

に提出される臨床調査個人票データベースシステムは平成15年に厚労省が稼働させ、当研究班ではこのデータを用いた分析をH17年度より行い、報告している。このデータベースは平成27年度より新しい難病データベースとし稼働する予定であるとのことである。

そこで、新しい難病データベースを今後どのように利用していくか、これまでの分析結果を基に検討した。

B. 研究方法

平成17年から当研究班で行ってきた臨床調査個人票データベースを用いた研究結果から同データベースの課題を示し、新しい難病データベースを今後どのように利用していくか検討した。

(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。

C. 研究結果と D. 考察

当研究班では臨床調査個人票データベースを用いて、平成17年度と平成20～22年度に臨床疫学像の把握を行い、平成18年度、平成23～25年に予後の分析を行っている。以下に各年の分析テーマを示す。

H17年度「特殊型ベーチェットの有病割合、Stage分布」、H18年度「ベーチェット病の予後の検討：重症度の変化」、H20年度「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」、H21年度「特殊型ベーチェットの臨床疫学像」、H22年「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(臨床調査個人票約11,000例)」、H23年度「ベーチェット病の新規受給者の1年後、5年後の予後」、H24年度

「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」、H25年度「臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の研究方法 新規受給者の1年後、5年後の予後と1年後の予後に関連する要因」

現在のデータベースの最大の利点はベーチェット病受給者1万件以上の臨床疫学像を示すことができること、それによって長期(5～10年間、それ以上)の臨床疫学像の変化を確認することができることである。また、現在のデータベースは受給更新された場合、個々の経過を確認することが可能で、H23～25年度はデータベースを用いた予後の分析を試み、H25年度には2004～2008年(5年分)の新規申請1794例を用いて、新規申請時の症状や検査結果から1年後の悪化要因(リスク)を分析し、報告した。

しかし、予後の研究を更に進めるためには現在のデータベースに大きな課題がある。現在のデータベースは申請継続者しか把握できていないため、昨年度報告したように重症化のリスクを検討することはできるが、死亡のリスクを検討することができない。データベースに死亡の情報の他に、病状軽快によって受給申請を継続しなかったという情報が加われば、研究班及び国の難病対策の成果を数値で示すことができるようになるだろう。平成27年度から開始される新規難病データベースに死亡や軽快の情報が整備されることを強く望んでいる。それらが整備されれば、予後の分析は飛躍的に進むと期待される。また、新しいデータベースには現在のデータベースが連結(リンケージ)されることも必要である。

H25年度から新しい視点として日本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も行っている。将来の日本の人口構

造の変化(高齢化)に伴ってベーチェット病患者の患者数や重症者割合、病型、有症状割合も変化していくことが予想される。過去40年間にベーチェット病の臨床像は変化してきたが、今後新しい治療法や予防法が開発、実用化された場合にどのような臨床疫学像となるのか。そのような検討を行う際に高齢化による変化を考慮する必要があるためである。

新しいデータベースに移行した後も、これまで行ってきた予後の分析を主として、将来推計等の分析も継続していく予定である。

E. 結論

当研究班では医療費の自己負担軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票データを用いた分析をH17年度より行い、報告している。平成27年度に予定されている新しい難病データベースを今後どのように利用していくか、これまでの分析結果を基に検討した。

現在のデータベースの最大の利点はベーチェット病受給者1万件以上の臨床疫学像を毎年示すことができること、それによって長期(5～10年間、それ以上)の臨床疫学像の変化を確認することができる点である。また、現在のデータベースは受給更新された場合、個々の経過を確認することが可能で、H23～25年度はデータベースを用いた予後の分析を試み、H25年度に2004～2008年(5年分)の新規申請1794例を用いて、新規申請時の症状や検査結果から1年後の悪化要因(リスク)を分析し、報告した。しかし、現在のデータベースには申請非継続の理由(死亡、病状軽快)の情報がないため、死亡リスクの検討ができない。この情報が加われば、予後の分析は飛躍的に進み、研究班及び国の難病対策の成果を数値で示すことができるようになるだろう。平成27年度から開始される新規難病データベー

スに死亡や軽快の情報が整備されることを強く望む。また、新しいデータベースには現在のデータベースが連結されることも必要である。H25年度から新しい視点として日本の将来推計人口を基にベーチェット病患者の年齢分布と患者数の将来予測も行っている。新しいデータベースに移行した後も、これまで行ってきた分析を継続していく予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

論文発表

なし

学会発表

黒沢美智子, 石ヶ坪良明, 岳野光洋, 稲葉裕, 横山和仁. ベーチェット病患者数と年齢分布の将来予測. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 2014,5月.

2) 海外

論文発表

なし

学会発表

Kurosawa M, Inaba Y, Ishigatsubo Y, Takeno M, Yokoyama K. Risk Factors for worsened severity of Behcet diseases after 1 year: A study based on a Japanese clinical database. 16th International Conference on Behcet Disease, Paris, 2014, 9.

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（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））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	南場 研一	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
研究協力者	大野 重昭	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
	北市 伸義	北海道医療大学 眼科
	岩田 大樹	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
	水内 一臣	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野
	宇野 友絵	北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野

研究要旨

〔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す一方、IFX に抵抗性を示し視力を失っていく症例もみられる。今回我々は IFX 有効性とトラフ値（薬剤反復投与中の投与直前の血中濃度）、IFX 抗体との関連性および IFX 抗体と投与時反応について検討した。

〔方法〕 北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病患者のうち、IFX 投与前から継続して採血を施行した 27 例について、IFX トラフ値およびサイトカインの血中濃度を測定した。また、IFX トラフ値が検出域以下となった症例では抗 IFX 抗体の有無を検査した。

〔結果〕 IFX 導入前の TNF- α 濃度は、眼炎症発作のある群で高い傾向がみられた。IFX トラフ値は眼炎症発作前後では有意に低かった。血清中の IL-1 β 、IL-6 は発作前後で高値となる傾向にあったが有意差はみられなかった。抗 IFX 抗体は測定可能であった 7 例中 3 例で陽性で、陽性例では眼炎症発作あるいは投与時反応が頻発してみられる症例もあった。IFX 抗体陽性の 3 例中 2 例（66.7%）に投与時反応が生じているのに対し、陰性の 24 例では 1 例（4.2%）にしか生じていなかった。

〔まとめ〕 IFX 治療中のベーチェット病の眼炎症発作は、IFX トラフ値が低いと生じやすかった。眼炎症発作と IL-1 β 、IL-6 などのサイトカインが関与する可能性が示唆された。また、抗 IFX 抗体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。ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎では活動性を正確に評価することが重要となる。我々は蛍光標識した白血球を用いた新たなイメージングで眼局所の白血球動態を直接評価する手法を確立するべく基礎データを蓄積している。

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す一方、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 抗体との関連性および IFX 抗体と投与時反応について検討した。

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 27 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（ATI）の有無も検査した。調査により得られたデータを取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう対象患者に符号もしくは番号を付与した。対応表は自施設で厳重に管理し、自施設外に個人情報を持ち出しは行わないこととした。

C. 研究結果

IFX トラフ値は眼炎症発作がみられた症例では、みられなかった群に比べ IFX トラフ値が有意に低下していた。IL-1 β 、IL-6 は眼炎症発作の前後で高値となる傾向にあったが有意差まではみられなかった（図 1）。

多くの症例は IFX が著効し ATI の出現はみられなかったが、27 例中 3 例で ATI の出現がみられた。その 3 例中 2 例（66.6%）で眼炎症発作がみられた。一方 ATI がみられなかった 24 例で眼炎症発作がみられた症例は 5 例（20.8%）であった（図 2）。

また ATI がみられなかった 24 例のうち投与時反応がみられた症例は 1 例（4.2%）であったのに対し、ATI が検出された 3 例のうち 2 例（66.7%）で投与時反応がみられるようになってきており、ATI の上昇と投与時反応の関連も考えられた（図 3）。

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かつ

た。眼炎症発作と IL-1 β 、IL-6 などのサイトカインが関与する可能性が示唆された。抗 IFX 抗体は投与時反応、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。

また IFX が有効な症例についても中止時期を適切に判断することは困難である。我々の施設で取り組んでいる蛍光標識した白血球を用いたイメージング（図 4）がその判断の一助となる可能性がある。現在は臨床応用している手法を検討し、安全性の確立を目指している。

E. 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	2 件

論文発表

1. 園田 康平、福原 崇子、吉川 洋、武田 篤信、吉村 武、赤星 光輝、楠元 大岳、河野 健太郎、加藤 光次、赤司 浩一、孝橋 賢一、相島 慎一、南場研一、石橋 達朗. インフリキシマブ投与中の Behcet 病に悪性リンパ腫を認めた 1 例. 日本眼科学会雑誌 118: 440-445, 2014

著書・総説

1. 南場研一. ぶどう膜炎の分類と疫学. 特集「ぶどう膜炎：アレルギーが関与する眼疾患」アレルギーの臨床. 34: 1139-1142, 2014
2. 水内一臣、南場研一. 【眼科診療指針のパラダイムシフト】ぶどう膜 ベーチェット病の薬物療法. 眼科. 56: 225-229, 2014

それ以外（レビュー等）の発表 0件

学会発表

1. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、毛塚剛司、水木信久、園田康平. 症例から学ぼうぶどう膜炎診療 - 見逃しやすいポイント「インストラクションコース」. 第68回日本臨床眼科学会（2014年11月13-16日、神戸）
2. 水内一臣、南場研一、竹本裕子、田川義晃、宇野友絵、岩田大樹、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 抗インフリキシマブ抗体価の上昇とともに眼発作と投与時反応がみられたベーチェット病. 第68回日本臨床眼科学会 2014年11月13-16日、神戸）
3. 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、 Ocular Behcet Disease Research Group of Japan. 新しいBehcet病ぶどう膜炎の活動性スコアによる評価の再現性の検討. 第118回日本眼科学会総会（2014年4月2-4日、東京）
4. 南場研一. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実際. ワークショップ「分野を超えた生物学的製剤治療」第42回日本臨床免疫学会(2014年9月25日、東京)
5. 南場研一. ベーチェット病眼炎症発作とインフリキシマブトラフ値との相関. 第5回北海道眼炎症免疫セミナー（2014年8月22日、札幌）
6. 南場研一. 難治性網膜ぶどう膜炎を伴うベーチェット病の診断と治療. 第12回高知眼炎症研究会（2014年10月11日、高知）

2) 海外

口頭発表 11件
原著論文による発表 6件

論文発表

1. 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. Epub ahead of print
2. Dong Z, Iwata D, Kitaichi N, Takeuchi M, Sato M, Endo N, Iwabuchi K, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Lennikov A, Kitamura M, Mizuuchi K, Kanda A, Noda K, Namba K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde derived-advanced glycation end product formation. J Leukoc Biol. 2014; 96: 1077-1085
3. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet'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, Arromdee 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, Graña 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*. 2014; 28: 338-347
4. 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*. 2014; 58: 120-130
 5. 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*. 2014; 20: 171-177
 6. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1877-1884
- 学会発表
1. Namba K. The appearance of antibodies to infliximab in the course of infliximab administration in Behçet's disease. 9th Japan-Korea International Symposium in Ophthalmology: Sapporo, Japan; 2014/12/1
 2. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuki N, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N. HLA-B*51 carrier is susceptible to Behçet's disease and its ocular lesions in East Asian population. 16th International Conference on Behçet's disease: Paris, France; 2014/9/18-20
 3. Kitaichi N, Lennikov A, Noda K, Mizuuchi K, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome. 16th International Conference on Behçet's disease: Paris, France; 2014/9/18-20
 4. Namba K, Mizuuchi K, Takamoto Y, Tagawa Y, Uno T, Fukuhara T, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. The appearance of antibodies to infliximab in the course of infliximab administration in Behçet's disease. 16th International Conference on Behçet's disease: Paris,

- France; 2014/9/18-20
5. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H. Reasons of the application of infliximab therapy to the patients with ocular behcet's disease. World Ophthalmology Congress 2014 Tokyo: Tokyo, Japan; 2014/4/2-4
 6. Mizuuchi K, Namba K, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between ocular inflammatory attacks and serum trough level of infliximab or serum concentration of cytokines in the clinical course of behcet's disease patients with infliximab treatment. World Ophthalmology Congress 2014 Tokyo: Tokyo, Japan; 2014/4/2-4
 7. Takeuchi M, Sonoda K, Mizuki N, Kezuka T, Kaburaki T, Namba K. Primary care for patients with uveitis (Learning from clinical uveitic cases). World Ophthalmology Congress 2014 Tokyo: Tokyo, Japan; 2014/4/2-4
 8. Kaburaki T, Namba K, Sonoda S, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai, K, Mizuki N, Ohguro N. Evaluation of ocular disease activities using Behcet's disease ocular attack score 24 before and after infliximab. 12 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress/ 2 nd International Assembly of Ocular Inflammation Societies/ 27 th Spanish Uveitis Study Group Meeting: Valencia, Spain; 2014/2/27-3/1
 9. Namba K. Recent advances in the etiopathogenesis and management of ocular Behcet's disease : Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. World Ophthalmology Congress 2014: Tokyo, Japan; 2014/4/3
 10. Namba K. Paradigm shift in the treatment of ocular Behcet's disease. 12 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress/ 2 nd International Assembly of Ocular Inflammation Societies/ 27 th Spanish Uveitis Study Group Meeting: Valencia, Spain; 2014/3/1
 11. Ohno S, Namba K, Kitaichi N. New treatments of Behcet's disease. National Healthcare Group Eye Institute 7 th International Ophthalmology Congress: Singapore, Singapore; 2014/8/7-9
- 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

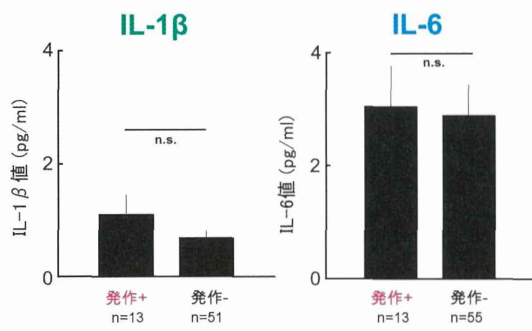


図1. 眼発作の有無と血清中サイトカイン

	Trough of IFX > 0 (ATI unmeasurable)		Trough of IFX = 0 (ATI measurable)	
	n=20	ATI (-) n=4	ATI (+) n=3	
attack (+)	n=3	n=2	n=2	
attack (-)	n=17	n=2	n=1	

図2. ATI抗体価と眼炎症発作

	Trough of IFX > 0 (ATI unmeasurable)		Trough of IFX = 0 (ATI measurable)	
	n=20	ATI (-) n=4	ATI (+) n=3	
IR (+)	n=1	n=0	n=2	
IR (-)	n=19	n=4	n=1	

IR: infusion reaction

図3. ATI抗体価と投与時反応

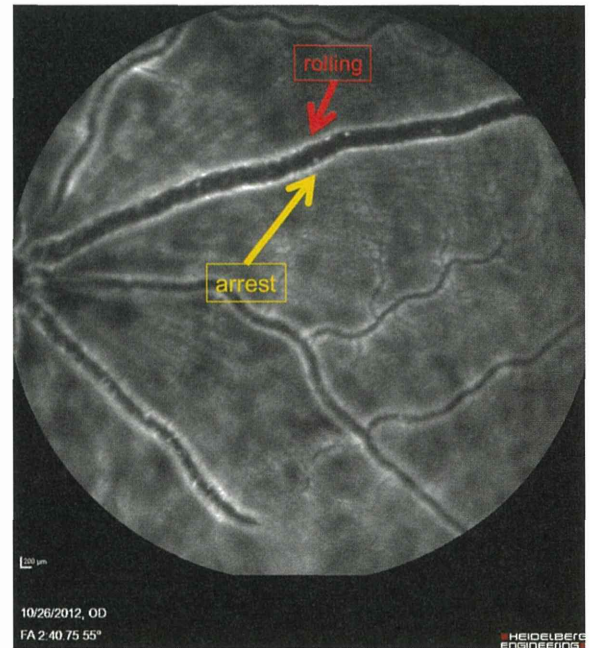


図4. エンドトキシン誘発ぶどう膜炎 (EIU) マウスにおけるアクリジンオレンジフルオログラフィを用いた白血球動態の観察

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））分担研究報告書

レミケード導入前後のぶどう膜炎の活動性の相関性と重症度分類の提案

研究分担者 蕪城俊克、沖永貴美子、田中理恵、大友 一義、
研究協力者 高本光子、小前恵子 東京大学大学院医学系研究科眼科学
藤野雄次郎 JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科
吉田 淳、川島 秀俊 自治医科大学医学部眼科学

研究要旨

【目的】 これまでに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 Behcet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)を作成し、報告した。今回、ベーチェット病ぶどう膜炎でのインフリキシマブ(IFX)治療導入前後の眼炎症の活動性の相関性を検討した。

【対象】 2001年3月から2014年4月にIFX治療を開始したベーチェット病ぶどう膜炎患者35例。BOS 24を用いぶどう膜炎の活動性の評価を行った。IFX導入前1年間のBOS 24スコアの積算値(BOS 24-1 Y)により、高(H群:BOS 24-1 Yが40以上)、中(M群:20~39)、低活動性群(L群:19以下)の3群に分け、IFX導入後のぶどう膜炎の活動性を比較検討した。

【結果】 IFX導入前後のBOS 24-1 Yには有意な正の相関がみられた($P<0.0001$, $r=0.657$, Pearson's correlation efficient test)。対象35例はH群14例、M群12例、L群9例に分類された。各群のIFX導入後1年間の眼発作回数は、それぞれ 3.2 ± 3.8 、 1.5 ± 2.1 、 0.1 ± 0.3 回で有意差がみられた($p<0.05$, Kruskal-Wallis 検定)。またIFX導入後1年間のBOS 24-1 Yも、それぞれ 20.9 ± 28.3 、 7.3 ± 15.2 、 0.6 ± 1.9 と3群間で有意差がみられた($p<0.05$)。L群ではほとんどの症例でIFX導入後眼発作が消失した。一方IFX導入後も重篤な眼発作(1回の眼発作のBOS 24が8点以上)が起きた症例は、H群では7例(50%)であったのに対し、M群3例(21%)、L群1例(11%)であった。IFX導入前の活動性が高い症例では、IFX導入後も高い活動性が残る傾向があった。

【結語】 IFX治療導入前後のぶどう膜炎の活動性には有意な相関がみられた。IFX導入前のぶどう膜炎の活動性から導入後の活動性を推測できる可能性がある。BOS 24-1 Yが40点以上、および20点未満は、ベーチェット病ぶどう膜炎の高活動性、低活動性の指標となりうる可能性がある。

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¹⁾。2007年から認可された抗TNF- α 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^{2,3)}、現在広く用いられるようになって

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^{2,4)}や医師の主観的による3段階評価(軽度、中等度、高度)^{3,5,6)}などが用いられてきた。しかし、これらの指標は、眼発作の大きさ(程度)が数値に反映されない、重症度の定義が明確ではないために医師間で評価がばらつく可能性がある、などの問題点があった。

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、報告した(表1)⁷⁾。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、一定期間(半年間など)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。今後、BOS 24をベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の重症度分類や治療法の選択に応用したいと考えている。今回、BOS 24スコアとベーチェット病ぶどう膜炎の重症度との関連性を明らかにする目的で、インフリキシマブ(IFX)治療導入前後のBOS 24スコアの1年間の積算値の相関性を検討した。

B. 研究方法

対象は2001年3月～2014年4月の期間に、東京大学医学部附属病院、さいたま赤十字病院、JCHO 東京新宿メディカルセンターにてIFX治療を開始し、IFX導入前6ヶ月間および導入後12ヶ月以上経過観察できた症例35例(男性118例、女性32例、38.5±12.1歳)である。IFX開始前の経過観察期間が6ヶ月未満の症例、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

ヶ月以上12ヶ月以内、IFX開始後は12ヶ月間とし、開始前観察期間が12ヶ月に満たない症例では12ヶ月あたりの眼発作回数および眼発作スコアとなるように換算した。本研究のIFX治療開始前後の経過観察期間は平均1.90±0.19年であった。IFXは初回投与の後、2週目、6週目、14週目、それ以降は原則として8週毎に患者体重あたり5mg/kgを点滴静注で投与した。

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スコアを用いて定量化した(表1)。眼発作回数は両眼同時発作の場合には各眼1回ずつ(合計2回)と算定した。IFX開始前、開始後12ヶ月間のBOS 24スコアの積算値(BOS 24-1 Y)を求め、IFX導入前後のBOS 24-1 Yの相関性を検討した。さらに、導入前BOS 24-1 Yが40点以上の症例を高活動性群(H群)、20点以上から40点未満の症例を中等度活動性群(M群)、20点未満を低活動性群(L群)として3群に分け、IFX導入後のぶどう膜炎の活動性に違いを検討した。さらに、各群患者のIFX導入直前と比較した導入後1年目時点での併用薬剤(コルヒチン、シクロスポリン、プレドニゾロン内服)の投与量の増減について検討した。

C. 研究結果

今回対象とした35症例は、男性27例、女性8例、完全型ベーチェットが14例、不全型ベーチェット病が21例、年齢は平均39.3±10.0歳、IFX導入前のぶどう膜炎の罹病期間は5年以上の症例が23例(66%)を占め、平均8.0±5.3年であった。IFX導入前12ヶ月間の眼発作回数は平均7.5±4.8回で、5回以上の患者も25例(71%)を占めた。IFX導入前の併用薬剤は、コルヒチンの使用が

27例(77%)、シクロスポリンの使用が21例(60%)、ステロイド内服の使用が12例(34%)であった。

IFX導入前後のBOS 24-1 Yの相関性を図1に示す。IFX導入前後のBOS 24-1 Yの相関性を図1示す。導入前後のBOS 24-1 Yスコアには、有意な正の相関がみられた($P < 0.0001$, Pearson's correlation efficient test, $R^2 = 0.4106$)。近似直線の傾きは0.2801であり、導入前に比べ導入後のBOS 24-1 Yスコアの低下が見られた。

次に、導入前BOS 24-1 Yが40点以上のものを高活動性群(H群)、20点以上から40点未満のものを中等度活動性群(M群)、20点未満を低活動性群(L群)として3群に分けた場合、IFX導入後のぶどう膜炎の活動性に違いがみられるかを検討した(表2)。H群は14例、M群は12例、L群は9例であった。IFX導入前1年間の眼発作回数はそれぞれ、 10.2 ± 4.0 回、 5.7 ± 1.5 回、 3.0 ± 1.3 回、導入前BOS 24-1 Yはそれぞれ平均 81.7 ± 45.3 、 29.9 ± 5.9 、 12.9 ± 6.5 点であった。IFX導入前眼発作回数および導入前BOS 24-1 Yについては、3群間に有意差を認めた。一方、男女比、導入時平均年齢には3群間で有意差を認めなかった。

これらの3群の患者について、IFX導入後1年間のぶどう膜炎の活動性を表3に示す。IFX導入後1年間の眼発作回数はH群で平均 3.2 ± 3.8 回、M群では 1.5 ± 2.1 回、L群 0.1 ± 0.3 回で、3群間に有意差をみとめた。L群ではほとんどの症例で導入後には眼発作が消失していた。同様に導入後のBOS 24-1 Yについても、H群では 20.9 ± 28.3 点、M群では 7.3 ± 15.2 点、L群では 0.6 ± 1.9 点で3群間に有意差をみとめた。一方、導入後にBOS 24で8点以上の重篤な眼発作を起こした症例数の割合については、3群間で有意差

は認めないが、H群で多い結果であった。

さらに各群患者のIFX導入直前と比較した導入後1年目の時点での併用薬剤の使用状況について検討を行った(表4)。H~L群の3群ともIFX導入直前と比較すると、導入後1年目には大部分の症例で併用薬剤(コルヒチン、シクロスポリン、プレドニゾロン内服)の減量ができおり、3群間で大きな違いは無かった。一方、シクロスポリンとプレドニゾロンについてはIFX導入直前の時点で未使用の症例はL群で最も多く、ついでM群、H群では少ない傾向があった($p = 0.0904$, 0.0132 , Chi-square test)。しかし、IFX導入後1年後においてはM群、H群でも多くの症例でシクロスポリン、プレドニゾロンの減量が行われていた。

以上の結果から、IFX導入前後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性(BOS 24-1 Y)には有意な正の相関がみられ、IFX導入前に活動性の高い群(H群)ではIFX導入後もぶどう膜炎の活動性が高いことが明らかとなった。

D. 考案

今回、ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を評価する新しい指標であるBOS 24スコアとベーチェット病ぶどう膜炎の重症度との関連性を明らかにする目的で、IFX治療導入前後のBOS 24スコアの1年間の積算値の相関性を検討した。導入前後のBOS 24-1 Yスコアには、有意な正の相関がみられた(図1)。また近似直線の傾きは1以下(0.2801)であり、導入前に比べ導入後のBOS 24-1 Yスコアが低下することが示唆された。

次に導入前BOS 24-1 Yが40点以上のものを高活動性群(H群)、20点以上から40点未満のものを中等度活動性群(M群)、20点未満を低活動性群(L群)として3群に分

けて、IFX 導入後の臨床像を比較した。その結果、H 群では IFX 導入後にもぶどう膜炎の活動性（眼発作）消失する症例が多い結果であった。さらに H 群では BOS 24 で 8 点以上の重篤な眼発作が半分の症例でみられたのに対し、L 群では 1 例(11%)のみであった。これらのことから、IFX 導入前の眼発作の状況（BOS 24-1 Y）から、IFX 導入後の眼発作の残存をある程度予想できる可能性があり、IFX 導入前の BOS 24-1 Y が IFX 導入時に併用薬の中止が可能かどうかの判断に役立つ可能性があるかと推測する。また、今回の結果から、BOS 24-1 Y の数値は 40 点以上（及び 20 点未満）は、IFX 治療を開始しても眼発作が残存（または消失）するベーチェット病ぶどう膜炎の高活動性（低活動性）の指標となりうる可能性があるのではないかと推測する。

一方、各群患者の IFX 導入直前と比較した導入後 1 年目の時点での併用薬剤の使用状況については、3 群で大きな違いは無く、多くの症例で併用薬剤（コルヒチン、シクロスポリン、プレドニゾン内服）の減量が行われていた。しかし、シクロスポリン、プレドニゾン内服については IFX 導入時点で未使用の症例が L 群で最も多く、ついで M 群、H 群では少ない傾向があり、これは IFX 導入前の病勢を反映しているものと思われた。しかし、導入 1 年後には M 群、H 群においても多くの症例でシクロスポリン、プレドニゾンの減量が行われていた。これは、IFX 導入によって H 群のような眼発作が残存する症例においても眼発作の重篤性が弱まり、併用薬剤を減量する余裕が生じていることを反映しているものと推測する。

今回の結果は、IFX 導入前の BOS 24 スコアから IFX 導入後のベーチェット病ぶどう膜炎の活動性をある程度予測可能であること

を示すものであり、特に H 群（BOS 24-1 Y で 40 点以上）ではまだまだ重篤な眼発作が残存する可能性が高いため、IFX 導入時点での併用薬剤の中止は注意すべきであると考えた。

今後、BOS 24 スコアをベーチェット病ぶどう膜炎の活動性の重症度分類や治療法の選択に応用したいと考えている。

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である Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)を用いて、IFX 治療導入前後のぶどう膜炎の活動性の関連性を検討した。IFX 前後 1 年間の眼発作の活動性（BOS 24-1 Y スコア）には有意な正の相関性がみられた。この結果から、IFX 導入前の眼発作の状況（BOS 24-1 Y）から、IFX 導入後の眼発作の残存を予想できる可能性があり、IFX 導入前の BOS 24 スコアから IFX 導入時に併用薬の中止が可能かどうかを判断できる可能性があると考えた。また、今回の結果から、BOS 24-1 Y が 40 点以上及び 20 点未満は、IFX 治療でも眼発作が残存するベーチェット病ぶどう膜炎の高活動性・低活動性の指標となりうる可能性があるかと推測する。

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).* 43(1):73-8, 2004.
 - 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.* 58(2):120-30, 2014.
- F. 健康危険情報**
特記事項なし。
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Nakahara H, Kaburaki T, Takamoto M, Okinaga K, Matsuda J, Konno Y, Kawashima H, Numaga J, Fujino Y, Amano S. Statistical analyses of Endogenous Uveitis Patients (2007-2009) in central Tokyo area and Comparison with Previous Studies (1963-2006). *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Aug 25:1-6 [e-pub ahead of print]
 - 2) Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N; 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.* 2014;58(2):120-30.
 - 3) Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet's Disease: A Multicenter Study. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1877-84
 - 4) 蕪城 俊克, 田中 理恵:眼炎症(ぶどう膜炎・強膜炎)の治療方針 生物学製剤の使い方の基本. *あたらしい眼科* 31(9): 1287-1294;2014.

- 5) 蕪城 俊克: ぶどう膜炎の評価 ベーチェット病の眼発作スコア. 眼科 56(10):1147-1154, 2014.
 - 6) 蕪城 俊克: Behcet 病の新しい診療ガイドライン ぶどう膜炎の治療ガイドライン. 炎症と免疫 22(5): 362-366, 2014.
2. 学会発表
1. Toshikatsu Kaburaki, Ken-ichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Evaluation of Ocular Disease Activities using Behcet's Disease Ocular Attack Score 24 Before and After Infliximab. 12 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress, 2014.2, Valencia, Spain
 2. Kimiko Okinaga, Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Mitsuko Takamoto, Keiko Komae, Junko Matsuda, Jiro Numaga, Yujiro Fujino. Clinical Features of Herpes Virus-induced Anterior Uveitis. 12 th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress, 2014.2, Valencia, Spain
 3. Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Ocular Behçet disease Research Group of Japan. Reasons of the Application of Infliximab Therapy to the Patients with Ocular Behçet's Disease. World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 in TOKYO, 2014.4, Tokyo, Japan
 4. Hisako Ono, Toshikatsu Kaburaki, Kazuyoshi Otomo, et al. Frequencies of retinal arteritis and phlebitis in the patients with infectious uveitis. World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 in TOKYO, 2014.4, Tokyo, Japan
 5. Aya Matsuda, Toshikatsu Kaburaki, Kimiko Okinaga, et al.: Infliximab trough levels and anti-infliximab antibody in patients of Behcet's disease receiving infliximab. World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 in TOKYO, 2014.4, Tokyo, Japan
 6. Hisae Nakahara, Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, et al.: Frequencies of uveitis in Central Tokyo area (2010-2012). World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 in TOKYO, 2014.4, Tokyo, Japan
 7. 田中理恵、蕪城俊克、大友一義、中原久恵、高本光子、小前恵子、沖永貴美子、松田順子、沼賀二郎、藤野雄次郎. ベーチェット病ぶどう膜炎における視力予後と BOS 24 の相関性. 第 118 回日本眼科学会総会. 2014.4、東京
 8. 田中 理恵, 蕪城 俊克, 大友 一義, 小前 恵子, 高本 光子, 松田 順子, 沖永 貴美子, 沼賀 二郎, 藤野 雄次郎. 乾癬性ぶどう膜炎の臨床像の検討. 第 48 回日本眼炎症学会. 2014.7, 東京
 9. Toshikatsu Kaburaki, Rie Tanaka, Mitsuko Takamoto, Kimiko Okinaga, Keiko Komae, Junko Matsuda, Jiro Numaga, Yujiro Fujino. Relationship of Behçet disease ocular attack score 24 and visual prognosis in patients

with Behçet disease. 16 th
International congress of Behçet dis-
ease, Paris, France

10. 冲永貴美子、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、松田順子、中原久恵、沼賀二郎、藤野雄次郎、吉田淳、川島秀俊. ベーチェット病ぶどう膜炎におけるインフリキシマブ導入前後の活動性の相関. 第68回日本臨床眼科学会、2014.11、神戸

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. 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。）

図1. IFX導入前後のBOS24-1Yの相関性

IFX 導入後の BOS24-1Y (縦軸)

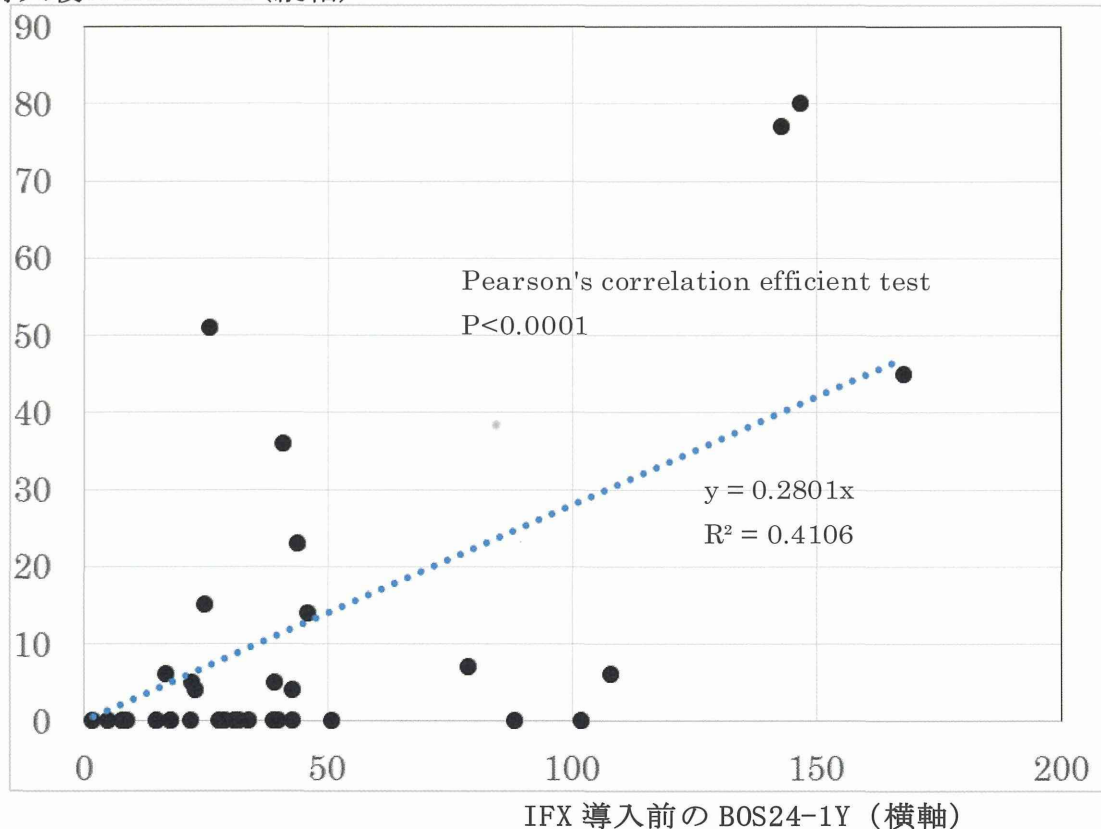


表 2. IFX 導入前のぶどう膜炎の活動性による群分け

	H 群	M 群	L 群	P 値
症例数	14	12	9	-
男, 女比	10, 4	9, 3	8, 1	n. s. ¹
IFX 導入前眼発作回数	10.2±4.0 (6~19)	5.7±1.5 (3~8)	3.0±1.3 (3~5)	<0.0001*
IFX 導入前 BOS24-1Y	81.7±45.3 (40~168)	29.9±5.9 (22~39)	12.9±6.5 (2~18)	<0.0001*
IFX 導入時年齢	37.7±12.1 (21~61)	38.8±7.3 (27~49)	42.4±9.7 (23~57)	n. s. *

表 3. IFX 導入前の活動性分類による IFX 導入後のぶどう膜炎の活動性

	H 群 (n=14)	M 群 (n=12)	L 群 (n=9)	P 値
IFX 導入後 1 年間の眼発作回数	3.2±3.8 (0~11)	1.5±2.1 (0~6)	0.1±0.3 (0~1)	0.026*
IFX 導入後の BOS24-1Y	20.9±28.3 (0~80)	7.3±15.2 (0~51)	0.6±1.9 (0~6)	0.026*
IFX 導入後に眼発作が消失 (例)	5 例 (36%)	7 例 (53%)	8 例 (89%)	0.042 ¹
IFX 導入後に 重篤発作 [#] あり (例)	7 例 50%	3 例 21%	1 例 11%	0.123 ¹

表 4. IFX 導入前と比較した導入 1 年後の併用薬剤投与量の変化

	IFX 導入直前と比較して	IFX 導入 1 年後の併用薬の状況		
		コルヒチン	シクロスポリン	プレドニゾン
H 群 (n=14)	増量	1	0	0
	不変	5	0	1
	減量 (中止)	2 (1)	11 (9)	7 (6)
	導入時に無使用	6	3	6
M 群 (n=12)	増量	0	0	0
	不変	2	2	1
	減量 (中止)	8 (7)	5 (1)	2 (0)
	導入時に無使用	2	5	9
L 群 (n=9)	増量	0	0	0
	不変	4	0	0
	減量 (中止)	4 (4)	3 (1)	0
	導入時に無使用	1	6	9

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

眼ベーチェット病に対する適正評価に基づいたインフリキシマブ療法中止への
取り組み

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学 医学部 眼科学分野

研究要旨

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、IFX)療法が導入されて以来、安定した視機能の維持が期待できるようになった。しかし、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を生じる症例や効果減弱例などが一定の割合で存在することも明らかになってきた。関節リウマチやクローン病に対する IFX 療法では、計画的な投与中止が検討されており、奏功例では IFX の投与中止、もしくは減量が可能になってきている。眼ベーチェット病でも治癒奏効例においては、副作用や医療経済的な観点からも IFX 治療を適切に中止していくための方策が必要と考えられる。

そこで IFX 療法を導入した眼ベーチェット病症例の臨床経過を、BOS 24 評価システムおよび蛍光眼底造影(FA)所見に基づいた評価法を用いて、後ろ向きに検討した。当大学病院において検討した 35 例のうち、IFX 導入により BOS 24 は全例で改善を示し、FA スコアも 34 例中 24 例(70.6%)で有意に改善していた。BOS 24 および FA スコアの両者が改善していた症例は 34 例中 7 例(20.6%)存在した。FA スコアの改善不良群は、IFX 投与前の FA スコアも有意に不良であることが明らかとなった。

ベーチェット病の眼症状に対して IFX 療法を導入され、経過良好な症例の中にも本治療の中止が可能な症例があると考えられるが、BOS 24 を含めた臨床所見ならびに FA 所見を加味した病勢の評価は IFX 療法を適切に行っていく上で重要と考えられる。

A. 研究目的

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(IFX)療法治療前後の臨床経過に基づいて IFX 治療の中止に向けた評価法について検討する。

B. 研究方法

2007 年～2013 年に東京医大眼科ぶどう膜炎外来で IFX 療法を導入したベーチェット病ぶどう膜炎のうち、治療開始後 2 年以上経過観察可能であった 35 例を対象として、診療録をもとに、以下について後ろ向きに検

討した。

① IFX 治療導入前後 BOS 24 スコアリングシステム(BOS 24)による眼所見の評価 (図 1)

② IFX 治療導入前後の蛍光眼底造影 (FA) の活動性評価(合計 12 点としてスコア化) (図 2)

①および②の改善度(%)=[1-(投与後スコア/投与前スコア)] \times 100)を算出
*50%以上を「改善良好群」と規定

C. 研究結果