおいても個別化医療の重要性が強調されている。本研究の臨床亜群分類の試みは、今後、亜群ごとの臨床経過、予後、治療反応性を明らかにすることで将来的な個別化医療の礎となるものと期待される。また、HLA-B51の有無がそれぞれ眼病変、腸管病変と関連するなど、遺伝素因の関与について明らかにすることで、より早期の亜群分類が可能となり、個別化された先制医療にもつながるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that patients with Behcet’s disease (BD) are categorized into several clinical phenotypes based on clinical presentations. Cluster analysis in our cohort with 657 cases and 7399 registry forms of specific disease treatment, Ministry of Health, Labour, and Welfare, identified an intestinal variant cluster which was distinct from classical forms of BD having mucocutaneous, ocular, and neurological involvement. Patients in the intestinal cluster often more commonly required TNF inhibitors and more frequent hospitalization than other clusters. Presence of arthritis, absence of eye lesions, and negative for HLA-B51 were identified as predisposing factors to the cluster. Early clustering based on clinical presentations and genetic factors may contribute to personalized preemptive medicine.

研究分野：臨床免疫

キーワード：ベーチェット病　HLA　クラスター解析　腸管ベーチェット病

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

ベーチェット病（B 病）病は原因不明の全身性炎症性疾患である。厚生労働省診断基準では再発性口腔内アフタ、ぶどう膜炎、結節性紅斑や毛嚢炎様皮疹などの皮膚病変、陰部潰瘍を主症状、関節炎、副睾丸炎、腸管病変、神経病変、血管病変を副症状とし、その組合せにより診断されるため、症状の組合せにより理論的には多様な病像を呈しうるが、実際の症状の出現様式は性別、発症年齢、HLA-B51 の有無と合わせると一定のパターンがあり、亜群を形成している可能性がある。例えば、眼病変、血管病変など重症化の危険医因子には若年発症、男性があり、中年以降に発症する女性患者は比較的軽症にとどまる皮膚粘膜を主体とした例の多いことなどは、以前から指摘されてきた。また、トルコからは毛嚢炎、関節炎、腱付着部炎を主体とし、血管病変がない亜群の存在や、日本、韓国などの東アジア人に多い腸管型患者では関節病変併存が多い一方、眼病変出現頻度が低く、HLA-B51 陽性率が低く、一つの亜群を形成すると想定される。さらに、近年、国内においては女性患者比率の増加、HLA-B51 陽性率低下、眼病変の減少、腸管型の増加などの疫学像の変遷がみられる。これらはいずれも強く交絡していることから、B 病患者における亜群構成比率の変化と考えると理解しやすい。同様に B 病臨床像の人種差も亜群を想定すると説明しやすい。以上を背景に、まず各亜群の、これらに相違があれば、早期に亜群を識別することにより、個別化医療の推進につながることが期待される。

２．研究の目的

まず、性別、発症年齢、HLA-B51 および臨床症状を投入項目として、B 病患者がいくつかの亜群に分類できるか否かを検討し、各亜群の臨床経過、治療反応性、予後を解析する。その結果に基づき、近年の日本における B 病疫学像の変遷が亜群構成比率の変化により説明できるという仮説を検証する。また、将来的にはトルコなどとの国際共同研究により、人種における亜群構成を非比較検討し、臨床像の差異が説明可能か否かを検証する。

また、一方では、各亜群の感受性遺伝子の比較検討することで、亜群早期同定の指標を見出すことにより、将来的な個別化医療の推進につなげる。

３．研究の方法

① 全国 B 病患者の臨床調査個人票の情報を用いた多重対応分析

2003～2014 年までの全国で新規発症（登録）した B 病患者の臨床調査個人票の記載事項より、患者の性別、発症年齢、主症状（口腔内アフタ、眼病変、皮膚病変、陰部潰瘍）、副症状（関節症状、副睾丸炎、腸管症状、血管症状、腸管症状）の情報を投入して、多重対応分析を行う。HLA(B51、A26 の有無)が明らかな症例においてはこれも情報として投入する。

②自施設患者を対象の解析

日本医大付属病院および横浜市立大学附属病院での約 700 症例の患者を対象として、①のデータの検証（validation）を行う。両者が一致すれば、亜群分類の妥当性は高く、解離した場合は、その要因を解析する。特に、経過を通じての亜群間移行についても検討する。

③ B 病患者全体での亜群構成の時代的変遷

近年の HLA-B51 陽性率低下、眼病変の減少、腸管型の増加など B 病臨床像の変遷が亜群構成比率の変化によるものかどうか、検討する。

④　疾患感受性遺伝子との関連解析

研究分担者らがすでに保有している、あるいは別プロジェクト予算で施行する遺伝子解析により得られた B 病患者の疾患感受性遺伝子のデータと臨床亜群の関連を検討する。

４．研究成果

①　臨床調査個人票を用いた解析結果

まず、臨床亜群解析の準備段階で約 7000 件の 2003～2014 年までの全国新規登録 B 病患者の臨床調査個人票のデータの解析を行った。まず、発症年齢と性別の臨床症状に対する影響について解析し、大きく以下の 3 パターンに分類されることを明らかにした(Ishido T, H Takeno M, et al. Rheumatology, 2017)。

A.：若年時に男性優位で、加齢とともに男女差が消失する眼症状がもっとも典型的で、60 才以降には男女差が見られなかった。また、針反応、HLA-B51 陽性も若年時に男性優位で、30 代以降で男女差がなくなっていた。

B：皮膚症状、女性の陰部潰瘍、男性の副睾丸炎は 20～40 歳代にピークが見られる。

C：関節症状、神経症状、血管症状は多少の男女差はあるが、年齢とともに頻度が増加する。また、腸管症状は小児期のピーク後、一旦減少し、増加に転じていた。男性の陰部潰瘍も腸管症状と類似した推移をしていた。

次いで、診断早期の眼症状は陰部潰瘍および消化器病変がないことと関連し、男性に多いことが明らかにたった(Suwa A, Takeno M, et al, Mod Rheumatol. 2019)。また、厚労省基準で確定診断に至らない特殊型（腸管型、神経型、血管型）疑い症例に限った解析では、ISG 国際基準、ICBD 国際基準の充足率はそれぞれ 5.0%、22.2%であった。神経型、血管型疑い例における陰部潰瘍（6.8%）と低頻度であったが、60%の症例で HLA-B51 陽性であった(Suzuki T, Takeno M, et al. Mod Rheumatol. 2019)。

HLA との関連では B51 陽性頻度は 44.5%で、眼病変あり、陰部潰瘍なし、腸管病変なしと関連し、特に男性患者でその影響は大きかった(Mizuki Y, Takeno M, et al, Mod Rheumatol. 2019)。また、HLA-A26 も眼病変と関連を示したが、その効果は B51 と独立していた(Kato H, Takeno M, et al, Mod Rheumatol. 2019)。

以上のように、特定の症状や病型、HLA に焦点を絞って解析すると、B 病の症状の出現パターンが患者背景により一様でないことが明らかになった。

②　臨床症状によるクラスター解析

横浜市大の自験例 657 例（平均年齢 37 才、罹病期間 14 年）を対象とし、臨床症状を因子としたユークリッド平方距離を用いた Ward 法による階層的クラスター解析の結果、I 群:主症状主体、 II 群:腸管症状と血管症状を有する、III 群:神経症状を有する、IV 群: 眼症状主体の４群に分類された。また、厚労省 B 病臨床調査個人票新規データ 7399 例（平均年齢 37 才、罹病期間 4 年）を同様に解析した結果、A 群：主症状主体で一部神経症状と血管症状を有する（自験例の I＋III 群)、B 群：腸管症状を有する（自験例の II 群)、C 群：眼症状主体（自験例の IV 群）に分類された。腸管病変を最大の臨床的特徴とする自験例 II 群、厚労省データ B 群は HLA-B51 陰性、眼病変なし、関節病変あり、が関連因子で、登録時未発症の腸管病変がその後発症する頻度は登録時の関連因子数に相関した。この知見は発症時の臨床像と遺伝素因の組み合わせにより、予後予測が可能であることを示唆している。

このような成果の一方、問題点も浮き彫りになった。腸管病変を特徴とする自験例 II 群、厚労省データ B 群の約 1/4 は ISG および ICBD 国際診断基準を充足せず、特に眼病変の出現率が低く、HLA-B51 陰性例が多いため、未だ、国際的に評価が得られていない。日本、韓国など東アジアに多いこの臨床亜群を B 病亜群と位置付けるか、別の疾患概念の他疾患の混入とすべきか、遺伝子解析も含めた解析中である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計24件（うち査読付論文　11件／うち国際共著　4件／うちオープンアクセス　7件）

１．著者名 Isobe M, Amano K, Arimura Y, Takeno M, et al; JCS Joint Working Group.	４．巻 84
２．論文標題 JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome ― Digest Version ―	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Circulation Journal	６．最初と最後の頁 299～359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 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	４．巻 30
２．論文標題 HLA-A26 is a risk factor for Behcet’s disease ocular lesions	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Modern Rheumatology	６．最初と最後の頁 1～5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1705538	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Takeno Mitsuhiro	４．巻 30
２．論文標題 Positioning of apremilast in treatment of Behcet’s disease	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Modern Rheumatology	６．最初と最後の頁 219～224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1696504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Hatemi Gulen、Mahr Alfred、Ishigatsubo Yoshiaki、Song Yeong-Wook、Takeno Mitsuhiro、Kim Doyoung、Meliko?lu Melike、Cheng Sue、McCue Shannon、Paris Maria、Chen Mindy、Yazici Yusuf	４．巻 381
２．論文標題 Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet’s Syndrome	５．発行年 2019年
３．雑誌名 New England Journal of Medicine	６．最初と最後の頁 1918～1928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1056/NEJMoa1816594	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 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.	4．巻 30
2．論文標題 The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behcet's disease: A nationwide survey	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Modern Rheumatology	6．最初と最後の頁 1～7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1649103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N	4．巻 29
2．論文標題 Clinical features of early-stage possible Behcet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Modern Rheumatology	6．最初と最後の頁 640～646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1494501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 77(3)
2．論文標題 ベーチェット病．膠原病診療　update -診断・治療の最新知見-	5．発行年 2019年
3．雑誌名 日本臨床	6．最初と最後の頁 558-565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 61(6)
2．論文標題 2018改訂ベーチェット症候群の診療に関するEULAR推奨(話題).	5．発行年 2019年
3．雑誌名 リウマチ科	6．最初と最後の頁 582-588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 10(10)
2．論文標題 【知らなきゃ手古摺る乾癬治療!アプレミラスト200%活用術!】(Part1)アプレミラストの基礎を学ぶ!(総説3)　Behcet病に対するアプレミラスト治療(解説/特集)	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Visual Dermatology	6．最初と最後の頁 998-999
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 28(1)
2．論文標題 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	5．発行年 2020年
3．雑誌名 炎症と免疫	6．最初と最後の頁 56-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H	4．巻 20
2．論文標題 GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behcet's disease	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Arthritis Res Ther.	6．最初と最後の頁 124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-018-1613-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N.	4．巻 29
2．論文標題 The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behcet's disease	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Mod Rheumatol	6．最初と最後の頁 357-362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1457424	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno Mi, Kaneko T, Mizuki N.	4．巻 29
2．論文標題 Clinical features of early-stage possible Beh?et ’s disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Modern Rheumatology	6．最初と最後の頁 640～646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1494501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 岳野光洋	4．巻 増刊
2．論文標題 血管型ベーチェット病　血管型ベーチェット病	5．発行年 2018年
3．雑誌名 日本臨床	6．最初と最後の頁 413-417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 60
2．論文標題 日本人のベーチェット病の疫学：疫学から病因へ	5．発行年 2018年
3．雑誌名 リウマチ科	6．最初と最後の頁 332-339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 267
2．論文標題 Behcet'病の免疫病態-自己炎症とMHC-I-opathy.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 医学のあゆみ	6．最初と最後の頁 728-733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 77
2．論文標題 ベーチェット病．膠原病診療　update -診断・治療の最新知見	5．発行年 2019年
3．雑誌名 日本臨床	6．最初と最後の頁 558-565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋、桑名正隆	4．巻 123
2．論文標題 突然出現した左頸部の拍動性腫瘤 診断力を上げる！症例問題集	5．発行年 2019年
3．雑誌名 内科　臨床雑誌	6．最初と最後の頁 827-828
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Ishido Mizuho、Horita Nobuyuki、Takeuchi Masaki、Shibuya Etsuko、Yamane Takahiro、Kawagoe Tatsukata、Ishido Takehito、Minegishi Kaoru、Yoshimi Ryusuke、Kirino Yohei、Hirohata Shunsei、Ishigatsubo Yoshiaki、Takeno Mitsuhiro、Kaneko Takeshi、Mizuki Nobuhisa	4．巻 7
2．論文標題 Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Beh?et disease: meta-analysis	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Scientific Reports	6．最初と最後の頁 10196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-09938-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N.	4．巻 56
2．論文標題 Clinical manifestations of Behcet 's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6．最初と最後の頁 1918-1927
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 1093/rheumatology/kex285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 57
2．論文標題 ベーチェット病の神経病変	5．発行年 2017年
3．雑誌名 リウマチ科	6．最初と最後の頁 473-480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 58
2．論文標題 ベーチェット病の中枢神経病変	5．発行年 2017年
3．雑誌名 リウマチ科	6．最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 58
2．論文標題 ベーチェット病遺伝素因	5．発行年 2017年
3．雑誌名 リウマチ科	6．最初と最後の頁 412-419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岳野光洋	4．巻 263
2．論文標題 血管型ベーチェット病	5．発行年 2017年
3．雑誌名 医学のあゆみ	6．最初と最後の頁 521-524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計34件（うち招待講演　12件／うち国際学会　16件）

１．発表者名 Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Chen M, Paris M, Dobashi H.
２．発表標題 Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated With Active Behçet ’ s Syndrome Over 64 Weeks: Long-term Results From the Japanese Subgroup in a Phase III Study.
３．学会等名 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta)（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋.
２．発表標題 ベーチェット病治療戦略における口腔内病変の位置づけ(ランチョンセミナー).
３．学会等名 第3回日本ベーチェット病学会、横（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋.
２．発表標題 ベーチェット病に対するApremilast治療（ランチョンセミナー).
３．学会等名 第29回　日本リウマチ学会北海道東北支部学術集会、青森（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋.
２．発表標題 Meet the Expert ベーチェット病
３．学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.（京都).（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 .ベーチェット病の病態（イーブニングセミナー）
３．学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.（京都）.（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 ベーチェット病の診療ガイドライン.（シンポジウム14 リウマチ性疾患のガイドライン）.
３．学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.（京都）.（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岳野光洋、黒沢美智子、副島裕太郎、桐野洋平
２．発表標題 ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査表2218症例の解析から
３．学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.（京都）.
４．発表年 2019年

１．発表者名 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋　他
２．発表標題 ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望.
３．学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 岳野光洋、堀田信之、桐野洋平
２．発表標題 性別、発症年齢とベーチェット病の臨床像：臨床調査個人票を用いた解析.
３．学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 由井智子、岳野光洋、大内望、堀純子
２．発表標題 インフリキシマブ投与中に正常な妊娠と分娩を遂行できた難治性ベーチェット病の一例.
３．学会等名 第122回日本眼科学会総会
４．発表年 2018年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 ベーチェット病の診断と治療.（Meet the Expert　18）
３．学会等名 第62回日本リウマチ学会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 ベーチェット病のトータルマネーメント　特殊病型の治療
３．学会等名 フォーサム（第55回日本眼感染症学会　第52回日本眼炎症学会　第61回日本コンタクトレンズ学会総会　第7回日本涙道・涙液学会総会）（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 血管型ベーチェット病　エビデンスに基づいた診療ガイドライン（ランチョンセミナー）
３．学会等名 第2回日本ベーチェット病学会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y.
２．発表標題 Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and Quality of Life in Behcet’s Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF)
３．学会等名 American Academy of Dermatology Annual Meeting AAD （Wahsihngon DC）（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Takeno M , Tanaka Y, Knon H, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Dobasshi H.
２．発表標題 Apremilast for Beh&cet’s Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup.
３．学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y.
２．発表標題 Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behcet’s Syndrome in a Phase III Study: A Prespecified Analysis By Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics.
３．学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago),（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima N, Mizuki N:
２．発表標題 Subgroup classification of Behcet’s disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment.
３．学会等名 18th International Conference on Behcet’s Disease (Rotterdam, Netherland)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Soejima N, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, Takeuchi M, Megro A, Mizuki N, Nakajima H.
２．発表標題 Clustering analysis of Japanese Behcet’s disease identifies intestinal type as distinct cluster.
３．学会等名 18th International Conference on Behcet’s Disease (Rotterdam, Netherland)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N.
２．発表標題 nfluence of sex and age on clinical manifestations of Behcet’s disease: data of 6627 patients from Japanses nationwide survey database.
３．学会等名 18th International Conference on Behcet’s Disease (Rotterdam, Netherland)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Hatemi G, Mahr A, Takeno M , Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y.
２．発表標題 Apremilast for oral ulcers in Behcet’s Syndrome: a phase III randomized, double blind,placebo-controlled study (RELIEF)
３．学会等名 18th International Conference on Behcet’s Disease (Rotterdam, Netherland)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Kono H, Dobasshi H, Tanaka Y, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Takeno M.
２．発表標題 Apremilast for Behcet’s Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup.
３．学会等名 18th International Conference on Behcet’s Disease (Rotterdam, Netherland)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y:
２．発表標題 Apremilast for Behcet’s Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study (RELIEF).
３．学会等名 Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 (Amsterdam, Netherlands)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y
２．発表標題 Apremilast for Behcet’s Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study.
３．学会等名 American Academy of Dermatology Annual Meeting AAD 2018 (San Diego, CA)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S
２．発表標題 Recommendations for the Management of Neuro-Behcet’s Disease By the Japanese National Research Committee for Behcet’s Disease.
３．学会等名 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Horita N, Suwa A, Takeno M, Ishido T, Kirino Y and Mizuki N:
２．発表標題 Ocular Involvement Is Exclusive with Genital Ulcer and Skin Lesion in the Early Phase of Behcet’s Disease: Nationwide Japanese Registration.
３．学会等名 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Ishido T, Horita N , Takeno M, Ishido M, Kirino Y and Mizuki N
２．発表標題 Clinical Manifestations of Behcet’s Disease Depending on Sex and Age: Nationwide Japanese Registration.
３．学会等名 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Takeno M, Nagafuchi H, Ishibashi H, Ogino H, Maeda H, Kikuchi H, Ishigatsubo Y:
２．発表標題 Draft of recommendations for the management of vasculo-Behcet’s disease in Japan.
３．学会等名 The 8th Japan-Korean Joint Meeting on Behcet’s Disease. (Yokohama)（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Kirino Y, Nakano H, Soejima Y, Takeno M, Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H:
２．発表標題 Beyond genome-wide association study of Behet’s disease.
３．学会等名 The 8th Japan-Korean Joint Meeting on Behcet's Disease. (Yokohama)（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S
２．発表標題 Recommendations for the Management of Neuro-Behcet’s Disease By the Japanese National Research Committee for Behcet’s Disease.
３．学会等名 The 8th Japan-Korean Joint Meeting on Behcet's Disease. (Yokohama)（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 岳野光洋
２．発表標題 ベーチェット病とtoll様受容体
３．学会等名 日本眼科学会総会（東京）（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、出口治子、須田昭子、杉山裕美子、土田奈緒美、國下洋輔、神山玲光、渡邉俊幸、上原武晃、峯岸薫、浜真麻、吉見竜介、山崎哲、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、上田敦久、五十嵐俊久、長岡昇平、石ヶ坪良明、中島秀明
２．発表標題 ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望.
３．学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会（福岡）
４．発表年 2017年

１．発表者名 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、桑名正隆、石ヶ坪良明、廣畑俊成
２．発表標題 神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂に向けて
３．学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会（福岡）
４．発表年 2017年

１．発表者名 岳野光洋、出口治子、桑名正隆、菊池弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明
２．発表標題 ベーチェット病深部静脈血栓症に対する抗凝固療法
３．学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会．(福岡)．
４．発表年 2017年

１．発表者名 秀川賀春、月山秀明、小宮孝章、小林幸司、峯岸薫、岳野光洋、大野滋、中島秀明
２．発表標題 広範な下大静脈血栓症にて診断された血管Behcet病の一例
３．学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会．(福岡)．
４．発表年 2017年

〔図書〕　計6件

１．著者名 岳野光洋　（西小森隆太編）	４．発行年 2019年
２．出版社 医歯薬出版	５．総ページ数 94
３．書名 医学のあゆみ（別冊）自己炎症性疾患ー病態解明から診療体制の確立まで	

１．著者名 日本ベーチェット病学会	４．発行年 2019年
２．出版社 診断と治療社	５．総ページ数 200
３．書名 ベーチェット病診療ガイドライン2020	

1．著者名 岳野光洋 他　　岡庭豊編	4．発行年 2018年
2．出版社 メディックメディア	5．総ページ数 3
3．書名 イヤーノートTopics 2018-2019	

1．著者名 岳野光洋 他	4．発行年 2018年
2．出版社 メディックメディア	5．総ページ数 4
3．書名 病気がみえる vol.6　免疫・膠原病・感染症（第2版	

1．著者名 岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆　他　　鈴木康夫編	4．発行年 2018年
2．出版社 腸管ベーチェット病のすべてがわかる- 診療ハンドブック	5．総ページ数 25
3．書名 先端医学社	

1．著者名 岳野光洋　（岡庭豊編）	4．発行年 2018年
2．出版社 メディックメディア	5．総ページ数 3648
3．書名 イヤーノート　2019	

〔産業財産権〕

〔その他〕

ベーチェット病　血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）礒部光章 編
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	桐野　洋平 (Kirino Yohei) (50468154)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	黒沢　美智子 (Kurosawa Michiko) (70245702)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	水木　信久 (Mizuki Nobuhisa) (90336579)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	