

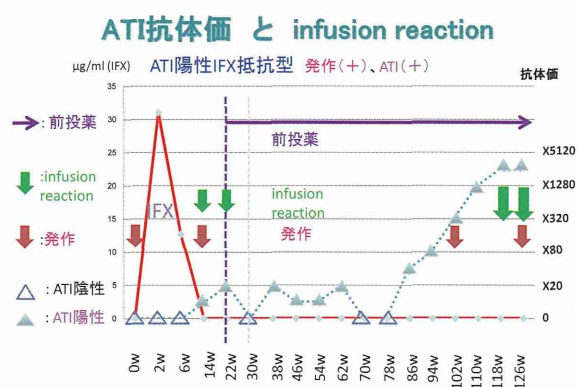


図3 ATI抗体価と投与時反応

ATI抗体価の上昇とともに、発作と投与時反応が頻発している。

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かった。眼炎症発作とIL-1 β 、IL-6などのサイトカインが関与する可能性が示唆された。抗IFX抗体は投与時反応あるいは眼炎症発作と関連している可能性がある。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) 国内

口頭発表 6件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

論文発表

学会発表

1. 南場研一. ぶどう膜炎の診断に必要な眼底の診かたと検査. 第91回網膜病変談話会（2013年11月7日、東京）
2. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛

司、慶野博、福原崇子、鴨居功樹、中井慶、水木信久、大黒伸行. ベーチェット病眼発作スコア24によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第67回臨床眼科学会（2013年10/31-11/3、横浜、2013）

3. 水内一臣、南場研一、齋藤航、堀江幸弘、田川義晃、宇野友絵、竹本裕子、福原崇子、北市伸義、石田晋. ぶどう膜炎に続発した血管増殖性網膜腫瘍の2症例. 第67回臨床眼科学会（2013年10/31-11/3、横浜、2013）
4. 南場研一. 内因性ぶどう膜炎：最近の治療指針. シンポジウム「ぶどう膜炎の薬理学」. 第33回日本眼薬理学会（2013年9月21日、東京）
5. 南場研一. ぶどう膜炎の治療. ぶどう膜炎診療最前線. 眼科臨床実践講座2013（2013年8月3日、大阪）
6. 南場研一、北市伸義、安藤亮、竹本裕子、水内一臣、堀江幸弘、大野重昭、天野麻穂、西村紳一郎、石田晋. ぶどう膜炎における網羅的糖差解析. 第117回日本眼科学会（2013年4/4-4/7、東京）

2) 海外

口頭発表 6件

原著論文による発表 9件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

論文発表

1. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, Ohno S, Kitaichi N, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Takeda A, Ishibashi T, Yawata K, Iwahashi C, Mochizuki M, Sugita S, Goto H, Takamoto M, Nakahara H, Kondo Y,

- Shibuya E, Kimura I. Behçet's disease ocular attack score 24: Evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* in press
2. Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Russia. *Clin Rheumatol.* in press
 3. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Mizuuchi K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol Vis.* in press
 4. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, Tzellos T, Zouboulis CC, Akhlagi M, Al-Dalaan A, Alekberova ZS, Ali AA, Altenburg A, Arromdee E, Baltaci M, Bastos M, Benamour S, Ben Ghorbel I, Boyvat A, Carvalho L, Chen W, Ben-Chetrit E, Chams-Davatchi C, Correia JA, Crespo J, Dias C, Dong Y, Paixão-Duarte F, Elmuntaser K, Elonakov AV, Graña Gil J, Haghdooost AA, Hayani RM, Houman H, Isayeva AR, Jamshidi AR, Kaklamanis P, Kumar A, Kyrgidis A, Madanat W, Nadji A, Namba K, Ohno S, Olivieri I, Vaz Patto J, Pipitone N, de Queiroz MV, Ramos F, Resende C, Rosa CM, Salvarani C, Serra MJ, Shahram F, Shams H, Sharquie KE, Sliti-Khanfir M, Tribolet de Abreu T, Vasconcelos C, Vedes J, Wechsler B, Cheng YK, Zhang Z, Ziaei N. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Epub ahead of print
 5. Jin XH, Namba K, Saito W, Iwata D, Ishida S. Bacterial endophthalmitis caused by an intraocular cilium in a patient under treatment with infliximab. *J Ophthalmic Inflamm and Infect.* 2013; 3:50
 6. Kase S, Namba K, Kitaichi N, Iwata D, Ohno S, Ishida S. Clinical features of human T lymphotropic virus type-1 associated uveitis in Hokkaido, Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57: 379-384
 7. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1510-1516
 8. Mizuuchi K, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Ishida S, Ohno S. Trabecular meshwork depigmentation

in Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Jpn J Ophthalmol. 2013; 57: 245-251

9. Takemoto Y, Namba K, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Two cases of subfoveal choroidal neovascularization with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. Eur J Ophthalmol. 2013; 23: 255-257

学会発表

1. Namba K. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 14 th Annual Meeting of Korean Society for Behcet's Disease: Seoul, Korea; 2013/11/22
2. Kitaichi N. Ethnic and clinical features of Behcet's disease in Russia. 5 th Japan and Korea Joint Meeting on Behcet's Disease: Yokohama, Japan; 2013/12/20
3. Namba K. Behcet's disease. The 9 th International Symposium of Ophthalmology(ISO): Guangzhou, China; 2013/11/10
4. Ohno S. Disease mechanisms and treatment of Behcet's disease. 14 th Behcet's Disease: Seoul, Korea; 2013/11/22
5. Ohno S, Namba K, Nguen QD: mTOR inhibitor for uveitis: Intravitreal sirolimus. Symposium on Evolving Treatments in Management of Non-infectious Uveitis. 28 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Hyderabad, India; 2013/1/18
6. Ohno S, Namba K, Kitaichi N. Nematode endophthalmitis: its prevalence, diagnosis and treatment.

granulomatous infectious uveitis. 28 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Hyderabad, India; 2013/1/17

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の活動性の評価

分担研究者	蕪城俊克、田中理恵	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。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) を作成した。今回、BOS 24 を用いてインフリキシマブ (IFX) 治療前後のベーチェット病眼症の活動性の变化を評価した。

[方法] 対象は国内 10 施設でベーチェット病網膜ぶどう膜炎に IFX 治療を開始した症例 150 例。診療録より IFX 開始前 6 か月から IFX 導入直前までに起きた眼発作を調査し、眼発作の程度を BOS 24 で定量化した。

[結果] 6 か月間の眼発作回数は、IFX 導入前 3.2 ± 2.0 回から導入後 1-6 か月では 0.5 ± 1.1 回、導入後 7-12 か月では 0.7 ± 1.1 回に減少した ($p < 0.001$)。6 か月間の BOS 24 の積算値は、導入前 19.7 ± 17.4 から導入後 1-6 か月には 2.7 ± 6.9 、7-12 か月には 2.9 ± 5.7 に減少した ($p < 0.0001$)。眼発作 1 回あたりの BOS 24 も、導入前 5.8 ± 3.7 から導入後 1-6 か月には 4.8 ± 3.4 、7-12 か月には 4.2 ± 2.6 に減少した ($p < 0.05$)。BOS 24 の各パラメータのうち、IFX 導入後には後極部と中心窩病変のスコアの低下が特に著明であった。

[結論] BOS 24 を用いることで IFX 導入により眼発作回数だけでなく、1 回あたりの眼発作の大きさも軽症化していることが示された。IFX は後極部と中心窩病変の活動性を抑制し、視機能の維持に有用であ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。眼発作を抑制する目的でコルヒチン、シクロスポリンの継続投与が行われてきたが、

眼発作が抑制できない症例も多数存在した¹⁾。2007 年から認可された抗 TNF- α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ (infliximab、以下 IFX) は、活動性の高い難治性ぶどう膜炎に対しても高い眼発作抑制効果が示され^{2,3)}、現在広く用いられるよう

になっている。

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²⁻⁴⁾や医師の主観的による3段階評価(軽度、中等度、高度)^{3,5,6)}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が明確ではないために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。

これらの問題点を改善する目的で、昨年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) を作成した(表1)⁷⁾。これは、眼発作が起きるたびに、発作眼について眼所見に基づいて最大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、インフリキシマブ(IFX)治療前後のぶどう膜炎の活動性の変化を多施設の症例で検討した。

B. 研究方法

対象は国内10施設でベーチェット病網膜ぶどう膜炎にIFX治療を開始し、IFX導入前6ヶ月間および導入後12か月以上経過観察できた症例150例(男性118例、女性32例、 38.5 ± 12.1 歳)である。IFX開始前の眼発作スコアが不明な症例、およびIFX開始前に1回も眼発作を起こしていない症例は本研究の対象から除外した。経過観察期間は、IFX開始前は6か月間、IFX開始後は最低12か月間から最長36ヶ月間とし、平均 3.17 ± 0.71 年であった。

検討方法は、診療録より観察期間内に起きた眼発作を調査し、それぞれの眼発作について診療録の記載からBOS 24スコアを用いて眼発作の程度を定量化した。6ヵ月毎の期間でBOS 24スコアを積算(BOS 24-6M)してその時期の活動性スコアとし、IFX導入前後の期間で比較した。さらに眼発作1回あたりのBOS 24スコアおよびBOS 24の各パラメータを計算し、IFX導入前後で比較した。

BOS 24は、眼発作時に発作を起こした眼についてスコア化し、一連の眼発作の期間のうちの最も炎症所見の強い来院日の眼所見をその眼発作のスコアとした。両眼性の眼発作では各眼を別々にスコア化した。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点で評価した(表1)。

C. 研究結果

今回対象とした症例は、男性118例(79%)、不全型ベーチェット病が102例(68%)、年齢は平均 38.5 ± 12.1 歳、IFX導入前のぶどう膜炎の罹病期間は5年未満の症例が52%をしめ、平均 6.1 ± 5.3 年であった(表2)。IFX導入前6ヶ月間の眼発作回数は平均 3.2 ± 2.0 回で、5回以上の患者も32例(33%)を占めた。IFX導入前の併用薬剤は、シクロスポリンの使用が63例(42%)、コルヒチンの使用が84例(56%)、ステロイド内服の使用が55例(37%)であった。

IFX治療前後の眼発作回数の変化を図1に示す。IFX治療前6ヶ月間の平均眼発作回数は 3.2 ± 2.0 回であったのに対し、IFX導入後1-6か月では 0.5 ± 1.1 回、導入後7-12か月では 0.7 ± 1.1 回に減少していた($p < 0.001$,

Wilcoxon's signed-ranks test)。その後も眼発作回数の減少は IFX 導入 3 年後まで持続していた。

次に、6 ヶ月間の BOS 24 の積算値 (BOS 24-6 M) の変化を図 2 に示す。IFX 治療前 6 ヶ月間では平均 19.7 ± 17.4 であったのに対し、IFX 導入後 1-6 か月には 2.7 ± 6.9 、7-12 か月には 2.9 ± 5.7 に減少した ($p < 0.0001$, Wilcoxon's signed-ranks test)。BOS 24-6 M も IFX 導入後 3 年間低い状態で維持されていた。

さらに眼発作 1 回あたりの BOS 24 スコアを計算したところ、IFX 治療前 6 ヶ月間では平均 5.8 ± 3.7 であったが、IFX 導入後 1-6 か月には 4.8 ± 3.4 、7-12 か月には 4.2 ± 2.6 に減少していた ($p < 0.05$, Wilcoxon's signed-ranks test、図 3)。IFX 導入 1 年後以降も眼発作 1 回あたりの BOS 24 スコアは徐々に小さくなっていった。この結果から、IFX 導入後には眼発作頻度だけではなく、眼発作の重症度も軽症化していることが示唆された。

次に、眼発作 1 回あたりの各 BOS 24 パラメータの IFX 導入前後の変化を検討した (図 4)。前房内の炎症細胞数については IFX 導入前後で差はみられなかった。それに対し、硝子体混濁、周辺部網膜、後極部網膜ではレミケード導入後に有意なスコアの低下がみられた。特に後極部網膜と中心窩では IFX 導入後の眼発作 1 回あたりのスコアの低下は顕著であった。

D. 考案

ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を評価する新しい指標として我々が提案する 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⁷⁾。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 (BOS 24-6 M) でその期間の活動性を表すことを想定している。

今回、この新しいスコア法を用いて IFX 導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の変化を検討した。対象は国内 10 施設において従来の治療で眼発作が抑制できず IFX 導入となった難治性ベーチェット病ぶどう膜炎症例 150 例で、IFX 導入前 6 ヶ月間に眼発作が 1 度もない症例は今回の検討から除外した。まず眼発作頻度については、既報^{2,3)}と同様に IFX 導入後に著明な眼発作頻度の減少がみられた。一方、BOS 24 の 6 ヶ月毎の積算値 (BOS 24-6 M) についても、IFX 導入後には導入前に比べて著明なスコアの低下がみられた (図 2)。また、眼発作 1 回あたりの BOS 24 スコアを計算すると、IFX 導入後には有意なスコアの低下がみられた (図 3)。このことは、IFX が眼発作頻度だけでなく、眼発作の程度も軽症化させることを示唆するものと考えられた。さらに眼発作 1 回あたりの各 BOS 24 パラメータの IFX 導入前後の変化を検討したところ、前房内の炎症細胞数については IFX 導入前後で差はみられなかった (図 4)。それに対し、硝子体混濁、周辺部網膜、後極部網膜ではレミケード導入後に有意なスコアの低下がみられた。特に後極部網膜と中心窩では IFX 導入後の眼発作 1 回あたりのスコアの低下は顕著であった。この結果は、IFX 治療が眼発作時に視力障害に直接影響する後極部網膜や中心窩への炎症を起こりにくくする効果があることを示唆している。このことは、IFX がベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後を改善する可能性を示唆するものであり、重要な結果であると考ええる。

今回、BOS 24 を用いて IFX 導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の変化を検討することで、IFX 治療が眼発作頻度を減少させるだけでなく、眼発作 1 回あたりの炎症の強さや後極部網膜・中心窩の炎症所見を抑制することが示唆された。BOS 24 スコアはベーチェット病ぶどう膜炎の眼炎症の質の変化をみるのに有用であると思われた。今後、BOS 24 と視力予後との関連性やぶどう膜炎の重症度分類への応用を検討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である Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24) を用いて、IFX 治療導入前後のぶどう膜炎の活動性の変化を評価した。IFX 導入後には眼発作頻度だけではなく、眼発作の重症度も軽症化していることが示唆された。また、眼発作 1 回あたりの各 BOS 24 パラメータの IFX 導入前後の変化から、IFX 導入後には視力障害に直接影響する後極部網膜や中心窩の炎症病変が起りにくくなることが示唆された。今回の検討により、BOS 24 がベーチェット病ぶどう膜炎の活動性や眼炎症の質の変化を評価する指標として有用であることが確認された。

参考文献

- 1) 藤野雄次郎. 内科領域と視覚障害 ベーチェット病. カレントセラピー 19:43-46; 2001.
- 2) Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 31(7):1362-8, 2004.
- 3) 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):592-8, 2012.
- 4) Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, Ando K, Hijikata K, Izawa Y, Hayashi K, Numaga J, Fujino Y, Masuda K, Araie M. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980 s and 1990 s. *Ophthalmology.* 111(4):810-5, 2004.
- 5) 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.
- 6) Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43(1):73-8.
- 7) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 2013 in press.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Fujino Y, Nakahara H, Takamoto M, Otomo K, Niimi M. Effects of Japanese herbal medicine Sairei-to on murine experimental autoimmune uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(12):2733-9, 2013.
- 2) Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, Numaga J. Treatment of recurrent anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol*. 57(1):104-7, 2013.
- 3) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 in press
- 4) 蕪城 俊克、川島 秀俊. ぶどう膜炎の研究最前線 2013 Behçet 病. あたらしい眼科 30(3):329-335, 2013.
- 5) 蕪城 俊克. 他分野の最新情報. ぶどう膜炎. *IOL & RS* 27(3):380-384, 2013
- 6) 高本光子、蕪城俊克. ベーチェット病のインフリキシマブ反応不良例. P 103-106 in 「Q&A 眼科診療のピットフォール」、下村嘉一、松本長太 編集、金芳堂、東京、2013

2. 学会発表

1. 蕪城俊克. サブスペシャリティーサンデーぶどう膜炎の診断の進歩.第 117 回日本眼科学会総会. 2013.4、東京
2. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Ito T and ocular Behçet disease research group of Japan. Novel Scoring System of Ocular Disease Activity in Behcet's Disease. 3rd International ocular Behcet's Disease Study Group, 2013. 4, Kaohsiung, Taiwan
3. Kaburaki T, Jing XY, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Kawashima H, Amano S, a Niimi M. Intratracheal Administration of Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein Peptide Suppress Murine Experimental Autoimmune Uveitis. 2013 meeting of Association of research in Vision and Ophthalmology、2013.5、Seattle, USA
4. 蕪城 俊克.「炎症性眼疾患における免疫抑制療法」非感染性ぶどう膜炎における治療戦略. 第 47 回日本眼炎症学会、2013. 7、大阪
5. 小野久子、蕪城俊克、高本光子、大友一義、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. 感染性内眼炎における網膜血管炎の頻度. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
6. 蕪城 俊克.ランチョンセミナー「ぶどう膜炎の活動性定量化に向けた新たな指標」BOS 24 を用いたインフリキシマブ前後のベーチェット病ぶどう膜炎の評価. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
7. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛

- | | |
|--|--|
| <p>司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶. 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの評価の再現性の検討. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪</p> <p>8. 蕪城 俊克. ぶどう膜炎の画像診断. 瀬戸内眼科コロシウム、2013.10、広島</p> <p>9. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶、水木信久、大黒伸行、ベーチェット眼症研究グループ. ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜</p> <p>10. 松田 彩、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. ベーチェット</p> | <p>病に対するインフリキシマブ治療における抗インフリキシマブ抗体の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜</p> <p>H. 知的財産権の出願、登録状況</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|--|--|

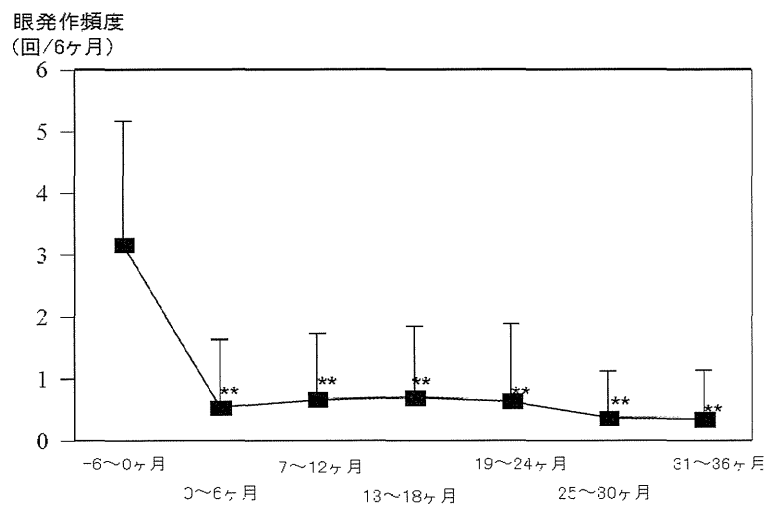
表 1. BOS 24 スコア

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. 患者背景

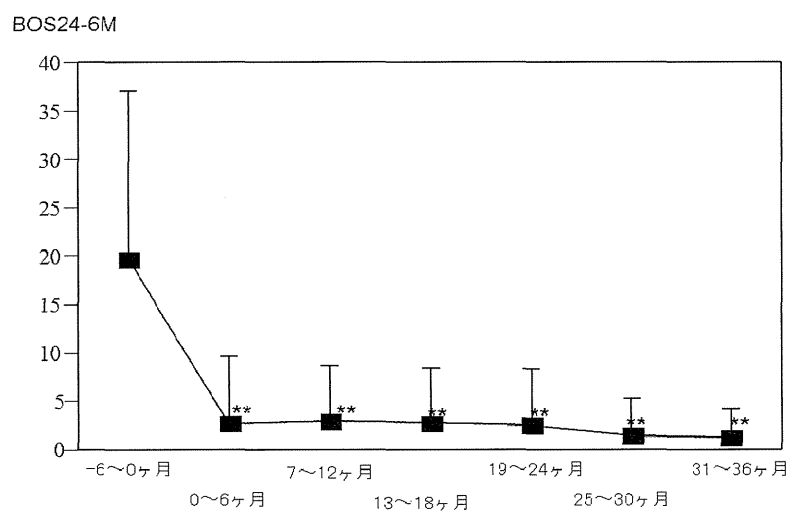
性別	(M : F)	118:32	IFX 導入前 6 ヶ月の眼発作回数	
年齢			1 to 2	69 (16)
	<20	7 (5)	3 to 4	49 (21)
	20 to 39	80 (53)	>5	32 (33)
	40 to 59	53 (35)	Mean (SD)	3.2 (2.0)
	>60	10 (7)	シクロスポリンの使用	
	Mean (SD)	38.5 (12.1)	Yes	63 (42)
			No	87 (58)
ぶどう膜炎の罹病期間			コルヒチンの使用	
	<5	78 (52)	Yes	84 (56)
	5 to 10	41 (27)	No	66 (44)
	10 to 15	21 (14)	ステロイド内服の使用	
	>15	10 (7)	Yes	55 (37)
	Mean (SD)	6.1 (5.3)	No	95 (63)

図 1. インフリキシマブ治療前後の眼発作回数の変化



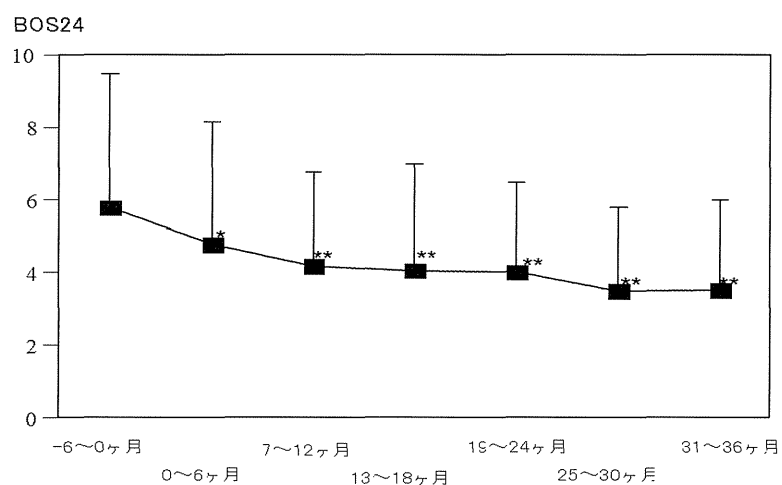
** $p < 0.0001$, Wilcoxon signed-ranks test

図 2. インフリキシマブ治療前後の 6 ヶ月間の BOS 24 の積算値(BOS 24-6 M)の変化



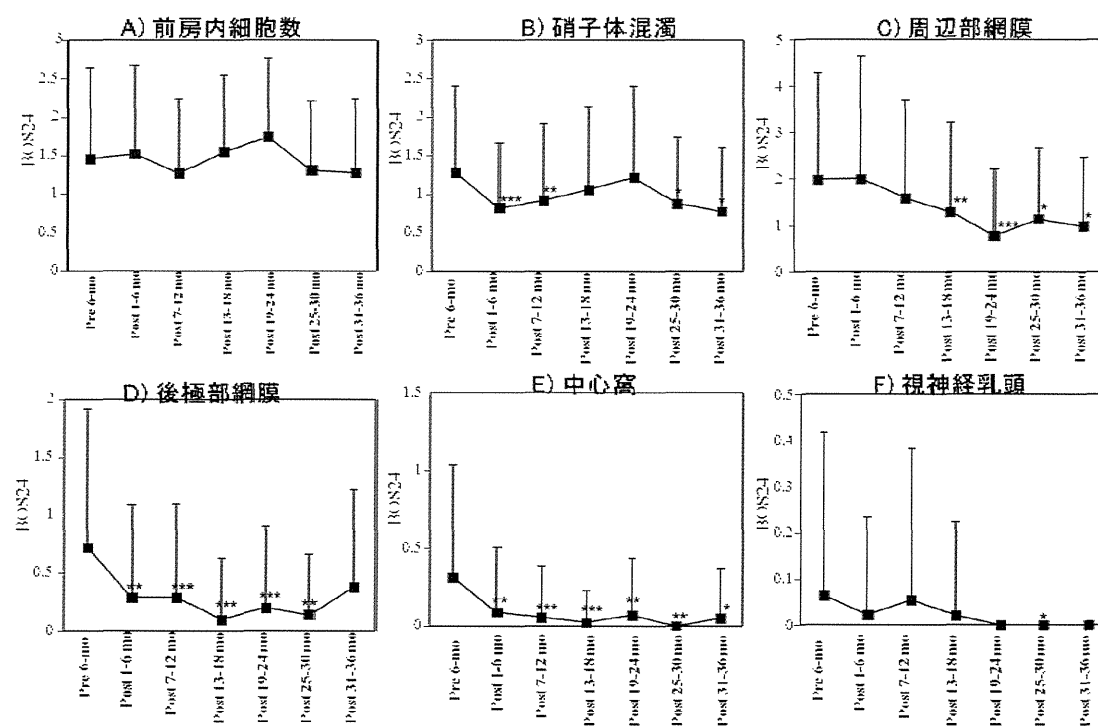
** $p < 0.0001$, Wilcoxon signed-ranks test

図3. レミケード前後の眼発作1回あたりの BOS 24



* $p<0.05$, ** $p<0.0001$, Wilcoxon signed-ranks test

図4. 眼発作1回あたりの各 BOS 24 パラメータの変化



* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, Mann-Whitney's U test

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）
分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学 医学部 眼科学教室

研究要旨

ベーチェット病にみられる網膜ぶどう膜炎の治療に生物製剤であるインフリキシマブ(抗 TNF- α 抗体)療法が導入されて以来、安定した視機能の維持が期待できるようになった。一方、長期投与に伴い本治療法を行っても十分な効果が得られない症例や、キメラ型抗体である本剤の特性上、投与時反応などの副作用に悩まされる症例も一定の割合で存在することも明らかになりつつある。ベーチェット病にみられる網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法においては、インフリキシマブが単剤で用いられる場合と、免疫抑制薬であるシクロスポリンなどが併用される場合がある。しかし、併用薬の有無の有用性、安全性に関するエビデンスは乏しい。

そこで国内 8 施設でインフリキシマブ治療が行われているベーチェット病網膜ぶどう膜炎症例を対象に、併用されている薬剤の使用現況と、なかでもシクロスポリンの有無が及ぼす影響について、有用性と安全性を中心に後ろ向きに調査した。

その結果、有用性の面ではインフリキシマブ単独で治療した場合と、シクロスポリンを併用した場合で有意差は認められなかったが、投与時反応については発現率こそ両群間に有意差はなかったが、単独群では明らかに同一症例が投与時反応を繰り返す事例が多いことが明らかとなった。

A. 研究目的

- 1) ベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法導入後の併用薬の使用状況について、その実態を明らかにする。
- 2) インフリキシマブを単独で用いて治療を行っている場合と、インフリキシマブに加え免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用している場合の、それぞれ有効性および安全性について検証する。

B. 研究方法

北海道大学、東京大学、東京医科大学、東京医科歯科大学、杏林大学、横浜市立大学、

大阪大学、九州大学の 8 施設で、ベーチェット病に伴う網膜ぶどう膜炎症例にインフリキシマブ療法が導入された症例に対して 2 年間にわたり、

- 1) 導入後の併用薬、すなわちインフリキシマブ以外の薬剤の投与状況を明らかにする。
- 2) 併用薬のなかでも特にシクロスポリンの影響を明らかにするために、インフリキシマブ療法導入後にインフリキシマブ単独で治療が行われた患者群(単独群)と、シクロスポリンが併用された群(併用群)の 2 群における、①患者背景、②有効性、③安全性について、診療録をもとに後ろ

向きに検討する。

C. 研究結果

インフリキシマブ療法導入前および導入後6か月、12か月、18か月、24か月における併用薬の使用頻度(および1日あたりの平均投与量)はそれぞれ、コルヒチン：40.6%(1.1 mg)、32.3%(1.0 mg)、29.4%(1.1 mg)、21.2%(1.0 mg)、23.2%(1.1 mg)、ステロイド(プレドニゾロン)：37.6%(12.6 mg)、29.9%(7.8 mg)、27.0%(6.9 mg)、22.9%(5.8 mg)、25.9%(6.2 mg)、シクロスポリン 42.9%(166.6 mg)、34.6%(137.7 mg)、31.0%(127.1 mg)、28.0%(107.8 mg)、27.0%(105.4 mg)であった。

2年以上、経過観察が可能であった131症例のうち、インフリキシマブ単独投与群(単独群)は72例、インフリキシマブとシクロスポリンの併用投与群(併用群)は59症例であった。両群の間には性差、年齢差、罹病期間のいずれも有意差はなかった。

単独群および併用群における治療の有用性を比較した結果、6か月あたりの眼炎症発作回数(図1)、寛解期における視力(図2)、全般改善度(図3)のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

単独群および併用群における治療の安全性の比較では、投与時反応(アレルギー反応)出現例が単独群では10例(13.9%)、併用群では7例(11.9%)と、発現率に有意差はみられなかったが(図4)、発現件数については単独群では10件、併用群が7件と明らかに単独群で件数が多い結果となった。これは、単独群においては同一症例が複数回(最高7回)にわたって投与時反応を繰り返したのに対し、併用群では7症例のいずれもが1回のみの投与時反応にとどまったことの違いによる(図5)。

図1

6か月あたりの眼炎症発作回数

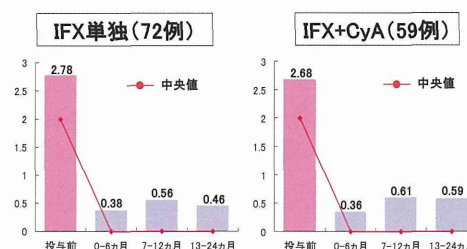


図2

寛解期における視力の推移

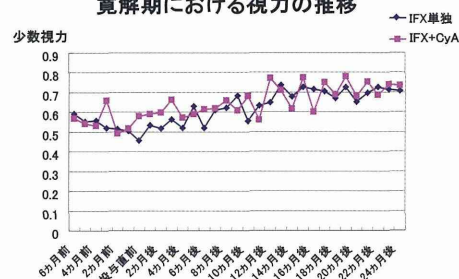


図3

全般改善度

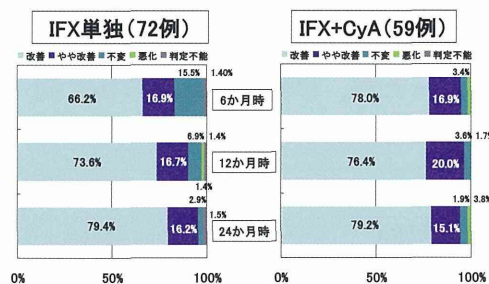
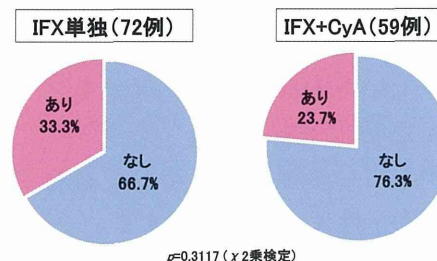


図4

副作用発現率の比較



$p=0.3117$ (χ^2 2乗検定)

図5

投与時反応出現例		
	IFX単独(72例)	IFX+CyA(59例)
発現例数	10例	7例
発現率	13.9%	11.9%
発現件数	27件	7件
投与時反応の回数 および症例数	7回 1例 5回 1例 3回 2例 2回 3例 1回 3例	1回 7例

D. 考察

今回の検討により、ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎に対してはインフリキシマブ単独による治療で十分に奏功している可能性があり、治療効果という観点からは敢えて免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用する必要性はないことが示された。

安全性の面からも単独群と併用群の間に有意差はみられなかった。しかし、インフリキシマブとともに免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用することによって、投与時反応が程度抑制される可能性が示唆された。関節リウマチに対するインフリキシマブ療法ではメソトレキサートの併用が必須とされており、そのためか、投与時反応の発生頻度はベーチェット病と比較して極めて低いことが知られている。今回の調査結果から、シクロスポリンは関節リウマチで併用されているメソトレキサートのような役割、薬理学的効果を発揮している可能性もある。

今後は単独群、併用群を対象に、投与時反応出現例と非出現例における血清抗インフリキシマブ抗体(ATI)のデータも踏まえた解析が必要と考えられる。

E. 結論

ベーチェット病網膜ぶどう膜炎におけるインフリキシマブ治療導入後の併用薬の使用状

況が明らかとなった。

インフリキシマブに加えてシクロスポリンを併用することが、インフリキシマブ単独で治療する場合よりも網膜ぶどう膜炎を有意に抑制している可能性は低い。ただし、シクロスポリンを併用することによって投与時反応の発現が抑制されている可能性はある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 2 件
原著論文による発表 0 件
それ以外（レビュー等）の発表 0 件
論文発表 なし

学会発表

・馬詰朗比古, 毛塚剛司, 鈴木 潤, 松永芳
徑, 臼井嘉彦, 後藤 浩: ベーチェット病に
対するインフリキシマブ治療不応例と副反応
の検討.第 67 回日本臨床眼科学会 (2013 年.1
1 月 2 日)
・後藤 浩: 第 116 回日本眼科学会総会ラン
チョンセミナー 16. ベーチェット病ぶどう
膜炎治療の過去・現在・未来(2012 年 4 月 6
日)

2) 海外

口頭発表 0 件
原著論文による発表 1 件
それ以外（レビュー等）の発表 0 件
論文発表

・Okunuki Y, Usui Y, Nakagawa H,
Tajima K, Matsuda R, Ueda S, Hattori
T, Kezuka T, Goto H: Peroxisome
proliferator-activated receptor- γ agonist
pioglitazone suppresses experimental

autoimmune uveitis. Exp Eye Res. 116:
291-297, 2013.
学会発表 なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 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（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）
分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

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

研究要旨

腸管ベーチェット病（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 21例に全例入院のうえIC取得後、IFXを導入し、その有効性・安全性に関し3年間観察した。主要評価項目は下部消化管内視鏡検査における潰瘍病変治癒率、副次評価項目は、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD)による疾患活動性改善効果およびCS減量効果、有害事象の有無、継続率とした。平均年齢42.3歳、男/女 5/16例、HLA-B 51陽性5例で10例が再燃歴、6例が腸管穿孔歴を有する難治症例であった。全例MTX併用症例(平均9.72 mg)であった。主要評価項目である1年後の内視鏡検査による潰瘍治癒率は66.7%であった。副次評価項目に関して、平均DAIBDは、73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と有意に低下、併用CS量は73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と2年以降で有意に減少した。3年間の継続率は85.7%、3例が効果不良のため各々4/11/29か月で投与中止されたが有害事象中止は認めず、重篤な有害事象は認めなかった。腸管BDに対するIFX療法は高い有効性を示し、CS減量を可能とする、安全性・継続性の高い有効な治療法となる可能性が示唆された。

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 21 例に全例入院のうえ IC 取得後、IFX を導入し、その有効性・安全性に関し 3 年間観察した。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(13/21 例)。主要評価項目は、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とし、副次評価項目は、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD)による疾患活動性改善効果および CS 減量効果、有害事象の有無、継続率とした。また、その後の効果に関しても IFX 投与継続し検証した。

平均年齢 42.3 歳、男/女 5/16 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 9.72 mg)であった。主要評価項目として、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率は、66.7 %であった。副次評価項目に関して、平均 DAIBD は、73.3→21.4(1 年)→11.1(2 年)→11.7(3 年)と IFX 導入一年目より有意に低下しその効果は 3 年間持続した。併用 CS 量は 73.3→21.4(1 年)→11.1(2 年)→11.7(3 年)と 2 年目以降で有意に減少した。3 年間の継続率は 85.7 %、3 例が効果不良のため各々 4, 11, 29 か月で投与中止された。有害事象に関して、ウイルス感染症や膀胱炎、扁桃炎、気管支炎など軽微な感染症を 15 件認めたが重篤な有害事象は認めなかった。有害事象中止に至った症例は存在しなかった。観察期間後の長期継続率に関しては、18 例において現在まで平均 49.2 か月継続中である。なお 1 例が 46 か月後に寛解休薬、1 例が腎障害のため MTX 使用困難となり 56 か月で Etanercept(ETN)単独療法へスイッチ、2 例が各々 45, 72 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 ETN, Adalimumab (ADA) へスイッチされた。1 年以内に 3 症例が再燃を来したが、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。部分的であっても IFX の効果を認めた 1 症例は増量・短縮投与により活動性再制御が可能であったが、増量・短縮投与によっても疾患活動性制御が

得られない一次無効症例 2 例は他剤変更を要した。また 29 か月にわたり十分に疾患活動性が制御されたのちに再燃を来し IFX が中止された二次無効症例 1 例および観察期間後長期の病勢制御後に他剤変更を要した二次無効症例 2 例、腎障害のため MTX を継続できず IFX を中止した 1 例は他の TNF 阻害剤（ETN, ADA）へ変更することで疾患活動性が再制御され、それぞれ治療を継続中である。

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 が長期間有効性を発揮したことより、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。

また今回の検討において腸管 BD に対する TNF 阻害療法の有用性はアダリムマブにおいて臨床試験で確認され保険収載されたが、同様に IFX 療法の効果は、長期間にわたり持続し、それに伴い有意な CS 減量効果を発揮することが示された。

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、腸管穿孔を来した症例も認めなかった。腸管 BD に対する IFX 療法は高い有効性を示し、その効果の持続性により CS 減量を可能とする、安全性・継続性の高い有効な治療法とな

る可能性が示唆された。

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。また一部の症例においては、IFX 増量・短縮投与においても疾患活動性制御困難な一次無効症例が存在することが示唆された。なお長期間の疾患活動性制御の後に疾患活動性の再燃を来す二次無効症例あるいは有害事象のために IFX 中止を要した症例においては、他の TNF 阻害療法に変更することが十分な疾患活動性制御を可能とする有効な治療選択となることが示唆された。すなわち腸管 BD に対する IFX 療法は、忍容性が高く、さらに長期間におよび有効性を発揮すること、IFX 療法一次無効例および二次無効例が存在すること、少なくとも二次無効例に対しては、他の TNF 製剤への変更が有効であることが示された。今後、どのような症例が一次無効を呈するのか、それら症例に対する最も有効な治療選択は何か、長期疾患活動性制御の後に生物学的製剤の休薬が可能か否か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

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件
論文発表	
なし	

学会発表

1. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、名和田雅夫、水野泰志、園本格士朗、田中良哉
治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)20 例
に対する Infliximab(IFX)両方の継続率、有効性、安全性の検討
第 57 回 日本リウマチ学会
2013 年 4 月（京都）
2. 宮川一平、齋藤和義、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、福與俊介、園本格士朗、久保智史、田中良哉
治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)20 例
に対する Infliximan(IFX)療法の継続率、有効性、安全性の検討
第 46 回 九州リウマチ学会
2013 年 9 月（佐賀）

2) 海外

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

論文発表

なし

学会発表

なし

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