

症状組み合わせ別にみると頭痛はNo.1完全型やNo.7「口腔内アフタ性潰瘍」+「外陰部潰瘍」、No.3「眼症状を除く3症状有り」に多く認められ、麻痺はNo.4「口腔内アフタ性潰瘍」+「皮膚症状」No.7「口腔内アフタ性潰瘍」+「外陰部潰瘍」やNo.8に多く認められた。精神症状はNo.7「口腔内アフタ性潰瘍」+「外陰部潰瘍」やNo.15「皮膚症状」、同じくNo.8に多く認められた。

表4にベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別治療状況を示す。全体では「治療なしまたは経過観察」が1.5%、「対症療法」17.0%、「局所薬物療法」18.5%、「ステロイド投与」37.9%、「免疫抑制剤」8.5%、「コルヒチン」43.7%であった。「治療なしまたは経過観察」は主症状組み合わせNo.14「眼症状」に多く、「対症療法」はNo.3「眼症状を除く3症状有り」やNo.8、No.16に多かった。「局所薬物療法」は眼症状を含む組み合わせに使用が多いと思われる。「ステロイド投与」はNo.15やNo.4、No.8に多く、「免疫抑制剤」はNo.2、No.8に多かった。「コルヒチン」はNo.11「皮膚症状」+「外陰部潰瘍」やNo.1「完全型」、No.2「外陰部潰瘍を除く3症状有り」に多かった。

表5にベーチェット病新規受給申請者特殊型ベーチェットの治療状況を示す。「ステロイド投与」と「免疫抑制剤」使用の割合は全体と比べて腸管型、血管型、神経型のいずれも高く、コルヒチンはいずれの型も全体より低かった。

表6にベーチェット病新規受給申請者の主症状、副症状と治療状況を示す。全体と比べて「対症療法」選択がやや多かったのは小血管病変や副睾丸炎であった。「局所療法」選択が多かったのは眼症状であった。全体と比べて「ステロイド投与」の割合が多かったのは麻痺74.0%や精神症状62.1%であった。麻

痺や精神症状有りは「免疫抑制剤」使用の割合も全体の割合と比べてやや高かった。コルヒチンの使用が全体と比べて多かったのは副睾丸炎や関節炎などであった。

ベーチェット病の新データベースでは副症状の消化器症状や血管病変、精神・神経症状の項目が改訂されている。また、治療に関してはシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブの項目が追加され、今後ガイドラインに役立つ情報が得られることが期待される。一日も早い新データベースの稼働を望む。

## E. 結論

ベーチェット病診療ガイドライン作成に資することを目的に、2010年のベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ968例を用いて、特殊型や症状別に治療などの実態を示した。今回、確認したのは以下である。

1. 主症状の組み合わせ別症例数と特殊型ベーチェット症例数の分布
2. 主症状の組み合わせ別副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変）の分布
3. 主症状の組み合わせ別治療状況
4. 特殊型ベーチェット（腸管型、血管型、神経型）の治療状況
5. 主症状、副症状と治療状況

新データベースでは副症状の消化器症状や血管病変、精神・神経症状の項目が改訂され、治療に関してはシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブの項目が追加された。一日も早い新データベースの稼働を望む。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

1. 黒沢美智子：日本におけるベーチェット病の臨床疫学像. 月刊 リウマチ科 53：537-542, 2015.

学会発表

1. 黒沢美智子, 縣俊彦, 稲葉裕, 横山和仁：増える難病と減る難病－将来予想. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
2. 縣俊彦, 西川浩昭, 黒沢美智子, 横山和仁, 稲葉裕：難病の新法律施行に伴う社会的影響について. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
3. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕. 難病医療受給者の就労割合. 第26回日本疫学会総会, 米子, 1/21-23, 2016.

2) 海外

- 論文発表  
なし  
学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

- 特許取得  
なし  
実用新案登録  
なし  
その他  
なし

I. 引用文献

- 1) 黒沢美智子：日本におけるベーチェット病の臨床疫学像. 月刊 リウマチ科 53：537-542, 2015.

表1 ベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状の組み合わせと特殊型ベーチェットの分布

組み合わせ	口腔内アフタ性潰瘍	皮膚症状	眼症状	外陰部潰瘍	人数	特殊型ベーチェット		
						腸管型	血管型	神経型
1 (完全型)	○	○	○	○	92	3	0	3
2	○	○	○	×	120	3	2	3
3	○	○	×	○	400	31	5	7
4	○	○	×	×	125	29	5	15
5	○	×	○	○	25	2	1	2
6	○	×	○	×	43	5	1	3
7	○	×	×	○	47	11	1	7
8	○	×	×	×	40	27	1	8
9	×	○	○	○	2	0	0	0
10	×	○	○	×	8	0	0	0
11	×	○	×	○	7	0	0	0
12	×	×	○	○	2	1	0	0
13	×	×	×	○	2	0	0	1
14	×	×	○	×	13	1	0	1
15	×	○	×	×	10	3	1	1
16	×	×	×	×	32	13	0	7
				計	968	129	17	59

注) ○は症状あり、×は症状なしまたは不明。

表2 ベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変）の分布

組合せ	人数	副症状			
		変形や硬直を伴わない関節炎	副睾丸炎(男性)	消化器病変腹痛	潜血・下血
1 (完全型)	92	47 (51.1%)	3	12 (13.0%)	11 (12.0%)
2	120	57 (47.5%)	13	17 (14.2%)	5 (4.2%)
3	400	229 (57.3%)	9	94 (23.5%)	46 (11.5%)
4	125	66 (52.8%)	5	45 (36.0%)	30 (24.0%)
5	25	6 (24.0%)	1	6 (24.0%)	2 (8.0%)
6	43	13 (30.2%)	0	11 (25.6%)	6 (14.0%)
7	47	15 (31.9%)	1	16 (34.0%)	15 (31.9%)
8	40	8 (20.9%)	0	21 (52.5%)	21 (52.5%)
9	2	2 (100.0%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)
10	8	4 (50.5%)	2	2 (25.0%)	1 (12.5%)
11	7	6 (85.7%)	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)
12	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)
13	2	0 (0.0%)	0	1 (50.0%)	2 (100.0%)
14	13	1 (7.7%)	0	0 (0.0%)	1 (7.7%)
15	10	3 (30.0%)	1	5 (50.0%)	3 (30.0%)
16	32	1 (3.1%)	0	9 (28.1%)	7 (21.9%)
計	968	459 (47.4%)	35	241 (24.9%)	152 (15.7%)

注) %は各症状組み合わせ別人数を分母とする。

表3 ベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別副症状（血管病変、中枢神経病変）の分布

組合せ	人数	副症状				
		血管病変血管障害(動脈、動脈)	小血管障害	中枢神経病変頭痛	麻痺	精神症状
1 (完全型)	92	4 (4.3%)	2 (2.2%)	18 (19.6%)	4 (4.3%)	9 (9.8%)
2	120	7 (5.8%)	5 (4.2%)	14 (11.7%)	3 (2.5%)	6 (5.0%)
3	400	25 (6.3%)	16 (4.0%)	76 (19.0%)	6 (1.5%)	10 (2.5%)
4	125	18 (14.4%)	9 (7.2%)	19 (15.2%)	11 (8.8%)	11 (8.8%)
5	25	1 (4.0%)	0 (0.0%)	4 (16.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)
6	43	4 (9.3%)	3 (7.0%)	6 (14.0%)	4 (9.3%)	1 (2.3%)
7	47	2 (4.3%)	1 (2.1%)	9 (19.1%)	4 (8.5%)	8 (17.0%)
8	40	2 (5.0%)	0 (0.0%)	7 (17.5%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)
9	2	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
10	8	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
11	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
12	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
13	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
14	13	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
15	10	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
16	32	1 (3.1%)	0 (0.0%)	5 (15.6%)	6 (18.8%)	4 (12.5%)
計	968	71 (7.3%)	42 (4.3%)	164 (16.9%)	50 (5.2%)	58 (6.0%)

注) %は各症状組み合わせ別人数を分母とする。

表4 ベーチェット病2010年新規受給申請者の4主症状組み合わせ別治療状況（複数選択あり）

組合せ	人数	治療状況					
		なし・経過観察	対症療法	局所薬物療法	ステロイド投与	免疫抑制剤	コルヒチン
1	92	1 (1.1%)	15 (16.3%)	31 (33.7%)	25 (27.2%)	8 (8.7%)	47 (51.1%)
2	120	2 (1.7%)	16 (13.3%)	47 (39.2%)	31 (25.8%)	19 (15.8%)	60 (50.0%)
3	400	4 (1.0%)	83 (20.8%)	50 (12.5%)	160 (40.0%)	19 (4.8%)	184 (46.0%)
4	125	1 (0.8%)	15 (12.0%)	4 (3.2%)	63 (50.4%)	14 (11.2%)	59 (47.2%)
5	25	0 (0.0%)	3 (12.0%)	11 (44.0%)	8 (32.0%)	2 (8.0%)	8 (32.0%)
6	43	0 (0.0%)	3 (7.0%)	21 (48.8%)	14 (32.6%)	5 (11.6%)	19 (44.2%)
7	47	2 (4.3%)	8 (17.0%)	4 (8.5%)	19 (40.4%)	3 (6.4%)	14 (29.8%)
8	40	0 (0.0%)	8 (20.0%)	0 (0.0%)	19 (47.5%)	5 (12.5%)	8 (20.0%)
9	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
10	8	0 (0.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)
11	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	6 (85.7%)
12	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
13	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
14	13	3 (23.1%)	2 (15.4%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)
15	10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (60.0%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)
16	32	2 (6.3%)	8 (25.0%)	1 (3.1%)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	5 (15.6%)
計	968	15 (1.5%)	165 (17.0%)	179 (18.5%)	367 (37.9%)	82 (8.5%)	423 (43.7%)

注) %は各症状組み合わせ別人数を分母とする。

表5 ベーチェット病新規受給申請者特殊型ベーチェットの治療状況（複数選択あり）

	全体 (968例)	腸管型 (129例)	血管型 (17例)	神経型 (59例)
なし・経過観察	15 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
対症療法	165 (17.0%)	17 (13.2%)	4 (23.5%)	5 (8.5%)
局所薬物療法	179 (18.5%)	4 (3.1%)	2 (11.8%)	1 (1.7%)
ステロイド投与	367 (37.9%)	63 (48.8%)	9 (52.9%)	40 (67.8%)
免疫抑制剤	82 (8.5%)	19 (14.7%)	2 (11.8%)	12 (20.3%)
コルヒチン	423 (43.7%)	46 (35.7%)	7 (41.2%)	14 (23.7%)

表6 ベーチェット病新規受給申請者の主症状、副症状と治療状況（複数選択あり）

症状	治療状況					
	なし・経過観察	対症療法	局所薬物療法	ステロイド投与	免疫抑制剤	コルヒチン
*口腔内アフタ性潰瘍 (892例)	10(1.1%)	151(16.9%)	168(18.8%)	339(38.0%)	75 ( 8.4%)	399(44.7%)
*皮膚症状(764例)	8 (1.0%)	133(17.4%)	136(17.8%)	289(37.8%)	61 ( 8.0%)	363(47.5%)
*眼症状(305例)	6 (2.0%)	43 (14.1%)	119(39.0%)	86 (28.2%)	36 (11.8%)	144(47.2%)
*外陰部潰瘍(577例)	7 (1.2%)	109(18.9%)	98 (17.0%)	218(37.8%)	34 ( 5.9%)	261(45.2%)
変形や硬直を伴わない関節炎 (459例)	7 (1.5%)	82 (17.9%)	68 (14.8%)	184(40.1%)	40 ( 8.7%)	224(48.8%)
副睾丸炎(35例)	0 (0.0%)	7 (20.0%)	8 (22.9%)	10 (28.6%)	3 ( 8.6%)	19 (54.3%)
消化器病変腹痛 (241例)	4 (1.7%)	35 (14.5%)	22 ( 9.1%)	101(41.9%)	22 ( 9.1%)	93 (38.6%)
潜血・下血(152例)	2 (1.3%)	22 (14.5%)	8 ( 5.3%)	74 (48.7%)	17 (11.2%)	56 (36.8%)
血管病変血管障害 (71例)	0 (0.0%)	13 (18.3%)	11 (15.5%)	31 (43.7%)	10 (14.1%)	28 (39.4%)
小血管障害(42例)	0 (0.0%)	9 (21.4%)	4 ( 9.5%)	19 (45.2%)	3 ( 7.1%)	16 (38.1%)
中枢神経病変頭痛 (164例)	2 (1.2%)	32 (19.5%)	19 (11.6%)	73 (44.5%)	18 (11.0%)	62 (37.8%)
麻痺 (50例)	0 (0.0%)	9 (18.0%)	2 ( 4.0%)	37 (74.0%)	11 (22.0%)	8 (16.0%)
精神症状(58例)	0 (0.0%)	5 ( 8.6%)	2 ( 3.4%)	36 (62.1%)	13 (22.4%)	16 (27.6%)
全体 (968例)	15(1.5%)	165(17.0%)	179(18.5%)	367(37.9%)	82 ( 8.5%)	423(43.7%)

\*は主症状

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BD21例に全例入院のうえIC取得後、IFXを導入し、その有効性・安全性を検討した。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9.72mg）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。発熱などの全身炎症所見や関節痛、口内炎など他のBDの活動性病変もほぼ消失した。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。同じTNF阻害薬であったても製剤変更で再び奏功する症例があることより抗製剤抗体発現の可能性が示唆された。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- $\alpha$ 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。現在、アダリムマブが腸管BDには保険収載されており同じTNF阻害薬の変更などに関しても明らかにする必要がある。今回、我々は、IFX療法を導入した。既存治療抵抗性腸管BD21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、<sup>1)</sup>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、<sup>2)</sup>副作用により既存治療が使用・継続困難、<sup>3)</sup>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BD21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所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BD21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。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-B51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9.72mg)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の効果を得られ

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。一方、再燃症例の多くは発症初期にステロイド大量投与が行えなかった症例であったことより、ステロイド大量が施行できる症例では初期治療として行うことが有利であると考えられた。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BD21症例にIFXを導入し3年間観察した。腸管ベ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】

再燃症例の多くは発症初期にステロイド大量投与が行えなかった症例であったことより、ステロイド大量が施行できる症例では初期治療として行うことが有利であると考えられた。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。

##### 【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. 井上嘉乃、中野和久、湯之上直樹、中山田真吾、平田信太郎、福與俊介、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉

ステロイド薬を使用せずTNF阻害薬の導入により制御できた血管Behcet病の1例  
第49回九州リウマチ学会

2015年3月（福岡）

2. 岳野光洋、桐野洋平、菊地弘敏、齋藤和義、桑名正隆、廣畑俊成、石ヶ坪良明

ベーチェット病インフリキシマブ治療における血中濃度・抗薬物抗体と効果・安全性の関連

第59回 日本リウマチ学会

2015年4月（名古屋）

##### 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, Nakano K, Nakayamada S, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Miyagawa I,

Sawamukai N, Hanami K, Tanaka Y  
The comparative effectiveness of five biologics as second-line use for patients with rheumatoid arthritis in daily clinical practice.  
The 16th Annual European Congress of Rheumatology(EULAR)  
2015年6月10-13日  
Roma, Italy

H. 知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

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

「ベーチェット病ぶどう膜炎における視力予後とBOS24の相関性」

分担研究者 ○蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、  
小前恵子 東京大学大学院医学系研究科眼科学  
冲永貴美子 さいたま赤十字病院  
藤野雄次郎 JCHO東京新宿メディカルセンター眼科

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 (BOS24) を作成して報告した。今回、ベーチェット病ぶどう膜炎症例の視力予後とBOS24の相関性を検討した。

【対象】

1986年～2008年に東大病院眼科を初診し、5年間連続して経過観察できたベーチェット病患者50例91眼。眼発作ごとにBOS24を算出し、1眼ごとに初診後5年間の矯正視力の変化量と5年間の累積BOS24スコア (BOS24-5Y) を算出した。視力変化と総発作回数、累積BOS24の相関性を検討した。

【結果】

初診時logMAR矯正視力は $0.159 \pm 0.304$ 、5年後のlogMAR矯正視力は $0.210 \pm 0.367$ であった。1眼あたりの5年間の総発作回数は $10.1 \pm 7.8$ 回 (0～32回) であった。1眼あたりの5年間の累積BOS24は $36.8 \pm 40.8$  (0～296) であった。視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間に有意な相関がみられた。線形混合モデル解析による視力変化に影響を与える因子の解析では、累積BOS24が大きいほど、初診時年齢が高いほど、初診後5年間に視力悪化を認めた。

【結語】総発作回数よりも累積BOS24の方が視力予後に強く影響する可能性が示唆された。BOS24はベーチェット病ぶどう膜炎の活動性を評価する上で眼発作回数よりも有用であると考えられた。

## A. 研究目的

ベーチェット病ぶどう膜炎は、我が国に多い難治性ぶどう膜炎疾患で、急性の眼内炎症の増悪（眼発作）を繰り返すことを特徴とする。ベーチェット病ぶどう膜炎の約9割は眼底に炎症を認める網脈絡膜炎型であり、網脈絡膜炎型の眼発作を繰り返すと徐々に網脈絡膜萎縮や視神経萎縮となり、不可逆的な視力障害となる<sup>1)</sup>。このため、ベーチェット病ぶどう膜炎は現在でも最も注意すべきぶどう膜炎の1つである。特に眼発作が後極部網膜に及ぶと、直接黄斑部や視神経乳頭の組織障害を引き起こして視力を悪化させ得るため、眼発作頻度は視力予後の重要な予測因子の1つであると考えられる。

ベーチェット病の視力予後不良に関連する因子についてはこれまで数多くの報告がなされており、よく知られている因子として、男性<sup>2-4)</sup>、若年者<sup>5)</sup>、高い眼発作頻度<sup>6,7)</sup>、網脈絡膜炎型のぶどう膜炎<sup>3,8)</sup>、などが挙げられる。

我々は2014年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として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS24) を作成し、報告した (表1)<sup>6)</sup>。これは、眼発作が起きるたびに、発作眼について眼所見に基づいて最大24点でぶどう膜炎の強さを数値化し、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。これまでベーチェット病ぶどう膜炎の活動性評価には眼発作頻度が用いられることが多かったが、本スコアでは眼発作頻度のみならず眼発作の程度（大きさ）も加味されることになり、より詳細な活動性評価が可能となることが予測される。しかし、本スコアと患者の視力予後の間に相関性があるかどうかについての検討は未だなされていない。

今回、BOS24スコアとベーチェット病ぶど

う膜炎の視力予後との関連性を明らかにする目的で、5年間連続して通院可能であったベーチェット病ぶどう膜炎患者を対象に、BOS24スコアと視力変化量との相関性の検討を行った。

## B. 研究方法

対象は1986年～2008年に東大病院眼科を初診し、連続して5年間経過観察できたベーチェット病患者50例91眼（男性118例、女性32例、 $38.5 \pm 12.1$ 歳）である。初診時視力0.1未満の眼、眼発作の既往のない眼、眼発作時の診療録が明確でない症例は本研究の対象から除外した。経過観察期間は、初診時より5年間とし、初診時から最終観察時までが5年に満たない症例や、途中に通院の中断のあった症例は本研究から除外した。

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らBOS24スコアを用いて定量化を行った。そして1眼ごとに5年間の眼発作回数、5年間の累積BOS24スコア (BOS24-5Y)、初診後5年間の矯正視力の変化量を算出した。5年間の矯正視力の変化量 ( $\Delta$  logMAR視力) は初診後5年目の非発作時矯正視力 (logMAR視力) から初診時の非発作時矯正視力 (logMAR視力) を引いた値とした。

視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間に相関性がみられるかを線形回帰分析で解析した。また5年間の視力変化に影響を与える因子について、線形混合モデル解析による解析を行った。統計解析はSPSS for Windows V.16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) を用いた。本後ろ向き研究に関しては東京大学医学部付属病院の研究倫理審査委員会による承認を得た。

## C. 研究結果

今回対象としたベーチェット病患者50例は、男性33例、女性17例、完全型ベーチェット病が24例、不全型ベーチェット病が26例、両眼性49例、片眼性1例であった。初診時年齢は $37.4 \pm 10.6$ 歳(14-60歳)であった。初診時視力0.1未満の眼、眼発作の既往のない眼、眼発作時の診療録が明確でない眼は対象から除外したため、50例91眼を本研究の対象とした。

初診時logMAR矯正視力は $0.159 \pm 0.304$ 、5年後のlogMAR矯正視力は $0.210 \pm 0.367$ であった。5年後矯正視力は初診時矯正視力と比べ有意に悪化していた(Student's paired t-test)。1眼あたりの5年間の総発作回数 $10.1 \pm 7.8$ 回(0~32回)であった。1眼あたりの5年間の累積BOS24は $36.8 \pm 40.8$ (0~296)であった。

次に視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間に相関性がみられるかを、線形回帰分析で解析した。その結果、視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間にそれぞれ有意な相関がみられた(図1、 $R^2 = 0.226$ ,  $p < 0.001$ および $R^2 = 0.334$ ,  $p < 0.001$ )。

次に5年間の矯正視力変化量に影響を与える因子を明らかにする目的で線形混合モデルによる解析を行った。目的変数として5年間の矯正視力変化量、説明変数として性別、初診時年齢、初診時非発作時矯正視力、使用した免疫抑制剤の数、5年間の眼発作回数、5年間の累積BOS24スコア(BOS24-5 Y)として解析した。その結果、初診時年齢とBOS24-5 Yについて有意な相関がみられた(表2)。つまり、累積BOS24が大きいほど、初診時年齢が高いほど、初診後5年間に視力の悪化を認めた。

さらにBOS24スコアのどのパラメーターが視力変化量に影響するかを明らかにするた

めに、BOS24-5 Yを次の3つの要素(①前房内炎症の積算値(前房内cell-5 Y)、②硝子体混濁の積算値(硝子体混濁-5 Y)、③後眼部病変の積算値(後眼部病変-5 Y))に分割して線形混合モデルによる解析を行った。後眼部病変の積算値は、周辺部網膜、後極部網膜、中心窩病変、視神経乳頭病変のスコアの積算値とした。その結果、後眼部病変の積算値が特に視力変化値に影響を与える因子であることが明らかとなった(表3)。

#### 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BOS24が視力予後を考える上で役に立つ指標でありうるか否かを検討する目的で、5年間連続して通院可能であったベーチェット病ぶどう膜炎の5年間の視力変化量と眼発作回数、および5年間のBOS24の積算値(BOS25-5 Y)の相関性を検討した。その結果、視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間にそれぞれ有意な相関がみられた(図1)。視力変化との間の相関係数は眼発作回数( $R^2 = 0.226$ )よりも累積BOS24( $R^2 = 0.334$ )のほうが高く、より相関性が高いと考えられた。

次に次に5年間の矯正視力変化量に影響を与える因子を明らかにする目的で線形混合モデルによる解析を行った。その結果、初診時年齢とBOS24-5 Yについて有意な相関がみられ、累積BOS24が大きいほど、初診時年齢が高いほど、初診後5年間に視力悪化を認めた(表2)。一方、眼発作回数は有意な相関がみられなかった。この理由としてBOS24-5 Yと眼発作回数との間に相関性があるため、矯正視力変化量とより強い相関がみられたBOS24-5 Yが残り、眼発作回数は消える結果になったものと考えられた。

さらにBOS24スコアのどのパラメーター

が視力変化量に影響するかを明らかにするために、BOS24-5 Yを前房内炎症、硝子体混濁、後眼部病変の3つの要素に分けて検討を行った。その結果、5年間の矯正視力変化量に相関性が高いのは後眼部病変であることが明らかとなった。

以上の結果は、眼発作回数よりもBOS24の方が視力予後の予想因子として優れている可能性を示唆するものと考ええる。その理由としては、BOS24は眼発作回数の要素のみならず、眼発作の大きさ（程度）をも反映しているからであると思われる。本研究の結果は、BOS24の積算値を低く抑えることが患者の視力予後の改善につながりうることを示唆するものである。BOS24によるベーチェット病ぶどう膜炎の活動性モニタリングの有用性を示す重要な知見であると考ええる。

#### E. 結論

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 (BOS24)を用いて、BOS24積算値と視力悪化量との関連性を検討した。5年間の視力変化量と5年間の累積BOS24の間に有意な相関がみられた。線形混合モデル解析による視力変化に影響を与える因子の解析では、累積BOS24が大きいほど、初診時年齢が高いほど、初診後5年間に視力の悪化を認めた。BOS24の3つのパラメータ（前房内炎症、硝子体混濁、後眼部病変）のうち後眼部病変が視力変化量と相関性がみられた。BOS24は眼発作回数よりも視力予後の予想因子として優れている可能性が示唆された。また、本研究の結果は、BOS24の積算値を低く抑えることが患者の視力予後の改善につながりうることを示唆しており、BOS24によるベーチェット病ぶどう膜炎の活動性評価の有用性を示す知見であると考ええる。

#### 参考文献

- 1) 大野 重昭、蕪城 俊克、北市 伸義、後藤 浩、南場 研一、水木 信久、ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet病眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌116 (4) : 395-426 ; 2012
- 2) 6) Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Tugal-Tutkun I, et al. Uveitis in Behçet's disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 373-80
- 3) Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 225-79.
- 4) 25) Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Kitaichi N, et al. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(12): 1579-82.
- 5) 24) Demiroğlu H, Barışta I, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;; 104, : 701-705.
- 6) 23) Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, et al. Kaburaki T, et al. 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.
- 7) 27) Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, Kezuka T, Goto H, Sakai J, Usui M.

Takeuchi M, et al. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(11): 1147-52.

8) 26) Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Sakamoto M, et al. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology*. 1995; 102: 317--21.

F. 健康危険情報  
特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kaburaki T. Ocular Involvement. In: Ishigatsubo Y eds. *Behçet's Disease -From Genetics to Therapies-*. Springer Japan, Tokyo, Japan. 2015;p55-78.

2) Kaburaki T. Eye Involvement. In: Hirohata S eds. *Behçet's Disease: Progress in recent years and unmet needs for the future*. Nova Science, New York, USA. 2015; p89-104.

3) Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, Fujino Y, Meguro A, Sakamoto S, Shibuya E, Yokoi K, Ohno S. A Major Review: Current Aspects of Ocular Behçet's Disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23 Suppl 1:S1-S23.

4) Kongkaew S, Yotmanee P, Rungrotmongkol T, Kaiyawet N, Meeprasert A, Kaburaki T, Noguchi H, Takeuchi F, Kungwan N, Hannongbua S. Molecular Dynamics Simulation Reveals the Selective Binding of Human

Leukocyte Antigen Alleles Associated with Behçet's Disease. *PLoS One*. 2015 Sep 2;10(9):e0135575.

5) Tanaka R, Murata H, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Yoshida A, Kawashima H, Nakahara H, Fujino Y, Kaburaki T. Behçet's disease ocular attack score 24 and visual outcome in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2015, Nov 9.

6) 蕪城俊克：ぶどう膜炎と類縁疾患 ベーチェット病. *眼科* 57 (6) : 867-873, 2015.

7) 蕪城俊克. 【膠原病】 実地医家の日常診療のレベルアップのポイントを身につける 膠原病におけるぶどう膜炎の診療の実際. *Medical Practice* 32 (7) : 1143-1146, 2015.

8) 蕪城俊克. ぶどう膜炎. 発症が突然なので対応に四苦八苦!. 松元 俊、吉川啓司 編. *眼科開業医のための診療・連携ポイント30. 診断と治療社*, 東京, P104-109, 2015.

##### 2. 学会発表

1. Toshikatsu Kaburaki. Behçet's Disease Assessment and Prognosis: Imaging Approaches. The 30st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress. Guangzhou, China

2. 菅野美貴子、石橋 健、蕪城俊克、杉崎顕史、田邊樹郎、藤野雄次郎. 「両眼性 Fuchs虹彩炎の5例」. 第119回日本眼科学会総会. 2015.4.16-19、東京

3. 白濱新多朗、蕪城俊克、澤村裕正、田中理恵、山上明子、清澤源弘、若倉 雅登. 「視神経炎の病型と臨床像の検討」第119回日本眼科学会総会. 2015.4.16-19、東京

4. 中原久恵、蕪城俊克、松田順子、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. 「Fuchs虹彩炎の硝子体手術」
5. 沖永貴美子、蕪城俊克、石井清. 「髄膜炎を合併した水痘帯状ウイルス虹彩炎の一例」. 第49回眼炎症学会. 2015.7.10-11、大阪
6. 曾我拓嗣、稲用和也、戸塚清人、杉本宏一郎、本田紘嗣、陳逸寧、田中理恵、蕪城俊克、野本洋平. 「両眼に急激な漿液性網膜剥離の進行を認めた眼内悪性リンパ腫の1例」. 第49回眼炎症学会. 2015.7.10-11、大阪
7. 小松功生士、酒井勉、稲葉万弓、青柳蘭子、畔柳佳奈、蕪城俊克、辻英貴、常岡寛. 「原発性眼内悪性リンパ腫の初期病変として卵黄様黄斑症を認めた1例」. 第49回眼炎症学会. 2015.7.10-11、大阪
8. 田中理恵、小畑亮、大友一義、高本光子、小前恵子、沖永貴美子、藤野雄次郎、蕪城俊克. 「内因性真菌性眼内炎の光干渉断層計所見の治療に伴う経時変化」第49回眼炎症学会. 2015.7.10-11、大阪
9. 田中理恵、蕪城俊克、大友一義、相原一. 「シクロホスファミド間歇静注療法が奏功した難治性強膜炎の3症例」. 第35回眼薬理学会. 2015.9.5-6、東京
10. Toshikatsu Kaburaki, Kimiko Okinaga, Rie Tanaka, Mitsuko Takamoto, Kazuyoshi Ohtom, Atsushi Yoshida, Hidetoshi Kawashima, Keiko Komae, Yujiro Fujino. "Relationship of ocular disease activities before and after starting infliximab using Behçet's disease ocular attack score 24 ". European Association for Vision and Eye Research (EVER) 2015 Congress, 2015.10.7-10、Nice, France.
11. 田中理恵、大友一義、高本光子、沖永貴美子、中原久恵、藤野雄次郎、蕪城俊克. 「過去12年間の強膜炎111症例の臨床像の検討」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
12. 中島拓矢、野田康雄、田中理恵、大友一義、小前恵子、高本光子、山下太郎、蕪城俊克. 「片眼性硝子体混濁に対する硝子体生検により診断された家族性アミロイドポリニューロパチーの一例」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
13. 白濱新多朗、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、沖永貴美子、藤野雄次郎、蕪城俊克. 「ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と脈絡膜厚および蛍光眼底造影の蛍光漏出」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
14. 辻英貴、蕪城俊克、松田順子、田中理恵、大友一義、田岡和城. 「精巣および乳腺が原発の2次性眼内悪性リンパ腫」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
15. 芝原勇磨、杉崎顕史、讃井裕喜子、北直史、高橋秀徳、田邊樹郎、蕪城俊克、藤野雄次郎. 「前眼部OCTを用いたFuchs虹彩異色性虹彩毛様体炎における虹彩体積の評価」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
16. 高田幸子、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、唐川綾子、村田博史、相原一. 「サイトメガロウイルス虹彩炎続発緑内障の視野変化」. 第69回日本臨床眼科学会総会2015.10.22-25、名古屋.
17. Toshikatsu Kaburaki, Shinji Harihara, Rie Tanaka, Hiromasa Sawamura, Ai Nishi, Atsushi Hatamochi, Jun Shimizu, Masumi Takeuchi, Shoji Kuwata, Hidetoshi Kawashima, Fujio Takeuchi.



"Possible Contribution of HLA-A0207, B5201 and IL-23 Receptor Polymorphism in Ocular Behçet Disease." 2015.11.6-11, San Francisco, USA.

H. 知的財産権の出願、登録状況  
 特許取得  
 なし  
 実用新案登録  
 なし  
 その他  
 なし

表1 Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS24) <sup>6)</sup>

- 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. 視力変化と総発作回数、および視力変化と累積BOS24の間に相関性

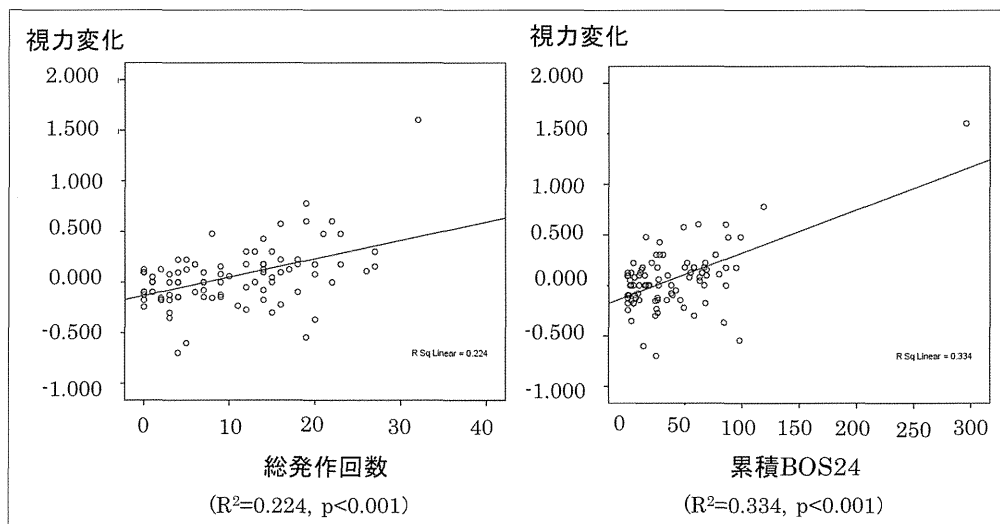


表2 線形混合モデルによる視力変化に影響を与える因子の解析

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p値
性別			
男性	0	—	
女性	0.079	-0.041 to 0.2	0.19
初診時年齢	0.0073	0.0020 to 0.013	0.009
初診時非発作時矯正視力	-0.28	-0.45 to -0.10	0.002
免疫抑制剤の数	-0.035	-0.086 to 0.017	0.18
5年間の眼発作回数	0.0031	-0.0082 to 0.014	0.59
BOS24-5 Y	0.0039	0.0016 to 0.0061	0.001

表3 線形混合モデルによる視力変化に影響を与えるBOS24パラメーターの解析

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p値
初診時年齢	0.0077	0.0022 to 0.013	0.007
初診時非発作時矯正視力	-0.3	-0.47 to -0.13	0.0007
前房内cell-5 Y	0.0011	-0.0070 to 0.0092	0.78
硝子体混濁-5 Y	0.0055	-0.0051 to 0.016	0.31
後眼部病変-5 Y	0.0053	0.0019 to 0.0087	0.002

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

ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成を目指して

南場 研一 北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野  
大野 重昭 北海道大学大学院 医学研究科 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

研究要旨

【目的】

ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療として旧来よりコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服が用いられてきた。近年では難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対してインフリキシマブ（IFX）が使用されるようになり、高い有効性を示してきた。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例や効果減弱例も一部にみられ視力を失っていくこともある。そのためIFX治療の適応基準ならびに離脱基準を含めたベーチェット病の眼病変に対する適正な治療を確立することは急務である。我々は本疾患の眼病変における治療指針を整備することを目的とした。

【方法】

ベーチェット病眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

【結果】

ベーチェット病のぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかを提示するために治療に関するアルゴリズムを作成した。また各施設に担当を割り振り、コルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、IFXなどの代表的な治療方法についてのクリニカルクエスションの作成をした。我々の施設においては主にステロイド薬の内服治療に関する有効性ならびにその治療に伴う問題点についてクリニカルクエスションを作成し、その原案を提出した。

【まとめ】

これらの結果から診療ガイドラインの礎をつくることが出来た。今後これらのクリニカルクエスションの妥当性を確認しながら、これらに対する回答とその根拠を提示し治療指針の完成を目指す。

## A. 研究目的

我々はベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する治療として、眼炎症発作を抑制するためにコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬の内服などを用いてきた。近年では難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病にインフリキシマブ（IFX）が使用されるようになり、高い有効性を示している。しかしその一方で、IFXに抵抗性を示す症例、もしくは効果減弱により視力を失っていく症例もみられるのも事実である。

IFX治療の適応基準ならびに離脱基準を含めたベーチェット病の眼病変に対する適正な治療指針を整備することが重要かつ急務であるとされており、その検討を行った。

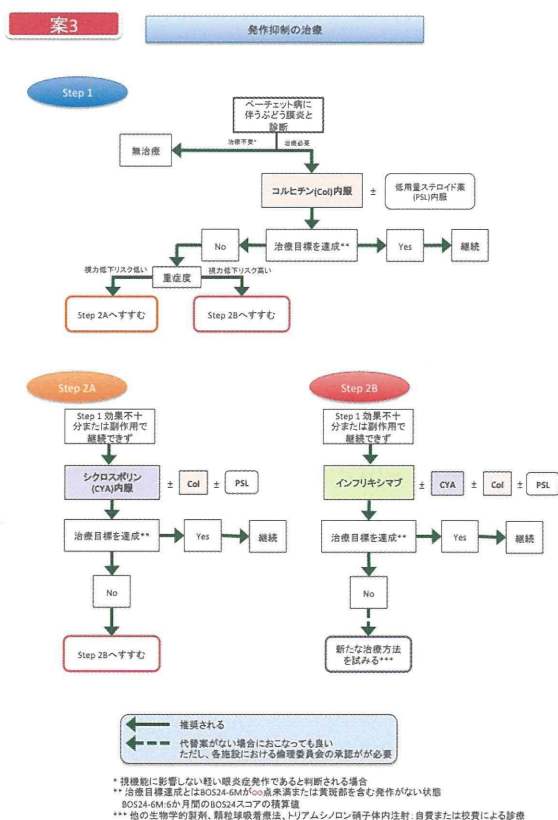
## B. 研究方法

ベーチェット病の眼病変に対する適正治療指針を整備するために、北海道大学病院眼科ならびに本邦においてぶどう膜炎の専門外来を有する各施設と協議を行った。

## C. 研究結果

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療について、どのように治療を進めるべきかを提示するため治療に関するアルゴリズムを作成した（図1）。

図1. ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療に関するアルゴリズム



また各施設に担当を割り振りコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、インフリキシマブなど代表的な治療についてのクリニカルケースションの作成をした。

我々は主にステロイド薬の内服治療に関する有効性ならびにその治療に伴う問題点についてクリニカルケースションを作成し、その原案を提出した。具体的な原案を下記に示す。

1. プレドニン投与はどのような時に導入するか、導入時の初期投与量はどの程度必要であるか。
2. プレドニン内服の減量中止はどのようにするか。
3. プレドニン投与中の全身モニタリングはどのようにするか。
4. ステロイドパルス療法、ステロイド内服（低用量内服）は有効か。ステロイド薬の