

tors for chronic progressive neuro-Behçet's syndrome [11]. It is likely that certain substances in cigarettes might be immunogenic in the context of HLA-B51, resulting in the persistent activation of immune responses within the CNS in Behçet's disease [11].

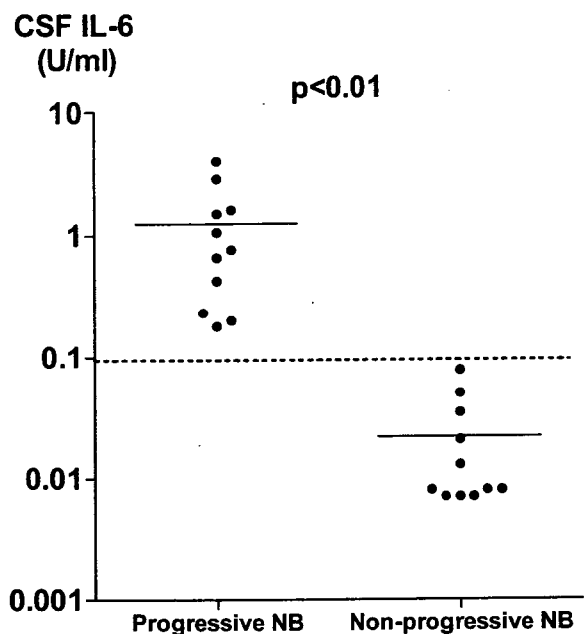


Fig. (2). Marked elevation of cerebrospinal fluid (CSF) IL-6 in patients with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome (NB). CSF samples were analyzed for IL-6 activity using IL-6 dependent murine hybridoma MH60.BSF2 cells. CSF IL-6 0.1 U/ml is equivalent to 20 pg/ml (Modified from ref. [10]).

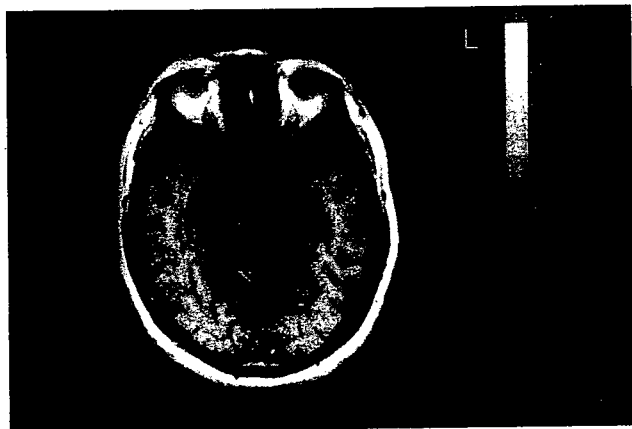


Fig. (3). Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI of a patient with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome, showing atrophy of brainstem and cerebellum.

These two types of neuro-Behçet's syndrome are currently considered to represent different stages rather than independent clinical entities. In fact, we have recently experienced some patients who displayed prolonged elevation of CSF IL-6 activity following the acute type neuro-Behçet's syndrome. It is therefore suggested that the appropriate treatment of such patients can prevent progression of neuropsychological symptoms, although further studies are required to confirm this point. Of note, chronic progressive

neuro-Behçet's syndrome is resistant to conventional treatment with corticosteroid, with cyclophosphamide, or with azathioprine [10, 12]. Recent studies, however, suggest the efficacy of low-dose weekly methotrexate (MTX) in the chronic progressive type of neuro-Behçet's syndrome [12], as will be discussed later.

Akman-Demir *et al.* proposed the subsets of neuro-Behçet's syndrome, including attack(s) and remission, secondary progression, primary progression, and silent neurological involvement [6]. Attack(s) and remission in their series are considered to correspond to acute type, whereas primary and secondary progression should be the same as chronic progressive type in our classification [7]. Thus, most of our patients with chronic progressive neuro-Behçet's syndrome had preceding history of acute attacks [7]. It is also likely that some patients with silent neurological involvement might represent preceding symptoms of primary progressive courses [6]. Of note, some patients with silent neurological involvement later developed an attack in the series of Akman-Demir and colleagues [6]. It is therefore likely that silent neurological involvement might be a modest form of acute type neuro-Behçet's syndrome in our classification [7].

3. TREATMENT

Treatment of neuro-Behçet's syndrome may be different depending on its presentation: acute type and chronic progressive type. As to acute type neuro-Behçet's syndrome, treatment of active phase manifestations as well as prevention of another attack should be considered separately [4].

a. Acute Type: Active Phase Manifestations

Corticosteroids are used to treat active phase in acute type neuro-Behçet's syndrome, but their effects are short-lived and they do not prevent further attacks or progression. The patients are usually treated with oral prednisolone (1 mg/kg for up to 4 weeks, or until improvement is observed) with or without high-dose intravenous methylprednisolone (1 g/day) for 3-7 days [13]. Both forms of treatment should be followed with an oral tapering dose of corticosteroids over 2-3 months in order to prevent early relapses [13]. Although high dose intravenous methylprednisolone has been suggested to result in earlier improvement, there has been no controlled study to demonstrate its efficacy.

In addition to corticosteroid, the efficacy of interferon alpha (IFN- α) has been implicated in the treatment of the active phase manifestations of acute type neuro-Behçet's disease [14]. Thus, Nichols *et al.* treated a 25-year-old male patient with a generalized tonic-clonic seizure who showed a right temporal lobe lesion on MRI scan with IFN- α 2a (9 million units administered subcutaneously three times per week for 5 weeks; total dose approximately 135 million units) along with colchicine (1.2 mg/day). Neurologic manifestations markedly improved as the temporal lobe lesion improved (evidenced by MRI scan), and disc edema nearly resolved at the 6-week follow-up. Repeated MRI scan of the brain and ocular examination at approximately 3 months showed resolution of the temporal lobe lesion, disc edema, intraocular inflammation and systemic, ocular, and neurologic manifestations through the 8-month follow-up period, maintained only on colchicine (1.2 mg/day) [14]. Thus, IFN- α 2a might be effective in the treatment of acute type

neuro-Behçet's syndrome as well as ocular manifestations, although further controlled study is required to confirm this point.

Recently, infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α , has been demonstrated to be effective for Crohn's disease [15] and rheumatoid arthritis [16]. Accumulating reports on patients with Behçet's disease showed that infliximab was effective in the treatment of intractable orogenital ulceration [17], of skin lesions [18], and of gastrointestinal lesions [19]. It has also been disclosed that infliximab is a rapid and effective therapy for sight-threatening panuveitis in Behçet's disease [20]. In fact, recent clinical trials have demonstrated that infliximab is effective in suppressing the frequency of ocular attacks, and has favorable implications for the visual prognosis of patients with refractory uveoretinitis [21, 22]. Recent reports have also suggested the efficacy of infliximab for recalcitrant acute type neuro-Behçet's disease [23, 24]. Thus, Licata *et al.* treated a 59-year-old female patient, who developed multiple large cortical-subcortical lesions in spite of intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide therapy, with infliximab (5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6) without any adverse effects. An improvement in symptoms was noticed within 24 hours after receiving the first infusion and remained stable throughout the observation period. Cerebral MRI scans performed a week after the infusion showed a complete resolution of signal abnormalities. After the second infusion the patient had a complete remission of all signs and symptoms of neurological involvement [23]. A similar patient with brainstem lesions in acute neuro-Behçet's syndrome has been reported to respond well to infliximab (3mg/kg at weeks 0, 2, and 6) [24].

On the other hand, it should be pointed out that the neurological involvement of acute type neuro-Behçet's disease sometimes subsides spontaneously. Thus, a 37-year-old Japanese male patient, who developed meningoencephalitis with consciousness disturbances, improved spontaneously without administration of corticosteroid (Fig. 4) [25]. Another 55-year-old Japanese female patient with fever and headache showed high intensity lesions on MRI scans (Fig. 5a). She improved spontaneously in a month with conventional treatment with colchicine alone (Fig. 5b). However, she showed the evidence of minor attack on MRI scans in spite of the lack of any symptoms 6 months later (data not shown). Taken together, the use of corticosteroid, IFN- α and infliximab should be considered depending on the severity and the course of the neurological manifestations of patients with acute type neuro-Behçet's disease, since spontaneous remission might occur in some patients. Thus, careful evaluation of the severity of neurological attacks would be important.

b. Acute Type: Prevention of Relapse

Colchicine, azathioprine, cyclosporin A, cyclophosphamide, methotrexate, chlorambucil, and immunomodulatory agents such as IFN- α , pentoxifylline and thalidomide have been anecdotally shown to be beneficial in preventing the occurrence of the systemic manifestations of Behçet's disease, but none of these agents have been shown to be effective in preventing the attacks of acute type neuro-Behçet's

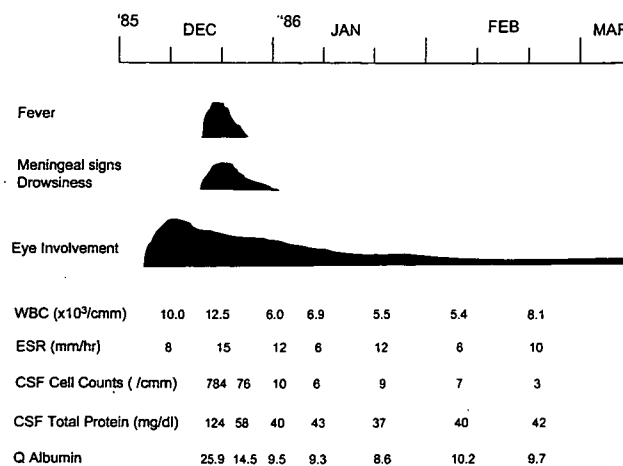


Fig. (4). Clinical course and changes in laboratory data of a patient with acute type neuro-Behçet's syndrome, who showed spontaneous remission (Modified from ref. [25]).

syndrome in a properly designed study [4]. Cyclosporin was reported to cause neurotoxicity or to accelerate the development of CNS symptoms, and therefore its use in neuro-Behçet's syndrome is not recommended [4, 8].

Shown in Table 3 is our experience of follow up of 10 patients with acute type neuro-Behçet's syndrome. Four of the 10 patients were taking cyclosporin A when they developed acute attack, and most patients showed abnormal densities on MRI scans. Almost all the patients were followed up with tapering doses of prednisolone and colchicine. Although minor relapsing attacks were noted in 2 of the 10 patients, most patients were dosing well during the follow-up periods. Although one patient continued to take cyclosporin A due to recurrent uveitis, it is not generally recommended because of its neurotoxicity [4, 8].

c. Chronic Progressive Type

Addition of immunosuppressive drugs, such as azathioprine, oral or intravenous cyclophosphamide to high doses corticosteroid has been usually performed in progressive neuro-Behçet's syndrome cases; however, the efficacy of such a combination has also not been demonstrated to date [4, 6]. In most patients with chronic progressive neuro-Behçet's syndrome, high doses of corticosteroid are only partially effective. Thus, the patients usually show exacerbation along with the elevation of CSF IL-6 activity when the doses of corticosteroid are decreased. We have also found that cyclophosphamide, given orally or intravenously, has no effect. A 37-year-old Japanese male patient with chronic progressive neuro-Behçet's disease, who were treated with high doses of corticosteroid, repeated methylprednisolone pulse therapy and repeated intravenous cyclophosphamide, did not recover from the neurological manifestations, and eventually died of infection due to steroid-induced immunodeficiency. It should be noted that CSF IL-6 activity never dropped below 0.1 U/ml (20 pg/ml) throughout the course (Fig. 6). The course of this patient therefore confirms the lack of efficacy of high doses of corticosteroid and intravenous cyclophosphamide in chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome.

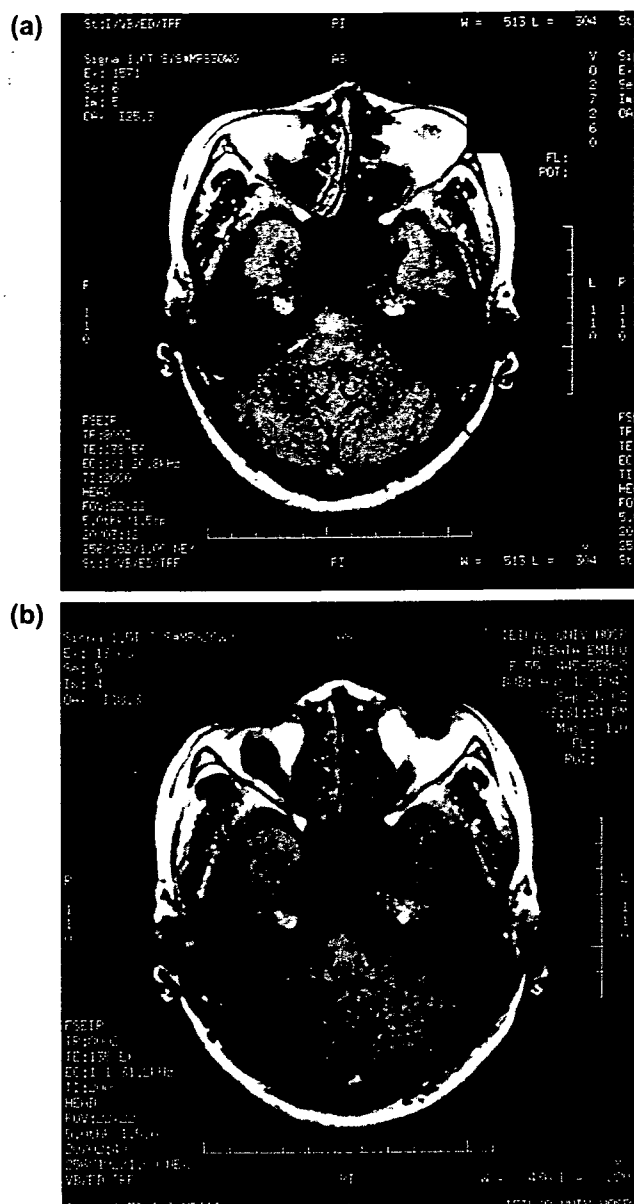


Fig. (5). Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI of a patient with acute type neuro-Behçet's syndrome at acute phase (a), and remission phase (b).

We happened to experience a patient with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome, in whom low dose weekly MTX dramatically decreased the CSF IL-6 activity. An open trial was therefore designed to investigate the efficacy of low dose weekly MTX therapy for progressive NB [12]. Six patients with Behçet's disease, whose neuropsychiatric manifestations were judged to be progressive (4 females and 2 males, aged 55.0 ± 8.2 years), were given oral MTX (7.5-12.5 mg/week) until the end of the 12-month trial. After the 12-month trial, CSF IL-6 levels were found to be significantly decreased. Accordingly, the neuropsychological manifestations as well as the findings on MRI scans and intelligence quotients were not significantly worsened after the trial [12]. Three patients presented with mild liver dysfunction, which returned to normal by decreasing the dose of MTX. However, 6 months after discontinuation of MTX, all the six patients showed significant exacerbation of the mani-

festations as evidenced by a decrease in verbal intelligence quotients along with the marked elevation of CSF IL-6 [12]. These results suggest that low dose weekly MTX therapy might have a beneficial effect in the treatment of chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome.

Further studies were performed to investigate the efficacy and the safety of low-dose weekly MTX for a longer period (4 years). Ten patients with chronic progressive neuro-Behçet's syndrome were given oral MTX until the end of the 4-year-trial. The initial dose of MTX was 5.0-7.5 mg/week, and the dose was increased by 2.5 mg every 2 weeks up to 5.0-15.0 mg/week according to CSF IL-6 concentrations (the dose was adjusted so that CSF IL-6 was decreased below 20 pg/ml). The patients were allowed to continue to take small doses of prednisolone (less than 15 mg/day) and colchicine (1.0 mg/day) without changes of doses. Two of the 10 patients dropped out of the trial due to complications other than MTX toxicity. During 4 years of the trial, CSF IL-6 levels were significantly decreased (Fig. 7). In addition, the neuropsychiatric manifestations as well as the findings on MRI scans and intelligence quotients were not significantly worsened (Fig. 8). Three patients presented mild liver dysfunction, which returned to normal by decreasing the doses of MTX or supplementing folate (5.0-10 mg/week) [26]. The results suggest that low dose weekly MTX therapy might be tolerable and have a beneficial effect in the treatment of patients with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome, since it prevented the progression of the neuropsychiatric manifestations by significantly decreasing CSF IL-6 levels. It should be emphasized, however, there are still a fraction of patients with chronic progressive neuro-Behçet's syndrome, who did not adequately respond to MTX [26].

Infliximab has been shown to be effective for the treatment of acute type neuro-Behçet's disease. Of note, it has also been reported that infliximab was effective for the treatment of long-standing neuro-Behçet's disease, chronic progressive type. Thus, Sarwar *et al.* reported a 42-year-old man who showed prolonged episodes of slurred speech with lack of orientation to time, place, and person. The patient improved markedly after administration of infliximab (3 mg/kg) with prednisolone 60 mg/day. The patient received infusion of infliximab for three times, and the dose of prednisolone was successfully tapered to 10 mg/day without exacerbation after one year follow up [27]. Recently, we have also treated a 29-year-old Japanese male with chronic progressive neuro-Behçet's syndrome, who showed persistent elevation of IL-6 despite of treatment with prednisolone 10 mg/day and methotrexate 17.5 mg/week, with infliximab (5 mg/kg). Surprisingly, the CSF IL-6 level was markedly decreased from 4.884 U/ml to 0.280 U/ml on the next day of the infusion of infliximab. It is therefore suggested that TNF- α might play a critical role in the pathogenesis of neuro-Behçet's disease at the upstream of IL-6 [Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Hirohata S: Infliximab for progressive neuro-Behçet's syndrome refractory to methotrexate. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon, S-33, 2006.]. Etanercept, a recombinant TNF receptor Fc fusion protein, is also now being used in Behçet's disease. Thus, recent studies have demonstrated that etanercept was effective in suppressing most of the mucocutaneous manifestations in Behçet's disease [28]. A clinical trial to confirm the efficacy of infliximab and

Table 3. Follow-Up of 10 Patients with Acute Type Neuro-Behçet's Syndrome

Patients	Acute Attack	CyA at Onset	MRI Abnormal Densities	Acute-Phase Treatment	Follow-Up Treatment	Years	Outcome
38 M	lt hemiparesis, dysarthria	(+)	(+)	PSL 30 mg/day	Colchicine, tapering PSL (0)	9	No relapse
59 F	rt. hemiparesis, headache, fever	(-)	(+)	PSL 30 mg/day	Colchicine, tapering PSL (5)	8	No relapse
17 M	headache, fever	(+)	(+)	PSL 60 mg/day	Colchicine, tapering PSL (10)	8	No relapse
59 M	ataxia, dysarthria	(+)	(+)	mPSL pulse + PSL 60 mg/day	Colchicine, tapering PSL (1.5)	9	No relapse
40 M	headache, fever	(-)	(+)	mPSL pulse + PSL 30 mg/day	Colchicine, tapering PSL (2.5)	5	No relapse
29 F	nausea, vertigo, vomiting	(-)	ND	PSL 40 mg/day	Colchicine, tapering PSL (0)	11	One minor attack at one year
29 F	headache, fever, nausea	(-)	ND	PSL 20 mg/day	Colchicine, tapering PSL (0)	6	No relapse
47 M	headache, fever	(+)	(+)	PSL 30 mg/day	Colchicine, tapering PSL (0), CyA	13	No relapse
34 F	seizure	(-)	(+)	mPSL pulse + PSL 60 mg/day	tapering PSL (0)	4	No relapse
55 F	headache, fever	(-)	(+)	not in particular	Colchicine, Intermittent PSL (0-5)	3	One minor relapse without symptoms

CyA = cyclosporin A, ND = not done, PSL = prednisolone, mPSL = methylprednisolone.

etanercept in the treatment of chronic progressive neuro-Behçet's syndrome is therefore warranted.

chronic progressive neuro-Behçet's syndrome, one should realize that corticosteroids and cyclophosphamide are not effective. Low dose MTX has been shown to be effective for chronic progressive neuro-Behçet's syndrome. In addition, infliximab appears to be promising.

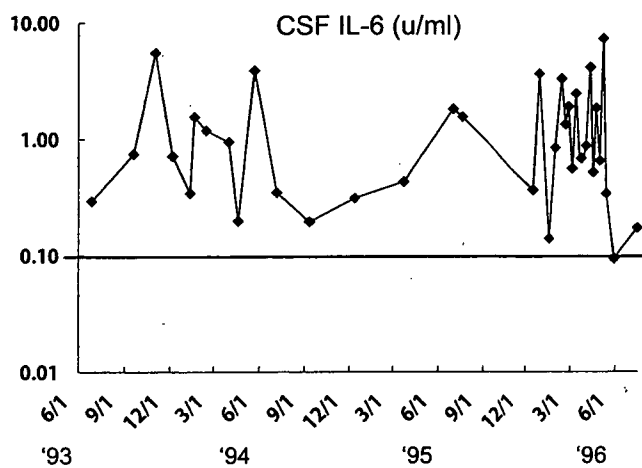


Fig. (6). Changes of CSF IL-6 levels in a 37-year-old Japanese male patient who died of chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome. Note that CSF IL-6 has never been decreased below 0.1 U/ml (20 pg/ml) throughout the course.

4. CONCLUSION

Neuro-Behçet's syndrome consists of acute type and chronic progressive type. In acute type, administration of corticosteroid should be considered depending on the severity of the attack. In addition, infliximab and IFN- α might also be effective for subsiding the acute attack. Colchicine, low doses of steroids and various immunosuppressive drugs have been used anecdotally for prevention of the recurrence of attacks of acute type neuro-Behçet's disease. As to

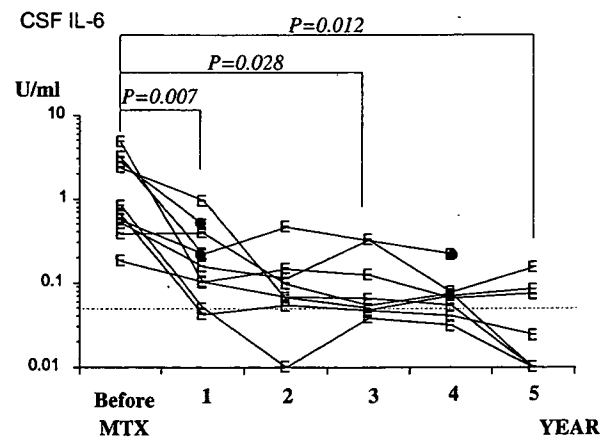


Fig. (7). Cerebrospinal fluid (CSF) IL-6 in patients with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome. Solid circle indicates the points of drop out. Statistical analysis was done by Wilcoxon signed rank test (from ref. [26]).

ABBREVIATIONS

- CNS = Central nervous system
- CSF = Cerebrospinal fluid
- FLAIR = Fluid attenuated inversion recovery
- IFN- α = Interferon alpha
- MTX = Magnetic resonance imaging

MTX = Methotrexate

TNF- α = Tumor necrosis factor alpha

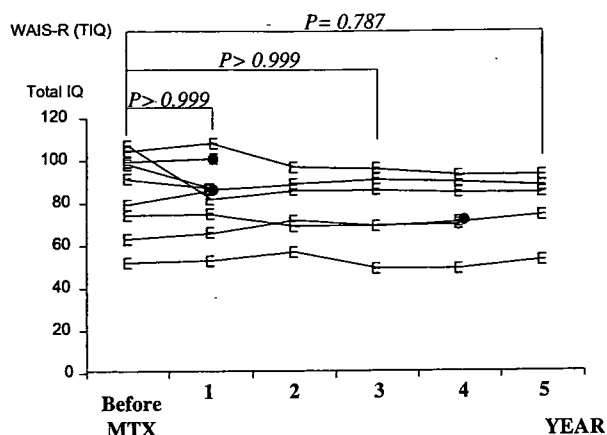


Fig. (8). Results of revised Wechsler adult intelligence scale in patients with chronic progressive type neuro-Behçet's syndrome. TIQ: total intelligence quotient. Solid circle indicates the points of drop out. Statistical analysis was done by Wilcoxon signed rank test (From ref. [26]).

REFERENCES

- [1] Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 139-46.
- [2] Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
- [3] Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
- [4] Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347-57.
- [5] Saip S, Siva A, Altintas A, *et al.* Headache in Behçet's syndrome. *Headache* 2005; 45: 911-9.
- [6] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. The Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-82.
- [7] Kawai M, Hirohata S. Cerebrospinal fluid beta(2)-microglobulin in neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2000; 179: 132-9.
- [8] Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106: 586-9.
- [9] Lo Monaco A, La Corte R, Caniatti L, Borrelli M, Trotta F. Neurological involvement in North Italian patients with Behçet disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1113-9.
- [10] Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, *et al.* Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 12-7.
- [11] Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 17:81-2, 2007.
- [12] Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998; 159: 181-5.
- [13] Siva A, Fresko I. Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 435-48.
- [14] Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES. Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behçet disease. *J Neuroophthalmol* 2001; 21: 109-11.
- [15] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- [16] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- [17] Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 473-4.
- [18] Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637.
- [19] Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; 120: 995-9.
- [20] Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001; 358: 295-6.
- [21] Ohno S, Nakamura S, Hori S, *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-8.
- [22] Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, *et al.* Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
- [23] Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 280-1.
- [24] Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, *et al.* Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 136-7..
- [25] Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T. Spontaneous remission of meningoencephalitis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 1283-4.
- [26] Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 575-8.
- [27] Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32: 181-3.
- [28] Melikoglu M, Fresko I, Mat C, *et al.* Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.

関節リウマチの治療

そのほかの抗リウマチ薬の 使い方と副作用 (金製剤, D-ペニシラミン, ブシラミン, サラゾスルファピリジン)

廣畑俊成

北里大学医学部膠原病・感染内科 教授

SUMMARY

メトトレキサート以外の抗リウマチ薬について、その使用法と副作用を中心に概説した。注射金剤(シオゾール[®])のみ筋注で用いられる。副作用としては、経口金剤〔オーラノフィン(リドーラ[®])〕では胃腸障害の頻度が高い。重篤な副作用としては、シオゾール・D-ペニシラミン(メタルカプターゼ[®])・ブシラミン(リマチル[®])ではとくに腎障害(膜性腎症)に注意する必要がある。サラゾスルファピリジン(アザルフィジン[®]EN)に特有の副作用として光線過敏症が見られる。

はじめに

関節リウマチ(RA)は、関節滑膜の慢性増殖性炎症を経て、関節の骨・軟骨の破壊にいたる疾患である。RAの病態形成において、免疫反応の異常が関与することが明らかとなって以来、従来からの基礎療法を底辺としたピラミッド型のRAの治療体系が見直され、病初期よりその免疫異常を是正するための免疫調節薬の積極的使用が行われるようになってきている。これらの免疫調節薬は、RAにおける病状の進展を変えうるものであるという期待から、DMARD(disease modifying

antirheumatic drugs)あるいは単に抗リウマチ薬と総称され、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAID)と区別されている。最も基本となるDMARDはメトトレキサート(MTX)であり、本薬はRA治療のアンカードラッグとしての位置を確立したといっ
てよい。本稿では、MTX以外のDMARDのなかで、金製剤、D-ペニシラミン、ブシラミン、サラゾスルファピリジンの使い方と副作用について概説する。

I. 金製剤

① 基礎的事項

19世紀末から20世紀初めにかけて結核の治療薬として用いられていた注射金剤が、1920年代後半よりRAの治療に用いられるようになった¹⁾。

以来70年以上にわたって使用され続けていることは、この薬剤の持つ捨てがたい臨床的有用性を示している。

経口金剤〔オーラノフィン(リドーラ[®])〕は注射

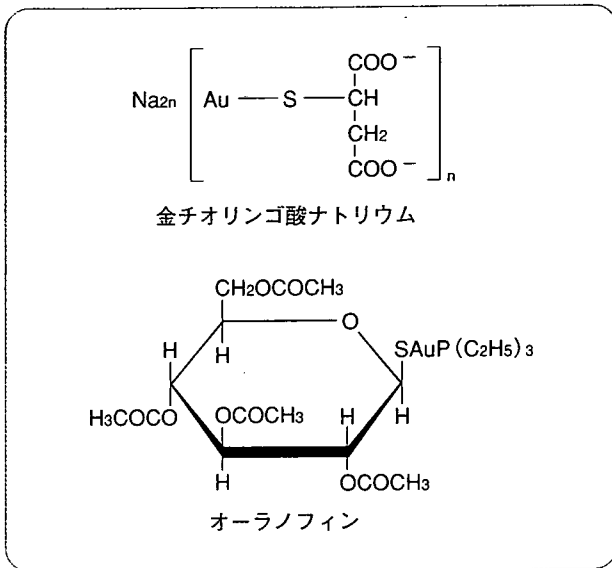


図1 注射金剤(金チオリンゴ酸ナトリウム)と経口金剤(オーラノフィン)の構造式

金剤の注射の繁雑さを解消するために1980年代に開発された²⁾。一般に、経口金剤は注射金剤[金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール[®])]に比して副作用は少ないが効果も劣っているという評価が定着している。

図1に注射金剤と経口金剤の構造式を示す。同じ金製剤でもその性質はかなり異なっている。ちなみに注射金剤は水に溶けやすいのに対して、経口金剤はまったく水に溶けない。むしろ、注射金剤は分子内にSH基を有する点で、後述するD-ペニシラミンやブシラミンに類似しているともいえる。

2) 使い方

シオゾール[®]の近年における使用法は、低用量投与方法が一般的である。通常は、初回10mg/週のペースで毎週筋注し、2~4週間後に25mgに増量し、投与間隔を2~4週に1回とする方法が行われている。オーラノフィンは一回1錠3mgを朝夕2回内服する方法が一般的である。

3) 臨床的効果

シオゾール[®]は蓄積性があり、その効果発現は

表1 金製剤の副作用

	注射金剤 (シオゾール [®])	経口金剤 (オーラノフィン)
とくに頻度の高いもの	皮 疹 口内炎 蛋白尿 顕微鏡的血尿	消化器症状 (下痢・軟便・腹痛) 皮 疹 口内炎
	ネフローゼ症候群 剥脱性皮膚炎 再生不良性貧血 間質性肺炎 血管運動性反応 肝障害	骨髄障害 間質性肺炎 肝障害 腎障害

太字は重篤となりうるものを示す。

遅効性で、通常総量200mg以上に達してから効果が発現し始める。オーラノフィンも遅効性であり、その効果発現までには約2ヵ月を要する。これは、オーラノフィン6mg/日の反復投与を続けたときに血中金濃度が定常状態(0.672 μgAu/mL)に達する期間とほぼ一致している。

いったんシオゾール[®]で寛解導入に成功した例でも、注射を継続しているにもかかわらず開始後2~4年頃より効果が減弱する場合が多い。これは何らかの耐性現象ではないかと考えられているが、その詳細な機序は不明である。オーラノフィンでも同様の耐性現象はしばしば経験されるが、その発現はシオゾール[®]よりも早期よりみられる傾向にある。

4) 副作用

主な副作用を表1に示す。副作用の出現頻度は、シオゾール[®]もオーラノフィンも軽いものから重篤なものまで含めて約30~50%である。シオゾール[®]では、膜性糸球体腎炎による蛋白尿、顕微鏡的血尿などがよく見られるが、オーラノフィンでは少ない。これらは、シオゾール[®]の中止だけ

では軽快せず、副腎皮質ステロイドの使用を余儀なくされることも少なくない。

シオゾール[®]、オーラノフィンのいずれにおい

ても、まれな副作用であるが重篤なものとして、間質性肺炎、骨髄障害が見られるので注意が必要である。

II. D-ペニシラミン(メタルカプターゼ[®])とブシラミン(リマチル[®])

① 基礎的事項

メタルカプターゼ[®](DPC)とリマチル[®](BUC)はいずれも分子内にSH基を有するいわゆるSH化合物である(図2)³⁾。事実、この両薬剤の効果発現までの期間・臨床効果・副作用などについては類似している点も多い。しかし、この両薬剤は構造上決定的な違いを有している。すなわち、DPCは分子内にSH基を1つしかもたないのに対し、BUCは同一分子内にSH基を2つ有しているという点である。このために、BUCを投与された患者においては生体内でいくつかのユニークな代謝産物が形成されることが明らかになっている。そのなかには、2つのSH基が分子内S-S結合を形成したSA981、2つのSH基のうち1つがメチル化されたSA679、SH基が2つともメチル化されたSA672

が含まれる³⁾。このような代謝経路以外にも、DPCおよびBUCは分子間でS-S結合を形成することが知られている。

BUCの代謝体のSA981はDPCには見られない強力なBリンパ球抑制効果をはじめとするユニークな作用があり、これが両者の臨床効果の決定的な差を生じているといっても過言ではない⁴⁾。

② 使い方

DPCは通常50~100mg/日より開始して漸増し、200~300mg/日程度で維持する(最大600mg/日)。ビタミンB6の代謝を阻害するので、リン酸ピリドキサル(ピドキサール[®])を20~30mg/日で併用する。

一方、BUCが一般臨床に使用され始めた当時、

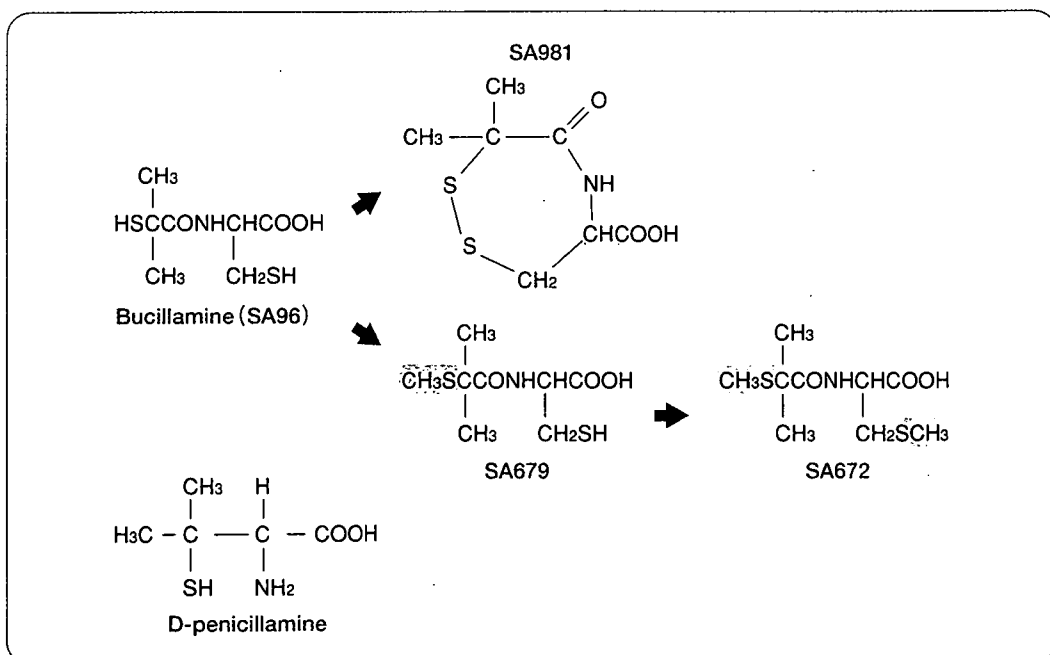


図2 D-ペニシラミン、ブシラミンおよびその代謝体の構造式

BUCによる治療は添付文書どおり300mg/日(100mg錠を一日3回、毎食後に経口投与)で開始されていた。しかし、300mg/日では副作用の発現頻度が上昇することが明らかになり、現在では一日100mgより投与を開始し、増量していく方法が推奨されている。しかし、一日300mgまで増量されることは少ない。これは、BUCの効果と副作用の発現とのバランスに基づいている。現在、BUCの一日平均処方量は約200mgである。投与中に副作用の発現がみられた場合には、減量または休薬して経過観察する。BUC投与時はピドキサールの併用の必要はない。

3 副作用

DPCとBUCはいずれもSH基をもっていること

から、類似の副作用がみられ、その頻度もほぼ同等である。主な副作用として、過敏症(皮膚症状)、白血球減少(とくに顆粒球減少)、ネフローゼ症候群(蛋白尿)、肝障害ならびに胃腸障害などがある。

DPCおよびBUCによる腎障害では、組織学的には膜性腎症の病理像を示す。投与を中止するだけでは改善しないことが多い。このような場合には、副腎皮質ステロイドの投与もしくは増量(プレドニゾン30mg/日程度)によりすみやかに改善することが多い。

DPCに特有の副作用としては、頻度は低いものの、重症筋無力症、多発筋炎、ANCA関連血管炎などの自己免疫疾患の誘発がある。一方、BUCに特有な副作用としては、頻度はやはり低いが、肺障害が報告されている⁵⁾。

Ⅲ. サラゾスルファピリジン(アザルフィジン[®]EN)

1 基礎的事項

アザルフィジン[®]EN(SASP)は、生体内では腸内細菌によりスルファピリジン(SP)と5-アミノサリチル酸(5-ASA)に分解され(図3)、両者がそれぞれ抗菌作用をもつところから、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に用いられてきた。1990年に

SASPのRAに対する有用性が再認識され、現在では中心的なDMARDの一つとなっている⁶⁾。SASP、SPはいずれも腸管で吸収されるが、5-ASAは吸収されない。このため、5-ASA自身も炎症性腸疾患の治療に用いられている。

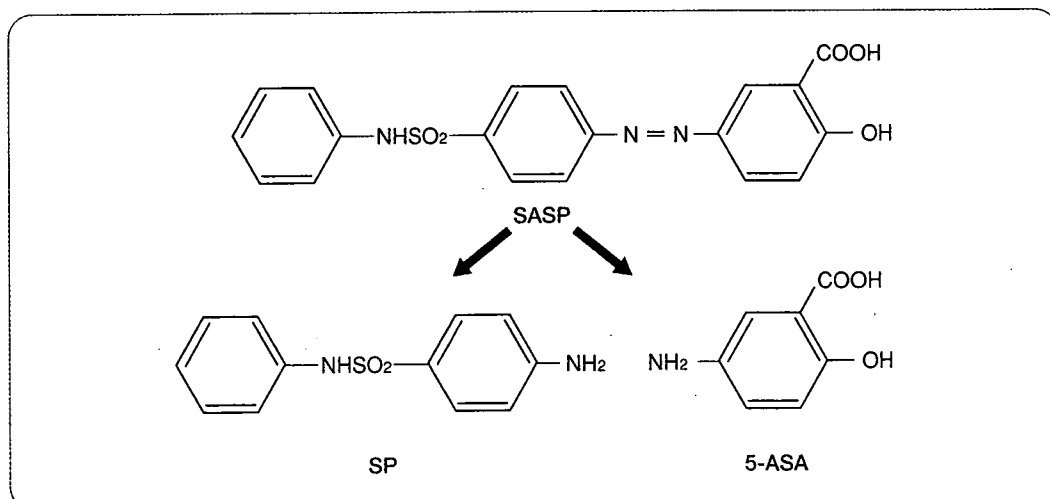


図3 サラゾスルファピリジン(SASP)とその代謝体の構造式

2) 使い方

通常0.5g/日より開始して、副作用がなければ2～4週間後に1g/日まで増量する。欧米では2g/日まで認められているが、わが国の最大用量は1g/日であり、このため効果不十分と考えられる例も見られる。

3) 副作用

SASPの主な副作用は皮疹(光線過敏症)、胃腸障害、肝障害、白血球減少、間質性肺炎などである。比較的多い副作用は皮疹(光線過敏症)であり、光に当たるとかゆみが出るといった症状がみられ、こうした場合、本薬の投与を中止せざるを得ない。間質性肺炎は有名だが、BUCやMTXに

比較して報告例は少ない。

SASPの副作用のなかでは、白血球減少に最も注意すべきである。またグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(glucose-6-phosphodehydrogenase: G-6-PD)の代謝異常のある患者に投与した場合には、溶血が起こるおそれがあり、危険である。また、サルファ剤やサリチル酸製剤に過敏症の既往歴をもつ患者には投与禁忌である。G-6PD代謝異常の患者がRAを発症する確立は低いと思われるが、BUCと同様に、本薬の投与に際しては、投与前ならびに投与開始後3ヵ月間は2週間ごとに、その後も毎月1回、血液学的検査を行うべきである。

おわりに

以上、わが国で用いられているMTX以外の主なDMARDについて、その使用法、副作用を中心に概説した。MTX+BUCやMTX+SASPといった併用療法の有用性が報告され、近年積極的に行われるようになってきている^{7,8)}。しかし、こうした併用療法に際して、2剤を同時に開始して副作

用が出現した場合、いずれの薬剤に起因するのか判断に苦慮することになる。したがって、まず1剤を2～4週間使用して安全を確かめたうえで、他薬を併用するという慎重さが必要である。DMARD使用にあたっては、常時副作用の有無について注意を払うことがRA診療上重要である。



参考文献

- 1) Forestier J: The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injections. *Lancet*, 1: 441-444, 1932.
- 2) Abruzzo JL: Auranofin: A new drug for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 105: 274-276, 1986.
- 3) Hirohata S, Lipsky PE: Regulation of B cell function by bucillamine, a novel disease-modifying antirheumatic drug. *Clin Immunol Immunopathol*, 66: 43-51, 1993.
- 4) Hirohata S, Lipsky PE: Comparative inhibitory effects of bucillamine and D-penicillamine on the function of human B cells and T cells. *Arthritis Rheum*, 37: 942-950, 1994.
- 5) 根岸正雄, 他: Bucillamineによる肺障害—全国アンケート調査を基にして。リウマチ, 32: 135-139, 1992.
- 6) Van der Heijde DM, et al: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow up. *Lancet*, 335: 539, 1990.
- 7) O'Dell JR, et al: HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: Predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis*, 57: 209-213, 1998.
- 8) Ichikawa Y, et al: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol*, 15: 323-328, 2005.

主要な生物学的製剤の構造, 免疫薬理学的特徴と有用性のエビデンス
サイトカインを標的とする生物学的製剤 TNF 阻害薬

完全ヒト化抗TNF- α 抗体 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

廣畑 俊成

Fully human anti-TNF- α monoclonal antibodies (adalimumab, golimumab)

Shunsei Hirohata

Department of Rheumatology and Infectious Diseases,
Kitasato University, School of Medicine

Abstract

A number of studies have emphasized the critical role of TNF- α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). New therapeutics called "biologics" have been recently admitted for treatment of RA, including infliximab and etanercept, also in Japan. Of note, fully human anti-TNF- α monoclonal antibodies, adalimumab and golimumab, have been developed to overcome several major problems resulting from the chimeric natures of infliximab. The efficacy and safety of adalimumab have been demonstrated in several clinical trials, as highlighted in this review. Thus, adalimumab has already been approved for treatment of RA in the United States and European Union. The clinical trials of another fully human anti-TNF- α monoclonal antibody golimumab are now under way.

Key words: tumor necrosis factor- α , rheumatoid arthritis, treatment, infection, HACA

はじめに

関節リウマチ (RA) の病態形成にあたっては, IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインが重要な役割を果たしている¹⁾. これらの炎症性サイトカインは関節滑膜の中で産生され, 関節の破壊の進展に寄与している. 一方, RA 関節滑膜の中では, IL-10, TGF- β , IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra), 可溶性 TNF レセプターなど炎症性サイトカインの活性を抑制する物質も産生されている²⁾.

近年種々の生物学的製剤が開発され, RA の治療においても革命的な変化をもたらされた. 特に, その先鋒をきったのが TNF 阻害薬である³⁾.

現在我が国で承認されているのは抗 TNF- α キメラ抗体のインフリキシマブと可溶性 TNF 受容体 Fc 融合蛋白のエタネルセプトの 2 種類である⁴⁾. インフリキシマブは第 1 世代の TNF 阻害薬としてはその有用性が高く評価されている. しかし, キメラ型抗体であることと, 点滴静注で使用することのため, 抗キメラ抗体 (HACA) の出現に伴う投与時反応 (特にアナフィラキシー) と効果の減弱が問題となっている. この点を改善するために完全ヒト化抗 TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブとゴリムマブが開発された.

アダリムマブは既に欧米では承認されて, 実際の臨床現場で使用されているが, ゴリムマブ

は臨床試験中である。

本稿では、特にアダリムマブの臨床成績・副作用を中心として概説したい。

1. アダリムマブ (adalimumab)

a. アダリムマブの性状

アダリムマブはファージ・ディスプレイ法を用いた遺伝子工学的手法により作成された完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体であり、その構造と性状はヒトIgG1と全く区別がつかない。またその血中半減期もヒトIgG1とほぼ同等である(約2週間)⁵⁾。

b. アダリムマブの臨床的有用性

1) ARMADA 試験

アダリムマブについてはいくつもの臨床試験で有用性が示されている。ARMADA試験は、無作為化2重盲験比較試験であり、活動性のRA患者271人を対象に、メトトレキサート(MTX)との併用において、プラセボまたはアダリムマブ20mg, 40mg, 80mgを2週に1度皮下注射で投与し、24週間観察を行った⁶⁾。図1に示すように、投与後24週での改善率は、ACR20とACR50においては、プラセボ群(14.5%と8.1%)に対し、アダリムマブ20mg, 40mg, 80mg(47.8%, 67.2%, 65.8%[ACR20]; 31.9%, 55.2%, 42.5%[ACR50])において有意に高かったが、用量間での有意差はみられなかった。一方、24週後のACR70ではプラセボ群(4.8%)に対し、アダリムマブ40mg, 80mg(26.9%, 19.2%)で有意に高かった。アダリムマブの効果の発現は迅速で、約30%の患者で投与後1週目で既にACR20を達成していた⁶⁾。また副作用については、アダリムマブ80mg群(11.0%)でプラセボ群(4.3%)より有意に多くの注射部位反応がみられた以外は、ほとんど差がみられなかった。

このARMADA試験の結果を受けて、アダリムマブは40mgを2週ごとに皮下注射で用いられるのが標準となった。

2) STAR 試験

このSTAR試験(Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)も24週に及ぶ2重盲験

プラセボ比較試験であり、通常のRAの治療(ステロイド、非ステロイド抗炎症薬[NSAID]、抗リウマチ薬[DMARD])のもとでアダリムマブ40mgあるいはプラセボの2週に1回の皮下注射を併用した際の有効性と安全性を検討したものである⁷⁾。RA患者636人を対象としており、アダリムマブ群318人、プラセボ群318人に割りつけ、主として副作用の発現を重点的に検討しようというものである。

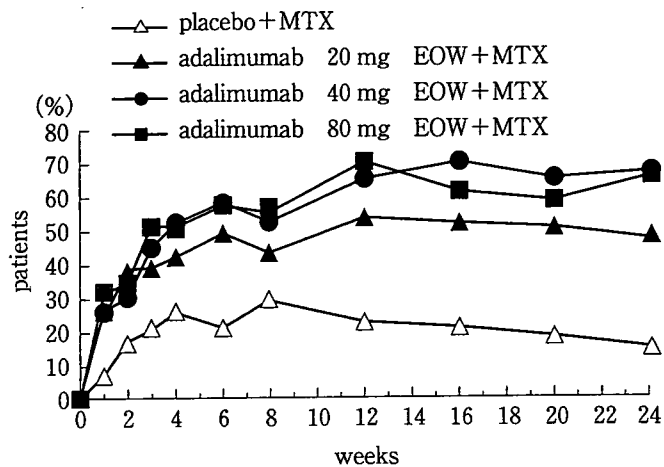
投与後24週でのACR20, ACR50, ACR70の達成率は、いずれもアダリムマブ群(52.8%, 28.9%, 14.8%)においてプラセボ群(34.9%, 11.3%, 3.5%)と比べて有意に高かった。一方、24週までの重篤もしくは致死的な副作用の発現率は、アダリムマブ群11.9%、プラセボ群15.4%と有意差はなかった(表1)。感染症の発現率はアダリムマブ群52.2%、プラセボ群49.4%であり、重篤な感染症の発現率も前者1.3%、後者1.9%と有意差がなかった⁷⁾。このSTAR試験の結果は、通常のステロイド、NSAID、DMARDの使用下で十分な反応の得られないRA患者に対して、アダリムマブ40mgの2週に1度の皮下注射は、副作用を増すことなく、RAの活動性を抑制できることを示している。

3) PREMIER 試験

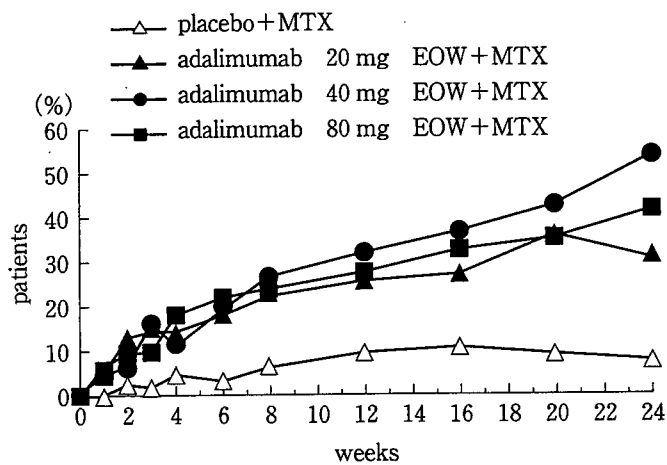
インフリキシマブ治療においてMTXはHACAの産生を抑制する以外にも、併用療法がその有用性を認めることが報告された⁸⁾。また、TEMPO試験においては、エタネルセプトによる抗TNF- α 療法とMTXの併用が各々の単独療法よりも優れていることが明らかにされた⁹⁾。しかしながら、MTXを投与されていない早期RA患者に対する併用効果は検討されていなかった。PREMIER試験は、いまだMTXを投与されていない発症後3年未満の活動性のRA患者799人を対象として行われた多施設2重盲験比較試験である¹⁰⁾。

全体を3群(MTX単独群、アダリムマブ隔週40mg皮下注射群、両者の併用群)に分けて2年間観察を行っている。投与後1年でのACR50達成率は、MTX群(46%)、アダリムマブ単独群(41%)に比し、併用群(62%)で有意に高かつ

ACR20



ACR50



ACR70

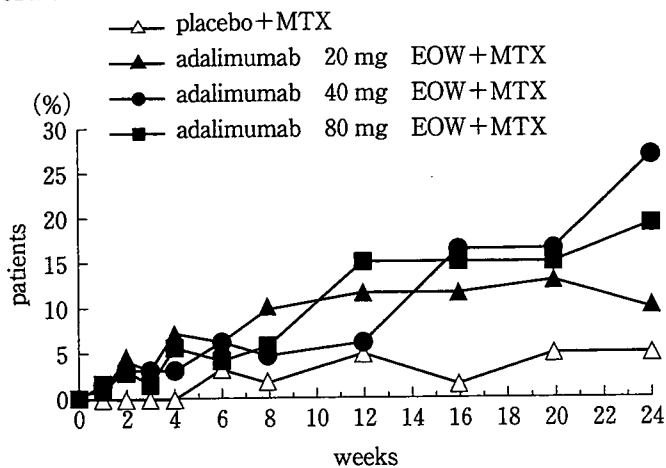


図1 ARMADA 試験における RA 患者の ACR20, ACR50, ACR70 達成率の推移
 MTX: メトトレキサート, EOW: 隔週皮下注射.
 (文献⁹より引用)

表1 STAR試験でみられた主な副作用

	アダリムマブ+ 標準的な治療 (n=318)	プラセボ+ 標準的な治療 (n=318)	p値 ¹
副作用	275(86.5%)	263(82.7%)	NS
重大な副作用	17(5.3%)	22(6.9%)	NS
重篤もしくは致命的副作用	38(11.9%)	49(15.4%)	NS
薬剤中止に至る副作用	9(2.8%)	7(2.2%)	NS
感染症	166(52.2%)	157(49.4%)	NS
重篤な感染症 ²	4(1.3%)	6(1.9%)	NS
注射部位反応 ³	62(19.5%)	37(11.6%)	≤0.01
皮疹 ⁴	34(10.7%)	19(6.0%)	≤0.05

¹Pearson's chi-square test²抗生剤の静注もしくは入院を要したもの³注射局所の発赤・かゆみ⁴注射部位反応を除く(文献⁷⁾より改変)

た。同様に併用群では、投与開始1年後および2年後のACR20, ACR70, ACR90達成率も有意に高く(図2), modified Sharp scoreで評価した骨破壊の進行も有意に低かった(図3)¹⁰。更に、投与開始2年後における寛解率(DAS28スコア2.6未満)が、併用群(49%)においては、MTX単独群(25%), アダリムマブ単独群(25%)に比し有意に高かった。一方、副作用の発現については3群に著明な差はみられなかったが、併用群においてアダリムマブ単独群に比して重篤な感染症の発現率が100 patient-years当たり2.9と有意に高かった¹⁰。このPREMIER試験の結果は、アダリムマブとMTXの併用が、MTX未治療の早期RAの治療として有用で、高い寛解導入率をもたらすことを示している。併用療法で重篤な感染症の発症率が高かったことが直ちに本療法の危険性が有意に高いとの結論に結びつけられるわけではないが、十分な注意を払う必要があることは言うまでもない。

4) 第2あるいは第3のTNF阻害薬としてのアダリムマブ

アダリムマブの12週の投与試験(ReAct試験)に登録された6,610人のRA患者のうち、889人が以前にエタネルセプト・インフリキシマブもしくはその両方の投与を受けており、うち195人が無効のため中止、327人が効果の減

弱のため中止、190人が副作用のため中止されている。これらの患者にアダリムマブを投与したところ、いずれの群においても、12週後での反応性は(ACR20, ACR50, ACR70, EULAR反応性[DAS28の変化])TNF阻害薬未使用群と同等であった¹¹。一方、重篤な感染症の発生率はTNF阻害薬未使用群(2.9%)に比して、既使用群では4.3%とやや高い傾向を示した。本試験の結果は、アダリムマブはエタネルセプトやインフリキシマブに対して効果のない患者に対しても十分有用性が期待できることを示している。

c. アダリムマブの安全性

アダリムマブの副作用で最も頻度の高いのは注射部位反応と皮疹であるが、投与の中止を必要とする重篤なものはほとんどなかった。臨床的に一番問題となるのは感染症であるが、重篤なものも含めてその発生頻度はインフリキシマブやエタネルセプトと大きな差はみられない。TNF阻害薬の使用にあたっては、一般の細菌感染症はもとより、特に結核、真菌感染症、ニューモシスティス肺炎などについて慎重なモニタリングが必要である。

その他、TNF阻害療法に共通にみられるものとして、心不全の増悪、脱髄性神経病変、悪性リンパ腫の発生、SLE様症状などに注意が必要である。

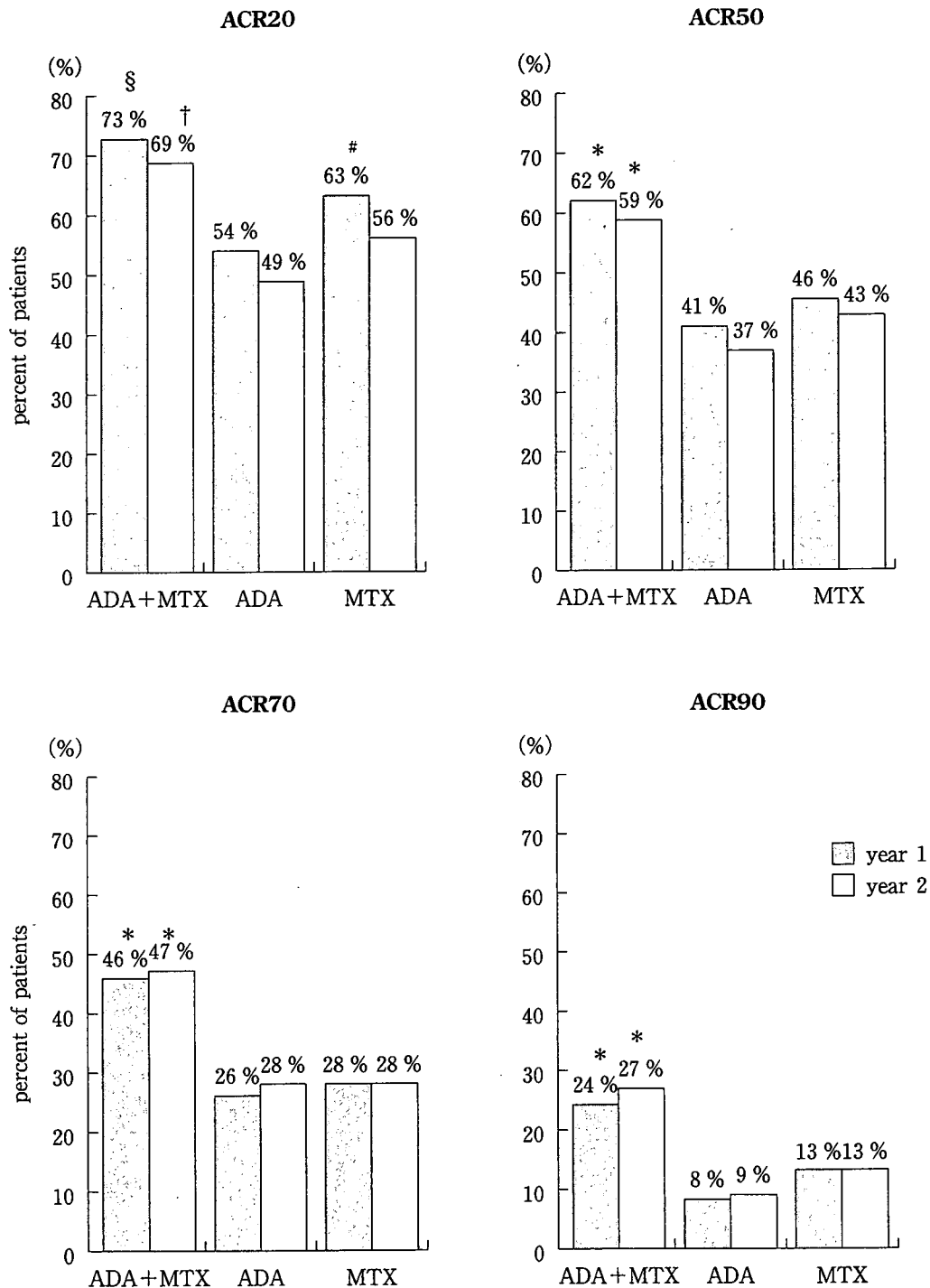


図2 PREMIER試験におけるRA患者のACR20, ACR50, ACR70, ACR90の達成率(1年後, 2年後)

ADA: アダリムマブ, MTX: メトトレキサート.

‡ p<0.001(アダリムマブ単独に対して)およびp=0.022(MTX単独に対して)

† p<0.001(アダリムマブ単独に対して)およびp=0.002(MTX単独に対して)

p=0.043(アダリムマブ単独に対して)

* p<0.001(アダリムマブ単独に対して)およびp<0.001(MTX単独に対して)

(文献¹⁰より引用)

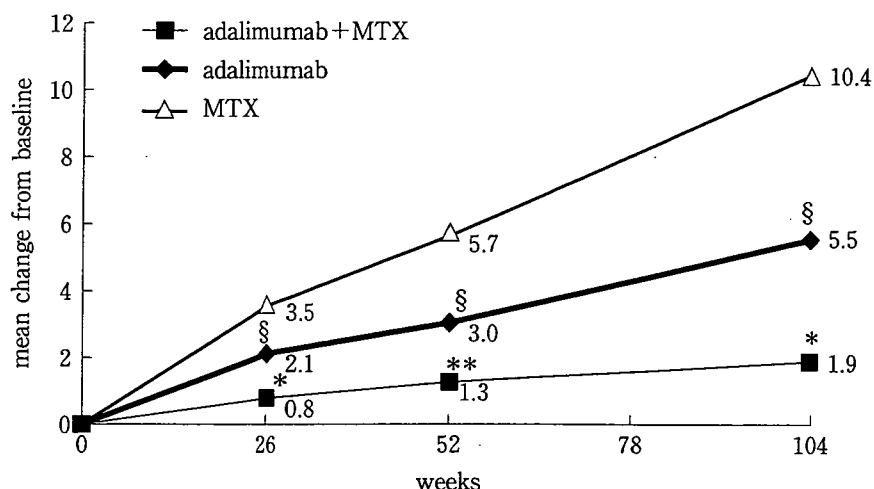


図3 PREMIER試験における骨破壊の変化(Sharpスコア)

* $p < 0.001$ (アダリムマブ単独に対して) および $p < 0.001$ (MTX単独に対して)

§ $p < 0.001$ (MTX単独に対して)

** $p = 0.002$ (アダリムマブ単独に対して) および $p < 0.001$ (MTX単独に対して)
(文献¹⁰より引用)

2. ゴリムマブ (golimumab)

a. ゴリムマブの性状

ゴリムマブはヒトのIgG遺伝子のトランスジェニックマウスをTNF- α で免疫し、遺伝子工学的手法を用いて作成されたモノクローナル抗体である¹²⁾。アダリムマブと同様の完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体で、ヒトのIgG1と全く同じ性状を有する。血中半減期も約2週間である¹²⁾。

b. ゴリムマブの臨床的有用性

ゴリムマブは目下臨床試験が行われているところであり、その臨床成績はいまだ論文としては発表されていない。無作為化2重盲検プラセボ比較試験の経過が2006年アメリカリウマチ学会で報告されている¹³⁾。

172例のRA患者に対して、MTX(10mg/週以上)に加えて、プラセボ、ゴリムマブ50mg/4週、50mg/2週、100mg/4週、100mg/2週皮下注射の5群に分けて検討を行っている。投与後16週でのACR20、ACR50、ACR70、DAS反応率はいずれも全ゴリムマブ群でプラセボ群に比し有意に高かったが、ゴリムマブ群の中での用

量依存性は認められていない。副作用についても、これまでのTNF阻害薬と同等で、予期せぬ副作用などはなかったとのことである¹³⁾。ゴリムマブの投与量がどう設定されるかについては本試験の結果からは予測できないが、その臨床的有用性についてはアダリムマブと同等ではないかと予測される。

おわりに

以上本稿においては、完全ヒト化抗TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブを中心に、その臨床的有用性と副作用を中心に概説した。ゴリムマブについても、アダリムマブと同等の臨床的有用性が期待される。両薬剤とも完全ヒト化抗体であることよりHACAの産生頻度は少ないことが期待され、また皮下注射で使用できることから、今後使用頻度が高くなることが予想される。いずれの薬剤もMTXの併用においてその効果を十分に発揮することが考えられるが、副作用(特に感染症)については十分に注意を払ってゆく必要があることを強調しておきたい。

■ 文 献

- 1) Feldmann M, et al: Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 14: 397-440, 1996.
- 2) Feldmann M, et al: Rheumatoid arthritis. *Cell* 85: 307-310, 1996.
- 3) Maini RN, et al: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354: 1932-1939, 1999.
- 4) Moreland LW, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337: 141-147, 1997.
- 5) Salfeld J, et al: Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 41 (Suppl): S57, 1998.
- 6) Weinblatt ME, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48: 35-45, 2003.
- 7) Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 30: 2563-2571, 2003.
- 8) St. Clair EW, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 3432-3443, 2004.
- 9) Klareskog L, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 363: 675-681, 2004.
- 10) Breedveld FC, et al: The PREMIER Study. A multi center, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54: 26-37, 2006.
- 11) Bombardieri S, et al: Efficacy and safety of adalimumab (HUMIRA[®]) as the second or third TNF antagonist used to treat patients with active rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice. *Arthritis Rheum* 54 (Suppl): S411, 2006.
- 12) 宮坂信之: アダリムマブとゴリムマブ. *最新医学* 61: 942-947, 2006.
- 13) Kay J, et al: One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 54 (Suppl): S833, 2006.

トピックス

II. 診断と治療の実際
10. Behçet病

広畑 俊成

要 旨

Behçet病は再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4主症状とする原因不明の炎症疾患である。特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetがあり、これらは患者の生命予後を左右することから、眼病変とともに極めて重要なウェートを占める。近年、難治性眼病変に対する抗TNF- α 抗体療法の有用性が証明され、特殊病型にも応用が期待される。

〔日内会誌 96：2220～2225, 2007〕

Key words : HLA-B51, インフリキシマブ, ぶどう膜炎, 神経Behçet

1. 疾患の概念と病態

Behçet病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。特殊な場合を除き、一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。本邦においては、本症を、上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類している。また特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管Behçet、大小の動静脈の病変をきたす血管Behçet、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経Behçetの3型を定義している。これら3つの特殊病型は、Behçet病の患者の生命予後を左右する場合も少なくないことから、本症の臨床においては眼病変の治療とともに極

めて重要なウェートを占める。

本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ない。1991年の実態調査によると、本邦における推定患者数は約18,300人(人口10万対14.9)で、男女比は0.96であり、発病年齢は30歳台にピークがある。2002年の実態調査では推定患者数は150,000人と、1972年の初回調査以来、初めて減少に転じている。本症の発症とHLA-B51が密接に関連することが指摘されているが、その陽性率はたかだか53.8%(完全型58.2%,不全型51.0%)である。

本症の病因は不明であるが、HLA-B51と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている。一方、本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く、手術・外傷・抜歯などでの増悪が見られることから、ある種の連鎖球菌が本症の発症に関与する可能性が考えられたが、患者のTリンパ球は連鎖球菌のみならず大腸菌などの他の細菌成分に対しても過敏に反応す

表 1. Behçet 病の診断基準 (1987 年厚生省特定疾患調査研究班) (抜粋)

1	主症状
(1)	口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
(2)	皮膚症状
a)	結節性紅斑
b)	皮下の血栓性静脈炎
c)	毛嚢炎様皮疹, 座瘡様皮疹
(3)	眼症状
a)	虹彩毛様体炎
b)	網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)
c)	a, b を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆
(4)	外陰部潰瘍
2	副症状
(1)	変形や強直を伴わない関節炎
(2)	副睾丸炎
(3)	回盲部潰瘍で代表される消化器病変
(4)	血管病変
(5)	中等度以上の中樞神経病変
3	病型診断の基準
(1)	完全型 主症状 4 つ
(2)	不全型 a) 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ) b) 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)
(3)	疑い 主症状の一部が出没
(4)	特殊病型 a) 腸管 (型) Behçet 病 b) 血管 (型) Behçet 病 c) 神経 (型) Behçet 病
4	参考となる検査所見
(1)	皮膚の針反応
(2)	炎症反応 赤血球沈降速度の亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢白血球数の増加
(3)	HLA-B51 (B5) の陽性

ることから, 連鎖球菌に対する特異性は否定的である¹⁾.

Behçet病においては, 皮膚・粘膜病変や眼病変のみでなく全身臓器に病変がおり得る。しかし, いずれの組織においてもみられるのは好中球や単核球の浸潤を主体とする非特異性の炎症性変化である。こうした炎症性細胞浸潤は特に小血管周囲にその傾向が強い。これは血管炎ではなく, 血管から組織へと炎症性細胞が浸潤している像を示すものと考えられ, Behçet病では全身の諸臓器において同様の像をみることが多い。

2. 診断へのアプローチと診断基準

1) 診断基準

Behçet病の診断は1987年に改定された厚生省(現厚生労働省)特定疾患調査研究班の診断基準により行われている(表1)。一つ一つの主症状, 副症状の有無を確認することと他疾患の除外が診断上重要である。発症当初からすべての症状がそろふことは稀で, 種々の症状が経時的に出没することが多い。1987年の厚生省研究班の診断基準により, 主症状4つすべてを認められるものを完全型, それ以外を症状の数に応じて不

全型・疑いとに分類する。鑑別診断で特に重要なものとしては、Reiter症候群、Sweet病、サルコイドーシス、痛風、Crohn病、潰瘍性大腸炎、Buerger病、多発性硬化症などである。

診断の補助的検査として、皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応(pathergy test)がある。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24～48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。また、活動期には末梢血白血球数の増多・血沈の促進・血清CRP陽性等がみられる。また、HLA-B51が陽性であれば診断上参考になる。

2) 主症状の捕らえ方のポイント

(1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状である場合が多い。痛みを伴う深い潰瘍で通常は約1週間程度で治癒する。ヘルペス口内炎との鑑別が問題になることが多い。

(2) 皮膚症状

結節性紅斑と毛のう炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、本症では皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。これは針反応と同等の現象である。

(3) 眼症状

炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ぶどう膜炎型に大別される。前者では、視力低下・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、時には前房蓄膿(hypopyon)を生じる。一方、後者では突然の霧視を訴えることが多く、視力低下の程度が強く、視力予後を左右する。眼底では時に出血を伴う滲出性の炎症が見られる。

(4) 外陰部潰瘍

陰茎・陰囊・小陰唇・膣壁等に口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる。鼠径部の皮膚にも潰瘍形成が及ぶこともある。一般に発病初

期に多くみられ、発熱を伴うことも少なくない。

3. 臓器病変や合併症

Behçet病の副症状は重篤な臓器障害をきたしうる特殊病型を含む。

1) 関節炎

一般に四肢の大小関節に非対称に出現し、約1～2週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことは稀である。一方、関節周囲の発赤や浮腫を伴うことが多く、時に痛風発作との鑑別が必要である。

2) 副睾丸炎

睾丸部の腫脹と疼痛をきたす。一過性だが再発性である。頻度はそれほど高くない。

3) 消化器病変(腸管Behçet)

Behçet病においては食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうるが、定型的には回盲部に深い潰瘍を形成する。時に穿孔をきたすことがあるので、注意が必要である。Crohn病との鑑別が困難な場合がある。

4) 血管病変(血管Behçet)

Behçet病では全身のあらゆる血管が障害されうるが、動脈系よりも静脈系に圧倒的に頻度が高い(約95%)。大静脈や主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢深部静脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。Budd-Chiari症候群や上大静脈症候群のみられることもある。さらに下肢の血栓より二次的に肺塞栓を生じる場合もある。動脈系では、胸腹部大動脈・大腿動脈での動脈瘤形成や中型主幹動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤による喀血・心内膜病変・冠動脈病変なども稀にみられる。

5) 神経病変(神経Behçet)

神経病変は約10%の患者に出現するBehçet病の遅発性病変である。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い(急性型)。髄液検査では細胞数・