

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

ベーチェット病眼病変に対する外科的治療のガイドライン作成、ならびにベーチェット病をはじめとするぶどう膜炎の疫学調査と生物製剤による治療成績の検討

後藤 浩 東京医科大学臨床医学系眼科学分野

研究要旨

ベーチェット病にみられるぶどう膜網膜炎の眼合併症に対する外科的治療法について、エビデンスレベルならびに推奨度を考慮したガイドラインを作成した。

近年、患者数および重症例の減少傾向が知られるベーチェット病であるが、ぶどう膜炎症例全体の動向を2000年～2008年と2011年～2017年で比較検討した。

ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎の治療適応となった生物製剤（アダリムマブ）の治療成績について、ベーチェット病とサルコイドーシスを中心に比較検討した。

A. 研究目的

1) ベーチェット病の眼合併症に対するに外科的治療法、特に適切な治療介入時期や手術時の技術的な注意点等を含め、実臨床に役に立つガイドラインの作成を目指す。

2) 時代により患者動向に変化のみられるぶどう膜炎の統計調査を、単一施設で2つの時期を対象に実施する。

3) 難治な非感染性ぶどう膜炎に対して新たに治療適応となった生物製剤、アダリムマブの効果について、ベーチェット病とサルコイドーシスを対象に検討する。

B. 研究方法

1) 過去に報告されたベーチェット病の眼症状に対する外科的治療介入、すなわち併発白内障、続発緑内障、網膜硝子体病変に対する治療成績や予後の評価に関する論文を検索し、エビデンスレベルと推奨度について検討した上で、ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮に該当する事項なし）

2) 東京医大病院眼科（当科）で2000年～2008年および2011年～2017年に新規に診断されたぶどう膜炎症例を診療録をもとに解析し、両群

を比較検討する。

（倫理面への配慮に該当する事項なし）

3) 2016年から2019年に当科でアダリムマブによる治療を一定期間にわたり行ったベーチェット病ならびにサルコイドーシスの治療成績を、診療録をもとに検討する。

（倫理面への配慮）

治療成績の公表等については初診の際に包括同意を得た。

C. 研究結果

1) ぶどう膜炎にみられる様々な合併症、続発症に対する外科的治療に関する報告は限られており、エビデンスレベルの高い論文は極めて少ない。したがって論文化されていない事項については、これまでの臨床経験を踏まえ、本研究班の班員ともデルファイ方式等を導入し、議論を重ねながらガイドラインに反映させ、2019年にこれを完成、発行の運びとなった。

2) 2つの異なる期間に当科で診断されたぶどう膜炎症例を表1に示す。全ぶどう膜炎に占めるベーチェット病の割合は以前の7.4%から、最近では6.3%似減少していた。

表1

	2001-2007	2011-2017
VKH disease	108 (6.9%)	140 (8.8%)
Sarcoidosis	124 (7.9%)	107 (6.7%)
<u>Behcet disease</u>	<u>116 (7.4%)</u>	<u>100 (6.3%)</u>
Herpetic iridocyclitis	47 (3.0%)	87 (5.5%)
IOL	27 (1.7%)	39 (2.4%)
ARN	41 (2.6%)	35 (2.2%)
Posner-Schlossman	35 (2.2%)	34 (2.1%)
Fuchs' uveitis syndrome	27 (1.7%)	34 (2.1%)
HLA-B27	30 (1.9%)	32 (2.0%)
Toxoplasmosis	12 (0.8%)	25 (1.6%)
Syphilis	13 (0.8%)	23 (1.4%)
Diabetic uveitis	16 (1.0%)	22 (1.4%)
CMV retinitis	17 (1.1%)	19 (1.2%)
Tuberculous	21 (1.3%)	19 (1.2%)
IBD	6 (0.4%)	11 (0.7%)
Iridocyclitis in young girl	12 (0.8%)	36 (2.3%)
Bacterial endophthalmitis	4 (0.3%)	10 (0.6%)
Fungal infection	10 (0.6%)	8 (0.5%)
JIA-associated uveitis	5 (0.3%)	8 (0.5%)
Collagen diseases	2 (0.1%)	6 (0.4%)
TINU	3 (0.2%)	6 (0.4%)
Toxocariasis	18 (1.2%)	6 (0.4%)
AS	3 (0.2%)	2 (0.1%)
HAU	7 (0.4%)	2 (0.1%)
Others	161 (10.3%)	157 (9.9%)

3) 2016年から2019年に当科でアダリムマブによる治療を一定期間にわたり行ったベーチェット病およびサルコイドーシスの症例はそれぞれ22例、21例であった。

ベーチェット病症例の、アダリムマブ導入直前の視力(logMAR)は $0.37 \pm 0.56$ 、最終評価時は $0.26 \pm 0.60$ であり、有意な改善がみられた。また、黄斑浮腫(中心窩網膜厚)も有意に減少していた。

サルコイドーシスは、では治療開始直前の視力が $0.35 \pm 0.35$ 、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、 $0.2 \log\text{MAR}$ 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が、黄斑浮腫については有意な変化はみられなかった。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 $7.8 \pm 6.9\text{mg/日}$ から $2.4 \pm 3.2\text{mg/日}$ 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。

## D 考察

ベーチェット病の眼病変、特に眼合併症に対する外科的治療は、以前はその機械的刺激による眼炎症発作の誘発が懸念され、手術そのものが忌避されることも少なくなかった。しかし、近年の技術革新等による低侵襲手術の普及と、生物製剤導入による強力な炎症反応抑制のもと、比較的安全で確実な手術が行えるようになってきた。しかし、やはりベーチェット病では手術に際して格段の注意を払う必要があることは言うまでもなく、本ガイドラインに準拠した方針、方法で慎重に施行されることが望ましい。

今回のぶどう膜炎の統計調査の結果をみると、近年、患者数および重症例が減少しつつあることが指摘されてきたベーチェット病であるが、減少傾向については歯止めがかかってきている印象もある。まもなく開示される予定の、本邦では第3回目となるぶどう膜炎の全国調査の結果もほぼ同様の結果であり、今後もベーチェット病は本邦におけるぶどう膜炎診療において重要な位置付けにあることには変わりはない。

ベーチェット病野眼症状に対して2007年に生物製剤であるTNF- $\alpha$ 阻害薬(インフリキシマブ)による治療が認可されて以来、その治療成績は飛躍的に向上した。2016年からはヒト化モノクローナル抗体であるTNF- $\alpha$ 阻害薬、アダリムマブが、ベーチェット病以外の難治な非感染性ぶどう膜炎にも使用可能となり、治療の選択肢が増したが、その実態については不明な点が数多く残されている。サルコイドーシスの自験例を対象に治療成績を検討した今回の検討の結果、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が、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を確認することはできなかった。一方、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がみられ、従来から使用されてきたインフリキシマブによる治療と比較しても遜色のない結果が得られた。すなわち、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。

ただし、サルコイドーシスで高率に合併する続発緑内障については、アダリムマブの導入により治療を中止、あるいは軽減可能症例があることも確認された。非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブによる治療効果については、今後更なる症例の蓄積と詳細な解析が必要である。

#### E. 結論

ベーチェット病の眼症状、特に眼合併症に対する外科的治療法についてガイドラインを作成した。

ぶどう膜炎の統計調査を 2 つの異なる時期を対象に実施した。ベーチェット病は今日でも本邦につける重要なぶどう膜炎であることが改めて確認された。

新たに難治な非感染性ぶどう膜炎に対して治療適応となった生物製剤アダリムマブは、ベーチェット病に対してはインフリキシマブ同様、その有用性が示されたが、サルコイドーシスに対する効果は限定的であった。しかし、サルコイドーシスに伴う眼合併症については一定の効果が確認された。

#### F. 研究発表

- 1) 国内  
 口頭発表 8 件  
 原著論文による発表 11 件  
 それ以外 (レビュー等) の発表 1 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
6. 松島亮介, 白井嘉彦, 馬詰朗比古, 坂井潤一, 後藤 浩: ぶどう膜炎の診断における血清可溶性インターロイキン 2 受容体の意義 日眼会誌 123:156-160, 2019
7. 後藤 浩: 小児のぶどう膜炎 臨眼 72 : 316-317, 2018
8. 後藤 浩, 志村雅彦, 宮井裕子, 飯田知弘: 非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を対象とした Tenon 嚢下投与による WP-0508ST(マキユエイド眼注用 40mg) の第 III 相試験 あたらしい眼科 35:552-559, 2018
9. 水井 徹, 白井嘉彦, 原田和俊, 毛塚剛司, 後藤 浩: 抗 programmed cell death 1 抗体ニボルマブ投与中にぶどう膜炎と脱色素を生じた 1 例 日眼会誌 121:712-718, 2017
10. 禰津直也, 後藤 浩, 馬詰和比古, 上田俊一郎, 柴田元子: ぶどう膜悪性黒色腫の臨床的検討 日眼会誌 121:413-418, 2017

11. 藤井敬子, 毛塚剛司, 臼井嘉彦, 阿部 駿, 後藤 浩: 僚眼に視神経乳頭炎を併発した急性網膜壊死の1例 あたらしい眼科 34: 722-725, 2017

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 東京
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
  3. 藤井敬子, 臼井嘉彦, 前原千紘, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: 非感染性ぶどう膜炎に対してアダリムマブによる治療を導入した44症例の検討 第123回日本眼科学会総会(2019.4.19) 東京
  4. 藤井敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 三橋良輔, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: 東京医科大学眼科におけるぶどう膜炎の統計的観察 第122回日本眼科学会総会 (2018.4.19) 大阪
  5. 三橋良輔, 馬詰朗比古, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 後藤 浩: ベーチェット病に合併した黄斑浮腫に対するインフリキシマブの治療効果の検討(2018.4.19) 第122回日本眼科学会総会 大阪
  6. 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 臼井嘉彦, 後藤 浩: 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 厚生労働省研究費補助金 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 (2017.7.28)

横浜

7. 柳田千紘, 臼井嘉彦, 森地陽子, 毛塚剛司, 後藤 浩: ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に併発した後部強膜炎の1例 第51回日本眼炎症学会 (2017.7.15) 大阪
8. 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 三橋良輔, 臼井嘉彦, 後藤 浩: インフリキシマブ治療中に頭蓋内合併症を生じた2例 第51回日本炎症学会 (2017.7.14) 大阪

2) 海外

口頭発表 4件  
 原著論文による発表 8件  
 それ以外 (レビュー等) の発表 1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, noninfectious 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
5. Suhler EB, Adán Alfredo, Dick AD, Goto

- H, et al.: Safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III Ophthalmology125: 1075-1087,2018
6. Umazume A, Kezuka T, Matsuda R, Usui Y, Takahashi H, Yamakawa N, Yashiro T, Nishiyama C, Goto H: Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis . Ocul Immunol Inflamm 26: 951-963, 2018
  7. Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H: Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet disease. Ocul Immunol Inflamm 62: 390-397, 2018
  8. Goto H, Usui Y, Umazume A, Uchida K, Eishi Y: Propionibacterium acnes as a possible pathogen of granuloma in patients with ocular sarcoidosis. Br J Ophthalmol 101:1510-1513, 2017
- 著書・総説
1. Goto H, Rao PK, Rao NA: Volume 2- Medical Retina: Vogt-Koyanagi-Harada disease. RETINA (6th Edition): 1505-1506, 2018 Elsevier
  2. 学会発表
    1. Goto H : 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 : Possible pathogenesis of ocular sarcoidosis. Japan-Taiwan joint meeting of ophthalmology, the 60th Ophthalmological Society of Taiwan (2019.12.14) Taipei, Taiwan
  3. Merrill P, Vitale A, Zierhut M, Fortin E, Goto H, Kron M, Song A, Douglas K, Pathai S: Long-term efficacy and safety of Adalimumab by etiology in patients with non-infectious uveitis in the VISUAL III trial. The European League Against Rheumatism 2018, (2018.6.13-16) Amsterdam, Netherlands.
  4. Merrill P, Vitale A, Zierhut M, Fortin E, Goto H, Kron M, Song A, Douglas K, Pathai S: Long-term efficacy and safety of Adalimumab by etiology in patients with non-infectious uveitis in the VISUAL III trial. The World Ophthalmology Congress 2018, (2018.6.16-19) Barcelona, Spain.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし