

存治療が使用・継続困難、3)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例にIC取得の上、インフリキシマブ3-5mg/kgを投与した。主要評価項目は、IFX導入1年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とし、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およびIFX導入1年後のCS減量効果を副次評価項目とし検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

### C. 研究結果

患者背景は、治療抵抗性腸管BD18例で、平均年齢42.6歳、平均罹病期間6.57年、男性/女性5/13例、HLA-B51陽性4例。全員がIFX投与開始時に大腸内視鏡にて回盲部潰瘍を認めており、9例は再燃歴、6例は腸管穿孔歴・手術歴があった。また、経過中に全例で口腔アフタ、17例で皮膚症状、11例で陰部潰瘍、2例でブドウ膜を認めており、2例が完全型、16例が不全型BDと診断されていた。

治療に関しては、全例がMTXを服用(平均9.75mg/週)、17例にコルヒチン、8例でCS大量療法の施行歴があり、平均使用薬剤3.4剤であった。

IFX投与1年後までの投与継続率は88.9%

と高く、重篤な有害事象も認めなかった。主要評価項目であるIFX導入1年後の大腸内視鏡での回盲部潰瘍は、66.7%で治癒効果が得られた。副次評価項目に関して、IFX投与開始1年後で平均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病疾患活動性指数において、重症:61.1%(11例)、中等症:22.2%(4例)、軽症:11.1%(2例)、活動性なし:5.6%(1例)がIFX開始1年後には、重症:11.1%(2例)、中等症:27.8%(5例)、軽症:5.6%(1例)、活動性なし:55.6%(10例)であり、87.5%の症例が"改善"し、さらに55.6%の症例が"活動性なし"に到達した。

### D. 考察

腸管BDの消化管潰瘍部においてTNF産生細胞が病理組織において確認されるなど腸管BD病の病態形成においてTNFが重要な役割を担うことが示唆されていたが、分子標的治療であるIFXが著効したことより、臨床的にもTNFの強い関与が存在することが明確となった。

これまで腸管BDの疾患活動性を評価するcomposite measureが存在しなかったが、今回の研究でDAIBDにてIFXの疾患活動性を評価し、その有用性を定量的に明らかにすることができた。

現在、腸管BDに対する治療はCS大量が主体であるが、CSの長期投与は腸管壁の菲薄化を惹起して、穿孔に関与することが報告されている。また、CS長期投与は骨粗鬆症、動脈硬化、易感染性などを引き起こすことより、他の有効な治療が望まれている。今回の検討では、腸管BDに対するTNF阻害療法により、特に重篤な有害事象もなく極めて良好な疾患活動性制御効果が得られており、既存

治療抵抗性腸管BDに対して有効な選択肢となる可能性が強く示唆された。

一方、大多数の症例で1年間の経過中にIFX増量・投与間隔短縮を要した。また、IFX増量・短縮投与や他のTNF製剤へ変更しても潰瘍病変改善効果を認めない症例もあり、どのような症例に対して有効であるのか、長期投与における有効性・安全性、あるいは将来的に生物学的製剤を中止できるのかなどについても検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçets disease. Mod Rheumatol. 21(2):184-91, 2011
2. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF- $\kappa$ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. Rheumatology 49, 1447-1460, 2010

##### 2. 学会発表

1. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、平田信太郎、辻村静代、名和田雅夫、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対するTNF阻害療法の効果. 第55回日本リウマチ学会（国際ワークショップ）2011年7月、神戸
2. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、澤向範文、平田信太郎、名和田雅夫、田中良哉. 既存治療抵抗性腸管Behçet's diseaseに対する抗TNF- $\alpha$ 抗体Infliximabの有効性・安全性. 第39回日本臨床免疫学会2011年9月、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許の取得

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

血管ベーチェット病の臨床像

－ ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較 －

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科  
研究分担者 岳野光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科  
共同研究者 出口治子 横浜市立大学附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター  
須田昭子 横浜南共済病院膠原病リウマチ内科  
渡邊玲光 横浜市立大学病態免疫制御内科  
黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学  
桑名正隆 慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ）  
沢田哲治 東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科  
菊地弘敏 帝京大学微生物学講座免疫部門  
永渕裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科  
齋藤和義 産業医科大学第一内科  
廣畑俊成 北里大学医学部膠原病・感染症内科

研究要旨

平成21年度の血管ベーチェット病全国アンケート疫学調査（37施設98例）では手術例42例（43%）、動脈病変（64例、65%）が静脈病変（51例、52%）より多かったのに対し、自施設のベーチェット病患者全421例中血管型26例の解析では、手術例は3例（12%）、静脈病変（21例81%）が動脈病変（8例31%）より優位であった。この相違の原因は全国調査の方法論によるbiasと考えられたため、本年度は当研究班6施設の血管ベーチェット病患者105例を解析した。手術18例（17%）、動脈病変（32例、30%）、静脈病変（75例、71%）で手術施行頻度、病変分布は自験例とほぼ同じであり、この結果は本邦の血管ベーチェット病の一般的な臨床像を反映しているものと推測された。

また、EULARの勧告（2008年）では推奨されていない抗凝固療法が58～79%に施行されているが、重篤な出血合併症は見られなかった。さらに、本調査と先の全国調査を合わせると、動脈瘤手術45例のうち吻合部閉塞、仮性動脈瘤再燃などによる再手術は7例（15%）に上っていた。

これらの問題点を考慮したうえで、本邦の血管ベーチェット病の臨床像に則した診療ガイドラインを作成する必要がある。

## A. 研究目的

血管ベーチェット病は本症の難治性病態のひとつであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的な死因となり、血管病変の存在はベーチェット病の予後因子にも上げられている。しかし、本邦におけるその臨床像は必ずしも明らかでなく、治療指針も確立していない。

本研究班では、平成21年度に血管ベーチェット病全国アンケート疫学調査を行い、37施設より98例の臨床データを入手し、解析した。この症例群には手術例42例（43%）が存在し、動脈病変（64例、65%）が静脈病変（51例、52%）より多かった。しかし、同時期に解析した自施設の血管型26例では、手術例は3例（12%）にすぎず、静脈病変（21例81%）が動脈病変（8例31%）より優位であった。この相違の原因は全国調査の方法論によるbiasと考えられた。そこで、本邦における血管ベーチェット病を明らかにするため本年度は当研究班6施設の血管ベーチェット病患者全症例の解析を試みた。

## B. 研究方法

ベーチェット病に関する調査研究班に参加する内科系施設において、厚生労働省ベーチェット病診断基準を満たす過去20年間の血管ベーチェット病を全症例retrospectiveに調べた（表1）。以下の6施設より105例の臨床情報を得た。帝京大（38例）、横浜市大（26例）、聖マリアンナ大（21例）、慶応大（11例）、北里大（5例）、産業医大（4例）

## C. 研究結果

ベーチェット病研究班の6施設での、過去20年間の全血管ベーチェット病患者105例では、BDと診断されたのが平均35.5歳、血管病変を併発したのが平均42.7歳だった。血管外の併発病変では、自施設例と同様に、他の病型

と比較し眼病変が少なく、腸管病変は多い傾向が見られた。

病変分布は動脈病変32例（30%）、静脈病変75例（71%）だった。動脈病変では動脈瘤（20例19%）が、静脈では静脈血栓症（72例69%）が最多だった。

治療については、ステロイドは73%、免疫抑制薬（メソトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、CPA、SASP）併用は35%、インフリキマブは5例（併存する腸管病変に対して3例、血管病変に対して2例）に施行されていた。抗凝固療法は79%に施行されていた（ワーファリン58%、アスピリン44%）。手術は18例（17%）だった。死亡は8例で、うち4例は血管病変に起因する死亡（肺動脈瘤破裂2例、肺梗塞1例、動脈瘤手術後1例）であり、他4例（敗血症、PCP肺炎、イレウス、不明各1例）は血管病変とは直接の関連はなかった。

## D. 考察

全国疫学調査と自施設例の解析では男性優位、眼症状が少ないことなど、共通の成績もあったが、病変の分布に大きな差異があった。全国疫学調査では動脈病変であったが、自施設例では過去の文献と同様に静脈病変が主体であった（図1）。手術頻度も全国調査では43%だが、自施設例では12%と差があった。このように全国調査と自施設例の病変分布や手術頻度が異なるのは、調査方法の違い、すなわち全国調査は「多施設へのアンケート調査であり横断的研究」であるのに対し、自施設例は「単施設でのカルテベースの後ろ向きコホート研究」であることに起因し、特に全国疫学調査では、血管外科系からの回答が多く、手術例に偏っていたことが要因と考えられた。

そこで23年に、ベーチェット病研究班の全施設での全血管ベーチェット病例を調査し、

6施設から105例の症例を解析した。動脈病変32例(30%)に対し、静脈病変75例(71%)と優位であり、また、手術例18例(17%)など、病変分布や手術頻度は自施設例と同様であった(図2)。すなわち、今回のベーチェット病研究班内の調査結果は、本邦の血管ベーチェット病の一般的な臨床像を反映しているものと推測された。

手術以外の薬物療法に関しては、全国調査、自施設例、ベーチェット病研究班ともに、同様の結果であった(図2)。ステロイドは54%~73%、免疫抑制薬は24%~35%、抗凝固療法は58%~79%に使用され、大きな差はなかった。インフリキシマブの使用もみられたが、血管病変に対する場合と、併存する腸管病変に対する場合があった。

今後、これらの成績を踏まえて、血管型ベーチェット病の診療ガイドライン案の作成に取り掛かる予定である。2008年のベーチェット病治療に関するEULARの推奨でも、血管型に関して9項目中2項目が費やされている。いずれもエビデンスレベルは低い、ステロイドを含めた免疫抑制治療の推奨とともに抗凝固薬の使用回避が勧告されている。これは静脈血栓症症例は肺血管病変を合併することが少なく、抗凝固薬の投与により致命的な咯血をきたすリスクがある一方で、その血栓・塞栓予防効果が証明されなかったという知見に基づくものである。そのため、EULARの推奨では前向きな対照研究が必要であるとしながらも、現時点ではその使用を避けるべきと勧告している。しかし、本邦の実情は大きく異なり、いずれの調査においても抗凝固療法は58%~79%に使用され、ワーファリンは全国調査で45%、自施設例で35%、ベーチェット病研究班で58%に使用されていた。これは本邦でEULARの推奨が浸透していないことと、臨床的に本邦での肺血管病変による死亡

例の経験が少なく、また、あったとしても抗凝固薬の使用と致命的な咯血との関連は明確にされていないためと考えられる。血栓形成機序にかかわる遺伝的背景を含めた人種差を考慮し、ワーファリンを含めた抗凝固療法の功罪については、日本でも独自の研究が必要であろう。

また、手術の再発についても問題となる。ベーチェット病の動脈吻合部には閉塞や仮性動脈瘤が生じる頻度が高く、他部位の動脈病変を併発する可能性も高いため、血行再建術は困難とされている。全国調査とベーチェット病研究班内の症例を合わせると、全例203例中、動脈瘤手術は45例に施行されており、再手術は7例(15%)に行われていた(図3)。動脈瘤に対するステントグラフト後または動脈閉塞に対するステント留置後の動脈瘤などの報告が多い点も検討課題である。

## E. 結論

昨年までの全国疫学調査と自施設例の臨床像の相違に基づき、23年にベーチェット病研究班内の調査を行い、本邦の血管ベーチェット病の一般的な臨床像を反映していると推測し得る臨床像を把握した。

今後、抗凝固療法の使用や、血管手術やステント術の再発などの問題点を鑑みながら、本邦の血管ベーチェット病の臨床像に則した診療ガイドラインを作成する必要がある。

謝辞：今回の疫学調査にご協力いただいた各施設の先生方に心より深謝致します。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 学術論文

1. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
2. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S47-53.
3. 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF阻害薬（ベーチェット病および血管炎症候群）、リウマチ科 45(1):41-47, 2011
4. 岳野光洋、石ヶ坪良明、腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 胃と腸 46(7):1073-1080, 2011
5. 岳野光洋、石ヶ坪良明、膠原病の实地診療 プライマリケアと難治性病態の克服 治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドライン

とその使い方、*Medical Practice* 28(7): 1281-1285, 2011

6. 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behcet病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 19(5): 487-490, 2011

### 1. 学会発表

#### 国際学会

1. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ohno S, Ishigatsubo Y: Characteristics of Vascular Involvement in Japanese Behcet's disease. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, London, 2011,5.
2. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Uehara R, Nagai M, Kurosawa M, Ishigatsubo Y: Vascular Manifestations of Behcet's disease in Japan: A Survey of 98 patients. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, London, 2011,5.

- ## H. 知的財産権の出願、登録状況
- 特になし

表1 ベーチェット病研究班内 血管ベーチェット病調査票

厚生労働省 ベーチェット病に関する調査研究 血管ベーチェット病患者調査票  
施設名 ( )

患者整理番号	( )	血管病変分布(全経過)*1	
診療期間	初診 年 月 日	動脈瘤	(部位 )
	終診 年 月 日	動脈閉塞	(部位 )
	現在診療継続中	静脈病変	(部位 )
生年月日	年 月 日	(皮下の浅在性血栓性静脈炎は除く)	
性別	男・女	肺動脈瘤	右・左・両側
B病発症年月日	年 月 日	肺塞栓	右・左・両側
血管症状初発年月日	年 月 日	心弁膜病変	大動脈弁・その他( 弁)
HLA-B51	無・有・未検査	病変を検出した画像診断	
厚生省B病診断基準	完全型・不全型・疑い例	血管造影	無・有
国際診断基準(1991)	満たす・満たさない・不明	造影CT(三次元CT含む)	無・有
血管外症状		MRA・MRI	無・有
口腔内アフタ	無・有	超音波	無・有
皮膚症状	無・有	PET	無・有
(a)結節性紅斑様皮疹	無・有	肺血シンチ	無・有
(b)皮下の血栓性静脈炎	無・有	心エコー	無・有
(c)毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹	無・有	その他	( )
眼症状	無・有	検査	
(a)虹彩毛様体炎	無・有	針反応	無・有・未検査
(b)網膜ぶどう膜炎	無・有	Protein S (抗原量)	( )
外陰部潰瘍	無・有	Protein S (活性)	( )
関節炎	無・有	Protein C (抗原量)	( )
副睾丸炎	無・有	Protein C (活性)	( )
腸管症状	無・有	特記すべき検査所見	( )
神経症状	無・有		( )
薬物治療 (全経過通じての最大投与量)		外科的治療*4	無・有
副腎皮質ステロイド	無・有	カテーテル治療*4	無・有
	PSL換算最大量 ( mg/日)		
ステロイドパルス療法	無・有 ( 回)		
免疫抑制薬	無・有		
メソレキサート	( mg/週 )		
シクロスポリン	( mg/日 )		
アザチオプリン	( mg/日 )		
シクロホスファミド	( mg/日 )		
その他	薬剤名( )		
	投与量 ( mg/日)		
生物学的製剤*2	無・有		
	薬剤名( )		
コルヒチン	無・有		
	投与量 ( mg/日)		
ワーファリン*3	無・有		
	平均維持量 ( mg/日)		
アスピリン*3	無・有		
	投与量 ( mg/日)		
他の抗血小板薬*3	薬剤名( )		
上記以外の薬剤	薬剤名( )		

特記事項 (死亡例は必ず記載ください)

\*1 複数の病変がある場合は「病歴経過シート」へ  
 \*2 有の場合は「生物学的製剤シート」へ  
 \*3 有の場合は「抗凝固剤・抗血小板薬シート」へ  
 \*4 有の場合は「手術・カテ治療シート」へ

	国名	年	BD全体	VBD全体	動脈病変	静脈病変
<b>Clinical study</b>						
	Japan	1972	2031	142 (7%)	-	-
	Japan	1991	3316	298 (9%)	-	-
Koç Y.	Turkey	1992	137	27 (19.7%)†	5 (4%)	22 (16%)
Kabbaj N.	Morocco	1993	125	40 (32%)†	6 (5%)	36 (29%)
Graña Gil J.	Spain	1993	23	2 (8.7%)	1 (4%)	1 (4%)
al-Dalaan AN.	Saudi Arabia	1994	119	37 (31.1%)†	22 (18%)	30 (25%)
Gürler A.	Turkey	1997	2147	222 (10.3%)†	25 (1%)	197 (9%)
Ko GY.	Korea	2000	64	33 (51.6%)†	21 (33%)	22 (34%)
Kural-Seyahi E.	Turkey	2003	387	88 (22.7%)†	21 (5%)	82 (21%)
Tohmé A.	Lebanon	2003	140	18 (13%)†	6 (4%)	17 (12%)
Düzgün N.	Turkey	2006	180	71 (39.4%)†	20 (11%)	68 (38%)
Sarica-Kucukoglu R.	Turkey	2006	2319	155 (6.7%)	24 (1%)	140 (6%)
Kikuchi H.	Japan	2010	277	42 (15.2%)†	12 (4%)	34 (12%)
Present study	Japan	2011	412	26 (6.3%)	8 (2%)	21 (5%)
<b>Autopsy study</b>						
Lakhanpal S.	Japan	1985	170	74 (43.5%)†	57 (34%)	17 (10%)

†: P < 0.05

図1 血管ベーチェット病の報告

	全国	横浜市大	班内
患者数	98	26	105
男性(%)	70	62	68
BD診断年齢	40.5 ± 13.2	39.7 ± 13.5	35.5 ± 11.9
血管症状出現年齢	45.2 ± 13.4	41.6 ± 13.6	42.7 ± 13.6
動脈病変	65%	31%	31%
静脈病変	52%	81%	71%
肺血管病変	11%	19%	25%
手術症例	43%	12%	17%
ステロイド	70%	54%	73%
免疫抑制剤	24%	27%	35%
抗凝固療法	65%	58%	79%
死亡	3%	4%	8%

図2 各調査症例の比較



	動脈瘤オペ	再手術	再手術の割合
全国調査(98例)	35	6	17%
横浜市大(26例)	1	0	0%
班内調査(105例)	10	1	10%



	動脈瘤オペ	再手術	再手術の割合
合計(203例)	45	7	15%

図3 各調査での動脈瘤手術と再手術例

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

インフリキシマブ治療の現状と課題

研究分担者：石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科  
研究分担者：岳野光洋 横浜市立大学病態免疫制御内科  
水木信久 横浜市立大学視覚器病態学  
共同研究者 寺内佳余、吉見竜介、上原武晃 横浜市立大学病態免疫制御内科  
澁谷悦子 横浜市立大学視覚器病態学

研究要旨

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)の有効性は高く評価されるが、一部の患者ではIFX治療中にも眼発作を起こし、視力の低下を招いている。

当院ベーチェット病眼症状に対するIFX治療を半年以上継続している患者18例を解析した結果、IFXは有意に眼発作発生頻度を抑え、34眼中17眼で視力が改善した。視力悪化進行群では眼発作の頻度が改善・不変群より有意に高かった。眼発作は次回IFX投与直前に集積しており、投与期間の短縮により発作は回避された。

今後、IFX血中濃度と治療効果の関連を明らかにすることで、関節リウマチのIFX効果減弱例で施行されている増量や期間短縮がベーチェット病にも応用できるかを検討していく必要がある。

A. 研究目的

2007年ベーチェット病(BD)のぶどう膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)が保険承認され、以後、500例を超える症例にIFXが投与されており、その有効性は高く評価される。しかし、一部の患者では効果減弱も見られ、IFX治療中にも眼発作を起こし、視力の低下を招いているのも事実である。IFX治療に匹敵する代替治療が存在しない現在、その使い方が大きく患者の視力予後を左右する。本研究ではIFX効果減弱因子を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。

B. 研究方法

横浜市大を受診し、ベーチェット病眼症状に対するIFX治療を半年以上継続している患

者18例(女性2人、男性16人、平均39.9±12.1歳)の治療状況を後方視的に検討した。

IFX治療は原則として0、2、6週、以後8週間隔、投与量5 mg/kg で施行された。ただし、眼発作出現などあれば眼科主治医の判断で投与間隔は5週まで短縮した。

IFX治療開始前から最終観察時点までの両眼視力の推移をもとに、改善、不変、進行群に分類した。

改善：両眼とも改善

片眼改善かつ他眼不変

不変：両眼不変

進行：いずれかの一眼悪化

失明眼がある場合は一眼のみで評価した。

## C. 研究結果

### 1. IFX導入前の患者の臨床背景

IFX導入前の前治療としてコルヒチン(16例)、シクロスポリン(7例)を受けていた。当初はこれら治療に抵抗するため、IFXが認可されるのを待って治療が導入された患者がほとんどであったが、予後不良因子の存在下で重篤な眼発作が頻発する場合には、視力が保たれているうちに積極的にIFXを導入するようになった。完全型3例を含み、全員主症状の皮膚・粘膜症状を呈したが、特殊病型を合併していたのは1例のみで、シクロホスファミド誘発性の神経症状(脳幹髄膜炎)の既往があった。この症例を含み、IFX治療開始後の特殊病型症状の出現はなかった。

### 2. 視力の推移

IFX治療開始前から最終観察時点までの視力を比較すると、評価可能な34眼中17眼が改善した(表1)。両眼の視力を指標に分類すると改善9例、不変3例、進行6例であった。また、観察期間中14眼に手術が施行され、いずれも大きな合併症はなく、8眼で術後視力の回復がみられた。

### 3. 発作頻度の推移

IFX導入前の6ヵ月間の眼発作頻度は平均 $2.67 \pm 1.53$ 回/6ヵ月であり、治療開始後には $0.41 \pm 0.49$ 回/6ヵ月に減少した。経時的にみていくと、IFX治療開始後半年は $0.22 \pm 0.55$ 回/6ヵ月、次の半年が $0.17 \pm 0.38$ 回/6ヵ月で、1年以降には症例ごとに発作回数のばらつきが目立ちはじめ、一部症例での効果減弱が示唆された(図1)。

視力の改善度に基づき解析すると、改善・不変群に比し、進行群では有意に発作頻度が高かった(図2)。

### 4. IFX投与と発作時期

IFX投与から発作発生までの期間を解析すると、5週目と8週目にピークがみられた。

しかし、当施設では眼発作が頻発する場合は、眼科医の判断で投与期間を短縮しているため、眼発作から次回IFX投与までの期間を解析したところ、2/3以上の発作がIFX投与前2週間に集積していた(図3)。視力改善群では9例中7例はほとんど発作がなく、8週投与間隔を維持していたのに対し、悪化群では6例中4例が投与期間を短縮していた(図4)。

投与期間短縮例は8週間隔を維持している患者に比べ、有意に発作頻度が高かったが、短縮により発作頻度は有意に減少していた(図5)。

## D. 考察

2007年1月にベーチェット病ぶどう膜炎にIFX(レミケード®)治療が保険承認され、視力予後は大きく改善した。IFXは眼発作を有意に抑制しており、そのことが視力の改善につながっていると考えられた。また、IFX中の眼手術で眼発作を誘発された例はなく、半数以上で術後に視力の改善がもたらされた。

しかしながら、一方ではIFX中であっても眼発作が生じる例では視力の低下がみられた。発作の多くは投与直前の1-2週に集積していた。

治験時、IFXは重症例にも強い眼発作抑制効果を示したが、その休薬期間には全例で眼発作の再燃がみられ、効果がIFX濃度に依存性であることを示唆された。今回の検討における投与予定直前での眼発作の集積、投与間隔短縮による抑制効果の回復もやはり効果のIFX濃度依存性を推測させるものであった。

関節リウマチではIFX投与量は3mg/kgで、初期のローディングを以後は、投与間隔は8週間とされているが、効果不十分な場合には、投与量10mg/kgまでの増量と4週間までの投与期間短縮(ただしこのさいは、6mg/kgまで)が認可されている。これらの

方法が認められて以来、いわゆる二次無効と言われる効果減弱による治療脱落は大きく減少し、継続率が高くなっている。

関節リウマチの場合、IFXが無効であってもさらに5種類の生物学的製剤が控えており、他剤への切替えも選択肢になりうるにもかかわらず、この薬剤の治療継続が検討された結果が増量、期間短縮の認可につながっている。IFXはベーチェット病に使用できる唯一の薬剤であることを考慮すると、その使い方は本症患者の視力予後を決定づけるものであり、この薬剤をうまく使用する工夫が必要かもしれない。

以上の所見をもとにIFX治療患者における治療反応性とIFXトラフレベルの関連、発作時の血中濃度を薬理動態学的に解析し、効果減弱時の投与期間短縮、投与量増量がその対策として妥当か否かを検討する予定である。

#### E. 結論

IFXはベーチェット病の眼発作を強力に抑制するが、一部の症例で効果減弱がみられ、その機序を薬理動態学的に解析する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 学術論文

1. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
2. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective

cohort study. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S47-53.

3. 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF阻害薬(ベーチェット病および血管炎症候群)、リウマチ科 45(1):41-47, 2011

4. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 胃と腸 46(7):1073-1080, 2011

5. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【膠原病の実地診療 プライマリケアと難治性病態の克服】治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドラインとその使い方、*Medical Practice* 28(7): 1281-1285, 2011

6. 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behcet病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 19(5): 487-490, 2011

##### 学会発表

###### 国際学会

1. Terauchi K, Takeno M, Uehara T, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Treatment with Infliximab is Effective and Safe in BD Patients with Uveitis. American College of Rheumatology 75th ACR, Chicago, 2011, 11.

2. Kayo T, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximabtherapy is effective and safety for uveitis in Behcet's disease. 15th ICORD, Tokyo, Japan, 2012. 2

###### 国内学会

1. 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明、ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩. 第21回日本脊椎関節炎学会、岡山, 2011年9月
2. 岳野光洋、ベーチェット病の免疫異常と

治療、第4回基礎と臨床を結ぶ分子病態研究会、東京、2011年10月

3. 岳野光洋、ベーチェット病の臨床と治療の進歩、日本リウマチ財団 平成23年度石川地区リウマチ教育研修会、金沢、2011年10月

H. 知的財産権の出願、登録状況  
特になし

表1. IFX治療患者の視力の変化

症例	年齢	性別	治療期間 (月)	視力				手術	
				開始前	直近	右	左	右	左
1	41	M	60	Vd0.01Vs-	RV0.01	不変		Gla	Gla
2	42	M	52	Vd 5cm/MM Vs0.02	RV0.01LV0.1	改善	改善	Cat, YAG	Cat
3	51	M	47	Vd0.1Vs0.09	RV1.0LV0.3	改善	改善		Cat
4	73	M	46	Vd0.04 Vs0.01	RV0.08LV50cm	改善	悪化	Cat	Gla
5	30	F	37	Vd 0.6 vs 0.3	RV0.6LV0.03	不変	悪化		
6	49	M	36	RV0.04LV0.02	Vd0.32Vs0.32	改善	改善		
7	32	M	35	Vd0.6Vs0.15	RV1.2LV1.2	改善	改善	Gla, Cat	Cat
8	29	M	35	Vd0.0 Vs0.2	Vd0.9Vs0.5	改善	改善		
9	32	M	35	Vd1.0Vs1.2	RV1.0LV0.9	不変	悪化		
10	61	F	33	Vd0.6Vs0.15	RV0.5	悪化	不変	Cat	Cat
11	27	M	30	RV0.15LVsJ	Vd0.7	改善			
12	46	M	26	RV0.3LV0.9	RV0.3LV0.9	不変	不変	Cat, Gla	Gla
13	53	M	26	RV0.15LVsJ	RV0.2LV0.05	改善	改善	Gla	
14	26	M	10	RV0.3LV1.2	RV1.2LV1.2	改善	不変		
15	26	M	9	RV1.0LV1.0	RV1.0LV1.0	不変	不変		
16	60	M	9	RV0.3LV1.2	RV0.2LV1.2	悪化	不変		
17	42	M	8	RV0.4LV0.7	RV0.7LV0.8	改善	改善		
18	27	M	7	RV0.5LV1.2	RV0.2LV1.2	悪化	不変		

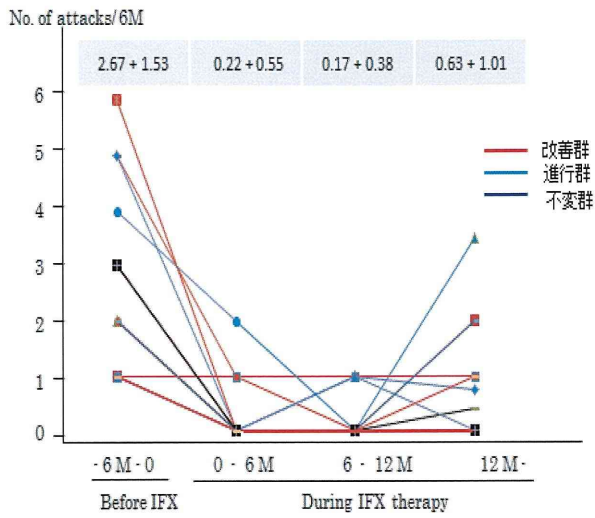


図1. IFX治療中の眼発作頻度

	治療前	治療後
計	2.67 ± 1.53	0.41 ± 0.49
改善 + 不変	2.62 ± 1.56	0.23 ± 0.37
進行	2.80 ± 1.64	0.80 ± 0.50

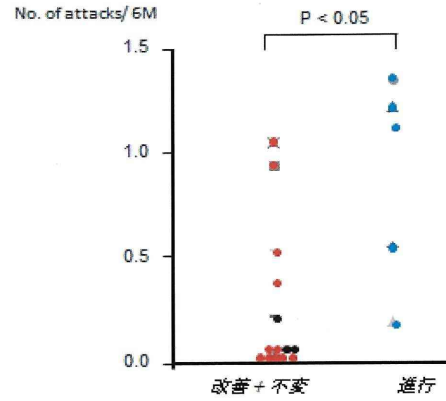


図2. 治療効果と発作頻度

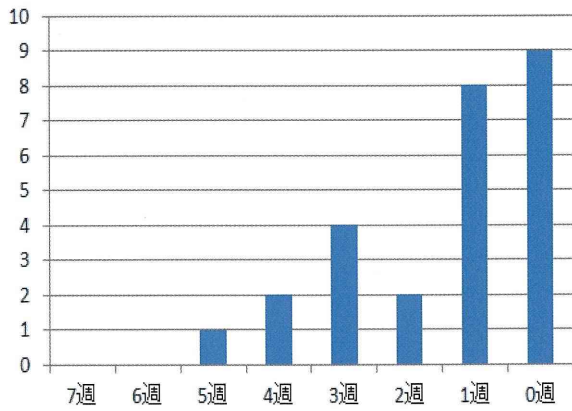


図3. 発作から次回投与予定日までの間隔

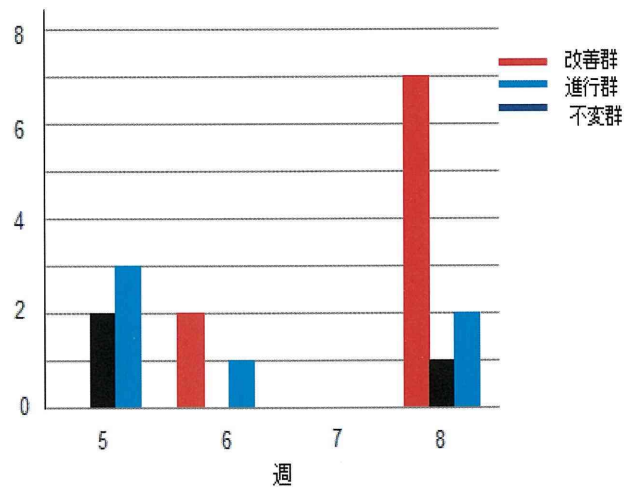


図4. インフリキシマブ投与間隔と視力

	眼発作頻度 (6M)
8週間隔を持續している患者	0.10
投与間隔を短縮した患者	0.64
短縮前 (8wk)	0.84
短縮後 (< 8 wk)	0.37

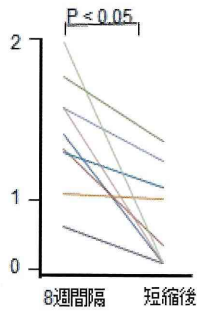


図5 期間短縮の眼発作減少効果

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

腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態

研究代表者	石ヶ坪良明	横浜市立大学病態免疫制御内科
研究分担者	岳野光洋	横浜市立大学病態免疫制御内科
研究協力者	菊地弘敏	帝京大学内科
	長堀正和	東京医歯大消化器病態学
	井上詠	慶應義塾大学内視鏡センター
	尾藤誠司	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
	黒沢美智子	順天堂大公衆衛生学

研究要旨

昨年度、腸管ベーチェット病診療ガイドライン案 平成21年度版を公開した。本年度はその周知度、全般的有用性、個々のステートメントの妥当性の評価、現在の腸管ベーチェット病の中で最も問題となる抗TNF抗体治療の位置づけに対する見解、今後のガイドライン改訂への期待を盛り込んだ全国アンケート調査を行った。

アンケート全体には59施設、腸管型の詳細項目についての評価は51施設より回答が得られた。周知度75%、79%が有用と回答した。19のステートメントのほとんどが妥当と評価されたが、オプション治療に位置づけられる顆粒球除去療法の有用性に対しては疑問の意見が多く、スコア上も妥当性は低かった。診断に関しては疑い例、非典型例、単純性潰瘍との境界例の扱いに対するコメントが多く、現在の重症度判定より客観的かつ具体的な指標が望まれた。抗TNF抗体治療に関してはエビデンスの不足、客観性の欠如などの意見も見られたが、ステロイド・免疫抑制剤治療抵抗例に標準治療に組み入れるべきとの意見が多かった。

これらの結果を踏まえ、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」とともに改訂作業を進めている。

A. 研究目的

昨年度、腸管ベーチェット病診療ガイドライン（案）平成21年度版として公開したが、まだ、成熟したものとは言えず、議論すべき課題も少なくない。今年度は腸管ベーチェット病患者の診療に実際に携わるリウマチ内科、消化器内科医を対象にアンケート調査を行い、周知度、有用性、問題点を調査し、次期改訂にむけた課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン（案）平成21年度版

大学病院（分院を含む）、国立病院機構のリウマチ内科、神経内科、消化器内科、血管外科、および2009年特殊病型アンケート調査二次調査（血管型、腸管型に対するインフリキシマブ使用患者調査）参加施設にアンケートを配布した（表1）。



個々のステートメントの妥当性を9段階評価し、コメント（5点以下の場合は必須）を求めた。

#### アンケート回答施設

産業医大、旭川医大、札幌医大、琉球大、埼玉医大、帝京大、横浜市大センター病院、国立新潟リウマチセンター、新潟市立病院、青梅市立病院、岡山大学、大阪市大、九大別府病院、東京医大八王子病院、和歌山県医大、慶応大学、自治医大、自治医大さいたま病院、群馬大、名古屋市大、新潟大、東京医歯大、福岡大（神経内科、消化器内科）、北里大（消化器内科、膠原病感染科）、大阪市大（消化器内科、膠原病内科）、聖マリアン医大、聖マリアン医大西部病院、姫路赤十字病院、筑波大、鹿児島大、東邦大、東北大（血液・リウマチ・免疫科、胃腸外科）、聖路加病院、京都大、熊本大、札幌厚生病院、北大、山口大、佐賀大、大阪大、関西医大、京都府大、神戸大、宮崎大、秋田赤十字病院、東京慈恵医大、九州医療センター、長崎大、みなと赤十字病院、昭和大、富山大、福島医大、久留米医大

#### C. 研究結果

59施設より回答があり、うち51施設はガイドラインの個々のステートメントに対する回答があった。51施設の診療科の内訳はリウマチ・膠原病科34科(66%)、消化器内科14科(28%)、その他3科(6%)であった。

75%は本診療ガイドライン案を知っていると回答した。アンケート送付と同時に改めて本診療ガイドライン案を送付し、その有用性を「実際の患者治療の参考になりますか？」と質問に対しては、79%が診療の「参考になる」と答えた。

診療ガイドライン案から診断・重症度 4、

標準治療 8、オプション治療 2、補遺 5 について、計19のステートメントの妥当性をアンケート調査による評価した（表2）

オプション治療に挙げられた顆粒球除去療法に関する記載が6点台であった以外は、評価スコアは7、8点台であり、全体的には概ね妥当と評価された。また、6点以下の点数をつけた評価者の割合も顆粒球除去療法に関する記載で53%に上り、その理由はエビデンスに乏しい、症例レベルでも報告がない、実際に施行例があるのか、適応例を示すべき、などであった。

そのほか複数のコメントをまとめると以下のようなになる。診断に関しては、疑い例、非典型例、単純性潰瘍との境界例の評価のほか、病理組織検査の位置づけを示すべきとの意見が挙げられた。また、鑑別診断としてサイトメガロウイルス感染症を記載すべきという意見が3件あった。

重症度判定については、妥当性評価スコア6点以下が20%あり、客観性に欠ける、重症度・活動性に基づく治療指針を示すべきなどの意見があった。

標準治療のステロイドに関しては、ほとんどが減量に関する記載についてであった。減量目標をPSL 10mg/日あるいは中止とされているが、具体的な減量日安を示すべき、現実的には困難な例もあるなどの意見も見られた。免疫抑制薬（調整薬）の使用については、いずれに対してもエビデンス不足の指摘とともに、シクロスポリン、タクロリムスの使用時の神経症状誘発のリスクについても言及された。

今回の調査でも個別に意見を求めた抗TNF抗体治療については、保険の懸念やエビデンスに乏しいという理由でその使用に消極的な意見が少数に見られたが、標準治療としてステロイド治療抵抗例、あるいはステロイド・

免疫抑制薬抵抗例に使用するという意見が大勢を占めた。一部に治療の中心としてクローン病のようにtop downで使用すべきという意見も出された。

また、今後の診療ガイドライン改訂に求められることとして、抗TNF抗体の治療の位置づけの明確化、各治療にエビデンスレベルを併記すること、重症度・活動性基準の確立とそれらに呼応した治療指針、インフリキシマブ以外の生物学的製剤の適応について、などの意見がだされた。

#### D. 考察

腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案—コンセンサス・ステートメントに基づく一は、平成16年からの難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（主任研究者 日比紀文（慶応大））「腸管ベーチェット・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発」を土台として、ベーチェット病に関する調査研究班で検討を重ね、平成21年に公開したものである。ほとんどの項目がエビデンスに乏しいもので、エキスパートの合意のもとに作成したものであることから、今後の改訂に生かすべく、実際に腸管ベーチェット病の診療にあたる医師の意見を取り入れるためにアンケート調査を施行した。

全国アンケート調査の場合、回答率が低く、その課題に関心のある医師のみが回答する傾向が高い。このことを踏まえると、本アンケート調査における「知っている」との回答が75%は過大評価できないが、同時調査した「神経ベーチェット病の診断指針案」と比較すると周知度は高く、有用性も高く評価されていた。

今回のアンケートの重点項目とした抗TNF抗体治療に関しては、ステロイド、免疫抑制薬抵抗例に対する標準治療として位置づける

回答が多く、本治療が臨床現場では浸透していることが窺われた。逆に、これまで同じくオプションに上げられている顆粒球除去療法の評価は低く、抗TNF抗体治療の普及につれて施行頻度が減少しているものと推測され、治療に寄せる期待度も低いものと思われた。

重症度判定の客観性ととともに、その評価に従う具体的な治療指針の設定を望む声が多く寄せられた。

診断に関する疑い例、非典型例の扱い、単純性潰瘍との境界例の扱いは、ベーチェット病全体の診断基準、単純性潰瘍の定義など、より大きな枠組みで検討すべき問題である。

#### E. 結論

腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案—コンセンサス・ステートメントに基づく一は、広く普及し、その有用性も評価されているが、抗TNF抗体治療の位置づけ、診断、重症度判定とそれに伴う治療指針の設定など、課題も明らかにされた。

謝辞：今回の疫学調査にご協力いただいた各施設の先生方に心より深謝致します。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

学術論文

1. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
2. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective



表2. ステートメントの妥当性の個別評価

コンセンサスステートメント	妥当性のスコア		低スコアの比率
<b>診断</b>			
1. 典型的には回盲部を中心に円形または卵円形の深掘れの潰瘍が内視鏡、注腸X線造影で確認され、ベーチェット病診断基準の完全型あるいは不全型の条件を満たした場合、腸管ベーチェット病と診断する。	7.66	1.45	10%
2. 臨床所見からは急性虫垂炎、感染性腸炎を否定する必要がある、クローン病、腸結核、薬剤性腸炎は内視鏡的にも鑑別が必要である。	8.06	1.11	4%
上記2項目を満たす症例を腸管ベーチェット病と診断する。	7.57	1.24	10%
<b>重症度判定</b>			
重症度は全身症状の有無、腹部症状の程度、潰瘍の深さや出血の有無、炎症反応(CRP、白血球数、血沈)、貧血の程度などから総合的に判断する。	7.28	1.55	20%
<b>治療</b>			
<b>A. 標準的治療</b>			
1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡所見で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾン換算0.5~1.0mg/kg/dayの初期投与量を1~2週間継続し、改善があれば週5mgぐらいつつ漸減し、可能なら中止し、10mg/dayを超えた長期投与は行わないようにする。	7.26	1.55	18%
2. 症状が軽快した場合、維持療法は5-ASA製剤を使用するのが望ましい。投与量はメサラジン2.25~3.0g/day、あるいはサラノスルファピリジン3~4g/dayとする。	7.30	1.34	16%
3. 副腎皮質ステロイド薬治療に抵抗する場合、ステロイド薬漸減中にプレドニゾン換算10mg/day以上の投与で症状が再燃する場合はアザチオプリン50~100mg/dayなどの免疫抑制薬の投与を考慮する。	7.34	1.51	22%
4. 完全静脈栄養は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される場合などの急性期に短期間用いる。	7.86	1.13	8%
5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は、薬物治療抵抗例や重症度の高い例などで適応となる。また、完全静脈栄養や絶食にて症状改善が得られた例では経腸栄養に移行する。	7.32	1.28	22%
6. 外科的腸切除術は狭窄、穿孔、大量出血をきたす症例で絶対的適応であり、内科的薬物治療に抵抗する例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。	7.86	1.20	8%
7. 術後再発の頻度は、とくに火山様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防のため、5-ASA製剤、アザチオプリン、メロニダゾール、などの薬物療法、経腸栄養などの治療を併用する。	7.12	1.69	22%
8. 眼病変を有するベーチェット病症例では、眼科医の治療方針と調整すべきである。	8.30	0.95	4%
<b>B. オプション治療</b>			
1. 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合、あるいは副作用のため投与できない場合はインフリキシマブを考慮する。	7.66	1.45	10%
2. 標準的治療にあげた薬物治療に抵抗する場合、あるいは副作用のため投与できない場合は顆粒球除去療法を考慮する。	6.28	1.74	54%
<b>補遺</b>			
1. ベーチェット病の完全型、不全型の診断は厚生労働省ベーチェット病診断基準(1987年)に基づく。	7.84	1.23	8%
2. 内視鏡検査、X線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び、腸管ベーチェット病と区別するが、その経過については腸外病変も含めて臨床的観察を要する。	7.84	0.93	6%
3. 腸管ベーチェット病の画像(特に内視鏡)所見に関しては、多様性や経時的変化の報告があり、非典型例の診断においては、鑑別診断を更に慎重に行う。	8.08	0.97	4%
4. 免疫抑制薬治療 アザチオプリン以外の免疫抑制薬、シクロスポリン、タクロリムス、メトレキサートの選択も可能である。	7.56	1.33	20%
5 インフリキシマブの投与方法、併用薬についてはクローン病の治療に準ずる。	7.50	1.11	12%

妥当性のスコアは9点満点。6点以下を低スコアとした。