

ている。

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(H 17 年度報告)¹⁾、ベーチェット病の予後の検討：重症度の変化(H 18 年度報告)²⁾、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(H 20 年度報告)³⁾、特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像(H 21 年度報告)⁴⁾、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(H 22 年度報告)⁵⁾と、分析を進めてきた。臨床調査個人票データは受給者が更新した場合、個人ベースで経過を確認することができるが、本システムが開始して約9年経過し、ようやく昨年度より累積データを用いた予後の検討を開始し、2004年の新規受給者の1年後、5年後の病型と重症度(Stage)の変化を確認(H 23 年度報告)⁶⁾した。

今年度はさらに2004年新規申請者の1年後の悪化の要因を確認することを目的に分析を行った。ベーチェット病の重症度はStage 0～Vに分類されており、Stage Iは眼症状以外の症状があるもの、Stage IIはStage Iに眼症状(虹彩毛様体炎)や関節炎や副睾丸炎が加わったもの、Stage IIIは眼症状(網脈絡膜炎)があるもの、Stage IVは失明の可能性がある眼合併症、重度の後遺症を有す特殊病型、Stage Vは生命予後に危険のある特殊病型、進行性神経ベーチェット病とされ、Vが最も重症である。

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)年の全国データを手に入れ、都道府県別に2004年、2005年共に良好に輸入されていたデータを用いた。

2004年の新規データ390例と2005年の更

新時データを連結させ、申請時の重症度(Stage I～V)が、2005年の更新時に進行していた人を「悪化」とした。分析には多変量解析の多重ロジスティックモデルを用い、結果変数を「悪化」とし、リスク因子として2004年申請時の症状(口腔内アフタ、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍、関節炎、副睾丸炎、消化器病変、中枢神経病変、等)の有無、検査値とし、副睾丸炎以外の症状については性・年齢を調整した上でオッズ比と95%信頼区間(95%CI)を求めた。

(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、初回認定年が2004年より前だった症例を除き、2004年と2005年の両年共に良好に輸入されていた都道府県データを抽出して連結させると390例となった。2004年の新規390例の性比(男:女)は1:1.4、男女とも25～55歳が多く、2004年新規660例の年齢分布とほぼ同様であった。重症度(Stage)の分布は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。

表2に2004年新規309例の1年後のStage(重症度)の変化を示す。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。

表3に多重ロジスティックモデルによる2004年ベーチェット病新規申請者の1年後の悪化に影響する要因の属性と主症状の分析結果を示す。ベーチェット病は若年で発症した男性に重症者が多いという特徴を有するが、多変量解析の結果、2004年時の年齢35歳以上に対し、35歳未満のオッズ比は2.38(95%CI: 1.04~5.47)と有意に高かった。男性は女性より1.54倍悪化のリスクが高いものの有意ではなかった。主症状については性、年齢を調整した上で分析したが、オッズ比がやや高かったのは口腔粘膜のアфта性潰瘍1.97(95%CI:0.25~15.44)、外陰部潰瘍1.58(95%CI:0.62~4.00)であったが、いずれも有意ではなかった。皮膚症状の結節性紅斑様皮疹や皮下の血栓、眼症状はいずれもオッズ比が低かった。

表4に多重ロジスティックモデルによる2004年ベーチェット病新規申請者の1年後の悪化に影響する副症状と検査項目の分析結果を示す。副症状では副睾丸炎(男性のみ)のオッズ比が3.92(95%CI: 0.83~18.60)と高かったが有意ではなかった。性・年齢を調整した分析では潜血または下血有りのオッズ比が1.52(95%CI:0.52~4.41)、中枢神経病変:麻痺のオッズ比が2.03(95%CI: 0.53~7.77)とやや高かったものの、いずれも有意ではなかった。検査については皮膚の針反応、結節性紅斑生検リンパ球性血管炎と脂肪組織炎ありのオッズ比が高かったが、有意ではなかった。HLA-B 51陽性のオッズ比は有意ではなかったが低かった。

今回の分析では年齢以外に1年後の悪化に影響する要因は認められなかった。今後は2004~2008年の5年分のデータを用い、1年後の悪化要因を分析する。

結論

医療費の自己負担軽減のための受給申請時に提出されるベーチェット病の臨床調査個人票データを用いて2004年新規申請者の1年後の悪化の要因を分析した。

臨床調査個人票データは都道府県別に2004年、2005年共に良好に入力されていたデータを用いた。2004年の新規データ390例と2005年の更新時データを連結させ、申請時の重症度(Stage I~V)が、2005年の更新時に進行していた人を「悪化」とし、多重ロジスティックモデルを用い、「悪化」に影響する要因として2004年申請時の症状(口腔内アфта、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍、関節炎、副睾丸炎、消化器病変、中枢神経病変、等)の有無や検査値とし、オッズ比と95%信頼区間を求めた。

2004年新規の重症度不明を除く376例のうち、Stage 0は9例(2.4%)、Iは163例(43.4%)、IIは68例(18.1%)、III48例(12.8%)、IV80例(21.3%)、V8例(2.1%)であった。

2005年に重症度の変化がなかったのは210例(55.9%)、悪化25例(6.6%)、軽快45例(8.4%)、不明6例(7.9%)、非継続90例(23.7%)であった。

ベーチェット病は若年で発症した男性に重症者が多いという特徴を有するが、多変量解析の結果、2004年時の年齢35歳以上に対し、35歳未満のオッズ比は2.38(95%CI: 1.04~5.47)と高かった。主症状については性、年齢を調整した上で分析し、口腔粘膜のアфта性潰瘍1.97(95%CI:0.25~15.44)、外陰部潰瘍1.58(95%CI:0.62~4.00)のオッズ比が高かったが有意ではなかった。副症状では副睾丸炎(男性のみ)のオッズ比が3.92(95%CI: 0.83~18.60)、性・年齢を調整した分析では潜血または下血有りのオッズ比が1.52(95%CI:0.52~4.41)、中枢神経病変:麻痺のオッズ

比が 2.03 (95%CI: 0.53~7.77) と高かったが有意ではなかった。

今回の分析では年齢以外に 1 年後の悪化に影響する要因は認められなかった。今後は 2004~2008 年の 5 年分のデータを用い、1 年後の悪化要因を分析する。

参考文献

1. ベーチェット病の H 13-16 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: p 78-81.
 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: p 97-100.
 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: p 60-62.
 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: p 60-65.
 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 22 年度総括・分担研究報告書: p 54-55.
 6. 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. 黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋. 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 23 年度総括・分担研究報告書: p 56-60.
- E. 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. Michiko KUROSAWA, Yutaka INABA, Yoshiaki ISHIGATSUBO, Mitsuhiro TAKANO, Kazuhito Yokoyama. One-year Prognosis (Severity and Disease Type) of Behcet's Disease in Japan Using a Clinical Database of Patients Receiving Financial Aid for Treatment. 15th International Conference on Behcet's Disease, 7/13-15, 2012.
 2. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、横山和仁: ベーチェット病新規患者の 1 年後の予後に関連する要因 - 臨床調査個人票を用いて. 第 23 回日本疫学会学術総会, 大阪, 2013/1/24~26.
- 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

年度	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)の重症度(Stage)

				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

青い部分は1年後の「変化なし」、黄色は「軽快」、グレーは「悪化」

表3 多重ロジスティックモデルによる2004年ベーチェット病新規申請者の
1年後の悪化に影響する要因（属性と主症状）

項目		n of cases /N	オッズ比	95%信頼区間	P 値
性	女	12/162	1.00		NS
	男	13/117	1.54	0.67-3.54	
年齢	35歳以上	12/187	1.00		<0.05
	35歳未満	13/92	2.38	1.04-5.47	
口腔粘膜の再発性 アフタ性潰瘍	なし	1/21	1.00		NS
	あり	24/255	1.97	0.25-15.44	
結節性紅斑様皮疹	なし	13/107	1.00		NS
	あり	12/160	0.62	0.27-1.46	
皮下の血栓	なし	24/209	1.00		NS
	あり	1/36	0.22	0.03-1.67	
毛嚢炎様皮疹	なし	10/113	1.00		NS
	あり	13/138	1.05	0.44-2.52	
(a)虹彩毛様体炎	なし	20/187	1.00		NS
	あり	4/68	0.46	0.14-1.45	
(b)網膜ぶどう膜炎	なし	19/180	1.00		NS
	あり	5/77	0.50	0.17-1.45	
(a)(b)を経過した 症状	なし	18/193	1.00		NS
	あり	2/42	0.49	0.11-2.32	
外陰部潰瘍	なし	8/100	1.00		NS
	あり	17/165	1.58	0.62-4.00	

・臨床症状は性、年齢を調整。

表4 多重ロジスティックモデルによる2004年ベーチェット病新規申請者の
1年後の悪化に影響する要因（副症状と検査所見）

項目		n of cases / N	オッズ比	95%信頼区間	P 値
変形や硬直を伴わない関節炎	なし	15/146	1.00		
	あり	10/115	0.91	0.39-2.14	NS
副睾丸炎(男性のみ)	なし	10/99	1.00		
	あり	2/9	3.92	0.83-18.60	NS
消化器病変 腹痛	なし	18/198	1.00		
	あり	7/65	1.22	0.48-3.08	NS
潜血または下血	なし	18/195	1.00		
	あり	5/39	1.52	0.52-4.41	NS
血管病変 血管障害	なし	18/190	1.00		
	あり	2/19	0.96	0.20-4.65	NS
中枢神経病変 頭痛	なし	20/205	1.00		
	あり	5/54	0.98	0.34-2.82	NS
中枢神経病変 麻痺	なし	21/241	1.00		
	あり	3/17	2.03	0.53-7.77	NS
中枢神経病変 精神症状	なし	23/243	1.00		
	あり	2/16	1.34	0.29-6.33	NS
HLA-B51(B5)	陰性	8/58	1.00		
	陽性	2/60	0.21	0.04-1.04	NS
皮膚の針反応	なし	10/104	1.00		
	あり	8/51	1.82	0.66-4.97	NS
炎症反応 血沈値の亢進(>30mm)	なし	6/57	1.00		
	あり	12/131	0.91	0.32-2.58	NS
血清 CRP の陽性化(>1.0)	なし	6/78	1.00		
	あり	18/175	1.44	0.55-3.81	NS
末梢血白血球の数の増加(>10,000)	なし	15/138	1.00		
	あり	10/115	0.76	0.33-1.76	NS
補体化の上昇(>40単位)	なし	4/50	1.00		
	あり	7/102	0.81	0.22-2.96	NS
結節性紅斑生検 リンパ球性血管炎と 脂肪組織炎	なし	2/32	1.00		
	あり	4/39	3.01	0.40-22.51	NS

・副睾丸炎以外は性、年齢を調整。

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

ベーチェット病におけるインフリキシマブ治療効果と薬理動態

研究分担者：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）
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）
水木信久（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御眼科）
共同研究者 寺内佳余（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科）
澁谷悦子（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御眼科）

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ものの、一部の患者は IFX 治療中にも眼発作を起こし、視力の低下を招いている。昨年度、その眼発作時期は次回投与直前に集中し、投与間隔を短縮することにより治療効果の回復が観察されることを報告した。本年度は、この点を薬理動態の観点から解析するため、IFX 治療中患者の血中 IFX トラフ濃度、抗インフリキシマブ抗体 (antibody toward infliximab: ATI) を測定した。その結果、血中 IFX トラフ濃度低値例では眼発作、眼外症状が頻発し、ATI 陽性例が多く、同時に投与時反応も見られた。しかし、過去に眼発作があり、投与間隔短縮で効果が回復した例では血中 IFX トラフ濃度が保たれていた。また、投与時反応が強く、入院あるいは入院を考慮する例はいずれも ATI 陽性で、他の抗 TNF α 抗体への変更で対応した例も含まれていた。

関節リウマチなど他疾患と同様にベーチェット病での効果減弱の多くは投与間隔短縮で回避されるが、一部には薬剤変更、免疫抑制薬の追加を要する例もある。

今後、IFX 薬効減弱に関与する ATI 出現の危険因子を明確にし、その対策を講ずるとともに、投与間隔短縮をはじめとした効果減弱時の対応を診療ガイドラインに反映させていく必要がある。

A. 研究目的

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) の有効性は高く評価されるが、一部の患者ではその効果減弱に伴い眼発作を起こす例がある。昨年度までの臨床的検討で、IFX 治療時の眼発作は次回投与直前に集積し、投与間隔短縮により効果の回復が見られることから、臨床効果と薬理動態が密接に関係している可能性が示唆され

た。今年度は血中 IFX トラフ濃度、ATI を測定し、これらと臨床効果および投与時反応の関連を検討した。

B. 研究方法

1. ぶどう膜炎患者 22 例 (女 3, 男 19, 42.0 \pm 13.5 歳) に IFX 5 mg/kg (原則免疫抑制薬併用なし) を 0、2、6 週、その後 8 週間毎に投与し、眼発作出現後は投与間隔

を5週まで短縮した。投与直前の IFX 血中濃度、ATI を測定した。

2. ベーチェット病研究班の研究分担者、研究協力者の所属する施設を中心に IFX 治療中ベーチェット病患者についても IFX 血中濃度、ATI (antibody toward IFX) を測定した。
研究は各施設 IRB で承認を受け、文書同意のもと施行した。

C. 研究結果

1. IFX 血中トラフ濃度

検討した 24 例ではすでに多くの症例で臨床症状に応じて IFX 投与間隔を調節した状態で IFX 血中トラフ濃度および ATI を測定した。IFX 血中トラフ濃度は平均 $5.63 \pm 5.23 \mu\text{g/ml}$ で、8 週間の投与間隔維持患者 ($4.72 \pm 4.28 \mu\text{g/ml}$) と投与間隔短縮患者 ($7.45 \pm 6.77 \mu\text{g/ml}$) には差異はなかった (図 1)。全経過を通しての IFX の視力に対する効果や過去の発作出現回数とは関連はなかった。また、トラフ値が最高値であった 1 例は投与間隔短縮後も発作 (軽度) を繰り返したが、この症例では導入期 (6 週まで) にも眼発作が出現した唯一の症例であった。

複数回、IFX を測定しえた症例の血中濃度を解析してみると、トラフ濃度は個々の症例で大きく変動することはなかった。

2. IFX 血中トラフ濃度低下例の解析

自験例に IFX 血中トラフ濃度感度以下は 5 例あり、これらの症例の臨床経過を調べたところ、ここ半年の間に 1 回以上の眼発作があり、発熱、結節性紅斑、関節炎などの眼外症状も頻発していた。また、抗ヒスタミン薬やステロイド投与などの対策を要する投与時反応も出現していた (表 1)。

3. ATI

ATI は IFX 血中濃度感度以下の 5 例中 4 例に ATI が確認された。また、5 ヶ月前に重篤な投与時反応のために IFX 継続治療を断念した症例でも ATI が検出された。この症例を加え、3 例は重篤な投与時反応のため、アダリムマブへ変更し、2 例では免疫抑制薬を追加した (表 1)。

班内他施設より、計 108 例について、IFX 濃度、ATI を測定したところ、16 例が測定感度以下であり、11 例で ATI が検出された。眼病変に対する治療例では 75 例中 15 例 (20%) で測定感度以下、ATI 陽性は 11 例 (16%) であった。これに対し、特殊病型を治療対象とした症例では測定感度以下は 33 例中 1 例 (3%) で、ATI は検出されなかった (表 2)。併用薬等については現在、解析中である。

D. 考察

これまでの臨床的な解析から、昨年度、IFX 治療中の眼発作は投与予定直前に集積し、投与間隔を短縮することで回避できることから、IFX の効果は同剤の血中濃度に依存する可能性が高いことを報告した。実際、ベーチェット病では IFX 治験時プロトコルでの休薬期間中に全例で眼発作が再燃したことからも、治療効果の濃度依存性は以前より懸念されていた。今回の IFX トラフ濃度とそれまでの眼発作の頻度や視力の推移などの臨床効果には相関は見いだせなかったが、これはすでに臨床症状に応じて投与間隔が短縮された症例が 22 例中 8 例あったためと思われる。検討時に IFX 血中トラフ濃度検出感度以下の症例では、眼発作および眼外症状の出現がみられ、治療効果の濃度依存性を支持するものであった。他疾患においても

IFX の治療効果は濃度依存性であることが知られており、関節リウマチ (RA)、クローン病 (CD) では、効果不十分時に増量や投与期間短縮が保険的にも認められている。RA の場合は、トラフ値 $1\mu\text{g/ml}$ が有効性維持の目安とされている。今回の検討で、同一患者で複数回血中濃度を測定しえた例でのその値はほぼ一定しており、一度の測定だけでも十分意味があるものと考えられた。

一方、トラフ値が保たれていても発作を繰り返す症例は TNF 以外の要因が病態に寄与している可能性があると考えられる。

本研究での IFX 血中トラフ低値症例の特徴は、ATI 陽性、眼症状および眼外症状の出現、投与時反応の出現に要約される。

今回は 108 例中 11 例で ATI が検出されたが、過去に IFX 治療中 BD 患者における ATI 出現率の報告はない。IFX はキメラ型抗体であるため、他のヒト化、ヒト型抗体より抗原性高く、ATI 陽性は関節リウマチ (RA) 患者で 12-44%、クローン病 (CD) 患者で 6-55%、強直性脊椎炎 (AS) の解析では 25.5% と報告されており、その出現は決して稀なものでない。ATI 陽性例すべてが、効果減弱、投与時反応をきたすわけではないが、その大きな要因になる。また、AS 症例の解析ではメソトレキセート (MTX) 非併用で ATI 陽性率が高いことが示されている。日本の RA に対する IFX 治療では、MTX 併用が必須であるが、ヒト型抗体、adalimumab (ADA) の場合は MTX 非併用投与も認可されている。この ADA に対する抗薬剤抗体の出現率は MTX 併用の有無に大きく依存していることが知られている。したがって、MTX を含めた免疫抑制薬の併用の有無は、ATI 出現の大きな要因である。

今回の検討で、ATI が検出されたのは全例眼病変に対する治療患者であり、特殊病型

の患者では全く認められなかった。これは患者の病態や病型による差というよりも治療レジメンの相違によるものの可能性が高い。眼病変にする IFX の治療効果は、免疫抑制薬の併用の有無で差異がないことが示されている。自施設では、IFX 導入に伴いシクロスポリンをはじめとした免疫抑制薬は原則として中止しており、本研究の対象患者でも免疫抑制薬非併用患者が多数を占めると考えられる。一方、ステロイド、免疫抑制薬の併用率の高い特殊型 BD の IFX 治療時には ATI がほとんど検出されていないことから、併用薬について詳細な検討を進めている。

IFX 効果減弱時の対応としては、ATI の有無にかかわらず、投与間隔の短縮あるいは増量で、トラフ濃度を維持することが重要である。仮に ATI 陽性であったとしても、次回投与時に IFX 残存していれば、ATI は抗原である IFX により常に結合飽和状態にあるので、IFX 投与されても ATI が新たな反応を起こすことなく、投与時反応も生じず、十分な効果が期待される。

E. 結論

1. IFX はベーチェット病の眼発作を強力に抑制するが、その効果は濃度依存性である。
2. 効果減弱の要因には ATI の出現があり、免疫抑制薬の併用で阻止できる可能性がある。
3. 効果減弱時には投与間隔の短縮あるいは増量が有用と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Shizukuishi K, Tateishi U, Ishigatsubo Y. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int.* 32(5):1327-33, 2012
- 2) Hama M, Takase K, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Challenges to expanding the clinical application of musculoskeletal ultrasonography (MSUS) among rheumatologists: from a second survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 22(2):202-8, 2012
- 3) Hama M, Kirino Y, Takeno M, Takase K, Miyazaki T, Yoshimi R, Ueda A, Itoh-Nakadai A, Muto A, Igarashi K, Ishigatsubo Y. *Bach 1* regulates osteoclastogenesis via both heme oxygenase-1 dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1518-28.
- 4) Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol.* 30(1):85-92, 2012
- 5) Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012
- 6) Aoki A, Suda A, Nagaoka S, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ashizawa T, Ohde S, Takahashi O, Ohbu S. Preferences of Japanese rheumatoid arthritis patients in treatment decision-making. *Mod Rheumatol.* 2012
- 7) Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett.* 2012
- 8) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013 Jan 6.
- 9) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【RA 診療におけるエビデンス-ガイドライン、推奨、提言など】EULAR ベーチェット病診療 recommendation (解説/特集). *リウマチ科*

- 48(1):75-79, 2012
- 10) 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(総説).
日本脊椎関節炎学会誌 4(1): 13-18, 2012
2. 学会発表
- 1) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda
A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution
of clinical manifestations in patients
with Behçet's disease. ICORD 2012,
Tokyo, Japan, 2012 2/5
- 2) Kayo T, Takeno M, Shibuya E,
Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab
therapy is effective and safety for
uveitis in Behçet's disease. ICORD
2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
- 3) Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda
A, Ohno S, Ishigatsubo Y.
Neurological manifestations of
Japanese patients with Behçet's dis-
ease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012
2/5
- 4) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M,
Kurosawa M, Uehara R, Nagai M,
Saito K, Ishigatsubo Y. The retro-
spective study of infliximab therapy
for intestinal Behçet's disease in
Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan,
2012 2/5
- 5) Ideguchi H, Suda A, Watanabe R),
Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H,
Saito K, Hirohata S Takeno M,
Ishigatsubo Y. Clinical features of
Vasculo- Behçet's disease in Japan 15th
International Conference on Behçet's
Disease, Yokohama, Japan 2012.
7/13-15
- 6) Kayo T, Takeno M, Shibuya E,
Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab
therapy for uveitis in Behçet's disease.
15th International Conference on Beh-
çet's Disease, Yokohama, Japan 2012.
7/13-15
- 7) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M,
Kurosawa M, Uehara R, Nagai M,
Ishigatsubo Y. The efficacy of
Infliximab therapy for intestinal
Behçet's disease -The retrospective
study in Japan-. 15th International
Conference on Behçet's Disease,
Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 8) Watanabe R, Takeno M, Ueda A,
Ihata A, Yoshimi R, Obata M,
Ishigatsubo. Y. Favorable responses
to Infliximab after endovascular in-
tervention in a Behçet's disease pa-
tient with inflammatory aneurysm in
subclavian artery. 15th International
Conference on Behçet's Disease,
Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 9) Takeno M. Assessment of the disease
(Epidemiology). Overview. 15th
International Conference on Behçet's
Disease, Yokohama, Japan 2012.
7/13-15
- 10) 寺内佳余、岳野光洋、石ヶ坪良明 他
ベーチェット病の眼病変に対するインフ
リキシマブ投与の有効性と安全性 第56
回 日本リウマチ学会 2012年4月26
日~28日 東京
- 11) 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他
血管ベーチェットの臨床実態：厚労省ベ
ーチェット病班 多施設共同研究 第56回
日本リウマチ学会 2012年4月26日
~28日 東京
- 12) 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他

腸管ベーチェット病ガイドラインの改定
案 第 56 回 日本リウマチ学会 2012
年 4 月 26 日～28 日 東京

- 13) 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他
ベーチェット病患者消化器病変の解析
第 56 回 日本リウマチ学会 2012 年 4
月 26 日～28 日 東京
- 14) 岳野 光洋、寺内 佳余、石ヶ坪 良明.
他 ベーチェット病に対する抗 TNF 抗
体治療の有効性と問題点 第 33 回 日本
炎症・再生学会 2012 年 7 月 5 日 福岡
- 15) 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病
の免疫異常. 第 5 回 自己炎症研究会. 平
成 24 年 7 月 6 日
- 16) 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武
晃, 吉見竜介, 澁谷悦子、水木信久、石
ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対
する抗 TNF 抗体の効果減弱とその対策
第 27 回日本臨床リウマチ学会 2012 年 11
月 23 日～11 月 24 日 神戸

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

表1 IFX血中濃度低下・ATI陽性例の症状と治療対応

症例	FXトラフ値	ATI	眼発作*	眼外症状*	投与時反応	治療変更
2	<0.10			EN, 関節炎	+	アダリムマブ変更
5	<0.10	+	有	EN, 毛嚢炎 発熱	+	アザチオプリン追加
15	<0.10	+	有	発熱	+	シクロスポリン追加
17	<0.10	+	有			投与期間短縮
19**	-	+			+	アダリムマブ変更
20	<0.10	+		関節痛 EN, 毛嚢炎発熱	+	アダリムマブ変更
10	17.97		有			短縮のみ

*症状は測定前 6 カ月前 **投与中止後 5 カ月目の測定

表2 各施設IFX血中濃度低下・ATI陽性

		症例	感度以下	ATI
眼	A 大	22	5	5*
	B 大	26	6	3
	C 大	26	4	3
	D 大	1	0	0
	計	75	15 (20%)	11 (16%)
特殊病型		33	1 (3%)	0

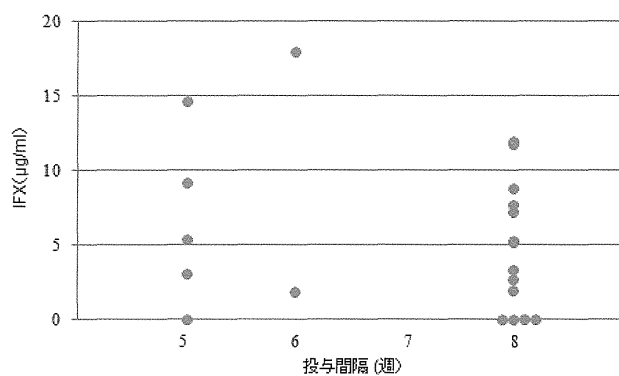


図1. 投与間隔と血中トラフレベル

厚生労働研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病における眼炎症発作と
インフリキシマブトラフ値およびサイトカイン血中濃度との相関

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	北海道医療大学 眼科
竹本 裕子	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
水内 一臣	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
宇野 友絵	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野

研究要旨

〔目的〕 難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ（IFX）治療は高い有効性を示す一方、IFX に抵抗性を示し視力を失っていく症例もみられる。今回我々は IFX 有効性と IFX トラフ値（薬剤反復投与中の投与直前の血中濃度）、IFX 抗体との関連性について検討した。

〔方法〕 北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病患者のうち、IFX 投与前から継続して採血を施行した 6 例について、IFX トラフ値およびサイトカインの血中濃度を測定した。また、IFX トラフ値が検出域以下となった際には抗 IFX 抗体を検査した。

〔結果〕 IFX 導入前の TNF- α 濃度は全例で 2.5 pg/ml 以下であり、その後の眼炎症発作の有無と相関はみられなかった。IFX トラフ値は眼炎症発作前後に有意に低いという結果が得られた。IL-1 β は発作の有無にかかわらず全例で常に 2.5 pg/ml 以下であったが、IL-6 は眼炎症発作の前後で高値となる傾向にあった。抗 IFX 抗体は測定可能であった 2 例中 1 例で陽性であり、陽性例では眼発作が頻発してみられた。

〔まとめ〕 IFX 治療中のベーチェット病での眼炎症発作は、IFX トラフ値が低いと生じやすく、また IL-6 の関与が示唆された。IFX トラフ値の低下には抗 IFX 抗体が関与している症例が含まれると推察される。

A. 研究目的

難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ（IFX）治療は高い有効性を示し、ベーチェット病の視力予後の改善に大きく寄与している。しかし一方、IFX に抵抗性を示し視力を失っていく症例がいるのも事実である。今回我々は IFX 有効性と IFX トラフ値（薬剤反復投与中の投

与直前の血中濃度）、サイトカイン濃度、IFX 抗体との関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病に伴う難治性ぶどう膜炎患者のうち、IFX 投与前から継続して採血を施行した 6 例である。IFX トラフ値（薬剤反復投

与中の投与直前の血中濃度) およびサイトカインの血中濃度を定期的に測定した。また、IFX トラフ値が検出域以下となった際には抗 IFX 抗体 (ATI) の有無も検査した。

C. 研究結果

IFX 導入前の TNF- α 濃度は全例で 2.5 pg/ml 以下であり、その後の眼炎症発作の有無と相関はみられなかった。IFX トラフ値は眼炎症発作前後に有意に低いという結果が得られた。 χ^2 検定値が最も高くなる IFX トラフ値のカットオフ値は $0.8 \mu\text{g/ml}$ であり、そのときの p 値は 0.005 未満であった (図 1)

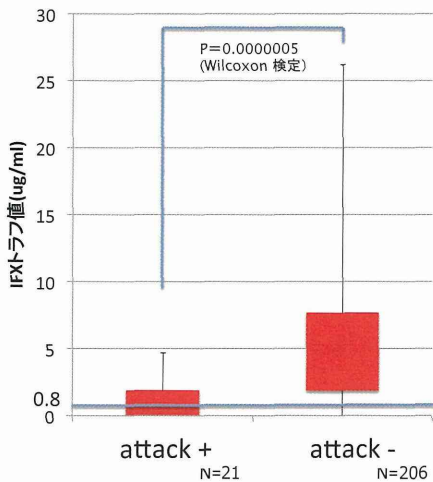


図 1 眼発作の有無と IFX トラフ値

眼炎症発作が生じる症例では IFX トラフ値が低い

IL-1 β は発作の有無にかかわらず全例で常に 2.5 pg/ml 以下であったが、IL-6 は眼炎症発作の前後で高値となる傾向にあった。多くの症例は IFX が著効し ATI の出現はみられなかったが、中には ATI の出現とともに IFX の有効性が低下している例もみられ、その症例では眼発作が頻発してみられた (図 2)。

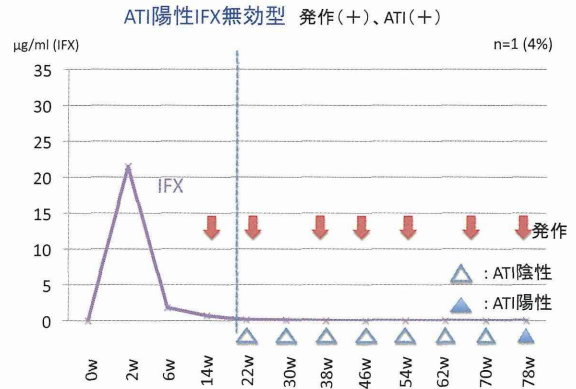


図 2 ATI 陽性 IFX 無効型

経過中に IFX トラフ値が 0 となり、途中から ATI が検出された症例。眼炎症発作が頻発している。

D. E. 考察と結論

IFX 治療中のベーチェット病での眼炎症発作は、IFX トラフ値が低いと生じやすく、また IL-6 の関与が示唆された。IFX トラフ値の低下には抗 IFX 抗体が関与している症例が含まれると推察される。今後も症例数を増やすとともに検討を重ねる予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee E B, Kanda A, Noda K, Song Y W, Park K S, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet disease in a Korean population. *Rheumatology*. 2012; 51: 983-986
- Ishijima K, Namba K, Ohno S, Mochizuki K, Ishida S. Intravitreal

- injection of bevacizumab in a case of occlusive retinal vasculitis accompanied with syphilitic intraocular inflammation. *Case Report Ophthalmol.* 2012; 3: 434-437
3. Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 1081-1087
 4. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 592-598
 5. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Mizutani M, Fujikawa T, Itai A, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an I κ B kinase β inhibitor in rats. *Mol Vis.* 2012; 18: 2586-2597
 6. Saito M, Yoshida K, Saito W, Fujiya A, Ohgami K, Kitaichi N, Tsukahara H, Ishida S, Ohno S. Astaxanthin increases choroidal blood flow velocity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 239-245
2. 学会発表
 1. Kitaichi N, Dong Z, Iwata D, Takeuchi M, Namba K, Noda K, Kanda A, Iwabuchi K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of Glyceraldehyde-derived AGEs formation. 15th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
 2. Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. 15th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
 3. Takemoto Y, Namba K, Kitaichi N, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Effects of Infliximab Therapy in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
 4. Dong Z, Kitaichi N, Iwata D, Ando R, Fukuhara J, Lennikov A, Kanda A, Noda K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of toxic AGEs formation. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA (2012)
 5. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an I κ B

- kinase inhibitor, IMD-0354 in rats. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA (2012)
6. Namba K, Kaburaki T, Sonoda KH, Ohno S, Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 8th International Symposium on Uveitis: Sani Beach, Greece (2012)
 7. Ohno S. Epidemiology and genetics of Behcet's disease. Behcet's Disease Symposium; How to differentiate Behcet's disease from other types of uveitis. 8th International Symposium on Uveitis: Sani Beach, Greece (2012)
 8. Ohno S. Silk route disease: epidemiology and genetics. International Conference on Behcet's Disease: Rome, Italy (2012)
 9. Ohno S. Ocular lesions in Behcet's disease. 16th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Istanbul, Turkey (2012)
 10. Ohno S. Prevention of Blindness due to Infectious and Inflammatory Ocular Diseases. World Ophthalmology Congress 2012: Abu Dhabi, United Arab Emirates(2012)
 11. Ohno S. Symposium on Genetics of Ocular Inflammatory Disorders: Genetics of Behcet's Disease. World Ophthalmology Congress 2012: Abu Dhabi, United Arab Emirates(2012)
 12. Ohno S. Immunological Aspects of Behcet's Disease. 7th International Convention for Patients with Silk Road Disease (Behcet's Disease): Yokohama, Japan(2012)
 13. Ohno S. Anti-TNF α Therapy for Intractable Uveoretinitis in Behcet's Disease: 15th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
 14. Ohno S. From autoimmunity to autoinflammation in the immunopathogenesis of Behcet's disease. Japan-Korea Ophthalmology Symposium: Sapporo, Japan(2012)
 15. Ohno S, Chin S. Management of secondary glaucoma in uveitis. Thimpu National Referral Hospital Ophthalmology Seminar: Thimpu, Bhutan(2012)
 16. Ohno S. Corticosteroid therapy in uveitis. Thimpu National Referral Hospital Ophthalmology Seminar: Thimpu, Bhutan(2012)
 17. Ohno S. Management dilemmas in uveitis. Second Biennial National Conference, Bangladesh Uvea Society: Dhaka, Bangladesh(2012)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究分担課題名: ベーチェット病ぶどう膜炎の眼合併症に対する外科的治療 (インフリキシマブ導入下の治療成績の検討)

研究分担者名・役職名: 後藤 浩・東京医科大学 眼科学講座 主任教授

研究要旨:

A. 研究目的

抗 TNF α 抗体 インフリキシマブ(レミケード®)はベーチェット病ぶどう膜炎の眼炎症発作を有意に抑制し、視機能の維持に有効であることが明らかにされている。一方、ベーチェット病は皮膚の易刺激性等に示されるように、眼合併症に対しても外科的侵襲を伴う治療を契機としてぶどう膜網膜炎を誘発する可能性がある。そこで今回、インフリキシマブ療法導入後のベーチェット病眼合併症に対する外科的治療の影響と成績について検討した。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は東京医大病院眼科に通院加療中のベーチェット病ぶどう膜炎症例のうち、眼合併症が発症もしくは進行し、視機能の維持や改善目的に外科的治療が行われた症例で、手術前から眼炎症発作抑制目的にインフリキシマブが既に導入されている 13 例 15 眼である。これらの症例のインフリキシマブ導入前、導入後、さらに眼手術後における眼炎症発作回数と矯正視力について、診療録をもとに後ろ向きに検討した。なお、炎症発作回数はインフリキシマブ導入前 6 か月、手術実施前 6 か月、さらに術後 6 か月における平均回数とした。経過観察期間は 8~42 か月 (平均 20.4 か月)、年齢は 28~63 歳 (平均 46.8 歳)、性別は男性 10 例、女性 3 例であった。

手術の実施にあたっては一般的な眼科手術と同様、術式や予想し得る合併症等について十分説明のうえ、書面での同意を得て実施し

た。

C. 研究結果

手術の対象となった眼合併症の内訳は、併発白内障単独が 11 例 13 眼、併発白内障および続発緑内障の同時手術が 1 例 1 眼、併発白内障と増殖硝子体網膜症の同時手術が 1 例 1 眼であった。

手術の内訳は、超音波水晶体乳化吸引術 (PEA) および 眼内レンズ挿入術が 10 例 12 眼、ECCE (水晶体嚢外摘出術) および 眼内レンズ挿入術が 1 例 1 眼、PEA と眼内レンズ挿入術および線維柱帯切除術が 1 例 1 眼、PEA と眼内レンズ挿入術および硝子体切除術が 1 例 1 眼であった。

インフリキシマブの投与期間は、初回投与から手術実施までが 6~24 か月 (平均 10.4 か月)、最終投与から手術実施までの期間は 1~35 日 (平均 15.4 日) であった。

非手術眼における眼炎症発作回数はインフリキシマブ導入前が平均 2.18 回/6 か月、導入後は平均 0.36 回/6 か月であった ($p < 0.0012$, Mann-Whitney 検定) (図 1)。一方、手術眼における眼炎症発作回数はインフリキシマブ導入前が平均 2.80 回/6 か月、導入後かつ手術施行前は平均 0.80 回/6 か月、手術施行後は平均 0.53 回/6 か月であった ($p < 0.0001$, Mann-Whitney 検定) (図 2)。すなわち、手術を行ったことによって術後に眼炎症発作が増加するようなことはなかった。

視力については、インフリキシマブ導入前後では変化はなかったが、術後は有意な改善がみられた (Wilcoxon 符号付順位検定, 0.00115)。

図1 非手術眼における眼炎症発作回数 (/6 か月)

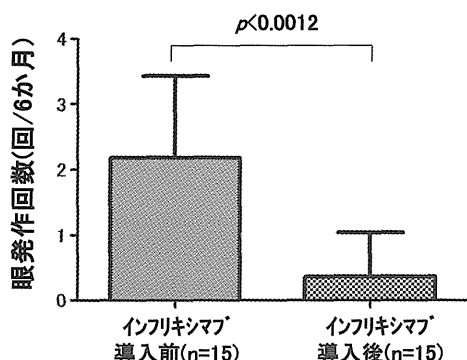


図2 手術眼における眼炎症発作回数 (/6 か月)

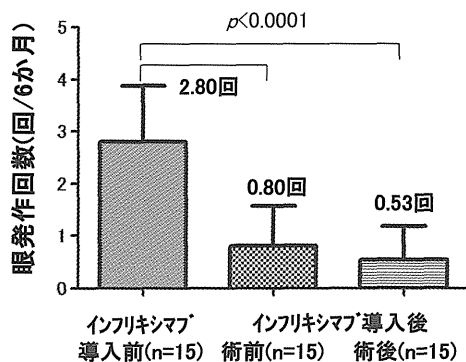
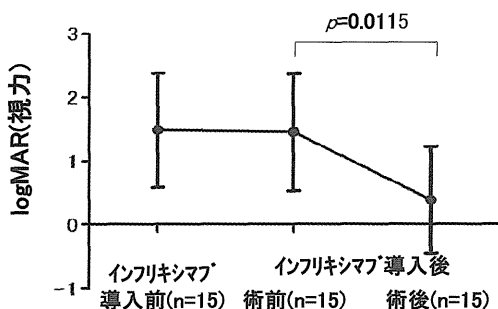


図3 手術眼における視力の推移 (log MAR)



D. 考察

活動期にあるベーチェット病患者に対して何らかの理由により外科的治療を行わなくてはならない場合、pathergy 反応のような本症に特異的とも考えられる易刺激性反応にもとづく炎症惹起の可能性は常に懸念される問題である。一方、インフリキシマブによる治療中に行われる腸管型ベーチェット病の外科手術は、比較的安全に実施可能であったとの報告がある。眼科領域でも、インフリキシマブ投与中の併発白内障手術 3 例 4 眼の術後経過は良好であったのと報告がみられる。

今回、比較的多数の症例数を対象とした自験例の検討においても、眼合併症に対する手術を契機として炎症発作の回数が増加するという事実はないことが確認された。特に視機能の改善を一義的な目的として行われる併発白内障手術では全例で視力の改善が得られた。また、インフリキシマブ導入下の手術では、術後感染症も危惧される合併症のひとつであるが、今回の検討では従来から行われているような標準的な周術期管理を踏襲することで、特に問題となる事例は 1 例もなかった。眼科手術の技術的な進歩、特に周辺機器の改良による低侵襲手術の影響も無視はできないが、このようにインフリキシマブ療法を導入することによって、不要な眼炎症を惹起させることなく外科的に治療が行えるようになったことは、長期にわたってベーチェット病の眼症状を管理していく上で大きな福音となっていることは間違いない。

以上、今後もベーチェット病の眼合併症に対する外科的介入については適応を含めて十分に検討した上で実施するべきである点には変わりはないが、インフリキシマブ治療の導入によって、より安全な治療が行えるようになったことは大いに評価できると考えられた。

E. 結論

インフリキシマブ療法が導入後に行われるベーチェット病ぶどう膜網膜炎の眼合併症に対する外科的治療は、眼炎症発作を誘発することなく安全に実施することが可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・後藤 浩. 病理検査. ぶどう膜炎を斬る: 90-93, 2012.

2. 学会発表

- ・Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 130(5): Arch Ophthalmol, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他