

13:10～13:25

ポスター閲覧

13:30～14:0

臨床研究分科会 (1)

座長 大野重昭 (北海道大学)

1. 難治性ぶどう膜炎患者におけるインフリキシマブ血中濃度、中和抗体と治療効果の関係
研究分担者：水木信久 (横浜市大眼科)
共同研究者：○澁谷悦子、木村育子、長島崇充 (横浜市大眼科)、
岳野光洋、石ヶ坪良明 (横浜市大病態免疫制御内科学)

2. 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
研究分担者：後藤 浩 (東京医大眼科)
共同研究者：○馬詰朗比古、毛塚剛司 (東京医大眼科)

3. 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
研究分担者：○蕪城俊克 (東京大眼科)
共同研究者：南場研一 (北海道大眼科)、毛塚剛司 (東京医大眼科)、
水木信久 (横浜市大眼科)、園田康平 (山口大眼科)、
慶野博 (杏林大眼科)、福原崇子 (北海道大・九州大 眼科)、
鴨居功樹 (東京医歯大眼科)、中井 慶 (大阪大 眼科)、
大黒伸行 (大阪厚生年金病院眼科)、
ベーチェット眼症研究グループ Ocular Behçet disease
Research Group

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：○南場研一 (北海道大眼科学分野)
共同研究者：北市伸義 (北海道医療大眼科)、
福原崇子、竹本裕子、水内一臣、宇野友絵、田川義晃
(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の免疫原性
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：桐野洋平 (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)

14:20～15:00

臨床研究分科会 (2)

座長 石ヶ坪良明 (横浜市立大学)

1. 2004～08年(5年間)新規申請者の1年後の変化の要因及び公的統計二次利用の検討

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. 継続率・安全性から見た治療抵抗性腸管ペーチェット病(BD)に対するTNF阻害療法の有効性

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、田中良哉 (産業医大第一内科)

3. 神経ペーチェット病の治療のガイドライン(慢性進行型)作成にむけて

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)、

永淵裕子 (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. 血管型ペーチェット病診療ガイドライン案

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：○岳野光洋 (横浜市大病態免疫制御内科)、

出口治子 (国立横浜医療センターリウマチ内科)、

須田昭子 (横浜市大総合医療センターリウマチ膠原病センター)、

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)、

永淵裕子 (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)

15:00～15:30

総合討論～最終年度にむけて～

座長 石ヶ坪良明 (横浜市大)

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～

ペーチェット病患者勉強会

「ベーチェット病における候補遺伝子のディープシーケンス」

○桐野洋平、岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科）、
目黒 明、水木信久（横浜市大 視覚器病態学）、
AhmetGÜl (Istanbul University, Turkey)、Elaine F. Remmers、Daniel L. Kastner
(NIH/NHGRI, USA)、
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】

ゲノムワイド関連解析(GWAS)でベーチェット病 (BD) に関連する遺伝子座がいくつか見いだされたが、これらを総合しても BD の遺伝要素の一部しか説明できない。BD は以前から自然免疫の関与が考えられているが、遺伝学的証拠は少ない。次世代シーケンサーの登場により、数千例の検体から遺伝子変異の検索が可能となった。我々は GWAS で見いだされた 10 遺伝子 (*IL 10*, *IL 23 R*, *CCR 1*, *STAT 4*, *KLRK 1*, *KLRC 1*, *KLRC 2*, *KLRC 3*, *KLRC 4*, *ERAP 1*) と、自己炎症性疾患に関与する 11 遺伝子 (*IL 1 B*, *IL 1 R 1*, *IL 1 RN*, *NLRP 3*, *MEFV*, *TNFRSF 1 A*, *PSTPIP 1*, *CASP 1*, *PYCARD*, *NOD 2*, *TLR 4*) のエキソン部分をディープシーケンスした。とくに蛋白機能への影響が大きいといわれる低頻度 SNP (アレル頻度 5%以下) や変異 (アレル頻度 1%以下) に注目し、遺伝子単位で正規分布からの偏りを統計学的に検証した(C-alpha 法など)。日本人トルコ人計ベーチェット病 2461 例と健常人 2458 例の解析を行った結果、*IL 23 R*, *TLR 4*, *NOD 2* に有意差を認めた。トルコ人において *MEFV* M 694 V がゲノムワイドな有意差となった (オッズ比 2.65; $P = 1.8 \times 10^{-12}$) が、日本人では *MEFV* に有意差を認めなかった。

【今後の見込み】

MEFV など地域による BD の感受性遺伝子の違いが明らかになった。菌体成分の免疫応答に関わる遺伝子群の低頻度変異に BD との関連を認めたことから、細菌成分に対する免疫応答を調節する治療法の確立が期待される。これらの解析で得られた情報から遺伝子の機能解析を進めている。

「ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析によるベーチェット病感受性遺伝子の同定」

○竹内正樹 (National Institutes of Health、横浜市大 眼科)

目黒 明 (横浜市大 眼科)、河越龍方 (横浜市大 眼科)、

桐野洋平 (横浜市大 病態免疫制御内科学)、石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科学)、

水木信久 (横浜市大 眼科)、

AhmetGÜL (Istanbul University Department of Internal Medicine)、

Elaine Remmers (National Institutes of Health)、

Daniel Kastner (National Institutes of Health)

【これまでの研究経過・結果】

近年のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の普及により様々な疾患で疾患感受性遺伝子の同定が行われてきた。ImmunoChip (イルミナ社) は、主要な自己免疫疾患や炎症性疾患をより詳細に解析するために開発されたカスタムメイドの DNA チップであり、慢性関節リウマチやクローン病など 12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する約 19 万個のマーカーがデザインされている。ImmunoChip を用いることで、免疫関連遺伝子領域に分布する SNP (一塩基多型) を高密度に解析することができ、GWAS では同定できなかった遺伝子多型を検出することが可能である。

今回我々は、トルコ人集団 (ベーチェット病患者 2,014 例、健常者 1,826 例) を対象に ImmunoChip を用いて genotyping を実行した。Call rate>0.95、マイナーアレル頻度>0.01、Hardy-Weinberg 平衡>0.00001 の quality control を満たす 130,647 個のマーカーを対象に、患者・健常者間の関連解析を行った。Additive model で $p < 5 \times 10^{-8}$ 、劣性および優性モデルで $p < 1.67 \times 10^{-8}$ を genome-wide significance (ゲノムワイドな有意性) とした。関連解析の結果、非 MHC 領域において genome-wide significance を示す 6 個の遺伝子座が認められた (Additive model)。そのうち、4 遺伝子座は新たに同定されたものである。優性モデルでは 1 遺伝子座において新規の相関が見られた。また、1000 Genomes data を reference panel として、ImmunoChip の SNP データの imputation を行った結果、2 遺伝子座が新たに同定された。

【今後の見込み】

今回のゲノム解析で同定した新規の疾患感受性遺伝子座を対象に、日本人を含む他の人種・民族を用いて再現性の検討 (replication study) を行う。また mRNA 発現量などの機能解析を行う予定である。

「ベーチェット病発症家系を用いたエクソーム解析」

○鈴木進悟、椎名 隆、光永滋樹、猪子英俊（東海大学・医学部・分子生命科学）、
水木信久（横浜市立大学大学院・医学研究科・視覚器病態学）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は環境要因と遺伝要因が互いに作用し合う多因子疾患であり、様々な側面からの基礎研究が病態解明には必須である。我々はこれまでに HLA 領域の関連解析により特定した *TRIM 39* とその近傍に位置する *Rpp 21* の遺伝子過剰発現系 HEK 293 T 細胞のマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、それら遺伝子のキメラタンパク質である TRIM 39 R がウイルスや細菌感染および 1 型 IFN 応答に関与することを見出した。一方、全ゲノム関連解析 (GWAS) ならびにそれに続く 21 個の感受性候補遺伝子におけるターゲットリシーケンシングにより 4 個の遺伝子 (*IL 23 R*, *TLR 4*, *NOD 2*, *MEFV*) が本疾患と関連することが報告されている。

【今後の予定・見込み】

本年度ではベーチェット病発端者とその兄弟姉妹を含む家族例を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソン (エクソーム) 解析を行い、患者のみに検出される非同義置換や挿入・欠失をカタログ化することにより、今後の大規模な多型解析のための基盤を開発する。現在、本研究に使用する家族例の DNA 検体を検索している段階である。

例えば関節リウマチ (RA) の場合、GWAS で検出された数十の RA 感受性遺伝子でも説明できる遺伝要因はわずか数%のみである。これは、通常の GWAS では検出できない rare variant の関与が要因の一つであると考えられている (" common-disease multiple rare-variant " 仮説)。また、全エクソンはヒトゲノムの 1%程度の占有率にも拘らず、疾患原因の 85%はエクソンに同定されていることが報告されている。したがって、本疾患についてエクソーム解析を行うことにより、GWAS では検出されていない rare variant の検出が可能となり、ベーチェット病の遺伝要因の更なる解明につながることを期待される。

「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。

また新たに家族性地中海熱患者にみられる変異 pyrin は $\beta 2$ microglobulin とより強固に結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。

「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)、
北市伸義、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】

我々はヒト視細胞間レチノイド結合タンパク hIRBP 由来ペプチド抗原で C 57 BL/6 マウスを感作することで作製する EAU モデルを用い、NKT 細胞リガンド (RCAI-56) の予防的投与 (抗原感作時) により、対照群 (vehicle 投与) と比較して、以下の結果を得た。

1) リンパ節における NKT 細胞の増加、2) 所属リンパ節 T 細胞の抗原特異的増殖反応は同等であるが、培養上清中の IL-22, IL-17, IFN- γ , TNF- α の有意の低下、IL-6, IL-13 の低下傾向、3) EAU の病理スコアの有意な低下、を認めた。したがって、NKT 細胞リガンドの予防的投与は、Th 17・Th 1 エフェクターの誘導阻害を介して、EAU の軽快に関与しているものと推測された。一方、発症時におけるリガンド投与 (治療的投与) では、却って EAU の病理スコアを有意に悪化させたことから、既に誘導された hIRBP 反応性、T 細胞は抑制出来ず、むしろ活性化したと考えられた。しかし、いずれの場合についても奏効・悪化メカニズムについては未だ不明な点が残されている。

【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、hIRBP 特異的 T 細胞の誘導の関連を詳細に解析する目的で hIRBP₁₋₂₀/I-A^btetramer を NIH Tetramer Facility に依頼した (現在 approval を得て、MTA 取り交わしの段階)。hIRBP₁₋₂₀/I-A^btetramer を用いて、特異的 T 細胞の誘導、細胞内サイトカインの解析を行い、これらが NKT 細胞の活性化によって、どのような影響を受けるか、NKT 細胞リガンド投与の効果とどのように関連するか明らかにしたい。また、IL-22 に関しては、抗体を用いた阻害実験で病態進展に対する役割を明らかにしたいと考えている。

「ベーチェット病リンパ球における IL-23/IL-23 受容体制御の試み」

○鈴木 登（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

清水 潤（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】

われわれは昨年の本会議において、ベーチェット病（BD）でのメモリー CD 4+T 細胞の IL-17 過剰産生と、その IL-17 産生量が同細胞表面の IL-23 受容体の発現量と相関することを報告した。そしてこれらのことより、BD の病態における Th 17 型イフェクター T 細胞の増加と、その増加に IL-23 による過剰刺激が関与する可能性があると考えた。近年 Th 1 細胞分化に必須である IL-12 と IL-23 は IL-27、IL-35 は、それぞれの受容体および細胞シグナルに多くの共有部分が存在することより IL-12 ファミリーと称されるようになってきている。このファミリーの T 細胞分化に与える影響は、炎症惹起から抑制まで多岐にわたることも徐々に明らかになってきた。そこで今回は、このサイトカインファミリーによる CD 4+T 細胞分化制御を試みたので報告する。

【方法および結果】

患者 (n=2) および健常人 (n=2) よりメモリー CD 4+T 細胞を採取。IL-12、IL-23、IL-35 および抗 IL-23 抗体 (p 19) 存在下で培養し、IL-23 受容体発現量、IFN γ および IL-17 の産生量をフローサイトメーターで観察。さらに Th 17 関連遺伝子発現を、リアルタイム PCR で観察した。

今回の検討では細胞内サイトカイン産生に関しては高値例が存在せず、上記サイトカインによる明らかな変動は観察されなかった。また Th 17 関連遺伝子発現では、上記のいずれのサイトカインともに様々な程度で、コントロールに比し Th 17 関連遺伝子発現が増強される傾向にあった。特に BD 一症例の IFN γ 遺伝子発現が IL-23 および IL-35 に対して強い反応が見られた。抗 IL-23 抗体による発現制御は観察されなかった。

【結論】

今回の実験結果も、BDT リンパ球において IL-12 ファミリーの入出力異常が存在するという仮説に反しないと考える。さらに症例を重ねて検討したい。

「ベーチェット病の病態における Th 22 の役割」

桑名正隆 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

○安岡秀剛 (慶應義塾大学 リウマチ内科)

【これまでの研究経過・結果】

我々はこれまでベーチェット病の病態に Th 17 が関連する可能性を示してきた。Th 17 は IL-17 のみならず IL-22 をはじめ他のサイトカインも産生することが知られている。一方で最近 IL-22 を産生し IL-17 を産生しない新たなサブセット 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、検討してきた。昨年度は Th 22 が産生する重要なサイトカインの一つである IL-22 のベーチェット病の病態における役割について IL-17 と対比することで検討した。その結果、血漿中の 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、IL-17 と IL-22 濃度の相関を調べると、活動期では正、非活動期は負の相関を示していた。この結果は活動期には IL-17 と IL-22 の両方を産生する Th 17 が優位となり、非活動期には IL-22 のみを産生する Th 22 が優位となることに起因すると推察された。また活動期眼病変に対する治療前後での変化を調べると、眼病変改善例で IL-22 は不変または上昇し、治療前後での IL-17 の動態と反対の挙動を示した。以上よりベーチェット病において IL-22 は病態の抑制に寄与する可能性を考えている。

【今後の見込み】

ベーチェット病の病態における Th 22 の役割を明らかにするため、ケモカインレセプターの発現をもとにした Th 22 および Th 17 サブセットの比率をフローサイトメトリーで検討し、患者と健常人の比較、および治療前後での変化について検討する。また IL-22 のソースとなる NK 細胞の比率についても同様に検討する。また皮膚病変部組織における Th 22 細胞の浸潤については、ベーチェット病患者由来の結節性紅斑部組織および対照組織を用いた免疫組織化学により検討する。さらに 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 ELISA で検討する。

「ベーチェット病における自然免疫の関与」

中村晃一郎、宮野恭平（埼玉医科大学皮膚科）、金子史男（総合南東北病院）

ベーチェット病は皮膚、眼、血管、消化管など多臓器に生じる原因不明の炎症性疾患である。その発症に口腔内再発性アフタ、皮膚症状を生じることが多い。これまで発症に関与する因子として細菌感染の関与について報告してきた。また皮膚症状の検査法として自家唾液による皮膚プリックテストの有用性について検討してきた。本検査法の陽性率の頻度は地域によってもことなることから、皮膚針反応の陽性率と同様に地域性が関与する可能性が否定できない。自然免疫の関与に関して *St. sanguinis* 由来のペプチドの関与を報告した。T細胞エピトープに反応するペプチド(LO 1, LO 2, UK)が、末梢血の単核球の IL-8 産生の誘導を調節することを明らかにしてきた。皮膚樹状細胞に相当する単球由来の樹状細胞を作成すると、あらかじめ TLR 刺激下で、ペプチド(LO 1, LO 2, UK)に反応して IL-23 産生の増強が認められた。自然免疫における HSP 由来の蛋白が発症に関与することを示唆すると考えられた。

「難治性ぶどう膜炎患者におけるインフリキシマブ血中濃度、中和抗体と治療効果の関係」

○澁谷悦子（横浜市大 眼科）

木村育子、長島崇充、水木信久（横浜市大 眼科）

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】

2007年にベーチェット病における難治性ぶどう膜炎に対して、インフリキシマブ（レミケード®：以下 IFX）による治療が認可されて6年がたち、当院眼科でベーチェット病の診断のもと IFX 導入治療をした患者は、のべ 32 例（完全型 12 例、不全型 20 例）におよぶ。

そのなかで、治療が奏功している例、投与期間短縮により安定している例、短縮しても効果が乏しい例、また投与時反応により中止せざるを得なかった例、など症例により効果や反応の違いがみられている。

我々は、各症例において、膠原病内科で調査している IFX 血中濃度、中和抗体の有無と、眼所見（視力の推移、発作の有無、発作の重症度（ベーチェット病研究会作成眼発作スコアを使用））を照らし合わせ、治療の効果と血中濃度との関係を調査した。

また、IFX 導入後、併発白内障、続発緑内障の 7 例 10 眼において、内眼手術（白内障手術（超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術）：7 眼、緑内障手術（線維柱帯切除術）：3 眼）を行うことができ、全例経過良好であった。IFX 導入患者を治療効果により、Good response(GR)、Intermediate response(IR)、Poor response(PR)と 3 つにグループ化し、どのグループでどのタイミングで手術するのが安全か検討した。

【今後の見込み】

とくに眼症状が主のベーチェット病患者においては、IFX が有効かどうかの判定や、手術を安全に行えるかどうかの基準など、内科眼科の共通の指標があるとよいと考えている。

また、IFX 継続例の増加に伴い、効果減弱例や、重篤な投与時反応を生じる例もみられており、今後、そのような症例について、次の治療をどのようにすすめていくか。経過良好例や、手術目的で導入した例については、IFX が中止できるか。などが課題である。

「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」

○馬詰朗比古、毛塚剛司、後藤 浩

【これまでの研究経過・結果】

インフリキシマブ療法の導入によりベーチェット病ぶどう膜網膜炎の治療成績は劇的に向上したが、ときに不応例や副反応の報告も散見される。そこで当科における本治療の不応例や副反応の発現症例における血中レミケード濃度と抗レミケード抗体の有無について検討した。

ベーチェット病ぶどう膜網膜炎に対してインフリキシマブ投与を1年以上行い、経過中に眼炎症の遷延化や副反応の出現を認めた11例（遷延化4例、副反応7例、平均年齢47.9歳、平均観察期間4.5年）を対象とし、眼炎症の状況、副反応の内容、レミケード投与直前のインフリキシマブ濃度および抗インフリキシマブ抗体の有無について検討した。

ベーチェット病ぶどう膜網膜炎患者の全11例のインフリキシマブ濃度は、平均 $2.47\mu\text{g/ml}$ であった。血中インフリキシマブ濃度が低い症例ほど、眼炎症が遷延化する傾向にあった。抗インフリキシマブ抗体は11例中3例にみられ、全例で投与時反応が出現し、うち2例は繰り返すアナフィラキシーショックのためインフリキシマブの投与を中止した。抗インフリキシマブ抗体の存在と、眼炎症の程度や眼外症状の有無などには関連は見出せなかった。

【今後の見込み】

ベーチェット病ぶどう膜網膜炎にインフリキシマブ療法を施行するにあたり、血中抗レミケード抗体の測定は治療による予後の推定やアナフィラキシー反応などの重篤な副反応を予知に有用な可能性がある。

「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」

○蕪城俊克 (東京大 眼科)

南場研一 (北海道大 眼科)、毛塚剛司 (東京医大 眼科)、水木信久 (横浜市大 眼科)、

園田康平 (山口大 眼科)、慶野 博 (杏林大 眼科)、

福原崇子 (北海道大・九州大 眼科)、鴨居功樹 (東京医歯大 眼科)、

中井 慶 (大阪大 眼科)、大黒伸行 (大阪厚生年金病院 眼科)、

ベーチェット眼症研究グループ Ocular Behçet disease Research Group

【これまでの研究経過・結果】

昨年度、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、ベーチェット病眼発作スコア(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)治療開始前後のぶどう膜炎の活動性の変化を多施設後ろ向き研究で検討した。対象は国内 10 施設でベーチェット病ぶどう膜炎に対し IFX 治療を行った 150 例(男性 118 例、女性 32 例)である。診療録より BOS 24 を用いて眼発作を評価し、IFX 開始前後で比較した。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 (BOS 24-6 M) 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、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。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。

【今後の見込み】

BOS 24-6 M が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有用ではないかと考えている。今後、インフリキシマブ治療とならなかった症例も含めて BOS 24 を用いてレトロスペクティブに検討し、BOS 24-6 M と視力予後との関連性について検討したいと考えている。

「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」

- 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)
- 福原崇子 (北海道大 眼科学分野)
- 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)
- 田川義晃 (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。昨年度に我々は、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) は眼炎症発作前後に有意に低く、血清中 IL-6 が眼炎症発作の前後で高値となる傾向にあることを示した。今回は症例数を 27 例へと増やして検討した。また、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するとともに、IFX トラフ値が検出域以下となった際には抗 IFX 抗体 (ATI) の有無も検査した。

結果：IFX 導入後に眼炎症発作があった群では、なかった群に比べ、導入前の血清中 TNF- α 濃度が高い傾向がみられた。また、前回の報告と同様、IFX トラフ値は眼炎症発作後に有意に低いという結果が得られた。IFX 導入後の血清中 IL-1 β 、IL-6 と眼炎症発作に明らかな相関はみられなかったが、IL-6 が眼炎症発作の前後で高値となる傾向はみられた。多くは IFX が著効したが、中には抗 IFX 抗体の出現とともに IFX が無効となっている例もみられた。

【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、TNF- α と関連があるが、IL-1 β 、IL-6 は有意な関係がみられなかった。今後、他のサイトカインについても検討する必要があるかもしれない。IFX トラフ値の低下には抗 IFX 抗体が関与している可能性があるが、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の免疫原性」

岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科学)

桐野洋平 (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 治療減弱例があり、これらの症例の眼発作は次回投与直前に集中し、投与間隔を最短 5 週まで短縮することで対応してきた。

自験例 IFX 投与患者 27 例のトラフ濃度は平均 $5.0 \pm 6.10.1 \cdot \text{g/ml}$ であったが、7 例で $<0.1 \cdot \text{g/ml}$ であり、眼発作、眼外症状の出現、投与時反応の出現と関連していた。うち 6 例が ATI (antibody toward infliximab) 陽性で、研究エントリー前に投与時反応で中止した 1 例も陽性であった。入院を要する投与時反応は 3 例 4 回あり、2 例は ATI 陽性であった。他施設の症例でも、投与時反応による IFX 中止症例では高率に ATI が検出されていた。

また、併用薬の未解析であるが、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の併用率の高い特殊病型では、一部にトラフ濃度検出感度以下があるものの、ATI 陽性例は現時点で解析を終了した症例では皆無である。

【今後の見込み】

施設間の協力を経て、既存データを解析し、

- ① 血中濃度低下が効果減弱の関連
- ② ATI 陽性と効果減弱、投与時反応の関連
- ③ 併用免疫抑制薬と ATI の関連
- ④ 投与間隔短縮による血中濃度と効果回復
などを解明する。

「2004～08年（5年間）新規申請者の1年後の変化の要因及び公的統計二次利用の検討」

○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、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、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などを報告してきた。

臨床調査個人票データは受給者が更新した場合、個人ベースで経過を確認することができ、本システムが開始して約9年経過し、ようやく昨年度より累積データを用いた予後の検討を開始した。昨年は2004年、2005年共に良好に入力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。更に同データで、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を多重ロジスティックモデルで分析した。その結果、2004年時の年齢35歳以上に対し、35歳未満のオッズ比2.38（95%CI:1.04～5.47）、症状では副睾丸炎（男性のみ）のオッズ比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1.73（95%CI:0.58～5.13）、中枢神経病変：麻痺1.93（95%CI:0.50～7.49）で、若年発症以外に有意差は認められなかった。

【今後の見込み】

今年度は2004～08年の新規5年分のデータを用いて、1年後の悪化要因を分析する。また、H21年4月に施行された新統計法、公的統計の二次利用のサービスについて、本研究でどのように公的統計データを用いることが可能か、それによってどのような成果が期待できるか検討を開始する。

「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 TNF 阻害療法の有効性」

○齋藤和義（産業医大 第一内科）、宮川一平、田中良哉

【これまでの研究経過・結果】

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。最近、抗 TNF 阻害薬アダリムマブ（ADA）が腸管 BD に対する治療として保険収載された。我々は現在までに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、インフリキシマブ（IFX）を導入しその有用性に関して検討してきた。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、内視鏡検査における潰瘍治癒効果、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD) 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 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。主要評価項目は、1 年継続率が 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経過として、平均 43.0 か月継続中である。副次評価項目に関して、8 例で軽微な有害事象を認めたが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%、疾患活動性は、DAIBD：72.3→24.5 へ有意に改善し、併用 CS 量は 11.9→2.4 mg へ減量し得た。

【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、症例の蓄積・長期観察により再燃症例の特徴を検討するとともに、再燃時の対処法に関する最適な治療選択に関して検討したい。また、ADA が保険収載されたが、皮下注製剤であり静注製剤である IFX との効果発現の差異、BD における MTX 非併用での抗 ADA 抗体の発現・抗減弱の有無に関しても検討したい。また、現時点では IFX を投与中止して長期寛解を維持している症例は 1 例であるが、治療の de-escalation の可能性・その方法に関しても検討する。

「神経ベーチェット病の治療のガイドライン（慢性進行型）作成にむけて」

○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の追加アンケートをもとに急性型神経ベーチェット病（ANB）のANBの急性期治療と発作予防のガイドライン案を策定した。すなわち急性期治療においては中等量以上のステロイド投与を行ない、その後徐々に減量する。必要に応じてステロイドパルス療法をおこなう。一方、急性期を脱した後の発作の予防には、シクロスポリンの不使用とコルヒチンの投与が有用であることが示された。

これまでに、慢性進行型についてはメトトレキサートとインフリキシマブの有用性が示唆されている。

【今後の見込み】

2008年10月までの治療経過についての追加アンケートをもとにこれまでの知見の妥当性を確認し、さらにそれ以降に新たに診断され治療を開始された症例についての解析を行なう。これらの結果に基づいて慢性進行型神経ベーチェット病の治療ガイドラインを策定してゆく予定である。最終的に、6年間の研究成果をまとめて、神経ベーチェット病の診療のガイドラインの完成を目指す予定である。

「血管型ベーチェット病診療ガイドライン案」

石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）
○岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科）、
出口治子（国立横浜医療センターリウマチ内科）、
須田昭子（横浜市大総合医療センター、リウマチ膠原病センター）、
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）、

【これまでの研究経過・結果】

過去5年間の血管ベーチェット病に関する英文文献とその重要な参考文献170件以上、厚生労働省ベーチェット病研究班施設の105例の臨床解析を反映させた診療に関するステートメント案の作成し、この案に対して、1月の特殊病型勉強会で検討した。このさい、agreementを9点満点での評価した。

疾患概念については高評価であった。鑑別診断については、臨床的・病的に幅広く上げること、検査では直接動脈穿刺の危険性を強調することなどがあげられた。もっとも問題になる治療については、免疫抑制療法の選択に幅を持たせるべきとの意見が多かった。文献的には術前免疫抑制療法の重要性を示すものが多かったが、血管外科医よりは大量ステロイド投与下での手術はリスクが高いとの反論がでた。EULARの推奨で回避すべきとされている抗凝固薬、抗血小板剤の使用については、肺血管病変よりの出血のリスクがあることの注意喚起は必要であるが、必要に応じて使用すべきとする意見が多数であった。

【今後の見込み】

ほぼ原案が完成したので、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。

ベーチェット病合同会議

Joint Meeting on Behçet's Disease

平成25年12月20日（金）

第一部 10：00 ～ 13：45

厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

ベーチェット病に関する調査研究 平成25年度第二回班会議

第二部 14：00 ～ 17：00

第5回 日本・韓国合同ベーチェット病会議

会 場：横浜市立大学 ヘボンホール

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

JR「新杉田駅」、京浜急行「金沢八景駅」より
シーサイドライン「市大医学部駅」下車徒歩3分

