

# 厚生労働科学研究難治性疾患等政策研究事業

## (難治性疾患政策研究事業)

### ベーチェット病に関する調査研究

平成 29 年度 第一回

### 班会議プログラム

日 時：平成 29 年 7 月 28 日 (金)

10:00~15:00 (開場 9:30)

会 場：横浜市立大学 医学部看護教育研究棟 205

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

●JR「新杉田駅」、京浜急行「金沢八景駅」より  
シーサイドライン「市大医学部駅」下車徒歩 3 分



## 班会議プログラム

10:00～10:15

### 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

厚生労働健康局難病対策課

10:15～11:05

### 研究分科会 (1)

座長 岳野光洋 (日本医大)

#### 1. 厚労省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の解析 第 4 報

研究分担者： ○石ヶ坪良明 (横浜市大)

共同研究者： 桐野洋平 吉見隆介 岳野光洋 盛理子 迫野卓士 渋谷悦子  
安倍清美 水木信久

#### 2. ベーチェット病のデータ分析計画 (症状類型化の試みとレセプトデータの利用)

研究分担者： ○黒沢美智子 (順天堂大 衛生)

共同研究者： 岳野光洋 桐野洋平 水木信久

#### 3. ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望

研究分担者： ○桐野洋平 (横浜市大 幹細胞免疫制御内科学)

共同研究者： 副島裕太郎 岳野光洋 黒沢美智子 石ヶ坪良明  
水木信久 中島秀明

#### 4. 日本の小児期発症ベーチェット病の臨床的特徴

研究分担者： ○山口賢一 (聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center)

共同研究者： 伊藤秀一 藤川敏

#### 5. ベーチェット病診療ガイドラインの改定に向けて

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： 東野俊洋 菊地弘敏 沢田哲治 岳野光弘 桑名正隆 永淵裕子  
桐野洋平 石ヶ坪良明 齋藤和義

11:05～11:55

### 研究分科会 (2)

座長 菊池弘敏 (帝京大学)

6. 「神経ベーチェット病の診断と治療のガイドライン改訂」と今後の課題

研究分担者： ○菊地弘敏（帝京大学 内科）

共同研究者： 沢田哲治 岡田正人 岳野光洋 桑名正隆 石ヶ坪良明 河内泉  
望月秀樹 楠進 廣畑俊成

7. ベーチェット病皮膚粘膜病変のガイドライン作成状況

研究分担者： ○中村晃一郎（埼玉医大 皮膚科）

共同研究者： 岩田洋平 浅井純 川上民裕 常深祐一郎 金子史男

8. 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の安全性と有効性の検証

研究分担者： ○宮川一平（産業医大 内科）

共同研究者： 中野和久 齋藤和義 田中良哉

9. 腸管ベーチェットガイドライン作成の経過報告

研究分担者： ○井上詠（慶應義塾大学医学部予防医療センター）

共同研究者： 久松理一 長堀正和

10. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン最終案

研究分担者： ○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）

共同研究者： 永渕裕子 石橋宏之 荻野均 前田英明 菊地弘敏 石ヶ坪良明

11:55～12:35

**研究分科会（3）**

座長 後藤浩（東京医大）

11. ベーチェットぶどう膜炎に対するアダリムマブの使用経験

研究分担者： ○蕪城俊克（東京大 眼科）

共同研究者： 田中理恵 伊沢英知 高本光子 冲永貴美子 寺田裕紀子  
藤野雄次郎

12. 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～ベーチェット病の眼炎  
症発作予防に対するステロイド薬全身投与の使用方法的検討

研究分担者： ○南場研一（北海道大 眼科学分野）

共同研究者： 岩田大樹 北市伸義 水内一臣 大野重昭

13. インフリキシマブ導入後のベーチェット病内眼手術の予後に関する検討

研究分担者： ○馬詰朗比古（東京医大 眼科）

共同研究者： 毛塚剛司 臼井嘉彦 後藤浩

14. ベーチェット病ぶどう膜炎患者のインフリキシマブ投与前後における

抗原特異的T細胞サイトカイン産生解析

研究分担者： ○竹内大（防衛医大 眼科）

共同研究者： 唐澤容子 播本幸三 田中敦 佐藤智人 Caspi R Rachel 伊藤正孝

12:35～12:45

**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

12:45

**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

12:50～13:45

**研究分担者および研究協力者打ち合わせ会（昼食）**

13:50～

**ベーチェット病患者勉強会**

担当）澁谷悦子 （横浜市大 眼科）

13:50～15:30

**ガイドライン作成グループディスカッション**

内科系（201） 司会）石ヶ坪良明 書記）山根敬浩

眼病変（202） 司会）水木信久 書記）河越龍方

## 1. 厚労省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の解析 第 4 報

○石ヶ坪良明（横浜市大）

桐野洋平、吉見隆介（横浜市大 幹細胞免疫制御内科）、岳野光洋（日本医大 リウマチ膠原病内科）、盛理子、迫野卓士、渋谷悦子、安倍清美、水木信久（横浜市大 眼科）

### 【これまでの研究経過・結果】

医療関係者および患者に最新の情報を発信することを目的として、ベーチェット病研究班のホームページが作成されている。そのなかに、患者サービスとともに、患者の視点での日常診療の問題を取り上げることが目的として、主として患者向けの情報（相談）コーナーが設置されている。これまで、2009 年～2016 年の約 7 年余りの間に受けた患者からの相談について、居住地域、性、年齢、罹病期間、相談者、質問内容などについて集計し解析してきた。その結果、2009～2016 の間に 260 件（月平均、3.1 回）の相談があり、性別は、女:110(42%)、男:52(20%)、不明:98(38%)、年齢は(113 例記載)、9～78 才(平均 35.9 才)、依頼者は、本人 189 人(73%)および家族 51 人(20%)が多く、そのほか、医師、公人などからの依頼、相談者の住所は、北は北海道から南は沖縄まで地域差は特になかったが、外国居住者からの相談もあり、相談内容については、治療 108 (35%)、診断 109 (35%) が主で、そのうち、38 例（腸管 BD 18 例、神経 BD 17 例、血管 BD 1 例、神経・血管 2 例）は特殊型についての相談であったことを報告してきた。

### 【今後の見込み】

今回は、その後の相談内容を追加して報告するが、当初の目的のように、これらのデーターが、患者さんのサービスと同時に、ガイドライン作成および考証の際の参考になると思われる。

## 2. ベーチェット病のデータ分析計画（症状類型化の試みとレセプトデータの利用）

○黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）

岳野光洋（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）、桐野洋平（横浜市大 幹細胞免疫制御内科）、水木信久（横浜市大 眼科）

### 【これまでの研究経過・結果】

これまで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データベースを用いて、ベーチェット病の臨床疫学像の把握や予後の分析を行ってきた。平成 26 年 5 月難病法が成立し、平成 27 年 1 月 1 日施行され、ベーチェット病は指定難病となり、これまで用いていたデータベースシステムは平成 26 年末で終了した。新しい難病データベースは平成 29 年度に入力予定とのことである。新難病データベースにはベーチェット病の副症状の消化器症状や血管病変、精神・神経症状の改訂項目が反映され、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る。入力後はこれらの実態を確認することが可能になる。

### 【今後の見込み】

1. 平成 26 年まで入力されていた臨床調査個人票データベースの、性、発症年齢、主症状（口腔内アフタ、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍）、副症状（関節症状、副睾丸炎、消化器症状、血管病変、中枢神経病変）の情報を用いて類型化を試みる。分析にはマーケティングリサーチの質的データの分析に用いられる多重対応分析または数量化Ⅲ類を用いる。両分析法は数理的には同等の手法とされている。班会議では数量化Ⅲ類で試行した経過を報告する。

2. 今年度、順天堂大学衛生学で（株）日本医療データセンター（JMDC）が保有する 300 万件以上の健康保険組合のレセプトデータの複数疾患について検討することが可能となった。このレセプトデータには性・年齢、入院・外来、傷病名、雇った病院の規模（病床数）、診療科、および治療法等の情報が含まれている。ベーチェット病に関しては約 950 例の検討が可能であることがわかった。レセプトデータでは症状や重症度は不明であるが、治療法については薬剤名、検査、処置等の詳細な情報が得られる。シクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブ等を含む治療実態の確認が可能と思われる。

しかし今年度、他の難病で本レセプトデータと臨床調査個人票データの性・年齢分布を確認したところ大きく異なることが分かった。今後は各々のデータの特徴を踏まえた上で、補完的に利用することが望ましいと考えている。

### 3. ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望

○桐野洋平（横浜市大 幹細胞免疫制御内科）、副島裕太郎（横浜市大 幹細胞免疫制御内科）、岳野光洋（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）、黒沢美智子（順天堂大医学部 衛生）、石ヶ坪良明（横浜市大）、水木信久（横浜市大眼科）、中島秀明（横浜市大 病態免疫制御内科）

#### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は再発性多発性アフタに加えて、特殊病型を含む様々な臨床症状が起こるヘテロな疾患である。臨床像に個人差が大きい疾患であるが、治療・予後予測につながるサブグループ化について本学通院歴のある患者群を用いて検討している。予備検討では当院と関連施設で診療歴のあるベーチェット病患者（厚労省基準を満たさないものも含む）625例（男性360例 女性265例）について、性別と特殊病型を含む臨床像を変数として、主成分分析をおこなった。主成分分析の結果、A群「男性かつ眼病変と神経病変を持つ」とB群「血管病変と腸管病変を持つ」を抽出することができた。これらの群とC群「眼および特殊病型を持たない」の3群で比較したところ、HLA-B51陽性例はA群で52.4%、B群で22.2%、C群で34.9%とA群で多い傾向であったが有意差はなかった。生物学的製剤の導入はA群で19.2%、B群で23.0%、C群では0%であり、A・B群間で有意差は認めなかった。

#### 【今後の見込み】

本検討ではベーチェット病において「男性かつ眼病変と神経病変を持つ」群と「血管病変と腸管病変を持つ」群という特徴的な2つのサブグループを抽出することができた。これらのサブグループでHLAを始めとする遺伝子多型、予後、そして最適な治療法が異なってくる可能性がある。疾患をサブグループ化しそれぞれで最適な治療をおこなう個別化医療をベーチェット病診療でも確立していくため、今後さらなる症例の蓄積と検討を本研究班にて進めていく。

#### 4. 日本の小児期発症ベーチェット病の臨床的特徴

○山口賢一（聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center）、伊藤秀一（横浜市大 小児科）、藤川 敏（藤川医院、聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center）

##### 【これまでの研究経過・結果】

小児期発症ベーチェット病（小児 BD）の診断には課題がある。日本小児リウマチ学会ベーチェット病ワーキンググループ（小児 BD WG）が本学会員を対象に実施したアンケート方式による全国調査の結果では、小児リウマチ専門門医あるいは小児リウマチ性疾患の豊富な診療経験を有する医師が BD と診断し継続的な加療を行っている患者のうち、厚生労働省の特定疾患ベーチェット病診断基準を満たす症例は 60%にとどまる。同様の課題は欧州でも指摘されており、小児 BD 例のうち ISG 国際基準を満たすのは 74%であった。この問題を解決する目的でフランスの Isabelle Kone-Paut 教授を代表とする The Paediatric Behcet Disease (PEDBD) は PEDBD 基準を新たに作成したが、感度 77%、特異度 88%にとどまった。小児 BD WG では、日本の小児 BD 例、日本の成人 BD 例、欧州の小児 BD 例における各症状の出現頻度を比較検討した。その結果、地域を問わず小児 BD では皮膚症状、陰部潰瘍、眼症状の頻度が低く、消化器症状の頻度が高い傾向があり、このことが各種診断基準を満たしにくい背景にあることが明らかとなった。

##### 【今後の見込み】

小児 BD に十分な感度と特異度をもつ診断基準の作成は重要である。その作成のため、第一段階として日本小児リウマチ学会による症例登録システム

（PRICURE）に、小児 BD 症例の情報の蓄積を進め、本邦の症例のより詳細な臨床的特徴の解析を行う予定である。



## 5. ベーチェット病診療ガイドラインの改定に向けて

○廣畑俊成、東野俊洋（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）、沢田哲治（東京医科大学第3内科）、岳野光弘、桑名正隆（日本医科大学アレルギー膠原病内科）、永淵裕子（聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科）、桐野洋平、石ヶ坪良明（横浜市立大学医学部第1内科）、齋藤和義（産業医科大学第1内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

これまでに研究により、2016年版のベーチェット病の診療のガイドラインが策定された。この中で、神経ベーチェット病については13ものClinical Question(CQ)と推奨文を策定し、エビデンス度と同意度を決定した。これにより、2014年に発表した神経ベーチェット病の診断と治療のガイドラインがより具体的に運用されることが可能となった。しかしながら今後も、さらに神経ベーチェット病の診断・治療における問題点を洗い出していく必要があると思われる。

一方で、ベーチェット病の患者の約60%に見られるとされる関節病変については、7つのCQと推奨文が提案されたものの、エビデンス度と同意度の決定には至っていない。さらに、治療についても、発作時の治療と発作予防の治療がうまく分けて検討されていないため、日常の臨床において混乱をきたす可能性も危惧される。また、HLA-B27関連疾患などに見られるようなaxial involvementがどの程度合併するのかについても明らかにされていない。

### 【今後の見込み】

神経ベーチェット病とベーチェット病の関節炎の診療のガイドラインのより一層の充実を目指してゆくことが望まれる。前者については、TNF阻害薬以外の生物学的製剤の使用も増えてきていることから、その有用性などについて、文献的検索と症例調査により、なんらかのエビデンスが得られないかについて検討する。関節病変については、その臨床的特徴、発作時の治療、発作予防の治療、予後などを明らかにするために、再度これまでの文献を検索するとともに、調査票を用いた実態調査を計画してゆく。こうした実態調査は、新たな本邦発のエビデンスの確立に向けて、有用であることが期待される。

## 6. 「神経ベーチェット病の診断と治療のガイドライン改訂」と今後の課題

○菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）、沢田哲治（東京医科大学 第3内科）、岡田正人（聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター）、岳野光洋（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）、桑名正隆（日本医科大学 アレルギー膠原病内科）、石ヶ坪良明（横浜市立大学）、河内 泉（新潟大学 医歯学総合病院 神経内科）、望月秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学）、楠 進（近畿大学医学部 神経内科）、廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

厚生労働省ベーチェット病究班（石ヶ坪班）では、多施設による神経ベーチェット病（NBD）の臨床調査が実施され、その解析結果を基に『神経ベーチェット病の診療のガイドライン』が作成された。現在、水木班では第1版の改訂に向けて、これまでのガイドラインとその後に報告されている NBD に関する文献を検討し、新たにクリニカル・クエスチョン（CQ）と NBD の診断と治療のフローチャートを作成した。

初めに NBD に対する CQ を収集・抽出し、CQ とフローチャートのたたき台を作成した。その後、NBD の症例集積にご協力いただいた7名のリウマチ専門医、4名の神経内科専門医（内1名は両者の専門医）による専門家の意見により修正した。そのうえで CQ に対しては同意度を投票し集計した。

各推奨の強さは、エビデンスレベルと専門家の意見によって設定した。同意度が5段階で4以上のものを CQ として残し、最終的に NBD の CQ は一般事項1個、急性型 NBD 7 個、慢性進行型 NBD 5 個の計13 個とした。改訂ガイドラインと CQ に基づき、新規にフローチャートを作成した。

### 【今後の見込み】

NBD は海外でも確立されたガイドラインは作成されていない。今回作成した本邦での『神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂版』でも、主に専門家の意見やオープン試験、観察研究の結果に基づいている。国際間の研究においても利用可能なガイドラインが必要であるため、海外も含めた多施設により検証されていくことが望まれる。

## 7. ベーチェット病皮膚粘膜病変のガイドライン作成状況

○中村晃一郎(埼玉医大 皮膚科)、岩田洋平(藤田保健衛生大学)、浅井純(京都府立大学)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学)、常深祐一郎(東京女子医科大学)、金子史男(南東北総合病院)

### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は多臓器に炎症を生じる疾患であり、皮膚粘膜症状として口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹などを生じる。アフタ性潰瘍に対してステロイド外用薬、粘膜保護薬などの外用薬、またコルヒチンなどの報告がある。結節性紅斑にはステロイド外用、全身投与として消炎鎮痛薬、コルヒチン、ステロイドなどがある。毛嚢炎様皮疹にステロイド外用、抗菌薬、コルヒチンなどがある。生物学的製剤によって皮膚症状が改善する。治療に関する有効性の評価、エビデンスレベルは確立されていない。これまでガイドラインの作成の中で皮膚粘膜病変に関する概説と Question and Answer、さらに個々の症状の治療に関するアルゴリズムを作成した。

### 【今後の見込み】

進行中の皮膚粘膜病変ガイドラインのなかで、個々の QA に対する同意度を把握し、ガイドラインを作成する。

## 8. 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の安全性と有効性の検証

○宮川一平（産業医大 内科）、中野和久（産業医大 内科）、齋藤和義（戸畑総合病院）、田中良哉（産業医大 内科）

### 【これまでの研究経過・結果】

【背景】近年、腸管ベーチェットに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。しかし、実臨床における腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証は不十分である。

【目的】当科で生物学的製剤を導入した腸管ベーチェット病 28 症例（Infliximab (IFX)：21 症例，Adalimumab (ADA)：7 例）において 1 年間の有効性・安全性を評価した。

【方法】主要評価項目は、生物学的製剤導入 1 年後までの下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率とした。副次評価項目は定量的な疾患活動性指数である DAIBD (Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease) に基づく疾患活動性改善効果、ステロイド薬減量効果および継続率とした。

【結果】主要評価項目である下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率は 64.2 % (18/28 例)であった。副次評価項目である DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD  $64.6 \pm 35.8$  (mean  $\pm$  SD) から 1 年後には  $23.8 \pm 25.8$  (mean  $\pm$  SD) へ有意に改善した。また併用ステロイド薬は、 $24. \pm 23.1$  mg/day から  $4.4 \pm 2.98$  mg/day へ有意に減量された。11 症例は経過中、一度もステロイド薬を使用されことなく疾患活動性が制御された。継続率に関しては、28 症例中 24 症例が 1 年間継続された（1 年間の継続率：85.7%）。なお 4 症例（IFX：2 症例，ADA：2 症例）が効果不十分のため中止された。DAIBD により定量的に一次無効症例と区分された 2 症例は、ステロイドパルス療法後に他の TNF 阻害療法へ変更することで疾患活動性が制御された。同様に定量的に二次無効症例に区分された症例は、併用療法を変更することなく他の TNF 阻害療法へ変更することで再度疾患活動性は再度制御された。

【結論】本研究により、実臨床においても腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤（IFX，ADA）の高い効果が示された。また二次無効症例における生物学的製剤変更による疾患活動性再制御の可能性が示唆された。

**【今後の見込み】**

今後症例数を増やすとともに、神経、血管ベーチェット病、眼病変を伴う難治性病態に対する TNF 阻害薬の有効性と安全性についてさらに検証を進める。

## 9. 腸管ベーチェットガイドライン作成の経過報告

○井上 詠（慶應義塾大学病院予防医療センター）、久松理一（杏林大学 第三内科学）、長堀正和（東京医科歯科大学 消化器内科）

ベーチェット病に関する調査研究（水木班）において特殊型ベーチェット病の診療ガイドライン作成プロジェクトが進められている。腸管型についてはこれまで難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班、渡辺班、鈴木班）が診断と治療に関するコンセンサス・ステートメントを作成してきた実績があり、両班が協力して腸管型ベーチェット病の診療ガイドラインを作成することになった。本プロジェクトは一般医家および一般消化器内科医を対象としたもので疾患に対する知識の普及と基本的な診療のガイドライン作成を目指す。本疾患に対する治療は抗  $\text{TNF}\alpha$  抗体製剤の承認など治療法は大きく変わりつつあり、実臨床に適した診療ガイドライン作成が望まれている。一方でベーチェット病、特に特殊型は希少疾患であるため文献的なエビデンスは十分とは言えない。これらの状況を踏まえて水木班と鈴木班が共同で専門家によるコンセンサスをベースに診療ガイドラインを作成に取り組んでいる。ステートメント等のドラフトは完成し、委員によるデルファイ投票によりコンセンサスを形成中であり、進捗状況について報告する。

## 10. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン最終案

○岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）、永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内）、石橋宏之（愛知医大 血管外科）、荻野均（東京医大 心臓血管外科）、前田英明（日大板橋病院 血管外科）、菊地弘敏（帝京大 内科）、石ヶ坪良明（横浜市大）

### 【これまでの研究経過・結果】

平成 25 年度に文献および研究班内調査データをもとに作成した血管型ベーチェット病の診療ガイドライン案を作成し、その後の特殊型勉強会、全国アンケート調査（26 年度）、ガイドライン検証委員会（27 年度）などの意見をより入れ、今回の改訂作業では CQ を見直し、これに対する推奨および解説の案を作成した。

さらに昨年度、新たにリウマチ膠原病内科 3 名（途中より 4 名）、心臓血管外科 3 名でワーキンググループを組織し、これまでのガイドライン案を全体の見直し、抗凝固療法、血管内治療を中心に修正し、昨年度の本会議でガイドライン案 ver 1.0 を作成した。

その後、ワーキンググループメンバーに研究班内リウマチ内科医、心臓血管外科医を加え、リウマチ内科医 9 名、心臓血管外科医 6 名が 18 の CQ を評価し、同意度ともにコメントおよび修正案を提示し、これを 3 回繰り返した。初回に同意形成困難な心臓の治療に関する CQ を脱落とし、最終的には 17 の CQ で同意を形成した。最終案の CQ のエビデンスレベルは 3 あるいは 4、同意度 4.00～4.89 ( $4.56 \pm 0.28$ )、推奨度はすべて B あるいは C1 とし、A はなかった。

### 【今後の見込み】

詳細の見直し、他病型のガイドラインとの調整後、完成版とする。

## 11. ベーチェットぶどう膜炎に対するアダリムマブの使用経験

○蕪城俊克（東京大 眼科）、田中理恵（東京大 眼科）、伊沢英知（東京大 眼科）、高本光子（さいたま赤十字 眼科）、沖永貴美子（さいたま赤十字 眼科）、寺田裕紀子（健康長寿医療セ 眼科）、藤野雄次郎（JCHO 東京新宿 眼科）

### 【これまでの研究経過・結果】

アダリムマブは TNF $\alpha$  に対する完全ヒト化モノクローナル抗体製剤で、2016 年 9 月にベーチェット病を含む難治性の非感染性ぶどう膜炎に対して保険適応となった。しかし、ベーチェット病ぶどう膜炎に対するアダリムマブの有効性の検討の症例数は多くはなく、未だ不十分な状態にある。今回、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治療が副作用のために中止となり、アダリムマブへの切り替えを行った 2 症例を経験したので報告する。

症例 1 は 51 歳男性、不全型ベーチェット病。2013 年両眼ぶどう膜炎を発症。コルヒチン、シクロスポリン併用でも眼底型の眼発作を繰り返した。2016 年 5 月インフリキシマブを導入したが、2 か月後に眼発作を起こし、その後も眼発作を繰り返した。2017 年 2 月インフリキシマブ点滴中に嘔気、蕁麻疹、血圧低下を起こしたため投与を中止。1 週間後にアダリムマブを導入した。その後 4 ヶ月間明らかな眼発作は起こしていない。

症例 2 は 62 歳女性、不全型ベーチェット病。2012 年から右眼にぶどう膜炎の再発を繰り返した。コルヒチンの有効性が不十分なため、2014 年 4 月インフリキシマブを導入した。その 5 か月後から右眼に眼発作が再燃。2015 年 12 月皮疹が増悪。皮膚科でインフリキシマブによる掌蹠膿疱症型皮疹と診断され、2016 年 2 月からインフリキシマブを中止した。その後シクロスポリン内服を行ったが、右眼に強い眼発作を起こした。2017 年 4 月からアダリムマブを導入し、その後 2 ヶ月間明らかな眼発作は起こしていない。

### 【今後の見込み】

今後も経過観察を続け、さらに症例数を増やして検討を行う予定である。



## 12. 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～ベーチェット病の眼炎症発作予防に対するステロイド薬全身投与の使用方法的検討

○南場研一<sup>1)</sup>、岩田大樹<sup>1)</sup>、北市伸義<sup>2)</sup>、水内一臣<sup>1)</sup>、大野重昭<sup>1)</sup>

1) 北海道大 眼科学教室, 2) 北海道医療大 眼科

### 【これまでの研究経過・結果】

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。そのためベーチェット病の眼病変に対する IFX 治療を含めた適正な治療指針を確立することは急務である。今回我々の担当となったステロイド薬全身投与の使用方法的について治療指針の作成を進めた。

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、我々はベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与について、過去の報告から適切な使用方法について検討した。

ベーチェット病の眼炎症発作の予防に対するステロイド薬の全身投与について、下記に示すクリニカルクエスションに対し、推奨文および解説の作成をおこなった。

- ・ プレドニゾロン内服はどのような時に導入するか？導入時の初期投与量は？
- ・ プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
- ・ プレドニゾロン内服中の全身モニタリングはどのようにするか？

ベーチェット病に対するステロイド内服治療に関する治療指針の礎をつくることが出来た。

### 【今後の見込み】

今後これらのクリニカルクエスションに対する推奨、解説文の妥当性を確認しながら治療指針の完成を目指す。

### 13. インフリキシマブ導入後のベーチェット病内眼手術の予後に関する検討

○馬詰朗比古、毛塚剛司、臼井嘉彦、後藤浩（東京医科大学眼科学分野）

#### 【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は針反応にも代表されるように、外的侵襲に対する易刺激性の亢進が知られており、眼病変の合併症に対する外科的治療に際しては術後眼炎症の悪化や遷延化が問題となることがある。ベーチェット病ぶどう膜網膜炎と他のぶどう膜炎を比較した場合、併発白内障に対する水晶体再建術後の視力予後はベーチェット病では明らかに不良との報告もみられる。一方、近年になってインフリキシマブ（IFX）が導入されたことにより、ベーチェット病ぶどう膜網膜炎の治療成績は飛躍的に向上し、IFX 療法を行いながら内眼手術を施行する機会も増えつつある。

今回我々は、当科でベーチェット病ぶどう膜網膜炎に対して IFX 導入後に施行された内眼手術後の眼症状への影響について検討した。すなわち、東京医大眼科ぶどう膜炎外来で IFX 治療開始後 1 年以上経過したベーチェット病ぶどう膜網膜炎症例の経過中に、眼合併症に対して内眼手術が施行された症例の術後経過と予後について後ろ向きに調査した。内眼手術は 29 眼で施行され、その内訳は超音波乳化吸引術 (PEA)+眼内レンズ (IOL) 挿入術が 20 例、水晶体嚢外摘出術 (ECCE)+IOL 挿入術が 1 例、IOL 摘出+IOL 逢着術が 2 例、線維柱帯切除術 2 例、線維柱帯切開術 1 例、PEA+IOL+線維柱帯切除術 1 例、硝子体手術 1 例、PEA+IOL+硝子体手術 1 例であった。術後の眼炎症発作を抑制することができた症例は 20/29 例 (69%) であった。眼炎症発作は、前眼部のみの発作が 5 例、汎ぶどう膜炎型が 4 例であった。手術侵襲の大きな症例ほど眼炎症発作の出現頻度が高いという傾向はみられなかった。術後視力不良例の原因としては術後の新たな眼炎症発作の出現とともに、術前から存在した炎症の遷延や器質的合併症が関与していた。

#### 【今後の見込み】

これまでのところ眼科領域では、IFX 治療下の外科的治療に伴う術後感染や創傷治癒に問題を生じたとする報告はなく、本検討でも術後に眼炎症発作のみられた症例はわずかに存在したが、多くは発作を誘発することなく、感染や創傷治癒に関するトラブルに至った症例も皆無であった。IFX 治療下におけるベーチェット病ぶどう膜網膜炎の内眼手術は安全に施行可能と考えられる。

#### 14. ベーチェット病ぶどう膜炎患者のインフリキシマブ投与前後における抗原特異的 T 細胞サイトカイン産生解析

○竹内大（防衛医大 眼科）、唐澤容子（防衛医大 眼科）、播本幸三（防衛医大眼科）、田中敦（防衛医大 眼科）、佐藤智人（防衛医大 眼科）、Caspi R Rachel（National Eye Institutes）、伊藤正孝（防衛医大 再生発生）

##### 【これまでの研究経過・結果】

目的：インフリキシマブ（Inflix）投与前後のベーチェット病（BD）患者末梢血 T 細胞の眼組織抗原に対する炎症性サイトカインを含む Th1、Th2、および Th17 サイトカイン産生を解析し、その効果を検討すること。

方法：対象は8名のぶどう膜炎を有するBD患者で、平均年齢36.0歳、男女比7:1、平均Inflix治療期間は30.0ヶ月であった。インフリキシマブ投与前、投与後1週目、および10名の健常者の末梢血を採取し、in vitroにて網膜特異抗原であるIRBPで48時間刺激後、その上清中のIL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-25、IL-31、IL-33、IFN- $\gamma$ 、soluble sCD40L、およびTNF $\alpha$  をBio-Plex Pro™ human Th17 cytokine assays®キットにて測定した。

結果：検出できなかったIL-25、IL-33以外のサイトカインは、Inflix投与前のBD患者で最も高く、Infix投与後は抑制され、Inflix投与後のIL-4およびIL-10産生は健常者と同程度間まで抑制されていた。しかし、IL-4、IL-10、およびsCD40L 以外のサイトカインは、Inflix投与後に減少していたが、健常者よりも高値であった。

結論：ぶどう膜炎に関与するTh細胞関連サイトカインは、ぶどう膜炎を増悪させるものだけではなく寛解に働くサイトカインもインフリキシマブ治療により抑制されていた。しかし、BD患者におけるサイトカイン産生は、インフリキシマブ治療後も健常者より高値であった。

##### 【今後の見込み】

ぶどう膜炎を発症していないベーチェット病患者を加え、多施設共同研究により検討していきたい。