

次に、この BOS 24 を用いて IFX 導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の変化を検討した。対象は国内 10 施設において従来の治療で眼発作が抑制できず IFX 導入となった難治性ベーチェット病ぶどう膜炎症例 150 例で、IFX 導入前 6 ヶ月間に眼発作が 1 度もない症例は今回の検討から除外した。まず眼発作頻度については、既報^{2,3)}と同様に IFX 導入後に著明な眼発作頻度の減少がみられた(図 3)。一方、BOS 24 の 6 ヶ月毎の積算値(BOS 24-6 M)についても、IFX 導入後には導入前に比べて著明なスコアの低下がみられた(図 4)。また、眼発作 1 回あたりの BOS 24 スコアを計算すると、IFX 導入後には有意なスコアの低下がみられた(図 5)。このことは、IFX が眼発作頻度だけでなく、眼発作の程度も軽症化させることを示唆するものと考えられた。さらに眼発作 1 回あたりの各 BOS 24 パラメータの IFX 導入前後の変化を検討したところ、前房内の炎症細胞数については IFX 導入前後で差はみられなかった(図 6)。それに対し、硝子体混濁、周辺部網膜、後極部網膜ではレミケード導入後に有意なスコアの低下がみられた。特に後極部網膜と中心窩では IFX 導入後の眼発作 1 回あたりのスコアの低下は顕著であった。この結果は、IFX 治療が眼発作時に視力障害に直接影響する後極部網膜や中心窩への炎症を起りにくくする効果があることを示唆している。このことは、IFX がベーチェット病ぶどう膜炎の視力予後を改善する可能性を示唆するものであり、重要な結果であると考えられる。今後、BOS 24 と視力予後との関連性やぶどう膜炎の重症度分類への応用を検討していきたいと考えている。

E. 結論

今回、新しいベーチェット病ぶどう膜炎の

活動性を定量化する指標として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)を作成し、その医師間での再現性を検討した。BOS 24 は医師の主観的な重症度評価と非常に良く相関し、且つ医師間でのスコアのばらつきが少ないことから、BOS 24 は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。さらに BOS 24 を用いて IFX 導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の変化を検討することで、IFX 治療が眼発作頻度を減少させるだけでなく、眼発作 1 回あたりの炎症の強さや後極部網膜・中心窩の炎症所見を抑制することが示唆された。BOS 24 スコアはベーチェット病ぶどう膜炎の活動性や眼炎症の質の変化を評価する指標として有用であると考えられる。

参考文献

- 1) 藤野雄次郎. 内科領域と視覚障害 ベーチェット病. カレントセラピー 19:43-46; 2001.
- 2) Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. J Rheumatol. 31(7):1362-8, 2004.
- 3) Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 130(5):592-8, 2012.
- 4) Yoshida A, Kawashima H, Motoyama

- Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, Ando K, Hijikata K, Izawa Y, Hayashi K, Numaga J, Fujino Y, Masuda K, Araie M. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology*. 111(4):810-5, 2004.
- 5) Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(8):728-33.
- 6) Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):73-8.
- 7) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 in press.
- 8) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
- 9) Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H. Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks during the initial 10 years in patients with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(5):709-14
- 10) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31.
- F. 健康危険情報
特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
1) Iwao K, Inatani M, Tanihara H; Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group. Success rates of trabeculotomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(6):1047-1056.
- 2) 蕪城俊克、田邊樹郎: 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. *日本医師会雑誌* 140(9): 1908-1909, 2011.
- 3) 蕪城俊克: ぶどう膜炎診療の新たな動向画像検査. *あたらしい眼科* 28(4):477-482, 2011.
- 4) Yoshida A, Kaburaki T, Okinaga K, Takamoto M, Kawashima H, Fujino Y. Clinical background comparison of patients with and without ocular inflammatory attacks after initiation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 56(6):536-43, 2012.
- 5) 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's disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:592-8
- 6) 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、飛鳥田 有里、坂本 俊哉、渋谷 悦子、藤野 雄次郎、目黒 明、横井 克俊、ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会、ベーチェット病)眼病変診療ガイドライン、日本眼科学会雑誌 116(4):394-426, 2012.
 - 7) 蕪城 俊克、相原 一、ぶどう膜炎による続発緑内障に対する外科療法、眼科手術 25(2):211-216, 2012.
 - 8) 蕪城 俊克、海外医学情報 ゲノムワイド関連解析によるベーチェット病の疾患感受性遺伝子の同定、日本の眼科 53(8):603-604, 2012.
 - 9) Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Fujino Y, Nakahara H, Takamoto M, Otomo K, Niimi M. Effects of Japanese herbal medicine Sairei-to on murine experimental autoimmune uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(12):2733-9, 2013.
 - 10) Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, Numaga J. Treatment of recurrent anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol*. 57(1):104-7, 2013.
 - 11) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 in press
 - 12) 蕪城 俊克、川島 秀俊、ぶどう膜炎の研究最前線 2013 Behçet 病、あたらしい眼科 30(3):329-335, 2013.
 - 13) 蕪城 俊克. 他分野の最新情報. ぶどう膜炎. *IOL & RS* 27(3):380-384, 2013
 - 14) 高本光子、蕪城俊克、ベーチェット病のインフリキシマブ反応不良例、P 103-106 in「Q&A 眼科診療のピットフォール」、下村嘉一、松本長太 編集、金芳堂、東京、2013
- ## 2. 学会発表
1. Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Okinaga K, Amano S, Niimi M: Effects of a Japanese herbal medicine saireito on murine experimental autoimmune uveitis. 2011 Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO), 2011.5. Fort Lauderdale, Florida, USA
 2. Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, Tanabe T, Yoshida A, Okinaga K, Ando K, Numaga J, Fujino Y: Changing frequency of uveitis in Tokyo area. 2011 Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO), 2011.5. Fort Lauderdale, Florida, USA
 3. 蕪城 俊克、張 奇、高本 光子、譚 佳梁、天野 史郎、内山 雅照、金 相元、新見 正則：マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎における柴苓湯の効果、第 115 回日本眼科学会総会 2011.5. 東京
 4. 松田 順子、蕪城 俊克、沼賀 二郎：

- インフリキシマブ投薬が有効であった強直性脊椎炎に伴うぶどう膜炎の1例.
第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
5. 河田美貴子、蕪城 俊克、高本 光子、吉田 淳、沖永 貴美子、田邊 樹郎、藤野 雄次郎、川島 秀俊:2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像、第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
 6. 蕪城 俊克：ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性評価と治療目標、第65回日本臨床眼科学会、2010.10. 東京
 7. Kaburaki T, Takamoto M, Yoshida A, Nakahara H, Okinaga K, Tan J, Fujino Y, Numaga J, Kawashima H: Recent Behcet's Disease in Japan. International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2011.11. Goa, India
 8. 蕪城 俊克：眼炎症性疾患は硝子体手術で治るか？「非感染性ぶどう膜炎は薬剤療法で治療する！」、第46回日本眼炎症学会 2012.7. 横浜
 9. Kaburaki T, Matsuda J, Takamoto M, Nakahara H, Okinaga K, Komae K, Numaga J, Fujino Y: Changes of fluorescein angiography findings after infliximab therapy in Behcet's uveoretinitis. The 15th International Conference on Behcet's disease. 2012.7. Yokohama, Japan
 10. 蕪城俊克、高本光子、中原久恵、松田順子、譚 佳梁、金 相元、内山雅照、新見正則：網膜抗原気管内投与による実験的ぶどう膜炎の抑制。第46回日本眼炎症学会 2012.7. 横浜
 11. 蕪城 俊克：脊椎関節炎関連疾患の基礎から臨床まで 炎症性眼疾患治療における分子標的治療。第22回日本脊椎関節炎学会 2012.9. 大阪
 12. 小前恵子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、相原 一、新家 眞、藤野雄次郎、沼賀二郎、天野史郎：ベーチェット病ぶどう膜炎の続発緑内障に対する初回MMC併用線維柱帯切除術の成績、第66回日本臨床眼科学会 2012.10. 京都
 13. 蕪城俊克、サブスペシャリティーサウンダー ぶどう膜炎の診断の進歩、第117回日本眼科学会総会、2013.4、東京
 14. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Ito T and ocular Beh?et disease research group of Japan. Novel Scoring System of Ocular Disease Activity in Behcet's Disease. 3rd International ocular Behcet's Disease Study Group, 2013. 4, Kaohsiung, Taiwan
 15. Kaburaki T, Jing XY, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Kawashima H, Amano S, a Niimi M. Intratracheal Administration of Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein Peptide Suppress Murine Experimental Autoimmune Uveitis. 2013 meeting of Association of research in Vision and Ophthalmology、2013.5、Seattle, USA
 16. 蕪城 俊克、「炎症性眼疾患における免疫抑制療法」非感染性ぶどう膜炎における治療戦略、第47回日本眼炎症学会、2013. 7、大阪
 17. 小野久子、蕪城俊克、高本光子、大友一義、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎、感染性内眼炎における網膜血管炎の頻度、第47回日本眼

- 炎症学会、2013.7、大阪
18. 蕪城 俊克、ランチョンセミナー「ぶどう膜炎の活動性定量化に向けた新たな指標」BOS 24 を用いたインフリキシマブ前後のベーチェット病ぶどう膜炎の評価、第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
19. 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、新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの評価の再現性の検討、第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
20. 蕪城 俊克、ぶどう膜炎の画像診断、瀬戸内眼科コロシウム、2013.10、広島
21. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶、水木信久、大黒伸行、ベーチェット眼症研究グループ. ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜
22. 松田 彩、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療における抗インフリキシマブ抗体の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜
- 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

表1 ベーチェット病眼発作スコア (Behçet's Disease Ocular Attack Score 24: BOS 24)⁷⁾

- ①前房内の炎症（前房内 cell）（最大 4 点）
0 点、1 点、2 点、3 点、4 点
- ②硝子体混濁（非発作時と比較して）（最大 4 点）
0 点、1 点、2 点、3 点、4 点
- ③周辺部網膜の炎症所見（出血・滲出斑）（最大 8 点）
0 点、2 点、4 点、6 点、8 点
（アーケード血管の外側の網膜領域を耳上側、耳下側、耳上側、耳下側の 4 象限に分け、各領域に新鮮な出血または滲出斑が 1 つでも見られれば 2 点を与える。）
- ④後極部網膜の炎症所見（出血・滲出斑）（最大 4 点）
0 点、2 点、3 点、4 点
（新鮮な出血または滲出斑（浮腫を含まない）の面積が後極部面積（黄斑部を中心に視神経乳頭と上下のアーケード血管で囲まれた範囲）に占める割合について、0%：0 点、10%未満：2 点、10%以上 25%未満：3 点、25%以上：4 点を与える。）
- ⑤中心窩の病変（2 点）
（新しい中心窩の出血、白斑所見の発見時にのみ算定する。）
- ⑥視神経乳頭の発作性炎症所見（発赤・腫脹、時に乳頭周囲網膜に出血、白斑、浮腫を伴う）（2 点）
（新しい視神経乳頭所見の発見時にのみ算定する。）

表2 SUNによる前房内炎症、硝子体混濁のスコアとBOS 24におけるスコアの対応表

①前房内炎症*	②硝子体混濁	SUNによる分類**	BOS 24のスコア
<1	なし	0	0
1-5	わずかな混濁。視神経乳頭辺縁がわずかに不明瞭、網膜神経線維層の線条が観察できない	0.5+	1+
6-15	混濁はあるが、視神経乳頭、網膜血管はよく観察できる	1+	1+
16-25	網膜血管がある程度観察できる	2+	2+
26-50	視神経乳頭は観察できるが、その境界が不明瞭	3+	3+
>50	視神経乳頭が不明瞭	4+	4+

* 細隙顕微鏡を用いて前房内の1 x 1 mmの光束中の炎症細胞数を算定する。 ** 文献8より引用。

表3 5名の医師による主観的重症度(10段階評価)とBOS 24による医師間の評価のばらつき

	主観的重症度	BOS 24	p値
眼発作50回の評価点の平均値(点)	4.17±1.63	6.18±3.31	
眼発作50回の評価点の標準偏差(点)	0.85±0.42	0.65±0.56	
5名の医師間の変動係数(%)	19.9±9.7	11.1±10.1	<0.0001
5名の医師間の最大誤差(点)	2.06±1.08	1.38±1.21	□
5名の医師間の最大誤差率(%)	48.3±24.9	24.1±22.8	□
5名の医師の評価点が完全に一致した割合(%)	10/50	32/50	0.0128 [†]

□ Student's paired t-test [†]Fisher's exact probability test

表4 患者背景

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

図1 BOS 24の眼底病変の評価の模式図

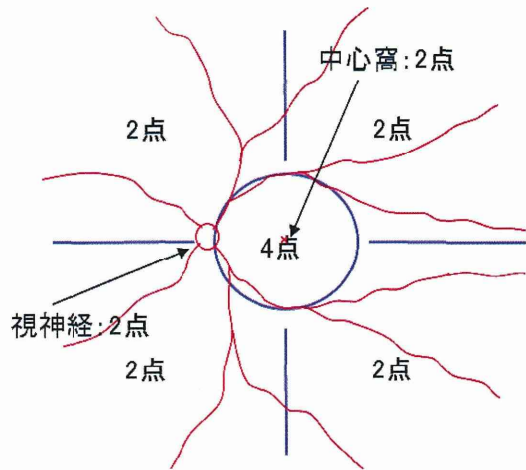


図2 5名の医師による主観的重症度と眼発作スコアの評価の相関性

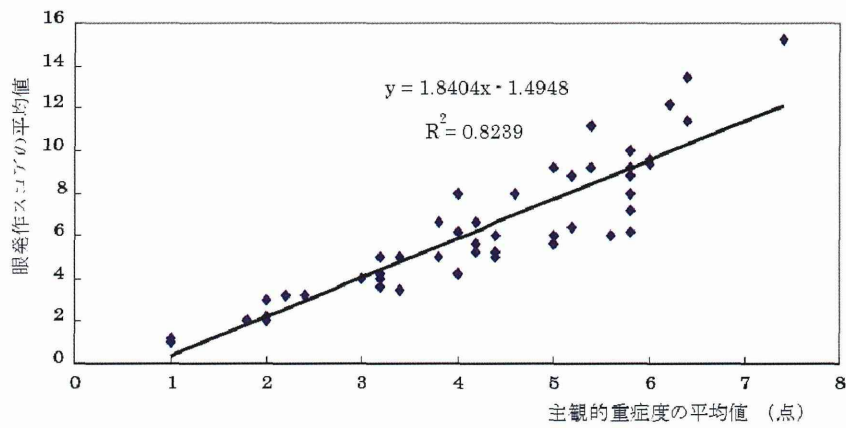
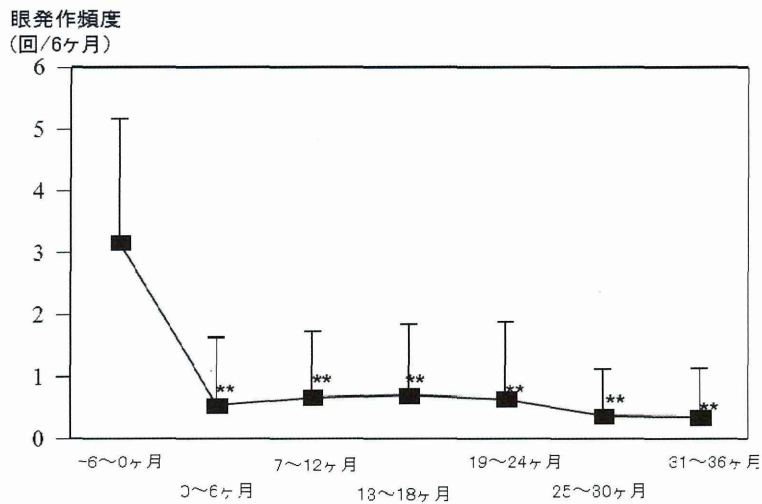
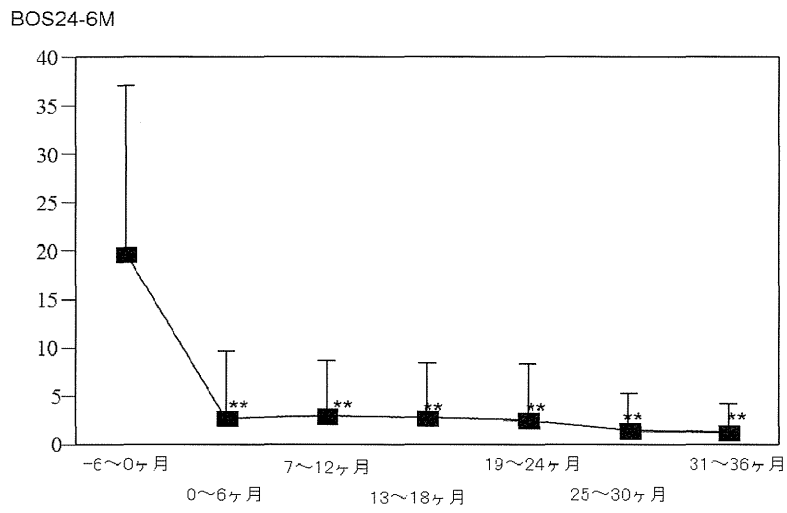


図3 インフリキシマブ治療前後の眼発作回数の変化



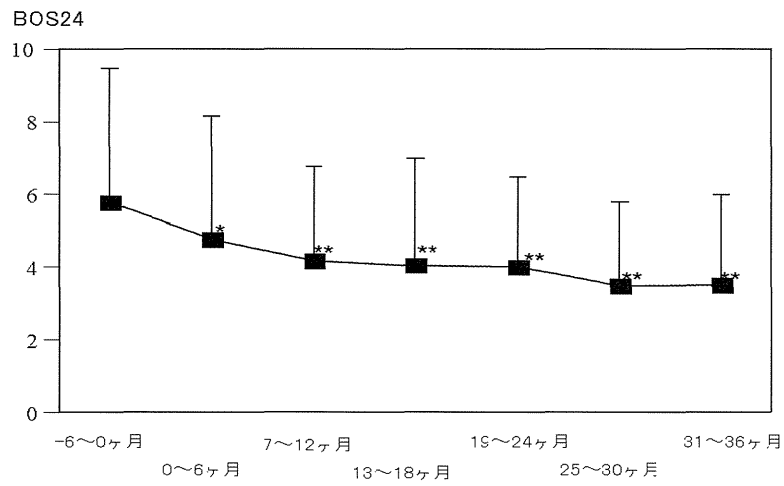
**p<0.0001, Wilcoxon signed-ranks test

図4 インフリキシマブ治療前後の6ヶ月間のBOS 24の積算値(BOS 24-6M)の変化



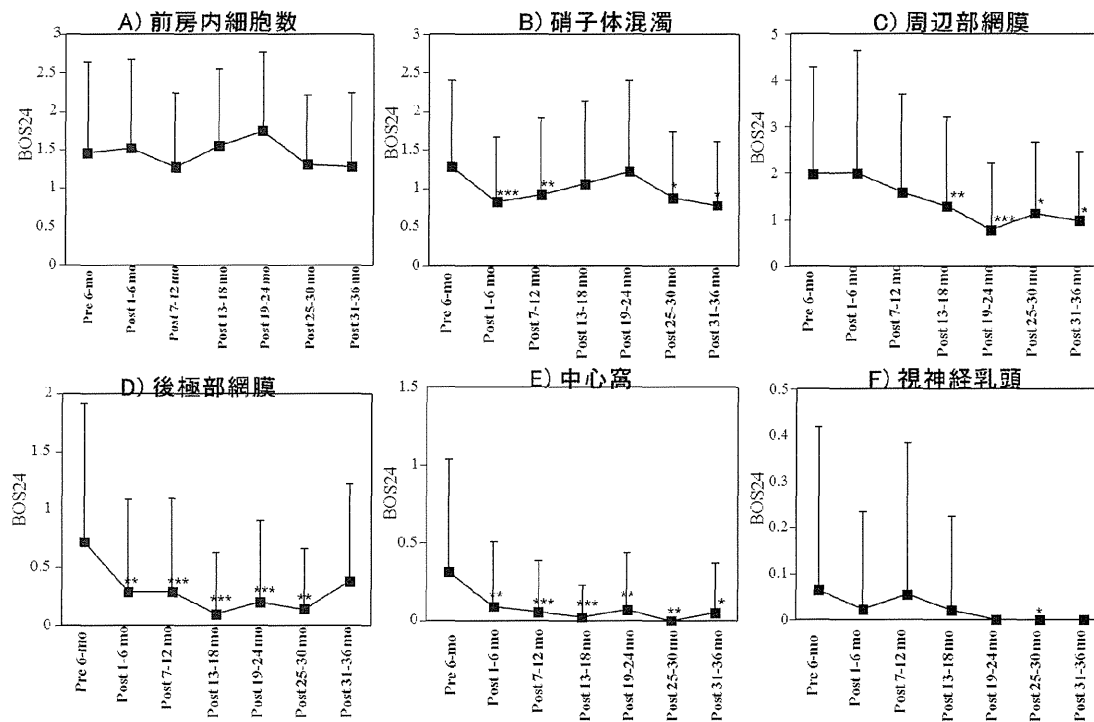
**p<0.0001, Wilcoxon signed-ranks test

図5 レミケード前後の眼発作1回あたりのBOS 24



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

図6 眼発作1回あたりの各BOS 24パラメータの変化



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

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

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学 医学部 眼科学教室

研究要旨

A. ベーチェット病の病態生理に関わる研究

(1) 免疫反応に重要な役割を果たす補助シグナル分子のなかでも ICOS はベーチェット病網膜ぶどう膜炎の活動期に著しく発現していることを明らかにした。また、この ICOS を抑制することによって眼炎症に関わる代表的なサイトカインである IFN- γ や Th 17 サイトカインの産生が抑制されることが証明された。ICOS はベーチェット病眼病変の活動性の指標になり得るとともに、ICOS/B7 RP-1 経路の抑制は新規治療法につながる可能性がある。

(2) ベーチェット病網膜ぶどう膜炎症例のインフリキシマブ投与前後に末梢血から単核球を分離して、細胞表面マーカーである CD 14+ 細胞中の toll like receptor (TLR) 2 および 4 の発現をフローサイトメトリーで解析したところ、治療前と比較して治療後では TLR の発現が低下していることが明らかとなった。末梢血単核球の TLR の発現を測定することは、本治療による効果を評価する上の指標となる可能性がある。

B. インフリキシマブに関する臨床的研究

(3) ベーチェット病では何らかの内眼手術を契機に激しい眼炎症発作を誘発することが知られているが、自験例による検討の結果、インフリキシマブ療法が導入された後では外科的介入による眼炎症発作の誘発はみられず、特に併発白内障手術については安全、確実に施行することが出来ることが明らかとなった。

(4) インフリキシマブ療法を導入した自験例 39 例のうち、効果減弱例および何らかの副作用を生じた症例を対象に、血中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測定を行ったところ、重篤なアナフィラキシーショック 2 例を含む投与時反応発現例 3 例では、いずれも抗インフリキシマブ抗体が陽性であることが判明した。

(5) 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、インフリキシマブ以外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併用の有無が及ぼす影響について後ろ向きに調査した。その結果、インフリキシマブ単独で治療した場合とシクロスポリンを併用した場合はいずれも有用であり、両群間に有意差を認めなかった。一方、投与時反応については発現率こそ両群間に有意差はなかったものの、単独投与群では同一症例が繰り返し投与時反応を生じる可能性が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

(1) ベーチェット病の病態の評価や治療効果判定に有用なバイオマーカーを、補助シ

グナル分子ならびにサイトカイン産生(Th 1 サイトカインや Th 17 サイトカイン)を中心に探索すること。

- (2) ベーチェット病網膜ぶどう膜炎症例のインフリキシマブ投与前後に、末梢血から単核球における細胞表面マーカーである toll like receptor (TLR)の発現、および CD 4+細胞由来のサイトカインを測定し、治療前後の病態への影響を明らかにする。
- (3) ベーチェット病ぶどう膜炎の眼合併症に対する視機能の改善、維持を目的として、インフリキシマブ導入後に手術療法を行った症例の眼炎症発作への影響と治療成績について検討する。
- (4) ベーチェット病に伴う網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法の効果不十分な症例、ならびに副作用発現例を対象に、血中インフリキシマブ濃度と抗インフリキシマブ抗体の有無について検討し、臨床像との関係について明らかにする。
- (5) ベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法導入後の併用薬の使用状況について、多施設を対象に実態を明らかにするとともに、インフリキシマブを単独で用いて治療を行っている場合と、インフリキシマブに加え免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用している場合の有用性および安全性について検証する。

B. 研究方法

- (1) 東京医科大学病院眼科(以下、当科)に通院中のベーチェット病網膜ぶどう膜炎患者および健常人を対象に、末梢血を採取し、発症期、活動期、寛解期における CD 4 T細胞における補助シグナル分子の発現を比較検討した。
- (2) 当科でインフリキシマブによる治療を受けている症例のうち、投与から1年以上経過している23例(男性20例、女性3例、平均年齢42.0 ± 12.1歳)を対象に、インフリキシマブ5 mg/kgの投与前と投与2週間後に採血を行い、単核球を分離し、CD 14+細胞における toll like receptor (TLR) 2および4の発現をフローサイトメトリーで解析した。分離した単核球の一部は auto MACS を用いて CD 4+細胞に純化し、細胞内サイトカイン(IFN- γ 、IL-10、IL-17)を同様に測定した。
- (3) インフリキシマブ治療施行中のベーチェット網膜ぶどう膜炎のうち、治療経過中に眼合併症に対して内眼手術が施行された13例15眼を対象に、眼炎症発作の頻度と術前後の視力の変化を検討した。平均年齢は46.8歳、男性10例、女性3例、内眼手術の内訳は併発白内障手術11例13眼、併発白内障と続発緑内障の同時手術1例1眼、併発白内障と増殖硝子体網膜症の同時手術1例1眼であった。
- (4) 当科でインフリキシマブ療法を導入したベーチェット病網膜ぶどう膜炎39例のうち、1年以上の経過観察期間中に効果が不十分となっていた症例および何らかの副作用がみられた11例を対象に、インフリキシマブ投与直前の血中インフリキシマブ濃度および抗インフリキシマブ抗体を測定し、臨床像との比較検討を行った。
- (5) ベーチェット病に伴う網膜ぶどう膜炎症例にインフリキシマブ療法が導入された症例の市販後全例調査票をもとに、本治療法導入後の併用薬(コルヒチン、副腎皮質ステロイド薬、シクロスポリン)の投与状況を明らかにした。調査に参加した施設は北海道大学、東京大学、東京医科大学、東京医科歯科大学、杏林大学、横浜市立大学、大阪大学、九州大学の8施設で、調査期間はインフリキシマブ療法導

入後2年間である。また、併用薬のなかでもシクロスポリンの影響を明らかにするために、インフリキシマブ療法導入後にインフリキシマブ単独で治療が行われた患者群(単独群)と、シクロスポリンが併用された群(併用群)の2群における患者背景、有用性、安全性について後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、当科で行われた臨床研究については東京医科大学倫理委員会の承認のもと、患者のインフォームド・コンセントを得た上で施行した。

C. 研究結果

- (1) 網膜ぶどう膜炎症状を有するベーチェット病症例の末梢血単核球における補助シグナル分子の mRNA の発現をマイクロアレイにより網羅的に解析した結果、補助シグナル分子の中では ICOS の発現が最も高い結果を示した。活動期眼ベーチェット病患者末梢血 CD4⁺T 細胞上では、非活動期眼ベーチェット病患者や健康人と比較して ICOS が高発現していた。一方、ベーチェット病の寛解期では CD4⁺T 細胞上の抑制性補助シグナル分子が活性化補助シグナル分子よりも発現しており、抑制性サイトカインを産生していることが明らかとなった。眼ベーチェット病患者末梢血単核球を Con A あるいはぶどう膜抗原である Interphotoreceptor binding protein (IRBP) を用いて *in vitro* で刺激し、さらに培養液中に anti ICOS mAb (10 μ g/ml) 添加したところ、Th1 サイトカインである IFN- γ や Th17 サイトカインである IL-17 産生の低下がみられた。
- (2) ベーチェット病 24 例を検討したところ、

インフリキシマブ投与により眼炎症発作頻度は治療前の 4.1 ± 2.5 回/年から 0.7 ± 1.0 回/年と有意に減少した。これらの症例の単核球表面上 TLR2 の発現は、23 例中 18 例で(78.3%)でインフリキシマブ投与後に低下していた。TLR2 の平均蛍光輝度は、治療前の平均 483.8 ± 292.0 から治療後は 337.4 ± 107.0 へ有意に低下した($p = 0.0257$)。同様に TLR4 の発現は 23 例中 20 例(87.0%)でインフリキシマブ投与後に低下した。TLR4 の平均蛍光輝度は、治療前の平均 230.0 ± 93.7 から治療後は 177.3 ± 64.0 へ有意に低下した。細胞内サイトカインについては個々の症例でインフリキシマブ投与前後のばらつきが大きく、一定の結果を得ることはできなかった。

- (3) インフリキシマブ投与開始から手術施行までの期間は平均 10.4 か月、インフリキシマブ最終投与から手術実施までの期間は平均 15.4 日で、経過観察期間は 8~42 か月であった。内眼手術施行眼におけるインフリキシマブ導入前の眼炎症発作回数は 2.8 回/6 か月、導入後は 0.80 回/6 か月と有意に減少した。眼合併症に対する内眼手術後の発作も 0.53 回/6 か月に留まった。術前後で視力は有意に改善した。とくに白内障手術を行った 11 例 13 眼のうち、12 眼で有意な視力の改善が得られた。
- (4) 当科におけるインフリキシマブによる治療効果が不十分な症例は、全 39 例中 4 例(10.3%)にみられ、副作用出現例は 39 例中 7 例(17.9%)であった。副作用発現例 7 例のうち、5 例は投与時反応であり、うち 2 例はアナフィラキシーショックを呈したためにインフリキシマブ治療を中止せざるを得なかった。効果不十分であっ

た4例のうち、血中インフリキシマブ濃度が1 μ g/ml以下であったのは1例のみで、残りの3例は十分な血中濃度を維持していた。抗インフリキシマブ抗体陽性であったのは3例で、いずれも投与時反応を呈した症例であった。

- (5) インフリキシマブ療法導入前および導入後6か月および2年後における併用薬の使用頻度(および1日あたりの平均投与量)は、コルヒチン：40.6%(1.1 mg)、23.2%(1.1 mg)、ステロイド(プレドニゾン)：37.6%(12.6 mg)、25.9%(6.2 mg)、シクロスポリン 42.9%(166.6 mg)、27.0%(105.4 mg)であった。全体にインフリキシマブ導入後、他剤の使用は徐々に減少しているが、2年経過した後でも一定の割合で何らかの薬剤が併用されている実態が明らかとなった。また、2年以上、経過観察が可能であった131症例のうち、インフリキシマブ単独投与群(単独群)は72例、インフリキシマブとシクロスポリンの併用投与群(併用群)は59症例について比較検討したところ、両群間には性差、年齢差、罹病期間のいずれも有意差はなかった。この単独群および併用群における治療の有用性を比較した結果、6か月あたりの眼炎症発作回数、寛解期における視力、さらに全般改善度のいずれにおいても有意差は認められなかった。単独群および併用群における治療の安全性の比較では、投与時反応出現例が単独群では10例(13.9%)、併用群では7例(11.9%)と、発現率に有意差はみられなかったが、発現件数で比較した場合、単独群では10件、併用群が7件と明らかに単独群で件数が多い結果となった。これは、単独群では同一症例が複数回にわたって投与時反応を繰り返したのに対し、併用

群ではいずれの症例も1回のみ発現にとどまったことによる。

D. 考察

- (1) 今回の研究により、CD4 T細胞における補助シグナル分子であるICOSを阻害することによってTh1およびTh17サイトカインの産生が抑制されることが明らかとなった。ICOSを標的とした眼ベッチェット病の治療の可能性について更に検討の価値があるものと考えられた。
- (2) 単核球由来のTRL2および4はいずれもインフリキシマブ治療前後で発現が低下したことから、これらは治療効果評価におけるバイオマーカーと成り得る可能性が示された。一方、細胞内サイトカインはアッセイ自体に問題があったためか、症例によるばらつきが大きく、現状では評価を行うことは困難であった。
- (3) 今回の手術施行例では、可能な限りインフリキシマブ静注後2週間以内に手術の予定が組まれ、実施されていた。すなわち、血中のインフリキシマブ濃度が一定以上存在している状態で手術が計画された。現実にはすべての手術を投薬スケジュールに合わせて計画、実施することは困難であるが、可能な限りこのような血中濃度を意識して手術を行うことが重要と考えられる。今回は主に白内障手術を対象とした調査であったが、今後はより侵襲の強い緑内障手術や網膜硝子体手術についても症例を重ねた検討が必要である。
- (4) 自験例39例ではインフリキシマブ療法導入後はほとんどの症例で眼炎症発作が抑制され、概ね良好な経過を示していたが、治療期間が長くなるにつれて効果減弱例もみられた。効果減弱例に対しては投与間隔を短縮するなどの工夫によって

対応しているが、投与時反応、とくにアナフィラキシーショックを呈するような症例では継続投与を断念せざるを得ないこともある。インフリキシマブ療法を行っている関節リウマチでは、血中インフリキシマブ濃度の低い状態が続くと抗インフリキシマブ抗体が発現する可能性が指摘されている。関節リウマチではメソトレキセートとの併用が抗インフリキシマブ抗体の出現を抑制している可能性も考えられる。いずれにしても現状では限られた施設で限られた症例のみに血中インフリキシマブ濃度と抗インフリキシマブ抗体の測定が実施されているが、可能であればアナフィラキシー反応などの重篤な副作用を予測、予防するためにも全症例でこれらの測定を行うことが望ましいと考えられる。

- (5) 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療法が導入されて以来、多くの症例で安定した視機能の維持が期待できるようになったことは事実であるが、長期投与に伴い本治療法を行っても十分な効果が得られない症例や、キメラ型抗体である本剤の特性上、投与時反応などの副作用に悩まされる症例も一定の割合で存在することも明らかになりつつある。ベーチェット病にみられる網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法においては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が、その選択については個々の症例に応じて、また各施設に委ねられているのが現状である。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。今回の調査結果から、ベーチェット病の網膜ぶど

う膜炎に対してはインフリキシマブ単独による治療でも十分に奏功している可能性が明らかとなり、治療効果という観点からは敢えて免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用する必要性はないことが示唆された。一方、安全性の面からは単独群と併用群の間に有意差はないものの、インフリキシマブにシクロスポリンを併用することで投与時反応が抑制されている可能性も示唆された。今後は単独群、併用群を対象に投与時反応出現例と非出現例における血清中抗インフリキシマブ抗体のデータも踏まえた解析が必要と考えられる。

E. 結論

免疫反応の中心的役割を果たしている CD4 T 細胞に発現する補助シグナル分子、なかでも ICOS および ICOS に関わるサイトカイン産生が、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎の発症に関与することが示唆された。ICOS は眼ベーチェット病の活動性の指標となるとともに、ICOS/B7RP-1 経路を標的とした新規治療法の可能性が示された。

単核球由来の TLR2 および TLR4 はいずれもインフリキシマブ治療前後で発現が低下したことから、これらは治療効果評価におけるバイオマーカーに成り得る可能性が示された。

眼科的合併症である併発白内障などに対する外科的治療は、インフリキシマブ療法導入後であれば比較的安全に行うことができることが明らかとなった。

インフリキシマブ療法では、頻度は低いものの一定の割合で臨床的効果が不十分な症例、経過中の効果減弱例、および重篤なアナフィラキシーショックを含む投与時反応などの副作用がみられることがある。これらの背景に

は血中インフリキシマブ濃度や抗インフリキシマブ抗体が関与している可能性があることから、将来的にはインフリキシマブ療法施行例については全例で血中インフリキシマブ濃度および抗インフリキシマブ抗体測定によるモニタリングの実施が望ましいと考えられた。

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	1件
それ以外（レビュー等）の発表	6件

論文発表

著書

- 後藤 浩：日本におけるぶどう膜炎(内眼炎)の現状. 日本の眼科 11:1494-1503, 2012.
- 後藤 浩：第7章 ぶどう膜疾患、現代の眼科学 改訂第11版:120-149, 2012.
- 後藤 浩：3.検査 病理検査、専門医のための眼科診療クオリファイ 13.ぶどう膜炎を斬る！90-93, 2012.
- 後藤 浩：10、全身症状を伴うぶどう膜炎 Behçet's 病、専門医のための眼科診療クオリファイ 5、全身疾患と眼:159-163, 2011.

学術論文

5. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会（飛鳥田有里、大野重昭、蕪城俊克、北市伸義、後藤 浩、坂本俊哉、渋谷悦子、南場研一、藤野雄次郎、水木信久、目黒 明、横井克俊（50音順））：Behçet 病(ベーチェット病) 眼病変診療ガイドライン、日眼会誌 116:394-426,

2012.

6. 奥貫陽子、後藤 浩：ぶどう膜炎の研究最前線 2013 急性網膜壊死.あたらしい眼科 30:307-312, 2013.
7. Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, et al. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. Jpn JOphthalmol 57:98-103, 2013.

学会発表

1. 坂本俊哉、臼井嘉彦、横井克俊、杉田直、坂井潤一、後藤 浩. 持続的な前房蓄膿を伴った原因不明ぶどう膜炎の1例. 第45回日本眼炎症学会 2011.7.8-10 京都.
2. 松田隆作、毛塚剛司、臼井嘉彦、山本達郎、松永芳径、後藤 浩. インフリキシマブ治療中のベーチェット病ぶどう膜炎に対する内眼手術、第65回日本臨床眼科学会 2011.10.7-10 東京.
3. 松永芳径、毛塚剛司、沼田沙織、田澤聖子、菅野敦子、小林昭子、後藤 浩. ベーチェット病ぶどう膜炎における黄斑部機能と形態の解析、第46回日本眼炎症学会 2012.7.14-15. 横浜.
4. 馬詰朗比古、毛塚剛司、臼井嘉彦、松永芳径、三橋良輔、後藤 浩. ベーチェット病ぶどう膜網膜炎に対するインフリキシマブ治療の現状、第117回日本眼科学会総 2013.4.4-7 東京.
5. 三橋良輔、毛塚剛司、鈴木 潤、臼井嘉彦、秋元治朗、後藤 浩. インフリキシマブ治療中断後、神経症状が顕性化したベーチェット病の1例. 第47回日本眼炎症学会 2013.7.12-13. 大阪
6. 馬詰朗比古、毛塚剛司、鈴木 潤、松永芳径、臼井嘉彦、後藤 浩. ベーチェット

病に対するインフリキシマブ治療不応例と副反応の検討. 第67回日本臨床眼科学会 2013.10.31 -11.3 横浜.

2) 海外

口頭発表 5件
原著論文による発表 5件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

論文発表

1. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of delayed onset bilateral acute retinal necrosis (ARN) in which causative virus in both eyes were identified: an analysis of 108 cases of ARN. *Br J Ophthalmol* 95: 1251-4, 2011.
2. Okunuki Y, Usui Y, Katai N, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, Wakabayashi Y. Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 151: 610-616, 2011.
3. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet Disease. *Arch Ophthalmol* 130:592-598, 2012.
4. Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, et al. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol* 57:98-103, 2013.

5. Okunuki Y, Usui Y, Nakagawa H, Tajima K, Matsuda R, Ueda S, Hattori T, Kezuka T, Goto H. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone suppresses experimental autoimmune uveitis. *Exp Eye Res* 116:291-297, 2013.

学会発表

1. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Nakagawa H, Ma J, Goto H. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by agonist of peroxisome proliferator activated receptor-gamma. ARVO Fort Lauderdale, Florida, May 1-5, 2011.
2. Kezuka T, Takeuchi M, Ma J, Yamakawa N, Okunuki Y, Usui Y, Sakai J, Goto H. Expression of toll-like receptors in Behçet's disease with refractory uveoretinitis following infliximab treatment. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress 2011.11.13-16, Goa, India.
3. Usui Y, Takeuchi M, Kezuka T, Okunuki Y, Akiba H, Goto H. Expression and function of inducible costimulator on peripheral blood CD4 T cells in patients with Ocular Behçet's disease: a new activity marker? 151th International Conference on Behçet's disease. 2012.7.13-15. Yokohama.
4. Kezuka T, Usui Y, Okunuki Y, Yamakawa N, Goto H. Detection of toll like receptors in Behçet's disease

- with uveitis following infliximab treatment. 151th International Conference on Behçet's disease. 2012. 7.13-15. Yokohama.
5. Kezuka T, Okunuki Y, Suzuki J, Matsunaga Y, Usui Y, Goto H. Efficacy and safety of infliximab treatment for inflammatory lesions in Behçet's disease. AAO (American Academy of Ophthalmology) Annual Meeting. 2013.11.16-19. New Orleans.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

実用新案登録

なし

2. その他

なし

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

ベーチェット病に関する調査研究

研究分担者 齋藤和義 産業医科大学医学部第1内科学講座

研究要旨

腸管ベーチェット病（BD）は、BDの難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。我々は①既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、②副作用のため既存治療が使用・継続困難、③副腎皮質ステロイド薬（CS）減量に伴い再燃を繰り返すCS依存例、これら腸管BD 21例に全例入院のうえIC取得後、IFXを導入し、その有効性・安全性に関し3年間観察した。主要評価項目は下部消化管内視鏡検査における潰瘍病変治癒率、副次評価項目は、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD)による疾患活動性改善効果およびCS減量効果、有害事象の有無、継続率とした。平均年齢42.3歳、男/女5/16例、HLA-B51陽性5例で10例が再燃歴、6例が腸管穿孔歴を有する難治症例であった。全例MTX併用症例（平均9.72 mg）であった。主要評価項目である1年後の内視鏡検査による潰瘍治癒率は66.7%であった。副次評価項目に関して、平均DAIBDは、73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と有意に低下、併用CS量は73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と2年以降で有意に減少した。3年間の継続率は85.7%、3例が効果不良のため各々4/11/29か月で投与中止されたが有害事象中止は認めず、重篤な有害事象は認めなかった。腸管BDに対するIFX療法は高い有効性を示し、CS減量を可能とする、安全性・継続性の高い有効な治療法となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

BD病（BD）は、再発性口腔潰瘍、陰部潰瘍、眼症状、皮膚病変を主症状とする全身性自己免疫疾患である。しばしば消化管出血、穿孔といった重篤な消化管病変を伴う腸管BDは生命予後に関与する重要な病態であるが現時点で確立された治療法はなく、ステロイド大量療法、免疫抑制剤を主体とした治療がなされる。しかしながら、既存治療に抵抗性を示す症例やCS離脱に苦慮する症例も多く、より有効な治療法の確立が切望されている。我々は、既存治療抵抗性の腸管BD症例に対し、抗TNF- α 抗体インフリキシマブ（IFX）を導入し、その有効性、安全性に関

して検討をおこなった。

B. 研究方法

厚生労働省BD病に関する調査研究による診断基準（2003年）によりBD病と診断されCriteria for diagnosis of Behcet's disease. (International Study group for Behcet's disease)に基づき腸管BD病と診断された患者で、1) 既存治療8週継続後も内視鏡検査で活動性潰瘍病変を認める、2) 副作用により既存治療が使用・継続困難、3)CS減量に伴い再燃を繰り返すCS依存を呈する治療抵抗性腸管BD 20例にIC取得の上、インフリキシマブ3-5 mg/kgを投与し

た。主要評価項目は、IFX 導入 1 年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とし、IFX 導入 1 年後の Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD) に基づく疾患活動性改善効果および IFX 導入 1 年後の CS 減量効果を副次評価項目とし検討した。また、その後の効果に関しても IFX 投与継続し検証した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

腸管 BD は、BD の難治性病態であり治療抵抗例・再燃例が散見される。今回我々は①既存治療継続後も活動性潰瘍病変が残存、②副作用のため既存治療が使用・継続困難、③副腎皮質ステロイド薬(CS)減量に伴い再燃を繰り返す CS 依存例、これら腸管 BD 21 例に全例入院のうえ IC 取得後、IFX を導入し、その有効性・安全性に関し 3 年間観察した。なお効果不良時には、IFX 増量 (3~6 mg/kg) ・短縮投与(4~8 週間隔)を行った(13/21 例)。主要評価項目は、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とし、副次評価項目は、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD)による疾患活動性改善効果および CS 減量効果、有害事象の有無、継続率とした。また、その後の効果に関しても IFX 投与継続し検証した。

平均年齢 42.3 歳、男/女 5/16 例、HLA-B 51 陽性 5 例、10 例が再燃歴、6 例が腸管穿孔歴を有していた。全例 MTX 併用症例(平均 9.72 mg)であった。主要評価項目として、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率は、66.7 %であった。副次評価項目に関して、平均 DAIBD は、73.3→21.4(1 年)→11.1(2 年)→11.7(3 年)と IFX 導入一年目より有意に低下しその効果は 3 年間持続した。併用 CS 量は 73.3→21.4(1 年)→11.1(2 年)→11.7(3 年)と 2 年目以降で有意に減少した。3 年間の継続率は 85.7 %、3 例が効果不良のため各々 4, 11, 29 か月で投与中止された。有害事象に関して、ウイルス感染症や膀胱炎、扁桃炎、気管支炎など軽微な感染症を 15 件認めたが重篤な有害事象は認めなかった。有害事象中止に至った症例は存在しなかった。観察期間後の長期継続率に関しては、18 例において現在まで平均 49.2 か月継続中である。なお 1 例が 46 か月後に寛解休薬、1 例が腎障害のため MTX 使用困難となり 56 か月で Etanercept(ETN)単独療法へスイッチ、2 例が各々 45, 72 か月で再燃を来し IFX 増量・短縮投与にて効果不良のため ETN, Adalimumab (ADA) へスイッチされた。1 年以内に 3 症例が再燃を来したが、ETN へのスイッチを要した 2 症例は、再燃時 DAIBD において疾患活動性が「重症」「中等症」に分類されるのみならず、DAIBD 変化量による評価でも「不変」に分類された。一方、IFX 増量・短縮投与にて再度疾患活動性制御が得られた症例は、再燃時 DAIBD において疾患活動性が「重症」に分類されるも、DAIBD の変化量に基づく評価で「やや改善」と部分的ながらも IFX の効果が得られていた。部分的であっても IFX の効果を認めた 1 症例は増量・短縮投与により活動性再制御が可能であったが、増量・短縮投与に

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

D. 考察

腸管 BD の消化管潰瘍部において TNF 産生細胞が病理組織において確認されるなど腸管 BD 病の病態形成において TNF が重要な役割を担うことが示唆されていたが、分子標的治療である IFX が長期間有効性を発揮したことより、臨床的にも TNF の強い関与が存在することが明確となった。

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

現在、腸管 BD に対する治療は CS 大量が主体であるが、CS の長期投与は腸管壁の菲薄化を惹起して、穿孔に関与することが報告されている。また、CS 長期投与は骨粗鬆症、動脈硬化、易感染性などを引き起こすことより、他の有効な治療が望まれている。今回の検討では、腸管 BD に対する TNF 阻害療法により、特に重篤な有害事象もなく極めて良好な疾患活動性制御効果が得られており、腸管穿孔を来した症例も認めなかった。腸管 BD に対する IFX 療法は高い有効性を示し、その効果の持続性により CS 減量を可能とする、安全性・継続性の高い有効な治療法とな

る可能性が示唆された。

E. 結論

腸管 BD に対する IFX 治療は、さまざまな既存治療に抵抗性であった腸管 BD 症例においても認容性の高い有効な治療選択なり得ると考えられた。一方、大多数の症例で 1 年間の経過中に IFX 増量・投与間隔短縮を要した。また一部の症例においては、IFX 増量・短縮投与においても疾患活動性制御困難な一次無効症例が存在することが示唆された。なお長期間の疾患活動性制御の後に疾患活動性の再燃を来す二次無効症例あるいは有害事象のために IFX 中止を要した症例においては、他の TNF 阻害療法に変更することが十分な疾患活動性制御を可能とする有効な治療選択となることが示唆された。すなわち腸管 BD に対する IFX 療法は、忍容性が高く、さらに長期間におよび有効性を発揮すること、IFX 療法一次無効例および二次無効例が存在すること、少なくとも二次無効例に対しては、他の TNF 製剤への変更が有効であることが示された。今後、どのような症例が一次無効を呈するのか、それら症例に対する最も有効な治療選択は何か、長期疾患活動性制御の後に生物学的製剤の休薬が可能か否かに関しても検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	4 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

論文発表