

8. 川島秀俊：皮膚・感覚器系の主な疾病と治療ポイント～緑内障。眼科関連MR研修テキストI（2006年版）。Pp272-274, 2006
9. 川島秀俊：免疫抑制剤の使い方。すぐに役立つ眼科診療の知識。水木信久（編）。金原出版株式会社。Pp137-140, 2006
10. 川島秀俊：ぶどう膜の疾患。眼科TEXT 医歯薬出版(株)。東京。（予定）
11. 川島秀俊：第1章28. ぶどう膜炎のスクリーニングではどんな検査をすればよいのか。眼科実践Q&A。南江堂，東京。（予定）
12. 川島秀俊：第3章69. ぶどう膜炎の診断と治療方針は？眼科実践Q&A。南江堂，東京。（予定）
13. 川島秀俊：71. ステロイドを大量に投与するときの副作用管理の仕方を教えてください。眼科実践Q&A。南江堂，東京。（予定）
14. 川島秀俊：コラム：フルオレセインの皮内反応が陽性に出た場合、一生FAGは不可ですか？精査する方法は？眼科実践Q&A。南江堂，東京。（予定）
15. 川島秀俊：ぶどう膜炎。看護のための疾患・症候事典。メヂカルフレンド，東京。（予定）

2. 学会発表

1. 藤村茂人，蕪城俊克，灰野誠，藤野雄次郎，沼賀二郎，吉田淳，川島秀俊，新家真：マウス実験的ぶどう膜炎におけるケモカインレセプターCXCR3, CCR5の役割。第110回日本眼科学会総会。2006. 4. 大阪
2. 蕪城俊克，藤村茂人，藤野雄次郎，吉田淳，沼賀二郎，坪田恵美，川島秀俊：原田病眼部再発時のトリアムシロン後部テノン嚢下注射。第110回日本眼科学会総会。2006. 4. 大阪
3. 大島由利，蕪城俊克，吉田淳，沼賀二郎，藤野雄次郎，川島秀俊，藤村茂人：蛍光眼底造影所見におけるぶどう膜炎診断マーカーの検討。第110回日本眼科学会総会。2006. 4. 大阪

4. 新 卓也，藤村茂人，蕪城俊克，相原 一，藤野雄次郎，川島秀俊：T cell lymphoma に発症した進行性網膜外層壊死の1例。第40回日本眼炎症学会。2006. 7. 米子。
5. 上田高志，蕪城俊克，永原 幸，藤村茂人，坪田恵美，沼賀二郎，藤野雄次郎，川島秀俊：網膜下膿瘍を呈した内因性真菌性眼内炎の1症例。第40回日本眼炎症学会。2006. 7. 米子。
6. 蕪城俊克，藤村茂人，吉田淳，高本光子，沼賀二郎，藤野雄次郎，川島秀俊：肺非結核性抗酸菌症にみられたぶどう膜炎の2症例。第60回日本臨床眼科学会総会。2006.10. 京都。
7. 吉田淳，蕪城俊克，藤村茂人，坪田恵美，沼賀二郎，川島秀俊，藤野雄次郎：トリアムシロン硝子体注射が著抗した網膜視神経乳頭新生血管を有するサルコイドーシスの1症例。第60回日本臨床眼科学会総会。2006.10. 京都。
8. 藤村茂人，蕪城俊克，灰野 誠，藤野雄次郎，沼賀二郎，吉田 淳，川島秀俊：CXCR3, CCR5ダブルノックアウトマウスによる実験的ぶどう膜炎とその検討。平成18年度厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議。2006.12. 福島
9. 蕪城俊克，藤村茂人，荒木章之，灰野 誠，藤野雄次郎，沼賀二郎，高本光子，吉田 淳，川島秀俊：ベーチェット病の長期観察例における眼発作頻度の経過。平成18年度厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議。2006.12. 福島

H. 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

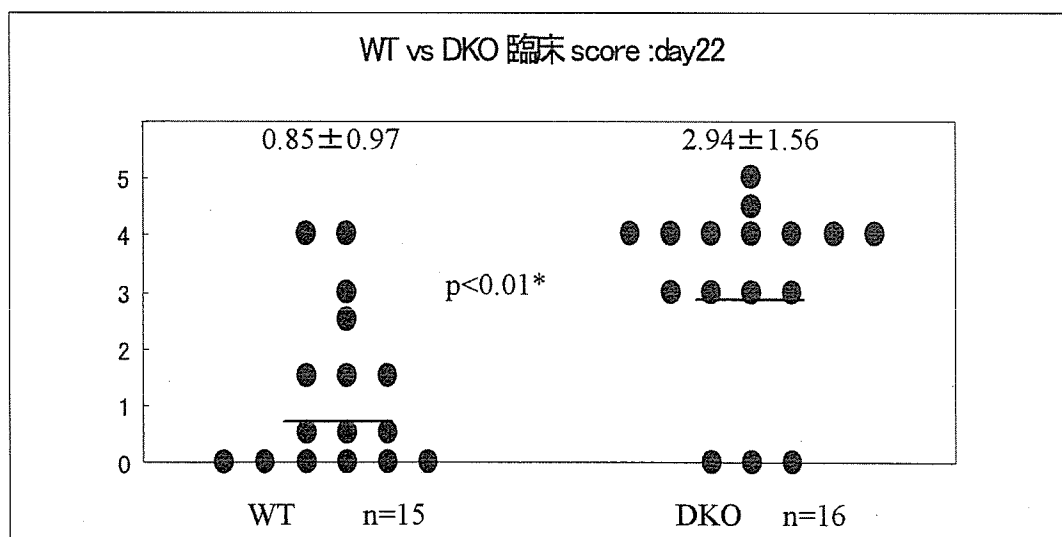
表1 Scoring EAU Clinically in the Mouse

Grade	Criteria
0	No change
0.5(trace)	1 to 2 very small, peripheral focal lesions; minimal vasculitis/vitritis
1	Mild vasculitis; <5 focal lesion; ≤1 linear lesion
2	Multiple (>5) chorioretinal lesions and/or infiltrations; severe vasculitis (large size, thick wall, infiltrations); <5 linear lesions
3	Pattern of linear lesions; large confluent lesions; subretinal neovascularization; retinal hemorrhages; papilledema
4	Large retinal detachment; retinal atrophy
5	Grade 4 + posterior synechia of iris

表2 Scoring EAU Histopathologically in the Mouse

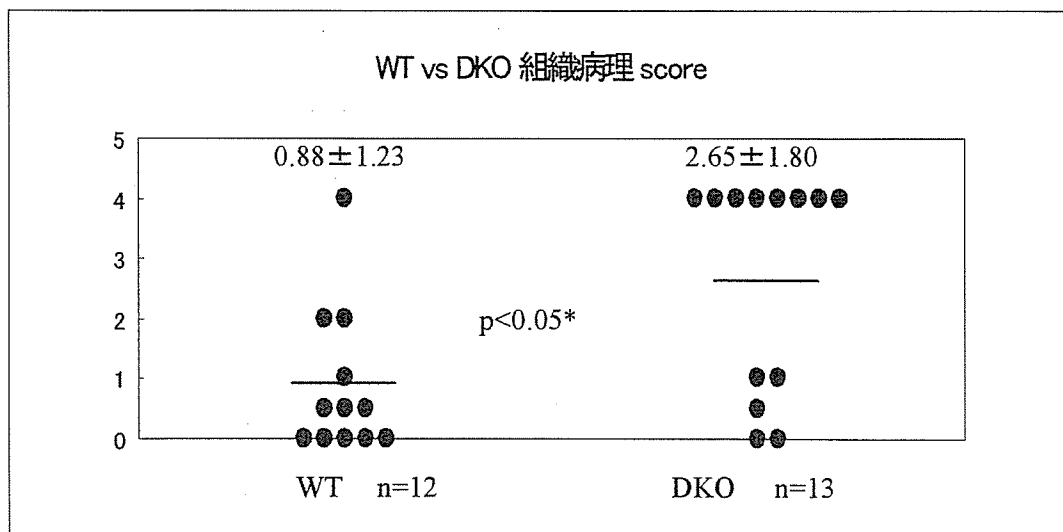
Grade	Criteria
0	No change
0.5(trace)	Mild inflammatory cell infiltration; no damage
1	Infiltration; retinal folds and focal retinal detachments; few small granulomas in choroid and retina; perivasculitis
2	Moderate infiltration; retinal folds and detachments; focal photoreceptor cell damage; small-to medium-sized granulomas; perivasculitis and vasculitis
3	Medium to heavy infiltration; extensive retinal folding with detachments; moderate photoreceptor cell damage; medium-sized granulomatous lesions; subretinal neovascularization
4	Heavy infiltration; diffuse retinal detachment with serous exudate and subretinal bleeding; extensive photoreceptor cell damage; large granulomatous lesions; subretinal neovascularization

図1 WTとDKO；臨床 score の比較



*Mann-Whitney's U-test

図2 WT と DKO ; 組織病理 score の比較



*Mann-Whitney's U-test

図3 WT (n = 5) と DKO (n = 5) ; リンパ球増殖試験

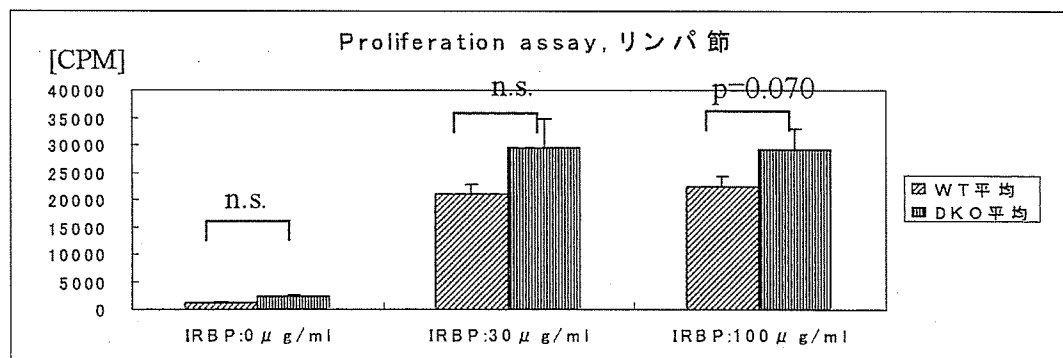
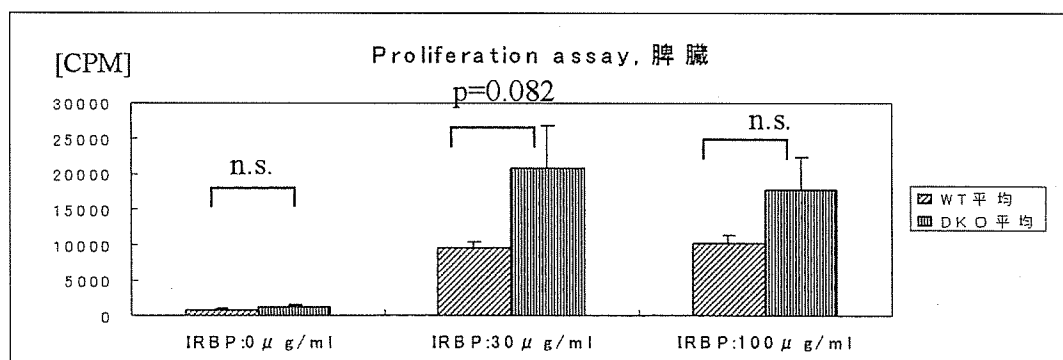
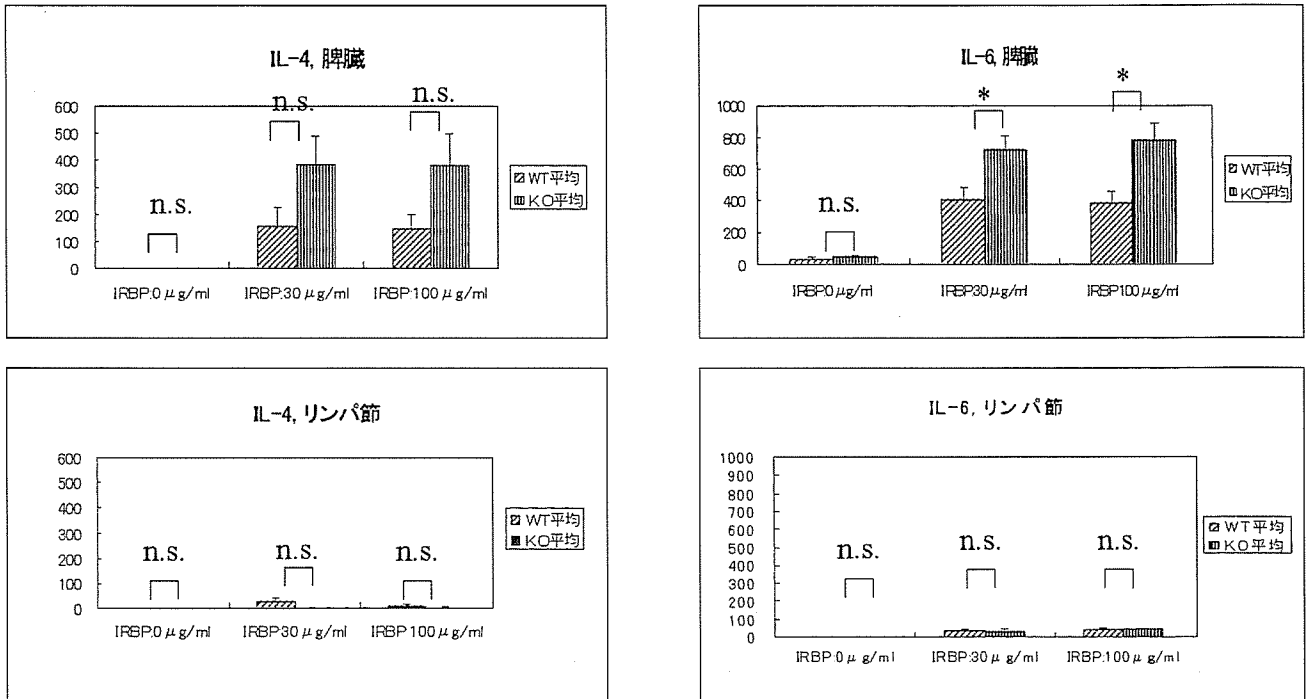


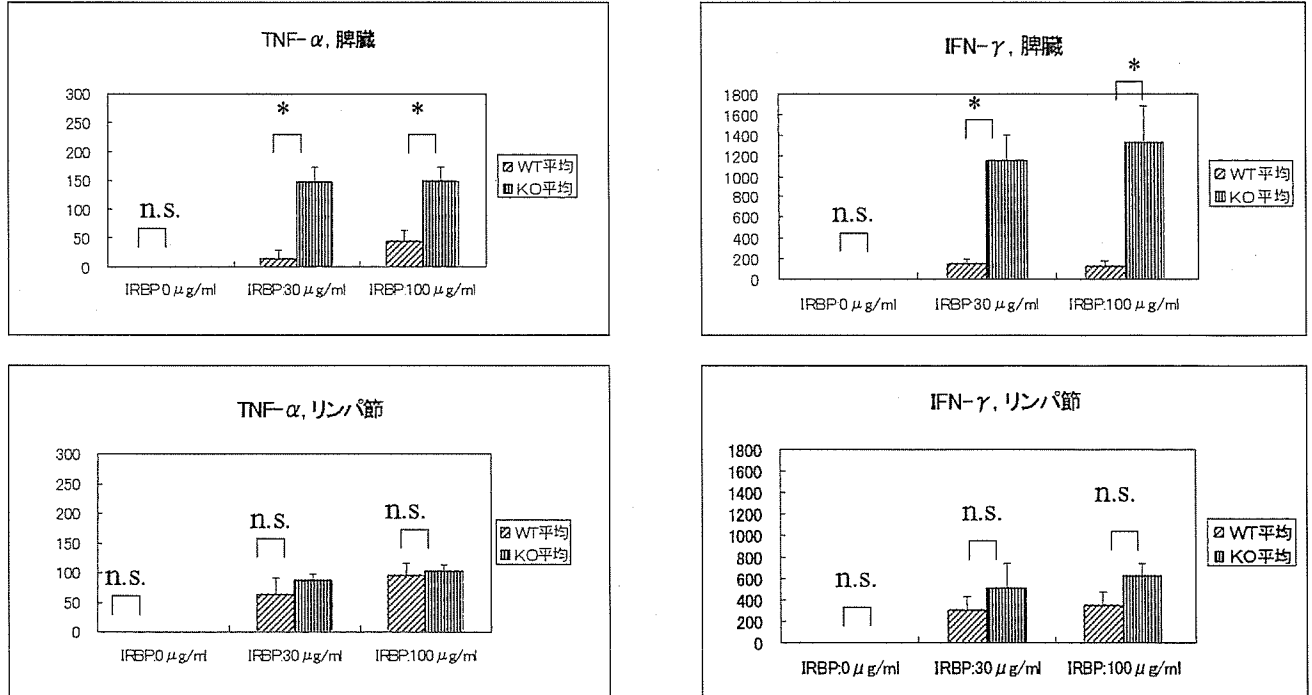
図4 サイトカイン産生試験：WT と DKO

WT (n=5)
DKO (n=5)



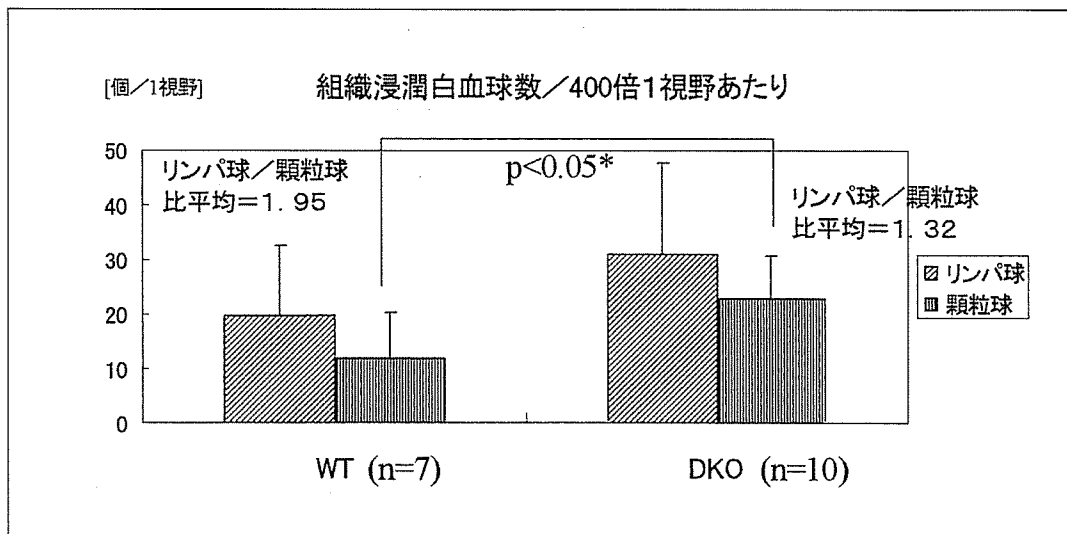
*:p<0.05, Mann-Whitney's U-test

図5 サイトカイン産生試験：WT と DKO



*:p<0.01, Mann-Whitney's U-test

図6 組織浸潤細胞数



*:Student t-test, WT と DKO の浸潤顆粒球数のみ有意差あり。

ベーチェット病の長期観察例における 眼発作頻度の経過に関する研究

分担研究者 川島 秀俊 (さいたま赤十字病院眼科)
研究協力者 蕪城 俊克 (東京大学医学部付属病院眼科)
荒木 章之 (東京大学医学部付属病院眼科)
藤村 茂人 (東京大学医学部付属病院眼科)
沼賀 二郎 (東京都老人医療センター眼科)
藤野雄次郎 (東京厚生年金病院眼科)

研究要旨

【緒言】 ベーチェット病患者では発症後、時間が経過するに連れて多くの場合眼発作頻度が減少するが、発作回数を計時的に調べた報告は少ない。今回、10年以上経過観察のできたベーチェット病患者のベーチェット病患者の矯正視力、眼発作回数の発症後経年変化について検討した。

【方法】 1980年から1996年に東大病院眼科を眼症発症後1年以内に初診したベーチェット病患者236例のうち、10年以上経過観察ができた39例75眼（男性31例、女性8例、初診時平均年齢 37.4 ± 10.0 才、平均経過観察期間 16.6 ± 4.8 年）について年間眼発作回数および非眼発作時矯正視力の経過を調べた。

【結果】 発症1年目、5年目、10年目における非眼発作時矯正視力は、 0.58 ± 0.39 、 0.27 ± 0.17 、 0.14 ± 0.10 で、最終的に非眼発作時矯正視力が0.1以下に低下したのは16例25眼（34%）であった。また同時期の平均眼発作回数はそれぞれ 7.6 ± 4.2 回、 4.2 ± 3.6 回、 2.1 ± 2.6 回であった。発症後10年以上経過しても眼発作のみられた症例は18例（47%）であった。

【結論】 10年以上経過しても眼発作を起こす症例が5割弱あり、長期の経過観察の必要な患者も数多く存在する事が確認された。

A. 研究目的

ベーチェット病は、眼科的には眼炎症発作を繰り返す疾患で、時間経過と共に網膜障害、白内障の進行、眼圧上昇などによる視神経萎縮などが原因となって、不可逆的な視力低下を来す。繰り返す眼発作を抑制する目的で、コルヒチン、シクロスポリンの内服治療が行われる¹⁾が、この2剤を併用しても眼発作の抑制が不十分な症例が20%程度存在する。²⁾また、ベーチェット病は発症後10年くらい経過すると、眼発作をあまり起こさなくなるとも言われている。しかし、筆者の経験でも10年以上経過した患者に前房蓄膿を伴う眼発作を起こした症例があり、この通説がどの程度信憑性のある事なのかは明らかではない。我々の調べ得た限り、これまでにベーチェット病の眼発作回数の経過について長期に渡って調べた報告

は少ない。³⁾

そこで今回、我々は、ベーチェット病患者の矯正視力、眼発作回数の発症後長期に渡る経年変化について調査を試みた。

B. 研究方法

対象は、1980年～1996年に東京大学付属病院眼科を初診したベーチェット病患者236例中、10年以上経過観察出来た100例（男性81例、女性19例）のうち、さらに眼症状発症早期（1年以内）に当院を初診した患者39例（男性31例、女性8例）である。対象症例の初診時年齢は平均 37.4 ± 10.0 才、平均経過観察期間 16.6 ± 4.8 年であった。

検討方法は、1980年～1996年に東京大学付属病院眼科を初診したベーチェット病患者236例中、10年以上経過観察出来た100例（男性81例、女性

19例)について、診療録より眼症発症日と東京大学付属病院眼科への初診日をまず特定した。その結果、39例(男性31例,女性8例)が眼症発症早期(1年以内)に当院を初診している事が判明した。この39例を対象患者として、眼症発症後1年目~15年目の非発作時矯正視力,発症後1年目~15年目の眼発作回数,及び視力低下の原因を診療録より調査した。

非発作時矯正視力は,それぞれの時期付近で眼発作を起こしていない来院日の矯正視力とした。また,今回の検討での眼発作の定義は,「定常状態よりも眼内の炎症所見が増悪し,視力低下などの自覚症状を伴うぶどう膜炎の急性増悪の一連の時期。」とした。通常,1回の眼発作は,1週間から1カ月間持続し,両眼同時に発作を起こした場合はそれぞれの眼に1回ずつと数えた。また,1回の眼発作が起こり,その眼内炎症の消退傾向がみられたが,その炎症が完全に消失しないうちに,再び明らかな炎症の増悪がみられた場合は,発作2回と数えた。

視力低下の原因については,診療録より黄斑変性,黄斑前膜,視神経萎縮,網脈絡膜萎縮,白内障,角膜混濁など視力低下の原因となる所見の有無を調べ,その中で最も視力低下に関する影響が強いと考えられる所見を原因とした。

C. 研究結果

まず,今回検討したベーチェット病患者39例の患者背景は,完全型ベーチェット病が17例,不全型が22例であった。また,ぶどう膜炎が両眼性の症例は36例,片眼性が3例であった。その結果,非発作時矯正視力及び眼発作回数の検討は眼発作を一度も起こしていない3例3眼を除外した39例75眼に対して行った。ぶどう膜炎の病型は,眼底に炎症が及ぶ網脈絡膜炎型が38例に対して,眼底に炎症が及ばない虹彩毛様体炎型は1例であった。今回の対象患者に使用されていた免疫抑制薬は,コルヒチン37例(95%),シクロスポリン26例(67%),プレドニン26例(67%),エンドキササン7例(18%),タクロリムス4例(10%),アザチオプリン4例(10%)であった。

次に,眼症発症後の非発作時矯正視力の経過に

ついて検討した(図1)。対象患者39例75眼の非発作時矯正視力の平均値は,発症1年目で 0.59 ± 0.39 ,発症2年目で 0.50 ± 0.36 ,発症5年目で 0.27 ± 0.17 ,発症10年目で 0.129 ± 0.089 ,発症13年目で 0.097 ± 0.062 であった。発症1年目から経過年数が進むに従って非発作時矯正視力は下がり続け,10年目以降においても下降し続けていた。

次に,ぶどう膜炎罹患眼1眼あたりの年間眼発作回数の経過を検討した(図2)。平均眼発作回数は,1眼あたり1年目で 4.1 ± 3.1 回,2年目で 2.9 ± 2.3 回,4年目で 2.0 ± 1.9 回,10年目で 1.2 ± 1.8 回,13年目で 0.54 ± 1.05 回であった。眼発作回数に関しても,眼症発症後から経過年数が進むに従って減り続けていた。しかし,眼症発症後10年以上経過した,つまり11年目以降であるにも関わらず,依然として眼発作が起きる症例も数多く見られた。今回の対象患者39例75眼のうち,眼症発症後11年目以降に眼発作が1回以上起きた患者の数は,21例(54%),33眼(45%)であった。

さらに視力低下の原因について調査した。今回,対象患者39例75眼のうち,最終矯正視力が0.7以下である29例51眼(68%)を視力低下ありとした。その結果,視力低下の原因の内訳は,黄斑変性21眼(41%),網脈絡膜萎縮11眼(22%),視神経萎縮11眼(22%),黄斑前膜7眼(14%),白内障,瞳孔閉鎖,眼球癆,眼球摘出,増殖性網膜症が各1眼(2%)であった。

D. 考 察

今回の検討の結果,ベーチェット眼症発症後11年目以降に眼発作が1回以上起きた患者の数は21例(54%),33眼(45%)であり,ベーチェット病において眼症発症後10年目以降でも眼発作が止まらない症例がかなりの割合である事が明らかとなった。眼発作の程度の強さについては,今回の研究では検討できなかったが,やはり発症早期には強い虹彩毛様体炎,前房蓄膿,広範囲の網膜滲出斑,出血,高度の硝子体混濁などにより大幅な視力低下を来すような大発作の割合が高いと思われる。しかし,発症10年以上経過しても,なお網膜滲出斑を伴う眼底型の発作や前房蓄膿を伴う強い虹彩毛様体炎の発作を起こした症例が14例

(36%) にみられた。

今回、11年目以降にも眼発作が起こる症例の割合が半数近くと、予想よりも高い結果となった原因として、今回の検討が経過観察期間の長い(10年以上)症例のみで検討している為、重症例が大学病院に長く通院し続けた故に、悪い結果が出ている可能性も考えられる。この可能性を否定する事は出来ず、また後ろ向き研究であるが故に良い解決策もない。しかし、少なくとも1980年から1996年に当院を初診した全ベーチェット病患者236例のうち、21例(9%)の症例は11年目以降でも眼発作を起こしていた事は事実であり、11年目以降にもなお眼発作抑制治療を継続する必要がある症例が多数存在する事が明らかとなった。

また、非発作時矯正視力については、経過年数と共に下降し、10年目以降も下降し続けていた。これまでに報告されたベーチェット病の長期視力予後についての報告は、殆どが初診時視力と最終観察時視力についてしか検討されておらず⁴⁻⁷⁾、計時的な検討はなされていない。また、殆どの報告が非発作時矯正視力では検討しておらず³⁻⁷⁾、初診時にたまたま眼発作のあった症例は、初診時視力が非常に低く評価されてしまっていると言う問題点があると考えられる。それ故、これまでの報告ではベーチェット病による経年的な矯正視力の低下の状況を検討した報告は殆ど無い。唯一、大野らが、1991年から97年に初診したベーチェット病の発症後8年間の視力経過を、35例70眼について検討している。³⁾ それによると、ベーチェット病発症時の平均視力は0.6、発症4年後は0.3、発症8年後は0.1であったとしている。この平均視力が、非発作時矯正視力であるか明確な記載は無いが、今回の検討結果よりも若干視力低下の速度が速い。この理由として、私達の施設では1997年以降にコルヒチン、シクロスポリンの併用でも眼発作を抑制できない重症の眼症を持つ症例に対して、低容量ステロイド内服の併用を行っており⁸⁾、これによって近年の症例では矯正視力0.01以下の重篤な視力低下の症例が非常に減少している事が関与しているのではないかと推測する。

また、非発作時矯正視力が11年目以降も下降し続けていると言う結果の理由として、1980年前半に初診した症例ではシクロスポリンが導入されて

おらず、視力予後が悪い症例が多く、それらの症例の経過観察期間が相対的に長い為のバイアスである可能性も考えられる。しかし、個々の症例について検討すると、眼発作が収まっていても、視神経萎縮や網脈絡膜萎縮が進行して非発作時矯正視力が徐々に低下する症例も存在する。この事から、ベーチェット病眼症は発症後10年以上経過しても視力低下が進行する症例があり、その原因は必ずしも眼発作と関連は無く、視神経萎縮や網脈絡膜萎縮の進行が原因となる可能性があると考えた。従って、今後のベーチェット病眼症の治療として、消炎だけではなく、長期的な網膜神経保護の観点からの治療も考える必要があるのではないかと考える。

E. 結 論

ベーチェット病眼症発症後10年以上経過しても眼発作を起こす症例が5割弱にみられ、また10年以降も視力低下が進行する事が推察された。今回検討した症例は大学病院の症例である故に重症症例が多く含まれていると思われるが、10年以上の長期にわたる治療及び経過観察の必要な患者が数多く存在する事が確認された。また、長期経過例では、眼発作が落ち着いていても視神経萎縮や網脈絡膜萎縮の進行が視力低下の原因となる可能性があると考えられ、今後は網膜神経保護の観点からの治療が必要なのではないかと考えた。

《参考文献》

- 1) 藤野雄次郎, 川島秀俊: ベーチェット病研究の最近の進歩 ベーチェット病の治療 臨床眼科57(8): 1318-1322; 2003.
- 2) 湯浅武之助: 眼科からみた病像の変遷. 厚生省特定疾患ベーチェット班会議調査研究班平成3年度業績集 39-40, 1992.
- 3) 大野重昭, 八幡信代, 中村 聡, 鳥山聖子, 石原麻美, 高野昌代, 杉田美由紀: ベーチェット病の治療と視力経過 厚生科学研究 ベーチェット病に関する研究 平成12年度分担研究報告書 91-96, 2001.
- 4) 高沢朗子, 五嶋摩理, 小笠原勝則, 氏原弘, 宮永嘉隆, 小竹茂, 松原正男: 最近10年間のベ-

レット病の推移 臨床眼科56 (5): 701-705; 2002.

- 5) Yoshida A. Kawashima H. Motoyama Y. Shibui H. Kaburaki T. Shimizu K. et al. Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology*. 111 (4): 810-5, 2004.
- 6) 助川祥一, 氏原弘, 宮永嘉隆: ベーチェット病長期観察例の視力経過 特に免疫抑制剤及び白内障との関係 臨床眼科51 (6): 1157-1160; 1997.
- 7) 安藤一彦, 藤野雄次郎, 土方清乃, 伊澤保穂, 増田寛次郎: ベーチェット病の臨床像 疫学的特徴と視力予後 日本眼科学会雑誌101 (10): 814-818; 1997.
- 8) 藤野雄次郎, 平岡美依奈, 北川真由美ら: 難治性ベーチェット病に対する低用量ステロイド薬併用療法 厚生科学研究 ベーチェット病に関する研究 平成11年度研究報告書 100-102; 2000.

F. 健康危険情報

特記事項なし.

G. 研究発表

1. Kazuhide Akiyama, Jiro Numaga, Atsushi Yoshida, Hidetoshi Kawashima, Toshikatsu Kaburaki and Yujiro Fujino.: Statistical Analysis of Endogenous Uveitis at Tokyo University Hospital (1998-2000). *Jpn J Ophthalmol*. 50: 69-71, 2006
2. Mingcong Wang, Atsushi Yoshida, Hidetoshi Kawashima, Hiroshi Takahashi, and Junko Hori: Immunogenicity and antigenicity of allogeneic amniotic epithelial transplants grafted to the cornea, conjunctiva, and anterior chamber. 47: 1522-32, 2006
3. Russel W. Reed. Et al: Evaluation Of The Effect On Outcomes Of The Route Of Administration Of Corticosteroids In Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease" *Am J Ophthalmol*. 142: 119-124, 2006
4. 藤村茂人, 蕪城俊克, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊 (東京大). CXCR5&CCR5ノックア

ウトマウスにおけるEAU. 平成17年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班. 平成17年度研究業績. pp36-41, 2006

5. 高本光子, 川島秀俊, 蕪城俊克, 吉田 淳, 沼賀二郎, 藤野雄次郎: レミケードを3年以上にわたり投与を継続したベーチェット病の一症例. 平成17年度厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班班. 平成17年度研究業績. pp58-62, 2006
6. 川島秀俊: 皮膚・感覚器系の解剖・生理と疾病～眼. 眼科関連MR研修テキストI (2006年版). Pp257-259, 2006
7. 川島秀俊: 皮膚・感覚器系の検査と治療～眼科領域. 眼科関連MR研修テキストI (2006年版). Pp264-266, 2006
8. 川島秀俊: 皮膚・感覚器系の主な疾病と治療ポイント～緑内障. 眼科関連MR研修テキストI (2006年版). Pp272-274, 2006
9. 川島秀俊: 免疫抑制剤の使い方. すぐに役立つ眼科診療の知識. 水木信久 (編). 金原出版株式会社. Pp137-140, 2006
10. 川島秀俊: ぶどう膜の疾患. 眼科TEXT 医歯薬出版(株). 東京. (予定)
11. 川島秀俊: 第1章28. ぶどう膜炎のスクリーニングではどんな検査をすればよいのか. 眼科実践Q&A. 南江堂, 東京. (予定)
12. 川島秀俊: 第3章69. ぶどう膜炎の診断と治療方針は? 眼科実践Q&A. 南江堂, 東京. (予定)
13. 川島秀俊: 71. ステロイドを大量に投与するときの副作用管理の仕方を教えてください. 眼科実践Q&A. 南江堂, 東京. (予定)
14. 川島秀俊: コラム: フルオレセインの皮内反応が陽性に出た場合, 一生FAGは不可ですか? 精査する方法は? 眼科実践Q&A. 南江堂, 東京. (予定)
15. 川島秀俊: ぶどう膜炎. 看護のための疾患・症候事典. メヂカルフレンド, 東京. (予定)

2. 学会発表

1. 藤村茂人, 蕪城俊克, 灰野誠, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 吉田淳, 川島秀俊, 新家真: マウス実験的ぶどう膜炎におけるケモカインレセプ

- ター CXCR3, CCR5の役割. 第110回日本眼科学会総会. 2006. 4. 大阪
2. 蕪城俊克, 藤村茂人, 藤野雄次郎, 吉田淳, 沼賀二郎, 坪田恵美, 川島秀俊: 原田病眼部再発時のトリアムシロン後部テノン嚢下注射. 第110回日本眼科学会総会. 2006. 4. 大阪
 3. 大島由利, 蕪城俊克, 吉田淳, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊, 藤村茂人: 蛍光眼底造影所見におけるぶどう膜炎診断マーカーの検討. 第110回日本眼科学会総会. 2006. 4. 大阪
 4. 新 卓也, 藤村茂人, 蕪城俊克, 相原 一, 藤野雄次郎, 川島秀俊: T cell lymphoma に発症した進行性網膜外層壊死の1例. 第40回日本眼炎症学会. 2006. 7. 米子.
 5. 上田高志, 蕪城俊克, 永原 幸, 藤村茂人, 坪田恵美, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊: 網膜下膿瘍を呈した内因性真菌性眼内炎の1症例. 第40回日本眼炎症学会. 2006. 7. 米子.
 6. 蕪城俊克, 藤村茂人, 吉田淳, 高本光子, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊: 肺非結核性抗酸菌症にみられたぶどう膜炎の2症例. 第60回日本臨床眼科学会総会. 2006.10. 京都.
 7. 吉田淳, 蕪城俊克, 藤村茂人, 坪田恵美, 沼賀二郎, 川島秀俊, 藤野雄次郎: トリアムシロ

- ロン硝子体注射が著抗した網膜視神経乳頭新生血管を有するサルコイドーシスの1症例. 第60回日本臨床眼科学会総会. 2006.10. 京都.
8. 藤村茂人, 蕪城俊克, 灰野 誠, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 吉田 淳, 川島秀俊: CXCR3, CCR5ダブルノックアウトマウスによる実験的ぶどう膜炎とその検討. 平成18年度厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議. 2006.12. 福島
 9. 蕪城俊克, 藤村茂人, 荒木章之, 灰野 誠, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 高本光子, 吉田 淳, 川島秀俊: ベーチェット病の長期観察例における眼発作頻度の経過. 平成18年度厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班班会議. 2006.12. 福島

H. 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

図1 ベーチェット眼症発症後の非発作時矯正視力の経年変化

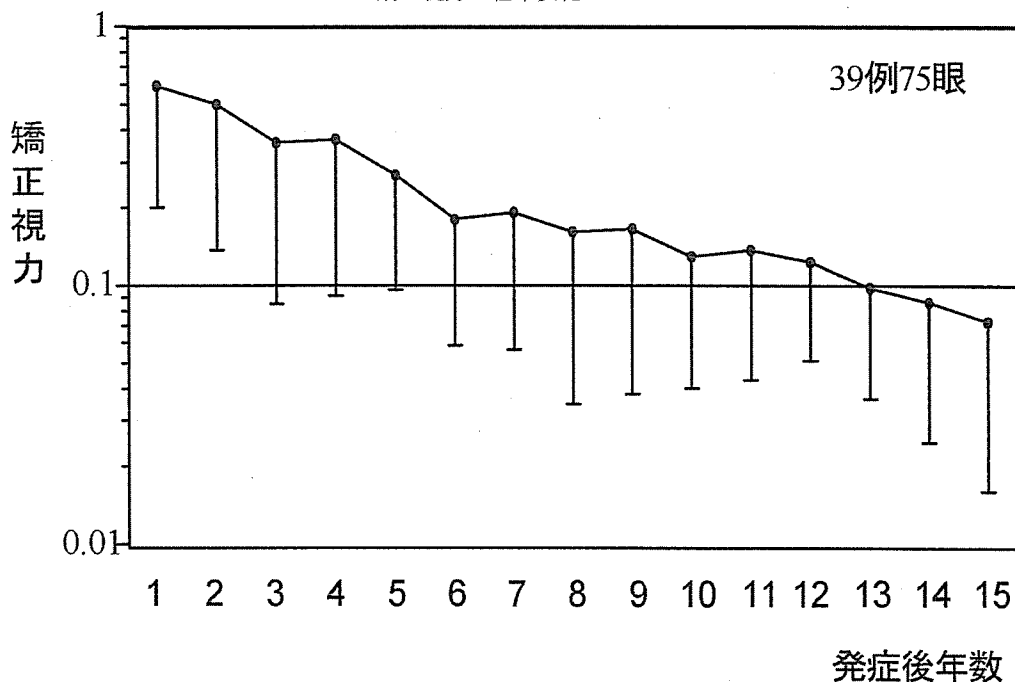
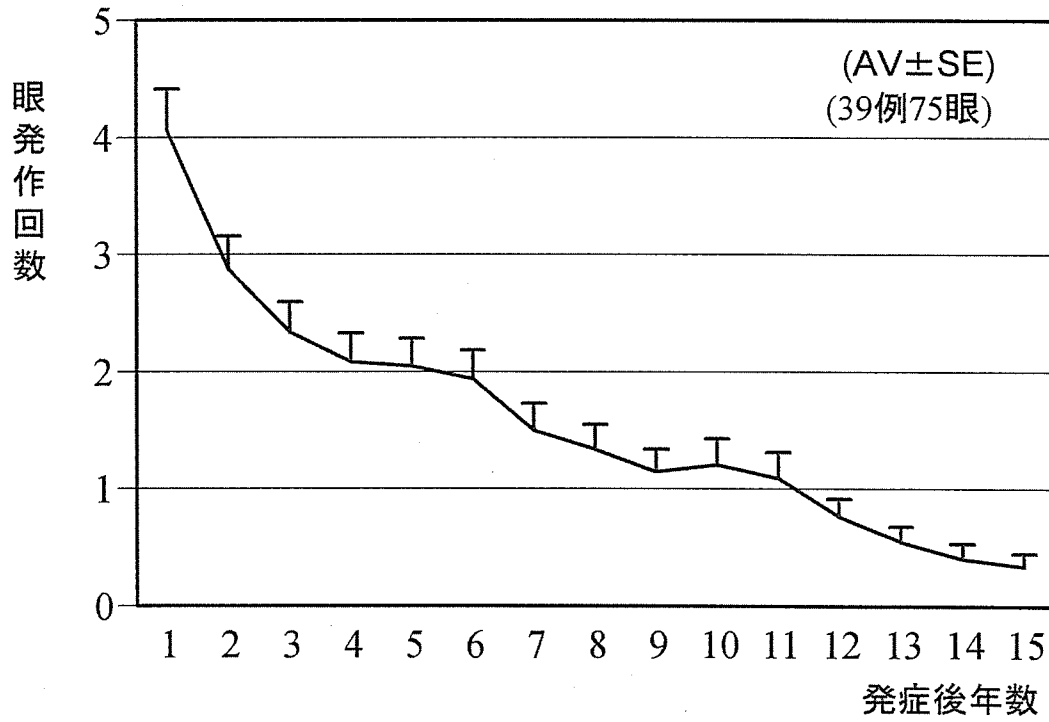


図2 ベーチェット眼症発症後の眼発作回数の経年変化



治療と新しい治療法の開発

ベーチェット病におけるシクロスポリンの治療効果と遺伝子多型性

太田 正穂 (信州大学医学部法医学教室)
勝山 善彦 (信州大学付属病院薬剤部)
伊藤亜紀子 (横浜市立大学大学院視覚器病態学)
水木 信久 (横浜市立大学大学院視覚器病態学)
竹本 裕子 (北海道大学医学部視覚器病学)
南場 研一 (北海道大学医学部視覚器病学)
大野 重昭 (北海道大学医学部視覚器病学)
猪子 英俊 (東海大学分子生命科学遺伝情報部門)

研究要旨

再発性難治性の炎症疾患であるベーチェット病では、臨床的治療薬としてシクロスポリンが投与されている。しかし、この治療効果には個体差が見られることから、薬剤効果と遺伝学的要因の関連性が示唆される。シクロスポリン-シクロフィリン複合体の標的分子であるカルシニューリンはカルシニューリンA (CnA) と機能サブユニットであるカルシニューリンB (CnB) から構成されるヘテロ2量体であり、シクロスポリン-イムノフィリン複合体がCnBを介して結合し、カルシニューリンの触媒部位の立体障害をひきおこし競合的活性阻害を生じることが報告されている。そこで今回、CnBのSNP約70種類中より4種類のSNP (rs1868402, rs6546358, rs2122127, rs4671888) を選択し、その多型とシクロスポリンの効果について検討した。シクロスポリンを投与した患者24人を対象とした。シクロスポリン投与後発作回数が半分以下となった症例を有効とし14人、無効例10人について、4種類のSNPについて多型を検討したが、それぞれのSNPについて有効例と無効例間に有意差は認められなかった。しかし、ハプロタイプ解析において、AACAのハプロタイプの患者は有効例5/14、無効例0/10であり、有意差 ($p=0.034$) が検出された。統計学的有意性を確認するためにも今後症例数を増やした検討が必要である。

A. 研究目的

カルシニューリンを介したT細胞内IL-2転写因子の活性化抑制作用を示すシクロスポリンは特異的かつ強力な免疫抑制作用を持つことから、臓器移植時、乾癬、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、ベーチェット病の臨床治療薬として利用されている。シクロスポリンによる治療効果には個人差が見られ、薬剤治療の有効性が一様でないことが問われている。この個人差をもたらす重要な要因の一つとしてシクロスポリンの薬物動態と薬物感受性に関係する遺伝子の遺伝子多型の関与が示唆される。これまで我々は、薬物輸送に重要な機能を果たしているトランスポーター遺伝子多型、

薬物代謝酵素の遺伝子多型と、ベーチェット病患者におけるシクロスポリンの薬剤効果について解析してきた。今回は、細胞内に取り込まれたシクロスポリンの動態に関与する分子が薬剤効果に影響する因子があるか検討するために、CnBの遺伝的多型性との相関を解析した。CnBはCnAとヘテロ2量体をなし、細胞内でシクロスポリン-シクロフィリン複合体の標的分子であるカルシニューリン構成している。また、カルシニューリンの触媒部位の立体障害をひきおこし競合的活性阻害を生じさせるのに一役を担うCnB遺伝子多型と薬剤効果の解析は重要である。

B. 研究方法

① 横浜市立大学附属病院眼科または北海道大学附属病院眼科にて、ベーチェット病と診断され、CYAを投与されている本病患者24人を対象とした。その内、種々の事情によりシクロスポリン薬剤効果有効患者14人、無効患者10人について検討した。さらに、ベーチェット病患者群(170人)と健常者群(154人)との間におけるSNPs多型遺伝子頻度分布の相違を検討した。

② 解析に用いたCnB内SNPsと型判定

CnBは2p16-15に位置するPPP3R1遺伝子にコードされている¹⁾。今回解析に用いた4種類のSNPsは、rs4671888(イントロン1)、rs2122127(イントロン1)、rs6546358(イントロン6)、rs1868402(イントロン6)内にあるものを使用した(図1)。

SNPsの遺伝子型判定は、ABI TaqMan SNP genotyping assay kitを用い、TaqMan Real Time PCR(7500 Real Time PCR System, ABI)で行った。

C. 研究結果と考察

① 各SNPsについて、有効例と無効例におけるアリル頻度の比較の結果を表1に示した。いずれのSNPsにおいてもアリル保有率、アリル頻度で有意差を示すものは見られなかった。

② Clarkアルゴリズム²⁾からハプロタイプを推定するソフトウェアを用いて4種類のSNPs(rs4671888, rs2122127, rs6546358, rs1868402)より有効群と無効群におけるハプロタイプ数を推定し、両群の頻度について χ^2 検定を行ったところ表2に示すように、CAAAハプロタイプで有意差を確認した。統計学上の真意を得るには更に多くのサンプル数が必要である。

③ 4種類のSNPsについて、患者群(170人)と健常者群(154人)の間でアリル保有率、アリル頻度に有意差があるか χ^2 検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった(表3)。

④ 患者群、健常者群について4種類のSNPs(rs4671888, rs2122127, rs6546358, rs1868402)からClarkアルゴリズムを用いてハプロタイプ

を推定すると、CGAAハプロタイプが患者群において67.1%、健常者群において66.9%と最も多く、次にTAGGで51.2%と58.4%であった(表4)。ハプロタイプの頻度はベーチェット病患者群、健常者群において統計学的有意差は認められなかった。

これまで、ベーチェット病患者におけるシクロスポリンの薬剤効果の個人差について遺伝学的要因が関与するか薬剤動態にかかわる分子(トランスポーター:MDR1, 薬剤代謝酵素:CYP3A4, CYP3A5)の多型を解析してきた。シクロスポリンは細胞内に取り込まれた後、イムノフィリンと複合体をなしてCnBに結合し、カルシニューリンの触媒部分の立体障害を起こし、リンパ球の活性化を阻害することが知られている。今回はCa⁺⁺/カルモジュリン(CaM)依存性のセリン/スレオニン脱リン酸化酵素で、活性期をもつCnAと制御サブユニットであり、ヘテロ二重体蛋白を成しているCnBの遺伝子内多型とシクロスポリンの薬剤有効性について解析したが、明らかな有意差は認められなかった。しかし、一部のSNPsハプロタイプCAAA(rs4671888, rs2122127, rs6546358, rs1868402)において例数は少ないが統計学的有意差を認めた。シクロスポリンやFK506はリンパ球の活性化に必須の役割を果たすカルシニューリンの阻害剤として反応し、免疫学的拒絶抑制に使われている。従って今後更に例数を増やし、カルシニューリン遺伝子の遺伝的多型性とシクロスポリンの薬剤効果について検討する必要がある。

D. 参考文献

1. Wang MG, Yi H, Guerini D, Klee CB, MaBride OW. Calcineurin A alpha (PPP3CA), calcineurin A beta (PPP3CB) and calcineurin B (PPP3R1) are located on human chromosomes 4, 10q21-q22 and 2p16-p15, respectively. Cytogenet Cell Genet 72: 236-241, 1996.
2. Clark AG. Inference of haplotypes from PCR-amplified samples of diploid populations. Mol Biol Evol. 7 (2): 111-122, 1990.

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 論文発表

1. Horie Y, Takemoto Y, Miyazaki A, Namba K, Kase S, Yoshida K, Ota M, Hasumi Y, Mizuki N, and Shigeaki O, Tyrosinase Gene Family and Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients. *Molecular Vision*, in press
2. Hasumi Y, Inoko H, Mano S, Ota M, Okada E, Kulski JK, Nishizaki R, Mok J, Oka A, Kumagai N, Nishida T, Ohno S, Mizuki N. Analysis of single

nucleotide polymorphisms at 13 loci within the transforming growth factor-induced factor gene shows no association with high myopia in Japanese subjects. *Immunogenetics*, 58:947-953, 2006.

3. 大野重昭, 北市信義, 南場研一, 猪子英俊, 水木信久, 太田正穂, Behcet 病に対するシクロスポリン治療, シクロスポリン学術国際シンポジウム (編) 免疫の進化—シクロスポリン20年の軌跡—医薬ジャーナル社, pp196-203, 2006.

G. 知的財産権の出願・特許状況

なし

表1 シクロスポリン薬剤効果と SNP 遺伝子頻度の比較

rs4671888					
	アレル頻度		遺伝子型		
	C	T	C/C	C/T	T/T
有効	16	12	4	8	2
無効	15	5	6	3	1
P	0.202		0.214	0.188	0.754
rs2122127					
	アレル頻度		遺伝子型		
	A	G	A/A	A/G	G/G
有効	18	10	6	6	2
無効	10	10	3	4	3
P	0.322		0.521	0.889	0.350
rs6546358					
	アレル頻度		遺伝子型		
	A	G	A/A	A/G	G/G
有効	15	13	4	7	3
無効	12	8	4	4	2
P	0.658		0.558	0.628	0.932
rs1868402					
	アレル頻度		遺伝子型		
	A	G	A/A	A/G	G/G
有効	15	13	4	7	3
無効	13	7	5	3	2
P	0.428		0.285	0.327	0.932

有効例：14人，無効例：10人

表2 推定ハプロタイプ頻度の比較

ハプロタイプ	有効	無効	P
TAGG	10	4	0.124
CGAA	8	8	0.242
CAAA	5	0	0.034
CAGG	1	2	0.242
CAGA	0	1	0.124

rs4671888, rs2122127, rs6546358, rs1868402座のハプロタイプ

表3 パーチェット病患者とコントロール群における SNPs 頻度の比較

SNP		患者 (n = 170)	コントロール (n = 154)	P	
rs467188	遺伝子型	C / C	83	64	0.190
		C / T	67	74	0.117
		T / T	20	16	0.694
	アリル頻度	C	233	202	0.425
T		107	106		
rs2122127	遺伝子型	A / A	53	50	0.803
		A / G	75	72	0.634
		G / G	42	32	0.400
	アリル頻度	A	181	172	0.505
G		159	136		
rs6546358	遺伝子型	A / A	72	54	0.179
		A / G	69	77	0.089
		G / G	29	23	0.603
	アリル頻度	A	213	185	0.500
G		127	123		
rs1868402	遺伝子型	A / A	69	51	0.164
		A / G	69	79	0.053
		G / G	32	24	0.441
	アリル頻度	A	207	181	0.583
G		133	127		

表4 患者・健常者群間における推定ハプロタイプ頻度の比較

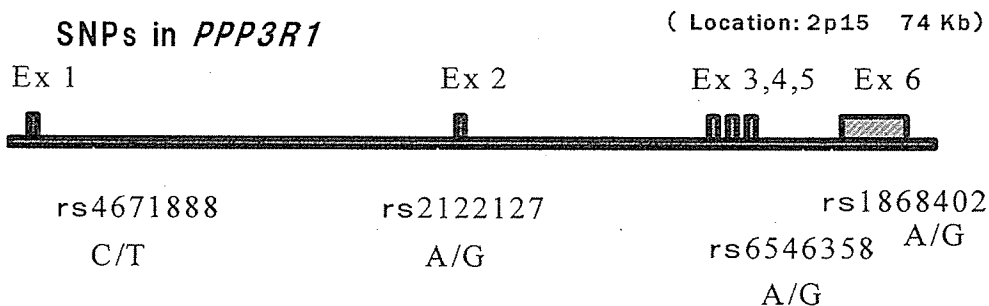
ハプロタイプ	患者群 (n = 170)	健常者 (n = 154)	P
CGAA	114	103	0.973
TAGG	87	90	0.190
CAAA	48	43	0.950
CAGG	19	17	0.969
CGAG	4	4	0.887
CAAG	3	0	0.098
CAGA	1	0	0.340

rs4671888, rs2122127, rs6546358, rs1868402座のハプロタイプ

図1 PPP3R1 (カルシニューリンB遺伝子) 内 SNPs

PPP3R1

protein phosphatase 3 (formerly 2B), regulatory subunit B, 19kDa, alpha isoform 1 (calcineurin B, type I)



ベーチェット病の内眼炎に対する抗 TNF- α 抗体治療に関する研究

分担研究者 大野 重昭 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
研究協力者 南場 研一 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
合田 千穂 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
北市 伸義 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
竹本 裕子 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
北村 瑞 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
宮崎 晶子 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
岩田 大樹 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
水内 一臣 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)
堀江 幸弘 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)

研究要旨

近年、関節リウマチ (RA) やクローン病の治療として新たに生物学的治療が登場し、切り札的存在となってきた。その代表的なものは抗 TNF- α 抗体であり、現在ベーチェット病患者への使用が検討されてきている。

症例は54歳女性、両眼の内眼炎を発症し平成16年6月21日当科を初診した。繰り返すベーチェット病特有の眼炎症発作に加え、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、結節性紅斑の既往からベーチェット病と診断された。コルヒチン内服を開始したが眼炎症発作は頻発し、平成17年3月シクロスポリン 5 mg/kg を開始した。しかし眼炎症発作は頻発したため、平成17年10月からシクロスポリンに換えてインフリキシマブ 5 mg/kg 点滴を0週、2週、6週、以後8週毎に行った。その結果、シクロスポリン治療中に8.6回/年みられていた眼炎症発作がインフリキシマブ切り替え後は1.8回/年に減少し、強い眼炎症抑制効果が見られた。

以上、インフリキシマブはベーチェット病の眼炎症発作を著明に抑制することが確認された。本治療法は今後のベーチェット病治療の中心的な存在になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ (RA) やクローン病の治療として新たに生物学的治療が登場し、切り札的存在となってきた。その代表的なものは抗 TNF- α 抗体である。炎症性疾患においては、炎症性サイトカインと非炎症性サイトカインのバランスが崩れ、炎症性サイトカイン優位となった状態と考えられ (図1)、その炎症性サイトカインの1つである TNF- α を抗体で抑制してこのバランスを是正しようというのがこの治療の理論である。

これまでに抗 TNF- α 抗体インフリキシマブの

後眼部炎症発作を繰り返すベーチェット病に対する有効性が示されてきた。当科ではシクロスポリン治療に抵抗性で眼炎症発作を頻繁に繰り返していた症例に対し、インフリキシマブ治療を試み、良好な結果を得たので報告する。

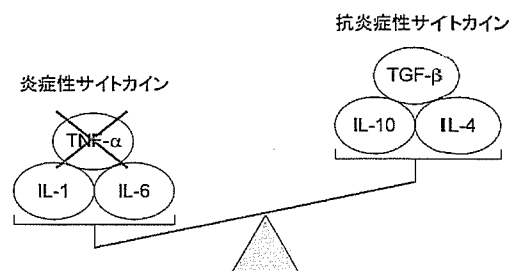


図1 炎症性疾患における炎症性サイトカイン優位

B. 研究方法

54歳女性，両眼の内眼炎を発症し平成16年6月21日当科を初診した。繰り返すベーチェット病特有の眼炎症発作に加え，15歳からの口腔内アフタ，40歳頃からの外陰部潰瘍，結節性紅斑の既往からベーチェット病と診断された。コルヒチン内服を開始したが眼炎症発作は頻発し，平成17年3月シクロスポリン5 mg/kgを開始した。しかし眼炎症発作は頻発したため，平成17年10月からシクロスポリンに換えてインフリキシマブ5 mg/kg点滴を0週，2週，6週，以後8週毎に行った。

C. 研究結果

平成14年6月から平成15年3月までの無治療の期間における眼炎症発作頻度は6.7回/年，平成15年3月から平成17年3月までのコルヒチンによる治療の期間においては6.8回/年，平成17年3月から平成17年10月までのシクロスポリンによる治療の期間においては8.6回/年，そして平成17年10月から平成18年12月までのインフリキシマブによる治療期間においては1.8回/年と，インフリキシマブ治療が眼炎症発作を抑制する上で最も有効であった（図2）

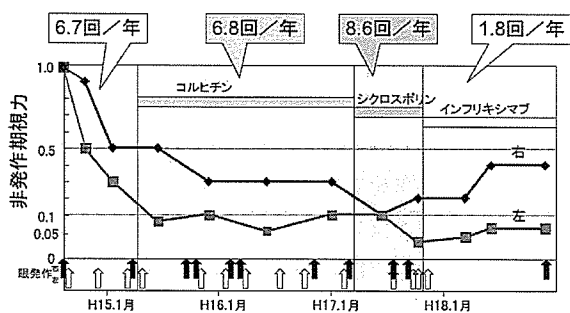


図2 症例の治療による眼炎症発作頻度と視力の推移

D. 考察

現在，抗TNF- α 抗体に続いて，様々な生物学的製剤が開発され治療に使われはじめています。例えば，ターゲットとしてIL-1, IL-6, VEGFなどが考えられ，これらもベーチェット病治療に有効である可能性がある。

E. 結論

抗TNF- α 抗体インフリキシマブはベーチェット病の眼炎症発作抑制に有効な治療であり，今後，ベーチェット病治療の中で中心的な存在になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kitamei H, Kitaichi N, Yoshida K, Nakai A, Fujimoto M, Kitamura M, Iwabuchi K, Miyazaki A, Namba K, Ohno S, Onoe K: Association of heat shock protein 70 induction and the amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. Immunobiology: in press
- Kitamei M, Iwabuchi K, Namba K, Yoshida K, Yanagawa Y, Kitaichi N, Kitamura M, Ohno S, Onoe K: Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) with an inhibitor of nuclear factor kappa B (NF-kappaB), pyrrolidone dithiocarbamate. J Leukocyte Biol 79: 1193 - 1201, 2006
- Jin X H, Ohgami K, Shiratori K, Suzuki Y, Hirano T, Koyama Y, Yoshida K, Ilieva I, Iseki K, Ohno S: Inhibitory effects of lutein on endotoxin-induced uveitis in lewis rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 2562 - 2568, 2006
- Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Jin X H, Ilieva I, Koyama Y, Yazawa K, Yoshida K, Kase S, Ohno S: Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. Exp Eye Res 82: 275 - 281, 2006
- 大野重昭，北市伸義，南場研一，猪子英俊，水木信久，太田正穂 “Behcet 病に対するシクロスポリン治療（総ページ数271頁2006. 3.20発行）”，免疫の進化，シクロスポリン20年の軌跡：196 - 203, 2006
- 北市伸義，大野重昭. “ぶどう膜炎の分類と

頻度”。すぐに役立つ眼科診療の知識 基礎からわかるぶどう膜炎. 金原出版 東京. 3 - 7, 2006

2. 学会発表

1. 大野重昭：カロテノイドによる眼疾患の緩和と治療, 第2回 眼抗加齢医学研究会, 大阪, 4/13, 2006
2. Ohno S: Hearst Lecture: Recent advances in Ocular Inflammatory Diseases, Frederick C Cordes Eye Society Scientific Meeting, San Francisco, USA, 4/1, 2006
3. Ohno S: Special Lecture. Intraocular inflammation in the Asia-Pacific region. The 21st Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Singapore, 6/10, 2006
4. Ohno S: Keynote Lecture: Recent advances in the medical treatment of ocular inflammation., The IXth Annual Meeting of the Union of Bulgarian Ophthalmologists, Plovdiv, Bulgaria, 6/8, 2006
5. 北明大洲, 北市伸義, 南場研一, 北村瑞, 宮崎晶子, 岩淵和也, 小野江和則, 大野重昭: 熱ショック蛋白誘導によるマウス実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎の抑制, 第110回 日本眼科学会総会, 大阪, 4/14, 2006
6. 大野重昭: 特別講演 眼炎症研究の過去と未来, 第40回日本眼炎症学会 スリーサムイン米子, 米子, 7/6 - 9, 2006
7. Ohno S: The Solemn Final Plenary Lecture: Recent basic and clinical studies on Behcet's disease, The 12th International Conference on Behcet's Disease, Lisbon, Portugal, 9/23, 2006
8. Namba K, Goda C, Kitiachi N, Kitamei H, Kitamura M, Takemoto Y, Ohno S: Efficacy of intravitreal injection of triamcinolone acetonide for recurrent ocular inflammatory attacks in Behcet's disease, The 12th International Conference on Behcet's Disease, Lisbon, Portugal, 9/20 - 23, 2006
9. Ohno S, Kitaichi N, Stanford M, Chams H: International collaborative studies on ocular lesions in Behcet's disease, The 12th International Conference on Bechet's Disease, Lisbon, Portugal, 9/20 - 23, 2006
10. Ohno S: Clinical pictures of Behcet's disease, The 12th International Conference on Bechet's Disease, Lisbon, Portugal, 9/20 - 23, 2006

H. 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

生物学的製剤使用時における結核の免疫学的診断法

分担研究者 石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
共同研究者 村上 修司 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
岳野 光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
渡邊 玲光 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
桐野 洋平 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
小林 正芳 (横浜市立大学病態免疫制御内科)
蓮見由紀子 (横浜市立大学眼科)
水木 信久 (横浜市立大学眼科)

研究要旨

生物学的製剤治療の副作用として結核のリスクが増大することが知られている。インフリキシマブのベーチェット病ブドウ膜炎に対する適応拡大を前に、本研究では ELISPOT 法を用いた結核の免疫学的診断法のスクリーニングとモニタリングにおける有用性を検討した。生物学的製剤投与患者（関節リウマチ、ベーチェット病）、結核患者、ツベルクリン反応（ツ反）陽性および陰性健常者を対象とし、PBMC を結核菌特異抗原 PPD, ESAT-6, CFP-10 で刺激し、IFN- γ 産生細胞数を ELISPOT 法により測定した。その成績を臨床的背景とともに解析し、以下の結果を得た。

①ツ反反応性と PPD 特異的 IFN- γ 産生細胞数は健常者で強く相関したが、ステロイド内服量の多い関節リウマチ患者では相関が見られなかった。② ESAT-6, CFP-10 特異的反応は BCG 接種ツ反陽転者では見られず、結核患者に特異的であった。③関節リウマチ、AIDS の結核合併例ではツ反陰性であっても、ELISPOT 法により結核抗原特異的 IFN- γ 産生細胞が検出された。

【考察】従来の免疫学的診断法であるツ反と比べ、ELISPOT 法を用いた免疫学的診断法は特異性、感受性ともに高く、免疫抑制状態でも有用である。インフリキシマブが適応となるベーチェット病患者では先行治療としてサイクロスポリンなどの免疫抑制薬が使用されているケースが多いことから、本法による結核のスクリーニング、モニタリングに有用と考えられる。

A. 研究目的

TNF 阻害薬をはじめとした生物学的製剤は関節リウマチをはじめとしたリウマチ性炎症疾患に大きな変革をもたらしつつある。ベーチェット病に関しても国内外でインフリキシマブの有効性を示す成績が蓄積され、難治性ブドウ膜炎に適応拡大される予定となっている。高い有効性の一方、副作用としての日和見感染症、中でも結核症の発症が問題視されている。実際、本邦のベーチェット病患者に対する治験でも 1 例に発症しているほか、2003年7月にインフリキシマブが導入され関節リウマチ (RA) 患者の市販後調査では、4,000

例中13例の結核発症が報告されている。生物学的製剤開始前の胸部X線、CTおよびツベルクリン反応（ツ反）によるスクリーニングに基づくisoniazidの予防投与は一定の成果をあげているものの、その乱用による耐性菌の出現も危惧されている。また、インフリキシマブが適応となるベーチェット病患者ではほとんどが先行治療としてサイクロスポリンを服用しており、ツ反の成績にはその影響が出ることも懸念される。本研究では ELISPOT 法を用いた結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生細胞の検出による免疫学的診断法を確立し、より高い感度と特異性を併せ持つスクリーニング、モニタリングシステムの構築を目指す。