

## 班会議プログラム

10:00～10:30

ポスター掲示・閲覧

10:30～10:40

研究代表者開会の挨拶

横浜市立大学大学院 病態免疫制御内科学 教授 石ヶ坪 良明

開会の御挨拶

1. 厚生労働省健康局疾病対策課
2. 国立保健医療科学院 上席主任研究官 武村 真治

10:40～11:00

第 15 回 国際パーチェット病会議報告

横浜市立大学大学院 病態免疫制御内科学 教授 石ヶ坪 良明

11:10～12:10

基礎研究分科会（1）

座長 水木 信久（横浜市立大学）

1. 新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウスの開発  
研究分担者：○水木信久（横浜市大 視覚器病態学）  
共同研究者：河越龍方（横浜市大 視覚器病態学）
2. マウス実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（EAU）モデルの免疫病態解析  
よる新規治療標的の探索 -NKT 細胞を治療標的とした試み-  
研究分担者：○岩淵和也（北里大学医学部免疫学）  
共同研究者：佐藤 雅（北里大学医学部免疫学）、  
南場研一、石田 晋（北大大学院医学研究科眼科学講座）、  
北市伸義（北海道医療大学个体差医療科学センター）、  
上出利光（北大遺伝子病制御研究所分子免疫分野）、  
大野重昭（北大大学院医学研究科炎症眼科学講座）、谷口 克（RCAI）
3. IKK  $\beta$  阻害薬によるラットぶどう膜炎モデルの軽症化  
研究分担者：大野重昭（北海道大 炎症眼科）  
共同研究者：○北市伸義（北海道医療大 眼科）  
アントン・レニコフ（北海道大 眼科）、  
南場研一（北海道大 眼科）、野田航介（北海道大 眼科）、  
石田 晋（北海道大 眼科）

4. ベーチェット病 CD4+リンパ球における IL-23 受容体の動態

研究分担者：○鈴木 登 (聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学)

共同研究者：清水 潤、藤原成芳 (聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学)、  
金子史男 (福島県立医大 皮膚科)、  
金子 栄 (島根大医学部 皮膚科)

5. ベーチェット病の病態と IL-22 の関連について ～IL-17 との比較～

研究分担者：桑名正隆 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

共同研究者：○安岡秀剛 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

6. TRIM39 R はインターフェロン応答を制御する

研究分担者：猪子英俊 (東海大 分子生命科学)

共同研究者：○倉田里穂 (東海大 分子生命科学)、  
米沢 朋 (東京理科大 生命医科学研究所 実験動物学研究部門)、  
田嶋 敦 (徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 人類遺伝学分野)、  
太田正穂 (信州大 法医学)、水木信久 (横浜市立大 眼科学)

7. ベーチェット病における家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析

研究分担者：石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

共同研究者：○寒川 整、桐野洋平、上田敦久、岳野光洋  
(横浜市大 病態免疫制御内科学)、  
水木信久 (横浜市大 眼科)、  
KastnerDL、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

12:15～13:00

**研究分担者および研究協力者打ち合わせ会 (昼食)**

13:00～13:15

**ポスター閲覧**

13:20～14:10

**臨床研究分科会 (1)**

座長 後藤 浩 (東京医科大学)

1. 継続率・安全性から見た治療抵抗性腸管ベーチェット病 (BD) に対する

Infliximab (IFX) 療法の有効性

研究分担者：○齋藤和義 (産業医大 第一内科)

共同研究者：宮川一平、岩田 慈、名和田雅夫、田中良哉 (産業医大 第一内科)

2. 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  
ーインフリキシマブ導入下の治療成績ー  
研究分担者：○後藤 浩（東京医大 眼科）  
共同研究者：松田隆作、毛塚剛司（東京医大 眼科）
  
3. 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアによるインフリキシマブ  
導入前後の活動性評価  
研究分担者：○蕪城俊克（東京大 眼科）  
共同研究者：高本光子、小前恵子（東京大 眼科）、  
大野重昭、南場研一（北海道大 眼科）、  
北市伸義（北海道医療大学 眼科）、  
後藤 浩、横井克俊（東京医大 眼科）、  
水木信久、澁谷悦子、目黒 明（横浜市大 眼科）、  
Ocular Behçet disease research group of Japan
  
4. 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  
研究分担者：大野重昭（北海道大 炎症眼科学講座）  
共同研究者：○南場研一（北海道大 眼科学分野）、  
北市伸義（北海道医療大 眼科）、  
竹本裕子（北海道大 眼科学分野）、  
水内一臣（北海道大 眼科学分野）、  
宇野友絵（北海道大 眼科学分野）
  
5. 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（横浜市大 病態免疫制御内科学）  
共同研究者：寺内佳余（横浜市大 病態免疫制御内科）、  
澁谷悦子（横浜市大 眼科）、水木信久（横浜市大 眼科）、  
石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

14:15～15:05

#### 臨床研究分科会（2）

座長 石ヶ坪 良明（横浜市立大学）

1. 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  
ー臨床調査個人票を用いて  
研究分担者：○黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）  
共同研究者：稲葉 裕（実践女子大 生活科学）、  
石ヶ坪良明、岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科）

2. ベーチェット病の自然免疫異常に関して

研究分担者：○中村晃一郎（埼玉医科大 皮膚科）

共同研究者：宮野恭平（埼玉医科大 皮膚科）、

金子史男（南東北総合病院 皮膚免疫アレルギー研究所）

3. 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 膠原病感染内科）

共同研究者：菊地弘敏（帝京大 微生物学）、

沢田哲治（東京医大 リウマチ膠原病内科）、

永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科）、

桑名正隆（慶応大 内科）、

岳野光洋、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

4. 慢性進行型神経ベーチェット病診断のためのMRIによる脳幹部定量解析

研究分担者：○菊地弘敏（帝京大 微生物学）

共同研究者：高山真希（帝京大 内科）、廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

5. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて

研究分担者：石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

共同研究者：○出口治子（国立横浜医療センター リウマチ内科）、

須田昭子（横浜南共済病院 膠原病リウマチ内科）、

渡邊玲光（横浜市大 病態免疫制御内科）、桑名正隆（慶応大 内科）、

沢田哲治（東京医大 リウマチ内科）、菊地弘敏（帝京大 微生物学）、

永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科）、

廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）、齋藤和義（産業医大 第一内科）、

岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科）

15:10～15:35

**総合討論・事務局連絡**

座長 石ヶ坪 良明（横浜市立大学）

15:35

**閉会の挨拶**

横浜市立大学大学院 病態免疫制御内科学 教授 石ヶ坪 良明

15:45～

**ベーチェット病患者勉強会**

## 新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウスの開発

○水木信久（横浜市大 視覚器病態学）

河越龍方（横浜市大 視覚器病態学）

ベーチェット病では人種を越えて、HLA-B 51 が疾患に深く関わっていることが知られている。しかし HLA-B 51 が、疾患に対してどのように作用しているのか、その詳細はいまだ明らかにされていない。

HLA-B 51 トランスジェニックマウスを用いた実験では、HLA-B 51 の過剰発現により、好中球機能異常を示すことが以前報告されている。しかしながらそのマウスにおいては、ヒトにおけるベーチェット病でみられるような大きなフェノタイプは認められなかった。この理由として、そのマウスでは抗原提示能が低かったことが原因の一つである可能性が考えられる。その後、HLA クラス I トランスジェニックマウスに関しては改良が重ねられて、現在ではより抗原提示能が強いものが作製されている。そこで我々は、HLA-B 51 に関して、新たな技術を用いてトランスジェニックマウスを作製している。

今回は、我々のグループでおこなっている、新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウス開発研究の進捗と、このモデルマウスを用いた新規 HLA 阻害低分子化合物のスクリーニングなど将来的な展望について発表する。

## マウス実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) モデルの免疫病態解析 による新規治療標的の探索 —NKT 細胞を治療標的とした試み—

○岩渕和也、佐藤 雅 (北里大学医学部免疫学)、  
南場研一、石田 晋 (北大大学院医学研究科眼科学講座)、  
北市伸義 (北海道医療大学個体差医療科学センター)、  
上出利光 (北大遺伝子病制御研究所分子免疫分野)、  
大野重昭 (北大大学院医学研究科炎症眼科学講座)、谷口 克 (RCAI)

### 【これまでの研究経過・結果】

我々はマウス EAU モデルを用い、1) NKT 細胞欠損マウス ( $J\alpha 18^{-/-}$ ,  $CD 1 d^{-/-}$ ) では EAU の臨床スコアがむしろ悪化、2) 野生型マウスへの  $\alpha$ -GC, OCH などの通常の NKT 細胞リガンド投与は無効、などから、3) Th 1 に偏倚させるリガンドの投与が奏功する可能性 (エフェクターとして Th 17 の寄与を想定) を考えた。そこで、理化学研究所から IFN- $\gamma$  誘導能の高い新規 NKT 細胞リガンド RCAI-56 の提供を受け、EAU 誘導と同時投与 (*s.c.*) したところ、病理スコアの有意な低下 (対照群  $0.32 \pm 0.80$  vs RCAI-56 群  $2.2 \pm 1.57$ ;  $p = 0.0007$ ) を認めた。この結果はその後、個体数を増加させて行った場合にも再現された (対照群  $0.50 \pm 0.8$  vs RCAI-56 群  $1.1 \pm 1.2$ ;  $p < 0.01$ )。予防的な投与によって、抗原特異的 T 細胞の増殖応答 ( $^3\text{H-TdR}$  取込みによる評価) は低下しなかったが、培養上清中の IL-22, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  の有意の低下、IL-6, IL-13 の低下傾向を認め、Th 17・Th 1 エフェクターの関与とその阻害による奏功機序が推測された。このような条件下で、局所リンパ節の NKT 細胞について解析すると、RCAI-56 投与群では対照群と比べ、 $\alpha$ -GC-CD 1 d dimer<sup>+</sup> TCR $\beta$ <sup>+</sup>細胞の割合・実数ともに増加していた。治療的な使用を考えるには、発症後の使用が必須であることから、発症時期付近である 9 日目に RCAI-56 あるいは vehicle を *i.v.*する群を設けたところ、この時期での投与は却って病理学的重症度を増悪させることが判明した。

### 【今後の展開】

予防的投与時のリンパ節での NKT 細胞の増加と Th 17/Th 1 細胞の応答・生成に対する影響についてより詳細に解析する。一方、発症時における活性化リガンド投与では既に誘導された pathogenic T 細胞を抑制出来ず、むしろ活性化していると推定される。発症時に NKT 細胞を介した pathogenic T 細胞の制御と EAU の軽症化は可能か、今後の実験で明らかにしたい。また、再発する系 (現時点では EIU など急性モデルしかないかもしれない) では寛解時に NKT 細胞の活性化リガンドの使用が有効となる可能性も残されているので併せて検討したい。

## IKK $\beta$ 阻害薬によるラットぶどう膜炎モデルの軽症化

大野重昭 (北海道大 炎症眼科)

○北市伸義 (北海道医療大 眼科)、アントン・レニコフ (北海道大 眼科)、  
南場研一 (北海道大 眼科)、野田航介 (北海道大 眼科)、石田 晋 (北海道大 眼科)

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病眼病変に対する治療にはステロイド薬やシクロスポリンなどの免疫抑制薬、近年は生物学的製剤である抗 TNF- $\alpha$  抗体等が用いられる。しかし、しばしば強いぶどう膜炎発作を繰り返し、重篤な視機能障害をきたすことが多い。一方、nuclear factor (NF) - $\kappa$ B は炎症反応の中心的役割を果たす転写因子の一つであり、生体内でアポトーシスや細胞増殖、炎症、分化などをも制御する重要な因子である。新規化合物 IMD-0354 は I $\kappa$ B キナーゼ (IKK  $\beta$ ) リン酸化を特異的に阻害する。エンドトキシン誘発ぶどう膜炎 (EIU) はリポ多糖 (LPS) 投与により惹起される非特異的ぶどう膜炎モデルであり、NF- $\kappa$ B が亢進している。今回我々は IKK  $\beta$ /NF- $\kappa$ B 経路阻害によるラット EIU に対する炎症軽減効果を検討した。

IMD-0354 腹腔内投与により用量依存的に前房内炎症細胞数、蛋白量、炎症性サイトカインが有意に減少し、ぶどう膜炎が軽症化した。ぶどう膜での免疫組織学的検討では、細胞質のリン酸化 I $\kappa$ B および NF- $\kappa$ B  $\alpha$  核内移行が抑制されていた。さらにプロドラッグである IMD-1041 内服でも EIU は軽症化した。

### 【今後の見込み】

IKK  $\beta$  は炎症などの異常条件下で活性化するため、IKK  $\beta$  を標的とした本薬剤は従来の NF- $\kappa$ B 阻害薬より格段に安全性が高いと考えられる。本研究成果は英文原著論文として発表するとともに、将来の新たなヒト治療標的候補としてその安全性、他の眼炎症モデルでの有効性等をさらに検討したい。

## ベーチェット病 CD 4+リンパ球における IL-23 受容体の動態

○鈴木 登（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

清水 潤、藤原成芳（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）、

金子史男（福島県立医大 皮膚科）、金子 栄（島根大医学部 皮膚科）

### 【目的】

われわれは国際ベーチェット病（BD）会議にて、遺伝子発現レベルでの Th 1 細胞、Th 17 細胞双方における過反応に加え、末梢血での Th 17 細胞および IFN  $\gamma$ ・IL-17 共産生細胞の増加を見た。今回は Th 17 細胞分化に必須である IL-23 受容体の動態を中心に報告する。

### 【方法および結果】

患者(n=5)および健常人(n=7)よりメモリー CD 4+T 細胞を採取。IL-23 受容体の発現状況をフローサイトメーターで観察。同時に細胞内染色法にて、IFN  $\gamma$  および IL-17 の産生量を測定し比較した。IL-23 陽性細胞と Th 17 細胞数は相関傾向にあり、直線回帰では IL-23 受容体陽性細胞数/Th 17 細胞数の間では  $p=0.058$ 、IL-23 受容体陽性細胞数/IFN  $\gamma$ ・IL-17 共産生細胞数の間では  $p=0.081$  であった。同細胞の IL-23 に対する反応性においては、2 日間の共培養にて細胞数が減少する例が BD において観察された。

### 【結論】

本会議でも報告された通り BD の GWAS では、IL-23 受容体は感受性遺伝子候補となっている。本研究の結果とともに考えると、この受容体の過度の発現が BD の病因の主要因子であり、この現象が BD 活動性の簡便な指標となり得る可能性があるかと推察する。

## ベーチェット病の病態と IL-22 の関連について ～IL-17 との比較～

○安岡秀剛 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

桑名正隆 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

### 【これまでの研究経過・結果】

昨年度まで我々はベーチェット病における Th 17 の役割を追究し、ベーチェット病末梢血中では CD 4+細胞中の Th 17 の比率が増加しており、非活動期と比較し活動期に減少していたことから、活動期にはそれらが CCL 20-CCR 6 axis を介して末梢血中から病変部へリクルートされる可能性を明らかにしてきた。一方、最近 IL-22 を産生する Th 22 が注目されている。IL-22 は抗菌タンパクの産生、プロテアーゼ産生を介した組織障害からの保護、再生の促進などの生体内での役割を持つことから、ベーチェット病の病態に抑制的に働く可能性を想定した。そこで、今年度は IL-22 のベーチェット病の病態における役割を IL-17 と対比することで追究することを目的とした。

対象はベーチェット病 23 例 (活動期 11 例、非活動期 12 例) および健常人 13 例。血漿 IL-22、IL-17 濃度を同時に ELISA で測定し、臨床情報との関連を調べた。血漿 IL-17 濃度は、従来の報告と同様に活動期ベーチェット病で健常人と比較して高値であった ( $29.7 \pm 4.0$  pg/ml vs  $27.2 \pm 1.3$  pg/ml,  $p < 0.05$ )。一方、IL-22 濃度は活動期ベーチェット病で健常人に比べて低値であった ( $1.4 \pm 1.8$  pg/ml vs  $3.1 \pm 2.1$  pg/ml,  $p < 0.05$ )。ベーチェット病 23 例の IL-17 および IL-22 濃度を同時にプロットし、健常人の平均 + 1 SD をカットオフとしてそれぞれ高・低、低・高、高・高、低・低の 4 群に分けるとそれぞれ 4 例、4 例、1 例、14 例であった。前 2 者はそれぞれ全例が活動期および非活動期であった。IL-17 と IL-22 濃度の相関を調べると、活動期では正 ( $r = 0.30$ )、非活動期は負の相関を示し ( $r = -0.23$ )、分布が異なっていた。活動期眼病変に対する治療前後での変化を調べると、眼病変が改善した 4 例で IL-22 は不変または上昇しており、眼病変の改善とともに低下した IL-17 と対照的であった。以上より、ベーチェット病において血漿 IL-22 濃度は活動性とともに低下し、病態の抑制に寄与している可能性が考えられた。

### 【今後の見込み】

Th 22 がベーチェット病の病態を制御する機序を明らかにするため、末梢血中の Th 22 の割合および IL-22 によって誘導される成長因子、プロテアーゼ、抗菌タンパクの発現を解析する予定である。

## TRIM 39 R はインターフェロン応答を制御する

猪子英俊 (東海大 分子生命科学)、倉田里穂 (東海大 分子生命科学)、  
米沢 朋 (東京理科大 生命医科学研究所 実験動物学研究部門)、  
田嶋 敦 (徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 人類遺伝学分野)、  
太田正穂 (信州大 法医学)、水木信久 (横浜市立大 眼科学)

我々はこれまでに、ベーチェット病の関連解析で、強い感受性を示した SNP rs 2074474 が TRIM 39 の exon 9 に位置することから、TRIM 39 に着目し、発現解析により、補体や凝固反応系、NK 細胞およびタイトジャンクションなどに関与し、I 型インターフェロン応答に関与する可能性を報告してきた。rs 2074474 は、アミノ酸置換を伴わない SNP であるため、遺伝子の発現量に影響を及ぼす可能性が考えられるが、詳細は不明である。

一方、rs 2074474 と強い連鎖不平衡 ( $r^2 = 0.98$ ) にある SNP rs 974963 は、TRIM 39 の 3' 側に隣接する Rpp 21 の exon 5 に位置し、リジンからグルタミンへ変化するアミノ酸置換を伴う。別の遺伝子に位置する 2 つの SNP が、強い連鎖不平衡にあり、同じ統計値をとることは不思議であった。

近年、TRIM 39 と Rpp 21 がインタージェニックプライシングを行ない、キメラタンパク質 (TRIM 39 R) を合成することが報告された。TRIM 39 R は、機能未知であるが、rs 2074474 と rs 974963 の両 SNP サイトを有することから、関連解析で有意差を示した、HLA-L から Rpp 21 にかけての連鎖不平衡ブロックが TRIM 39 R を示している可能性が考えられた。

そこで、TRIM 39 R の機能を予測し、ベーチェット病への関与を検討および評価するために、HEK 293 T 細胞で TRIM 39 R を過剰発現させ、マイクロアレイを用いて発現解析を行った。その結果、TRIM 39 R の過剰発現により、ウイルス応答および IFN 応答のパスウェイのコンポーネントの遺伝子の発現量が有意に上昇した。

本研究結果とこれまでに報告された他の TRIM の知見から、TRIM 39 R が何らかのウイルスを感知し、インターフェロン応答を開始させる機能をもつ可能性が考えられた。

## ベーチェット病における家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析

石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

○寒川 整、桐野洋平、上田敦久、岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科学)、

水木信久 (横浜市大 眼科)、

KastnerDL、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病と家族性地中海熱は臨床症状や治療薬、好発地域など共通点があり、さらに家族性地中海熱の原因遺伝子である MEFV 遺伝子はベーチェット病の感受性遺伝子とされている。そのため、家族性地中海熱とベーチェット病には共通した発症要因が存在すると疑われている。

我々は家族性地中海熱の発症機序およびコルヒチン作用機序解析を通してベーチェット病の病因を解明することを目的とし、家族性地中海熱の原因タンパクである pyrin の機能解析を行っている。

これまでに yeast two-hybrid 法により pyrin 結合タンパクのスクリーニングを行い、新規結合タンパクとして  $\beta 2$  microglobulin を同定した。さらに  $\beta 2$  microglobulin と pyrin の結合を免疫共沈法や免疫染色により結合部位を確定した。 $\beta 2$  microglobulin は pyrin 変異好発部位に結合し、さらに同部位で caspase-1/p 20 と競合することを明らかにした。

### 【今後の見込み】

上記結果を踏まえ、 $\beta 2$  microglobulin と pyrin の結合の生理的意義を解明する。さらに両タンパクの結合することで起こるシグナル伝達において、家族性地中海熱の治療薬であるコルヒチンがどのような影響を与えるのか検討する。

## 継続率・安全性から見た治療抵抗性腸管ベーチェット病 (BD) に対する Infliximab (IFX) 療法の有効性

齋藤和義 (産業医大 第一内科)、宮川一平、岩田 慈、名和田雅夫、田中良哉

### 【これまでの研究経過・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-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)。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。

### 【今後の見込み】

腸管 BD に対する IFX 療法は安全性に配慮することで高い継続率を発揮し、増量・短縮投与など投与法の工夫を行うことで高い治療効果を得られたが、再燃症例の特徴と再燃時の対処法に関する治療戦略を確立できるように症例を集めて検討する。再燃を含めた予後予測に関するバイオマーカーに関しても検討する。

## 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 ーインフリキシマブ導入下の治療成績ー

○後藤 浩、松田隆作、毛塚剛司 (東京医大 眼科)

### 【目的】

ベーチェット病では、その易刺激性のため、内眼手術を契機に激しい眼炎症発作を生じることが知られている。ベーチェット病ぶどう膜炎の眼合併症に対し視機能の改善、維持を目的として、インフリキシマブ導入後に手術療法を行った症例の眼炎症発作への影響と治療成績について検討する。

### 【対象と方法】

対象はインフリキシマブ治療施行中のベーチェットぶどう膜炎 38 例のうち、経過中に眼合併症に対して内眼手術が施行された 13 例 15 眼である。平均年齢は 46.8 歳、男性 10 例、女性 3 例、内眼手術の内訳は併発白内障に対する手術が 11 例 13 眼、併発白内障と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 眼である。インフリキシマブ投与開始から手術施行までの期間は平均 10.4 か月、インフリキシマブ最終投与から手術までの期間は平均 15.4 日で、経過観察期間は 8~42 か月であった。これらの症例における眼炎症発作の頻度と術前後の視力の変化を検討した。

### 【結果】

内眼手術施行眼におけるインフリキシマブ導入前の眼炎症発作回数は、平均 2.8 回/6 か月、導入後は 0.80 回/6 か月と減少し、眼合併症に対する内眼手術後も 0.53 回/6 か月と炎症発作の増加はみられなかった。また、術前後で視力は有意に改善した。とくに白内障手術を行った 11 例 13 眼のうち、12 眼では有意な視力の改善が得られた。

### 【結論】

ベーチェット病ぶどう膜炎に対してインフリキシマブ治療中の内眼手術は、重篤な眼炎症発作を誘発することなく、比較的安全に行うことが可能と考えられた。

## 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアによるインフリキシマブ導入前後の活動性評価

○蕪城俊克 (東京大 眼科)

高本光子、小前恵子 (東京大 眼科)、大野重昭、南場研一 (北海道大 眼科)、  
北市伸義 (北海道医療大学 眼科)、後藤 浩、横井克俊 (東京医大 眼科)、  
水木信久、澁谷悦子、目黒 明 (横浜市大 眼科)、

Ocular Behçet disease research group of Japan

### 【これまでの研究経過・結果】

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)を作成した。これは、眼発作が起きるたびに発作眼について、新たにみられた前眼部炎症 (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点で評価するものである。半年間の BOS 24 スコアの積算値 (BOS 24-6 M) は、その期間のぶどう膜炎の活動性を反映すると考えている。

今回、ぶどう膜炎専門家5名で50回分の眼発作の診療録を 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ばらつきについて検討した。BOS 24 では主観的重症度と比べ高い一致率がみられた。さらに国内の10大学病院でインフリキシマブ治療を導入した患者150名について BOS 24 を用いて導入前後の活動性評価を行った。インフリキシマブ導入後は、眼発作回数だけでなく眼発作の程度も軽症化していることが示された。

### 【今後の見込み】

今後、インフリキシマブ治療導入前後における BOS 24、BOS 24-6 M スコアの変化について、パラメーターに分けて詳細な検討を行う予定である。

## 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 炎症眼科学講座)、

○南場研一 (北海道大 眼科学分野)

北市伸義 (北海道医療大 眼科)、竹本裕子 (北海道大 眼科学分野)、

水内一臣 (北海道大 眼科学分野)、宇野友絵 (北海道大 眼科学分野)

### 【これまでの研究経過・結果】

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あるのも事実である。今回我々は、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 例について、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と眼炎症発作との関連性について検討した。また、IFX トラフ値が検出域以下となった際には抗 IFX 抗体の有無も検査した。

結果：IFX 導入前の TNF- $\alpha$  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 $\beta$  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、その症例では眼発作が頻発してみられた。

### 【今後の見込み】

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が、今後も検討症例数を増やして検討していく予定である。

## 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

岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科学)、寺内佳余 (横浜市大 病態免疫制御内科)、  
澁谷悦子 (横浜市大 眼科)、水木信久 (横浜市大 眼科)、  
石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病 (BD) ぶどう膜炎へのインフリキシマブ (IFX) 治療の有効は高く、当院経験でも視力改善が約半数の眼に見られる。しかし、少数例ながら IFX 治療導入後も視力低下する患者群があり、視力改善・維持群に比較し、有意に発作回数が多かった。こうした眼発作は次回投与平均  $1.5 \pm 1.6$  週前と投与間隔の後半に集中していたことから、当院では眼科医の臨床的な判断により、投与間隔を最短 5 週まで短縮することで対応してきたが、短縮により眼発作は有意に減少した。このことは IFX 効果が濃度依存性であることを示唆していることから、今回、薬物血中トラフ値および ATI (antibody toward infliximab) を測定し、臨床効果との関連を検討した。

すでに、眼発作を頻発する 8 例では 5-6 週まで投与間隔を短縮していたため、これら 8 例と 8 週間隔を維持している患者群との間、あるいは視力低下群と視力改善・維持群の間では血中濃度に明らかな差はなかった。しかしながら、IFX 血中トラフ値  $< 0.1 \mu\text{g/ml}$  の 5 例は 6 ヶ月以内に眼発作、発熱、結節性紅斑および投与時反応が観察された。この 5 例を含め計 6 例が ATI 陽性であり、これらの症例では投与間隔短縮 1 例、投与間隔短縮 + 免疫抑制薬併用 2 例、さらに投与時反応の強い 3 例ではアダリムマブに変更した。一方、IFX 導入ブースト期に唯一発作を生じた例では投与間隔短縮の効果はなく、血中濃度も十分保たれ、他症例と病態が異なる可能性が示唆された。

研究班内の他院の症例については現在解析中である。

### 【今後の見込み】

IFX 治療効果は血中濃度依存性で、多くの場合投与間隔短縮により効果回復が期待される。しかし、ATI 陽性例など一部には免疫抑制薬の併用、また投与時反应对策も兼ねて他剤への変更が必要である。また、投与間隔短縮無効例では、病態が異なる可能性があり、別の対応の必要性も考えられる。

さらに多数例を解析した上で、薬理動態の観点から IFX 治療効果減弱に対する対策を明確し、保険との整合性も視野に入れ、次回改訂時のガイドラインに反映させたい。

## 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

○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生)

稲葉 裕 (実践女子大 生活科学)、石ヶ坪良明、岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科)

### 【これまでの研究経過・結果】

医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票のデータを用いて、これまで発症 (推定) からの年数が経過するほど完全型、何らかの介助が必要な人の割合が増すこと、男性の場合、40歳未満で発症した人は完全型の割合が多く、発症 (推定) からの年数が経過するほど Stage IV (失明の可能性、特殊型ベーチェット) の割合が増加し、女性の場合その傾向が認められないこと等を報告した。昨年度は2009年のデータ11,415例を用いて、性別発症年齢別に経過年数に伴い完全型の割合と重症度がどのように変化しているか確認した。男性で20歳代発症者は50歳代発症者よりも完全型の割合がどの経過年数でも高いこと、重症 (StageIV・V) 者の割合は40歳未満発症者で経過とともに増加、40歳以上発症者ではその傾向は認められないことを報告した。

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、ようやく今年度より累積データを用いた予後の検討を開始した。今夏、2004年、2005年共に良好に輸入されていた都道府県別データを用い、2004年の新規データと2005年の更新時データを連結させ、2004年の病型と Stage が2005年の更新時にどのように変化したか確認し報告した。2004年新規380例は完全型51例 (13.4%)、不全型252例 (66.3%)、特殊型71例 (18.7%)、不全型+特殊型6例 (1.6%)であったが、2005年には病型の変化なし255例 (67.1%)、特殊型発症は14例 (3.7%)であった。また、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%)であったが、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。第二回班会議では同データを用いて、2004年の Stage が2005年の更新時に進行していた人を「悪化」とし、悪化に影響を与える要因として対象者の属性、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)、治療法とし、多重ロジスティックモデルを用いて、各要因が「悪化」に与える影響をオッズ比で求めた。分析の結果、対象者の2004年時の年齢35歳以上に対し、35歳未満のオッズ比が2.38 (95%CI:1.04~5.47) と高かった。症状では副睾丸炎 (男性のみ) のオッズ比が3.45 (95%CI:0.74~16.15)、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1.73 (95%CI: 0.58~5.13)、中枢神経病変:麻痺のオッズ比が1.93 (95%CI:0.50~7.49) とやや高かったものの有意ではなかった。他の症状や治療法には1年後の悪化に影響する要因は認められなかった。

### 【今後の見込み】

今回は2004年新規申請者の1年後の予後を分析したが、今後2004~08年の5年分の新規データを合わせ、1年後の悪化要因を分析する。

## ベーチェット病の自然免疫異常に関して

中村晃一郎、宮野恭平（埼玉医科大 皮膚科）、  
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、口腔内潰瘍、陰部潰瘍、ブドウ膜炎、結節性紅斑、毛嚢炎などの皮膚症状を呈する。本症の発症時に口腔内潰瘍で出現することが多く90%以上で認められる。口腔内潰瘍は日常生活でのQOLを低下させる要因となる。本症の口腔内常在菌として、*streptococcus sanguinis*の関与を報告してきた。溶連菌をB患者に皮内テストを行うと皮膚症状や膿疱を生じることから、これらの常在菌に対する過敏反応がベーチェット病に生じると考えてきた。B病では針反応に対する過敏反応があり、これらの常在菌に対する過敏反応を示すと考えられる。また、*Streptococcus sanguinis*を含む自家唾液を用いた皮膚検査では一部に陽性反応を認めた。この陽性頻度は針反応の陽性率頻度と比べてこれまで著変は認めていない。B病における常在菌に対する過敏反応には、*Streptococcus*抗原を認識した樹状細胞由来の自然免疫異常、サイトカインの関与が考えられ、この機序に関して今後検索予定である。

## 神経ベーチェット病の治療のガイドライン（急性型）

○廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）、菊地弘敏（帝京大 微生物学）、  
沢田哲治（東京医大 リウマチ膠原病内科）、  
永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科）、  
桑名正隆（慶応大 内科）、岳野光洋、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

### 【これまでの研究経過・結果】

昨年度、これまで検討を重ねてきた、神経ベーチェット病の診断のガイドライン案を急性型神経ベーチェット病（ANB）と慢性進行型神経ベーチェット病について公開した。しかしながらこの両病型の治療のガイドラインは確立していない。

昨年度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。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。

### 【今後の見込み】

今回の解析結果をもとに、ANBの急性期治療と発作予防のガイドラインを策定してゆく。また、上記アンケート調査結果をさらに詳細に解析し、慢性進行型神経ベーチェット病の治療内容と経過についての関係を検証し、その治療についてのガイドラインの策定をこころみてゆく予定である。

## 慢性進行型神経ベーチェット病診断のための MRI による脳幹部定量解析

○菊地弘敏（帝京大 微生物学）、高山真希（帝京大 内科）、  
廣畑俊成（北里大 膠原病感染内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

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。

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。

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。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 614.9mm<sup>2</sup> とすると感度 70.0%、特異度 94.4%であった。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。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 > pg/mL) と比べ、脳幹部萎縮は有意に進行していた。

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。

### 【今後の見込み】

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。