

開した症例は再発していることから、シクロスポリンはANBのリスクファクターであることを銘記すべきである。シクロスポリン誘発のANBがそうでないANBよりも再発率が少ない理由については、発作予防の治療の内容も含めて今後検討してゆく必要があると考えられる。

#### E. 結論

BD患者においてシクロスポリンによって誘発された急性の神経症状もANBと見なすべきであると考えられた。すなわち、シクロスポリンはANB発症の重大なリスク因子としてとらえるべきであることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Clinical characteristics of Neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *ModRheumatol* 2011.
2. 廣畑俊成: 神経疾患治療ノート 炎症性疾患に伴う神経障害 ベーチェット病。 *CLINICAL NEUROSCIENCE*, 29: 234-235, 2011.
3. 田中住明、星健太、廣畑俊成: Behcet (ベーチェット) 病. *Medicina*, 48: 214-217, 2011
4. 廣畑俊成: 膠原病・リウマチ性疾患の最新情報(II) ベーチェット病 ドクターサロン 55: 298-301, 2011.
5. 廣畑俊成: 目で見えるシリーズ ベーチェット病 (Behcet's disease: BD) *Frontiers in*

*Rheumatology & Clinical Immunology* 5: 80-83, 2011.

6. 廣畑俊成: Behcet病の病態と炎症性サイトカイン. *炎症と免疫* 19: 58-62, 2011.
  7. 廣畑俊成: ベーチェット症候群 「症候群ハンドブック」、井村裕夫 総編集、福井次矢、辻省次 編集、中山書店、東京、p.631, 2011.
- ##### 2. 学会発表
1. Takayama M, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Hirohata S: Utility of quantitative determination of brainstem atrophy in the diagnosis of chronic progressive type neuro-Behcet's disease. *EULAR 2011, London, SAT0078*, 2011.
  2. 高山真希、浅子来美、菊地弘敏、河野肇、廣畑俊成: ワークショップ: 慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部定量解析の有用性. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第20回国際リウマチシンポジウム (神戸) p408.2011.
  3. 廣畑俊成、菊地弘敏: シンポジウム: Behcet病. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第20回国際リウマチシンポジウム (神戸) p.138.2011.
  4. 広畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、永渕裕子、桑名正隆、岳野光洋、石ヶ坪良明: 多施設後ろ向きコホート調査に基づく急性型神経および慢性進行型神経ベーチェット病の診断基準の作成. 第52回日本神経学会総会 (名古屋) . P.116, 2011.
  5. 高山真希、浅子来美、菊地弘敏、河野肇、廣畑俊成: 慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部定量解析の有用性. 第50回日本神経学会総会 (名古屋) . P.143, 2009.

#### 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

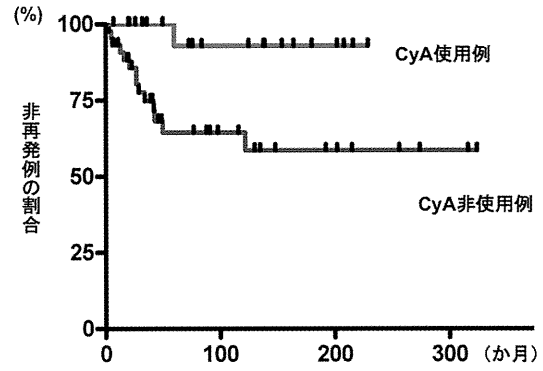


図2 ANBのシクロスポリン使用例と非使用例の再発率

表1 急性型神経ペーチェット病のシクロスポリン使用例と非使用例の比較

	CyA使用例	CyA非使用例	p value
n	26	50	
BD発症からNBD発症までの間隔 (years)	5.5±4.7 (mean±SD)	4.7±5.6	0.5197*
性別 (男:女)	19:7	30:20	0.3802
HLA-B51	8/15 (53.3%)	15/29 (51.7%)	1.000
喫煙	16/19 (84.2%)	31/49 (63.3%)	0.1661
Headache	11 (42.3%)	30 (60.0%)	0.2204
Fever	15 (57.7%)	28 (56.0%)	1.000
MRI (FLAIR or T2)における高信号域	18/26 (69.2%)	28/46 (60.9%)	0.6498
中等量以上のsteroid	16/21 (76.1%)	38/45(84.4%)	0.6404
Steroidパルス	9/21 (42.9%)	10/45 (22.2%)	0.1520

+Student's t test, その他はカイ2乗検定

表1. ANBのシクロスポリン使用例と非使用例の比較

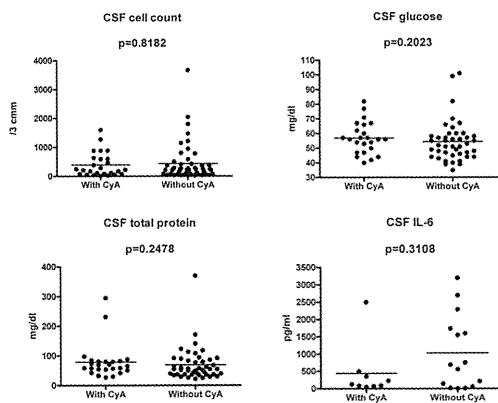


図1 ANBのシクロスポリン使用例と非使用例の髄液所見

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

ベーチェット病の新規受給者の1年後、5年後の予後  
- 臨床調査個人票データを用いて

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大医学部衛生学 准教授  
共同研究者 稲葉 裕 実践女子大学生生活科学部教授  
石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学教授  
岳野光洋 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学准教授

研究要旨

当研究班ではベーチェット病の臨床調査個人票データを用いた分析をH17年度より報告してきた。今年度は2004年新規申請時の病型と重症度(Stage I～V)が、2005年、及び2009年の更新時にどのように変化しているか確認した。本データは毎年ほぼ100%入力している県と年によってバラツキのある県があり、「2004年と2005年」、「2004年と2009年」が良好に入力されている都道府県のデータを抽出し、各々データセットを作成して分析に用いた。不明を除く2004年新規380例の1年後の病型は、不変が255例(67.1%)だった。受給非継続は93例(24.5%)であった。少数ではあるが病型が変化した例も認められた。不明を除く2004年新規363例の5年後の病型は不変が140例(37.5%)、受給非継続は168例(45.0%)、病型が変化した例も認められた。重症度については、不明を除く2004年新規376例のうち、1年後のStage不変は210例(55.9%)、悪化25例(6.6%)、軽快45例(12.9%)、不明6例(1.6%)であった。受給非継続は90例(23.9%)であった。不明を除く2004年新規データ363例のうち、5年後のStage不変は102例(28.1%)、悪化21例(5.8%)、軽快45例(12.4%)、不明32例(8.8%)であった。受給非継続は163例(44.9%)であった。受給継続率はStage別に異なっており、継続率が高いのは1年後5年後共にStageⅢであった。この結果からStage I や0は軽快者へ変更、Stage Vは死亡が予想された。本データベースの課題は軽快者と死亡を把握できるシステムにすることが再確認された。次年度は新規受給者の1年後、5年後の悪化の要因を分析する予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病の臨床疫学像は厚労省研究班で過去5回全国調査が行われ、報告されているが、H15(2001)年より医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データが都道府県で毎年入力され、厚労省に集積されるシステムが整備された。ベーチェット病については約10,000例のデータが毎年入力され、研究

班で分析されるようになった。ベーチェット病全体の臨床疫学像はもとより、特殊型のように症例数の少ない病型については、大変貴重な情報となる。これまで当研究班では特殊型ベーチェットの有病割合、Stage分布(H17年度報告<sup>1)</sup>)、ベーチェット病の予後の検討：重症度の変化(H18年度報告<sup>2)</sup>)、ベーチェット病の主症状出現パターンと特殊型ベーチェッ

トの分布(H20年度報告)<sup>3)</sup>、特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像(H21年度報告)<sup>4)</sup>、発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像(H22年度報告)<sup>5)</sup>と、分析を進めてきた。

臨床調査個人票データは都道府県によって入力率が異なっており、100%入力されていない現状にある。全体の入力率はH16(2004)年以降低下傾向にあったが、2009年に上昇に転じた。そこで、2004年新規申請者の1年後(2005年更新者)と5年後(2009年更新者)の予後を確認することを目的に分析を行った。

## B. 研究方法

臨床調査個人票データは厚労省に利用申請を行い、平成13(2001)年～21(2009)年の全国データを入手した。まず、9年間の入力数と受給者数より、入力率を確認した。入力率は毎年ほぼ100%入力している県と年によってバラツキのある県があった。そこで分析に用いるデータ数を最大にするため、「2004年と2005年」、「2004年と2009年」が良好に入力されている都道府県のデータを抽出し、分析に用いることとした。2004年の新規申請データのうち、初回認定年が2004年より前の症例を除き、2004年新規と2005年更新データ、同様に2004年新規と2009年更新データを各々リンクージュし、2つのデータセットを作成した。そして2004年新規申請時の病型(完全型、不全型、特殊型等)と重症度(Stage I～V)が、2005年、及び2009年の更新時にどのように変化しているか確認した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

## C. 研究結果とD. 考察

表1に平成13(2001)年～21(2009)年までの9年間の入力数と受給者数、入力率を示す。平成16(2004)年の新規データは660例あり、そこから初回認定年が2004年より前の症例を除き、2004年と2005年の両年共に良好に入力されていた都道府県データを抽出すると390例となった。そのうち1年後の2005年に更新していたのは295例(75.6%)であった。同様に2004年と2009年の両年共に良好に入力されていた都道府県データは379例、そのうち5年後の2009年に更新していたのは208例(54.9%)であった(図1)。

表2に2004年新規申請者の1年後の病型の変化を示す。2004年新規390例のうち、完全型は51例、不全型は252例、特殊型は71例、不全型で特殊型を有していたのは6例、病型不明が10例であった。病型不明を除く380例の1年後(2005年)の病型を確認したところ、病型に変化がなかったのは255例(67.1%)、完全型から不全型や特殊型、不全型から完全型や特殊型、特殊型から完全型や不全型に移行したり、完全型や不全型に特殊型が加わった例などが少数ではあるが認められた。受給継続していなかったのは93例(24.5%)であった。

表3に2004年度新規申請者の5年後の病型変化を示す。2004年新規379例の病型は完全型65例、不全型248例、特殊型57例、不全型で特殊型を有していたのが3例、病型不明が6例であった。病型不明を除く363例のうち、5年後の2009年に病型の変化がなかったのは140例(37.5%)、完全型から不全型や特殊型、不全型から完全型や特殊型、特殊型から完全型や不全型に移行したり、不全型に特殊型、特殊型に不全型が加わった例などが認められた。受給継続していなかったのは168例(45.0%)であった。

表4に2004年度新規申請者の1年後の

Stage(重症度)の変化を示す。2004年新規390例のStageは0が9例、Iが163例、IIが68例、IIIが48例、IVが80例、Vが8例、Stage不明が14例であった。Stage不明を除く376例のうち、1年後(2005年)にStageの変化がなかったのは210例(55.9%)、悪化していたのは25例(6.6%)、軽快していたのは45例(12.9%)、不明6例(1.6%)であった。受給継続していなかったのは90例(23.9%)であった。Stage別に受給継続率は異なっており、最も継続率が高かったのはStage IIIの83.3%、次に高かったのはStage IIの79.4%、それと比較するとStage IV以上とStage I以下の継続率(66.7～75.0%)は低かった。

表5に2004年度新規申請者の5年後のStage(重症度)の変化を示す。2004年新規379例のStageは0が8例、Iが153例、IIが67例、IIIが58例、IVが70例、Vが7例、Stage不明が16例であった。Stage不明を除く363例のうち、5年後(2009年)にStageの変化がなかったのは102例(28.1%)、悪化していたのは21例(5.8%)、軽快していたのは45例(12.4%)、不明32例(8.8%)であった。受給継続していなかったのは163例(44.9%)であった。最も継続率が高かったのは1年後と同様にStage IIIの70.7%、次に高かったのはStage IVの61.4%、Stage VやStage 0の継続率は低かった。この結果からStage Iや0には軽快者への変更、Stage Vは死亡による受給中止が予想される。これまでも本データベースの課題は治癒軽快と死亡を把握できるシステムにすることであると指摘されてきたが、再確認された。

今回本データベースを用いて初めてベーチェット病の新規受給申請者の1年後、5年後の予後を確認した。受給継続者の中で病型に変化がなかったのは1年後67.1%、5年後37.5%であった。重症度については悪化した人は1年後6.6%、5年後5.8%、軽快した人は1年後12.

9%、5年後12.4%、不変は1年後55.9%、5年後28.1%であることがわかった。

来年度は新規受給者の1年後、5年後の悪化の要因を分析する予定である。

## E. 結論

当研究班ではベーチェット病の臨床調査個人票データを用いた分析をH17年度より報告してきた。今年度は2004年新規申請時の病型と重症度(Stage I～V)が、2005年、及び2009年の更新時にどのように変化しているか確認した。本データは毎年ほぼ100%入力している県と年によってバラツキのある県があり、「2004年と2005年」、「2004年と2009年」が良好に入力されている都道府県のデータを抽出し、各々データセットを作成して分析に用いた。不明を除く2004年新規380例の1年後の病型は、不変が255例(67.1%)だった。受給非継続は93例(24.5%)であった。少数ではあるが病型が変化した例も認められた。不明を除く2004年新規363例の5年後の病型は不変が140例(37.5%)、受給非継続は168例(45.0%)、病型が変化した例も認められた。重症度については、不明を除く2004年新規376例のうち、1年後のStage不変は210例(55.9%)、悪化25例(6.6%)、軽快45例(12.9%)、不明6例(1.6%)であった。受給非継続は90例(23.9%)であった。不明を除く2004年新規データ363例のうち、5年後のStage不変は102例(28.1%)、悪化21例(5.8%)、軽快45例(12.4%)、不明32例(8.8%)であった。受給非継続は163例(44.9%)であった。受給継続率はStage別に異なっており、継続率が高いのは1年後5年後共にStage IIIであった。この結果からStage Iや0は軽快者へ変更、Stage Vは死亡が予想された。本データベースの課題は軽快者と死亡を把握できるシステムにすることであることが再確認された。次年度は新規受給者の1年

後、5年後の悪化の要因を分析する予定である。

#### 参考文献

1. ベーチェット病のH13-16年度臨床調査個人票電子化データの分析、稲葉 裕、黒沢美智子、金子史男、永井正規、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究17年度総括・分担研究報告書: p78-81.
2. ベーチェット病の予後の検討：重症度の変化、稲葉 裕、黒沢美智子、金子史男、永井正規、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究18年度総括・分担研究報告書: p97-100.
3. ベーチェット病の主症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布、黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、永井正規、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究20年度総括・分担研究報告書: p60-62.
4. 特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像、黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、永井正規、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究平成21年度総括・分担研究報告書: p60-65.
5. 発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像、黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、永井正規、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究平成21年度総括・分担研究報告書:p54-55.

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1. Kurosawa M, Inaba Y, Ishigatsubo Y, Takeno M, Nagai M, Yokoyama K: Epidemiological and clinical characteristics of behcet's disease in Japan, by years after disease onset, using a clinical database on patients receiving financial aid for treatment. IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, 8/7-11, 2011.
2. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、横山和仁:ベーチェット病の1年後の予後 - 臨床調査個人票を用いて.第82回日本衛生学会学術総会, 京都,2012/3/24~26.

#### 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 ベーチェット病の平成13～21年度  
臨床調査個人票入力状況

年	データ数(入力率)			受給者数
	新規	更新	計	
H13(2001)	134	446	580(3.3%)	17,578
H14(2002)	447	2,087	2,534(15.1%)	16,834
H15(2003)	370 (旧 53)	10,614 (旧 12)	11,049(66.4%)	16,632
H16(2004)	660	10,338	10,998(67.0%)	16,417
H17(2005)	846	9,645	10,491(63.1%)	16,627
H18(2006)	701	8,077	8,778(52.8%)	16,638
H19(2007)	582	7,265	7,847(46.4%)	16,926
H20(2008)	753	8,178	8,931(51.5%)	17,346
H21(2009)	916	10,499	11,415(64.5%)	17,693

表2 2004年新規申請者390例の1年後(2005年)  
の病型変化

			1年後(2005年)の病型分布						
			不明	完全型	不全型	特殊型	完全型+特殊型	不全型+特殊型	非継続
2004年 新規 390例	不明	10 ⇒	2	1	4	1	0	0	2
	完全型	51 ⇒	0	35	3	0	2	0	11
	不全型	252 ⇒	1	5	171	10	0	2	63
	特殊型	71 ⇒	0	1	2	48	2	0	18
	不全型+特殊型	6 ⇒	0	0	0	3	1	1	1

表3 2004年新規申請者390例の1年後(2005年)  
の病型変化

			5年後(2009年)の病型分布					
			不明	完全型	不全型	特殊型	不全型+特殊型	非継続
2004年 新規 390例	不明	6 ⇒	0	0	1	2	0	3
	完全型	65 ⇒	8	25	4	1	0	27
	不全型	248 ⇒	19	7	96	10	1	115
	特殊型	57 ⇒	6	1	3	19	2	26
	不全型+特殊型	3 ⇒	1	1	1	0	0	0

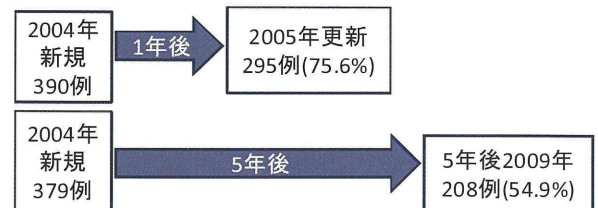
表4 2004年新規申請者390例の1年後(2005年)  
のStage変化

			1年後(2005年)のStage分布							
			0	I	II	III	IV	V	不明	非継続
2004年 新規 390例	0	9 ⇒	4	1	0	0	0	0	1	3
	I	163 ⇒	3	99	9	0	7	0	3	42
	II	68 ⇒	3	12	34	3	2	0	0	14
	III	48 ⇒	2	1	2	31	2	0	2	8
	IV	80 ⇒	6	10	1	1	40	1	0	21
	V	8 ⇒	0	1	0	0	3	2	0	2
	不明	14 ⇒	2	3	2	0	1	0	1	5

表5 2004年新規申請者379例の5年後(2009年)  
のStage変化

			5年後(2009年)のStage分布							
			0	I	II	III	IV	V	不明	非継続
2004年 新規 379例	0	8 ⇒	0	0	0	0	1	0	0	7
	I	153 ⇒	3	44	8	2	3	0	13	80
	II	67 ⇒	3	9	17	1	2	0	8	27
	III	58 ⇒	2	6	4	21	3	0	5	17
	IV	70 ⇒	6	5	1	4	20	1	6	27
	V	7 ⇒	0	0	0	0	2	0	0	5
	不明	16 ⇒	0	1	2	0	3	0	2	8

図1 2004年新規受給者の1年後、5年後の受給継続率



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

2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像

分担研究者 蕪城俊克、高本光子、河田美貴子、中原久恵、譚 佳梁  
東京大学大学院医学研究科眼科学教室  
沖永貴美子 東京女子医大東医療センター眼科  
藤野雄次郎 東京厚生年金病院眼科  
吉田 淳、川島秀俊 自治医科大学眼科学教室

研究要旨

[目的] 近年のベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を明らかにすること。

[方法] 東京大学医学部附属病院眼科に2000年代（2000～2009年）に初診し、4ヶ月以上経過観察できたベーチェット病ぶどう膜炎症例68例（男性50例、女性18例）を後ろ向きに調査し、1980年代（1980-1989年）初診患者133例、1990年代（1990～1999年）初診患者107例（男性79例、女性28例）と比較した。

[結果] 2000年代初診患者では、1990年代初診患者に比べて、虹彩毛様体炎型の増加（2%→12%）、神経ベーチェット、血管ベーチェット、腸管ベーチェットの合併例の増加、経口ステロイド使用例およびインフリキシマブ治療例の増加、シクロフォスファミド使用例の減少、白内障・緑内障手術施行例の増加がみられた。1年あたりの眼発作回数は変化がみられなかった。最終観察時における矯正視力が0.7以上保たれている眼数は若干増加していた(p=0.086)。

[結論] 2000年以降もベーチェット病ぶどう膜炎患者の減少傾向、ぶどう膜炎の軽症化傾向は継続していると考えられた。

A. 研究目的

近年、我が国におけるベーチェット病患者の新規発症例は減少しており<sup>1,3)</sup>、ぶどう膜炎も軽症化していること<sup>3,4)</sup>が報告されている。以前、我々は1980年代に東京大学医学部附属病院眼科（以下、東大眼科）に初診したベーチェット病ぶどう膜炎患者133人（男性107人、女性26人）と、1990年代に初診したベーチェット病ぶどう膜炎患者107人（男性79人、女性28人）の臨床像の比較を行った<sup>3)</sup>。その結果、1980年代患者に比べ1990年代患者では①初診患者数の減少、②片眼性症例の増加（4%→10%）、③1年あたりの眼発作回数の

減少（2.8回→2.2回）、④シクロスポリン、シクロフォスファミド使用例の減少、⑤初診時視力および最終診察時視力の改善がみられ、ベーチェット病ぶどう膜炎が軽症化していることを報告した。

この様なベーチェット病ぶどう膜炎の軽症化傾向は他の国では報告されていないが、その原因として環境・衛生学的な要因やシクロスポリン治療の普及、インフリキシマブ治療（2000年当時は治験中）が関与した可能性がある<sup>3)</sup>。

今回、さらに近年のベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を明らかにすることを目的



として、後ろ向き調査を行った。

## B. 研究方法

今回新たに調査を行ったのは、東大眼科に2000年代（2000～2009年）に初診し、4ヶ月以上経過観察できたベーチェット病ぶどう膜炎症例68例（男性50例、女性18例）である。

ベーチェット病の診断および病型分類は、厚生労働省特定疾患調査研究班によるベーチェット病診断基準<sup>5)</sup>によることとし、ぶどう膜炎の既往が無い症例は今回の検討から除外した。

検討方法は、診療録より、発症年齢、性別、両眼性または片眼性、病型（虹彩毛様体炎型 or 網膜ぶどう膜炎型）、眼発作頻度、ベーチェット病主症状の有無、特殊型ベーチェット病の有無、初診時および最終観察時における矯正視力、ベーチェット病に対する全身治療の内容、緑内障治療の有無、眼科手術歴についてretrospectiveに検討した。そして、過去に同様の方法で調査した1980年代（1980-1989年）初診患者133例（男性79例、女性28例）、1990年代（1990～1999年）初診患者107例（男性79例、女性28例）の臨床像<sup>3)</sup>と比較した。

経過観察期間が4ヶ月に満たない症例は除外し、経過観察期間が10年間以上の症例では120ヶ月で観察打ち切りとした。

## C. 研究結果

まず患者背景に関して1980年代(n=133)、90年代(n=107)、2000年代(n=68)初診患者の男女比は、それぞれ107:26、79:28、50:18であった（表1）。当院では男性が多い傾向が継続していたが、3群間で有意差はみられなかった。また発症時年はそれぞれ34.5±9.6歳、32.1±10.4歳、34.4±12.1歳で、有意差は認められなかった。次に眼症の病型、つまり虹彩毛様体炎型と網脈絡膜炎型の割合は、それぞ

れ5:128、2:105、8:60で、1990年代初診患者に比べ、2000年代初診患者では虹彩毛様体炎型の割合の増加を認めた。一方、1年あたりの眼発作回数はそれぞれ2.8±2.6回、2.2±2.3回、2.1±2.2回で、1980年代に比べ1990年代では大きく減少したが、1990年代と2000年代の比較では減少は認めなかった。

次に全身症状の頻度について検討を行った（表2）。まず、完全型と不全型の比率は、1980年代、1990年代、2000年代でそれぞれ63:67、39:64、30:37であった。近年、不全型の増加が指摘されているが、当院での1980年以降の患者に関しては、有意な変化はみられなかった。一方、2000年代初診の患者では神経ベーチェット、腸管ベーチェット、血管ベーチェットを有するいわゆる特殊型ベーチェット病患者が有意に増えていた。

次に薬物治療の内容に関して検討を行った（表3）。コルヒチンの利用率は1980年代、1990年代、2000年代いずれの患者においても70-80%の患者に使用されており、各年代間において大きな変化を認めなかった。免疫抑制剤のシクロスポリンは1980年代には57%の患者に投与されていたが、1990年代、2000年代にはそれぞれ41%、30%に使用されるに留まり、使用症例が徐々に減少していた。同様に、シクロフォスファミドも1980年代には33%に使用されていたが、1990年代では7%、2000年代では使用例無しとなっていた。一方、コルチコステロイド内服症例は1980年代、1990年代では30%、22%であったが、2000年代では44%に増加していた。ベーチェット病ぶどう膜炎へのステロイド全身投与は、我が国ではかつて禁忌と考えられていた<sup>6)</sup>。しかしその後、海外で難治性ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリンとステロイド内服の併用療法の有効性が報告され<sup>7)</sup>、我が国でも同様にシクロスポリンと低用量ステロイド剤

の併用が、眼発作抑制に一定の有効性があることが報告された<sup>8,9)</sup>。今回の検討でのステロイド内服症例の増加は、ステロイド内服が以前ほどベーチェット病ぶどう膜炎において禁忌とは考えられなくなっていることを反映しているものと思われる。一方、インフリキシマブはTNF- $\alpha$ に対するモノクローナル抗体製剤で、1999年から従来のコルヒチン、シクロスポリン療法では眼発作が収まらない難治性のベーチェット病ぶどう膜炎症例に対して臨床治験が行われ、2007年に認可され薬剤である。このため2000年代初診患者ではインフリキシマブの使用症例が増えており、11例(16%)に使用されていた。

次に眼科的合併症の頻度について検討を行った(表4)。まず薬物療法が行われた続発緑内障眼の割合は、1980年代(261眼)、1990年代(203眼)、2000年代(128眼)ではいずれも40%前後で、3群間で有意差はなかった。一方、緑内障手術が行われた眼数、白内障手術が行われた眼数の割合は、1990年代と2000年代の間で著明な増加がみられた。

最後に視力予後について検討を行った(図1、2)。矯正視力0.1未満を視力不良眼、0.7以上を視力良好眼と定義し、その割合を検討した。まず初診時の矯正視力については、1980年代と1990年代では著明な視力不良眼の減少、視力良好眼の増加を認めたが、1990年代と2000年代の比較では、明らかな変化は認めなかった(図1)。次に終診時の矯正視力については、1980年代、1990年代、2000年代視力不良例の割合は49%、21%、18%と徐々に減少しており、また視力良好例は22%、47%、57%と徐々に増加していた(図2)。1990年代と2000年代の比較でも、視力良好例は2000年代で1990年代よりもやや増加しており、視力予後の改善傾向が継続していることが示唆された。

#### D. 考案

今回、近年のベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を明らかにすることを目的として、2000年代に初診した患者の臨床像について後ろ向き調査を行い、過去に調査を行った1980年代、1990年代初診患者の臨床像と比較した。

その結果、2000年代初診患者と1990年代初診患者とを比較して有意な変動がみられたものとしては、①虹彩炎型の増加(2%→12%)、②特殊型(神経、腸管、血管)ベーチェット病症例の増加、③シクロフォスファミド使用例の減少、コルチコステロイド内服、インフリキシマブ使用例の増加、④白内障、緑内障手術の既往のある症例の増加、⑤最終観察時の視力良好眼の増加傾向、が挙げられた。

ベーチェット病患者の男女比は1:1に近いことが知られているが、ぶどう膜炎は男性の方が女性より有病率が高く、重症例が多い。そのため、以前より当院でのベーチェット病ぶどう膜炎患者は男性の割合が女性よりかなり高くなっており、この点は変動はみられなかった。

今回の検討で明らかとなった最近の症例での虹彩毛様体炎型の増加は、眼底病変を及ぼさない様なぶどう膜炎の軽症例の増加を反映しているものと推測する。それに対し、特殊型(神経、腸管、血管)ベーチェット病症例の増加の原因は不明であるが、近年大病院と診療所の分業体制(いわゆる病診連携)が推奨され、大学病院に全身的な重症例が集まる傾向が強まっていることを反映しているのではないかと推測する。一方、シクロスポリンとシクロフォスファミド使用例の減少は、その重篤な副作用(腎障害、骨髄抑制、出血性膀胱炎など)が問題となる症例が少なからずみられたことが関連しており、近年は代わりにステロイド内服やインフリキシマブが用いられるようになってきていると考える。白内障

障、緑内障手術の既往のある症例の増加は、近年ぶどう膜炎がコントロール出来る症例が増えたこと、以前ほど重篤な眼発作を起こす症例が少なくなったこと、手術手技の進歩により手術時間が短くなり、手術侵襲が減ったこと、などが手術しやすくなった要因であると考えられる。最終観察時の視力良好眼の増加傾向も、白内障手術施行例の増加やぶどう膜炎の軽症化などが相乗的に影響しているものと考えられる。

ベーチェット病ぶどう膜炎の眼発作抑制を目的とした治療は、我が国では通常第一選択薬としてコルヒチン(0.5~1.5mg)、第二選択薬としてシクロスポリン(ネオーラル、3~5mg/kg)が用いられることが多い。これら2剤を用いても眼発作が抑制できない症例に対しては、ステロイド内服(プレドニゾロンで約10mg/日程度)の併用療法が試みられ、一定の効果が報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし、2007年にインフリキシマブが保険適応となった以降は、そのような難治症例にはインフリキシマブ投与が行われるのが主流となっている。今後、インフリキシマブのより早期からの導入により、ベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後の改善が一層進むことが期待される<sup>10)</sup>。その一方で、インフリキシマブを長期間使用することによる副作用に注意していく必要がある。また、インフリキシマブ無効例や効果減弱例も報告されており<sup>11)</sup>、そのような症例への対応法など新たな課題も問題となってくるものと思われる。

#### E. 結論

我が国における2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎患者の臨床像を検討した。1990年代初診患者について言われていた、新規患者数の減少、および眼発作回数の減少などのぶどう膜炎の軽症化傾向は2000年以降

も持続していると考えられた。

#### 参考文献

- 1) 小竹聡：ベーチェット病の疫学. 臨床眼科57(8):1308-1310, 2003.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Ando K. Fujino Y. Hijikata K. Izawa Y. Masuda K. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 43(4):312-7, 1999.
- 5) 水島 裕：1987年度ベーチェット病診断基準、厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班昭和61年度業績集.16-7, 1987.
- 6) 小暮美津子、大野弓子、島川真知子ら：ベーチェット病の治療. 臨床眼科34:1017-1024, 1980.
- 7) Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 118:39-45,1994.
- 8) 波井洋文、川島秀俊、釜田恵子、他：自治医科大学眼科におけるBehcet病眼症治療の経験、あたらしい眼科14(11):1723-1727, 1997.
- 9) 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.

- 10) Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, et al. 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
- 11) Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. *Br J Ophthalmol.* 95(4):549-52, 2011.
- F. 健康危険情報  
特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1 Iwao K, Inatani M, Tanihara H; Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group. Success rates of trabeculotomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol.* 2011 Jun;151(6):1047-1056.
- 2 蕪城俊克、田邊樹郎: ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療. *日本医師会雑誌*140(9): 1908-1909, 2011.
- 3 蕪城俊克: ぶどう膜炎診療の新たな動向画像検査. *あたらしい眼科* 28(4):477-482, 2011.
2. 学会発表
1. Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Okinaga K, Amano S, Niimi M: Effects of a Japanese herbal medicine saireito on murine experimental autoimmune uveitis. 2011 Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO), 2011.5. Fort Lauderdale, Florida, USA
2. Okinaga K, Kaburaki T, Yoshida A, Takamoto M, Nakahara H, Kawashima H, Numaga J, Fujino Y, Araie M: Incidence of herpes virus-induced anterior uveitis complicated with intraocular pressure elevation. 2011 Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO), 2011.5. Fort Lauderdale, Florida, USA
3. Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, Tanabe T, Yoshida A, Okinaga K, Ando K, Numaga J, Fujino Y: Changing frequency of uveitis in Tokyo area. 2011 Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO), 2011.5. Fort Lauderdale, Florida, USA
4. 蕪城俊克、張 奇、高本光子、譚 佳梁、天野史郎、内山雅照、金 相元、新見正則: マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎における柴苓湯の効果. 第115回日本眼科学会総会 2011.5. 東京
5. 沖永貴美子、蕪城俊克、中原久恵、高本光子、吉田 淳、松田順子、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊: HLA-B27関連ぶどう膜炎の臨床的特徴. 第45回日本眼炎症学会 2011.7. 京都
6. 小前恵子、蕪城俊克、中原久恵、高本光子、沖永貴美子、吉田 淳、田邊樹郎、藤野雄次郎、川島秀俊: 我が国における多巣性脈絡膜炎症例の検討. 第45回日本眼炎症学会 2011.7. 京都
7. 松田順子、蕪城俊克、沼賀二郎: インフ

- リキシマブ投薬が有効であった強直性脊椎炎に伴うぶどう膜炎の1例、第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
8. 河田美貴子、蕪城俊克、高本光子、吉田淳、沖永貴美子、田邊樹郎、藤野雄次郎、川島秀俊：2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像。第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
9. 中原久恵、蕪城俊克、高本光子、吉田淳、沖永貴美子、沼賀二郎、安藤一彦、藤野雄次郎、天野史郎：糖尿病虹彩炎患者の臨床像の検討。第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
10. 大友一義、蕪城俊克、中原久恵、高本光子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎、天野史郎：東京大学眼科における強膜炎の臨床像。第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
11. 蕪城俊克：ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性評価と治療目標。第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
12. Kaburaki T, Takamoto M, Yoshida A, Nakahara H, Okinaga K, Tan J, Fujino Y, Numaga J, Kawashima H: Recent Behcet's Disease in Japan. International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2011.11. Goa, India
- 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. 患者背景と眼症状

	1980年代	1990年代	2000年代	1980vs 1990P値	1990vs 2000P値
症例数	133	107	68		
男女比	107:26	79:28	50:18	0.2868	0.9999
眼症発症年齢	34.5±9.6	32.1±10.4	34.4±12.1	0.0307 †	0.2136 †
眼症発症～初診の期間 (ヶ月)	57.0± 63.3	44.2±55.6	61.2±72.4	0.0034 †	0.2973 †
両眼：片眼	128:5	96:11	60:8	0.0441	0.7583
虹彩炎：網脈絡膜炎	5:128	2:105	8:60	0.387	0.006
年間発作回数 (回/年)	2.8±2.6	2.2±2.3	2.1±2.2	0.0001	0.759
観察期間 (ヶ月)	33.5±26.4	46.9±32.6	48.3±38.5	0.0004 †	0.5777 †

P値：Chi-square test、ただし†印はMann-Whitney's U-test

表2. 全身症状

	1980年代	1990年代	2000年代	1980vs 1990P値	1990vs 2000P値
症例数	133	107	68		
完全型：不全型：不明	63:67:3	39:64:4	30:37:1	0.137	0.4611
口内炎	122(92)	96(90)	65(96)	0.7556	0.2667
皮膚病変	103(77)	86(80)	58(85)	0.6944	0.5293
陰部潰瘍	71(53)	44(41)	32(47)	0.0784	0.5373
神経ベーチェット	11(8)	4(4)	9(13)	0.1852	0.0346
腸管ベーチェット	3(2)	0(0)	9(13)	0.2557	0.0001
血管ベーチェット	0(0)	0(0)	3(4)	1	0.0571

症例数 (%), P値 : Chi-square test

表3. 全身薬物療法

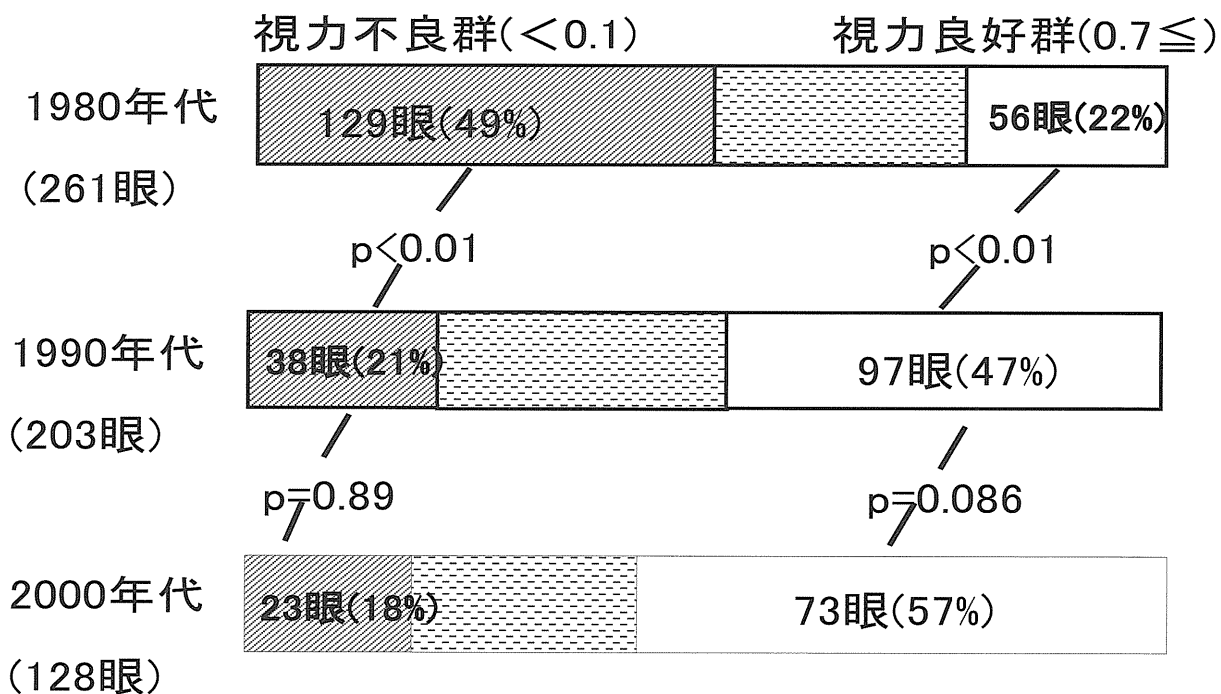
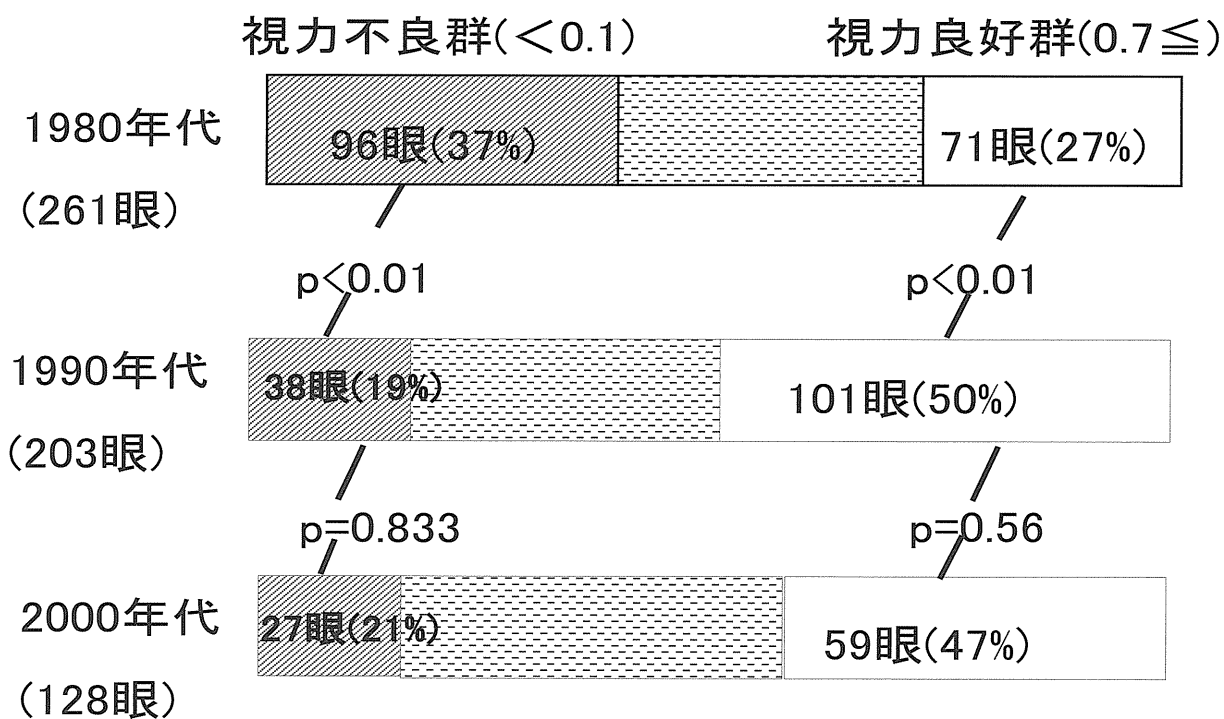
	1980年代	1990年代	2000年代	1980vs 1990P値	1990vs 2000P値
症例数	133	107	68		
コルヒチン	105:28	84:23	48:20	0.9999	0.3141
シクロスポリン	76:57	44:63	27:41	0.0194	0.977
シクロフォスファミド	44:89	8:99	0:68	0.0001	0.0236
アザチオプリン	4:129	3:104	5:63	0.9999	0.2642
タクロリムス	1:132	4:103	0:68	0.1751	0.1583
コルチコステロイド	40:93	24:83	30:38	0.1904	0.0042
インフリキシマブ	0:133	3:104	11:57	0.0872	0.0028

(有:無) P値 : Chi-square test

表4. 眼合併症

	1980年代	1990年代	2000年代	1980vs 1990P値	1990vs 2000P値
眼数	261	203	128		
緑内障薬物療法あり	112	73	45	0.1552	0.9999
緑内障手術あり	17	8	22	0.3124	0.0001
白内障手術あり	50	32	49	0.4077	0.0001

P値 : Chi-square test



厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究報告書

ベーチェット病ぶどう膜炎における補助シグナル分子に関する研究

研究分担者：後藤 浩 東京医科大学眼科学教室 主任教授

研究要旨

免疫反応に重要な役割を果たしている補助シグナル分子のうち、ICOSは眼ベーチェット病の活動期に著しく発現していることを明らかにした。また、このICOSを抑制することによって、眼炎症に関わる代表的なサイトカインであるIFN- $\gamma$ やTh17サイトカインの産生が抑制されることが証明された。ICOSは眼ベーチェット病の活動性の指標になり得るとともに、ICOS/B7RP-1経路の抑制は新規治療法につながる可能性がある。

A. 研究目的

眼ベーチェット病の病態の評価や治療効果判定に有用なバイオマーカーを、補助シグナル分子ならびにサイトカイン産生(Th1サイトカインやTh17サイトカイン)を中心に確立すること。また、これらの抑制による治療への応用の可能性を探索すること。

B. 研究方法

東京医科大学病院眼科に通院中のベーチェット病ぶどう膜炎患者および健常人を対象とし、末梢血採取、患者群における発症期、活動期、寛解期のCD4 T細胞における補助シグナル分子の発現を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、東京医科大学倫理委員会の承認のもと患者のインフォームド・コンセントを得た上で施行した。

C. 研究結果

眼ベーチェット病患者末梢血単核球における補助シグナル分子のmRNAの発現をマイ

クロアレイにより網羅的に解析した結果、補助シグナル分子の中ではICOSの発現が最も高かった。また、活動期眼ベーチェット病患者末梢血CD4+T細胞上では、非活動期眼ベーチェット病患者や健常人と比較してICOSが高発現していた。一方、ベーチェット病の寛解期では、CD4 T細胞上の抑制性補助シグナル分子が活性化補助シグナル分子よりも発現しており、抑制性サイトカインを産生していることが明らかとなった。眼ベーチェット病患者末梢血単核球をCon Aあるいはぶどう膜抗原である Interphoto-receptor retinoid binding protein (IRBP)を用いてin vitroで刺激し、さらに培養液中にanti ICOS mAb (10  $\mu$ g/ml)を添加したところ、Th1サイトカインであるIFN- $\gamma$ やTh17サイトカインであるIL-17の産生低下が確認された。

D. 考察

今回の研究で、CD4 T細胞における補助シグナル分子であるICOSを阻害することによって、Th1およびTh17サイトカインの産生が抑制されることが明らかとなった。将来的にはICOSを標的とした眼ベーチェット病



の治療の可能性について更に検討の価値があるものと思われる。

#### E. 結論

免疫反応の中心的役割を果たしているCD4 T細胞に発現する補助シグナル分子、なかでもICOSおよびそれに伴うサイトカイン産生は、ベーチェット病ぶどう膜炎の発症に関与することが示された。ICOSは眼ベーチェット病の活動性の指標となるとともに、ICOS/B7RP-1経路阻害を標的とした新規治療法の可能性が示された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four Cases of Delayed Onset Bilateral Acute Retinal Necrosis (ARN) in which Causative Virus in Both Eyes were Identified: an analysis of 108 cases of ARN. *Br J Ophthalmol*. 95: 1251-4, 2011.
  - Okunuki Y, Usui Y, Katai N, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, Wakabayashi Y. Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 151: 610-616, 2011.
  - Kezuka T, Usui Y, Yamakawa N, Matsunaga Y, Matsuda R, Masuda M, Utsumi Y, Tanaka K, Goto H. Clinical relevance of the relationship between anti-aquaporin 4 antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J Neuro Ophthalmol* (in press).
- Ma J, Usui Y, Kezuka T, Okunuki Y, Zhang L, An X, Mizota A, Goto H. Costimulatory molecule expression on human uveal melanoma cells: Functional analysis of CD40 and B7-H1. *Exp Eye Res*. (in press)
- ##### 2. 学会発表
- Suppression of Experimental Autoimmune uveoretinitis by agonist of peroxisome proliferator activated receptor-gamma  
Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Nakagawa H, Ma J, Goto H. ARVO Fort Lauderdale, Florida, May 1-5, 2011
  - Expression of toll-like receptors in Behçet's disease with refractory uveoretinitis following infliximab treatment. Kezuka T, Takeuchi M, Ma J, Yamakawa N, Okunuki Y, Usui Y, Sakai J, Goto H. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress 2011.11.13-16, Goa, India
  - 持続的な前房蓄膿を伴った原因不明ぶどう膜炎の1例  
坂本俊哉、臼井嘉彦、横井克俊、杉田直、坂井潤一、後藤浩  
第45回日本眼炎症学会 2011.7.8-10 京都
  - インフリキシマブ治療中のベーチェット病ぶどう膜炎に対する内眼手術  
松田隆作、毛塚剛司、臼井嘉彦、山本達郎、松永芳径、後藤浩 第65回日本臨床眼科学会 2011.10.7-10 東京

## 厚生労働科学研究補助金

### ベーチェット病の補助診断としての自家唾液プリック反応の評価の研究

分担研究者 中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科教授  
研究協力者 宮野恭平 埼玉医科大学皮膚科助教  
目黒明 横浜市立大学視覚器病態学助教  
水野信久 横浜市立大学視覚器病態学教授  
金子史男 南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所

ベーチェット病（B病）は口腔内アフタ性潰瘍、結節性紅斑などの皮膚症状、眼症状、消化器症状などの全身症状を合併する疾患である。これまでB病の患者の口腔内細菌叢には *S. sanguinis* が存在し、病態に関与することを報告している。自家唾液に対するプリック反応の有用性の可能性を報告し、48時間反応で、B病で紅斑などの反応を示す症例が認められた。一方では反応の認められない症例も見られた。陽性例では組織学的にリンパ球浸潤を認めた。本テストがB病診断の簡便法としての診断の補助となる可能性に関してさらに検討が必要であると考えられる。

#### A. 研究目的

ベーチェット病（B病）には自然免疫・獲得免疫の異常があり、これまで *S. sanguinis* が悪化因子として関与することを報告した。B病の補助診断として自家唾液プリックテストが有用である可能性を報告した。B病の病態には、IL-23、IL-17の過剰産生を認める。Th1細胞やTh17細胞の関与を認める。これまでIL-7Ra SNPなどのサイトカイン遺伝子多型解析(SNP)を報告した。

#### B. 研究方法：

小型のprick test用のlancetterを使用し、13名のB病患者、対象者に関して、自家唾液プリックテストを施行し、48時間後に紅斑、膿疱の出現について判定した。

またB病(82名)、健常人(57名)のIL-17A SNPを検討した。

#### C. 研究結果

自家唾液反応では、B病13名中7名に小紅斑を認め、5名で小膿疱を認めた。組織学的にはリンパ球優位の細胞浸潤であった。臨床症状との相関は認めなかった。

IL-17SNPではB病でGG,GA,AA genotype頻度では有意差を認めなかった。B病での眼症状、皮膚症状、関節症状の出現の有無を比較すると、有意差は認めなかった。消化器症状の有無を比較すると、両者間において消化器症状を有する群で増加傾向を認めた。(p=0.06)。

#### D. 考察

B病のなかに自家唾液プリックテストで膿疱を生じる症例と認めた。自家唾液プリックテストの有意性に関して症状などに対応して比較する必要がある。

#### D. 結論

B病における自家唾液プリック試験は補助診断に有用であり、とくに診断の難治な症例に関して有用である可能性が示された。

B病における消化器症状とIL-17A SNPの関与する可能性が示された。

F.健康危険情報：なし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

1. Togashi A, Saito S, Kaneko F, Nakamura K, Oyama N. Skin Prick test with Self-Saliva in patients with oral aphthosis: a diagnostic pathway for Behcet's disease and recurrent aphthosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 10 (3): 164-70, 2011
2. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behcet's disease (Adamantiades-Behcet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011: 681956, 2011
3. 中村晃一郎. ベーチェット病の免疫異常と遺伝子多型解析. 51 (4) : 80 - 83, 2011, 医薬の門.
4. 中村晃一郎. アфтаとは? Behcet病におけるアфта性口内炎は特徴がありますか? *皮膚の臨床* : 53 (11):1623 - 25, 2011 (10).
5. 中村晃一郎. Behcet病の外陰部潰瘍とLipschutz潰瘍の関係は? *皮膚の臨床* : 53 (11):1687 - 89, 2011 (10).

##### 2. 学会発表

1. Nakamura K, Miyano K, Neuchi A, Tsuchida T, Meguro A, Misuki N. Analysis of IL-17A SNP in Behcet's Disease. 36th Japanese Society for

*Investigative Dermatology*. Dec 9, 2011. (Kyoto)

#### H.知的財産権の出願、登録状況

1. 新生登録状況：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）  
研究分担報告書

既存治療抵抗性腸管Behçet's diseaseに対するInfliximab (IFX) の有効性・安全性  
に関する研究

研究分担者 齋藤和義 産業医科大学医学部第1内科学講座 准教授

研究要旨

Behçet's disease (BD) は、時に重篤な消化管病変を合併し腸管BDと呼ばれるが、確立された治療法は無く、有効な治療法が望まれる。今回、1)既存治療8週継続後も内視鏡検査で活動性潰瘍病変を認める、2)副作用により既存治療が使用・継続困難、3)Corticosteroid (CS) 減量に伴い再燃を繰り返すCS依存を呈する治療抵抗性腸管BD18例（平均年齢42.6歳、男性/女性5/13例、HLA-B51陽性4例。9例は再燃歴、6例は腸管穿孔歴・手術歴有）に抗TNF $\alpha$ 抗体 (IFX) を導入し、有効性・安全性を1年間検討した。主要評価項目：IFX導入1年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍病変治癒率、副次評価項目：IFX導入1年後のDisease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD) に基づく疾患活動性改善効果及びCS減量効果とした。IFXは、3mg/kg (8週毎)で導入し、効果減弱例は、経過中増量・短縮投与を行った。当科の特徴として全例MTX併用(平均9.75mg)であった。観察期間中、重篤な有害事象は認めず。1年後までの継続率は、88.9% (16/18例)、主要評価項目の潰瘍治癒率は66.7% (12/18例)。副次評価項目に関して、平均DAIBD:73.9→27.2へ有意に低下 ( $p<0.001$ ) し、CSは、12.7mg/dayから2.7mg/dayに有意に減量 ( $p=0.0145$ ) し得た。腸管BDに対するIFX治療は、さまざまな既存治療に抵抗性であった腸管BD症例においても認容性の高い有効な治療選択なり得ると考えられた。

A. 研究目的

BD病 (BD) は、再発性口腔潰瘍、陰部潰瘍、眼症状、皮膚病変を主症状とする全身性自己免疫疾患である。しばしば消化管出血、穿孔といった重篤な消化管病変を伴う腸管BDは生命予後に関与する重要な病態であるが現時点で確立された治療法はなく、ステロイド大量療法、免疫抑制剤を主体とした治療がなされる。しかしながら、既存治療に抵抗性を示す症例やCS離脱に苦慮する症例も多く、より有効な治療法の確立が切望されている。我々は、既存治療抵抗性の腸管BD症例

に対し、抗TNF- $\alpha$ 抗体インフリキシマブ (IFX) を導入し、その有効性、安全性に関して1年間検討した。

B. 研究方法

厚生労働省BD病に関する調査研究による診断基準 (2003年) によりBD病と診断され Criteria for diagnosis of Behcet's disease. (International Study group for Behcet's disease) に基づき腸管BD病と診断された患者で、1)既存治療8週継続後も内視鏡検査で活動性潰瘍病変を認める、2)副作用により既