

療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データが都道府県で毎年入力され、厚労省に集積されるシステムが整備されている。ベーチェット病については10,000例以上のデータが研究班で分析されるようになり、ベーチェット病の臨床疫学像についての貴重な情報となっている。

これまで当研究班では特殊型ベーチェットの有病割合、Stage分布(H17年度報告)<sup>1)</sup>、ベーチェット病の予後の検討：重症度の変化(H18年度報告)<sup>2)</sup>、ベーチェット病の主症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布(H20年度報告)<sup>3)</sup>、特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像(H21年度報告)<sup>4)</sup>、発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像(H22年度報告)<sup>5)</sup>と、分析を進めてきた。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るが、本システムが開始して約9年経過し、累積データを用いて予後の検討ができるようになった。

H23年度は2004年度新規受給者の1年後、5年後の病型と重症度(Stage)の変化を確認<sup>6)</sup>することを目的とした。

H24年度は2004年度新規申請者の1年後のStage悪化の要因を明らかにすることを目的とした<sup>7)</sup>。

H25年度は2004～2008年(5年分)の新規申請者の1年後の悪化の要因を明らかにすることを目的とした。また、新しい視点として、ベーチェット病患者の年齢分布将来予測を行った。これは我が国の人口構造が高齢化していく中、ベーチェット病の発症と治療の状況が今後も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将来どのように変化していくのか推計することを目的とした。

## B. 研究方法

臨床調査個人票データは厚労省に利用申請を行い一定の手続きを経て入手した。臨床調査個人票データは毎年ほぼ100%入力している都道府県とそうでない都道府県がある。

H23年度は「2004年と2005年」、「2004年と2009年」が良好に入力されている都道府県のデータを抽出し、2004年新規と2005年更新データ、2004年新規と2009年更新データを連結させ、2つのデータセット(390例と379例)を作成した。そして2004年新規申請時の病型(完全型、不全型、特殊型等)と重症度(Stage I～V)が、2005年、2009年の更新時にどのように変化したか確認した。

H24年度は2004年の新規データと2005年の更新時データを連結させ、申請時の重症度(Stage I～V)が、2005年の更新時に進行していた人を「悪化」とし、悪化に影響する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、検査値(皮膚の針反応、炎症反応、等)として、多重ロジスティックモデルを用いて、副睾丸炎以外は性・年齢を調整した上でオッズ比と95%信頼区間(95%CI)を求めた。

H25年度は2004～2009年まで良好に入力されている都道府県のデータを抽出し、2004～08年の各年の新規データと1年後の更新データを連結させたデータセットを作成し、1年後の「悪化」に影響する要因をH24年度と同様に多重ロジスティックモデルを用いてオッズ比と95%CIを求めた。

ベーチェット病患者の年齢分布将来予測は総務省統計局「平成22(2010)年国勢調査による基準人口」、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(中位)」、「平成24(2012)年度衛生行政報告例特定疾患ベーチェット病医療受給者証所持者数、性・年齢階級」

を用いて、2020～60年のベーチェット病受給者の性別年齢(10歳階級)分布と患者数を年齢調整(直接法)で推計した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。将来予測に用いたデータは公表されている公的データで個人情報を含まない。

### C. 研究結果と D. 考察

ベーチェット病の重症度は Stage 0～V に分類されており、Stage I は眼症状以外の症状があるもの、Stage II は Stage I に眼症状(虹彩毛様体炎)や関節炎や副睾丸炎が加わったもの、Stage III は眼症状(網脈絡膜炎)があるもの、Stage IV は失明の可能性がある眼合併症、重度の後遺症を有す特殊病型、Stage V は生命予後に危険のある特殊病型、進行性神経ベーチェット病とされ、V が最も重症である。

H 23 年度は 2004 年度新規申請者の 1 年後と 5 年後の病型と Stage の変化を確認した。1 年後の病型不変は 67.1%、5 年後は 37.5%であった。病型が変化している症例も少数認められた。Stage は 1 年後、不変 55.9%、悪化 6.6%、軽快 12.9%、不明 1.6%、5 年後、不変 28.1%、悪化 5.8%、軽快 12.4%、不明 8.8%であった。受給非継続率は 1 年後約 24%、5 年後は約 45%であった。受給非継続率は Stage によって異なり、1 年後、5 年後ともに最も継続率が高かったのは Stage III で、Stage V と Stage I の継続率は低いことがわかった。この結果から Stage I は軽快、Stage V は死亡による受給中止などが予想される。本データベースの課題は非継続の理由(治癒軽快と死亡)を把握できるシステムにすることであるが、今回の結果から再確認された。

H 24 年度は 2004 年度新規申請者 376 例の

1 年後の Stage 悪化の要因を多重ロジスティックモデルで分析した。ベーチェット病は若年で発症した男性に重症者が多いという特徴を有するが、分析の結果、2004 年時の年齢 35 歳以上に対し、35 歳未満のオッズ比は 2.38 (95%CI: 1.04～5.47)と有意に高かった。男性は女性より 1.54 倍悪化のリスクが高かったが有意ではなかった。主症状については性、年齢を調整した上で分析した。口腔粘膜のアフタ性潰瘍 1.97 (95%CI:0.25～15.44)、外陰部潰瘍 1.58 (95%CI: 0.62～4.00)でオッズ比がやや高かったが、有意ではなかった。皮膚症状の結節性紅斑様皮疹や皮下の血栓、眼症状はいずれもオッズ比が低かった。副症状については副睾丸炎(男性のみ)のオッズ比が 3.92(95%CI:0.83～18.60)と高かったが有意ではなかった。性・年齢を調整した分析で潜血または下血有りのオッズ比 1.52 (95% CI: 0.52～4.41)、中枢神経病変:麻痺のオッズ比 2.03(95%CI: 0.53～7.77)はやや高かったが有意ではなかった。検査については皮膚の針反応、結節性紅斑生検リンパ球性血管炎と脂肪組織炎ありのオッズ比が高かったが有意ではなかった。今回の分析では年齢以外に 1 年後の悪化に影響する要因は認められなかった。

H 25 年度は 2004～2008 年の新規申請データの 1 年後の Stage(重症度)悪化の要因を多重ロジスティックモデルで分析した。分析に用いたデータは新規の Stage 不明 86 例を除く 1794 例である。1 年後の悪化に影響する要因は新規申請時の「潜血・下血の症状あり」オッズ比 1.66 (95%CI: 1.03～2.67)と「皮膚の針反応あり」オッズ比 1.66 (95%CI: 1.01～2.73)であった。それ以外の要因は 1 年後の悪化に有意な関連を認めなかった。

ベーチェット病患者の将来予測は日本の 2020～60 年の将来推計人口を基準人口として、直接法の年齢調整により平成 24 年度の

ベーチェット病医療費受給者 18,636 人の各年齢階級の期待値を算出した。2020 年のベーチェット病受給者数は 18,503 人、2030 年は 17,804 人、2040 年は 16,588 人、2050 年は 15,044 人、2060 年は 13,536 人と推計された。ベーチェット病の治療法の開発や、発症の予防が可能になれば、今回の推計値よりも患者数は低くなると考えられる。日本は少子高齢化が進行し、この状況は将来にわたって長期的に続くと予測されている。ベーチェット病の 70 歳以上の患者は H 24 年の 21%から、2020 年は 26%、2030 年は 29%、2040 年は 31%、2050 年は 36%、2060 年は 37%になることが推定された。将来のベーチェット病患者の高齢化に伴い、現在の臨床疫学像も変化していくと考えられる。今後、重症度や病型、有症状割合が将来どのように変化するか、現在の臨床調査個人票データから予測していきたい。

## 結論

H 23～25 年度、臨床調査個人票データを用いて予後の分析を試みた。H 23 年度は 2004 年度新規受給者の 1 年後と 5 年後の病型と重症度の変化を確認した。2004 年度新規申請者の 1 年後の病型不変は 67.1%、5 年後(2009 年)の病型不変は 37.5%であった。少数ではあるが病型が変化している症例も認められた。Stage(重症度)については 1 年後、不変 55.9%、悪化 6.6%、軽快 12.9%、不明 1.6%であった。5 年後は不変 28.1%、悪化 5.8%、軽快 12.4%、不明 8.8%であった。1 年後の受給非継続率は約 24%であったが、5 年後は約 45%と高かった。受給継続率は重症度で異なり、重症度が軽い人と重い人の継続率が低かった。H 24 年度は 2004 年度新規申請者 390 例の 1 年後の Stage(重症度)悪化の要因を分析した。新規申請時の Stage が 1 年後

に進行していた人を「悪化」とし、「悪化」に影響する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、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変、等)、病型、検査所見(皮膚の針反応、炎症反応、等)とし、多重ロジスティックモデルを用いてオッズ比と 95%信頼区間を求めた。しかし例数が少なく、悪化要因は若年発症(35 歳)以外に認められなかった。そこで H 25 年度は 2004～2008 年(5 年分)の新規臨床調査個人票データ 1794 例を用いて、1 年後の悪化の要因を分析した。1 年後の悪化に影響していたのは新規申請時の「潜血・下血の症状あり」と「皮膚の針反応あり」であった。それ以外の要因は 1 年後の悪化に有意な関連を認めなかった。本データシステムが非継続の理由(軽快や死亡)を確認できれば予後の分析は飛躍的に進むことが再確認された。また H 25 年度、新しい視点として我が国の将来推計人口を基にベーチェット病の発症と治療の状況が今後も変わらないと仮定した場合のベーチェット病患者の年齢分布と患者数の将来予測を行った。日本の人口構造の高齢化に伴い、ベーチェット病患者も高齢化していくことが示された。今後、現在の重症度や病型、有症状割合が将来どのように変化するか臨床調査個人票データから予測していく。

## 参考文献

1. ベーチェット病の H 13-16 年度臨床調査個人票電子化データの分析. 稲葉 裕、黒沢美智子、金子史男、他. 厚生労働科学研究費補助金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 17 年度総括・分担研究報告書: p 78-81.
2. ベーチェット病の予後の検討: 重症度の変化. 稲葉 裕、黒沢美智子、金子史男、永井正規. 厚生労働科学研究費補助金難治

- 性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究 18 年度総括・分担研究報告書: p 97-100.
3. ベーチェット病の主症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布.黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、永井正規. 厚生労働科学研究費補助金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 20 年度総括・分担研究報告書: p 60-62.
  4. 特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の臨床疫学像. 黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、永井正規. 厚生労働科学研究費補助金 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 21 年度総括・分担研究報告書: p 60-65.
  5. 発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像. 黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、永井正規.厚生労働科学研究費補助金 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 22 年度総括・分担研究報告書:p 54-55.
  6. ベーチェット病の新規受給者の 1 年後、5 年後の予後- 臨床調査個人票データを用いて. 黒沢美智子、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋. 厚生労働科学研究費補助金 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 23 年度総括・分担研究報告:p 56-60.
  7. 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、稲葉 裕、石ヶ坪良明、岳野光洋. 厚生労働科学研究費補助金 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 24 年度総括・分担研究報告:p 53-59.
- E. 健康危険情報  
特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表
    1. Kurosawa M, Inaba Y, Ishigatsubo Y, Takeno M, Nagai M, Yokoyama K: Epidemiological and clinical characteristics of behcet's disease in Japan, by years after disease onset, using a clinical database on patients receiving financial aid for treatment. IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, 8/7-11, 2011.
    2. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、横山和仁:ベーチェット病の 1 年後の予後 - 臨床調査個人票を用いて. 第 82 回日本衛生学会学術総会, 京都,2012/3/24~26.
    3. Michiko KUROSAWA, Yutaka INABA, Yoshiaki ISHIGATSUBO, Mitsuhiro TAKANO, Kazuhito Yokoyama. One-year Prognosis (Severity and Disease Type) of Behcet's Disease in Japan Using a Clinical Database of Patients Receiving Financial Aid for Treatment. 15<sup>th</sup> International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, 7/13-15,2012.
    4. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、横山和仁: 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. 第 23 回日本疫学会学術総会,大阪,2013/1/24~26.

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（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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に関する研究  
ベーチェット病国際疫学調査に関する研究  
ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立 -治療-に関する研究  
IKK・阻害薬によるラットぶどう膜炎モデルの軽症化に関する研究

研究分担者 南場 研一 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
大野 重昭 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座  
北市 伸義 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

研究要旨

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）治療の有効性と IFX トラフ値（薬剤反復投与中の投与直前の血中濃度）、IFX 抗体との関連性について検討したところ、IFX 導入前の TNF- $\alpha$  濃度は導入後の眼炎症発作の有無と相関はみられなかったが、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 $\beta$ 、IL-6 値と眼炎症発作の関連性はみられなかった。抗 IFX 抗体は測定可能であった 7 例中 3 例で陽性であり、陽性例では眼発作がみられることが多く、かつ投与時反応が多くみられた。

世界 14 カ国を対象にした大規模ベーチェット病疫学調査をおこない、各国の第一選択薬を検討した。第一選択薬は、日本、インドなどアジア諸国ではコルヒチンを、英国、イタリア、ドイツ、ギリシャなどのヨーロッパ諸国では主にプレドニゾロンを用いており、イランはシクロフォスファミド、メトトレキサートなど他の諸国と異なる治療薬を選択していた。ベーチェット病に対する全身への第一選択薬はアジア諸国とヨーロッパ諸国でそれぞれに特徴がみられた。

ベーチェット病眼病変診療ガイドラインについて海外への情報発信とベーチェット病以外のぶどう膜炎疾患の診療ガイドラインの作成を現在進行中である。

炎症反応の中心的役割を果たす転写因子の一つである Nuclear factor (NF)- $\kappa$ B の活性化に必要な I $\kappa$ B キナーゼ（IKK） $\beta$  リン酸化を特異的に阻害する新規化合物 IMD-0354 について、エンドトキシン誘導ぶどう膜炎（EIU）において検討したところ、IMD-0354 腹腔内投与によりぶどう膜での NF- $\kappa$ B 核内移行、および細胞質での I $\kappa$ B- $\alpha$  リン酸化が抑制されており、用量依存的にぶどう膜炎が軽症化した。IKK  $\beta$  を標的分子として設計された新規化合物が安全かつ有効な抗炎症効果を示した。

A. 研究目的

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

がいるのも事実である。今回我々は IFX 有効性と IFX トラフ値（薬剤反復投与中の投与直前の血中濃度）、サイトカイン濃度、IFX 抗体との関連性について検討した。

#### B. 研究方法

対象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 例である。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を定期的に測定した。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。

#### C. 研究結果

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。多くの症例は IFX が著効し ATI の出現はみられなかったが、IFX トラフ値が検出限界以下となり抗 IFX 抗体が検出された症例が 3 例みられた。そのような症例では IFX の有効性が低下している例や投与時反応が顕著にみられる症例が含まれていた。

#### 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く、また IL-6 の関与が示唆された。抗 IFX 抗体の出現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。

#### A. 研究目的

我々はこれまで、ベーチェット病眼病変に関する世界規模の調査を行ってきた。2006 年に開始した世界 14 カ国調査では、日本人では視力予後が不良なこと、小児発症者が少ないこと、また小児発症者は外陰部症状が少ないことなどを報告してきた。今回海外での治療実態を把握するため、各国の第一選択薬を検討した。

#### B. 研究方法

同一の調査用紙（英語）を用いて国際疫学調査を行った。調査は世界 132 カ所のぶどう膜炎専門外来を有する眼科センターに依頼した。回収した結果から第一選択薬を国別に解析した。

#### C. 研究結果

ドイツ、イギリス、ポルトガル、イタリア、ギリシャ、トルコ、モロッコ、チュニジア、ヨルダン、イラン、サウジアラビア、インド、オーストラリア、日本の 14 カ国 25 施設から 1,465 人分の臨床データを得た。平均経過観察期間は 10.3 (SD 8.4) 年であった。男性 68.3%、女性 31.7%と男性が多かった。平均発症年齢は 27.4 (SD 10.38) 歳であった。発症年齢は日本では 34 歳であったが他国では全て 20 歳代後半であった。

日本での第一選択薬はコルヒチンで、約半数を占めた。インド、チュニジアもコルヒチンが最も多く選択されていた。トルコでもコルヒチンが最も多かったが、プレドニゾン、アザチオプリンが選択されることも多かった。

一方、イギリス、イタリア、ドイツ、ギリシャ、サウジアラビアではプレドニゾンが第一選択薬として最も頻用されていた。

イランではシクロフォスファミドまたはメ

トトレキサートの2剤で第一選択薬の約70%を占めた。

診療ガイドライン作成に関しては、「ベーチェット病眼病変」を英訳中、「ぶどう膜炎」を作成中である。

#### D. E. 考察と結論

ベーチェット病に対する全身への第一選択薬は、アジア諸国とヨーロッパ諸国で特徴がみられた。イランは独自の傾向がみられた。診療ガイドラインに関しては、ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの国際発信、ぶどう膜炎診療ガイドラインの作成作業を継続する予定である。

#### A. 研究目的

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て重篤な視機能障害をきたしたり、全身の感染症などで使用できないことがある。

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るが、生体内でアポトーシスや細胞増殖、炎症、分化なども制御する重要な因子である。したがって非特異的なNF- $\kappa$ B経路の阻害では、抗炎症効果は期待できるが全身的副作用も同時に出現してしまう。

一方、細胞内でNF- $\kappa$ Bは阻害分子であるI $\kappa$ B $\alpha$ がI $\kappa$ Bキナーゼ (IKK) により細胞質内でリン酸化・分解されることで活性化されて核内へ移行、転写因子として機能する。なかでもIKK $\beta$ は炎症等の条件下でのみ活性化することから、IKK $\beta$ を阻害することは正常の細胞活動に影響を与えることなく強力な抗炎症効果を得られる標的分子と考え

られる。新規化合物IMD-0354とそのプロドラッグIMD-1041はI $\kappa$ Bキナーゼ (IKK) $\beta$ リン酸化を極めて特異的に阻害する。

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。

#### B. 研究方法

LEWラットにIMD-0354を30, 10, 3 mg/kg腹腔内投与し、同時にLPS 200 $\mu$ gを皮下注射してEIUを誘導した。24時間後に前房水と眼球を摘出した。

前房水中の炎症細胞数、蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度、ケモカイン濃度を測定し、摘出眼球ぶどう膜でのNF- $\kappa$ B核内移行やI $\kappa$ B $\alpha$ を免疫組織学的に検討した。

さらにそのプロドラッグであり、経口薬であるIMD-1041を投与して同様の検討を行った。

#### C. 研究結果

ぶどう膜炎の炎症極期であるLPS注射24時間後、前房水中の炎症細胞数、蛋白濃度はいずれもIMD-0354の濃度依存的に有意に減少した ( $p < 0.01$ )。炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ 、ケモカインMCP-1はいずれも薬剤投与により有意に減少した ( $P < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。

摘出眼球のぶどう膜 (毛様体) ではNF- $\kappa$ B p65の核内移行細胞数が薬剤投与群で有意に減少した ( $p < 0.05$ )。細胞質内ではI $\kappa$ B $\alpha$ リン酸化が薬剤投与により抑制されていた。

プロドラッグでも前房水中炎症細胞数と蛋白濃度が有意に減少した ( $p < 0.05$ )。

#### D. E. 考察と結論

NF- $\kappa$ B 経路が炎症反応の中心であることはよく知られているが、正常の細胞活動にも必要な経路であるため、これまで副作用の問題から有効な薬剤が開発されなかった。本研究では NF- $\kappa$ B 経路の分子機構を考え、炎症条件下でのみ活性化する IKK  $\beta$  に極めて特異性の高い化合物を開発した。本研究では急性ぶどう膜炎の動物モデルで高い有効性が示され、同時に特に全身副作用は見られなかった。また他疾患領域で開始されているヒト臨床試験でもこれまで目立った副作用が報告されていないことから、IMD-0354/-1041 は安全でかつ有効性の高い新規薬剤候補と考えられた。

#### 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	6 件
原著論文による発表	2 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

##### 論文発表

1. 南場研一、北市伸義、大野重昭：  
Behcet 病、臨眼 64、630-636、2010
2. 北市伸義、石田 晋、大野重昭：サケ、イクラ、エビ、カニ（アスタキサンチン）、特集「眼に良い食べ物」、あたらしい眼科 27、43-46、2010

##### 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	35 件
原著論文による発表	17 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, Arrondee 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, Granã Gil J, Haghdoost 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
  10. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee E B, Kanda A, Noda K, Song Y W, Park K S, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet disease in a Korean population. *Rheumatology.* 2012; 51: 983-986
  11. Ishijima K, Namba K, Ohno S, Mochizuki K, Ishida S. Intravitreal injection of bevacizumab in a case of occlusive retinal vasculitis accompanied with syphilitic intraocular inflammation. *Case Report Ophthalmol.* 2012; 3: 434-437
  12. Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 1081-1087
  13. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 592-598
  14. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Mizutani M, Fujikawa T, Itai A, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an I $\kappa$ B kinase  $\beta$  inhibitor in rats. *Mol Vis.* 2012; 18: 2586-2597
  15. Saito M, Yoshida K, Saito W, Fujiya A, Ohgami K, Kitaichi N, Tsukahara H, Ishida S, Ohno S. Astaxanthin increases choroidal blood flow velocity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 239-245
  16. Chin S, Nitta T, Shinmei Y, Aoyagi M, Nitta A, Ohno S, Ishida S, Yoshida K. Reduction of intraocular pressure using a modified 360-degree suture trabeculotomy technique in primary and secondary open-angle glaucoma: A pilot study. *J Glaucoma.* 2012; 21: 401-407
  17. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association analysis of toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behcet's disease in Japanese patients. *Hum Immunol* 269-272, 2011
- 学会発表
1. Namba K. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 14th Annual Meeting of Korean Society

- for Behcet's Disease: Seoul, Korea; (2013)
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)
  3. Namba K. Behcet's disease. The 9 th International Symposium of Ophthalmology (ISO): Guangzhou, China; (2013)
  4. Ohno S. Disease mechanisms and treatment of Behcet's disease. 14 th Behcet's Disease: Seoul, Korea; (2013)
  5. Ohno S, Namba K, Nguen QD: mTOR inhibitor for uveitis: Intravitreal silorimus. Symposium on Evolving Treatments in Management of Non-infectious Uveitis. 28 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Hyderabad, India; (2013)
  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)
  7. Kitaichi N, Dong Z, Iwata D, Takeuchi M, Namba K, Noda K, Kanda A, Iwabuchi K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of Glyceraldehyde-derived AGEs formation. 15 th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
  8. Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behcet's disease with infliximab. 15 th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
  9. Takemoto Y, Namba K, Kitaichi N, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Effects of Infliximab Therapy in Behcet's disease. 15 th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan (2012)
  10. Dong Z, Kitaichi N, Iwata D, Ando R, Fukuhara J, Lennikov A, Kanda A, Noda K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of toxic AGEs formation. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA (2012)
  11. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an IKB kinase inhibitor, IMD-0354 in rats. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA (2012)
  12. Namba K, Kaburaki T, Sonoda KH, Ohno S, Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 8 th International Symposium on Uveitis: Sani Beach,

- Greece (2012)
13. Ohno S. Epidemiology and genetics of Behcet's disease. Bechet's Disease Symposium; How to differentiate Behcet's disease from other types of uveitis. 8 th International Symposium on Uveitis: Sani Beach, Greece (2012)
  14. Ohno S. Silk route disease: epidemiology and genetics. International Conference on Behcet's Disease: Rome, Italy (2012)
  15. Ohno S. Ocular lesions in Behcet's disease. 16 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Istanbul, Turkey (2012)
  16. Ohno S. Prevention of Blindness due to Infectious and Inflammatory Ocular Diseases. World Ophthalmology Congress 2012: Abu Dhabi, United Arab Emirates(2012)
  17. Ohno S. Symposium on Genetics of Ocular Inflammatory Disorders: Genetics of Behcet's Disease. World Ophthalmology Congress 2012: Abu Dhabi, United Arab Emirates(2012)
  18. Ohno S. Immunological Aspects of Behcet's Disease. 7 th International Convention for Patients with Silk Road Disease (Behcet's Disease): Yokohama, Japan(2012)
  19. Ohno S. Anti-TNF  $\alpha$  Therapy for Intractable Uveoretinitis in Behcet's Disease: 15 th International Conference on Behcet's Disease: Yokohama, Japan (2012)
  20. Ohno S. From autoimmunity to autoinflammation in the immunopathogenesis of Behcet's disease. Japan-Korea Ophthalmology Symposium: Sapporo, Japan(2012)
  21. Ohno S, Chin S. Management of secondary glaucoma in uveitis. Thimpu National Referral Hospital Ophthalmology Seminar: Thimpu, Bhutan(2012)
  22. Ohno S. Corticosteroid therapy in uveitis. Thimpu National Referral Hospital Ophthalmology Seminar: Thimpu, Bhutan(2012)
  23. Ohno S. Management dilemmas in uveitis. Second Biennial National Conference, Bangladesh Uvea Society: Dhaka, Bangladesh(2012)
  24. Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Treatment of Behcet's disease with infliximab. 3 rd Japan-Korea Symposium on Behcet's Disease, Behcet's Disease Study Group, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Yokohama, Japan, (2011)
  25. Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Infliximab therapy of Behcet's disease. 3 rd International Uveitis Symposium. Chongqing, China, (2011)
  26. Ohno S, Kitaichi N, Namba K: Clinical features of uveitis. Morning Seminar, LV Prasad Eye Institute, Hyderabad, India, (2011)
  27. Ohno S, Mizuki N: Molecular genetics of uveitis. International Symposium on Recent Trends in Uveitis. LV Prasad Eye Institute, Hyderabad, India, (2011)
  28. Ohno S, Namba K: Corticosteroid

- therapy of uveitis and intraocular inflammation. International Symposium on Recent Trends in Uveitis. LV Prasad Eye Institute, Hyderabad, India, (2011)
29. Ohno S, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Isogai E: Epidemiology of Behcet's disease. Session; Behcet's Disease : An Update and Future Prospects. Turkish Society of Uveitis and International Ocular Inflammation Society, 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)
  30. Ohno S, Namba K, Iwata D, Kitaichi N, Mizuki N: Update of anti-TNF alpha therapy in Behcet's disease. Session; The Role of Anti-TNF Alpha in Ocular Inflammatory Diseases. Italian Society of Uveitis and Inflammatory Ocular Diseases (SIUMIO) / 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)
  31. Ohno S: Introduction, Conclusions and Future. Workshop on Epidemiology and Diagnosis of Behcet's Disease. First Workshop of International Ocular Behcet's Disease Study Group (IOBDSG) / 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)
  32. Ohno S, Namba K, Kitaichi N: Classification and diagnostic criteria for Behcet's disease. Session; Scoring and Classification of Uveitis. International Ocular Inflammation Society, 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)
  33. Ohno S, Namba K, Kitaichi N: Managing ocular manifestations of systemic diseases with local therapy: Is it possible? Santen Lunch Symposium; Management of posterior uveitis: Where are we and where are we going? . 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)
  34. Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Horie Y, Ishida S: Prevalence and diagnosis of retinal vasculitis in Japan. Symposium 401; Behcet's disease and other retinal vasculitis. The 26 th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO): Sydney, Australia, (2011)
  35. Kitaichi N: Epidemiology of Behcet's disease in the world. 11 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress and International Assembly of Ocular Inflammation Societies: Goa, India, (2011)

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（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコア Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)の作成

分担研究者	蕪城俊克、高本光子、小前恵子	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] 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として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)を作成した。その有用性を検討する目的で、BOS 24 のスコアの医師間での再現性を検討した。また、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 BOS 24 で検討した。

[方法] BOS 24 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）の程度を数値化し、最大 24 点で評価することとした。ぶどう膜炎専門家 5 名が 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、医師間の再現性を検討した。また、インフリキシマブ (IFX) 治療を行った 150 名のベーチェット病ぶどう膜炎患者の眼発作を診療録の記載から BOS 24 で評価し、IFX 治療前後の活動性の変化を検討した。

[結果] 5 人の医師による主観的重症度の平均値と BOS 24 スコアの平均値の間には高い相関性がみられたが、主観的重症度による評価と比べ BOS 24 による評価の方が 5 名の評価の変動係数が有意に少なかった。また、IFX 治療前に比べ IFX 導入後では、ぶどう膜炎の眼発作頻度だけでなく、6 か月間の BOS 24 の積算値や眼発作 1 回あたりの BOS 24 スコアも有意に減少していた。また、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 は主観的重症度と高い相関性を有し、且つ医師間のばらつきが少ないことから、ベーチェット病ぶどう膜炎の評価法として優れている可能性が示唆された。また、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。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<sup>1)</sup>。2007年から認可された抗TNF- $\alpha$ 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<sup>2,3)</sup>、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<sup>2,4)</sup>や医師の主観的による3段階評価 (軽度、中等度、高度)<sup>3,5,6)</sup>などが用いられてきた。しかし、眼発作回数では、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段階評価は重症度の定義が曖昧であり、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。

今回、これらの問題点を改善する目的で、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<sup>7)</sup>。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の有用性を検討する目的で、BOS 24によるスコアの医師間での再現性について検討した。さらにインフリキシマブ (IFX) 治療前後のぶどう膜炎の活動性の変化をBOS 24で検討した。

## B. 研究方法

BOS 24のスコア法の基本概念は、次の通りである。①眼発作時に発作を起こした眼についてスコア化する。②1回の眼発作の期間

のうち、最も炎症所見の強かった日の所見をその眼発作のスコアとして採用する。③両眼性の眼発作ではそれぞれの目を別々にスコア化する。④視力など自覚的検査結果は含めず、他覚的診察所見のみを数値化する。⑤陳旧性変化ではなく、新しい炎症所見のみを数値化する。⑥後ろ向き研究も可能な様に、通常の眼科診察でカルテに記載される所見を用いた簡便なスコアとする。⑦眼底の炎症は不可逆的な視力障害につながりうるため、前眼部炎症よりも点数を高くする。⑧半年間の累計を6ヶ月間のBOS 24スコア (BOS 24-6M) として、その期間の活動性評価とする。

今回作成したBOS 24スコアを表1に示す。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点で評価することとした。このうち、前眼部炎症と硝子体混濁の評価については、International Uveitis Study Group (IUSG) のぶどう膜炎の用語の国際的標準化を目指す分科会 Standardization of uveitis nomenclature Working Group) の推奨する程度分類<sup>8)</sup>を、一部改定を加えて用いることとした (表2)。一方、網膜周辺部病変、後極部網膜病変については、眼底をアーケード血管の内側と外側で網膜後極部と網膜周辺部に分け、網膜周辺部については、さらに12時、3時、6時、9時方向で分割して4象限に分け、それぞれの象限での炎症所見の有無を評価することとした (図1)。後極部網膜については、新しい網膜出血や滲出病変の面積が後極部網膜の面積に対して占める割合で評価することとした。さらに、中心窩と視神経も炎症所見は視力低下に強く影響するため、それぞれ新しい炎症所見が生じた場合には各2点を与え

ることとした。

今回、BOS 24 スコアの有用性を検討する目的で、医師間でのスコアの再現性（ばらつき）について検討した。まず、50 回分の眼発作の診療録を用意し、ぶどう膜炎専門家 5 名が別々にその診療録の眼発作所見についてスコア化することにした。スコア化はまず医師による主観的重症度（カルテ所見から眼発作の重症度を 1 点～10 点で 10 段階評価するもの）を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた。次に今度は BOS 24 を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について評価を行った。評価中は医師間では相談せず、個別に評価を行った。5 名の医師による 2 種類の評価法によるスコアを集計し、それぞれの方法での医師間の再現性を統計学的に検討した。ばらつきの指標としては、変動係数（＝標準偏差÷平均値）、最大誤差率（＝最大誤差÷平均値）、5 名の医師のスコア値の完全一致率の 3 つの指標を用いた。

次に BOS 24 を用いて、IFX 導入前後のベージ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 施設でベージ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 ヶ月毎の期間で BOS 24 スコアを積算（BOS 24-6 M）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。

## C. 研究結果

### 1. BOS 24 の医師間での再現性の検討

5 名の医師による主観的重症度の平均値と BOS 24 スコアの平均値の関係を図 2 に示す。主観的重症度の平均値と BOS 24 スコアの平均値の間には、非常に高い相関性がみられた（図 2、 $\rho$  value=0.926,  $p<0.0001$ , Spearman's rank-correlation coefficient test）。このことから BOS 24 スコアによる眼発作の重症度評価は、医師の主観的な印象と非常に良く相関することが示された。

次に、5 名の医師による 2 種類の評価法によるスコアを集計し、それぞれの方法での医師間の再現性（ばらつき）を統計学的に検討した（表 3）。まず主観的重症度（1 点～10 点の 10 段階評価）を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた場合の変動係数と最大誤差率は、それぞれ 19.9±9.7%、48.3±24.9%であった。一方、BOS 24 を用いて 50 回分の眼発作のカルテ所見について点数をつけた場合の変動係数と最大誤差率は、それぞれ 11.1±10.1%、24.1±22.8%であった。BOS 24 では主観的重症度と比べて有意に変動係数と最大誤差率が低く（ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Student's paired t-test）、医師間でのばらつきが少ないことが示された。また、5 名の医師のスコア値が完全に一致した割合は、主観的重症度を用いた場合は 5 眼（10%）、BOS 24 を用いた場合は 16 眼（32%）であった。BOS 24 を用いた方が主観的重症度を用いた場合と比べて 5 名の医師のスコア値の完全一致率が有意に高かった（ $P=0.0128$ 、Fisher's exact probability test）。以上

の結果から、BOS 24 は医師による主観的重症度と高い相関性を有し、且つ医師間でのスコアのばらつきが少ないことから、ベーチェット病ぶどう膜炎の評価法として優れている可能性が示唆された。

## 2. IFX 導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の検討

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  $38.5 \pm 12.1$  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  $6.1 \pm 5.3$  年であった (表 4)。IFX 導入前 6 ヶ月間の眼発作回数は平均  $3.2 \pm 2.0$  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 3 に示す。IFX 治療前 6 ヶ月間の平均眼発作回数は  $3.2 \pm 2.0$  回であったのに対し、IFX 導入後 1-6 か月では  $0.5 \pm 1.1$  回、導入後 7-12 か月では  $0.7 \pm 1.1$  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 4 に示す。IFX 治療前 6 ヶ月間では平均  $19.7 \pm 17.4$  であったのに対し、IFX 導入後 1-6 か月には  $2.7 \pm 6.9$ 、7-12 か月には  $2.9 \pm 5.7$  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  $5.8 \pm 3.7$  であったが、IFX 導入後 1-6

か月には  $4.8 \pm 3.4$ 、7-12 か月には  $4.2 \pm 2.6$  に減少していた ( $p < 0.05$ , Wilcoxon's signed-ranks test、図 5)。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 6)。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最大の特徴は、急性再発性の虹彩毛様体炎あるいは網膜ぶどう膜炎を繰り返し起こすことである。眼内の炎症所見は急性期には強い場合が多いが、数日から 2 週間程度で自然消退することが多い。従って、ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を客観的に評価することは難しく、診察した日によって評価が異なることが起こりうる。このため、これまでベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を表す主な指標としては、眼発作の再発の頻度が最もよく用いられた。また、副次的な指標としては、医師の主観による 3 段階評価 (軽度、中等度、高度)<sup>3,5,6)</sup>、あるいは炎症所見の範囲が前房内のみならず眼底にまで及ぶ場合は重症と考えられることから、眼内炎症の病型 (前眼部型、後眼部または汎ぶどう膜炎型)<sup>3,9)</sup> もしばしば用いられてきた。

しかし、医師の主観による 3 段階評価はそれぞれの重症度の明確な定義が定められておらず、曖昧で医師間で評価がばらつく可能性

がある。また、眼内炎症の病型による評価のみでは、眼炎症発作時の眼底病変の広がりや炎症所見が中心窩や視神経乳頭に及んでいるかどうかなど、眼発作の大きさを評価できないという問題点がある。従って、これまでに用いられてきた様々なベーチェット病ぶどう膜炎の活動性指標は、いずれも眼発作の大きさを客観的に評価するには不十分な点があり、薬物用法の効果判定や発症後長期間に渡るぶどう膜炎の活動性の変化などの微妙な活動性の変化を評価する際には、不十分な点があったと考える。

今回、新たに作成した 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。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でその期間の活動性を表すことを想定している。1回の眼発作の期間中に2回以上来院された場合は、最も炎症所見の強かった日の所見をその眼発作のスコアとして採用する。陈旧性変化(黄斑変性や視神経萎縮など)はスコアに評価せず、新しい炎症所見(網膜滲出斑や眼底出血など)のみを評価して数値化することで、現在のぶどう膜炎の活動性を反映した指標となるようにしている。前房内 cell や硝子体混濁の程度の評価には、一般診療で広く用いられている Standardization of uveitis nomenclature (SUN) Working Group が推奨する程度分類<sup>8)</sup>を用いている。従って、通常の眼科診察のカルテ記載からでも後ろ向きにスコア化が可能である。また、ぶどう膜炎では眼底の炎症所見は網膜障害から不可逆的な視力障害につながりうるため、高い点数を配分した。つまり、前房内炎症が

最大4点、硝子体混濁が4点であるのに対して、眼底の炎症所見は合計最大16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))が配分されている。

今回、まずこの新しいスコア法の妥当性を検討する目的で、医師間の再現性を検討した。今回 BOS 24 と比較した評価法である主観的重症度は、リウマチ患者が自分の関節痛や体調不良の程度を10点満点で評価する Visual Analogue Scale(VAS)<sup>10)</sup>を模したもので、眼発作の大きさを10点満点で医師が評価するものである。判定する医師の主観を重視したスケールであり、1回1回の眼発作の大きさを数値化したものであると言える。しかし、眼内の様々な炎症所見(前房内炎症、硝子体混濁、網膜病変、視神経病変など)についてどの様な重み付けで採点するかもそれぞれの医師の「主観」に任されており、そのため同じカルテ所見でも医師間でかなりのばらつきが認められた(表3)。一方、BOS 24でも5名の医師間のばらつきがみられたが、主観的重症度よりも有意にばらつきは小さかった。5名の医師のスコアが完全に一致した症例もBOS 24では16%にみられ、主観的重症度(5%)よりも有意に多かった。これらの結果は、BOS 24では眼内の様々な炎症所見(前房内炎症、硝子体混濁、網膜病変、視神経病変など)についてどの様な重み付けを行うかを明らかに定めているため、医師間の評価のばらつきが生じにくいためと推測する。さらにBOS 24スコアによる5名の医師の平均点と主観的重要度の平均点とは非常に高い直線的な相関性がみられた(図2)。このことはBOS 24スコアによる眼発作の重症度評価は、医師の主観的な印象と非常に良く相関することを示しており、BOS 24スコアの妥当性を示唆するものであると考える。