

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

新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの医師間の再現性の検討

分担研究者 蕪城俊克、高本光子、小前恵子 東京大学大学院医学系研究科眼科
大野重昭、南場研一 北海道大学大学院医学系研究科眼科
北市伸義 北海道医療大学眼科
後藤 浩、毛塚剛司、横井克俊 東京医科大学大学院医学研究科眼科
水木信久、澁谷悦子、目黒 明 横浜市立大学大学院医学研究科眼科
Ocular Behçet disease research group of Japan

研究要旨

[目的] これまでベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を評価する指標として、眼発作回数や医師の主観的評価が用いられてきたが、活動性を定量化する指標としては不十分な点がある。今回、新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を定量化する指標として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24) を作成し、その医師間での再現性を検討した。

[方法] BOS 24 は、眼発作が起きるたびに発作眼について、新たにみられた前房内炎症（最大4点）、硝子体混濁（4点）、網膜周辺部病変（8点）、後極部網膜病変（4点）、中心窩病変（2点）、視神経病変（2点）の程度を数値化し、最大24点で評価することとした。今回、50回分の眼発作の診療録について、ぶどう膜炎専門家5名が BOS 24 と主観的重症度（1-10点）で評価し、それぞれの方法での医師間の再現性を検討した。

[結果] 5人の医師による主観的重症度の平均値と BOS 24 スコアの平均値の間には高い相関性がみられた ($p < 0.0001$, Spearman's rank-correlation coefficient test)。一方、主観的重症度および BOS 24 による5名の評価の変動係数はそれぞれ $19.9 \pm 9.7\%$ 、 $11.1 \pm 10.1\%$ 、最大誤差率は $48.3 \pm 24.9\%$ 、 $24.1 \pm 22.8\%$ であった。いずれも BOS 24 では主観的重症度と比べて有意にばらつきは少なかった ($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、Student's paired t-test)。

[結論] BOS 24 は主観的重症度と高い相関性を有し、且つ医師間のばらつきが少ないことから、ベーチェット病ぶどう膜炎の評価法として優れている可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎は、我が国に多い難治性ぶどう膜炎疾患で、急性の眼内炎症の増悪（眼発作）を繰り返すことを特徴とする。これまでベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を評価する指標として、眼発作回数¹⁻³⁾や医師の主観的による3段階評価（軽度、中等度、高度）³⁻⁵⁾などが用いられてきた。し

かし、眼発作回数のみでは、眼発作の大きさ（程度）は数値には反映されない。また、医師の主観による3段階評価はそれぞれの重症度の定義の明確な記載はなく、その境界は曖昧であり、医師間で評価がばらつく可能性がある。従って、これまでに用いられてきたこれらの指標はベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を定量化する指標としては不十分な点が

ある。

今回、これらの問題点を改善する目的で、新しいベージェット病ぶどう膜炎の活動性を定量化する指標として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24) を作成した。これは、眼発作が起きるたびに、起きた方の目について眼所見を元に最大 24 点でぶどう膜炎の強さを数値化し、半年間の合計点数でその期間の活動性を表すことを想定して作成されている。今回、BOS 24 スコアの有用性を検討する目的で、医師間でのスコアの再現性について検討した。

B. 研究方法

BOS 24 のスコア法の基本概念は、次の通りである。①眼発作時に発作を起こした眼についてスコア化する。②1 回の眼発作の期間のうち、最も炎症所見の強かった日の所見をその眼発作のスコアとして採用する。③両眼性の眼発作ではそれぞれの目を別々にスコア化する。④視力など自覚的検査結果は含めず、他覚的診察所見のみを数値化する。⑤陈旧性変化ではなく、新しい炎症所見のみを数値化する。⑥後ろ向き研究も可能な様に、通常の眼科診察でカルテに記載される所見を用いた簡便なスコアとする。⑦眼底の炎症は不可逆的な視力障害につながりうるため、前眼部炎症よりも点数を高くする。⑧半年間の累計を 6 ヶ月間の BOS 24 スコア (BOS 24-6 M) として、その期間の活動性評価とする。

今回作成した BOS 24 スコアを表 1 に示す。BOS 24 は、新たにみられた前房内炎症 (最大 4 点)、硝子体混濁 (4 点)、網膜周辺部病変 (8 点)、後極部網膜病変 (4 点)、中心窩病変 (2 点)、視神経病変 (2 点) の 6 項目について、重症度を数値化し、最大 24 点で評価することとした。このうち、前眼部炎症と硝子体混濁の評価については、

International Uveitis Study Group(IUSG) のぶどう膜炎の用語の国際的標準化を目指す分科会 Standardization of uveitis nomenclature Working Group) の推奨する程度分類⁹⁾を、一部改定を加えて用いることとした (表 2)。一方、網膜周辺部病変、後極部網膜病変については、眼底をアーケード血管の内側と外側で網膜後極部と網膜周辺部に分け、網膜周辺部については、さらに 12 時、3 時、6 時、9 時方向で分割して 4 象限に分け、それぞれの象限での炎症所見の有無を評価することとした (図 1)。後極部網膜については、新しい網膜出血や滲出病変の面積が後極部網膜の面積に対して占める割合で評価することとした。さらに、中心窩と視神経の炎症所見は視力低下に強く影響するため、それぞれ新しい炎症所見が生じた場合には各 2 点を与えることとした。

今回、BOS 24 スコアの有用性を検討する目的で、医師間でのスコアの再現性 (ばらつき) について検討した。まず、50 回分の眼発作の診療録を用意し、ぶどう膜炎専門家 5 名が別々にその診療録の眼発作所見についてスコア化することにした。スコア化はまず医師による主観的重症度 (カルテ所見から眼発作の重症度を 1 点~10 点で 10 段階評価するもの) を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた。次に今度は BOS 24 を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について評価を行った。評価中は医師間では相談せず、個別に評価を行った。5 名の医師による 2 種類の評価法によるスコアを集計し、それぞれの方法での医師間の再現性を統計学的に検討した。ばらつきの指標としては、変動係数 (=標準偏差÷平均値)、最大誤差率 (=最大誤差÷平均値)、5 名の医師のスコア値の完全一致率の 3 つの指標を用いた。

C. 研究結果

5名の医師による主観的重症度の平均値とBOS 24スコアの平均値の関係を図2に示す。主観的重症度の平均値とBOS 24スコアの平均値の間には、非常に高い相関性がみられた(図2、 ρ value=0.926, $p<0.0001$, Spearman's rank-correlation coefficient test)。このことからBOS 24スコアによる眼発作の重症度評価は、医師の主観的な印象と非常に良く相関することが示された。

次に、5名の医師による2種類の評価法によるスコアを集計し、それぞれの方法での医師間の再現性(ばらつき)を統計学的に検討した(表3)。2種類のスコア法による5名の医師のスコアのばらつきを表2に示す。まず主観的重症度(1点~10点の10段階評価)を用いて50回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた場合の変動係数と最大誤差率は、それぞれ $19.9\pm 9.7\%$ 、 $48.3\pm 24.9\%$ であった。一方、BOS 24を用いて50回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた場合の変動係数と最大誤差率は、それぞれ $11.1\pm 10.1\%$ 、 $24.1\pm 22.8\%$ であった。BOS 24では主観的重症度と比べて有意に変動係数と最大誤差率が低く($p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Student's paired t-test)、医師間でのばらつきが少ないことが示された。また、5名の医師のスコア値が完全に一致した割合は、主観的重症度を用いた場合は5眼(10%)、BOS 24を用いた場合は16眼(32%)であった。BOS 24を用いた方が主観的重症度を用いた場合と比べて5名の医師のスコア値の完全一致率が有意に高かった($P=0.0128$ 、Fisher's exact probability test)。以上の結果から、BOS 24は医師による主観的重症度と高い相関性を有し、且つ医師間でのスコアのばらつきが少ないことから、ベーチェット病ぶどう膜炎の評価法として優れている可

能性が示唆された。

D. 考案

ベーチェット病ぶどう膜炎の最大の特徴は、急性再発性の虹彩毛様体炎あるいは網膜ぶどう膜炎を繰り返し起こすことである。眼内の炎症所見は急性期には強い場合が多いが、数日から2週間程度で自然消退することが多い。従って、ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を客観的に評価することは難しく、診察した日によって評価が異なることが起こりうる。このため、これまでベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を表す主な指標としては、眼発作の再発の頻度が最もよく用いられた。また、副次的な指標としては、医師の主観による3段階評価(軽度、中等度、高度)³⁻⁵⁾、あるいは炎症所見の範囲が前房内のみならず眼底にまで及ぶ場合は重症と考えられることから、眼内炎症の病型(前眼部型、後眼部または汎ぶどう膜炎型)⁷⁾もしばしば用いられてきた。

しかし、医師の主観による3段階評価はそれぞれの重症度の定義が定められておらず曖昧であると言う問題点がある。また、眼内炎症の病型による評価のみでは、眼炎症発作時の眼底病変の広がりや炎症所見が中心窩や視神経乳頭に及んでいるかどうかなど、眼発作の大きさを段階的に評価していないと言う問題点がある。従って、これまでに用いられてきた様々なベーチェット病ぶどう膜炎の活動性指標は、いずれも眼発作の大きさを客観的に評価するには不十分な点があり、薬物用法の効果判定や発症後長期間に渡るぶどう膜炎の活動性の変化などの微妙な活動性の変化を評価する際には、不十分な点があったと考える。

今回、新たに作成したBehçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)は、眼炎症発作1回ごとの大きさ(強さ)を段階的に

評価し、活動性評価に反映させることを主眼としている。BOS 24 は、眼発作が起きるたびに、発作眼について眼所見を元に最大 24 点でぶどう膜炎の強さを数値化する。そして、半年間に起きた眼発作のスコアの合計点でその期間の活動性を表すことを想定している。1 回の眼発作の期間中に 2 回以上来院された場合は、最も炎症所見の強かった日の所見をその眼発作のスコアとして採用する。陈旧性変化（黄斑変性や視神経萎縮など）はスコアに評価せず、新しい炎症所見（網膜滲出斑や眼底出血など）のみを評価して数値化することで、現在のぶどう膜炎の活動性を反映した指標となるようにしている。前房内 cell や硝子体混濁の程度の評価には、一般診療で広く用いられている Standardization of uveitis nomenclature (SUN) Working Group が推奨する程度分類を用いている。従って、通常の眼科診察のカルテ記載からでも後ろ向きにスコア化が可能である。また、ぶどう膜炎では眼底の炎症所見は網膜障害から不可逆的な視力障害につながりうるため、高い点数を配分した。つまり、前房内炎症が最大 4 点、硝子体混濁が 4 点であるのに対して、眼底の炎症所見は合計最大 16 点（網膜周辺部病変（8 点）、後極部網膜病変（4 点）、中心窩病変（2 点）、視神経病変（2 点））が配分されている。

今回、この新しいスコア法の妥当性を検討する目的で、医師間の再現性を検討した。今回 BOS 24 と比較した評価法である主観的重症度は、リウマチ患者が自分の関節痛や体調不良の程度を 10 点満点で評価する Visual Analogue Scale (VAS)⁸⁾ を模したもので、眼発作の大きさを 10 点満点で医師が評価するものである。判定する医師の主観を重視したスケールであり、1 回 1 回の眼発作の大きさを数値化したものであると言える。しかし、

眼内の様々な炎症所見（前房内炎症、硝子体混濁、網膜病変、視神経病変など）についての様な重み付けで採点するかそれぞれの医師の「主観」に任されており、そのため同じカルテ所見でも医師間でかなりのばらつきが認められた（表 2）。一方、BOS 24 でも 5 名の医師間のばらつきがみられたが、主観的重症度よりも有意にばらつきは小さかった。5 名の医師のスコアが完全に一致した症例も BOS 24 では 16% にみられ、主観的重症度（5%）よりも有意に多かった。これらの結果は、BOS 24 では眼内の様々な炎症所見（前房内炎症、硝子体混濁、網膜病変、視神経病変など）についての様な重み付けを行うかを明らかに定めているため、医師間の評価のばらつきが生じにくいためと推測する。さらに BOS 24 スコアによる 5 名の医師の平均点と主観的重要度の平均点とは非常に高い直線的な相関性がみられた（図 1）。このことは BOS 24 スコアによる眼発作の重症度の評価は、医師の主観的な印象と非常に良く相関することを示しており、BOS 24 スコアの妥当性を示唆するものであると考える。

今回の検討で、BOS 24 スコアの妥当性、医師間での再現性の高さが確認された。今後、このスコアを用いてベーチェット病ぶどう膜炎の現状、特にインフリキシマブ治療の導入前と導入後のぶどう膜炎の活動性を評価していきたいと考えている。

E. 結論

今回、新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を定量化する指標として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24) を作成し、その医師間での再現性を検討した。BOS 24 は医師の主観的な重症度評価と非常に良く相関し、且つ医師間でのスコアのばらつきが少ないことが示された。BOS 24 はベー

チェック病ぶどう膜炎の評価法として優れている可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 31(7):1362-8, 2004.
- 2) Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, et al. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology*. 111(4):810-5, 2004.
- 3) Okada AA, Goto H, Ohno S, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol*. 130(5):592-8, 2012.
- 4) Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(8):728-33.
- 5) Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):73-8.
- 6) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16.
- 7) 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*. 2010 May;248(5):709-14
- 8) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida A, Kaburaki T, Okinaga K, Takamoto M, Kawashima H, Fujino Y. Clinical background comparison of patients with and without ocular inflammatory attacks after initiation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 56(6):536-43, 2012.
- 2) 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 Behçet's disease. *ArchOphthalmol*.2012;130(5):592-598
- 3) Otomo K, Kaburaki T, Shigeeda T, Takamoto M, Kawashima H, Araie M. Bilateral anterior uveitis in a patient with bacterial meningitis. *Int Ophthalmol*. 32(4):401-3, 2012.

- 4) 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、飛鳥田 有里、坂本 俊哉、渋谷 悦子、藤野 雄次郎、目黒 明、横井 克俊、ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会、ベーチェット病)眼病変診療ガイドライン、日本眼科学会雑誌 116(4):394-426、2012、
 - 5) 蕪城 俊克、相原 一、ぶどう膜炎による続発緑内障に対する外科療法、眼科手術 25(2):211-216、2012、
 - 6) 蕪城 俊克、海外医学情報 ゲノムワイド関連解析によるベーチェット病の疾患感受性遺伝子の同定、日本の眼科 53(8):603-604、2012.
 - 7) 蕪城 俊克、大友 一義、ステロイド薬抵抗性ぶどう膜炎:治療の最前線 ウイルス性虹彩毛様体炎、あたらしい眼科 29(10): 1319-1324、2012.
2. 学会発表
 1. 田邊樹郎、向坂俊裕、寺尾 亮、白山真理子、蕪城俊克、天野史郎： 網膜表面にフィブリン膜析出を認めた白内障術後眼内炎の1例、第35回日本眼科手術学会 2012.1. 名古屋
 2. 冲永貴美子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、藤野雄次郎、沼賀二郎、杉浦毅、吉田 淳、川島秀俊、天野史郎、： サイトメガロウイルス虹彩炎の角膜内皮細胞数の変化、第116回日本眼科学会総会 2012.4. 東京
 3. 蕪城俊克：眼炎症性疾患は硝子体手術で治るか？「非感染性ぶどう膜炎は薬剤療法で治療する！」、第46回日本眼炎症学会 2012.7. 横浜
 4. Kaburaki T, Matsuda J, Takamoto M, Nakahara H, Okinaga K, Komae K, Numaga J, Fujino Y: Changes of fluorescein angiography findings after infliximab therapy in Behcet's uveoretinitis. The 15th International Conference on Behcet's disease. 2012.7. Yokohama, Japan
 5. 蕪城俊克、高本光子、中原久恵、松田順子、譚 佳梁、金 相元、内山雅照、新見正則：網膜抗原気管内投与による実験的ぶどう膜炎の抑制. 第46回日本眼炎症学会 2012.7. 横浜
 6. 東 恵子、蕪城俊克、藤村茂人、冲永貴美子、小前恵子、沼賀二郎、藤野雄次郎、天野史郎：マイコプラズマ肺炎に続発した両眼性ぶどう膜炎の1例. 第46回日本眼炎症学会 2012.7. 横浜
 7. 蕪城 俊克：脊椎関節炎関連疾患の基礎から臨床まで 炎症性眼疾患治療における分子標的治療. 第22回日本脊椎関節炎学会 2012.9. 大阪
 8. 小前恵子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、相原 一、新家 眞、藤野雄次郎、沼賀二郎、天野史郎： ベーチェット病ぶどう膜炎の続発緑内障に対する初回MMC併用線維柱帯切除術の成績. 第66回日本臨床眼科学会 2012.10. 京都
 9. 中原久恵、蕪城俊克、高本光子、冲永貴美子、安藤一彦、吉田 淳、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島 秀俊、天野史郎：サルコイドーシス眼病変患者における治療法と視力予後の検討. 第66回日本臨床眼科学会 2012.10. 京都
 10. 田中克明、青木由紀、吉田 淳、蕪城俊克、小川 学、杉田 直、望月 學、川島秀俊： 前房水PCRでHSV(初診時)とアスペルギルス(再燃時)が検出された片眼性網膜血管炎の1症例. 第66回日本臨床眼科学会 2012.10. 京都
 11. 杉浦 毅、蕪城俊克、野田康雄、小前恵

子、小川 学、杉田 直、望月 學：
真菌性副鼻腔炎が原因と考えられる両眼
性眼内炎の1例、第66回日本臨床眼科
学会 2012.10. 京都

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. BOS 24 スコア

①前房内の炎症（前房内 cell）（最大4点）

0点、1点、2点、3点、4点

②硝子体混濁（非発作時と比較して）（最大4点）

0点、1点、2点、3点、4点

③周辺部網膜の炎症所見（出血・滲出斑）
（最大8点）

0点、2点、4点、6点、8点

（アーケード血管の外側の網膜領域を耳上側、耳下側、耳上側、耳下側の4象限に分け、各領域

に新鮮な出血または滲出斑が1つでも見られれば2点を与える。）

④後極部網膜の炎症所見（出血・滲出斑）
（最大4点）

0点、2点、3点、4点

（新鮮な出血または滲出斑（浮腫を含まない）の面積が後極部面積（黄斑部を中心に視神経乳頭と上下のアーケード血管で囲まれた範囲）に占める割合について、0%：0点、10%未満：2点、10%以上25%未満：3点、25%以上：4点を与える。）

⑤中心窩の病変（2点）

（新しい中心窩の出血、白斑所見の発見時

にのみ算定する。）

⑥視神経乳頭の発作性炎症所見（発赤・腫脹、時に乳頭周囲網膜に出血、白斑、浮腫を伴う）（2点）

（新しい視神経乳頭所見の発見時にのみ算定する。）

表2 SUNによる前房内炎症、硝子体混濁のスコアとBOS 24におけるスコアの対応表

①前房内炎症*	②硝子体混濁	SUNによる分類**	BOS 24でのスコア
<1	なし	0	0
1-5	わずかな混濁。視神経乳頭辺縁がわずかに不明瞭、網膜神経線維層の線条が観察できない	0.5+	1+
6-15	混濁はあるが、視神経乳頭、網膜血管はよく観察できる	1+	1+
16-25	網膜血管がある程度観察できる	2+	2+
26-50	視神経乳頭は観察できるが、その境界が不明瞭	3+	3+
>50	視神経乳頭が不明瞭	4+	4+

* 細隙顕微鏡を用いて前房内の1x1mmの光束中の炎症細胞数を算定する。

** 文献6より引用。

表3 5名の医師による主観的重症度(10段階評価)とBOS 24による医師間の評価のばらつき

	主観的重症度	BOS 24	p 値
眼発作 50 回の評価点の平均値 (点)	4.17±1.63	6.18±3.31	
眼発作 50 回の評価点の標準偏差 (点)	0.85±0.42	0.65±0.56	
5 名の医師間の変動係数 (%)	19.9±9.7	11.1±10.1	<0.0001*
5 名の医師間の最大誤差 (点)	2.06±1.08	1.38±1.21	0.0016*
5 名の医師間の最大誤差率 (%)	48.3±24.9	24.1±22.8	<0.0001*
5 名の医師の評価点が完全に一致した割合 (%)	10/50	32/50	0.0128 †

* Student's paired t-test

† Fisher's exact probability test

図1 BOS 24 の眼底病変の評価の模式図

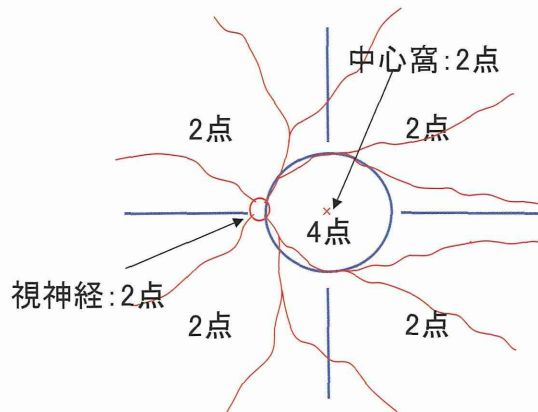
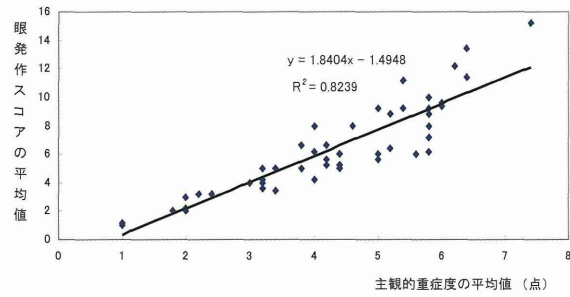


図2 5名の医師による主観的重症度と眼発作スコアの評価の相関性



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治療のガイドライン（急性型）

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

我々はこれまで集積した症例の2008年10月までの治療経過についてさらにアンケートを行った。急性型神経ベーチェット病（ANB）の約80%以上で急性期中等量以上のステロイドが投与され、パルス療法は約30%の症例で行われ、すべて寛解導入できていた。ANBの約30%においてシクロスポリン（2例はFK 506）が使用されていたが、その後のANBの発作の再発率はシクロスポリン非使用群で有意に高かった。一方、シクロスポリン非使用例に限って解析するとコルヒチンを使用されている例で有意に再発が少なかった。アザチオプリンやメトトレキサートは再発に有意な影響を及ぼさなかった。従って、シクロスポリンの不使用とコルヒチンの投与がANBの再発予防に有用であることが示唆された。

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。我々は、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ない、これまでに急性型神経ベーチェット（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット

（CPNB）の診断基準案を作成した。さらに昨年度は、急性型神経ベーチェット病（ANB）の中でシクロスポリンにより誘導される一群があり、これはシクロスポリン未使用のANB患者と臨床症状・検査所見・急性期の治療反応性では全く差がないことを明らかにした。ただ、シクロスポリン使用群の方が未使用群よりも再発率は低いことが示された。本年度は、ANBの再発予防に関して、種々の薬剤がどのような役割を果たすかについて検討した。

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、慶應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収集した調査票で、ANB と診断されたものについて 2010 年までの経過について追跡調査を行った。これらを基にして、種々のパラメーターが再発に対して及ぼす影響を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。(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

ANB 全症例 76 例中 61 例において経過が追跡されていた。この 61 例中 20 例でシクロスポリンが使用されていた。シクロスポリン使用例と非使用例の両群においては約 80% 以上で急性期中等量以上のステロイドが投与され、パルス療法は約 30% の症例で行われていた。すべての ANB 症例で急性期の発作は改善したが、その後の ANB の発作の再発率はシクロスポリン使用群で有意に低かった (HR 0.1177 [95%CI 0.0064-0.6027], $p=0.0064$)。シクロスポリン使用群での再発はシクロスポリンの再投与した 1 例であった。

一方、ANB 61 症例においては、コルヒチンがその後の再発予防を抑制する傾向が見られたが有意差には至らなかった (HR 0.2893 [95%CI 0.0435-1.1316], $p=0.0775$)。しかしながら、ANB シクロスポリン非使用群 41 症例において検討したところ、コルヒチンがその後の再発予防を有意に抑制した (HR

0.1758 [95%CI 0.0093-0.9728], $p=0.0457$) (図 1)。一方、アザチオプリンやメトトレキサートにはこのような発作予防効果は認められなかった (表 1)。以上より、ANB の発作予防にはシクロスポリンの不使用とコルヒチンの使用が抑制効果をもたらすことが示された。

D. 考察

今期の成果として、ANB の診断基準をみたす患者においてシクロスポリン使用例では非使用例に比して有意に再発率が低いことを確認した。再発した症例はシクロスポリンが再投与されていたことから、ANB 症例に対してはシクロスポリンの投与は決して行うべきではないと結論づけられる。また、このような再発率の有意差があることから、シクロスポリンによって誘発される急性の神経症状は ANB としてとらえるべきであるにせよ、ANB の一つの亜型として診断基準に記載しておくことが望ましいと思われる。

一方、シクロスポリン非使用 ANB についてはコルヒチンが有意に発作を抑制していた。メトトレキサートは CPNB の進行予防には有用であることが明らかにされているが、ANB の発作予防には有意の効果をもたらさなかった。このことは ANB と CPNB の病態が異なることを裏付けていると考えられる。シクロスポリンの使用の有無にかかわらず ANB の急性期治療には中等量以上のステロイドが推奨されることは本年度にも確認された。以上より、急性期治療と再発予防についての ANB の治療のガイドライン案を表 2 のようにまとめることができる。

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 ANB ではシクロスポリンの中止

でほぼ完全に再発は抑制されるものと考えられる。いっぽう、シクロスポリン非使用下に生じた ANB の再発予防にはコルヒチンが有用であると考えられた。

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: Changes in biomarkers focused on the difference of disease course or treatment in neuro-Behçet's disease. Intern Med 51: 3359-65, 2012.
 2. 廣畑俊成：血管 Behcet 病を見逃さない。Heart View 16: 122-126, 2012
 3. 廣畑俊成：慢性疾患患者への最新薬物療法の鉄則。VII. 膠原病および類縁疾患 Behcet 病、診断と治療 100: 338-342, 2012
 4. 廣畑俊成：膠原病主要疾患の実地診療 2012 Update -Behcet 病、成人病と生活習慣病 42: 987-990, 2012
 5. 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. Mod Rheumatol 22: 405-13, 2012..
- ### 2. 学会発表
1. Hirohata S: Luncheon Seminar 5-2 Behcet's disease, The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, Tokyo, p.93, March 31, 2012.
 2. Kikuchi H, Kimura Y, Asako K, Takayama M, Kono H, Ono Y, Hirohata S: Infliximab therapy for Chronic progressive Neuro-Behcet's diseaseE: A 6-year follow-up study. EULAR 2012, Berlin, THU 212, 2012.
 3. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Cyclosporine-related and cyclosporine-unrelated acute neurological events in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's disease. Yokohama, 2012.7.14.
 4. Kikuchi H, Kimura Y, Asako K, Takayama M, Kono H, Ono Y, Hirohata S: Infliximab therapy for chronic progressive neuro-Behcet's disease: a 6-year follow-up study. 15th International Conference on Behcet's disease. Yokohama, 2012.7.14.
 5. 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：急性型神経ベーチェット病とシクロスポリンの関係についての検討。第 53 回日本神経学会総会（東京）。P.76, 2012.5.23
 6. 山口 裕子、永井 立夫、小宮 明日香、莊 信博、安部 学朗、天野 雄一郎、小川 英佑、有沼 良幸、和田 達彦、田中 住明、廣畑 俊成：インフリキシマブの投与後に胆嚢破裂を来した腸管ベーチェットの一例。第 27 回日本臨床リウマチ学会（神戸）P 154.2012.11.23.
 7. 児玉 華子、和田 達彦、莊 信博、天野 雄一郎、山口 裕子、安部 学朗、小川 英佑、有沼 良幸、永井 立夫、田中 住明、廣畑 俊成：多発関節炎に対してアダリムマブ治療に急性神経ベーチェットを発症した一例。第 23 回日本リウマチ学会 関東支部学術集会（東京）2012.12.1.

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

Proposed treatment recommendations for acute neuro-Behcet's disease

Treatment of acute attack

1. More than moderate doses of steroid (prednisolone 30mg-60mg).
2. Steroid pulse therapy, if 1 is not enough to improve the symptoms

Note: some patients, especially meningitis alone, may improve spontaneously.

Prevention of relapses

1. Discontinue cyclosporin, if it was used
2. Taper steroid gradually and stop if no relapse occurs.
3. Start colchicine and maintain at 1-2mg/day.

Survival (without relapse) proportions Patients without CyA

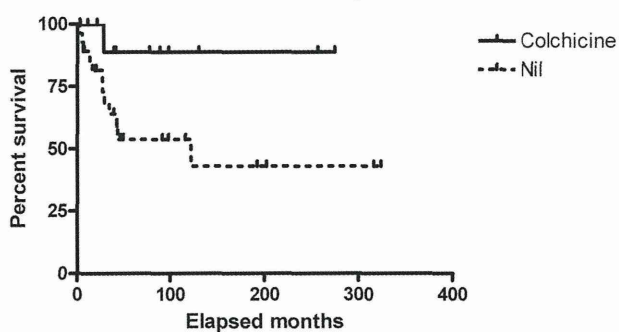


図1 シクロスポリン非使用例 ANB の再発率に及ぼすコルヒチンの影響

表2 ANB の治療ガイドライン案

Effects of various drugs on the relapse rates of acute NBD (patients without cyclosporin at the onsets)

	HR	95% CI		p
Univariate				
colchicine	0.1726	0.0094	0.8879	0.0329
MTX	0.6078	0.0331	3.1817	0.6116
azathioprine	2.3299	0.3567	8.9038	0.3225
Multivariate				
colchicine	0.1758	0.0093	0.9728	0.0457
MTX	1.2093	0.0628	7.2624	0.8653
azathioprine	1.8814	0.2845	7.4039	0.4532

Cox's proportional hazard model

表1. シクロスポリン非使用例 ANB の発作予防に対する各種薬剤の効果の比較

慢性進行型神経ベーチェット病早期診断のための MRI による脳幹部定量解析

菊地弘敏¹⁾²⁾、高山真希²⁾、廣畑俊成³⁾

¹⁾ 帝京大学医学部 微生物学講座 ²⁾ 帝京大学医学部附属病院 内科

³⁾ 北里大学医学部 膠原病・感染内科

研究要旨

MRI 脳幹部定量解析が慢性進行型神経ベーチェット病 (CPNB) の早期診断とその疾患活動性評価に有用か検討した。神経症状発症時の MRI においても CPNB は急性型 NB (ANB) や NB 以外の神経症状で MRI を施行したベーチェット病 (non-NB) と比較し、脳幹部面積の有意な萎縮を示し、cut-off 値を 614.9 mm² とした場合、感度 80.0%、特異度 94.4%であった。CPNB 診断後 2 年間で最も脳幹部萎縮が進行し、治療抵抗性で脳脊髄液 (CSF) IL-6 が持続的に上昇 (CSF IL-6; 20 pg/mL 以上) していると脳幹部萎縮は有意に進行していた。脳内の慢性炎症により脳幹部萎縮の進行する可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまで我々は、MRI による脳幹部面積の定量解析により、慢性進行型神経ベーチェット病 (CPNB) と急性型 NB (ANB) を比較し、CPNB の脳幹部は有意な萎縮が存在することを示してきた。今回我々は、MRI 脳幹部定量解析が CPNB の早期診断とその疾患活動性評価に有効かどうかについて検討した。

B. 研究方法

対象は ANB (n=10)、CPNB (n=10)、NB 以外の神経症状で MRI を施行したベーチェット病 (non-NB) (n=8)、ループス精神病 (NPSLE) (n=8)。さらに CPNB のコントロール群として年齢・性別を CPNB と一致させたベーチェット病ではない非炎症性神経病変を有する患者 (NID) (n=10) を対象とした。また、脳幹部面積は T1 強調正中矢状断像を用い、画像解析ソフト Image J (ver.1.46, National Institutes of Health: NIH, U.S.

[<http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html>] を用いて測定した。

C. 研究結果

神経症状発症時の MRI においても CPNB は他の 4 群と比較し、脳幹部 (中脳被蓋橋+橋) 面積の有意な低下を示した (Fig 1.)。CPNB と non-CPNB (ANB+non-NB) を対象に、中脳被蓋、橋および脳幹部面積の ROC 解析を行った。特に脳幹部では cut-off 値を 614.9 mm² とすると感度 80.0%、特異度 94.4%であった (Fig 2.)。更に、CPNB 診断後、初めの 2 年間で最も脳幹部萎縮が進行していた (Fig 3.)。また、さまざまな治療に抵抗性で脳脊髄液 (CSF) IL-6 が持続的に上昇している群では、そうでない群 (CSF IL-6; 20 pg/mL 以下) と比べ、脳幹部萎縮は有意に進行していた (Fig 4.)。

D. E. 考察と結論

脳 MRI による脳幹部面積の定量的測定は、

CPNB の発症早期から診断に役立ち、その後の CPNB 疾患活動性の評価にも役立つと考えられる。更に、治療抵抗性の CPNB では CSF IL-6 の持続高値が続き、脳内の慢性炎症により脳幹部萎縮の進行する可能性が示唆された。CPNB の早期診断と治療効果の評価に、CSF IL-6 と脳 MRI による脳幹部定量解析を組み合わせることで、CPNB の予後改善が可能か検証する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hirohata S, Kikuchi H. The change of biomarkers focused on the difference of disease course or treatment in neuro-Behçet's disease. Internal Medicine 51: 3359-3365, 2012
2. Kikuchi H, Asako K, Tansho S, Ueda T, Koshio O, Ubagai T, Asahara M, Kawakami S, Ono Y. Recurrent *Helicobacter cinaedi* cellulitis and bacteremia in systemic lupus erythematosus. Internal Medicine 51: 3185-8, 2012
3. Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, Kikuchi-Ueda T, Koshio O, Koshibu Y, Kikuchi H, Ono Y. Analysis of membrane antigens on neutrophils from patients with sepsis. J Infect Chemother. 18: 646-51, 2012
4. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro- Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis.

Mod Rheumatol 22: 405-413, 2012

5. Kikuchi H, Yamamoto T, Asako K, Takayama M, Shirasaki R, Ono Y. Etanercept for the treatment of intractable hemophagocytic syndrome with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 22: 308-311, 2012

学会発表

1. 菊地弘敏, 木村佳貴, 浅子来美, 高山真希, 竹内明輝, 河野肇
リウマチ性疾患に合併したサイトメガロウイルス (CMV) 血症の臨床的検討
第 56 回 日本リウマチ学会総会 (東京) 2012.4
2. 岳野光洋, 菊地弘敏, 齋藤和義, 石ヶ坪良明
腸管ベーチェット病ガイドラインの改定案
第 56 回 日本リウマチ学会総会 (東京) 2012.4
3. 渡邊玲光, 岳野光洋, 出口治子, 桑名正隆, 沢田哲治, 菊地弘敏, 永瀨裕子, 廣畑俊成, 齋藤和義, 石ヶ坪良明
ベーチェット病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 日本リウマチ学会総会 (東京) 2012.4
4. 木村佳貴, 浅子来美, 菊地弘敏, 竹内明輝, 河野肇
ベーチェット病現在当院にて診療を行っている腸管ベーチェット病 30 例の臨床経過および治療
第 56 回 日本リウマチ学会総会 (東京) 2012.4
5. 廣畑俊成, 菊地弘敏, 沢田哲治, 永瀨裕子, 桑名正隆, 岳野光洋, 石ヶ坪良明
急性型神経ベーチェット病とシクロスボリンの関係についての検討
第 53 回日本神経学会学術大会 (東京)

- 2012.5
6. Kikuchi H, Kimura Y, Asako K, Takayama M, Kono H, Ono Y, Hirohata S. INFLIXIMAB THERAPY FOR CHRONIC PROGRESSIVE NEURO-BEHÇET'S DISEASE: A 6-YEAR FOLLOW-UP STUDY EULAR 2012 Berlin (Germany) 2012.6
 7. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF CYCLOSPORINE-RELATED AND CYCLOSPORINE-UNRELATED ACUTE NEUROLOGICAL EVENTS IN BEHÇET'S DISEASE EULAR 2012 Berlin (Germany) 2012.6
 8. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Takeuchi A, Kono H. The Retrospective Review of 39 Intestinal Behçet's Disease Focusing on the Requirement for the Immunosuppressive Drugs Other Than Corticosteroid. 15 th International Conference on Behçet's Disease. Yokohama (Japan) 2012.7
 9. Kikuchi H, Kimura Y, Asako K, Takayama M, H. Kono, Ono Y, Hirohata S. INFLIXIMAB THERAPY FOR CHRONIC PROGRESSIVE NEURO-BEHÇET'S DISEASE: A 6-YEAR FOLLOW-UP STUDY 15 th International Conference on Behçet's Disease. Yokohama (Japan) 2012.7
 10. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Takeuchi A, Kono H. The Retrospective Review of 39 Intestinal Behçet's Disease Focusing on the Requirement for the Immunosuppressive Drugs Other Than Corticosteroid. APLAR 2012 Congress Jordan 2012.9
 11. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Takeuchi A, Kono H. The Retrospective Review of 39 Intestinal Behçet's Disease Focusing on the Requirement for the Immunosuppressive Drugs Other Than Corticosteroid. 68 th Annual Meeting, American College of Rheumatology, Washington DC (USA) 2012.11
 12. Kikuchi H, Takayama M, Y. Kimura Y, Asako K, H. Kono, Ono Y, Hirohata S. Efficacy of Quantitative Analysis of Brainstem Atrophy On Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Chronic Progressive Neuro- Behçet's Disease. 66 th Annual Meeting, American College of Rheumatology 68 th Annual Meeting, American College of Rheumatology, Washington DC (UAS) 2012.11
- H. 知的財産の出願、登録状況
特になし

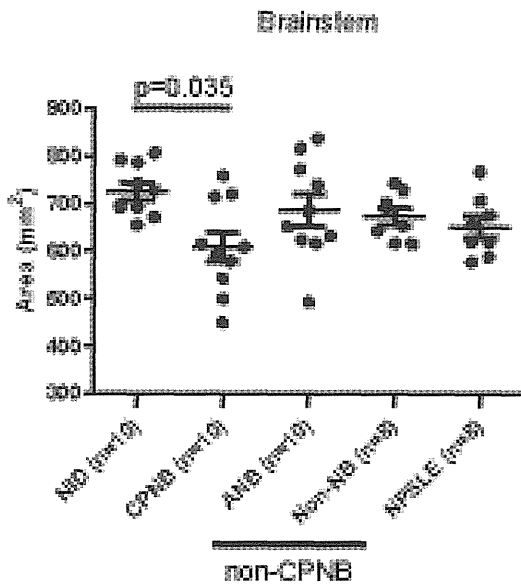


Figure 1. Comparison of the brainstem area at the first diagnosis. Disease type of the Y-axis shows the final decision.

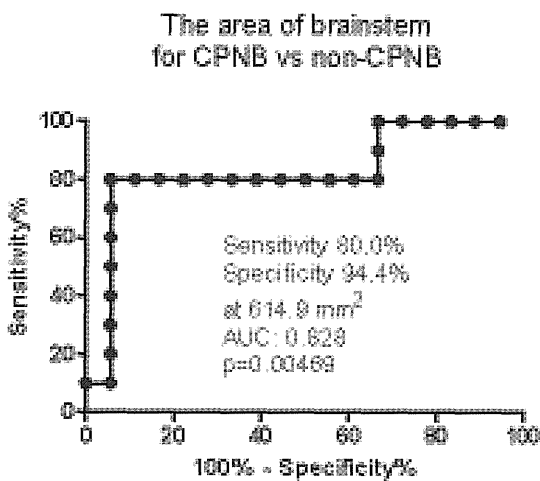


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) analysis for the differential diagnosis of CPNB from non-CPNB (ANB + non-NB) at the first diagnosis.

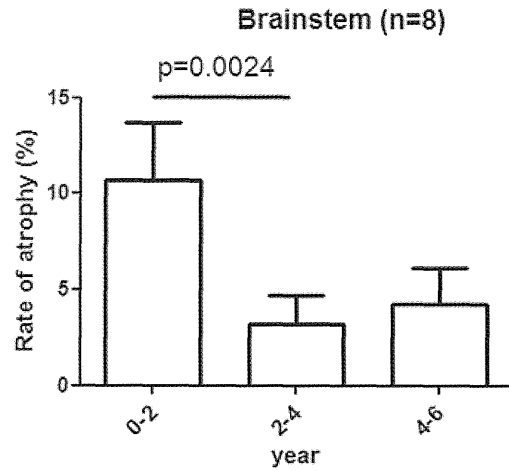


Figure 3. A time kinetics analysis of brainstem atrophy.

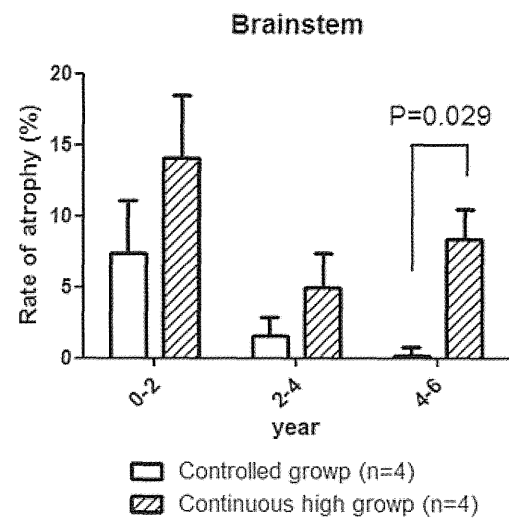


Figure 4. A time kinetics analysis of brainstem atrophy that divided in response to therapy. Controlled group of cerebrospinal fluid (CSF) levels were kept below 20 pg/ml. Continuous high group of CSF IL-6 levels were continuously elevated over 20 pg/ml.

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

腸管 BD は、BD の難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。我々は①既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、②副作用のため既存治療が使用・継続困難、③副腎皮質ステロイド薬(CS)減量に伴い再燃を繰り返す CS 依存例、これら腸管 BD 20 例に全例入院のうえ IC 取得後、IFX を導入した。主要評価項目は IFX 導入 1 年後までの継続率、副次評価項目は、有害事象の有無、下部消化管内視鏡検査による潰瘍病変治癒効果、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease による疾患活動性改善効果、再燃・腸管穿孔回数とした。平均年齢 42.3 歳、男/女 5/15 例、HLA-B 51 陽性 5 例、10 例が再燃歴、6 例が腸管穿孔歴を有していた。全例 MTX 併用症例 (平均 9.81 mg) であった。主要評価項目として、継続率は 90% (18/20 例)。入院加療を要する重篤な有害事象は認めなかった。内視鏡検査による潰瘍治癒効果は、65% (13/20 例)、DAIBD による疾患活動性改善効果に関しては、平均 DAIBD: 73.5→25.8 ($p<0.05$) へ有意に改善した。併用 CS 量は平均 11.9 mg→2.4 mg へ減量された。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- α 抗体インフリキシマブ (IFX) を導入し、その有効性、安全性に関して検討をおこなった。

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 BD 20 例に IC 取得の上、インフリキシマブ 3-5 mg/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。また、その後の効果に関しても IFX 投与継続し検証した。

(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

腸管 BD は、BD の難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。今回我々は①既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、②副作用のため既存治療が使用・継続困難、③副腎皮質ステロイド薬 (CS) 減量に伴い再燃を繰り返す CS 依存例、これら腸管 BD 20 例に全例入院のうえ IC 取得後、IFX を導入した。なお効果不良時には、IFX 増量 (3~6 mg/kg) ・短縮投与 (4~8 週間隔) を行った (13/20 例)。主要評価項目は IFX 導入 1 年後までの継続率、副次評価項目は、有害事象の有無、下部消化管内視鏡検査による潰瘍病変治癒効果、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease による疾患活動性改善効果、再燃・腸管穿孔回数とした。平均年齢 42.3 歳、男/女 5/15 例、HLA-B51 陽性 5 例、10 例が再燃歴、6 例が腸管穿孔歴を有していた。全例 MTX 併用症例 (平均 9.81 mg) であった。主要評価項目として、

継続率は 90% (18/20 例)。2 例が効果不良のため各々 4, 11 か月で投与中止された。なお観察期間後の長期継続率に関しては、18 例中 1 例が 46 か月後に寛解休薬、3 例が各々 19, 29, 45 か月で再燃を来し IFX 増量・短縮投与にても効果不良のため Etanercept (ETN)へスイッチされたが、1 年以上経過した 18 例において平均 46.9 か月 (12~最長 74 か月) 継続された。8 例でウイルス感染症や気管支炎・膀胱炎を認めたが入院加療を要する重篤な有害事象は認めなかった。内視鏡検査による潰瘍治癒効果は、65% (13/20 例)、DAIBD による疾患活動性改善効果に関しては、平均 DAIBD: 73.5→25.8 (p<0.05) へ有意に改善した。再燃回数に関して、観察期間中 3 例が再燃を来し 2 例が ETN へスイッチされたが、1 例は IFX 増量・短縮投与により再度疾患活動性の制御が可能となった。なお ETN へのスイッチを要した 2 症例は、再燃時 DAIBD において疾患活動性が「重症」「中等症」に分類されるのみならず、DAIBD 変化量による評価でも「不変」に分類された。一方、IFX 増量・短縮投与にて再度疾患活動性制御が得られた症例は、再燃時 DAIBD において疾患活動性が「重症」に分類されるも、DAIBD の変化量に基づく評価で「やや改善」と部分的ながらも IFX の効果が得られていた。併用 CS 量は平均 11.9 mg→2.4 mg へ減量された。

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。

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。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関しても検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Yamaoka K, Hirata S, Nawata M, Tanaka Y

Study on the safety and efficacy of Infliximab (IFX), an anti-TNF- α antibody, in patients with refractory intestinal-Beçet's disease (BD)

第 13 回 欧州リウマチ学会 (EULAR) 2012 年 6 月 6-9 日 Berlin (MESSE BERLIN South Entrance)

2. Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y

Study on the safety and efficacy of Infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody, in patients with refractory intestinal-Beçet's disease (BD)

15 th International Conference on Beçet's Disease

2012 年 7 月 13-15 日 横浜

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

血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成を目指して

研究代表者 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）
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）
共同研究者 出口治子（国立横浜医療センター）
須田昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）
渡邊玲光（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科）
黒沢美智子（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）
永瀨裕子（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

血管ベーチェット病は動脈病変、肺血管病変などしばしば致死に至る可能性があるが、その診断、治療指針はまだ定まっていない。本研究では過去の血管ベーチェット病に関する英文文献および厚生労働省ベーチェット病研究班施設の105例の臨床解析結果をもとに診療に関するステートメント案の作成を試みた。

診断は厚労省基準（2003年）を満たし、造影CT、MRI/A、PET/CT、肺血流シンチなどの画像診断により静脈、動脈、肺病変を確認する。薬物治療はステロイド、免疫抑制薬が中心で、凝固療法・抗血小板療法は肺血管病変からの致命的出血への注意を喚起したが、完全に禁忌としていない。外科手術は吻合部動脈瘤などの再発率の高さを考慮し、動脈瘤切迫破裂など緊急性の高いものを適応とし、術前術後の免疫抑制療法を併用する。ステントなどの血管内治療、抗TNF抗体などの生物学的製剤もオプション治療と考えられる。

エビデンスレベルの高い文献はないので、この案をたたき台として、国内のリウマチ内科医、血管外科医の血管ベーチェット病診療医より広く意見を求め、日本の実状にあったガイドラインを作成することを目標にする。

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。

本研究では、文献および班内施設の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに日本の実状にあった血管型ベーチェット病診療ガイドライン案の作成を試みた。