

## 7. 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

○後藤浩（東京医大 眼科）

馬詰朗比古 松田優作 毛塚剛司（東京医大 眼科）

### 【これまでの研究経過・結果】

インフリキシマブ療法によってベーチェット病網膜ぶどう膜炎の予後は飛躍的に改善し、多くの症例で非可逆的な視覚障害に至ることなく一定の QOL ならびに QOV(quality of vision)を維持することが可能となってきた。一方、この治療を一定期間継続し、経過良好であった場合、どのような基準をもとに中止の方向にもっていくことができるのか、その臨床情報やパラメーターについては判然としないのが実情である。

これまで我々は、この画期的な治療法を導入するに当たっては確実な診断が重要であるとの前提に立ち、他の類縁疾患との鑑別を主眼に置いた眼科的な診断基準の確立を目指し、2012年の診療ガイドラインにその結果を反映させてきた。

また、治療開始後の臨床的評価には、本班研究班でも紹介されたベーチェット病網膜ぶどう膜炎の炎症発作を客観的に評価するシステム、BOS 24 とともに、蛍光眼底検査から得られる網膜血管炎の有無や程度を踏まえた臨床的評価について検討し、それぞれ有用であることを確認してきた。

### 【今後の見込み】

現在、我々の施設では 30 余名の難治なベーチェット病網膜ぶどう膜炎症例に対してインフリキシマブ療法を施行しているが、これらの中には既に 7 年以上にわたって治療法を継続している症例も含まれている。アナフィラキシーショック等を来した数例を除き、いずれも概ね良好な経過を示しているが、本症が有する本来の性質なども鑑みれば、インフリキシマブ療法を中止しても眼炎症発作を生じることのない症例が含まれている可能性も否定はできない。

そこで、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎の炎症発作を客観的に評価するシステム、BOS 24 とともに、我々が改めて提案した蛍光眼底検査による網膜血管炎の評価システムを組み合わせ、経過良好例に対する本治療法の中止に向けた指標の作成を今後の目標とする。

同時に、本研究班の協力により従来から計測していただいている血中インフリキシマブ濃度、ならびに抗インフリキシマブ抗体のデータも上記の評価法とともに併せて解析し、治療中止に向けた適切かつ普遍性のあるプロトコルを提供できるようにしたい。

## 8. 新規患者の悪化要因、将来の臨床疫学像の予測

○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生)  
稲葉裕 (順天堂大医学部 衛生学)、  
石ヶ坪良明、岳野光洋 (横浜市大 病態免疫制御内科)  
岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)  
中村晃一郎 (埼玉医科大学 皮膚科)  
水木信久 (横浜市大 眼科)

### 【これまでの研究経過・結果】

特定疾患治療研究事業で医療費の自己負担分軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票のデータを用いて、これまで発症(推定)からの年数が経過するほど完全型、何らかの介助が必要な人の割合が増すこと、男性で20歳代発症者は完全型の割合がどの経過年数でも高く、重症(StageⅣ・Ⅴ)者の割合は40歳未満発症者で経過とともに増加、40歳以上発症者ではその傾向は認められないことを報告してきた。

一昨年度より同データの累積データを用いて予後の検討を開始した。2004年、2005年共に良好に入力されていた都道府県別データを用い、2004年新規と2005年更新時データを連結させ、2004年新規380例の1年後の「病型変化なし」が67.1%、「特殊型発症」3.7%であること、重症度(Stage)は変化なし55.9%、悪化6.6%、軽快8.4%、不明7.9%、非継続23.7%であることを報告した。更に同データで、1年後のStage悪化に影響を与え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)や病型、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%信頼区間を求めたが、例数が少なく若年(35歳未満)発症(オッズ比2.38)以外に有意差は認めなかった。そこで昨年度は2004~08年(5年分)のデータ1794例を用いて、同様の分析を行った。その結果、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」オッズ比1.66(95%信頼区間1.03~2.67)と「皮膚の針反応あり」オッズ比1.66(95%信頼区間1.01~2.73)であった。

昨年度は新しい視点として日本の将来推計人口(中位)を用いて、ベーチェット病の発症と治療の状況が今後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するか推計を試みた。2012年度ベーチェット病受給者は18,636人であったが、2020年には18,503人、2030年17,804人、2040年16,588人、2050年15,044人、2060年13,536人になると推計された。70歳以上のベーチェット病患者の割合は2012年現在21%であるが、2020年に26%、2030年29%、2040年31%、2050年36%、2060年37%になると推計された。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。

### 【今後の見込み】

1年後の悪化に影響していた要因「潜血・下血の症状あり」、「皮膚の針反応あり」について考察するとともに他の要因との組み合わせや特殊型発症リスクの分析を試みる。また、将来予測については臨床調査個人票データを用いて、臨床像が将来どのように変化するか予測する。

## 9. 薬理動態解析に基づくインフリキシマブの適正使用指針の確立に向けて

石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

○岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

桐野洋平 (横浜市大 病態免疫制御内科)

澁谷悦子、山根敬浩、水木信久 (横浜市大 眼科)

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病(BD)ぶどう膜炎へのインフリキシマブ(IFX)治療の効果減弱要因を解析するため。IFX 血中トラフ濃度と ATI (antibody toward infliximab) を測定し、臨床効果との関連を検討した。今回は治療目的が眼病変で、採血時の臨床情報が確認された 101 例で、導入時ブースト期を除いた 238 検体の結果を中心に解析した。

採血時に眼発作および BD の臨床症状増悪時 (口腔内アフタは除く) を認めた活動期 55 検体は非活動期 183 検体に比し、投与間隔は有意に短いにもかかわらず ( $6.6 \pm 1.5$  週 vs  $7.4 \pm 1.3$  週、 $p < 0.005$ )、トラフ濃度は低く ( $3.0 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$  vs  $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $p < 0.005$ )、検出感度以下 (10% vs 64%)、ATI 陽性 (8% vs 51%) が多かった (いずれも  $p < 0.005$ )。次に、IFX 効果を A 著効、B 有効、C やや有効 (効果不十分)、D 無効に分けて、個々の症例ごとに解析した。

	投与間隔(週)	トラフ( $\mu\text{g/ml}$ )	$<0.1 \mu\text{g/ml}$ (%)	ATI (%)
A 61 例	$8.3 \pm 1.0$	$4.0 \pm 4.5$	5 (8%)	2 (%)
B 32 例	$7.0 \pm 1.0$	$6.0 \pm 5.9$	5 (16%)	5 (16%)
C+D 8 例	$7.1 \pm 1.6$	$1.1 \pm 2.4$	6 (75%)	4 (50%)

無効、効果不十分はごく一部の症例に過ぎないが、ATI の存在により IFX 濃度が維持されないことが主要因と考えられた。また、投与時反応も効果減弱症例で高頻度であり、IFX 感度以下では ATI 陰性でも投与時反応が見られる症例があった。また、IFX 中止例 9 例のうち 4 例が ATI 陽性で、計 17 例(11.3%)であった。今回も特殊型では ATI 陽性例を認めていないが、MTX を含め免疫抑制薬、副腎ステロイド併用の有無は ATI の出現に関係なかった。一方、B に分類された症例には効果減弱で投与期間短縮されたが、血中濃度が  $20 \mu\text{g/ml}$  を越える症例も見られた。

### 【今後の見込み】

#1 IFX の薬理動態解析に基づく、IFX 適正使用指針を確立する。

#2 臨床的要望の高い長期寛解維持例における適切な休薬・中止基準の設定を検討していく。

## 10. マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)の免疫病態解析による 新規治療標的の探索

○岩渕和也（北里大学医学部 免疫学）

佐藤雅、遠藤賀子（北里大学医学部 免疫学）、

北市伸義（北海道医療大学 個体差医療科学センター）

南場研一、石田晋（北大大学院医学研究科 眼科学講座）、

上出利光（北大遺伝子病制御研究所 分子免疫分野）

### 【これまでの研究経過・結果】

我々はヒト視細胞間レチノイド結合タンパク hIRBP 由来ペプチド抗原で C57 BL/6 マウスを感作することで作製する EAU モデルを用い、病態解析と新規治療標的の探索を行って来た。これまで、オステオポンチンを標的として抗体・siRNA の予防的投与、NKT 細胞リガンドの抗原感作時の投与（予防的投与）によって炎症性・Th 17 系サイトカインの抑制を伴って EAU スコアの軽症化を認めた。発症時からの投与（治療的投与）によって EAU の軽症化をもたらす実験治療の系を開拓するために、NKT 細胞リガンドの探索を行ったところ、当初 Th 2 免疫偏倚を呈するリガンドを用いた時に炎症スコアの軽症化を認めたが、その後検討を繰り返すうちに必ずしも低下を示さないことが判明した。

実験治療の効果を hIRBP ペプチド特異的 CD 4+ T 細胞のダイナミクスから評価する目的で、所属リンパ節と眼球に浸潤したリンパ球を tetramer で染色し、抗原特異的 T 細胞をそれぞれのコンパートメントで解析した。治療の効果が眼内浸潤リンパ球中の hIRBP 特異的 T 細胞の割合（数）の低下が関連する可能性が示されたが、末梢血など継続的にモニター出来るコンパートメントで評価する必要がある。

### 【今後の見込み】

抗原特異的 CD 4+ T 細胞のダイナミクスを IRBP 3-13 あるいは IRBP 10-18 特異的 I-Ab tetramer で、さらに CD 8+ T 細胞については IRBP 10-18/Kb-Ig dimer で検出出来る最適な染色プロトコールを検討し、これらの T 細胞の感作後の分布や機能について末梢血・局所リンパ節・眼内で詳細に解析する。引き続き NKT 細胞活性化により抗原特異的 CD 4+, CD 8+ T 細胞のダイナミクスとそれぞれの T 細胞のサイトカイン産生プロフィールがどのように変化するかを解析する。また抗 IL-22 抗体投与による IL-22 の中和の病態進展への影響、抗  $\alpha 9$  インテグリン抗体投与（特に治療的投与）実験を新たに加えたいと考えている。

## 11. 眼炎症疾患における蛍光標識白血球を用いたイメージング

南場研一（北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座）

○岩田大樹、水内一臣、宇野友絵、大野重昭

（北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座）

北市伸義（北海道医療大学 個体差医療科学センター）

### 【これまでの研究経過・結果】

難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ（IFX）治療は高い有効性を示し、ベーチェット病の視力予後の改善に大きく寄与している。しかし一方で、IFX に抵抗性を示し視力を失っていく症例があるのも事実である。昨年度に我々は、北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病に伴う難治性ぶどう膜炎患者のうち、IFX 投与前から継続して採血を施行した 27 例について、IFX 導入後に眼炎症発作がみられた群では、導入前の血清中 TNF- $\alpha$  濃度が高い傾向がみられたことを示した。また、IFX トラフ値は眼炎症発作後に有意に低いこと、IFX 導入後の血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 と眼炎症発作に明らかな相関はみられないものの、IL-6 が眼炎症発作の前後で高値となる傾向はみられていた。抗 IFX 抗体は 2 例で検出され、うち 1 例では IFX の効果減弱がみられた。

### 【今後の見込み】

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎では炎症の活動性を正確に評価することが治療への反応性、予後の判定において重要となる。我々は眼局所における白血球の動態を直接評価しうる安全かつ将来の臨床応用が可能な手法を確立することを目的とし、動物モデルにおけるフルオレセイン標識白血球のイメージングを研究する。

まず、ヒトの末梢血単核球（PBMC）の蛍光標識について、至適な条件を評価し、その安全性について細胞生存率、蛍光強度、活性化マーカー（CD 62 L、CD 69、CD 25）とサイトカイン産生（IFN- $\gamma$ 、IL-17、IL-10、IL-4）の変化を未標識の PBMC と比較し検討する。

ぶどう膜炎の動物モデルとして endotoxin induced uveitis マウスを用いる。マウスの PBMC の蛍光標識は、ヒトの PBMC の至適条件と同じ条件下で行う。蛍光標識されたマウスの PBMC を尾静脈から再導入し、網膜における標識細胞の動態について、レーザ走査型眼底検査装置（SLO）を用いて評価する。

## 12. ベーチェット病における ERAP 1 の機能解析

石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

○桐野洋平、吉見竜介、上田敦久（横浜市大 病態免疫制御内科学）、

河越龍方、水木信久（横浜市大 眼科）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

### 【これまでの研究経過・結果】

我々はゲノムワイド関連解析（GWAS）により、ベーチェット病の新規感受性遺伝子 ERAP 1 を報告した。ERAP 1 は小胞体に発現しているアミノペプチダーゼで、ペプチドをトリミングして MHC-Class I に乗せるのに適切な長さに調節する機能をもつ。ERAP 1 は同じく HLA-Class I が関連する強直性脊椎炎や乾癬の感受性遺伝子でもある。さらに HLA-B\*51 と ERAP 1 リスクハプロタイプ間に遺伝子相互作用を認めたことから、HLA-B\*51 へのペプチド結合過程が疾患発症に重要であることが明らかになった。

今後ベーチェット病における ERAP 1 の機能と、治療標的としての有用性を明らかにするために以下の実験を検討している。1) ヒト炎症における ERAP 1 の機能解析。サイトカイン刺激による ERAP 1 発現変化、強制発現やノックダウンによる炎症反応変化の観察。2) BD 患者における ERAP 1 の発現。3) ヒト C1R 細胞株における HLA-B\*51 stable cell line 作成と、変異型 ERAP 1 強制発現等によるペプチドロームの変化。4) ERAP 1 R 725 Q/E 575 N ノックインマウスの作成。

### 【今後の見込み】

上記実験系の予備実験を開始しており、今後成果を班会議で報告していきたい。

### 13. ベーチェット病における家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析

石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

○寒川整、桐野洋平、上田敦久（横浜市大 病態免疫制御内科学）

水木信久（横浜市大 眼科）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

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

#### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病と家族性地中海熱は臨床症状やコルヒチンの有効性、好発地域といった点で共通している。さらに家族性地中海熱の原因遺伝子である MEFV 遺伝子はベーチェット病の感受性遺伝子である。しかしながら MEFV 遺伝子のコードするタンパクである pyrin の生理的機能は解明されておらず、家族性地中海熱で認める pyrin の変異がどのようにして炎症性疾患を起こし、そしてコルヒチンがなぜ炎症を抑制するのかは明らかになっていない。

我々の研究は pyrin の機能を解析することでベーチェット病の病因やコルヒチンの作用機序を解明することを目的としている。今までの我々の研究により pyrin に結合するタンパクとして  $\beta 2$  microglobulin(以下 B2M)を同定している。また B2M は pyrin との結合において caspase-1 の活性型である p20 と競合し、B2M と pyrin が結合することで inflammasome の重要な構成要素である apoptosis associated speck-like protein containing a CARD(ASC)と複合体を形成することも判明した。

#### 【今後の見込み】

上記結果から B2M-pyrin-ASC が複合体を形成することで inflammasome として機能し、caspase-1 を活性化させる系を仮説として考えている。この系におけるコルヒチンの作用機序やベーチェット病における役割を検証していく。

## 14. ベーチェット病におけるリンパ球機能とメタゲノミクスの比較検討の試み

○鈴木登（聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学）

清水潤（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

金子史男（福島県立医大 皮膚科）

金子栄（島根大医学部 皮膚科）

### 【これまでの研究経過・結果】

新規ヘルパー T(Th)細胞である Th 17 細胞は、Th 1 細胞とともに生体における主要なイフェクター Th 細胞である。Th 細胞の機能誘導には、リンパ組織における IL-12、IL-23、IL-27、IL-35 の 4 サイトカイン、すなわち IL-12 ファミリーサイトカインの産生量が重要であることが示されている。その中で Th 1 細胞の機能分化には IL-12、Th 17 細胞の機能分化には IL-23 がそれぞれ必須である。われわれは昨年の本会議において、ベーチェット病 (BD) の病態にてナイーブ Th 細胞が *in vitro* 培養実験系で、健常人に比較して IL-12 および IL-23 添加に対して、ともに過剰反応を示すことを示した。また、BD のメモリー Th 細胞における培養実験系では、Th 17 細胞頻度は健常人に比較して IL-23 の添加培養にて有意に高値となるのに対して、IL-12 および IL-35 の添加培養では IFN  $\gamma$  産生 Th 17 細胞が有意に低値となった。これらのことは BD 病態における IL-12 ファミリーサイトカインの重要性を示すものと考えられる。

現在、IL-12 ファミリーサイトカインを高産生する末梢リンパ組織として注目されているのは、腸内細菌叢を含む消化管免疫組織である。無菌マウスでは Th 17 細胞頻度は有意に低値となり、その誘導にはセグメント細菌と呼ばれる細菌が重要であることが報告されている。腸内細菌叢と生体内リンパ球機能の密接な関連を示すものと考えられている。

私たちは BD および健常人の腸内細菌叢を詳細に解析するために、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌メタゲノミクスを研究組織内にて開始した。これまでのところは健常人のみであるが、腸内細菌叢ゲノムより 16S rRNA データの Operational Taxonomic Unit (OTU) 解析およびその多様性解析を実施している。今回の報告会ではメタゲノム解析の実際と、現在までの結果について報告する。



## 15. ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析による ベーチェット病感受性遺伝子の同定

水木信久（横浜市大 眼科）

○目黒明、山根敬浩、竹内正樹、澁谷悦子、木村育子（横浜市大 眼科）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

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

### 【これまでの研究経過・結果】

ImmunoChip（イルミナ社）は、主要な自己免疫疾患や炎症性疾患をより詳細に解析するために開発されたカスタムメイドの DNA チップであり、慢性関節リウマチやクローン病など 12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する約 19 万個のマーカがデザインされている。ImmunoChip を用いることで、免疫関連遺伝子領域に分布する SNP（一塩基多型）を高密度に解析することができ、ゲノムワイド関連解析（GWAS）では同定できなかった遺伝子多型を検出することが可能である。

我々はトルコ人集団（ベーチェット病患者 2,014 例、健常者 1,826 例）を対象に ImmunoChip を用いた解析を実行し、これまでに 7 遺伝子座においてベーチェット病との新規の相関を見出している。

### 【今後の見込み】

今回の ImmunoChip 解析で同定した新規の遺伝子座を対象に、日本人を含む他の人種集団を用いた再現性の検討を行うとともに、mRNA 発現量などの機能解析を行う。さらに、ImmunoChip 解析で得られた SNP 情報をもとに、ベーチェット病の発症に対する遺伝子間相互作用（エピスタシス）をゲノムワイドに検討する。

## 16. HLA 分子を標的としたベーチェット病の免疫学的解析

○山根敬浩（横浜市大 眼科）

目黒明、水木信久、澁谷悦子、木村育子（横浜市大 眼科）

太田正穂（信州大 法医学）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病の病態は未だ明確ではないものの、疾患と相関する特定の HLA 分子（HLA-B 51 や HLA-A 26 など）を有する患者では、それら HLA 分子と自己ペプチドの複合体に対して T 細胞が完全な免疫寛容を獲得しておらず、自己免疫性 T 細胞クローンが残存し、何らかの誘因でそれが活性化されることでベーチェット病を発症すると推測される。誘因として先行感染が注目されており、微生物由来の抗原と自己抗原の間に類似のアミノ酸配列があり T 細胞が交差反応を起こすことによって自己反応性 T 細胞が活性化されるという molecular mimicry 説を示唆する報告がある。一方、ベーチェット病の発症に關する外来および自己抗原は未だ明確ではなく、ベーチェット病の病因を解明する上で今後のさらなる研究が必要とされている。

### 【今後の見込み】

本研究では、バイオインフォマティクス解析を活用し、ベーチェット病と相関する HLA 分子（HLA-B 51 や HLA-A 26 など）と結合する病因ペプチドの検索を実行する。HLA 分子に結合するペプチド構造モチーフの情報およびベーチェット病患者由来自己抗体の標的タンパク質の情報を参考に、HLA 分子に結合する抗原ペプチド候補を絞り込み、患者由来自己反応性 T 細胞を活性化し得るペプチドを同定する。次に、HLA 分子の高次構造を解明し、当該 HLA と当該ペプチドとの結合を阻止する低分子化合物の候補を in silico 解析で予測するとともに、予測された低分子化合物を用いた in vitro での結合阻止解析を実行し、免疫抑制能を有する分子の同定を試みる。



## 班会議プログラム

10:00～10:30

ポスター掲示

10:30～10:40

研究代表者開会の挨拶

横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

開会の御挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課

10:40～11:20

研究分科会（1）

座長 石ヶ坪良明（横浜市大）

1. 既存治療抵抗性腸管 Behçet's disease に対する TNF 阻害療法の有効性と課題

研究分担者：○齋藤和義（産業医大 第一内科）

2. 神経ベーチェット病の血清中 IL-6 の検討

研究分担者：○廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

共同研究者：菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

3. ベーチェット病におけるコルヒチン有用性の検討

研究分担者：○桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

4. 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検討

研究分担者：○菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

共同研究者：廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

5. Lipschutz genital ulceration と小児の再発性アフタ

(recurrent aphthous stomatitis :RAS) は Behçet 病関連疾患？

研究分担者：中村晃一郎（埼玉医科大学 皮膚科）

研究協力者：○金子史男、富樫亜吏、野村絵里香

（脳神経疾患研究所付属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）

11:20~12:08

研究分科会 (2)

座長 水木信久 (横浜市大)

6. 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 (東京大 眼科)

共同研究者：小野久子、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子 (東京大 眼科)

沖永貴美子 (さいたま赤十字 眼科)

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 (自治医大 眼科)

7. 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法の検討

研究分担者：○後藤浩 (東京医大 眼科)

共同研究者：馬詰朗比古、松田優作、毛塚剛司 (東京医大 眼科)

8. 稀少難治性疾患患者データベースを用いた疫学研究に向けて

研究分担者：○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生学)

共同研究者：稲葉裕 (順天堂大医学部 衛生学)

石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

中村晃一郎 (埼玉医科大学 皮膚科)

水木信久 (横浜市大 眼科)

9. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン案

研究分担者：石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

共同研究者：○岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

出口治子 (国立横浜医療センターリウマチ内科)

須田昭子 (横浜市大総合医療センター、リウマチ・膠原病センター)

桑名正隆 (慶応大 内科) 沢田哲治 (東京医大 リウマチ内科)

菊地弘敏 (帝京大学医学部 内科)

永淵裕子 (聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科)

廣畑俊成 (北里大学医学部 膠原病感染内科)

齋藤和義 (産業医大第一内科)

10. ベーチェット病インフリキシマブ治療時の血中濃度と抗薬物抗体

研究分担者：石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

共同研究者：○岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

桐野洋平（横浜市大 病態免疫制御内科）

菊地弘敏（北里大学医学部 膠原病感染内科）

齋藤和義（産業医大 第一内科）

桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

11. ベーチェット病インフリキシマブ治療におけるトラフ値および抗インフリキシマブ抗体測定の有用性について

研究分担者：南場研一（北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座）

共同研究者：○岩田大樹、水内一臣、宇野友絵、大野重昭

（北海道大学大学院医学研究科 眼科学講座）

北市伸義（北海道医療大学 個体差医療科学センター）

12:08～12:30

**総合討論**          横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

12:30

**閉会の挨拶**          横浜市立大学大学院 視覚器病態学 教授 水木信久

12:40～13:40

**研究分担者および研究協力者打ち合わせ会（昼食）**

13:40～14:40

**ポスター閲覧**

マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）の免疫病態解析による新規治療標的の探索

研究分担者：○岩淵和也（北里大学医学部免疫学）

ベーチェット病疾患感受性遺伝子の機能解析

研究分担者：石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

共同研究者：○桐野洋平（横浜市大 病態免疫制御内科）

ベーチェット病における自然免疫の関与について

研究分担者：○中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科）

ウニ殻色素によるぶどう膜炎モデルの軽症化の検討

研究分担者：南場研一（北海道大 眼科）

共同研究者：○北市伸義（北海道医療大 個体差医療科学センター）

ベーチェット病におけるメタゲノム解析とT細胞機能の相関検討の試み

研究分担者：○鈴木登（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析によるベーチェット病感受性遺伝子の同定

研究分担者：水木信久（横浜市大 眼科）

共同研究者：○目黒 明（横浜市大 眼科）

HLA 分子を標的としたベーチェット病の免疫学的解析

研究分担者：○山根敬浩（横浜市大 眼科）

13:40～14:40

**ガイドライン作成グループディスカッション**

**眼病変** 研究分担者：水木信久

研究分担者：山根敬浩

**特殊型** 研究分担者：石ヶ坪良明

研究協力者：岳野光洋

14:40～

**ベーチェット病患者勉強会**

## 1. 既存治療抵抗性腸管 Behçet's disease に対する TNF 阻害療法の有効性と課題

○齋藤和義 (産業医科大学 第一内科)

### 【これまでの研究経過・結果】

腸管 BD は生命予後に関与する重要な病態である。我々は、既存治療抵抗性の腸管 BD 症例 21 例に対し、抗 TNF- $\alpha$  抗体インフリキシマブ (IFX) を導入し、3 年目までの安全性および有効性に関し検討・報告してきた。概して高い有効性を認める一方で、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、効果不十分例 (一次無効/二次無効症例) に着目し、その特徴と対策に関して検討した。観察期間中 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。4 か月、11 か月で IFX 中止となった 2 症例は、一次無効に分類され、29 か月で効果不良中止となった 1 症例は二次無効に分類された。今回の検討においては、症例数も少なく、治療効果予測因子の抽出は困難であったが、効果不良後の後療法に関しては、二次無効症例あるいは有害事象中止例においては、他の TNF 製剤にスイッチすることで、十分な疾患活動性の再制御が可能であり、二次無効症例においては、まずは TNF 阻害薬の薬剤変更が後治療の第一選択となりうることが考えられた。他方、一次無効症例においては、RA 治療と異なり、生物学的製剤選択に制限があるため、薬剤の中止自体に慎重を要するものの、IFX 療法にて一次無効を呈しても、ステロイドパルス療法などの短期間の強力な治療を行うことで一旦十分な疾患活動性の制御がなされれば、その後、生物学的製剤 (TNF 阻害薬) によっても十分な疾患活動性制御が可能となることが示唆された。

### 【今後の見込み】

腸管ベーチェット病に対する他の製剤 (IL-6 阻害療法) の有効例も報告されており、今後、一次無効症例を予知するバイオマーカーやそれに基づく最も有効な後治療に関し更なる検討を行いより実践的な治療アルゴリズムを構築する。



## 2. 神経ベーチェット病の血清中 IL-6 の検討

○廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

これまで集積した症例の疫学的後ろ向き解析により急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の診断のガイドラインを作成した。さらに 2008 年 10 月までの治療経過についての追加アンケートをもとに急性型神経ベーチェット病の急性期治療と発作予防のガイドライン案を策定した。さらに難治性である慢性進行型神経ベーチェットの治療ガイドラインについても策定を行なった。

このなかで髄液中の IL-6 が神経ベーチェットの活動性をよく反映することを示してきた。特に慢性進行型の神経ベーチェットの診断に当たっては、髄液中の IL-6 の持続的上昇を確認することが重要であること、さらに治療に当たっては髄液 IL-6 がよいマーカーになることを明らかにしてきた。今回我々は急性型神経ベーチェット病 16 例と慢性進行型神経ベーチェット病 14 例の血清中の IL-6 について検討を行った。その結果対照群（非炎症性神経疾患）18 例に比し、慢性進行型神経ベーチェット病では血清 IL-6 の有意な上昇を認めた。

### 【今後の見込み】

今回の解析結果により、血清の IL-6 が診断や治療効果の判定に有用なマーカーである可能性が示唆された。血清は髄液に比して容易に採取することが可能であることから、今後血清の IL-6 を取り入れた形でガイドラインの改訂が行なえるか検討してゆく予定である。

### 3. ベーチェット病におけるコルヒチンの有用性の検討

○桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）

#### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病における皮膚粘膜症状の抑制効果のエビデンスを有する唯一の治療薬はコルヒチンである。コルヒチンはプラセボ対照比較試験で関節病変の出現を抑制し、女性で結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍の発症を抑える効果が報告されている。一方、口腔内アフタ、毛嚢炎様皮疹の発現はプラセボ群と差を認めなかった。本研究班で実施した履歴的調査では、コルヒチン投与がシクロスポリン服用歴のない急性型神経ベーチェットの再発を抑制することが示されている。しかしコルヒチンの有効性に関する報告は限定的で、十分なエビデンスが構築されているとは言い難い。そこで、コルヒチンの皮膚粘膜症状、特殊病型の発症抑制効果を履歴的に検討した。

2010年から2014年の間に1年以上継続して診療したベーチェット病47例のうち、受診時に特殊病型がなく、かつステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤の投与歴のなかった15例を対象とした。男女比は6:9、年齢は31.4 ± 13.4歳、完全型2例、不全型13例であった。観察期間は76.3 ± 47.2ヶ月（16-153ヶ月）で、11例が経過中にコルヒチン（0.5～1.5mg/日）を開始された。コルヒチン投与開始前後6ヶ月間の皮膚粘膜症状の出現頻度を比較すると、口腔内アフタは6.1 ± 2.4から3.6 ± 3.6、皮膚症状（結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹）は4.6 ± 4.0から2.2 ± 2.1へと減少した（ $P = 0.001, 0.004$ ）。一方、コルヒチンを使用しなかった4例では、口腔内アフタは3.8 ± 1.5→4.0 ± 0.8、皮膚症状は2.0 ± 1.4→2.5 ± 1.7と変化がなかった。観察期間中に特殊病型の新規出現が4例でみられたが（神経型1例、血管型1例、腸管型2例）、いずれもコルヒチン非服用期の事象であった。コルヒチン非投与期間（54.6患者・年）の特殊病型の出現頻度は7.2/100患者・年であったが、コルヒチン投与期間（40.8患者・年）にはみられなかった。有害事象として消化管症状が1例（1mgから0.5mgの減量で継続）、顆粒球減少（1.5mgで発現し投与中止）が1例にみられた。

#### 【今後の見込み】

コルヒチンがベーチェット病の皮膚粘膜病変、特殊病型の発現を抑制する可能性が示された。今後は多施設での前向き試験により有効性を確認することが必要である。

#### 4. 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検討

○菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）

廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

##### 【これまでの研究成果・結果】

神経ベーチェット病の診療ガイドラインにおいて、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有用な脳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、しばしば体幹部運動失調や性格変化を認めるが、この性格変化や認知障害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、脳海馬領域を検討した。CPNB 13例（男性11例、女性2例、平均年齢 $51.2 \pm 12.1$ 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 $54.4 \pm 11.4$ 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 $20 \text{ pg/mL}$ 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。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。さらに全脳領域にも有意な萎縮（ $p=0.0240$ ）を認めた。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。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。

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。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。

##### 【今後の見込み】

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。

## 5. Lipschutz genital ulceration と小児の再発性アフタ

(recurrent aphthous stomatitis :RAS)は Behcet 病関連疾患？

○金子史男、富樫亜吏、野村絵里香

(脳神経疾患研究所附属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所)

中村晃一郎 (埼玉医大皮膚科)

### 【これまでの研究経過・結果】

Behcet 病(BD)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、BD 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、BD 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: GU)などであるが、BD 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 BD 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 BD 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)、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、我々は BD 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ので報告したい。BD の診断基準の一つに非特異的の反応として(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 BD 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 BD の診断に応用出来ると考えてきた。このたびは BD 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 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。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。