

インフリキシマブ療法導入前および導入後の BOS 24 は、それぞれ 18.6 ± 10.4 、 0.1 ± 0.7 であり、全例で改善していた。

IFX 導入 2 年後の FA スコアは、導入前 8.9 ± 2.7 、導入後 4.7 ± 3.5 と有意に低下しており、IFX 投与後 2 年間では 33 例中 17 例 (56.7%) で改善がみられた。IFX 導入 4 年後の FA スコアは、導入前 8.3 ± 2.9 、導入後 3.1 ± 2.7 と有意に低下しており、IFX 投与後 4 年後では 24 例中 19 例 (79.2%) で改善がみられた。

IFX 投与前後の FA スコアと BOS 24 の変化を図 3 に示す。眼底における臨床所見と FA 所見のいずれも改善した症例は、34 例中 7 症例 (20.6%) であった。

さらに IFX 導入前の FA スコアと FA 改善度の関係を図 4 に示す。投与前の FA スコア不良群は、投与後の FA 改善度が有意に不良であった。FA スコアと種々の因子との関係を調査したところ、IFX 導入後の FA 改善度は投与前 FA スコアと有意に関連しており ($p < 0.05$)、年齢、血中 IFX 濃度、抗インフリキシマブ抗体 (ATI) の発現、眼外症状の有無との関連はみられなかった。

図 1 BOS24 scoring system

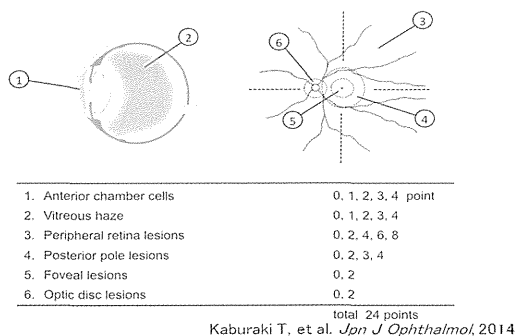


図 2

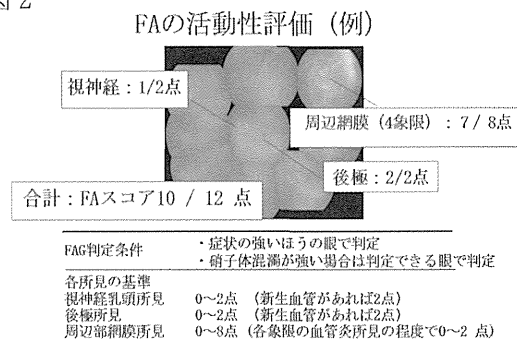


図 3

IFX 投与前から投与後の FA スコア および BOS 24 の変化

観察期間内の最終スコアが 0 点の症例	
BOS 24	34/35 症例 (97.1%)
FA スコア	7/34 症例 (20.6%)
FA スコア+BOS 24	7/34 症例 (20.6%)

臨床所見の完全寛解例が 7 症例見られた

図 4

IFX 投与前の FA スコアと投与後 FA 改善度の関係

	IFX 投与前 FA スコア	
	良 (total 6 点以下) (n=10 29.4%)	不良 (total 7 点以上) (n=24 70.6%)
FA 改善度 良 (n=16 47.1%)	9/34 (26.5%)	7/34 (20.6%)
FA 改善度 不良* (n=18 52.9%)	1/34 (2.9%)	17/34 (50.0%)

* IFX 投与前後の FA 改善度 50% 未満を改善不良とした

n = 34
 $p < 0.05$ (χ^2 検定)

D. 考察

IFX 投与前後で BOS 24 を用いた臨床所見と FA を用いた所見を比較検討したところ、いずれも炎症の消退傾向と言う点では改善がみられたが、FA 所見、特に網膜血管炎については長期的にみても完全に正常化しない症例が存在することが明らかとなった (図 3)。とくに IFX 導入前に FA スコアが不良な症例ほど、導入後の FA スコアも改善は不良で

あることが判明した (図 4)。

近年、眼ベーチェット病の IFX 奏効例における治療中止に関する報告はいくつか散見される (1-4)。関節リウマチにおいても全体の 5-56% の症例で IFX の中止や減量が可能であったとする報告がある (5-6)。すなわち、一定期間、IFX により治療し、臨床所見の改善が確認された後には、本治療法中止が可能な症例が確実に存在すると考えられる。眼ベーチェット病では、IFX 導入投与 1 年後には視神経や網膜血管からの蛍光漏出が 14 例中 11 例 (79%) で軽快していたという報告がある (7)。今回の検討では 34 例中 7 例 (20.6%) で毛細血管からの蛍光漏出が消失しており、現在、これらの症例に対しては IFX の投与間隔の延長などを検討中である。一方、IFX 導入前の FA スコア値が不良な症例では、FA 改善度も不良であることが判明したことから、臨床所見 (BOS 24) で改善が確認されている場合であっても、治療前後の FA 所見なども考慮して IFX の中止に向けた検討をしていくべきと考えられた。

E. 結論

ベーチェット病眼症状に対して IFX 療法を施行し、奏功している症例の中には、本治療法中止が可能な症例があると考えられる。BOS 24 を含めた臨床所見ならびに眼外症状の評価に加え、FA 所見を加味した病勢の評価は、IFX 療法の適正使用のうえで重要と考えられる。

F. 参考文献

- 1) Kawaguchi T et al. Jpn J Ophthalmol. 58: 75-80. 2014
- 2) Rashidi SA et al. Ocul Immunol Inflamm. 21: 468-474. 2013
- 3) Adan A et al. Int Ophthalmol 30: 577-

581. 2010

- 4) Niccoli L et al. Rheumatology 46: 1161-1164. 2007
- 5) Tanaka Y et al. Clin ther 35: 2028-2035. 2013
- 6) Maas A et al. Ann Rheum Dis. 71: 1849-1854. 2012
- 7) Keino H, et al. Br J Ophthalmol 1245-1250. 2011

特記事項なし

G. 研究発表

1) 国内

- | | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 4 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 3 件 |

論文発表

- 1) 後藤 浩: Behcet 病の新しい診療ガイドライン: ぶどう膜炎の診断ガイドライン 炎症と免疫 22:357-361, 2014.
- 2) 蕪城俊克, 田中理恵, 大野重昭, 南場研一, 北市伸義, 後藤 浩, 毛塚剛司, 横井克俊, 水木信久, 澁谷悦子, 目黒 明, ベーチェット眼症研究グループ (Ocular Behçet disease Research Group): ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の活動性の評価. ベーチェット病に関する調査研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書: 56-64, 2014
- 3) 後藤 浩: ベーチェット病に関する調査研究平成 25 年度 総括・分担研究報告書: 65-68, 2014

学会発表

- 1) 毛塚剛司, 奥貫陽子, 馬詰朗比古, 松田隆作, 鈴木 潤, 後藤 浩: ベーチェット病ぶどう膜網膜炎におけるインフリキシマブ療法中止に向けた取り組み

- (2014.7.5.) 第 48 回日本眼炎症学会 東京
- 2) 後藤 浩, 馬詰朗比古, 松田隆作, 毛塚剛司: ベーチェット病網膜ぶどう膜炎におけるインフリキシマブ療法中止に向けたプロトコルの確立(2014.7.18.) 厚生労働科学研究(難治性疾患克服事業) ベーチェット病に関する調査研究 平成 26 年度第 1 回班会議 横浜
 - 3) 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 奥貫陽子, 松田隆作, 鈴木 潤, 後藤 浩: ベーチェット病ぶどう膜網膜炎におけるインフリキシマブ療法の評価 (2014.11.15.) 第 68 回日本臨床眼科学会 神戸
 - 4) 毛塚剛司, 馬詰朗比古, 後藤 浩: ベーチェット病ぶどう膜網膜炎におけるインフリキシマブ療法の評価 (2014.12.5.) 平成 26 年度第 2 回ベーチェット病に関する調査研究班会議 横浜
- 2) 海外
- | | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 3 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) 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(10):1877-84.
 - 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. 58:120-30.

学会発表

- 1) Goto H: Recent advances in granulomatous uveitis and Behçet uveitis. Recent advances in diagnosis and treatment of VKH disease. (March 1, 2014) the 12th International Ocular Inflammation Society Congress, the 27th Spanish Uveitis Group Special Meeting, the 2nd International Assembly of Ocular Inflammation Societies. Valencia, Spain
- 2) Goto H: Complications and management of VKH Disease. (April 4, 2014) the World Ophthalmology Congress (WOC) 2014, Tokyo, Japan
- 3) Goto H: Ocular inflammations/uveitis: management. Posterior masquerade syndrome. (Dec 9, 2014) the 3rd Indo-China Intraocular Inflammation and Infection meeting, Bangkok, Thailand

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

ベーチェット病における皮膚粘膜症状の評価と Lipschutz 病との鑑別

研究分担者 中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）

研究協力者 宮野恭平（埼玉医科大学皮膚科助教）

富樫亜吏、野村絵里香、金子史男

（脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）

ベーチェット（B）病は、その多くが口腔内アフタ、外陰部潰瘍を生じ、眼症状に合併する。経過中に関節症状、発熱とともに、結節性紅斑、血栓性静脈炎などを再発する。経過中に多彩な皮膚粘膜症状はしばしば再燃し、口腔内アフタに関して外用薬や内服薬の投与が行われているが、日常生活の QOL を低下する。B 病の外陰部潰瘍とは、同様に発熱を生じる Lipschutz 病との異同が問題となる。これまで口腔内唾液中に口腔内常在菌の増加が認められていることに注目し、これらの菌体成分を含む自家唾液によるプリックテストを施行した。今回上記疾患との異同に関して検査を行い検討した。B 病ではさまざまな皮膚粘膜症状を生じるため、他疾患との鑑別が重要である。皮膚粘膜症状に関する B 病診断ガイドラインの作成にむけて今後検討する。

A. 研究目的

Behcet(B)病は従来皮膚・粘膜・眼症状（不全型、完全型）と神経・血管・腸管症状（特殊型）に分類されて診断されてきた。しかし、B 病と類似の臨床症状を有しながらその臨床症状の数が少ないため、B 病の診断に至らない症例がある。例えば、結節性紅斑、再発性口内炎 (recurrent aphthous stomatitis: RAS)、陰部潰瘍 (Lipschutz acute genital ulcer: Lipschutz GU) などであるが、B 病の診断基準では「疑いのある型」として類似疾患として教科書に記載されている。我々の B 病患者に対する、従来の針反応で 22 G 注射針を用いて 2 mm 以上の紅斑・膿疱を生じた陽性患者は 21 例中 1 例のみ (4.7%) であった。一方、Prick-Lancetter を用いた自己唾液反応で 5 mm 以上の紅斑を示した B 病患者は HLA-B 51 保有に関係な

く 19 例(90.5%)であった。

これらの疾患、特に RAS についてはその原因が herpes simplex virus (HSV)、Lipschutz GU については Epstein-Barr virus (EBV) の感染との関係が疑われているが、われわれは B 病の診断に有効と思われる自家唾液 Prick test の面から検討を試みた。

B. 方法と症例

B 病の診断基準の一つに非特異的反応として (20-25 G) 注射針を用いた針反応 (pathergy test) が用いられてきた。しかし、本反応は時代とともにその陽性率は低下し、診断の参考にはなるが決定的手段ではない。一方、我々は B 病が連鎖球菌類 (streptococci) に過敏反応を示すことから、口腔内の常在菌とされる oral streptococci を含有する自己唾液を用

いて skin prick すると 24-48 時間後に高率に皮膚反応を呈することを見て B 病の診断に応用出来ると考えてきた。

B 病関連疾患とされる成人の再発性アフタ (RAS) の 5 例と小児の RAS および青春期の女性に突然発症した Lipschutz GU について注目して、自己唾液反応の結果からそれらの疾患を検討した。

C. 結果とまとめ

自己唾液反応では RAS の成人例 5 例中 3 例(60%)に陽性であり、小児患者の Lipschutz GU は 4 x 4 mm の紅斑反応を示し、RAS は 7 x 7 mm の反応を示した。小児の GU は血清では VCA-IgG(x 80), EBNA x 20 を呈したが局所から EBV の検出は陰性であった。小児 RAS は VCA-IgG x 80, EBNA x 10 を呈してともに EBV の既感染関与があったことを示していた。GU の生検組織からリンパ球様単核細胞の浸潤で、CD 3,5 陽性細胞が主で、ウイルス反応・免疫反応を示唆した。

D. 考察

以上の結果から、B 病の診断に自己唾液反応は有効であり、RAS と Lipschutz GU の唾液反応は BD に比べて弱い反応であるが、その発症に oral streptococci に対するアレルギー反応がなんらかの役目を演じていることが示唆された。

E. 結論

B 病における自家唾液プリックテストの検討で B 病には強い反応を認める症例があり、Lipschutz GU との間になんらかの違いが認められる可能性が示唆された。今後症例を増やして検討する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K. A new diagnostic way for Behcet's disease. Skin prick with self-saliva.

Genetics Research International. ID: 581468, 10 pages, 2014.

2. 学会発表

Nakamura K. Focus: The pathogenesis of Behcet's disease and future treatment.

3rd Eastern Asia Dermatology Congress 2014. Sept 26, 2014 (Korea)

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 新生登録状況：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 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6/15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)→11.7(3年)と有意に低下、併用CS量は73.3→21.4(1年)→11.7(3年)であった。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。1年後にDAIBD低疾患活動性達成する予後因子を検討したところIFX開始時のDAIBDスコア、腸管穿孔の有無が抽出された。

IFX効果不良例が存在したが（一次無効例：2例、二次無効症例：1例）その背景因子に特徴は見いだせなかった。一次無効症例は、IFX導入直後より臨床症状の改善が皆無であった。以上から、治療導入直後の臨床症状の詳細な把握が治療反応性の予見、遅滞ない治療方針の転換に重要であ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、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、腸管BDに対するIFX療法は高い有効性を有し、安全性・継続性の高い治療選択となりうる可能性が示されたが、一方で、『一次無効例や二次無効例が存在する』こともわかってきた。今回、我々は、

IFX 療法を導入した。既存治療抵抗性腸管 BD 21 症例における効果不十分例にも着目し、その特徴と対策に関して検討した。

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 21 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 1-3 年後の CS 減量効果を副次評価項目とし検討した。また、その後の効果についても 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・安全性に関して 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。効果不十分例の定義に関しては、観察期間中に一度も疾患活動性が軽症以下に到達しない症例（一次無効例）一旦、軽症以下に到達するも疾患活動性が再燃した症例（二次無効例）と定義した。平均年齢 42.3 歳、男/女 6/15 例、HLA-B 51 陽性 5 例、10 例が再燃歴、6 例が腸管穿孔歴を有していた。全例 MTX 併用症例(平均 9.72 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。18/21 が DAIBD で中等症 (≥ 40) 以上であった。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。

1 年以内に 3 症例が再燃を来したが、効果

不良症例（一次無効/二次無効）はいずれも CS 治療歴を有さない症例であったが、年齢・性別・罹病期間・再燃回数・治療歴などの背景において有効例との有意差認めなかった。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。一次無効例では IFX 投与直後より臨床症状・所見の改善が皆無であるのに対して有効例では発熱や腹部症状・所見が部分的であっても改善していた。

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。十分に病勢が制御された長期経過後の二次無効例・有害事象中止例は、他の TNF 阻害薬へ変更することで病勢再制御が可能であった。

1 年後に DAIBD 低疾患活動性達成する予後因子を検討したところ IFX 開始時の DAIBD スコア、腸管穿孔の有無が抽出された。

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、穿孔に關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

【IFX の有効性と安全性】

治療抵抗性腸管 BD 21 症例に IFX を導入し 3 年間観察した。腸管パーチェット病に対する IFX 療法は高い安全性と有効性を示した。

【無効症例の存在とその特徴】

IFX 効果不良例が存在したが（一次無効例：2 例、二次無効症例：1 例）その背景因子に特徴は見いだせなかった。

一次無効症例は、IFX 導入直後より臨床症状の改善が『皆無』であった。以上から、治療導入直後の臨床症状の詳細な把握が治療反応性の予見、遅滞ない治療方針の転換に重要である可能性が示唆された。

【無効症例に対する後療法】

一次無効症例：1 例はステロイドパルス療法を導入し、一旦、十分に疾患活動性制御した時点で ETN へスイッチすることで、少量のステロイド維持量の併用のみで活動性が再

制御された。

二次無効症例・有害事象中止例：他のTNF阻害療法へ変更することで疾患活動性は制御された。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。

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 2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
なし
学会発表

1. 岳野光洋、桐野洋平、桑名正隆、廣畑俊成、齋藤和義、菊地弘敏、石ヶ坪良明
ベーチェット病における抗インフリキシマブ抗体の出現と安全性・有効性
第58回 日本リウマチ学会
2014年4月（東京）
2. 宮川一平、齋藤和義、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
治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)21例におけるInfliximab(IFX)療法の有効性、安全性の検討
第58回 日本リウマチ学会

2014年4月（東京）

2) 海外

口頭発表 1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
なし
学会発表

1. Saito K, Miyagawa I, Yamaoka K, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Kubo S, Hanami K, Sawamukai N, Tanaka Y
The three-year outcome of Infliximab (IFX), an anti-TNF- α antibody, in patients with refractory intestinal- Behçet's disease (BD)
The 15th Annual European Congress of Rheumatology(EULAR)
2014年6月11-14日
Paris, France (Le Palais des Congres de Paris)

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

慢性進行型神経ベーチェット病における海馬領域萎縮の調査研究

研究分担者 菊地 弘敏 帝京大学医学部内科

研究協力者 廣畑 俊成 北里大学医学部膠原病感染内科

研究要旨

慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）の臨床症状には体幹部運動失調や性格変化・認知障害を認め、脳MRIでは著明な脳幹部萎縮を高頻度に認める。しかし、この性格変化や認知障害は脳幹部萎縮のみでは説明困難である。CPNBの神経行動学的変化の原因領域を明らかにするため、早期アルツハイマー病診断支援システム（VSRAD）を用いて海馬領域と全脳領域の萎縮を検討し、さらに脳幹部面積と比較検討した。CPNBと神経病変を合併していないBehçet病（non-NB）を比較したところ、CPNBで海馬領域（ $p=0.016$ ）と全脳領域（ $p=0.0240$ ）に有意な萎縮を認めたが、年齢との相関は認めなかった。さらに、CPNB全例で脳幹部萎縮を認めたが、海馬領域と脳幹部萎縮の間には相関を認めなかった。CPNBでは脳幹部や海馬領域が影響を受け、進行性の神経行動学的変化に関与する可能性が示唆された。しかし脳幹部萎縮と海馬領域の萎縮に相関を認めないことから、何らかの個別の要因がCPNBの病態に存在する可能性が考えられる。

A. 研究目的

神経ベーチェット病の診療ガイドラインでは、慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）の診断補助検査として脳MRIによる脳幹部萎縮が参考になる。我々は脳MRIを用いて正中矢状断画像より脳幹部面積の定量的解析を行い、その有用性を報告した。さらに脳幹部面積の萎縮率と髄液IL-6積算値の解析を行い、わずか半年間の持続的な髄液IL-6高値が脳幹部萎縮に有意に相関することを明らかとした。しかし、CPNBでは、しばしば性格変化や認知障害を認めるが、これらの症状は脳幹部萎縮のみでは説明が困難でもある。今回我々は、CPNBの神経行動学的変化の原因領域を明らかにするため、脳の海馬領域を検討した。

B. 研究方法

CPNB 13例（男性11例、女性2例、平均年齢 51.2 ± 12.1 歳 [mean \pm SD]）と、年齢・性別を一致させた神経病変を合併していないBehçet病（non-NB）13例（男性10例、女性3例、平均年齢 54.4 ± 11.4 歳）の計26例について比較検討した。全例ベーチェット病の国際分類基準および厚労省診断基準を満たしている。CPNBは難治性で緩徐進行性の神経行動学的変化や運動失調に、少なくとも2週間以上の期間をあけて測定した脳脊髄液IL-6が20 pg/mL以上の持続的高値を示したものとした。脳MRIのT1強調矢状断画像から早期アルツハイマー病診断支援システム（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease: VSRAD）（Eisai Co.,

Ltd) を用いて海馬領域と全脳領域の萎縮度を測定した。脳幹部面積は、脳 MRI の T1 強調正中矢状断画像を Image J (NIH, U.S.) を用いて計測した。

C. 研究結果

VSRAD 解析から CPNB は non-NB と比較し、海馬領域に有意な萎縮 ($p=0.016$) を認めた (Figure 1)。さらに全脳領域にも有意な萎縮 ($p=0.0240$) を認めた (Figure 1)。海馬領域や全脳領域の萎縮は年齢との相関を認めなかった (Figure 2)。CPNB の全例で脳幹部萎縮を認めたが、海馬領域と脳幹部萎縮との間に相関は認めなかった (Figure 3)。

D. E. 考察と結論

CPNB では脳幹部や海馬領域が影響を受け、進行性の神経行動学的変化に参与する可能性が示唆された。脳幹部萎縮と海馬領域の萎縮に相関を認めないことから、何らかの要因が CPNB の病態に存在する可能性が考えられる。認知症は社会的問題でもあり、今後、認知機能障害を呈する他疾患と慢性進行型神経ベーチェット病との脳幹部/海馬領域萎縮の比較検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behcet's disease. *Modern rheumatology*. 2014; 24: 961-965.

2. Ubagai T, Nakano R, Kikuchi H, Ono Y. Gene Expression Analysis of *TREM1* and *GRK2* in Polymorphonuclear Leukocytes as the Surrogate Biomarkers of Acute Bacterial Infections. *Int. J. Med. Sci.* 2014; 11(2): 215-221.
3. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Quantitative Analysis of Brainstem Atrophy on Magnetic Resonance Imaging in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 337: 80-85.
4. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain*. 2014; 137: 520-536.

学会発表

1. Kikuchi K, Takayama M, Hirohata S. Quantitative Analysis of Brainstem Atrophy on MRI for Diagnosis of Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease. *Asian-Oceanian Congress of neurology*, Macau 2014 3/2-5.
2. Kikuchi K, Takayama M, Asako K, Okamoto A, Nanki T, Kono K, Hirohata S. Correlation of the integrated cerebrospinal fluid interleukin-6 level with brainstem atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's

- disease. EULAR 2014, Paris 2014. 6/11-14
3. Kikuchi K, Takayama M, Asako K, Tsukui D, Okubo M, Okamoto A, Nanki T, Yanagida T, Kono K, Hirohata S. Correlation of the integrated cerebrospinal fluid interleukin-6 level with brainstem atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. ISBD 2014, Paris 2014. 9/17-22
 4. Asako K, Kikuchi K, Takayama M, Tsukui D, Okubo M, Okamoto A, Nanki T, Yanagida T, Kono K, Hirohata S. Infliximab for chronic progressive neuro-Behçet's disease: An 8-year follow-up study. ISBD 2014, Paris 2014. 9/17-22
 5. Tsukui D, Kikuchi K, Okubo M, Asako K, Takayama M, Okamoto A, Nanki T, Yanagida T, Hirohata S, Kono K. An autopsy case of Behçet's disease with vascular involvement complicated with pulmonary thromboembolism. ISBD 2014, Paris 2014. 9/17-22
 6. Takayama M, Kikuchi K, Asako K, Kono K. Behçet's disease with intractable uveitis in which demyelinating encephalopathy developed after Infliximab treatment. ISBD 2014, Paris 2014. 9/17-22
 7. Okubo M, Kikuchi K, Tsukui D, Okubo M, Asako K, Takayama M, Okamoto A, Nanki T, Yanagida T, Kono K. Can Behçet's disease be cured? The clinical course of 100 patient. ISBD 2014, Paris 2014. 9/17-22
 8. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Kono H, Takayama M, Asako K, Okamoto A, Kikuchi H, Nanki T: The Reduction of Serum Uric Acid Level Might Prevent Atherosclerosis in Mice. 78th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston 2014.11/14-19
 9. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi K, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Long-Term Outcome of Chronic Progressive Manifestations in Behçet's Disease. 78th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston 2014.11/14-19
 10. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Kimura Y, Okamoto A, Nanki T, Kono H, Hirohata S: Atrophy of Hippocampal Region in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease. 78th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston 2014.11/14-19
- 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

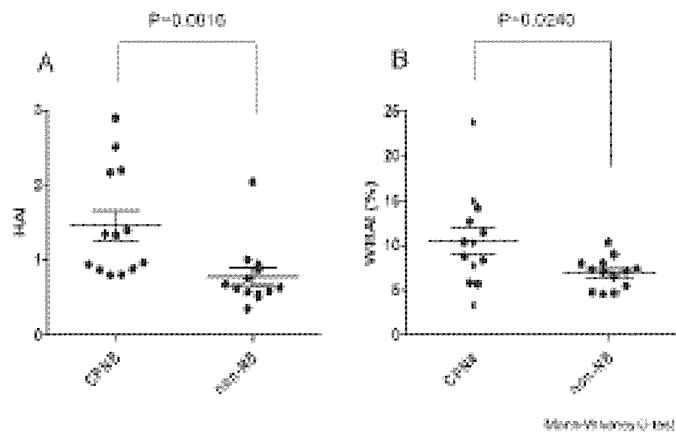


Figure 1. Results of a group analysis of HAI for CPNB and non-NB.

A significant difference in the hippocampal region atrophy is recognized between CPNB and non-NB ($P = 0.0016$) (A). Results of a group analysis of WBAI for CPNB and non-NB. There was a significant difference in the severity of whole-brain gray matter loss between CPNB and non-NB ($P = 0.0240$) (B).

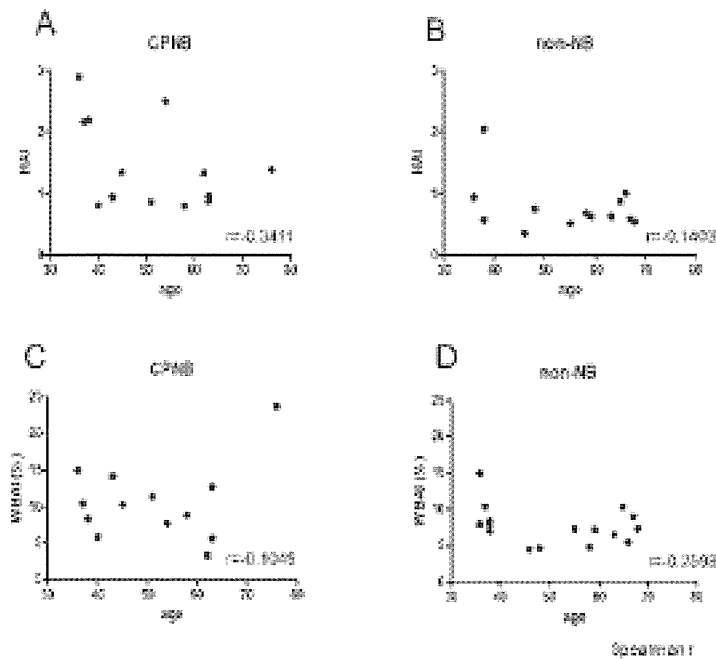


Figure 2. Scatter diagrams of the subjects' age and hippocampal region atrophy index (HAI) in CPNB (A) and non-NB (B). Scatter diagrams of the subjects' age and whole brain atrophy index (WBAI) in CPNB (C) and non-NB (D).

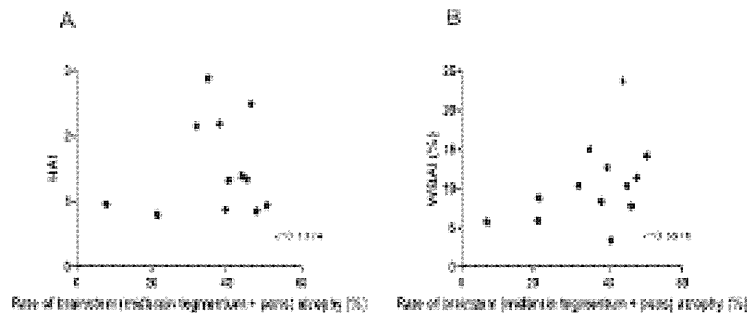


Figure 3. Scatter diagrams of the subjects' brainstem atrophy rate and hippocampal region atrophy index (HAI) in CPNB (A). Scatter diagrams of the subjects' brainstem atrophy rate and whole brain atrophy index (WBAI) in CPNB (B).

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
「バイオマーカーとしての IL-22」

研究分担者 岩瀬 和也 北里大学医学部免疫学
研究協力者 佐藤 雅 北里大学医学部免疫学
遠藤 賀子 北里大学医学部免疫学
北市 伸義 北海道医療大個体差医療科学センター眼科学

研究要旨

IL-22 は Th 17・Th 22 から産生される。ベーチェット病では、寛解時に IL-22 が増加しているという報告より、改善に繋がるバイオマーカーとして捉えられる一方、病態促進的との報告もある。実験モデルにおいても IL-22 の関与は増悪・改善の両方向について、数は少ないながら報告されている。そこで、我々は IL-22 値がバイオマーカーとして機能し得るか調べる目的で、EAU 誘導マウスへ抗 IL-22 抗体あるいはリコンビナントマウス (rm) IL-22 の投与し、病態進展を病理スコアで、IRBP 特異的 T 細胞のダイナミクスを IRBP/I-A^b tetramer で検討した。その結果、rmIL-22 投与ではスコアの改善を認めず、抗 IL-22 抗体でスコアの低下傾向を認めたことより、IL-22 高値は改善・寛解と関連する可能性は低いものと考えられた。

A. 研究目的

IL-22 は Th 17・Th 22 から産生される。ベーチェット病では、寛解時に IL-22 が増加しているという報告より、改善に繋がるバイオマーカーとして捉えられる一方、病態促進的との報告もある。実験モデルにおいても IL-22 の関与は増悪・改善の両方向について、数は少ないながら報告されている。そこで、我々は新規バイオマーカーとしての IL-22 について調べる目的で、EAU 誘導マウスへ抗 IL-22 抗体あるいはリコンビナントマウス (rm) IL-22 の投与し、病態進展を病理スコアで、IRBP 特異的 T 細胞のダイナミクスを IRBP/I-A^b tetramer で検討した。

B. 研究方法

1. EAU の誘導と評価法：6 週齢 B6♀マウスに、ヒト視細胞間レチノイド結合蛋白ペプチド (hIRBP₁₋₂₀: GPTHLFQPSLVLDMAKVLLD) 200 μg を完全アジュバント (CFA) とともに側腹部皮下に免疫し、同日に百日咳毒素 0.2 μg を腹腔内投与することによって誘導した。3 週間後、眼球はグルタルアルデヒド前固定／フォルマリン後固定後、パラフィン切片を HE 染色し、実験群と対照群の病理組織学的評価 (0～4) を行った。

2. 抗 IL-22 抗体・リコンビナントマウス (rm) IL-22 の投与：抗 IL-22 抗体は 150 μg /匹、対照群は rat IgG 同量を hIRBP₁₋₂₀ 感作後 3, 9, 15 日目に腹腔内投与した。一方、

rmIL-22 は 2 μ g/匹、対照群は生食を感作後 1, 5, 9, 13, 17 日に腹腔内投与した。

3. T細胞のフローサイトメトリー解析：所属リンパ節・脾臓はホモジェナイザーで単一細胞浮遊液にした。眼内浸潤リンパ球は、眼組織をレンズ除去後に細切し、Collagenase D と 37° C 1 hr インキュベートした後に遠心、メッシュを通過させた試料として回収した。T細胞は通常の anti-CD 3, -CD 4, -CD 8 抗体 (BioLegend) で染色する他、抗原特異的 T 細胞を IRBP₃₋₁₃/I-A^b tetramer-PE/anti-CD 4- APC/anti-CD⁺-FITC で染色し、CD 3⁺画分について CD 4⁺ tetramer⁺ として算出した (tetramer は米国 NIH Tetramer Core Facility より供与されたものである)。

(倫理面への配慮)

動物実験は北里大学動物実験委員会で審議を経て、許可を得てから実施した (#2014-145)。

C. 研究結果

【抗 IL-22 抗体投与実験】

Rat IgG 投与の対照群に比し、抗 IL-22 抗体投与群で病理スコアが低い傾向を認めた (図 1)。この時、免疫した部位の所属リンパ節 (dLN) 中の全 CD 3⁺CD 4⁺ T 細胞について実験群・対照群間で割合・実数ともに差がなく、CD 3⁺CD 4⁺tetramer⁺の抗原特異的 Th 細胞はむしろ抗 IL-22 抗体投与群で有意に増加していた (図 2)。さらに抗原特異的 Th 細胞亜群を解析したところ、ROR γ t⁺では差がなく、有意差はつかなかったが Foxp 3⁺の割合・実数ともに対照群に対し抗体投与群で高かった。

【rmIL-22 投与実験】

生食投与群に比し、rmIL-22 投与群で病理スコアに差は認められなかった。また

dLN の全 CD 3⁺CD 4⁺ T 細胞の割合・実数ともに差を認めなかった。

CD 3⁺CD 4⁺tetramer⁺の抗原特異的 Th 細胞については、ROR γ t⁺亜群 (Th 17 を含む) は低下傾向を呈していた。

D. 考察

限定的な結果であるが、rmIL-22 投与や抗 IL-22 抗体投与の結果から見るに、rmIL-22 投与は軽症化する効果を認めず、むしろこのとき増加した抗体の投与で軽症化傾向を認めた。軽症化と抗原特異的 CD 4⁺Foxp 3⁺亜群 (iTreg) の増加に関連があると考えられた。今回の結果からは IL-22 高値を寛解や臨床症状の改善に関連するバイオマーカーと捉えるより IL-22 の低下が軽症化と関連する可能性があると考えられた。しかし、一方で rmIL-22 については誘導初期に投与すれば抑制効果を認めるとの報告があり、IL-22 や抗体投与の時期・投与量に関しては未だ検討の余地を残している。IL-22 は、Th 17 由来あるいは Th 22 由来のいずれもが考えられるが、悪化に関わっているのは Th 17 細胞で、Th 22 細胞ではないとの考えもある。ベーチェット病では AhR の発現が低下しており (Th 22 のマーカーである)、AhR のリガンドである FICZ (6-formylindolo [3, 2-b] carbazol) あるいは ITE(2-(1'H-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester)で患者末梢血細胞を活性化した場合には Th 1/17 への極性を阻害して、beneficial に作用する可能性が示されているからである。いずれにしても IL-22 については今後のさらなる詳細な検討が必要である。

<参考文献>

IL-22 は beneficial: Wang C et al. *Med Inflamm* 2014: 195094; Ke Y et al. *J*

Immunol 2011, 187 (5): 2130-9. など
 IL-22 は pro-inflammatory (網膜色素上皮細胞への直接傷害作用を含む) : Bhuyan ZA et al. *PLoS One* 2014, 9(2): e 89266.
 Sugita S et al. *J Immunol* 2013, 190 (11): 5799-808. Cordero-Coma M et al. *Ocul Immunol Inflamm* 2013, 21 (3): 212-9.
 Cai T et al. *PLoS One* 2013, 8 (3): e 59009.

E. 結論

今回の結果から考えると IL-22 高値は少なくともぶどう膜炎の寛解マーカーとはならない可能性が高い。

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 3 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
 なし
 学会発表

1. Endo N, Satoh M, Iwabuchi K. Tetramer-based analyses of antigen-specific T cells in experimental autoimmune uveoretinitis in mice. The 43rd Ann Meeting of the JSI 2014. (Kyoto). 2014.12.10.
2. Noma H, Eshima k, Satoh M, Iwabuchi K. Subtype-dependent requirement of NF- B-inducung kinase in NKT cell differentiation. The 43rd Ann Meeting of the JSI 2014. (Kyoto). 2014.12.10.

3. Eshima K, Noma H, Iwabuchi K. On the role of T-box family molecules in the differentiation and function of murine T cells. The 43rd Ann Meeting of the JSI 2014. (Kyoto). 2014.12.10.

2) 海外

口頭発表 0 件
 原著論文による発表 3 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 0 件
 論文発表

1. Eshima K, Okabe M, Kajiura S, Noma H, Shinohara N, Iwabuchi K. Significant involvement of NF- κ B-inducing kinase in proper differentiation of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells. *Immunology* 41(2): 222-32, 2014.
2. Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Satoh Y, Kumagai Y, Narumiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes mediated by chemokine system in dendritic cells. *J Clin Invest* 124 (11): 4882-94, 2014.
3. 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-i, Yamagishi S-i, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde derived-advanced glycation end product formation. *J Leukoc Biol* 96 (12): 1077-85, 2014.

学会発表
なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

Eomesodermin (Eomes)遺伝子トランスジェニック非ヒト動物、Eomes+CD 4+ナイーブ T 細胞製造方法、Eomes+CD 4+ナイーブ T 細胞、及び免疫関連疾患の治療又は予防剤 (特願 2014-221398)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

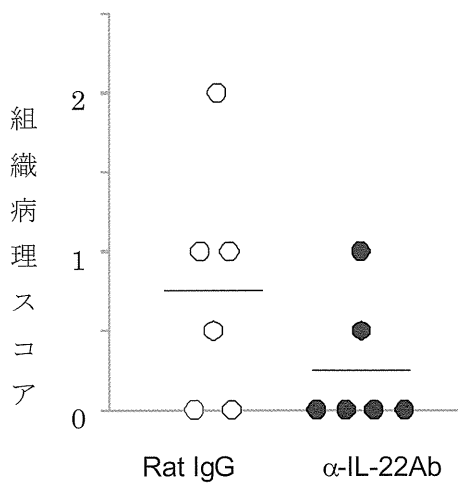


図 1. 抗 IL-22 抗体投与にマウスにおける EAU 組織病理スコア

6 週齢 B6 マウスをヒト IRBP₁₋₂₀ + CFA エマルジョンで免疫、同日百日咳トキシン投与し、その後 3, 9, 15 日に抗 IL-22 抗体あるいはコントロール rat IgG を 150 μg/匹で投与、21 日目に病理組織標本を作製し、スコアリングした。

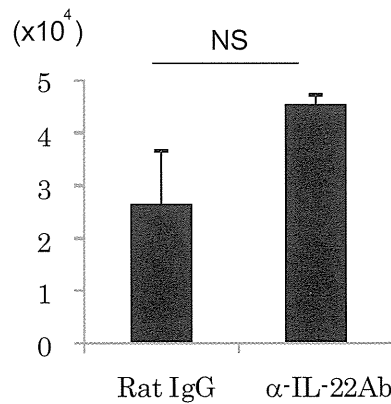
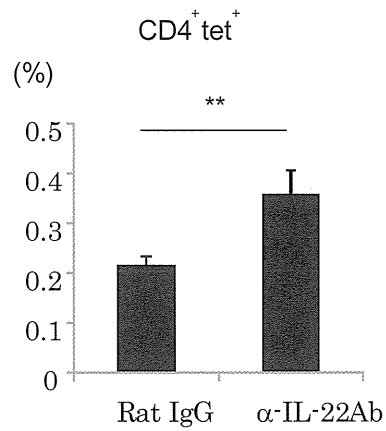


図 2. 抗 IL-22 抗体投与 EAU マウスにおける

tetramer 陽性 (tet⁺) CD 4⁺ T 細胞感作後 21 日目の所属リンパ節の CD 4⁺ T 細胞中の抗原特異的 Th 細胞の割合と実数。むしろ抗体投与群で増加しているが、Foxp 3⁺亜群が増加しており、軽症化と関連している可能性が考えられる。

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

ベーチェット病における定量的便潜血反応の再評価

研究分担者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究要旨

最近の研究では大腸癌患者において腸内細菌叢の変化と定量的便潜血検査との相関が指摘されている。さらに本研究班分担研究者の黒沢らによるベーチェット病個人票データベースを用いた研究において、新規患者の1年後の病状の悪化に影響を与える要因として、「便潜血・下血」「針反応」の2点が報告されている。

昨年度までにわれわれはベーチェット病における免疫異常の原因として腸内細菌叢の乱れ(Dysbiosis)を考察した。

本年度において、われわれは腸管ベーチェット病を含むベーチェット病患者において腸内細菌叢の変化が病態に関連して、その結果として定量的な便潜血反応に反映されるという仮説を持つにいたった。

実際、ベーチェット病では腸内細菌層に変化を観察しており、大腸癌症例と同様に定量的な便潜血に影響を与える可能性がある。

ここでは将来、ベーチェット病の診断および経過観察において便潜血検査が病態を反映する、簡便で再現性が高く、有用な臨床検査としての意義の検討を開始している。

A. 研究目的

最近の大腸癌の研究において、メタゲノム解析に基づく腸内細菌叢の乱れは便潜血反応と相関することが示唆されている (Mol Syst Biol. 2014 Nov 28;10:766. doi: 10.15252/msb.20145645.)。

加えて、本年度の本研究班の分担研究者黒沢らの疫学的な報告によると、新規ベーチェット病患者の1年後の病態の悪化に影響を与える要因として、「便潜血・下血」「針反応」の2点が指摘されている。免疫異常が関与する疾患においては、腸内環境が免疫異常に深く関与とする仮説が提唱されており、種々の疾患で検討が加えられている。

われわれは腸内細菌、リンパ球機能が便潜血反応に与える影響という新しい視点が、ベー

チェット病の臨床病態を反映した簡便な検査方法に結びつく新たな可能性を考え、新規の検討を開始した。臨床検体における便潜血検査を経時的にチェックすることによって、病態を正確に診断できることを目標としている。具体的には、ベーチェット病患者の定量的便潜血検査と臨床症状における経時的な各種パラメータの比較を行いその特徴を明確にする。これまでにベーチェット病の病態において、免疫異常が関わることは繰り返し報告されているが、簡便で、迅速に免疫病態を反映する検査は存在しない。各種サイトカインは一般的にリンパ球以外の抗原提示細胞によって産生されると考えられているが、その産生の場として近年注目されているのが腸管/腸内細菌/粘膜免疫の複合体である。実際、腸管内

にはそれぞれのサイトカインを産生する細胞が多いことが知られている。

動物実験レベルでは自己免疫疾患/代謝疾患/神経・精神疾患等では腸管/腸内細菌/粘膜免疫複合体の変調が推察されている。

そこでわれわれは腸管/腸内細菌/粘膜免疫の複合体の機能を、定量的な便潜血反応を指標として、ベーチェット病の臨床症状との関連を解析することを試みた。

B. 研究方法

1. メタゲノム解析

ベーチェット病患者(n=6)および健常人(n=10)より糞便採取。酵素法にて腸内細菌ゲノム DNA を精製。16 srRNA プライマーにて増幅後ライブラリを作成。次世代シーケンサー Ion-PGM を用いてメタゲノム解析を実施した。

2. 便潜血定量検査

メタゲノム解析時のサンプル溶解液を用いて、便潜血反応の定量検査を試みた。

3. これらの成績を基にベーチェット病患者の臨床症状・検査所見との対比を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(2008年ソウル WMA 総会にて修正)の精神に基づいて実施する。実施にあたっては横浜市立大学の規約に基づいて、聖マリアンナ医科大学倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

1. メタゲノム解析

現在までのところ、メタゲノム菌種解析にて、BDにおける総菌種数(OUT)およびクロストリジウム科菌数の低下傾向を観察している。クロストリジウム属の菌はヒトにおいてリンパ球機能に影響を及ぼすことが指摘

されており、関連も推察される。

2. 便潜血定量検査

免疫法(ラテックス凝集法)による半定量測定を開始した。直接メタゲノム解析のサンプルを利用するため、検査部測定結果との比較検討を要する。その後、前述の大腸癌での検討を参考に、BDにおけるメタゲノム解析の結果と比較検討する。

D. 考察

腸内細菌叢は、腸管や肝臓といった消化に密接に関連する臓器だけではなく、循環器や中枢神経に至るまで抱擁する膨大な分子を利用して影響を及ぼしていることが明らかになりつつある。

ベーチェット病における定量的な便潜血反応が腸内環境やリンパ球機能を反映し、その病態に関与しているという仮説を証明し、臨床応用に結び付けるためにはベーチェット病患者での多数例での検討が必要である。

E. 結論

現在、本研究は開始したばかりで結論的な成績は得られていない。ベーチェット病では腸内細菌叢の変化があり、リンパ球を介した病態の変化を定量的な便潜血反応により、簡便に把握する事が可能になるとと思われる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N. Skewed helper T cell responses to IL-12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's Disease. Genet Res Int.