

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

ベーチェット病の眼病変に関する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 医学研究院 眼科学教室
大野 重昭 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室
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 医学研究院 眼科学教室
水内 一臣 北海道大学大学院 医学研究院 眼科学教室

研究要旨

【目的】 ベーチェット病患者の発症年齢は特に青壮年に多く、患者本人はもちろんのこと、社会的、経済的にも極めて重要な問題である。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療として以前からコルヒチン、シクロスポリン、ステロイド薬の内服などが用いられてきた。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生物学的製剤であるインフリキシマブ(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適正な治療を確立することは急務と言える。我々は本疾患の眼病変の治療指針に関するクリニカルクエスションとそれに対する推奨文ならびに解説文を作成することを目的とした。

【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。

【結果】 ベーチェット病のぶどう膜炎の治療をどのように進めるべきかに関するアルゴリズムを作成し、その段階に応じたコルヒチン、シクロスポリン、低用量のステロイド薬、IFXなどの各種代表的な眼発作予防のための治療ならびに眼発作時の治療方法に関するクリニカルクエスションの作成をした。我々の施設で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治療について担当し、用法・対処法についての推奨文と解説文を草案した。

【まとめ】 これらの検討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に対する回答とその根拠をとりまとめ、各施設とともに協議をして同意度・推奨の強さを決定し、治療指針の完成を目指す。

A. 研究目的

我々はかねてから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やアダリムマブ(ADA)といった生物学的製剤にも抵抗性を示す症例、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。

世界25カ所を調査した研究では、現在なおベーチェット病のぶどう膜炎患者の1/4が失明に至るといった厳しい現実があり(Kitaichi N et al. Br J

Ophthalmol, 2007)、とくにベーチェット病患者の発症年齢はさらに低いことを我々は報告している(Kitamei H et al. Acta Ophthalmol, 2009)。ぶどう膜炎は特に青壮年での発症が多く、患者本人はもちろん、社会的、経済的にも重要な問題といえる。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、そのための検討を行った。

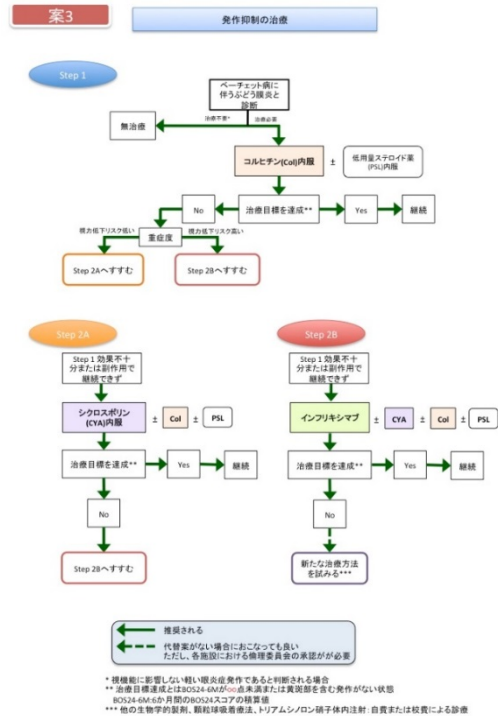
B. 研究方法

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(図1)を作成した。

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



それぞれの段階に応じたコルヒチン、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の代表的な治療について各施設で担当を割り振り、クリニカルクエスションとそれに対する推奨文ならびに解説文を作成した。

我々は主に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と、それに対する推奨文ならびに解説文を推敲した。具体的な原案を下記に示す。

CQ1.

副腎皮質ステロイド薬全身投与は眼発作予防に有効か？

推奨: 副腎皮質ステロイド薬全身投与の眼発作予防に対する効果は限定的であり、他の治療法が困難な場合にのみ投与を提案する。

解説: 副腎皮質ステロイド薬は、高容量を全身投与することにより、現在活動性の網膜ぶどう膜

炎の消炎効果を期待できる。しなしながら、炎症消退後に眼発作抑制として投与する場合、高容量を維持投与することは困難であるため、その減量中に眼発作を誘発されることが知られている。したがって、副腎皮質ステロイド薬の全身投与は、現実的には、単独での眼発作抑制は困難である。

ベーチェット病の眼発作を抑制する治療として、Step1でコルヒチン、Step2Aでシクロスポリンを用いるのが一般的である。それでも眼発作が抑制できない場合に通常生物学的製剤(TNF阻害薬)の導入を検討するが、導入が難しい場合には副腎皮質ステロイド薬であるプレドニゾン内服を併用することがある。その場合には10-20mg/日程度から開始し、3か月につき5mg以下の速度で緩徐に減量する。その後は低用量(5-10mg/日)のプレドニゾンを継続投与することが望ましい。他病変の治療のためにプレドニゾンの内服が行われることもあるが、その場合も減量をゆっくり行う必要がある。中止は2.5-5mg/日を継続した後に慎重におこなう。

このように、副腎皮質ステロイド薬の全身投与は高容量の維持投与が困難であり、現在活動性のある炎症発作を消退させる目的で短期間投与することはあるが、眼発作抑制を目的として維持投与することは効果および副作用の面から困難である。全身状態などにより、TNF阻害薬の導入が困難な時に、併用薬として追加導入される限定的な使用を提案する。

D.E. 考察と結論

我々が提起した治療のアルゴリズムならびに臨床クエスションを基に治療指針を作成することができると考えられた。今後協議を重ね、その完成を目指す。

G. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 20 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

1. 論文発表

原著論文

1. 岩田大樹、南場研一. 隅角の異常. ぶどう膜炎・前房・硝子体. 眼科 common disease. 60. 1146-1150.2018
2. 南場研一. 虹彩・隅角 視覚 わかりやすい感覚器疾患. 日本医師会雑誌. 147. S42-S43.2018

著書・総説

1. 南場研一. 誰もが手こずる眼疾患の治療. 強膜炎. すぐに役立つ眼科日常診療のポイント. Monthly Book OCULISTA 創刊5周年記念書籍. 全日本病院出版会. 198-202.2018

2. 学会発表

1. 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、水内一臣、福原崇子、大野重昭、北市伸義、石田 晋. アダリムマブ治療中のぶどう膜炎患者の血中トラフ値と抗アダリムマブ抗体の検討. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
2. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、園田康平、水木信久、毛塚剛司. チャレンジングケース(難症例)から学ぶぶどう膜炎診療のポイント「インストラクションコース」第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
3. 戸所大輔、臼井嘉彦、宮本龍郎、鳥山浩二、馬詰和比古、堀田美美香、長谷川英一、岩田大樹. 症例から学ぶ眼炎症性疾患～感染症とぶどう膜炎～「インストラクションコース」. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
4. 橋本勇希、南場研一、齋藤 航、野田航介、石田 晋. 多発消失性白点症候群において脈絡膜厚 grid 解析をおこなった 1 例. 第 72 回日

- 本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
5. 廣岡季里子、南場研一、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田 晋. Relentless placoid chorioretinitis における脈絡膜厚と脈絡膜循環. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
 6. 福津佳苗、水内一臣、南場研一、柴田有紀子、鈴木佳代、清水啓史、岩田大樹、小野澤真弘、石田 晋. 両眼に漿液性網膜剥離を呈したフォークト・小柳・原田病が疑われた悪性リンパ種の 1 例. 第 72 回日本臨床眼科学会、東京、2018/10/11-14
 7. 鈴木佳代、南場研一、石原麻美、水内一臣、岩田大樹、福原崇子、大野重昭、北市伸義、石田 晋. 眼サルコイドーシス実態調査<重症例、遷延例、難治例>. フォーサム 2018、東京、2018/7/14-16
 8. Kitaichi N, Hamada S, Namba K, Kamimura D, Noda K, Kanda A, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Murakami M, Ohno S, Ishida S. Serum levels of epidermal growth factor ligands in patients with uveitis. International Distinguished Paper. フォーサム 2018、東京、2018/7/14-16
 9. 鈴木佳代、南場研一、水内一臣、岩田大樹、福原崇子、長谷敬太郎、濱田 怜、大野重昭、北市伸義、石田 晋. 眼サルコイドーシスの診断における血液検査・画像検査の有用性. 第 122 回日本眼科学会総会、大阪、2018/4/19-22
 10. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 第 8 回年忘れ福井県眼科勉強会.(2018 年 12 月 1 日、福井)
 11. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 山形県眼科集談会(2018 年 10 月 21 日、山形)
 12. 南場研一. ぶどう膜炎診断治療アップデート. 第 7 回室蘭眼科学術講演会(2018 年 10 月 19 日、室蘭)
 13. 南場研一. ぶどう膜炎に対する生物学的製剤治療. 特別講演. 第 2 回 TOYAMA 免疫・膠原病・眼炎症 seminar(2018 年 9 月 28 日、富山)
 14. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 特別講演. 埼玉眼科病診連携クリニカルカンファレンス(2018 年 8 月 4 日、埼玉)
 15. 南場研一. 長期の使用は大丈夫? ランチョンセミナー「免疫抑制薬 上手な使い方」. フォーサム 2018 東京(2018 年 7 月 14 日、東京)
 16. 南場研一. ヒュミラ®の有用性 ~投与の実際~. ランチョンセミナー24「非感染性ぶどう膜炎に対するあたらしい治療選択肢ヒュミラ®の有用性と適正使用」. 第 122 回日本眼科学会総会(2018 年 4 月 21 日、大阪)
 17. 南場研一. TNF 阻害薬の医師基準・施設基準および導入前スクリーニング検査. 教育セミナー「ぶどう膜炎に対する生物製剤治療を考える」. 第 122 回日本眼科学会総会(2018 年 4 月 21 日、大阪)
 18. 南場研一. 新たな治療選択肢 アダリムマブアップデート 文献レビューを中心に. Uveitis Summit 2018(2018 年 3 月 31 日、東京)
 19. 南場研一. ぶどう膜炎とアレルギー性結膜疾患 ~診断・治療アップデート~. 函館学術講演会(2018 年 2 月 24 日、函館)
 20. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 第 13 回 YOKOHAMA 病診連携の会(2018 年 2 月 23 日、横浜)
- 2) 海外
- | | |
|----------------|-----|
| 口頭発表 | 6 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. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézin AP, Dick A D, Jaffe GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S. Adalimumab in active and inact

ive, non-infectious uveitis: global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* Jul17. 1-11.2018

2. Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N. Association study of ARMC9 gene variants with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese patients. *Ocul Immunol Inflamm.* Nov 5.1-7.2018
3. Sakai M, Takase H, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ishida S. Two cases of cytomegalovirus panuveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol Case Rep.*10. 189-191.2018

学会発表

1. Fukuhara T, Hamada S, Kitaichi N, Namba K, Kamimura D, Noda K, Kanda A, Iwata D, Mizuuchi K, Murakami M, Ohno S, Ishida S. Serum levels of epidermal growth factor receptor ligands in patients with non-infectious uveitis. 18th International Conference on Behcet's Disease: Rotterdam, Netherlands; 2018/9/13-15
2. Suzuki K, Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Fukuhara T, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Trough levels of Adalimumab and the appearances of anti-adalimumab antibody in non-infectious uveitis patients treated with Adalimumab. 18th International Conference on Behcet's Disease: Rotterdam, Netherlands; 2018/9/13-1
3. Mori M, Nagasawa T, Uehara O, Kato S, Sato I, Namba K, Tsutsumi M, Kitaichi N, Furuichi Y. The association of anti-phospholipid antibody with Behcet's disease. 104th Annual

Meeting of American Academy of Periodontology: Vancouver, Canada; 2018/9/11-17

4. Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Fukuhara T, Hase K, Hamada S, Ohno S, Kitaichi N, Ishihara M, Ishida S. Epidemiology of severe, refractory, prolonged ocular sarcoidosis. 36th World Ophthalmology Congress (WOC) 2018: Barcelona, Spain; 2018/6/16-19
5. Hirooka K, Namba K, Saito W, Hashimoto Y, Ishida S. Early posttreatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO): Hong Kong, China; 2018/2/8-11
6. Namba K. Detecting subclinical choroidal inflammation by multimodal imaging in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Symposium: New Advances in Medical and Surgical Uveitis Treatment. The 12th Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress (APVRS): Seoul, Korea; 2018/12/15

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. 初診時、最終観察時における矯正視力

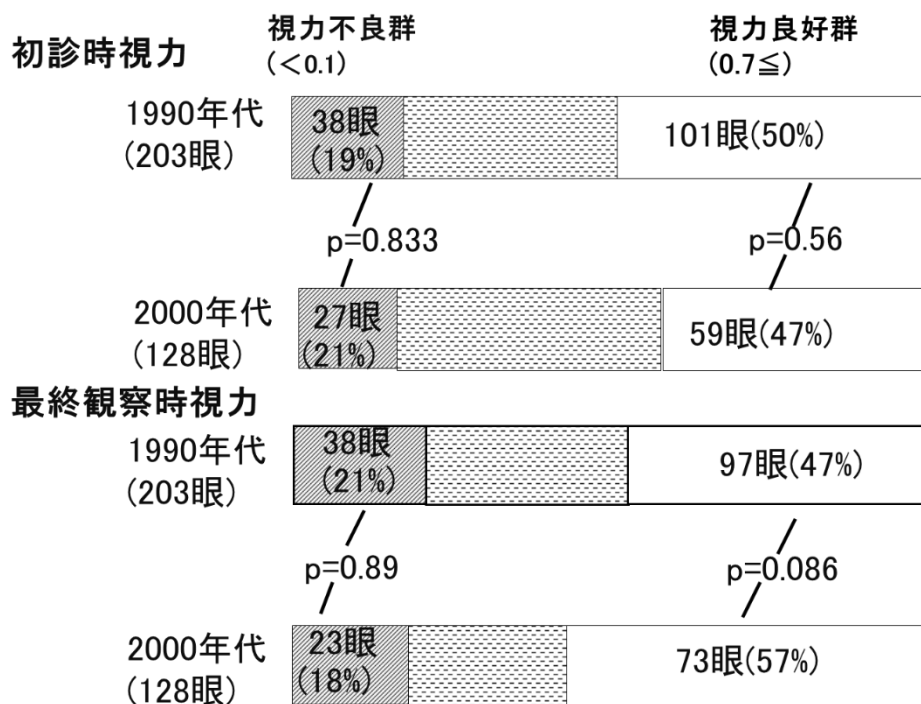


表 3. ぶどう膜炎の活動性

	1990s	2000s	P 値
患者数	107	68	
経過観察期間(ヶ月)	46.9±32.6	48.3±38.5	0.5777†
初診 6 か月間の眼発作回数(回/6M)	3.0±2.1	2.0±1.7	0.0012 †
BOS24-6M	15.5±15.0	7.6±7.7	<0.0001 †
眼発作 1 回あたりの BOS24 スコア	5.0±3.8	3.8±2.6	0.0014 †