

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

ベーチェット病の眼病変に関する診療ガイドラインの作成

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

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、主にベーチェット病の眼炎症発作の予防目的のステロイド薬の全身治療について担当し、用法ならびに治療の注意点についての推奨文と解説文を作成した。

【まとめ】 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、診療ガイドラインを完成とした。

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、低用量ステロイド薬などを用いてきた。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いる。また、最近では同じく生物学的製剤であるアダリムマブ（ADA）も使用されるようになった。しかしその一方で、IFXや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 が失明に至るといふ厳しい現実があり (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。

(倫理面への配慮)

## 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。

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目的の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(CQ)と、それに対する推奨文ならびに解説文を下記に示すように作成した。

**CQ ; 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。しかしながら、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

にクリニカルクエスションを基にその他の素案を統合し協議を重ね、診療ガイドラインを完成とした。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	8 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	7 件

### 1. 論文発表

#### 原著論文

#### 1.

#### 著書・総説

1. 岩田大樹、南場研一. 【ぶどう膜炎の治療アップデート】ステロイド治療 基本と応用. 眼科グラフィック. 8: 570-576, 2019
2. 岩田大樹、南場研一. ぶどう膜炎における TNF 阻害薬使用に伴う感染症リスク管理. Pharma Medica. 37: 63-66, 2019
3. 岩田大樹、南場研一. ぶどう膜炎に対する生物製剤の応用. 眼科. 61: 275-281, 2019
4. 大野重昭、岡田アナベルあやめ、後藤 浩、南場研一、北市伸義、有賀俊英、石原麻美、白井嘉彦、大黒伸行、蕪城俊克、慶野 博、杉田直、鈴木 潤、園田康平、堤 雅幸、中尾久美子、堀江幸弘、水木信久、八代成子、横井克俊. 【ぶどう膜炎診療ガイドライン】. 日眼会誌. 123: 635-696, 2019
5. 南場研一. 2. 脈絡膜. 2) ぶどう膜炎. (1) Behcet 病. 眼疾患アトラスシリーズ 後眼部アトラス. 268-269, 2019
6. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎における薬物治療. 日本の眼科. 90: 698-702, 2019
7. 南場研一. III 後眼部疾患. ②ぶどう膜疾患, 眼内炎. B ぶどう膜炎. 4 Behcet 病. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 285, 2019

### 2. 学会発表

1. 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、毛塚剛司、水木信久、園田康平. 症例から学ぼうぶどう膜

炎診療のストラテジー. 「インストラクションコース」第 73 回日本臨床眼科学会、京都、2019/10/24-27

2. 長谷敬太郎、南場研一、北市伸義、岩田大樹、辻飛雄馬、和田はるか、清野研一郎、石田 晋. 人工多能性幹細胞由来マクロファージ様免疫抑制細胞を用いたぶどう膜炎モデルの軽症化. 第 123 回日本眼科学会総会、東京、2019/4/18-21
3. 南場研一. 小児ぶどう膜炎の診断と治療. 特別講演. 第 2 回 JIA Expert Meeting in Hokkaido (2019 年 10 月 12 日、札幌)
4. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 特別講演. 第 4 回日大板橋病院眼科・病診連携の会 (2019 年 7 月 13 日、東京)
5. 南場研一. ベーチェット病に伴う網膜ぶどう膜炎の治療方針～北海道大学病院でのレミケードの使用経験～. 特別講演. TNF-inhibitor の BestUse を考える会 (2019 年 7 月 11 日、大阪)
6. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬治療の位置づけ. フォーサム 2019 京都 (2019 年 7 月 6 日、京都)
7. 南場研一. 新ベーチェット病診療ガイドラインについて～眼病変を中心に～. ランチョンセミナー3「ベーチェット病ぶどう膜炎の治療を考える」. フォーサム 2019 京都 (2019 年 7 月 5 日、京都)
8. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用～実際の使用経験～. ランチョンセミナー4「難治性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の適正使用」. 第 89 回九州眼科学会 (2019 年 6 月 1 日、大分)

### 2) 海外

口頭発表	1 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

### 1. 論文発表

## 原著論文

1. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézín AP, Dick AD, Jaffe GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S. Adalimumab in active and inactive, non-infectious uveitis: global results from the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27: 40-50. doi: 10.1080/09273948.2018.1491605.
2. Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, Maruyama K, Shibuya E, Mizuki N. Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e14668. doi: 10.1097/MD.00000000000014668.
3. Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S. Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK $\beta$  inhibitor IMD-0354. *Biochem Biophys Res Commun.* Epub 2020 Feb 27.

## 著書・総説

### 2. 学会発表

1. Hase K, Namba K, Kitaichi N, Iwata D, Tsuji H, Wada H, Seino K, Ishida S. Induced pluripotent stem cells-derived suppressor cells ameliorate experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual*

Meeting: Vancouver, Canada; 2019/4/28-5/2

### G. 知的財産権の出願、登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他