

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

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 横浜市大 石ヶ坪 良明
開会の御挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

10:45~11:10 Session I

座長 鈴木 登 (聖マリアンナ医大)

1. ベーチェット病の病態におけるTh22の役割
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)
2. マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (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 -
研究分担者：○岩渕和也
共同研究者：佐藤 雅、遠藤賀子 (北里大学医学部免疫学)
北市伸義 (北海道医療大学 个体差医療科学センター)
南場研一、石田 晋 (北大大学院医学研究科眼科学講座)
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. 治療抵抗性腸管ベーチェット病 (BD) 21例におけるInfliximab (IFX) 療法の長期有効性、安全性の検討
研究分担者：○齋藤和義 (産業医科大学第一内科学講座)
共同研究者：宮川一平、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、
澤向範文、花見健太郎、福與俊介、久保智史、田中良哉
(産業医科大学第一内科学講座)

11:10~11:35 Session II

座長 水木信久 (横浜市大)

4. ベーチェット病候補ゲノム領域の多型解析

研究分担者：○椎名 隆 (東海大学・医学部・分子生命科学)

共同研究者：鈴木進悟、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)

5. ベーチェット病におけるmacrophage polarizationとNK細胞相互作用の解明

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：○桐野洋平、南澤有紀、上田敦久、岳野光洋

(横浜市大 病態免疫制御内科学)

6. 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)

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

11:40~12:30 昼食・打ちあわせ会

12:40~13:05 Session III

座長 後藤 浩 (東京医大)

7. インフリキシマブによるベーチェット病の治療における併用薬の影響

研究分担者：後藤 浩 (東京医大眼科)

共同研究者：毛塚剛司、馬詰朗比古 (東京医大眼科)

8. ベーチェット病ぶどう膜炎のインフリキシマブ治療導入期の眼症状

研究分担者：○蕪城俊克 (東京大 眼科)

共同研究者：田中理恵 (東京大 眼科)

南場研一 (北海道大 眼科)

水木信久 (横浜市立大学 眼科)

後藤 浩 (東京医科大学 眼科)

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

9. 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：○田川義晃 (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、竹本裕子、

水内一臣、宇野友絵 (北海道大 眼科学分野)

13:05～13:40 Session IV

座長 石ヶ坪良明（横浜市大）

10. ベーチェット病の自然免疫における自己唾液の関与について

研究分担者：○中村晃一郎

共同研究者：宮野恭平（埼玉医科大学皮膚科）

金子史男（総合南東北病院）

11. ベーチェット病患者の年齢分布将来予測

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（順天堂大医学部 衛生）

石ヶ坪良明、岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科学）

12. 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 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）

13. ベーチェット病におけるインフリキシマブの免疫原性と安全性・有効性

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 病態免疫制御内科学）

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 病態免疫制御内科学）

13:40～13:45

総括

石ヶ坪良明（横浜市大）

Part II 14 : 00 ~ 17 : 00

5th Japan and Korea Joint Meeting
On Behçet's Disease

PROGRAM

Opening Remarks 14:00 - 14:05

Ishigatsubo Y. (Yokohama City University, Japan)

Symposium I 14:05 - 15:25

Chairpersons: Lee Eun-So (Ajou University School of Medicine, Korea)

Ohno S. (Aishin Memorial Hospital, Japan),

14:05 - 14:25 Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of
ocular Behçet's disease :
Song, Yong Wook

14:25 - 14:45 High-density genotyping of immune-related disease genes identifies
new susceptibility loci for Behçet's disease :
Takeuchi M.

14:45 - 15:05 Treatment of Uveitis Attacks in Behçet's Disease :
Yu, Hyeong Gon

15:05 - 15:25 Oral streptococcus is one of immunopathological triggering factors
in aphthous ulceration including Behçet's Disease :
Kaneko F.

(Break)

Symposium II 15:40 - 17:00

Chairpersons: Bang D. (Yonsei University College of Medicine, Korea)

Kaneko F. (Institute of Dermato-Immunology and Allergy,
Southern TOHOKU Research Institute for
Neuroscience)

15:40 - 16:00 The role of memory T cells in a Behçet's disease mouse model :
Sohn, Seonghyang

16:00 - 16:20 IL-12 family cytokine involvement in helper T cell differentiation in patients with Behçet's disease :
Suzuki N.

16:20 - 16:40 Changing clinical expression of Behçet's disease in Korea during three decades (1983-2012) :
Kim, Do Young

16:40 - 17:00 Ethnic and clinical features of Behçet's disease in Russia :
Kitaichi N.

Closing Remarks 17:00
Ishigatsubo Y. (Yokohama City University, Japan)

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

1. 「ベーチェット病の病態におけるTh22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）

我々は最近報告された新たなヘルパーT細胞サブセットTh22に注目し、ベーチェット病（BD）の病態との関連について追究してきた。Th22はIL-22産生を特徴とするサブセットで、Th17とはIL-17を産生しないことで区別される。IL-22は生体内では抗菌タンパクの産生やプロテアーゼ産生を介し、組織障害から保護する役割を持つ。これまで我々はヘルパーT細胞の中でTh17の比率が活動期に増加し、BDの病態と関連する可能性を示してきたが、一方で非活動期にはTh22の比率が増加し、病勢が制御されている可能性がある。この仮説を検証するために、昨年度血漿IL-22濃度に着目し、疾患活動性との関連を血漿IL-17の挙動とともに比較検討した。その結果、BD患者の血漿IL-22濃度は活動期BDで健常人および非活動期と比べてそれぞれ低値ないしその傾向を認め、活動期にはIL-17とIL-22濃度が正の相関、非活動期には負の相関を示したことから、非活動期にはTh22の比率が増加している可能性が示唆された。そこで本年度は上記の仮説をさらに検証するため、末梢血ヘルパーT細胞中のTh22の比率の変化と疾患活動性の関連、および特にIL-22により発現が誘導される抗菌タンパクとIL-22の関連について検討した。

対象はBD23例（活動期12例、非活動期11例）、健常人13例。方法は、末梢血CD4陽性T細胞中のTh22サブセットの比率はフローサイトメトリーを用いて検討し、それぞれBDと健常人、BD活動期と非活動期で比較検討した。非活動期におけるIL-22を介した抗菌ペプチド産生の可能性を検討するため、血漿中の抗菌タンパクlipocalin-2濃度およびIL-22濃度をELISAで測定し、その相関について検討した。

その結果、末梢血中のTh22サブセットの比率は、活動期BDで健常人および非活動期と比較し、その比率が低下していた（それぞれ $P < 0.05$ ）。またBDの治療前後で経過を観察した4例ではいずれも治療前と比較し、治療後にTh22サブセットの比率が上昇していた。血漿lipocalin-2濃度は非活動期例では健常人と比較し高値で、血漿IL-22濃度と正の相関（ $r = 0.61, P < 0.05$ ）を示していた。

以上より、BDではTh22の比率が非活動期に上昇し、BDの病態に抑制的に働いている可能性が考えられた。

2. 「マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (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、遠藤賀子 (北里大学医学部免疫学)
- 北市伸義 (北海道医療大学固体差医療科学センター)
- 南場研一、石田 晋 (北大大学院医学研究科眼科学講座)
- 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C57BL/6マウスを感作することで作製するEAUモデルを用い、病態解析と新規治療標的の探索を行って来た。そのうちNKT細胞の機能修飾による炎症のコントロールを目指して、EAUモデルに対しNKT細胞リガンドの投与を行った。IFN- γ 産生能の高いNKT細胞リガンド (RCAI-56)の予防的 (感作時) 投与では、所属リンパ節T細胞の抗原特異的応答におけるIL-17, IL-22, IFN- γ , TNF- α 産生低下を伴ってEAUの病理スコアの低下を誘導出来た。しかし、EAU発症時にRCAI-56を投与した場合 (治療的投与)、却って病理スコアを悪化させる結果となった。そこで、NKT2側に偏倚させるNKT細胞リガンドの治療的投与を検討したところ、EAUスコアの軽症化傾向、炎症性サイトカインの産生低下が認められた。この時、眼球に浸潤したリンパ球中の抗原特異的T細胞の割合をhIRBP3-13 / I-Ab-tetramer (NIH Tetramer Facilityより供与: 以下、単にtetramer) を用いて調べると、NKT2偏倚リガンド投与群ではtetramer+T細胞の減少傾向が認められた。一方、所属リンパ節T細胞中の抗原特異的T細胞をtetramerにて染色し、解析した結果では、control群と有意差はなかった。

【今後の展開】

免疫後の所属リンパ節および眼球中のtetramer陽性T細胞のkineticsを調べ、抗原特異的T細胞の病変部や所属リンパ節、感作局所リンパ節や脾臓等における動態をより詳細に明らかにする。また所属リンパ節から眼球へ抗原特異的T細胞が移行する際に重要なケモカイン/ケモカイン受容体の発現も検討する。また、所属リンパ節において、リガンドによって活性化されたNKT細胞がどのように抗原特異的T細胞に作用するのか、サイトカインバランスの変化を中心に調べ、明らかにしたい。

3. 「治療抵抗性腸管ベーチェット病 (BD) 21例におけるInfliximab (IFX) 療法の長期有効性、安全性の検討」

○齋藤和義、宮川一平、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、澤向範文、花見健太郎、福興俊介、久保智史、田中良哉 (産業医科大学第一内科学講座)

腸管BDは、BDの難治性病態である。今回、①既存治療にて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腸管BD21例にIFXを導入し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42.3歳、男/女 5/15例、HLA-B51陽性5例、全例MTX併用症例であった。主要評価項目である内視鏡検査による潰瘍治癒率は66.7%、副次評価項目に関して、DAIBD : 73.3 → 21.4 (1年) → 11.1 (2年) → 11.7 (3年) と有意に低下、併用CS量 : 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%、2例が無効のため各々4/11か月で、1例が再燃のため29か月で投与中止されたが有害事象中止は認めなかった。軽微な有害事象を15件認めたが重篤な有害事象は認めなかった。なお1年以内に3症例が再燃を来したが、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。一方、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IFXが中止された。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1例は、Etanerceptへスイッチすることで病勢再制御された。すなわち二次無効症例においてはTNF阻害薬のスイッチが有効となる可能性が示唆された。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。

4. 「ベーチェット病候補ゲノム領域の多型解析」

○椎名 隆、鈴木進悟、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）

我々は、前回の班会議にてベーチェット病のエクソーム解析を行うことは、GWASでは検出されていない rare variant の検出が可能となり、本疾患の遺伝要因の更なる解明につながることを報告した。これまでに関節リウマチ（RA）を例としてエクソーム解析における次世代シーケンシング技術からデータ解析までの一連の操作過程を習得し、本研究に使用する家族例の DNA検体を入手することができれば、直ちに開始できる準備を整えた。

一方、ベーチェット病と強い関連性を示すHLA遺伝子領域のリシーケンシングによる variantを検出するための方法を開発している。すなわち、HLA遺伝子領域3.8Mbを網羅する計390本のPCRプライマーを用いたPCR増幅ならびにシーケンシングキャプチャアレイを用いてHLA遺伝子領域を網羅するDNA断片の回収し、その塩基配列を決定することにより variantを検出する方法である。これら方法を用いてHLA日本人集団に高頻度な上位5種類のHLAハプロタイプ（A24-B52-DR15、A33-B44-DR13、A24-B7-DR1、A24-B54-DR4およびA2-B46-DR8）のゲノム塩基配列の決定を試みた。その結果、ゲノムカバー率は91.1%～99.2%、ゲノム重複度は63.5～1135.4であったことから、高精度なゲノム塩基配列が得られている。本方法をHLA-B*51ハプロタイプに応用することによりHLA遺伝子領域における感受性を示す variantの検出が可能となることから、今後 variantの抽出法について検討する。

5. 「ベーチェット病におけるmacrophage polarizationとNK細胞相互作用の解明」

○桐野洋平、南澤有紀、上田敦久、岳野光洋、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

近年、マクロファージ（Mφ）は炎症促進系のM1型と抗炎症作用を持つM2型に分類され、その質的・量的異常が炎症性疾患の病態に寄与すると想定されている。申請者らはMφ活性化が顕著な血球貪食症候群や成人スティル病（AOSD）において、抗炎症蛋白、ヘムオキシゲナーゼ（HO）-1が疾患マーカーとなることを報告したが、その後、M2Mφが主なHO-1発現細胞であることが明らかにされた。一方、同じ炎症性疾患でもベーチェット病（BD）では、疾患活動期のHO-1発現低下、ゲノムワイド関連解析（GWAS）で同定されたケモカイン受容体CCR1リスクアレルがその発現低下および遊走能低下と関連することなどから、Mφ機能不全が想定される。興味深いことに、これらの疾患のMφ機能とNK活性は鏡面像にあることから、Mφ、特にM2MφとNK細胞の機能バランス（BD：NK機能亢進・単球機能低下、AOSD：NK機能低下・単球機能亢進）が病態に寄与し、病像を規定するという仮説が想定される。AOSD、BDにおいて血清マーカーや末梢血単核細胞の表面マーカーを用いてM1、M2Mφ、NK比率を解析するとともに、それぞれの細胞サブセットの機能的解析を加え、まず、上記仮説の妥当性を検証し、M2Mφの機能調節による新規治療法の基礎を築くことを目的とする。現在基礎実験を開始している。

6. 「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）

Kastner DL、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の機能解析を行った。

これまでにpyrinと $\beta 2$ microglobulinの結合を発見し、家族性地中海熱で認めるpyrinの変異によりpyrinと $\beta 2$ microglobulin結合が強まることが判明した。さらに $\beta 2$ microglobulinがpyrinと結合することで、pyrinとASCの結合を促進させることがわかった。

コルヒチンは家族性地中海熱に著効することから、この系に対して抑制的に作用していることが予想される。またベーチェット病では $\beta 2$ microglobulinが細胞質に流出しやすい背景があり、 $\beta 2$ microglobulinがpyrinと結合しやすい細胞内環境になっていると推測している。

7. 「インフリキシマブによるベーチェット病の治療における併用薬の影響」

○後藤 浩、毛塚剛司、馬詰朗比古（東京医大 眼科）

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）の臨床応用が始まり、6年半が経過した。従来の治療法では視力の低下が免れなかった可能性の高い症例の多くが、本剤の導入以降、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、副作用に悩まされる機会も増えてきているようである。特にアナフィラキシーショックを含む重篤な投与時反応については、キメラ型抗体である本剤の特性上、避けて通れない問題でもある。

関節リウマチに対する治療薬としてインフリキシマブを使用する際は、代謝拮抗薬であり免疫抑制作用のあるメソトレキサート（MTX）の併用が条件とされている。もともと単剤でも関節リウマチの治療薬として以前から使用されてきたMTXを併用することは、現疾患に対する効果も期待できるとともに、キメラ型抗体の産生抑制にも寄与している可能性がある。一方、ベーチェット病にみられる網膜ぶどう膜炎に対する治療においては、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と、インフリキシマブが単剤で用いられる場合がある。しかし、併用薬の有無と有用性、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、その有用性と安全性を中心に後ろ向きに調査した結果を提示する。これらのデータを新たな治療指針を検討していくうえでの参考資料としていきたい。

8. 「ベーチェット病ぶどう膜炎のインフリキシマブ治療導入期の眼症状」

○蕪城俊克、田中理恵（東京大 眼科）

南場研一（北海道大 眼科）

水木信久（横浜市立大学 眼科）

後藤 浩（東京医科大学 眼科）

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

前回までに、ベーチェット病ぶどう膜炎（B病）の活動性を定量化する指標として（Behçet's disease ocular attack score 24, BOS24、最大24点）を報告し、インフリキシマブ（IFX）治療導入前後のB病の活動性の変化をBOS24を用いて評価を行った。

今回、B病に対してIFX治療を導入された症例について、導入期の眼症の状態の特徴を多数症例で検討した。対象は国内10施設でベーチェット病ぶどう膜炎（B病）に対しIFX治療を開始した症例で、開始前6か月以上に経過観察できた173例（男性139例、女性34例、 38.6 ± 11.8 歳）である。診療録よりベーチェット病眼発作スコア（Behçet's disease ocular attack score 24, BOS24、最大24点）を用いて眼発作を評価し、IFX開始直前6か月間のぶどう膜炎の状態を評価した。

IFX導入前にはコルヒチン、シクロスポリン、プレドニン内服がそれぞれ72例（42%）、51例（29%）、51例（29%）に用いられていた。導入前6か月間の眼発作回数は、 2.8 ± 2.1 回であったが、眼発作1回の症例が31例、0回の症例も18例みられた。導入前の6か月間に重篤な前房内炎症（cell4+）があった症例は29例（17%）、眼底型発作のあった症例は123例（71%）、そのうち後極部病変がみられた症例は81例（47%）、中心窩病変は54例（31%）、新たな視神経乳頭病変は14例（8%）にみられた。IFX導入前6か月間のBOS24の積算値（BOS-6M）は、導入前 17.5 ± 17.2 であり、中央値は14点であった。眼発作1回あたりのBOS24は 5.8 ± 3.7 であった。一方、眼底型発作は見られないが、矯正視力の低下が高度（0.2以下）で眼発作が継続するためにIFXが導入された症例が28例（16%）みられた。

IFX導入直前6か月間の眼症の活動性は症例によってばらつきが大きいものの、多くの症例は眼底型発作がみられていた。今回検討したIFX導入例の中央値14点がIFX導入決定の1つの目安になる可能性が示唆された。

9. 「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」

- 田川義晃（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）
- 南場研一（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。今年度はさらに症例数を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みられた群では、みられなかった群に比べ、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。また、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いものの、IL-6が眼炎症発作の前後で高値となる傾向はみられた。抗IFX抗体は2例で検出され、うち1例ではIFXの効果減弱がみられた。

【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だろう。IFXトラフ値の低下・効果減弱には抗IFX抗体の出現が関与していると考えられるが、今後さらに症例数を増やして検討していく予定である。

10. 「ベーチェット病の自然免疫における自己唾液の関与について」

○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）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病の病態は不明であるが、遺伝子背景や環境因子の関与が示唆されている。ベーチェット病は口腔内アフタで発症する 경우가多く、口腔内唾液中にSt. sanguinisなどの口腔内常在菌の増加が認められていることから、これらの菌体成分がその発症に関与する可能性を仮定している。われわれは自己唾液中に含まれているSt Sanguinisの関与を明らかにするために、自家唾液プリックテストを行い、その反応を観察してきた。その結果一部の症例で自己唾液の皮内プリックテストにより24時間後に紅斑や膿疱の出現することを報告してきた。また、in vitroで菌体成分のHSP由来のペプチドが皮膚の樹状細胞のサイトカイン産生を変化させる可能性を推測した。

【今後の見込み】

皮膚に在住する樹状細胞にランゲルハンス細胞が存在し皮膚や粘膜における自然免疫に関与している。皮膚樹状細胞を採取し、HSP由来の菌体成分と反応性の変化を見たいと考えている。またこれらのサイトカイン産生とMHC 拘束性に関してもなんらかの対応が存在するか否かについても解析を進めたいと考えている。

11. 「ベーチェット病患者の年齢分布将来予測」

○黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）

稲葉 裕（順天堂大医学部 衛生）

石ヶ坪良明、岳野光洋（横浜市大 病態免疫制御内科学）

これまで、医療費の自己負担軽減の申請時に提出される臨床調査個人票のデータ（10,000例以上）を用いて、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）の割合が増加していることを報告した。また、性別発症年齢別に経過をみると、男性で20歳代発症者はどの経過年数でも完全型の割合が高く、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していることを報告してきた。

昨年度より、累積データを用いた予後の検討を開始し、2004、2005年共に良好に入力されていた都道府県のデータを用い、2004年新規と2005年更新時データを連結させ、1年間の病型・重症度の変化を確認し報告した。2004年新規380例のうち、2005年に病型の「変化なし」255例（67.1%）、特殊型発症は14例（3.7%）であった。1年後の重症度は「変化なし」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。次に同データで、「悪化」に影響を与える要因（属性、症状、検査値）について、多重ロジスティックモデルで分析したが、若年発症（35歳未満）以外に有意差は認められなかった。

今年度は2004～08年（5年分）の新規申請者（1794例）の1年後の悪化の要因を新規申請時の症状（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）、病型、検査所見（HLA-B51、皮膚の針反応、プリックテスト、炎症反応、結節性紅斑の生検）とし、性・年齢を調整した上で多重ロジスティックモデルを用い、オッズ比と95%信頼区間を求めた。その結果、新規申請時の「潜血・下血の症状あり」、「皮膚の針反応あり」で1年後の悪化のリスクが高いことが示され、夏の班会議で報告した。

今年度は上記の検討に加え、新しい視点として国立社会保障・人口問題研究所が公表している日本の将来推計人口（中位）を用いて、ベーチェット病の発症と治療の状況が今後変わらないと仮定した場合に現在のベーチェット病患者の年齢分布や患者数が10～20年後どのように変化するか推計する

12. 「神経ベーチェット病の治療のガイドライン（慢性進行型）」

○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）

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。その結果に基づいて急性型神経ベーチェット病（ANB）の治療ガイドラインを策定した。今年度は、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。MTXとインフリキシマブはそれぞれ27例と11例で投与されていた。MTX投与例では27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10例中3例が「寝たきり」で5例が死亡していた（ $p=0.0011$ ）。 n 残りの2例も「要介助」の状態であった。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。「自立」時にMTXを開始された16例では、「介助が必要」になってMTXを開始された11例に比して、病状の進行が有意に少なかった（ $p=0.0006$ ）。

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。これらの知見に基づいてCPNBの治療のガイドラインを策定する。

13. 「ベーチェット病におけるインフリキシマブの免疫原性と安全性・有効性」

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 病態免疫制御内科学）

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 病態免疫制御内科学）

【目的・背景】ベーチェット病（BD）ぶどう膜炎へのインフリキシマブ（IFX）治療の有効性は高いが、効果減弱に伴う眼発作の出現のため投与間隔を最短5週まで短縮して対応している。この臨床的事実は、IFXの効果の血中濃度依存性を示唆しており、その薬理動態を解明する必要がある。

【方法】当研究班施設を中心にこれまでIFX治療を受けたBD患者129例（腸管型25例、神経型6例）について、維持投与中のIFX血中濃度、ATI（antibody toward infliximab）の有無をELISA法で測定し、安全性との関連を検討した。また、自施設29例については有効性との関連についても解析した。

【結果】IFX維持投与中（5-8週間隔）の血中トラフ濃度は $5.6 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ であったが、22例は検出感度以下であり、うち14例（11.1%）がATI陽性であった。さらに中止7例中3例を加え全陽性率は12.8%（17例）で、うち9例に投与時反応（IR）が出現し、陰性例より有意に高頻度だった（ $p < 0.001$ ）。ATIはメソトレキサート、ステロイド併用で有意に抑制され、これらの併用頻度の高い特殊病型ではATI陽性例は皆無だった。

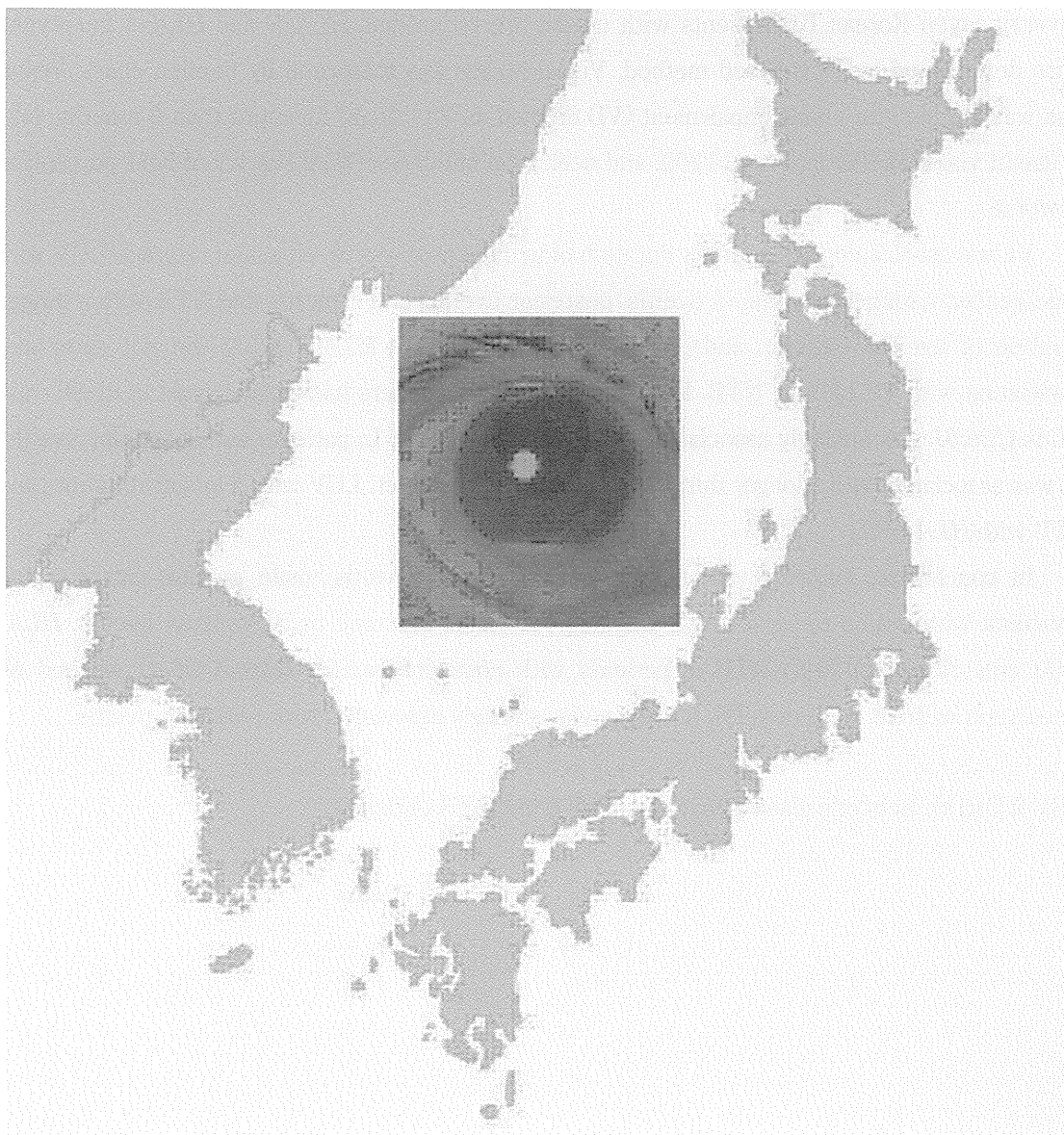
自験例ATI陽性7例では緊急入院を要した3例を含め6例にIRが出現し、眼発作4例、発熱、結節性紅斑など眼外症状が6例にみられ、3例はIFXを中止した。2例では投与期間短縮による血中トラフ濃度の回復が確認され、安全かつ有効に治療が継続できている。

【結論】IFX治療中の血中濃度の低下の要因にATIの出現があり、IR、効果減弱と関連していた。その対策として、免疫抑制薬の併用、投与期間の短縮を考慮すべきである。

Part II

14 : 00 ~ 17 : 00

5th Japan and Korea Joint Meeting
On Behçet's Disease



Date: December 20, 2013

Place: Yokohama City University Graduate School of Medicine

President: Yoshiaki Ishigatsubo

(Yokohama City University Graduate School of Medicine)

Official Language: English