

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病眼病変の診療ガイドラインの確立に関する研究
診断・鑑別診断について（完成版）

研究分担者 蕪城 俊克	東京大学大学院医学研究科眼科学教室
藤野雄次郎	東京大学大学院医学研究科眼科学教室
大野 重昭、南場 研一	北海道大学大学院医学研究科眼科学教室
北市 伸義	北海道医療大学眼科
後藤 浩、横井 克俊、坂本 俊哉	東京医科大学眼科学教室
水木 信久、澁谷 悦子、目黒 明、飛鳥田有里	横浜市立大学大学院医学研究科眼科学教室

研究要旨

[目的] 「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」のうち、「第5章 ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」に関する部分を完成させる。[方法] ベーチェット病ぶどう膜炎と誤診しやすく、鑑別診断が重要になると考えられる12疾患（サルコイドーシス、細菌性（または真菌性）眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群）をリストアップし、その鑑別方法を記載した。[結果] ベーチェット病ぶどう膜炎の診断は、その特徴的な眼所見を参考とした上で、厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班によるベーチェット病の認定基準に基づいて診断する。一方、ベーチェット病ぶどう膜炎と鑑別診断が重要な12疾患については、それぞれの疫学的特徴、臨床的特徴、およびベーチェット病との鑑別診断法を記載した。[結論] 「ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン」の「第5章 ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」を完成させた。

A. 研究目的

我々は、2008年よりベーチェット病眼病変に関する診療ガイドライン作成委員会（北海道大学眼科、横浜市立大学眼科、東京医科大学眼科、東京大学眼科）を立ち上げ、ベーチェット病ぶどう膜炎に関わる医療者が適切な診療を行うための「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」の作成を進めてきた。今回、そのガイドラインのうち、「第5章 ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」の部分

を完成させた。本章では、ベーチェット病眼症の診断法およびベーチェット病眼症と鑑別すべきぶどう膜炎12疾患の特徴について分かりやすく記載した。

B. 研究方法

現在のベーチェット病の診断基準や文献等を参考にして、「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」のうち、「ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」に関する章を作成した。

ガイドラインの利用者の便宜を考慮して、この章を以下の3つの項に分けて記載することとした。

1. ぶどう膜炎診断の意義
2. ベーチェット病ぶどう膜炎の診断
3. 鑑別診断

特に3. 鑑別診断においては、ベーチェット病ぶどう膜炎と誤診しやすく、鑑別診断が重要になると考えられる12疾患（サルコイドーシス、細菌性（または真菌性）眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群）について、それぞれの疾患の疫学的特徴、臨床的特徴、およびベーチェット病との鑑別診断法を記載した。

C. 研究結果

「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」の「第4章 診断・鑑別診断」の完成版の本文を以下に示す。なお本稿では表2、表3はベーチェット病の診断基準であり、また図3-図31は鑑別疾患の典型症例の写真であるので割愛する。

1. ぶどう膜炎診断の意義

ぶどう膜炎は、虹彩、毛様体、脈絡膜で構成されるぶどう膜とその周囲組織（網膜、視神経、角膜、硝子体など）に外因並びに内因により生じる炎症性疾患であり、その診断病名には50種類近くが知られている。ぶどう膜炎の診療にあたっては、診断病名を明らかにして、その疾患に応じた治療を選択していくことが重要である。特に病原体が原因で起こるぶどう膜炎（感染性ぶどう膜炎）では、原因となる病原体を駆除しなければぶどう膜炎

は鎮静化しない場合が多いため、消炎治療のみではなく抗菌剤（抗ウイルス剤）の使用が必要となる。従って、可能な限りぶどう膜炎の診断病名を確定する様に努力する必要がある。

ぶどう膜炎の鑑別診断にあたっては、①我が国での新患ぶどう膜炎患者の疾患別頻度の統計、②炎症の部位（前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎）、③肉芽腫性・非肉芽腫性、④片眼性・両眼性、などの情報が参考になる。我が国における41大学病院のぶどう膜炎初診患者の統計では、ベーチェット病（6.2%）はサルコイドーシス（13.3%）、Vogt-小柳-原田病（6.7%）に次いで多かった（表1）¹⁾。また、診療所では大学病院と比べ、糖尿病虹彩炎やヘルペス性虹彩炎の割合が多いとされている²⁾。ぶどう膜炎の炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性、片眼性・両眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布の模式図を図1、2に示す。

2. ベーチェット病ぶどう膜炎の診断

ベーチェット病によるぶどう膜炎は比較的特徴的な眼所見が見られる場合が多い（「第3章 ベーチェット病の眼症状」の項を参照）。しかし、ベーチェット病は全身性炎症性疾患であり、ベーチェット病の診断はあくまで厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班によるベーチェット病の診断基準（1991年版、表2）に基づくものとする。また、参考のためにベーチェット病の国際診断基準³⁾を表3に示す。

3. 鑑別診断

ベーチェット病眼症状と鑑別すべき代表的なぶどう膜炎疾患に下記のものがある。それぞれの疾患の特徴とベーチェット病ぶどう膜炎との鑑別法について述べる。

① サルコイドーシス (図3-6)

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患で、両側肺門部リンパ節腫脹 (91%)、ぶどう膜炎 (66%)、肺野病変 (41%)、皮膚病変 (13%)などを主体とする。サルコイドーシスによるぶどう膜炎は男性では20~30歳代に多く、女性は20歳代と60歳代の2峰性を示す。ぶどう膜炎は肉芽腫性を示し、豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節、隅角結節、テント状の周辺虹彩前癒着、雪玉状または塊状硝子体混濁を呈することが多い。眼底所見では、散在性の網膜静脈周囲炎、血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑 (candle wax dripping)、癍痕期には網脈絡膜滲出斑が萎縮し、光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣がみられる。蛍光眼底造影では、散在性の静脈周囲炎や血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑からの蛍光漏出などが描出される。

サルコイドーシスの診断は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班によるサルコイドーシスの診断基準(2006年改定)による⁴⁾。また、眼科医がサルコイドーシスによるぶどう膜炎の診断を容易にするために、「サルコイドーシス眼病変の診断の手引き」が作成されている(表5)⁵⁾。ここに挙げられている6項目中2項目以上を満たす症例はサルコイドーシスぶどう膜炎を疑い、診断基準に従って全身精査を行う。

② 細菌性(または真菌性)眼内炎(図7-9)

細菌性(または真菌性)眼内炎には、眼内手術後の術後眼内炎と、全身の感染巣から菌塊が血行性に転移することによる転移性眼内炎があり、細菌性では前者が多く、真菌性は後者が多い。眼内炎の術後の発症時期、および進行の早さは原因菌の種類により異なる。ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌などの化膿菌(強毒菌)による眼内炎は術翌日から1週

間以内に発症する。術後1週間以降に発症する場合は弱毒菌や真菌が原因と考えられる。術後眼内炎の診断のポイントは、手術自体による炎症は自然軽快傾向があるのに対し、術後眼内炎は放置すれば増悪する点にある。また、転移性眼内炎は、肝膿瘍や肺膿瘍、心内膜炎などの感染巣からの血行性転移であり、CRPなどの炎症マーカーが高値である場合が多く、血液培養および全身の感染巣検索が診断の助けとなる。

強毒菌による細菌性眼内炎では、自覚症状としては眼痛、羞明、視力低下を来とし、他覚所見としては、充血、前房内炎症が出現し、進行すると前房蓄膿、線維素(フィブリン)析出、角膜浮腫、硝子体混濁が出現する。確定診断は、前房水または硝子体液の培養検査による原因菌の同定であるが、結果が出るまでに数日かかるため、この結果を待たずに硝子体手術(または前房洗浄)および抗菌薬を溶解した眼内還流液による眼内洗浄が必要である。

一方、転移性真菌性眼内炎は、サイトメガロウイルス網膜炎とともに比較的頻度の高い眼科領域の日和見感染症で、後天性免疫不全症候群(AIDS)、白血病などの血液疾患、抗癌剤やステロイドを使用中の免疫抑制状態の患者におこる場合が多い。初期には網膜の白色の小滲出斑が散在するのみで前房内には炎症がみられない場合が多いが、進行すると網膜滲出斑は大型となり、硝子体混濁が増強し、前房内にも炎症を来たすようになる。静脈内留置カテーテルを長期間(2週間以上)留置した場合に多いとされ、カテーテル先端の培養検査で真菌(9割以上はCandida属)が証明されることが多い。その他、血液培養検査での真菌陽性、血液検査で真菌の細胞膜成分であるβ-D-グルカンの高値も診断の根拠となる。

③ 急性網膜壊死（桐沢型ぶどう膜炎）

（図10,11）

単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus: HSV）、水痘・帯状ヘルペスウイルス（varicella zoster virus: VZV）による壊死性網膜炎で、若年から高齢者まで広い年齢分布を示し、性差はない。豚脂様角膜後面沈着物を伴う虹彩毛様体炎、網膜周辺部の網膜動脈周囲炎、黄白色の点状網膜滲出斑が出現し、滲出斑は癒合しながら拡大する。やがて眼底周辺部全周に及ぶようになる。ぶどう膜炎は一般に急性期には眼圧が低下することが多いが、本病は発症1週間位までの急性期に眼圧が上昇することが多い。前眼部炎症にやや遅れて硝子体混濁が増強し、硝子体融解により後部硝子体剥離を起こす。このころに硝子体牽引から周辺部の網膜壊死巣に網膜裂孔を起こし、網膜剥離となりやすい。視神経乳頭の発赤や腫脹はほぼ必発で、蛍光眼底造影検査で過蛍光を示す。滲出斑は網膜周辺部から生じることが多いが、まれに後極部から生じることがある。

急性網膜壊死の診断に関しては、American Uveitis Societyの診断基準⁶⁾が知られている。これによると急性網膜壊死は以下の5つの特徴的眼所見の全てを満たすことにより、臨床的に診断してもよいとされている。

- (a) 周辺部網膜に境界鮮明な1ヶ所以上の網膜壊死病巣がみられる
- (b) 抗ウイルス薬の未施行例では病変は急激に進行する
- (c) 病変は周囲に拡大進行する
- (d) 動脈を含む閉塞性血管炎の存在
- (e) 硝子体および前房に高度の炎症所見がみられる

しかし、ウイルス学的検査により原因ウイルスが同定されれば診断はより確実となり、薬効や予後を考える上でも重要な情報とな

る。ウイルス学的検査には前房水（または硝子体液）を採取して、1）PCR（polymerase chain reaction）法でHSVまたはVZV-DNAが陽性であれば該当ウイルスを病因と判断する、または2）血清と前房水（または硝子体液）におけるウイルス抗体価を蛍光抗体法（FA）で測定して、下記の計算式で抗体価率（Q値）が6以上であれば該当ウイルスを病因と判断する。

抗体価率（Q値）＝（眼内液ウイルス抗体価 ÷ 眼内液中の総IgG濃度） ÷ （血清ウイルス抗体価 ÷ 血清中の総IgG濃度）

前房水（または硝子体液）のウイルスDNA-PCR検査は発症早期（1ヶ月以内）で陽性率が高く、抗体価率は発症後1ヶ月以上経ってから陽性率が高まるとされている。

④ サイトメガロウイルス網膜炎（図12,13）

サイトメガロウイルス（cytomegalovirus: CMV）による網膜炎で、AIDS患者や悪性腫瘍、血液腫瘍性疾患、臓器移植後などの免疫不全患者に起きる日和見感染症であるが、稀に免疫健全者に起きたとの報告もある。眼底周辺部または後極部から白色病巣が出現し、出血や血管炎を伴いながら拡大、癒合していく。サイトメガロウイルス網膜炎では、活動性病巣の健常部側に細かい白色の点状病巣が多数みられることが多く、ウイルス性ぶどう膜炎に特徴的な眼底所見であり、診断の助けになる。この点状病巣が拡大・癒合し、黄白色の滲出病巣となる。さらに病変の拡大とともに病巣の中央部から癥痕性萎縮となる。前眼部には虹彩炎を伴うこともあるが、伴わない場合も多い。診断は前房水（または硝子体液）のPCR検査でCMV-DNAが検出されれば確定診断となる。CMV抗原血症（アン

チゲネミア)は全身性のCMVの活動性を反映するものであり、これが陽性であるからと言ってCMV網膜炎であるとは断定できない。CMV網膜炎の発症時点ではCMV抗原血症が陰性であることも多い。AIDS患者では、末梢血中のCD4陽性リンパ球数が50/mm³未満の時に発症することが多い。

⑤ HTLV-1関連ぶどう膜炎 (図14,15)

ヒトリンパ球向性ウイルス1型 (human T-cell lymphotropic virus type 1: HTLV-1) 感染症に伴うぶどう膜炎は、HTLV-1感染者 (キャリア) の約0.1%に発症する。ウイルスが感染局所で直接に組織傷害を起こしているのではなく、HTLV-1感染リンパ球が眼内に浸潤して蓄積し、炎症性サイトカインを産生することで発症すると考えられている。男女比は1:2で、硝子体混濁を主体としたぶどう膜炎であることが多い。角膜後面沈着物は微細状から豚脂様まで様々であり、虹彩結節が20%に、網膜血管炎が70%にみられ、サルコイドーシスぶどう膜炎に類似することが多い。硝子体混濁は85%にみられ、ベール状、微塵状あるいは顆粒状を呈する。また、網膜血管や網膜表面に白色顆粒の沈着がみられることがある。全身所見として男性の3%、女性の25%に甲状腺機能亢進症を合併する。HTLV-1のキャリアが九州地方、南西諸島、あるいは北海道のアイヌの人たちに多いことから、本人および両親の出身地を問診する事も重要である。血清学的にはHTLV-1抗原 (別名adult T cell leukemia antigen: ATLA) が陽性になる以外には特徴的な検査データはない。

⑥ トキソプラズマ網膜炎 (図16,17)

トキソプラズマ原虫の眼内感染で、胎盤経路による新生児の先天感染と成人の後天感染

がある。我が国では成人の約10%が抗トキソプラズマ抗体価陽性であるが、ほとんどは不顕感染である。先天感染 (先天性眼トキソプラズマ症) は両眼性で黄斑部に生じ、生下時には既に陳旧性病巣となっていることが多く、大部分は10~20歳代にかけて先天感染の再発として陳旧病巣に隣接した娘病巣として網脈絡膜炎が発症する。後天感染 (後天性眼トキソプラズマ症) は猫などの動物の糞から経口感染して発症すると考えられている。通常片眼性で、網膜周辺部に黄白色の滲出性病巣 (限局性滲出性網脈絡膜炎) として発症することが多く、時に視神経乳頭近傍 (Edmund-Jensen型) や黄斑部にも発症する。硝子体混濁や血管炎を生じることもある。灰白色と黒褐色の入り混じった陳旧性癬痕病巣の周囲に新しい再発病巣を生じることがある (娘病巣)。診断は、保険適応外検査ではあるが、前房水 (または硝子体液) のトキソプラズマDNA-PCR検査陽性が確定診断となる。また初感染では血清中抗トキソプラズマ抗体価 (IgM) が陽性となるので診断の根拠となりうる。

⑦ 結核性ぶどう膜炎 (図18,19)

近年の高齢者や免疫機能低下者の増加、BCG予防接種率の低下により、我が国における結核の新規患者数は1997年からの3年間増加がみられた。結核は現在でも注意すべき疾患である。一般に高齢者の結核は若年時に不顕感染したものが免疫力の低下に伴って発病する既感染発症が多く、若年者では初感染時に発症するものが多いとされている。

結核性ぶどう膜炎は、結核菌の血行性散布 (脈絡膜結核腫、脈絡膜粟粒結核) または結核菌蛋白に対するアレルギー反応 (網膜血管炎) として起きると考えられる。脈絡膜結核腫は後極部網膜に孤立性または多発性の黄白

色隆起性病巣を形成する。脈絡膜粟粒結核は網膜色素上皮下に1/2~1/3乳頭径大の黄白色斑が多発する。網膜血管炎は最も頻度が高く、網膜静脈周囲炎で静脈の白鞘化を伴うことが多い。虹彩炎を起こすときは肉芽腫性虹彩炎であることが多い。蛍光眼底造影検査では静脈壁からの過蛍光に加え、血管閉塞変化が強い症例では周辺部に無血管領域や新生血管がみられる。

結核性ぶどう膜炎の診断は眼内液からPCR検査で結核菌DNAが検出されれば確定診断となるが、確定診断は困難な場合が多い。結核の既往歴、結核患者との接触歴、ツベルクリン反応強陽性、Quantiferon-TBやcord factor (trehalose -6,6'-dimycolate: TDM) に対する血清抗体価)などの血液検査、胸部CT検査での陳旧性結核病巣の証明に加え、抗結核薬治療に対する明らかな治療効果も臨床診断の根拠となる。

⑧ 梅毒性ぶどう膜炎 (図20-22)

梅毒は性感染症であり、性感染症を起こしやすい生活習慣の人に発症しやすい。また、AIDS患者の日和見感染症として発症することも多い。梅毒による眼病変は後天梅毒の第2期に発症し、結膜炎、角膜実質炎、虹彩炎、強膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎を起こしうる。様々な程度の急性虹彩毛様体炎、硝子体混濁、散在性の黄白色の網膜滲出斑、網膜色素上皮炎、視神経乳頭の発赤などがみられる。網膜血管炎もしばしばみられ、網膜細動脈が侵される傾向があり、動脈の白線化をきたすことがある。診断は、梅毒血清反応 (STS)、梅毒トレポネーマ血球凝集検査 (TPHA) の定性検査をまず行い、陽性であればそれらの定量検査も行う。STS定量で16倍以上、TPHA定量で1280倍以上の場合は活動性の梅毒があると解釈され、梅毒性ぶど

う膜炎の診断となる。

⑨ ヘルペス性虹彩炎 (図23,24)

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) や水痘・帯状ヘルペスウイルス (varicella zoster virus: VZV) による急性虹彩毛様体炎で、三叉神経節に潜伏感染していたウイルスが再活性化して虹彩毛様体に感染することにより発症する。様々な年齢層に発症する。ほとんどの場合片眼性で、前房内の炎症は急性期には高度なことが多い。HSV虹彩毛様体炎は、限局性の角膜混濁や浮腫(角膜実質炎や内皮炎)と、その部位に一致した豚脂様角膜後面沈着物を特徴とする。上皮型角膜ヘルペスに引き続いて起こる場合と、暫くしてから起こる場合がある。眼瞼の水疱性皮疹を伴うこともある。VZV虹彩毛様体炎も肉芽腫性で、比較的均一な大きさの豚脂様角膜後面沈着物が角膜全体にみられることが多い。炎症が遷延すると虹彩色素を伴った茶色の沈着物となる。強い炎症を生じると、虹彩後癒着や前房蓄膿を来すことがある。VZV虹彩毛様体炎の鎮静期には、限局性の扇形の虹彩萎縮、およびそれによる不整形瞳孔を残すことが多い (HSV虹彩毛様体炎でも小円形の虹彩萎縮を残すことがある)。眼部帯状疱疹を伴う場合は診断が容易であるが、伴わない場合も多い (zoster sine herpete)。確定診断には、急性網膜壊死の項目で述べた方法と同様に、前房水 (または硝子体液) のウイルス学的検査が用いられる。前房水 (または硝子体液) を採取して、1) PCR法でHSVまたはVZV-DNAが陽性であれば該当ウイルスを病因と判断する、または2) 血清と前房水 (または硝子体液) におけるウイルス抗体価を測定して、抗体価率 (Q値) が6以上であれば該当ウイルスを病因と判断する。

⑩ 糖尿病虹彩炎 (図25,26)

血糖コントロールが不良な糖尿病患者に起きる急性虹彩毛様体炎で、糖尿病患者の0.8～5.8%に発症するとされている。未治療の糖尿病患者に多く、血液検査で著明な血糖値上昇(血糖値250mg/dl以上など)から診断される。眼所見としては非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎で、毛様充血や前房内のフレアが強い場合が多い。急激に発症し、線維素(フィブリン)の析出や前房蓄膿を伴うこともある。診断は、血糖検査に加え、他の原因のぶどう膜炎の除外診断で行う。

⑪ HLA-B27関連ぶどう膜炎 (図27,28)

HLA-B27陽性者に起こる急性の虹彩毛様体炎で、網膜病変は起こさないが、視神経乳頭の発赤や蛍光眼底造影検査で視神経乳頭の過蛍光がみられることがある。HLA-B27陽性者に多い他臓器疾患(強直性脊椎炎やReiter病、乾癬性関節炎など)と合併することがある。HLA-B27関連ぶどう膜炎は20～50%に強直性脊椎炎を合併する。逆に強直性脊椎炎は約80%が男性で、約90%がHLA-B27陽性であり、そのうちの25～40%にHLA-B27関連ぶどう膜炎を発症するとされている。類縁疾患として、潰瘍性大腸炎やクローン病に伴うぶどう膜炎、乾癬に伴うぶどう膜炎がある。

HLA-B27関連ぶどう膜炎でみられる急性虹彩毛様体炎は、一般に結膜充血が高度で眼痛が強く、前房内に線維素(フィブリン)が析出する頻度が高く、前房蓄膿もしばしば出現する。虹彩後癒着も起こしやすい。診断は、特徴的な眼所見とHLA検査による。

⑫ 仮面症候群(眼内悪性リンパ腫、白血病の眼内浸潤)(図29-31)

眼内悪性リンパ腫は、しばしばぶどう膜炎

に類似した眼所見を呈するため、注意して鑑別すべき重要な疾患である。中年から高齢者に多い。眼内悪性リンパ腫は、眼・中枢神経系を原発とするものと、その他の臓器の悪性リンパ腫が眼内に播種して生じる場合がある。前者は眼症状が中枢神経症状に先行して現れることが多い。眼所見は眼底に黄白色の斑状病変が孤立性あるいは複数出現して徐々に拡大癒合する眼底型と、濃淡のあるびまん性硝子体混濁を主体とする硝子体型があり、両者が混在することも多い。眼底の斑状病変は病理組織学的には網膜色素上皮下に局在し、この所見は光干渉断層計でも描出することができる⁷⁾。

眼内悪性リンパ腫の確定診断は網膜下や硝子体中に浸潤したリンパ腫細胞の細胞診によって行われる。診断には細胞数が多い方がよく、硝子体生検、網脈絡膜生検を行う。Papanicolaou染色による細胞診だけでは偽陰性が30%程度出てしまうため、眼内悪性リンパ腫の大部分(90%以上)がB細胞リンパ腫であることを利用して、IL-10/IL-1濃度比(>1)、サザンブロッティングやPCR法による免疫グロブリン遺伝子再構成、フローサイトメトリーなどの検査を組み合わせて診断することが推奨される⁷⁾。

一方、白血病の眼内浸潤では、急性の前房蓄膿性虹彩炎(偽前房蓄膿)を呈することが多い。異型性の高い白血球が末梢血で著明に増加しているときに起きるため、血液検査で診断可能である。

D. 考察

今回、「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」のうち、「ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」に関する章を作成した。鑑別診断に関しては、ベーチェット病と間違えやすいと考えられる12の疾患を選んで、そ

それぞれの疾患の臨床像の特徴や鑑別診断の方法についても記載した。本稿がベーチェット病ぶどう膜炎の実際の診療に関わる多くの眼科医に役立つことを期待する。

E. 結論

「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」のうち、「第5章 ベーチェット病眼病変の診断・鑑別診断」を完成させた。

参考文献

- 1) Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al. *Jpn J Ophthalmol* 51:41-4, 2007
- 2) 坂井潤一, 坂井美恵, 横井秀俊, 茂田真里, 後藤浩: 内因性ぶどう膜炎の臨床統計 診療所と大学病院の比較 *眼科臨床医報*101:290-292, 2007
- 3) International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335:1078-80, 1990
- 4) サルコイドーシス診断基準改訂委員会: サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. *日本呼吸器学会雑誌*46:768-780, 2008.
- 5) 石原麻美, 大原國俊, 白井正彦, 他: サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. *日本眼科学会雑誌*111:117-121, 2007.
- 6) Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(5), 663-7.
- 7) 後藤 浩: 眼科領域の悪性黒色腫と悪性リンパ腫のマネージメント: 眼と全身の連携. *あたらしい眼科*19:593-602, 2002.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaburaki T, Takamoto M, Araki F, Fujino Y, Nagahara M, Kawashima H, Numaga J. Endogenous *Candida albicans* infection causing subretinal abscess. *Int Ophthalmol*. 30(2):203-206; 2010
2. Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H. Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks during the initial 10 years in patients with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248(5):709-714, 2010
3. Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, Harihara S, Kuwata S, Takeuchi F. Genetic Association of HLA-A*2601 with Ocular Behçet's Disease in Japanese Patients. *Clin Exp Rheumatol*. 28 (Suppl.60):S39-S44, 2010
4. 玉島順子、蕪城俊克、高本光子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊: 東京大学眼科における近年のぶどう膜炎統計(2004~2006年). *臨床眼科* 64 (1):85-90, 2010.
5. 福留みのり、佐々木香る、中村真樹、刑部安弘、蕪城俊克、川崎勉、川野庸一、出田隆一: リファブチン関連ぶどう膜炎の2例. *臨床眼科*64(9);1587-1592, 2010
6. 蕪城俊克: ぶどう膜炎の治療update. *臨床眼科*64(8):1239-1242;2010.
7. 國方俊雄、藤野雄次郎、菅野美貴子、野田康雄、蕪城俊克、大鹿哲郎: 非壊死性前部強膜炎に対するトリアムシノロ

ンアセットニド結膜下注射. 臨床眼科64
(6):991-996; 2010.

2. 学会発表

1. 中原久恵、蕪城俊克、高本光子、沖永貴美子、吉田 淳、沼賀二郎、藤野雄次郎、新家 眞：インフリキシマブ治療中のベーチェット病患者に対する内眼手術. 第33回日本眼科手術学会. 2010.1. 東京
2. 沖永貴美子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊、松原正男、新家 眞：ヘルペスウイルスおよびサイトメガロウイルスによる虹彩炎の臨床像. 第114回日本眼科学会総会. 2010.4. 名古屋
3. 蕪城俊克：教育講演「サブスペシャリティーサンデー ぶどう膜炎診療の進歩」 4. 生物製剤の使い方. 第114回日本眼科学会総会. 2010.4. 名古屋
4. 田中理恵、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、沖永貴美子、吉田 淳、沼賀二郎、辻英貴：視力予後不良であった結核性後部強膜炎の1症例. 第44回日本眼炎症学会. 2010.7. 名古屋
5. 吉田 淳、蕪城俊克、沖永貴美子、高本光子、中原久恵、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊：ベーチェット病難治性ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ投与治療の評価. 第44回日本眼炎症学会. 2010.7. 東京
6. 中原久恵、蕪城俊克、高本光子、田邊樹郎、吉田 淳、沖永貴美子、沼賀二郎、安藤一彦、藤野雄次郎：近年の東京大学眼科におけるぶどう膜炎初診患者の原因別頻度. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸
7. 澤村裕正、蕪城俊克、白井智彦、高本光子、田邊樹郎、坂田 礼、相原 一、天

野史郎：サイトメガロウイルス虹彩炎の再発回数の検討. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸

8. 蕪城俊克、高本光子、沼賀二郎、川島秀俊、新家 眞、針原伸二、桑田昇司、大野木由加、竹内二士夫：ベーチェット病ぶどう膜炎とHLA-A26. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸
9. 福田玲奈、田邊樹郎、澤村裕正、河田美貴子、蕪城俊克、天野史郎、辻英貴、小島孚允：硝子体手術による生検が診断に有用であった肺癌原発の視神経転移性腫瘍の1例. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸
10. 相原由季子、宮井尊史、蕪城俊克、柳靖雄、白矢智靖、藤村茂人、川島秀俊、天野史郎：ステロイド局所および全身投与が奏効した後部強膜炎3症例. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸
11. 蕪城 俊克：ベーチェット病ぶどう膜炎の臨床像と活動性の評価. 第64回日本臨床眼科学会. 2010.10. 神戸
12. 蕪城俊克：ベーチェット病に対する抗サイトカイン療法. 第60回日本アレルギー学会. 2010.11. 東京

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. わが国におけるぶどう膜炎初診患者の診断名（2002年、41大学病院）

疾患名	患者数	(%)
サルコイドーシス	407	13.3
Vogt-小柳-原田病	205	6.7
ベーチェット病	189	6.2
細菌性眼内炎	115	3.8
ヘルペス性虹彩炎	110	3.6
Posner Schlossman症候群	57	1.9
糖尿病虹彩炎	48	1.6
HLA-B27関連ぶどう膜炎	46	1.5
急性網膜壊死	41	1.3
眼トキソプラズマ症	36	1.1
眼トキソカラ症	35	1.1
HTLV-1関連ぶどう膜炎	35	1.1
真菌性眼内炎	32	1
眼内リンパ腫	32	1
膠原病性ぶどう膜炎	31	1

疾患名	患者数	(%)
サイトメガロウイルス網膜炎	24	0.8
結核性ぶどう膜炎	20	0.7
炎症性腸疾患によるぶどう膜炎	18	0.6
若年性ぶどう膜炎（若年性関節リウマチを除く）	17	0.5
Fuchs虹彩異色性虹彩毛様体炎	15	0.5
若年性関節リウマチによるぶどう膜炎	15	0.5
その他	341	11.1
診断不能例	1191	38.9
合計	3060	100

図1. 炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布

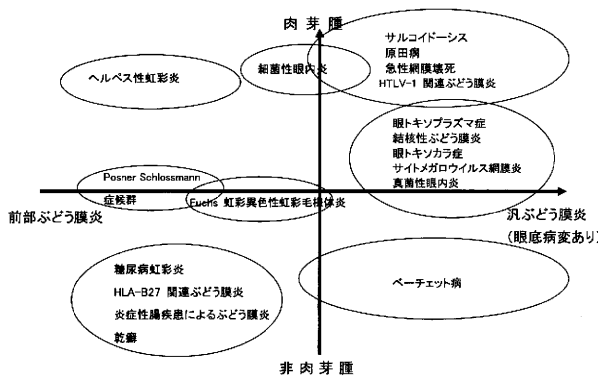
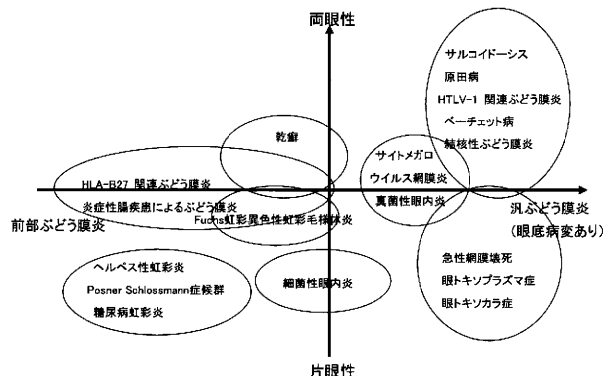


図2. 炎症の部位、両眼性・片眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立 -治療- に関する研究

研究分担者 大野 重昭 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座
南場 研一 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

研究要旨

これまで、ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインとして確立されたものはなく、各診療施設において経験に基づいた診療を行っているのが現状であった。今回、我々は東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科、北海道大学眼科との共同研究として眼病変診療ガイドラインを確立することを目指した。

北海道大学眼科の担当する治療について、従来のコルヒチン、シクロスポリンの有効性、安全性などについてまとめるとともに、新たな治療薬であるインフリキシマブの有効性、安全性について検討した。特に、実際の使用法について、具体的な導入前のスクリーニング検査、内科医との連携、投与時反応への対応などを記述した。

平成22年12月に完成版を発表した。

A. 研究目的

これまで、ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインとして確立されたものはなく、各診療施設において経験に基づいた診療を行っているのが現状であった。今回、我々は東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科、北海道大学眼科との共同研究として眼病変診療ガイドラインを確立することを目指した。

B. 研究方法

ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドライン作成委員会（東京大学眼科、東京医科大学眼科、横浜市立大学眼科、北海道大学眼科）を立ち上げた。各々の大学の担当を決め、年に3回の作成委員会において必要な事項について検討を重ねた。

C. 研究結果

ベーチェット病の治療は発作抑制治療（寛解期治療）、消炎治療（発作期治療）に分けられる。

発作抑制治療として、通常、コルヒチンから導入し、効果不十分と判断されればシクロスポリンまたはインフリキシマブ導入を検討する。しかし、シクロスポリンは全例で眼発

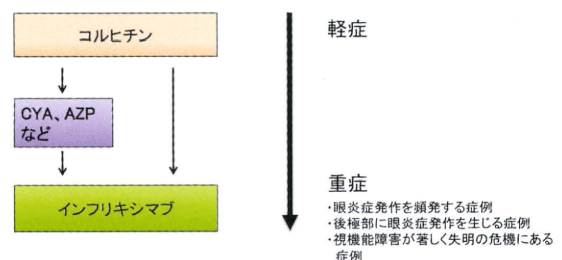


図1. 眼発作発作抑制治療

作を抑制できるとは限らない上、腎機能障害、中枢神経症状、肝機能障害などの副作用の発

現頻度が高い薬剤である。したがって視機能障害が懸念される重症例ではインフリキシマブの早期導入を検討する(図1)。重症例とは、1) 網膜ぶどう膜炎型の眼炎症発作を頻発する症例、2) 後極部に眼炎症発作を生じる症例、3) これまでの眼炎症発作により視機能障害が進み失明の危機にある症例である。

消炎治療として、前眼部の炎症に対してはステロイド薬の点眼、結膜下注射を、後眼部の炎症に対してはステロイド薬の後部テノン嚢下注射、点滴、内服といった治療を短期的に行うのが有効である。

D. E. 考察と結論

平成22年12月には完成版ガイドラインを公表した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R/IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42: 703-706, 2010
2. Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K, Todo S, Ishida S, Onoé K. Nuclear factor- κ B inhibitor, dehydroxy methyl epoxyquinomicin, ameliorates experimental autoimmune

uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 2077-2084, 2010

3. Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Namba K, Morimoto J, Ebihara A, Kitamei H, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Uede T, Onoé K, Iwabuchi K. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res* 90: 41-48, 2010
4. Kitaichi N, Kitamura M, Namba K, Ishida S, Ohno S. Elevation of surfactant protein D, a pulmonary disease biomarker, in the sera of uveitis patients with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 54: 81-84, 2010
5. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 69: 747-754, 2010
6. 北市伸義、海老原晶子、Stanford MR、岩田大樹、Chams H、大野重昭：東アジア/南アジア地域では若年発症 Behcet 病ぶどう膜炎がきわめて少ない。日本眼科学会雑誌 114、394、2010
7. 南場研一、北市伸義、大野重昭：Behcet 病. 連載<公開講座>炎症性眼疾患の診療 26、臨眼 64、630-636、2010

2. 学会発表

1. Dong Z, Kitaichi N, Namba K, Ishida S, Ohno S. Ocular complications and visual prognosis of endogenous uveitis in Japan. 25th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress-A Joint Meeting of APAO/AAO: Beijing, China;

- 2010/9/16-20
2. Ohno S. Symposium :Challenges in Diagnosis and Treatment of Behcet's and Other Vasculitis Entities: Topic: Clinical features of ocular vasculitis entities. 25th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress-A Joint Meeting of APAO/AAO: Beijing, China; 2010/9/16-20
 3. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H, Ohno S. Genome-wide association studies define two susceptibility loci for Bechet's disease. 14th ICBBD (International Conference on Behçet's Disease): London, United Kingdom; 2010/7/8-10
 4. Iwata D, Ebihara A, Kitaichi N, Namba K, Ohno S, Iwabuchi K, Onoé K, Ishida S. Effect of sufatide, a ligand for a subset of NKT cells, in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. WOC (World Ophthalmology Congress): Berlin, Germany; 2010/6/5-9
 5. Kitaichi N, Kitamura M, Ishida S, Ohno S. Elevation of surfactant protein D, a pulmonary disease biomarker, in the sera of uveitis patients with sarcoidosis. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA; 2010/5/5-6
 6. Lennikov A, Kitaichi N, Kase S, Ishida S, Ohno S. Amelioration of UVB-induced photokeratitis in mice by heat shock protein 70 upregulation. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA; 2010/5/2-6
 7. Ohno S. Invited Lecture Global epidemiology of Behcet's disease. Malattie Rare in Reumatologia: Focus Sulla Malattia di Behcet Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata: Auditorium, Ospedale San Carlo, Potenza, Repubblica Italiana; 2010/11/13
 8. Ohno S. Recent clinical pictures of Behcet's disease in Japan. Japan-Korea International Symposium in Ophthalmology: Sapporo, Japan; 2010/11/9
 9. Ohno S. Clinical features of ocular vasculitis entities. Symposium; Challenges in diagnosis and treatment of Behcets and other vasculitis entities. The 25th APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology): Beijing, China; 2010/9/16
 10. Ohno S, Namba K. Corticosteroid therapy of uveitis and intraocular inflammation. Uveitis Seminar at Eye and ENT Hospital, Fudan University School of Medicine: Shanghai, China; 2010/9/15
 11. Ohno S, Kitaichi N. Diagnosis of uveitis frequently seen in Asia. Uveitis Seminar at Eye and ENT Hospital, Fudan University School of Medicine: Shanghai, China; 2010/9/14
 12. Ohno S. Recent Advances in the Management of Bechet's Disease. 12th National Congress and 35th Annual Scientific Meeting of Indonesian Ophthalmologist Association: Semarang, Indonesia; 2010/7/23-26
 13. Ohno S, Stanford M. Debate-Geographical differences in BD. 14th ICBBD (International

- Conference on Behçet's Disease): London, United Kingdom; 2010/7/8-10
14. Ohno S: Behcet's disease. Asia Pacific Intraocular Inflammation Study Group Symposium; Uveitis Which One Should Not Miss. WOC (World Ophthalmology Congress): Berlin, Germany; 2010/6/8
 15. 岩田大樹、南場研一、水内一臣、北市伸義、大野重昭、石田 晋. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療中の抗核抗体価上昇と効果減弱例の検討. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
 16. 水内一臣、南場研一、岩田大樹、齋藤航、北市伸義、大野重昭、石田 晋. ぶどう膜炎にみられた脈絡膜新生血管の臨床像. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
 17. 水木信久、目黒 明、太田正穂、大野重昭、Yeong Wook Song、杉田 直、望月 學、猪子英俊. 全ゲノム網羅的相関解析によるベーチェット病感受性遺伝子の検索. 第64回 臨床眼科学会、神戸、2010/11/11-14
 18. 石田 晋、永井香奈子、大野重昭. Astaxanthin is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization. 第6回 アスタキサンチン研究会、東京、2010/9/3
 19. 岩田大樹、南場研一、北市伸義、大野重昭、石田 晋. インフリキシマブとシクロスポリン治療のベーチェット病眼発作回数の比較. 第44回 眼炎症学会、東京、2010/7/9-11
 20. 北市伸義、董 震宇、南場研一、石田 晋、大野重昭. 3大ぶどう膜炎の眼合併症と予後の検討. 第44回 眼炎症学会、東京、2010/7/9-11
 21. 北市伸義、大神一浩、石田 晋、大野重昭. 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する抗VEGF抗体硝子体内投与の有効性. 第114回 日本眼科学会、名古屋、2010/4/15-18
 22. 大野重昭. 特別講演 血管炎を呈する眼病変. 第3回セミナー西関東血管炎フォーラム、東京、2010/10/28
 23. 大野重昭. 特別講演 炎症性眼疾患研究の過去と未来. 第9回札幌医科大学眼科講演会、札幌、2010/10/9
 24. 大野重昭. 特別講演 機能性食品による疾患の予防と緩和. 第1回北海道フードインフォマティクス研究会セミナー、札幌、2010/9/7
 25. 大野重昭. 前回の振り返りと本邦におけるベーチェット病治療の現状と課題. 第2回ベーチェット病眼疾患ミーティング、名古屋、2010/4/15
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経ベーチェット病の診断基準作成に関する研究

研究分担者 廣畑 俊成 北里大学医学部膠原病感染内科
菊地 弘敏 帝京大学医学部内科
桑名 正隆 慶応義塾大学医学部内科
沢田 哲治 東京医科大学リウマチ膠原病内科
永淵 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科
岳野 光洋 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科
石ヶ坪良明 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科

研究要旨

神経ベーチェット病の診断基準を作成するために神経症状をきたしたベーチェット病患者について後向きコホート調査を行った。1988年から2008年までに診療した神経症状を示したベーチェット病患者について国内の専門施設に臨床調査票の記入を依頼した。合計144件の解析可能な調査票が集積された。144件のうち、急性型神経ベーチェット（Acute NB）が76件、慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）が35件、神経ベーチェットでないもの（非NB）が33件であった。CPNB では髄液の細胞数が正常の例が30%前後見られた。一方、CPNBと回復期のAcute NBの比較において、髄液IL-6を16.55pg/mlをカットオフとした場合、感度86.7%、特異度94.7%でCPNBを診断できた。CPNBにおいては、MRIで脳幹の萎縮を認める割合が特異的に上昇していた（71.4%）。以上の結果に基づきCPNBの診断基準を策定した。

A. 研究目的

ベーチェット病の特殊病型である腸管ベーチェット、血管ベーチェット、神経ベーチェットは時に患者の生命予後を左右する重篤な病態でありながら、その診断と治療方法は未だ確立していない。特殊病型の診療のガイドラインを作成することはベーチェット病の予後の改善に大きく貢献するものである。然るに、神経ベーチェットを含む特殊病型について、過去の文献にはエビデンスレベルの高いものは見当たらない。そこで、1988年から2008年までに神経症状をきたしたベーチェット病患者についての多施設後向きコホート調査を行った。2009年度の研究においては、急性

型神経ベーチェット（Acute NB）の診断基準案を作成した。本年度は慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）の診断基準案の作成を試みた。

B. 研究方法

1988年以降2008年までに、研究班に属する施設（横浜市立大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、慶応義塾大学医学部附属病院、北里大学病院）とその関連施設において入院または外来治療を行ったベーチェット病患者で神経症状を呈したものについて、調査票を作成し、患者の個人情報

を削除した入院サマリーのコピーを添付して送ってもらう。集まった調査票を基にして、神経パーचेット病に特異的なパラメーターを抽出し、診断基準の作成を行う。それぞれの症例についての問題点については、代表者間の協議にて合意に至った。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報漏洩することなく、プライバシーが保護されるように細心の注意を払う。2008年7月に改定された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究内容については原則として各施設の倫理委員会の承認を受けることとする。

C. 研究結果

6施設より解析可能な症例が144症例集積され、CPNBが35件であった。CPNBは、特に男性に多く、喫煙とHLA-B51が炎症の遷延化に関与する可能性が強く示唆された。

CPNBでは、精神症状・認知症様症状、失調、構語障害を示す頻度が優位に高かった。CPNBでは髄液細胞数の上昇はAcute NBほど著明ではなく、約30%の患者では正常範囲であった。CPNBと回復期のAcute NBの比較において、髄液IL-6を16.55pg/mlをカットオフとした場合、感度86.7%、特異度94.7%でCPNBを診断できた。(図1)。Acute NBによく見られるとされるMRIでのフレア高信号域は60.5%にみられたが、CPNB(54.2%)、非NB(42.4%)でもかなり認められた。一方、CPNB(71.4%)においては、MRIで脳幹の萎縮を認める割合がAcute NB(7.5%)および非NB(9.0%)に比べて特異的に上昇していた(表1)。以上の結果に基づいて、Acute NBとCPNBの診断基準(案)を作成した(表2)。

D. 考察

パーचेット病全体の男女比はほぼ1:1であるが、神経パーचेットはAcute NB・CPNBとも男性に多く、特にCPNBでは約80%が男性であった。また、喫煙とHLA-B51がCPNBに圧倒的に多く、この両者がリスクファクターとなることが裏付けられた。

今期の注目すべき成果として、Acute NBの診断には髄液細胞数が有用であることが示されたが、髄液細胞数はCPNBの約30%で正常であり、診断には役立たず、髄液IL-6が有用であることが明らかとなった。特に、CPNBでは炎症が持続的に存続している事を示すために、髄液IL-6の上昇が少なくとも2週間以上存続している事を示す事が必要である。

CPNBではMRI上脳幹の萎縮が特異的に認められる事から、こうした萎縮は病変の持続を反映している所見であると考えられ、この場合髄液IL-6の上昇が一度認められればCPNBと診断可能であると考えられる。ただ、脳幹の萎縮については、その存在は各施設の放射線診断医の判定に基づいている。今後はこの萎縮の判定にあたりより客観的な指標を定めてゆく必要があると考えられる。

E. 結論

髄液IL-6、MRI所見を組み合わせる事により、CPNBの診断基準を確立できた。今後は前向き試験によりこの診断基準の妥当性を検証してゆく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui T, Ishida T, Tono T, Yoshida T,

- Sato S-I, Hirohata S: An attack of acute neuro-Behçet's disease during the course of chronic progressive neuro-Behçet's disease: report of two cases. *Mod Rheumatol* 20 : 612-626, 2010
2. 廣畑俊成: ベーチェット病に対する抗TNF- α 抗体療法. *治療学* 44 : 206-209, 2010.
 3. 廣畑俊成: ベーチェット病の分子標的と制御. *最新医学* 65 : 1007-1012, 2010.
 4. 廣畑俊成: サイトカインと疾患—あらたな病態モデルから治療へ: 抗TNF- α 抗体とBehçet病 *医学のあゆみ*234 : 593-597, 2010.
 5. 廣畑俊成: Editorial 膠原病に伴う神経・筋障害. *日内会誌*, 99 : 1751-1753, 2010.
 6. 菊地弘敏、廣畑俊成: 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療. 9. *神経Behçet病*.*日内会誌*, 99 : 1809-1814, 2010.
 7. 廣畑俊成: 膠原病 各論-診断と治療の実際 Behçet病. *診断と治療* 98 : 1641-1646, 2010
 8. 廣畑俊成: 関節炎の鑑別: 診断と治療の進歩 6. Behçet病.*日内会誌*, 99 : 2427-31, 2010.
- ## 2. 学会発表
1. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Arinuma Y, Hirohata S: Infliximab therapy for chronic progressive neuro-Behçet's disease: A four-year follow-up study. 14th International Conference on Behçet's disease. London, 2010.
 2. Asako K, Takayama M, Kikuchi H, Hirohata S: Association of HLA-A26 with Behçet's disease. 14th International Conference on Behçet's disease. London, 2010.
 3. Takayama M, Asako K, Kikuchi H, Hirohata S: Quantitative analysis of brainstem areas on magnetic resonance imaging in neuro-Behçet's disease. 14th International Conference on Behçet's disease. London, 2010.
 4. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective survey. 14th International Conference on Behçet's disease. London, 2010.
 5. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Kono H, Hirohata S, Ono Y: Clinical features of Behçet's disease with vascular involvement. 74th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Atlanta, *Arthritis Rheum* 60(Suppl.10): No.1285, 2010.
 6. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Efficacy of cerebrospinal fluid testing and magnetic resonance imaging for diagnosis of Neuro-Behçet's disease: a multicenter retrospective analysis. 74th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Atlanta, *Arthritis Rheum* 60(Suppl.10): No.1293, 2010.
 7. 廣畑俊成(Meet the Experts): ベーチェット病. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会、第19回国際リウマチシンポジウム(神戸)p327, 2010.4.23.
 8. 廣畑俊成(ランチョンセミナー): ベーチェット病に対する抗TNF α 抗体療法. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会、第19回国際リウマチシンポジウム

(神戸)p396, 2010.4.22

9. 東野俊洋, 東野紀子, 手嶋智子, 田中淳一, 和田達彦, 松井俊通, 永井立夫, 田中住明, 石川 章, 廣畑俊成(ワークショップ): ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの効果. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会、第19回国際リウマチシンポジウム(神戸)p468.2010.4.22
10. 廣畑俊成: シンポジウム2: 見えてきた新治療による介入 1. 神経ベーチェット病に対する診断・治療の進歩. 第15回日本神経精神医学会(東京), 2010.12.4

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

CSF IL6 for
CP NBD vs Remission phase of Acute NBD

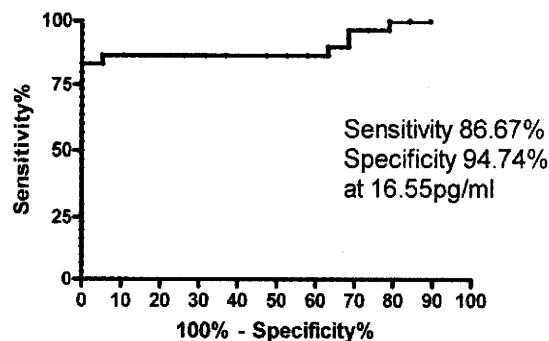


図1. 髄液IL-6によるROC解析

MR I 所見

	Acute NBD	CP NBD	Non-NBD	p value
n	72*	35	33	
T2強調画像またはフレア画像での高信号域	46 (60.5%)	19 (54.2%)	14 (42.4%)	0.1149
脳幹の萎縮	5 (7.5%)	25 (71.4%)	3 (9.0%)	<0.0001

*Acute NBD76例中4例でMRI未施行

表1. ベーチェット病患者のMRI所見

慢性進行型神経ベーチェット病の診断基準

- 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型基準を満たす
- 認知症様症状・精神症状, 体幹失調, 構語障害が潜在性に出現し進行する
- 次のa,bのいずれかが認められる:
 - 髄液IL-6の17.0 pg/ml以上の増加が2週間以上の間隔で2回認められる
 - 髄液IL-6の17.0 pg/ml以上の増加がありMRIで脳幹の萎縮が認められる

1-3のすべてを満たすものを慢性進行型神経ベーチェット病と診断する

参考所見: HLA-B51陽性, 喫煙歴

表2. 神経ベーチェット病の診断基準 (案)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

血管ベーチェット病のガイドライン作成に関する研究

帝京大学医学部外科学 新見 正則

研究要旨

脈管学雑誌に掲載した（J Jpn Coll Angiol, 2009, 49 : 391-398）血管ベーチェット病診療ガイドライン案を日本脈管学会と日本血管外科学会の評議員全員に送付し、意見の他、失敗・成功症例、診断基準を満たさないが明らかに血管ベーチェットと思われる症例を求めた。その結果、明らかな反対意見はなかった。

動物実験としては マウスの心臓移植モデルとブドウ膜炎モデルを用いて、免疫制御細胞の誘導と解析を行っている。ベーチェット病のブドウ膜炎と類似するマウスブドウ膜炎モデルでは発症抑制効果を示す漢方薬や抗原の気管内投与の有効性が確認されている。

A. 研究目的

ベーチェット病の特殊系のひとつである血管ベーチェット病のガイドライン作成に関する研究を行った。

B. 研究方法

研究分担者である新見正則の経験と文献的考察、学会の抄録の確認、同じく血管ベーチェット病の臨床経験が豊富な医師との討論会などを通じて、血管ベーチェット病に関するガイドラインの素案をまとめ上げた。日本血管外科学会、日本脈管学会、日本静脈学会で血管ベーチェット病のガイドライン素案を発表し意見を募った。そして、2010年9月には日本脈管学会と日本血管外科学会の評議員全員に「血管ベーチェット病のガイドライン素案」を郵送し意見を求めた。患者はすべて匿名化されており、後ろ向きの研究である。

C. 研究結果

脈管学に「血管ベーチェット病のガイドラ

インの素案」は投稿して論文とした（J Jpn Coll Angiol, 2009, 49 : 391-398）。明らかな反対意見はなく、現状ではこの素案でガイドラインの代用が可能と思われた。以下が主だった意見である。

- ① 血管ベーチェット病には出来る限り手術を控えることで共通認識を得たが、手術を行わざるを得ない状態をどうするかで意見が分かれた。
- ② 血管ベーチェット病には肺動脈瘤の合併を経験するが、深部静脈血栓症にはワルファリンの投与が必要であろうとの意見が多かった。
- ③ 血管ベーチェット病は男性に多く、眼病変が少ないことは異論がなかった。
- ④ 血管外科的には明らかに血管ベーチェット病が疑われるが、診断基準では不全型とも診断されないケースが少なからずあると思われた。そのような場合は、過去の陰部潰瘍、口腔内潰瘍、皮膚病変や関節病変を詳細に尋ねることで、不全型の診断基準を

満たすことがあると思われた。

- ⑤ 血管外科医がベーチェット病の診断を行うことは希であるが、明らかに血管ベーチェット病と考えられ、他科の医師がベーチェット病の診断基準を満たさないと判断しても、詳細に過去の病歴を含めて問診し確定診断の可能性を探ることも必要である。
- ⑥ 動脈と静脈のベーチェット病の合併は少ないと思われた。
- ⑦ 現在、明らかな血管ベーチェット病の進行を、とくに術後の吻合部動脈瘤の発生を抑える方法がないので、抗TNF抗体の効果を確かめる必要があると思われた。

D. 考察

血管ベーチェット病は静脈を侵すものと、動脈を侵すものに分類できるが、その正確な頻度は不明であり、今後の修正された臨床調査個人票により解析可能である。また、静脈と動脈を同時に侵すものは10%前後と思われ、根本的に静脈のベーチェット病と動脈のベーチェット病は発生機序が異なることも考えられる。同じように眼病変の合併も血管ベーチェット病では10%前後前後であり、典型的なベーチェット病（完全型）とは異なる発生機序が関与していると推測される。

E. 結論

血管ベーチェット病は他のベーチェット病と異なることが多く、今後のますますの解析が必要とされる。また、致命的要因となるのは動脈病変手術後の吻合部動脈瘤であり、これに対して安全に対処することが生命予後を左右する。他のベーチェット病領域で有効性が示されている薬剤については血管ベーチェット病での有効性の確認が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

動物実験

マウスの心臓移植モデルとブドウ膜炎モデルを用いて免疫制御細胞の誘導と解析を行っている。研究費のほとんどはこちらに使用されている。免疫制御細胞の誘導に柴苓湯が有効であることがしめされ、かつブドウ膜炎モデルでもその有用性は確認できた。また、抗原を気管内投与することで免疫制御細胞が誘導できるが、ブドウ膜炎モデルでも気管内にペプチドを投与することでブドウ膜炎の発症が抑制されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang Q, Jin X, Uchiyama U, Yakubo S, Niimi M. The Impact of Sairei-to and its Individual Constituents on Cardiac Allograft Survival J Heart Lung Transplant 2010,29(7): 818-20
2. Iwami D, Zhang Q, Aramaki O, Matsuno K, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Depletion of Alveolar Macrophages Abrogates Prolongation of Cardiac Allograft Survival Induced by Intratracheal Delivery of Alloantigen. Transplantation. 2011 in Press
3. Iwami D, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Immunomodulatory effects of eicosapentaenoic acid through induction of regulatory T cells. Int Immunopharmacol. 2011 in Press

2. 学会発表

1. 新見正則 血管ベーチェット病ガイドライン作成の諸問題 第51回日本脈管学会