

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難治性ぶどう膜網膜炎における生物製剤による治療成績の検討
-ベーチェット病との比較-

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学

研究要旨

難治性ぶどう膜網膜炎における生物製剤による治療成績の検討 -ベーチェット病との比較-

A. 研究目的

非感染性ぶどう膜炎に対する生物製剤の使用状況ならびに治療成績について検討する。特に本邦ではぶどう膜炎の原因疾患として最も症例数の多いサルコイドーシスに対する生物製剤の治療成績に焦点を絞り、ベーチェット病に対する治療成績と比較検討する。

B. 研究方法

東京医科大学病院眼科で診断された非感染性ぶどう膜炎症例のうち、2016年から2019年の間にTNF- α 阻害薬（アダリムマブ）による治療を一定期間にわたって行ったサルコイドーシスによるぶどう膜炎症例の治療成績を、診療録を元に検討する。また、同じ期間にベーチェット病に対してアダリムマブによる治療

（倫理面への配慮）

特に該当するものはないが、治療成績の公表等については初診の際に包括同意を得ている。

C. 研究結果

同期間にアダリムマブによって治療された眼サルコイドーシス症例は22例44眼、男性4例、女性18例、平均年齢66 \pm 14歳であった。アダリムマブによる平均治療期間は11か月であった。

視力（logMAR）は、治療開始直前が0.35 \pm 0.35、最終評価時は0.38 \pm 0.43と治療開始前後で有意差はなく、0.2 logMAR以上の視力改善は25%、悪化は23%、不変は52%であった。黄斑浮腫は治療前後で32%の症例が改善を示したものの、中心窩網膜厚の測定値に有意な変化はみられなかった。

B. 一方、内服薬としてのプレドニゾロンは、アダリムマブ導入直前の7.8 \pm 6.9mg/日から2.4 \pm 3.2 mg / 日と有意に減少していた（ $p=0.001$, Mann-Whitney test）。また、続発緑内障に対する点眼治療は、アダリムマブ導入前は18例であったのが、導入後は3例で完全中止、9例では点眼の回数を減らすことが可能であった。

C. 同期間にベーチェット病に対してアダリムマブによる治療が行われたのは21例42眼で、導入直前の視力（logMAR）は0.37 \pm 0.56、最終評価時は0.26 \pm 0.60と有意に改善し、黄斑浮腫（中心窩網膜厚）も有意に減少していた

D. 考察

重篤な眼炎症発作を繰り返すことによって、かつては失明に至ることの多かったベーチェット病であるが、2007年に生物製剤である

TNF- α 阻害薬（インフリキシマブ）による治療が導入されて以降、明らかに治療成績は向上したことは周知の事実である。一方、ベーチェット病以外の難治な非感染性ぶどう膜炎に対しても 2016 年からヒト化モノクローナル抗体である TNF- α 阻害薬、アダリムマブの使用が可能となり、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する治療成績が全国各施設から報告され、その知見も蓄積されつつあるが、まだ少数例の検討にとどまる傾向にあり、実態については不明な点も多く残されている。

今回、本邦における代表的な非感染性ぶどう膜炎であるサルコイドーシスを対象に、その治療成績を改めて検討した結果、従来から指摘されているように導入前に使用されていたプレドニゾロンの投与量は減量可能であることが確認された。しかし、視力や黄斑浮腫についてはアダリムマブ導入後も有意な改善はみられなかった。一方、ほぼ同期間に調査したベーチェット病に対するアダリムマブによる治療では、視力、黄斑浮腫のいずれも有意に改善しており、従来からのインフリキシマブによる治療と比較してもアダリムマブは遜色のない結果となった。このように眼サルコイドーシスに対する生物製剤の効果は、少なくともベーチェット病都の比較においては限定的と考えられた。

一方、サルコイドーシスで高率に合併することで知られる続発緑内障については、アダリムマブの導入により多くの症例で点眼治療の負担が軽減し、点眼治療を完全に中止することのできた症例も存在した。生物製剤導入による続発緑内障の改善は症例によって奏功機序も異なると考えられ、個別の解析が必要であるが、治療全体を俯瞰した場合、医療経済的に問題となることの多い生物製剤による治療ではあるが、ステロイドの全身投与減量とともに、合併症としての続発緑内障

治療に伴う負担の軽減に貢献していることは事実であり、経済的な面も含め一定の意義はあると考えられた。

E. 結論

本邦の代表的な非感染性ぶどう膜炎であるサルコイドーシスでは、生物製剤（アダリムマブ）の効果はベーチェット病と比較すると限定的である。ただし、続発緑内障の抑制など、副次的な効果は認められる。

F. 研究発表

- 1) 国内
- 口頭発表 2 件
- 原著論文による発表 5 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. 馬詰朗比古, 後藤 浩: ベーチェット病 眼科 61:1079-1085, 2019
2. 後藤 浩: ぶどう膜炎 内科 124:1821-1823, 2019
3. 高瀬 博, 中野聡子, 杉田 直, 外園千恵, 後藤 浩, 望月 學: 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 polymerase chain reaction 施行状況に関する実態調査 日眼会誌 123:764-770, 2019
4. 後藤 浩, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 高瀬 博, 大黒伸行, 大野重昭, 水木信久, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会: 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル(改訂第 2 版、2019 年版) 日眼会誌 123:697-705, 2019
5. 後藤 浩:尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎 (TINU)症候群 腎と透析 86 :137-140, 2019

著書・総説

1. 後藤 浩:ぶどう膜疾患 病気が見える vol. 12 眼科:100-119, 2019 メディックメディ

ア

2. 学会発表

1. 後藤 浩：ぶどう膜炎の診断を極める 前眼部所見の見極め 眼科臨床実践講座 2019 (2019.8.17) 東京
2. 後藤 浩：感染性ぶどう膜炎のマイブーム 第9回栃木ぶどう膜炎カンファレンス (2019.9.20) 栃木

2) 海外

口頭発表 2件
原著論文による発表 4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. Kunimi K, Usui Y, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai J, Goto H.: Changes in etiology of uveitis in a single center in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Feb 18 :1-6. Online ahead of print.
2. Goto H, Zako M, Namba K, Ohno S. et al.: Adalimumab in active and inactive, non-infectious uveitis: Global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 27:40-50, 2019.
3. Yanagida C, Usui Y, Sakai JI, Goto H.: An unusual case of Behcet disease with posterior scleritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98: e16886
4. Sakai JI, Usui Y, Suzuki J, Kezuka T, Goto H.: Clinical features of anterior uveitis caused by three different herpes viruses. *Int Ophthalmol.* 39:2785-2795, 2019

著書・総説

1. なし

2. 学会発表

1. Goto H : (Invited) New insights into pathogenesis of sarcoidosis. Current updates in uveitis, the 122nd annual meeting of the Korean Ophthalmological Society, (2019.11.1), Seoul, Korea
2. Goto H : (Invited) Possible pathogenesis of ocular sarcoidosis. Japan-Taiwan joint meeting of ophthalmology, the 60th Ophthalmological Society of Taiwan, (2019.12.14), Taipei, Taiwan

G. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし