

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対する適正治療指針の検討

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、視機能が障害されることは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となる。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) やアダリムマブ(ADA)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、これらの治療にも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で分担を決め治療指針についての作成と協議を行った。

【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に対する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。また、各施設とともに協議をして同意度・推奨の強さを決定した。

【まとめ】 全て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診療ガイドラインを完成とした。

A. 研究目的

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) やアダリムマブ(ADA)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、これらの治療に抵抗性を示す症例、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。

また世界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が失明に至るという厳しい現実がある (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た (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、経済的にも極めて重要な問題である。この観点からも、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は重要かつ急務と言える。

今回我々はベーチェット病の治療指針を示すため、ガイドラインを作成することを目的とした。

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ともに担当分野を決め各項目についてのガイドラインの文面を作成し、その内容についての協議を行った。

C. 研究結果

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療をどのように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を作成した (図1)。

次に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(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?

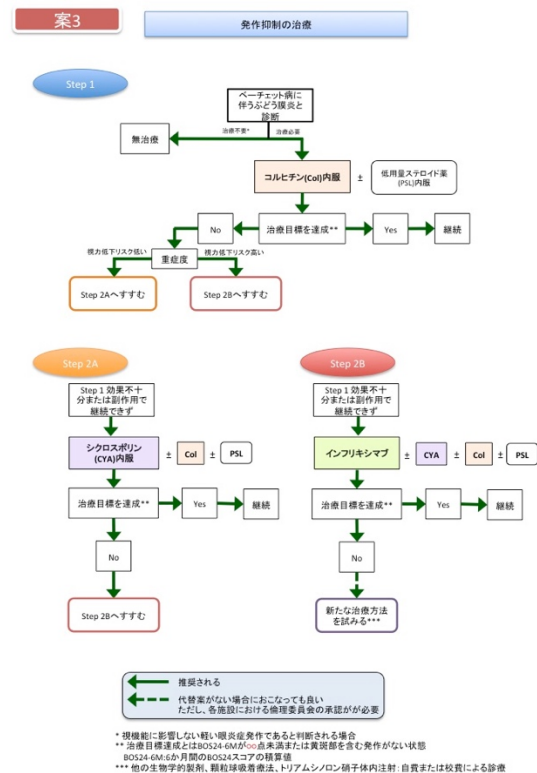


図1. ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の治療に関するアルゴリズム

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 以下の速度で徐々に減量する。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。

これに代表されるように全ての項目について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た。さらに各施設と協議をしてそれぞれの同意度・推奨の強さを決定し、診療ガイドラインを完成とした。

D 考察

ベーチェット病診療ガイドライン 2020 を完成することができた。ただし、ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎に対する治療に IFX が、また難治性非感染性ぶどう膜炎については ADA が治療に用いられるようになった。今後とも医療の進歩とともに新たな治療の登場が想定され、それに応じて治療ガイドラインの改定が必要になるものと考えられる。

E. 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含めその他の案を統合して協議を重ね、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	35 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	15 件

1. 論文発表

原著論文

著書・総説

1. 岩田大樹、北市伸義. ぶどう膜炎 ベーチェット病. 特集/眼科における薬物療法パーフェクトガイド. Monthly Book OCULISTA. 48: 59-64, 2017
2. 南場研一. 生物学的製剤の時代における非感染性ぶどう膜炎の治療戦略 シクロスポリン (ネオーラル). あたらしい眼科. 3: 489-492, 2017
3. 南場研一. ぶどう膜炎への生物学的製剤. 特集 Coming Soon! 新規治療. Retina Medicine. 6: 27-31, 2017
4. 南場研一. 非感染性ぶどう膜炎における生物学的製剤の適応. CLINICIAN 64 : 74-81, 2017
5. 橋本勇希、南場研一、石田 晋. Laser speckle flowgraphy でみるぶどう膜疾患. 眼科検査の最新情報. 眼科. 58: 1199-1206, 2017
6. 岩田大樹、南場研一. 【主訴と所見からみた眼科 common disease】所見からみた診断の進め方 ぶどう膜炎・前房・硝子体 隅角の異常. 眼科. 60. 1146-1150. 2018
7. 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
8. 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

9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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、臼井嘉彦、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
 13. 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
 14. 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
 15. 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 Behçet 病. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 285, 2019
2. 学会発表
 1. 北市伸義、堀江幸弘、南場研一、石田 晋、大野重昭、ベーチェット病アレルギー研究会. ベーチェット病患者におけるアレルギー疾患合併率の検討. 第 71 回日本臨床眼科学会、(2017 年 10 月 12 日-15 日、東京)
 2. 岩田大樹. 自己免疫性ぶどう膜炎の新たな治療薬とその抑制機序の解析. 学術奨励賞受賞講演. 第 51 回日本眼炎症学会 (2017 年 7 月 15 日、大阪)
 3. 南場研一. ぶどう膜の診断治療アップデート. 第 85 回新潟臨床眼科研究会 (2017 年 10 月 29 日、新潟)
 4. 南場研一. 難症例から学ぶ -ぶどう膜炎の診断と治療-. Retina Research Forum (2017 年 9 月 10 日、東京)
 5. 南場研一. ぶどう膜の鑑別診断・治療のポイント. 徹底ナビゲート (2017 年 7 月 14 日、大阪)
 6. 南場研一. ぶどう膜炎診療における病診連携. 北海道ぶどう膜炎連携フォーラム (2017 年 6 月 3 日、札幌)
 7. 南場研一. レミケード:ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎効能追加 10 周年記念 Web 講演会. ベーチェット病に伴うぶどう膜炎におけるレミケード治療の功績と未来 (2017 年 3 月 21 日、東京)
 8. 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
 9. 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
 10. 戸所大輔、臼井嘉彦、宮本龍郎、鳥山浩二、馬詰和比古、堀田英美香、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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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ックカンファレンス(2018年8月4日、埼玉)
22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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
29. 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
30. 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)
31. 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)

32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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 8件
 原著論文による発表 7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. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Mizuki N, Ota M, Inoko H, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N. HLA-B51 carriers are susceptible to ocular symptoms of Behcet disease and the association between the two becomes stronger towards the east along the Silk Road: a literature survey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25: 37-40
2. Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial observation and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25: S15-18
3. 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
4. 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
5. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda KH, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézin 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.
6. 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.0000000000014668.
7. 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 β inhibitor IMD-0354. *Biochem Biophys Res Commun*. Epub 2020 Feb
2. 著書・総説
 3. 学会発表
 1. Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kezuka T, Mizuki N. Behcet disease ocular attack score (BOS24); a novel disease activity score for ocular Behcet's disease. 8th Japan-Korea Behcet's Disease Joint Meeting: Yokohama, Japan; 2017/12/1
 2. Kitaichi N, Namba K, Ohno S. Prevalence of allergic disorders in Behcet's disease - A nationwide survey. 8th Japan-Korea Behcet's Disease Joint Meeting: Yokohama, Japan; 2017/12/1
 3. Namba K. Laser flare photometry, advances in the diagnosis and management of anterior segment inflammation, managing uveitis in the 21 century: Are you up for the challenges? 2017 IOIS Educational Course. 14th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) : Lausanne, Switzerland; 2017/10/18
 4. Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido University Hospital. 14th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) : Lausanne, Switzerland; 2017/10/18
 5. Ohno S, Jin X, Namba K, Kitaichi N. New treatment of non-infectious uveitis. 6th International Uveitis Symposium: Xiamen, China; 2017/4/1-2
 6. 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
 7. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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

7. 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
8. 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. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他