

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

神経ベーチェット病の治療のガイドライン（慢性進行型）

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
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科
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、これまで集積した慢性進行型神経ベーチェット病症例（CPNB）に加えて2008年以降新規に診断された症例を加えてアンケート調査を行った。その結果、37症例が集積された。男女比は28：9で、年齢は47.9±13.7 (mean±SD)であった。ステロイドは28例に投与され、ステロイドパルスは6例で施行されていたが、いずれも病状の進行には有意な影響を及ぼしていなかった。メトトレキサート（MTX）とインフリキシマブはそれぞれ28例と11例で投与されていた。MTX投与例では28例中5例が「寝たきり」にまで進行していたが、MTX非投与例では9例中3例が「寝たきり」で5例が死亡していた（ $p=0.0004$ 、Fisher's exact test）。インフリキシマブ投与例は全例でMTXが併用されていたが、インフリキシマブの併用の有無で病状の進行の有無に対して有意差はなかった。Kaplan-Meier解析においては、MTXは患者の死亡を有意に抑制した。

以上より、CPNBにおいては診断されたら可及的早期にMTXを開始すべきであることが示された。現段階では、インフリキシマブについてはMTXで効果不十分の症例に使用することが妥当であると考えられる。

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では未使用群よりも再発率は低いことが示した。さらに、ANBのシクロスポリン非使用

群においては、コルヒチンがその後の再発予防を有意に抑制することを明らかにした。本年度は、CPNBの予後に関して、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。特にメトトレキサート (MTX) の効果について詳細に検討した。

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CPNBと診断されたもの、および各施設で2008年以降に新たにCPNBと診断され治療開始された症例について2012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 Kaplan-Meier 法や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

CPNB 症例 37 例について経過が追跡されていた。これら 37 症例の男女比は 28 : 9 で、年齢は 47.9 ± 13.7 (mean \pm SD) であった。ステロイドは 28 例に投与され、ステロイドパルスは 6 例で施行されていたが、いずれも病状の進行には有意な影響を及ぼしていなかつ

た。メトトレキサート (MTX) とインフリキシマブはそれぞれ 28 例と 11 例で投与されていた。MTX 投与例では 28 例中 5 例が「寝たきり」にまで進行していたが、MTX 非投与例では 9 例中 3 例が「寝たきり」で 5 例が死亡していた ($p=0.0004$ 、Fisher's exact test)。インフリキシマブ投与例は全例で MTX が併用されていたが、インフリキシマブの併用の有無で病状の進行の有無に対して有意差はなかった。

Kaplan-Meier 解析においては、MTX は CPNB 患者の死亡を有意に抑制した (HR 0.0507 [95%CI 0.0077-0.3349], $p=0.0020$) (図 1)。また、患者の死亡または寝たきりをエンドポイントとした際にも、MTX はこれを有意に抑制した (HR 0.2082 [95%CI 0.0607-0.7143], $p=0.0126$) (図 2)。一方、ステロイドパルス療法やアザチオプリン/シクロフォスファミド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、CPNB の治療においては、MTX が予後改善の上で優れた効果を発揮することが示された。

D. 考察

今期の成果として、CPNB の診断基準をみたす患者においては、MTX がその予後の改善において優れた効果を発揮することを確認した。特に MTX を投与されていない 9 例のうち 5 例が死亡しており、その平均年齢は 52 歳と若く、また診断から死亡までの期間は 8.1 ± 4.5 年 (mean \pm SD) であった。これに対して、MTX を投与されていた 28 症例のうちには死亡例は 1 例もなかった (追跡期間 7.2 ± 4.4 年, mean \pm SD)。したがって、CPNB と診断した場合にはまず MTX によって治療を行うことが必要であると結論づけられる。MTX の投与量は髄液の IL-6 が可及的に 17 pg/ml を下回るようになるように調

節するべきであると考えられる。

一方、これまでの報告と同様に、ステロイドパルス療法やアザチオプリン/シクロフォスファミドにはCPNBの進行を抑制する効果はみとめられなかった。コルヒチンは14例で使用されていたが、そのうち8例ではCPNBの診断以前から使用されていたことから、CPNBの進行抑制効果はないものと考えられた。

インフリキシマブは11例で投与されていたが、すべてMTXが併用されていた。これまでにMTXで髄液IL-6が十分に低下しない症例に対して、インフリキシマブの追加併用が有用であることが報告されている。標的臓器が脳であり、不可逆的障害は絶対避けるべき必要があることから、早期よりインフリキシマブを積極的に併用してゆくことが予後をより一層改善するものと期待される。この点については今後検討してゆく必要がある。

以上より、CPNB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

CPNBではまずMTXによる治療を行うべきものと考えられる。これにより十分な効果が得られない場合は、なるべく早くインフリキシマブの追加併用を行う必要がある。ステロイドの大量療法やアザチオプリンやシクロフォスファミドには有用性がないことから推奨されない。シクロスポリンはNB全般には禁忌であると考えべきである。

健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S: Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 2013, published on line.
2. 廣畑俊成：血管炎症候群-新しい分類と名称- Variable vessel vasculitis: Behçet's Disease. *最新医学* 68: 210-215, 2013
3. 廣畑俊成：血管炎-基礎と臨床のクロストーク- VI. その他の血管炎の診断と治療 ベーチェット病 ベーチェット病の診断と治療. *日本臨床* 71: 437-441, 2013
4. 廣畑俊成：ベーチェット病 *最新医学* 92: 1284-1295, 2013
5. 廣畑俊成：膠原病診療の最新情報--診断と治療のトピックス--Behçet病. *Mebio* 30: 82-89, 2013
6. 廣畑俊成：Close Encounters-臨床神経学と臨床免疫学の曹禺と未来 神経ベーチェット病の現況 *BRAIN and NERVE* 65:1245-1253, 2013

2. 学会発表

1. 廣畑 俊成：教育研修講演 25 Behçet 病の診断と治療. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、第 22 回国際リウマチシンポジウム（京都） p 245. 2013.4.20.
2. 廣畑 俊成：ミニレクチャー 2 ベーチェット病. 第 41 回 日本臨床免疫学会総会（下関）日本免疫学会会誌 36（5） p 328. 2013.11.28.
3. 高山 真希、菊地 弘敏、木村 佳貴、浅子 来美、河野 肇、廣畑 俊成：慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部萎縮の定量解析の有用性. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、第 22 回国際リウマチシンポジウム（京都）

p 302.2013.4.18.

4. 山口 裕子、有沼 良幸、莊 信博、天野 雄一郎、安部 学朗、小川 英佑、和田 達彦、永井 立夫、田中 住明、廣畑 俊成：回結腸動脈の動脈瘤破裂により大量下血をきたしたベーチェット病の一例.第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、第 22 回国際リウマチシンポジウム（京都） p 537.2013.4.18
5. 菊地弘敏、高山真希、浅子来美、河野肇、斧康雄、広畑俊成：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. 第 54 回日本神経学会総会（東京）. P.113, 2013.5.30
6. 菊地 弘敏、高山 真希、廣畑 俊成：慢性進行型神経ベーチェット病における脳脊髄液中インターロイキン 6 が脳幹部萎縮に及ぼす影響. 第 41 回 日本臨床免疫学会総会（下関）日本免疫学会会誌 36（5） p 405. 2013.11.27.

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

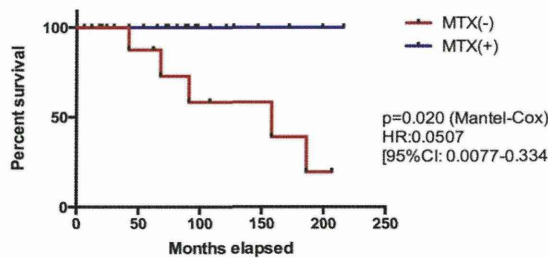


図1 CPNBの生存率に及ぼすMTXの影響

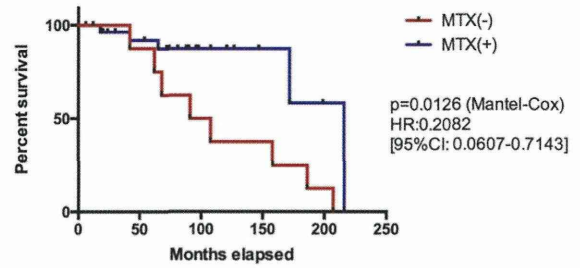


図2 CPNBの予後（死亡と寝たきり）に及ぼすMTXの影響

Effects of various drugs on the outcome of chronic progressive NBD

	HR	95% CI	p
Univariate			
MTX	0.1897	0.0472 0.6523	0.0083
Steroid pulse	0.8543	0.0397 7.6542	0.8959
AZA/CYP	0.5380	0.0652 2.7115	0.4800
Multivariate			
MTX	0.1701	0.0346 0.6591	0.0098
Steroid pulse	0.5591	0.0201 7.5478	0.6714
AZA/CYP	1.1564	0.1503 5.3551	0.8692

Cox's proportional hazard model

表1. CPNBの予後（死亡と寝たきり）に対する各種薬剤の効果の比較

Proposed treatment recommendations for chronic progressive neuro-Behcet's disease

1. Start methotrexate and increase the dose so that CSF IL-6 might be below 17 pg/ml up to 16 mg/week.
2. Add infliximab (5mg/kg BW) in case methotrexate alone is not sufficient.
3. High doses of steroid, azathioprine, cyclophosphamide and cyclosporin should not be used.

表2 CPNBの治療ガイドライン案

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

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（横浜市立大学病態免疫制御内科）
研究分担者 岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）
共同研究者 出口 治子（国立横浜医療センターリウマチ科）
須田 昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）
渡邊 玲光（横浜市立大学病態免疫制御内科）
黒澤美智子（順天堂大学医学部衛生学）
桑名 正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））
沢田 哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）
菊地 弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）
永淵 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）
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

昨年度、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、本年度はその案につき継続的に検討した。

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、術後再発が高いことから手術は動脈瘤切迫破裂など緊急性の高いものを適応とし、免疫抑制療法を優先する。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位置付けた。また、凝固療法・抗血小板療法施行時には肺血管病変からの致命的出血への注意を喚起したが、日本国内では肺血管病変発症例が少ないことから完全に禁忌としていない。

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で、肺血管病変、動脈瘤などは直接的な死因となりうる本病の予後因子の一つである。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。

B. 研究方法

1. 準備委員会（岳野、出口、須田）により過去5年間の血管型ベーチェット病に関する英文論文およびその参考文献約170件を検索し、平成23年度の班内6施設105例の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに、以下の項目についてステートメント案を作成した。

ガイドラインの目的

診断・疫学

定義

疫学

臨床症状（静脈系・動脈系・肺血管系・心病変）

画像診断（静脈系・動脈系・肺血管系・心病変）

検査所見（血液検査・遺伝因子）

病理所見・発症機序

鑑別診断

活動性評価

治療

治療目標

薬物療法（免疫抑制療法、生物学的製剤、抗凝固療法）

外科的手術

血管内治療

併存病変の治療

2. 平成25年1月19日特殊病型会議を開催し、準備委員会で作成した各ステートメントを参加者全員により9点満点で評価した。

研究班以外の参加者（敬称略）

大関一（新発田病院）、前田英明（日大板橋病院）、廣瀬立夫（埼玉市民病院）、河野肇（帝京大）、土橋 浩章（香川大）

3. ネット上の意見交換

案について、ネット上で意見交換を行い、最終案を作成した。

C. 研究結果 および D. 考察

文献および研究班内の105症例の臨床解析をもとに原案を作成し、特殊病型会議、電子メールにて意見を交換し、最終案を作成した（表1）。

診断については、少数ながら経験される血管病変が他病変に先行する例が経験されることから、「疑い例」も入れるべきとの意見もあったが、現時点では疑い例に対する適用は参考程度にとどめるべきと考えで一致した。腸管型ベーチェット病と単純性潰瘍の異同は専門医でも意見の分かれるところで、同様の議論があったが、先に改訂された腸管型ガイドラインでも腸管型ベーチェット病のみを対象としている。

画像診断では動脈の直接穿刺を避ける目的で、血管造影ではIV-DSAを、冠動脈造影より冠動脈CTを推奨に上げた。

また、細菌性動脈瘤、結節性動脈周囲炎および閉塞性病変をきたすBurger病、閉塞性動脈硬化症などを加えた。

治療ではステロイドに加え、免疫抑制薬のシクロフォスファミド、メソトレキサート、シクロスポリンなどを中心に置いた。外科手術は、術後再発の対応が難しいことから、可能な限り免疫抑制療法を優先とした。文献的に推奨される術前の免疫抑制療法については、特に大量ステロイド投与時には合併症が懸念されるとの意見があり、今後、詳細を決めていく必要がある。

EULARの推奨では抗凝固薬、抗血小板薬の有用性は証明されておらず、肺血管病変からの出血のリスクがあるとして、むしろその使用を回避することが勧められている。しか

し、研究班の調査ではワーファリンは58.1%に抗血小板薬も加えると82.9%に使用されている。これに伴い8例11回の出血イベントが見られたが、いずれも中止のみで改善した軽症のものであり、肺出血を含め重篤なものは認められなかったことから、完全禁忌とはせず、肺血管病変がある場合はその慎重投与とする旨を記載した。

E. 結論

血管型ベーチェット病診療ガイドライン案を作成し、今後、研究班内のリウマチ医だけでなく、血管外科医をまじえたワーキンググループで検討を重ねる。

G. 研究発表

1. 論文発表

学術論文

A. 研究発表

研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2013;23(3):456-65.
- 2) 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*. 2013;23(5):891-6.
- 3) 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*. 2013 8;534: 217-22

- 4) 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;45(2):202-7.
- 5) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 14; 110(20):8134-9.
- 6) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in

- Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Aug 10.
- 7) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2013
 - 8) Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics.* 2013: S 0033-3182(13)00136-9.
 - 9) Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013
 - 10) 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 Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol.* 2013
 - 11) 岳野光洋. 【早期関節リウマチ治療を考える】生物学的製剤の副作用対策. *Progress in Medicine* 33(9):1941-1945, 2013
- 2.学会発表
- 1) Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G, Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
 - 2) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
 - 3) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
 - 4) Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behçet's disease patients with uveitis. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.

- 5) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. . High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 6) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 7) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR 4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 8) 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武晃、吉見竜介、上田敦久、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インフリキシマブ治療効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 9) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、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. 血管型ベーチェット病診療ガイドラ

イン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月

- 10) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会,京都,2013年4月.

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

特になし

表1 血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント案 (2014.02.23)

本ガイドラインの目的

ベーチェット病における大血管病変はしばしば致死的な経過をとり、予後を規定する本症の重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析にもとづき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。

I. 疾患概念と疫学

1) 疾患定義

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003年)における血管型の定義に従う。すなわち、完全型あるいは不全型の基準を満たし、臨床的、画像的に大動脈、小動脈、大小静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。

診断基準に基づき、表在性血栓性静脈炎は皮膚症状ととらえる。しかし、この病変が存在する場合は、深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置いておく。血管病変よりベーチェット病が疑われても、診断基準上の疑い例の診療に関して、鑑別診断を含む診断の項目以外のステートメントは参考程度にとどまる。

2) 疫学

本邦での疫学研究、臨床研究(対象ベーチェット病患者数277~3316例)に基づく血管型の発症頻度は6.3-15.3%である。重症型、特に肺動脈瘤(研究班血管型症例の2%、本邦BD患者の推定頻度は0.2%程度)は若年男性に多く、女性には稀である。

本研究班における血管型症例105例の検討では、血管病変の分布は静脈系71.4%(血栓68.6%)、動脈病変(動脈瘤19.0%、閉塞12.4%)、肺病変24.8%(肺塞栓19.0%、動脈瘤7.6%)、心病変6.7%の分布で、諸外国の報告ともおおむね一致している。複数の血管病変が併存することがあり、動脈、特に肺動脈病変は静脈病変を伴うことが多いとされる。

肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致死的となりうる。

本研究班の血管型105症例の検討では、ベーチェット病診断確定により血管病変発症までの期間は7.1年±7.9年であり、診断確定時に血管病変を有する例が27例(25.7%)、血管病変がベーチェット病の診断に先行した例は2例(1.9%)であった。

3) 病理所見・発症機序

a. 静脈系：静脈壁の炎症を伴う閉塞性炎症性血栓形成である。

b. 動脈系：初期には動脈壁中膜から外膜、特に vasa vasorum に好中球、リンパ球が浸潤し、内膜には浸潤細胞は少ない。慢性期には中膜が破壊され、外膜からその周囲に線維化が生じる。vasa vasorum の閉塞が動脈壁の壊死を惹起し、仮性または嚢状動脈瘤の形成に至る。

c. 肺血管系：肺動脈の vasa vasorum に単核細胞を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。

肺血管血栓症は血管壁の炎症により in situ で形成された血栓症であり、合併する静脈系血栓からの塞栓は少ないとされるが、異論もある。

II. 臨床症状と診断

1) 臨床症状

いずれの血管病変に関しても解剖学的に多発すること経過中に再発することを念頭に一つの病変を見つけた場合には合併病変を検索すべきである。本研究班の検討では、複数の血管病変を有する例が46.7%、経過中の再発が24.8%に見られた。

- a. 静脈系：深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈、下大静脈、肝静脈、脳静脈洞にも生じる。血栓部より末梢の浮腫、側副血行路による表在性の怒張、皮膚潰瘍の形成などが見られる。稀であるが、上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chirari 症候群も報告されている。また、神経型の非実質型に分類される脳静脈洞血栓の日本での頻度は少ない、
- b. 動脈系：発熱、倦怠感などの全身症状とともに障害血管病変に応じた多彩な症状が出現しうる。閉塞性動脈病変は無症候性のこともあるが、支配領域のさまざまな虚血症状が生じる、動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈の動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘍として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、腹腔内病変の場合は無症候性に増大すし、致命的破裂に至る場合もある。
- c. 肺血管病変：肺動脈瘤は咯血をきたし、致命的になるほか、胸痛、咳、呼吸困難などの呼吸器症状をとることがある。また、下肢静脈血栓の合併は少なくないが、肺塞栓のリスクにならないとする報告もあるが、異論もある。
- d. 心病変：稀ではあるが、弁膜病変（特に大動脈弁閉鎖不全）、心筋線維症、冠動脈血管炎、心内血栓症、心電図異常（QTd 延長）などが報告されている。

2) 画像所見

血管型病変の局在診断には、経静脈血管造影（DSA 含む）、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、超音波エコー、肺血流シンチなどが有用である。また、PET/CT は病変局在とともに炎症の活動性の情報も得られる。

- a. 静脈系：超音波エコー、造影 CT、MRA が有用である。
- b. 動脈系：超音波エコー、造影 CT、三次元 CT、MRI/MRA、経静脈動脈血管造影（IVDSA）、などが有用である。動脈の直接穿刺は穿刺部動脈瘤を惹起する危険があるので、血管内療法目的以外では避けるべきである。
- c. 肺血管系：CT（Spiral CT、三次元 CT、CTA）、MRA、PET/CT（FDG-PET/CT）、肺血流シンチなどが有用である
- d. 心病変：超音波エコー、冠動脈 CT、MRI、心筋シンチグラムなどで質的診断とともに機能的な評価を行う。

3) 検査所見

- a. 血液検査：疾患活動性のマーカーとして特異的なものはないが、血沈、CRP などの炎症所見や D-dimer が補助的に指標となる。
- b. 遺伝因子：血管型に特徴的な遺伝素因は同定されていない。

4) 鑑別診断

- a. 静脈系：特発性静脈血栓症ほか、凝固異常（Protein C 欠損症、Protein S 欠損症など）、抗リン脂質抗体症候群、手術侵襲、悪性腫瘍、局所圧迫など、他の原因による血栓症を除外する必要がある、
- b. 動脈系：中型から大型の動脈に炎症性の動脈瘤を形成しうる大動脈炎症候群、細菌性動脈瘤、結節性動脈周囲炎および閉塞性病変をきたす Burger 病、閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。
- c. 肺血管系：咯血きたす肺結核をはじめとした感染症を鑑別診断の念頭に置く。特に免疫抑制療法施行中においては注意する。

5) 活動性評価

臨床症状、画像診断、検査所見より総合的に評価する。

III. 治療

1) 治療目標

致命的となりうる動脈瘤破裂、肺血管よりの出血を回避し、血管病変に伴う諸症状を緩和する。

2) 薬物療法

a. 免疫抑制療法：炎症所見など疾患活動性があると判断される病変に対しては、ステロイド、免疫抑制療法の使用は予後の改善に寄与することが示されており、早期より積極的に使用すべきである。また、その使用に際しては、結核、B型肝炎、C型肝炎の潜在性感染など十分なスクリーニングと慎重なモニタリングが必要である。

i) 動脈瘤、肺動脈瘤の急性期には高用量のプレドニゾン治療（1 mg/kg/日）、状態によってはメチルプレドニゾンパルス療法（mPSL 1,000 mg 3日間）を行い、症状の軽快を確認しつつプレドニゾンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間歇的静注療法（投与方法は血管炎症候群・ループス腎炎治療に準ずる、）をはじめ、メソトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンなどの併用を積極的に考慮する。

ii) 心病変には抗凝固療法の使用の有用性が示されており、免疫抑制薬、コルヒチンも有用と考えられる。

b. 生物学的治療：症例報告レベルで有効例が散見され、新たなオプション治療として期待される。

c. 抗凝固療法：海外で蓄積された知見から、深部静脈血栓症に対する治療を含めた抗凝固療法の施行は、致命的な喀血につながる可能性がある肺病変合併症例、特に肺動脈瘤が存在する時には慎重を期すべきである。ただし、本邦およびフランス、英国の報告では深部静脈血栓症に対する抗凝固療法、さらに動脈血栓病変に対する抗血小板療法使用中の肺喀血誘発は多くない。

心内血栓症、心筋梗塞例、脳静脈洞血栓症、術後のグラフトの閉塞予防には抗凝固療法の併用が有用であったとする報告が見られる。

3) 外科的手術

動脈病変においては、手術に伴う吻合部動脈瘤形成をはじめ、術後合併症、再発が少なくないことを考慮し、免疫抑制療法を優先し、炎症急性期の手術は可能なかぎり回避するのが望ましい。しかし、動脈瘤の切迫破裂、血管病変による出血の場合は救命的緊急手術の適応となる。また、海外の知見では、術前・術後の免疫抑制療法併用の有用性が示されている。

4) 血管内治療

外科的手術に代替しうる可能性があるが、この際にも術後にステント起始部よりの動脈瘤の再発例が報告されており、術前よりの免疫抑制療法を開始が推奨される。

5) 再発・再燃の対応

術後の再発・再燃、グラフトの閉塞予防には免疫抑制療法・抗凝固療法が有効との報告がある。

6) 併存病変の治療

眼病変をはじめとした併存病変に対する治療を診療科間で連携して行う。

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））

ベーチェットに関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明

血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成ワーキンググループ

岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）
黒澤美智子（順天堂大学医学部衛生学）
桑名 正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））
沢田 哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）
菊地 弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）
永淵 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）
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）
大関 一（新発田病院 胸部外科）
前田 英明（日大板橋病院 血管外科）
廣瀬 立夫（埼玉市民病院 リウマチ膠原病内科）
河野 肇（帝京大・内科）
土橋 浩章（香川大・内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）
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）

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（横浜市立大学病態免疫制御内科）
石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）
水木 信久（横浜市立大学病態免疫制御眼科）
共同研究者 桐野 洋平（横浜市立大学病態免疫制御内科）
澁谷 悦子（横浜市立大学病態免疫制御眼科）

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)の高い有効性を示すが、一部の患者は IFX 治療中にも眼発作が見られ、その発作時期は次回投与直前に集中している。その対策として投与間隔の短縮が試みられ、臨床的に奏功しているものの、理論的裏付けに乏しい。本研究では、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。また、ATI 陽性でも投与期間短縮により血中 IFX トラフレベルの復帰とともに ATI は陰転化し、臨床効果も回復した。

特殊病型も含めた 162 症例に及ぶ多施設研究では、19 例（11.7%）が ATI 陽性で投与時反応と強く関連し、メソトレキサートの併用によりその出現が有意に抑制された。

これらの結果をもとに、IFX 薬効減弱に關与する ATI 出現の危険因子を明確にし、その対応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策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、自験例の解析から、IFX 血中トラフ濃度低下例では眼発作、眼外症状が頻発すること、antibody toward IFX (ATI)陽性が多いこと、投与時反応出現率が高いことが明らかになった。今年度は自験例に加え、特殊型含めた研究班他施設の症例も合わせて解析した。

B. 研究方法

1. 当院ベーチェット病ぶどう膜炎患の解析患者 29 例(女 7, 男 22, 42.0±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、臨床症状、投与時反応の有無などを解析した。
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病型を問わず、IFX 治療中ベーチェット病患者

162例の 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。

表 1. 対象症例

施設	症例数	眼病変以外の治療標的臓器
東京大	34	
横浜市大附属病院	27	神経 1, 腸管 1
北海道大学	28	
東京医大	39	神経 2, 血管 1
産業医大	13	腸管 13
横浜市大市民総合医療センター	6	腸管 6
北里大学	5	神経 2
帝京大学	4	神経 1
埼玉医大	3	腸管 3
慶応大学	3	神経 1, 腸管 2
計	162	神経 6, 腸管 25, 血管 1

C. 研究結果

1. 当施設における IFX 血中トラフ検出感度以下の症例の解析

自験例では解析時に、過去に眼発作があった症例ではこれに対応して、投与間隔は 5-8 週間に調整されており、その条件下で検討した。

IFX 血中トラフ濃度は平均 $4.53 \pm 4.45 \mu\text{g/ml}$ であった。検出感度 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) 未滿は測定 5 ヶ月前に投与時反応のため中止した 1 例を含め 8 例で、眼発作以外に発熱、結節性紅斑、関節炎などの眼外症状が頻発したほか、投与時反応が 7 例に見られ、うち ATI 陽性 6 例であった。ATI 陽性でも投与時反応が見られない症

例が 1 例あった。

これらの症例における臨床対応は、投与間隔短縮のみ 2 例、投与間隔短縮および免疫抑制薬併用 2 例、アダリムマブへ変更 3 例(うち 1 例は IFX へ再変更)、中止 1 例である。

経時的に解析し、IFX トラフレベルが検出感度以下に低下した症例が 2 例あった。これらの症例では、いずれも炎症所見を伴う発熱、など感染症あるいはベーチェット病の活動期の症状が疑われ、投与を保留としたあとの再投与後に ATI が陽転化した。うち 1 例はその後の投与時反応で IFX 治療を断念した。

また、血中トラフ濃度感度以下で ATI が検出され、眼発作、眼外症状が頻発していた 2 例では投与期間短縮後にトラフでの IFX 測定可能なレベルまで回復し、臨床的にも安定している。

2. 研究班全体の症例の解析

162 例中 35 例が IFX 検出感度以下で、うち 19 例が ATI 陽性であった。検出感度以下の症例は特殊病型 32 例中 1 例、眼病変の症例では 130 例中 34/ であった。副作用などで中止した 8 例が含まれているが、ATI 陽性 3 例あり、いずれも投与時反応が中止理由であった。治療継続中の 27 例は 5-8 週間隔で 3-5 mg/kg の IFX を投与されており、そのトラフレベルが検出感度以下であった。ATI 陽性の 16 例は全例眼病変に対する IFX 治療中であり、情報が得られた 21 例中 10 例に眼発作を含めたベーチェット病症状が出現し、19 例中 7 例に投与時反応が見られた。

ATI 陽性症例でのその因子解析を行った。免疫抑制薬の併用ではメトトレキサートののみがその併用の有無で有意差が見ら

れた。また、ATI 陽性は有意に投与時反応と関連が見られた。

D. 考察

臨床的な観察から、ベーチェット病の IFX 治療中の眼発作は投与予定直前に集積すること、その症状出現は投与間隔短縮により回避できることから、効果が薬剤血中濃度依存性であることが示唆されてきた。ベーチェット病における IFX 血中濃度と臨床症状の関連は今後解析予定であるが、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。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、治療標的分子の変更など考慮する必要がある。

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 162 例中 19 例(11.7%)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 陽性率も高い。アッセイ系の相違もあり、本研究とは直接比較できないが、RA 患者で 12-44%、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はない。

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 が検出されていない。併用薬の解析では、免疫抑制薬全体としては有意差はみられなかったが、MTX の併用は ATI 出現を有意に抑制した。現在、詳細な解析を進めている。

ATI の出現は IFX 有効血中濃度の低下をきたし、効果減弱の要因となるほか、投与時反応とも強い関連が見られた。

本研究の ATI のアッセイ系は IFX を抗原とした ELISA 法であり、血中に IFX が残存していると検出されない。今回の検討では、ATI 陽性例で投与間隔短縮により血中トラフレベルを維持すると、遊離型の ATI の陰転化とともに臨床効果の回復と、投与時反応の軽減が見られた。しかしながら、一方では ATI 出現後に投与時反応を繰り返し、治療中止・変更せざるを得ない症例もあった。

IFX 治療中の ATI 出現は決して稀な事象ではなく、その出現阻止と陽性症例での臨床的対策が重要である。今後、併用薬の影響、投与間隔短縮、投与量増量の影響について検討していく必要がある。

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、MTX の併用で阻止できる。
3. ATI は効果減弱および投与時反応と関連する。
4. IFX 投与間隔短縮により遊離型 ATI の陰転化と治療効果の回復が見られる。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2013;23(3):456-65.
- 2) 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*. 2013;23(5):891-6.
- 3) 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*. 2013 8;534: 217-22

- 4) Kirino Y, Bertias 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;45(2):202-7.
- 5) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 14; 110(20):8134-9.
- 6) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2013 Aug 10.
- 7) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The

2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2013

- 8) Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics.* 2013: S 0033-3182(13)00136-9.
- 9) Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013
- 10) 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 Moscow, Russia. *Clin Rheumatol.* 2013
- 11) 岳野光洋. 【早期関節リウマチ治療を考える】生物学的製剤の副作用対策. *Progress in Medicine* 33(9):1941-1945, 2013

2.学会発表

- 1) Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G,

Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6

- 2) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 3) Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
- 4) Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behcet's disease patients with uveitis. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
- 5) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. . High density genotyping of immune-related

- disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 6) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
- 7) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR 4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 8) 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武晃、吉見竜介、上田敦久、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インフリキシマブ治療効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 9) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、齋藤和義、石ヶ坪良明. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 10) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会,京都,2013年4月.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

表2 IFX 血中トラフ濃度検出感度以下の症例

	新規症状			投与時反応		
	有	なし	不明	有	なし	不明
治療継続 27例						
ATI (+)	16	7	7	2	5	9
ATI (-)	11	3	4	4	2	3
中止 8例						
ATI (+)	3	0	3	0	3	0
ATI (-)	5	1	3	1	2	2
眼病変 34例						
腸管 1例						

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

ベーチェット病における家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析

研究代表者 石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)
共同研究者 寒川 整(横浜市立大学病態免疫制御内科)
桐野 洋平(横浜市立大学病態免疫制御内科)
上田 敦久(横浜市立大学病態免疫制御内科)
岳野 光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)
水木 信久(横浜市立大学眼科)
Kastner DL(Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)
Remmers E(Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)

研究要旨

自己炎症疾患の代表疾患である家族性地中海熱は好発地域やコルヒチンが治療薬として用いられるなどの点でベーチェット病との共通点がある。また同疾患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して報告されている。

本研究では MEFV 遺伝子産物である pyrin の機能解析、コルヒチンの作用機序を解析することによりベーチェット病の病因を解明することを目的としている。今回 pyrin の新規結合タンパクとして $\beta 2$ microglobulin を同定し、さらに $\beta 2$ microglobulin が pyrin と結合することで pyrin-ASC 複合体の形成を促進していることが明らかになった。さらに家族性地中海熱の発症機序として、pyrin の変異により $\beta 2$ microglobulin の結合が増強し、ASC を介した炎症が更新している可能性が考えられた。

A. 研究目的

自己炎症疾患は口腔内アフタや陰部潰瘍、ぶどう膜炎などベーチェット病に類似した臨床像を呈することが知られており、炎症に関与するタンパク複合体である inflammasome の機能異常が病因として考えられている。自己炎症疾患の代表的な疾患である家族性地中海熱は MEFV 遺伝子の変異が原因とされており、この MEFV 遺伝子の M 694 V 変異は家族性地中海熱の発症に関わるだけでなく、ベーチェット病の感受性遺伝子として報告されている。

その他にもベーチェット病、家族性地中海

熱ともにコルヒチンが有効であり、両疾患の好発地域がトルコであるといった共通点もある。これらの共通点からベーチェット病と家族性地中海熱には何らかの共通した病因が存在していることが示唆される。

本研究は以上の事項を踏まえ、家族性地中海熱の発症機序やコルヒチンの作用機序を解明することで、ベーチェット病の病因を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

我々はすでに前期の研究により pyrin と $\beta 2$ microglobulin(以下 B 2 M)の結合を発