

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

眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討

水木 信久（横浜市大眼科）、南場 研一（北海道大学眼科）、蕪城 俊克（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、竹内 大（防衛医科大眼科）、後藤 浩（東京医科大眼科）

研究要旨

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。今回、眼病変分科会ではベーチェット病眼病変の疾患活動性及び重症度分類について検討した。眼病変分科会分担研究者ならびに研究協力者によるメールでのディスカッションを行い、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。眼病変における重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで表すことができると考えられた。重症度の指標には1回の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score（BOS24）を用いることとした。また、疾患活動性には BOS24 の半年間の累計値である眼活動性スコア（BOS24-6M）を用いることが有用であると考えた。

今後、重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。

A. 研究目的

ベーチェット病の眼病変では急性の眼炎症発作によって、網膜や視神経に不可逆的な障害を引き起こす。そのため、眼病変では急性発作が起きた際に速やかに消炎すること、そして、発作を予防することが視機能を守るために重要であり、「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」においても眼炎症発作の治療と発作予防のための治療アルゴリズムが策定されている。ベーチェット病の眼病変をマネジメントするうえで疾患活動性や重症度分類は重要であるものの、定められた指標はない。今回、眼病変分科会では、ベーチェット病眼病変の重症度分類および疾患活動性について検討した。

B. 研究方法

眼病変分科会では分担研究者ならびに研究協力者を交えたメールでのディスカッションおよび班会議を通して、眼病変における疾患活動性および重症度分類について検討した。検討項目は、①眼病変における重症度分類と疾患活動性の定義、②一般的な眼病変の指標とその問題点、③重症度分類と疾患活動性をあらわすための項目の決定とした。

C. 研究結果

眼病変においては眼炎症発作のコントロールが極めて重要であるため、眼病変の重症度とは眼炎症発作の重症度であり、疾患活動

性とは眼炎症発作が一定期間にどのような重症度で起こっているかで定義することができると考えられた。

一方で、視機能の最も一般的な指標である矯正視力については、不可逆的な障害を含んだ結果であるため、現在の疾患活動性や炎症の重症度を必ずしも反映しているとはいえない。また、疾患活動性を示す指標として用いられる、一定期間の発作回数についても発作の重症度が加味されていないため正確性に欠ける。

眼病変分科会では、重症度分類には、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を用いることとした。また、疾患活動性には、BOS24の半年間の累積値である眼活動性スコア (BOS24-6M) を用いることとした。

D 考察

従来、ベーチェット病では眼炎症発作の回数が病勢を表す指標として用いられていた。しかし、眼病変の炎症発作には前眼部にとどまる虹彩毛様体炎から、後眼部まで及ぶ汎ぶどう膜炎があり、更には汎ぶどう膜炎の中にも軽度の網脈絡膜炎から、視機能に直結する後極の滲出斑や出血を伴うものまで多岐にわたる。そのため発作回数のみでは正確な病勢を表すことはできない。2014年に蕪城らは、ベーチェット病の眼炎症発作の重症度のスコアリングである Behçet's Disease Ocular Attack Score (BOS24) を報告した。BOS24では炎症の生じた部位と程度により点数化され、その合計点として重症度を数値で示すことができる。また、半年間の累計である眼活動性スコア (BOS24-6M) によって眼病変の疾患活動

性を表すことができる。これらの理由から、眼病変における重症度分類には BOS24 を、疾患活動性については BOS24-6M を用いることが有用であると考えられた。

E. 結論

眼病変の重症度分類には眼炎症発作の重症度スコアリングであり BOS24、疾患活動性には BOS24 の半年間の累計で示される BOS24-6M が有用であると考えられた。

今後、重症度分類と疾患活動性の指標としての BOS24 および BOS24-6M のスコアリングシステムについて、多施設共同研究による評価を検討していく。

I. 研究発表

1) 国内
口頭発表 6件
原著論文による発表 13件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

1. 論文発表

原著論文

2.

著書・総説

1. 後藤 浩、石原麻美、岩田大樹、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、蕪城俊克、鴨居功樹、河越龍方、川島秀俊、北市伸義、慶野 博、毛塚剛司、酒井 勉、澁谷悦子、園田康平、高瀬 博、竹内正樹、竹内 大、南場研一、山根敬浩. 眼病変 CQ. 診断・治療のクリニカルクエスチョン (CQ) と推奨文、推奨度、解説. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020
2. 南場研一. ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き. 日本の眼科. 91: 188-189, 2020
3. 南場研一. ぶどう膜炎. 今日の診断指針. 1635-1637, 2020

4. 南場研一. 眼症状. ベーチェット病の臨床. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 23-25, 2020
 5. 蕪城 俊克. 第 123 回日本眼科学会総会 評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.
 6. 西島 崇敬, 田中 克明, 武田 義玄, 高木 理那, 榛村 真智子, 木下 望, 高野 博子, 蕪城 俊克, 梯 彰弘. Purtscher 様網膜症で血管新生緑内障を合併し手術に至った 1 例. あたらしい眼科 37(11):1449-54, 2020
 7. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020
 8. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020
 9. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.
 10. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシアン 67(11-12): 1141-1145, 2020.
 11. 竹内正樹, 水木信久. シクロスポリン加療中で神経症状を伴うベーチェット病患者. in 症例から学ぼう ぶどう膜炎診療のストラテジー (ed. 竹内大) 244-249 (三輪書店, 東京, 2020).
 12. 竹内正樹, 水木信久: ベーチェット病の成因研究最前線. *Pharma Medica*, (38):61-66, 2020.
 13. 堀田信之, 水木信久: 日本におけるベーチェット病疫学に関する新知見. 臨床の歩み 109: 5—6, 2020.
2. 学会発表
 1. 長谷川英一、園田康平、南場研一、岡田アナベルあやめ、大黒伸行、後藤 浩. 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告 (124 回日本眼科学会総会、Web 開催、2020/4/16-19)
 2. 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. Tokyo Ophthalmology Club(2020 年 10 月 21 日、Web)
 3. 南場研一. アダリムマブの使用実態～PMS の中間報告からわかること～. モーニングセミナー6「ぶどう膜炎における最適なアダリムマブの治療とは」第 124 回日本眼科学会総会 (2020 年 4 月 16 日、東京)
 4. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩 — 全身治療の進歩—. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)
蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー
 5. 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17
 6. 竹内正樹:ベーチェット病診療ガイドライン 2020、ベーチェット病患者交流会、オンライン、2020 年 10 月
 - 2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	14 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. Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M, Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, Namba K, Ohno S, Kitaichi	

- N. Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease – A multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 127: 80-85. PMID: 33331270
2. 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*. 2020; 525: 589-594. PMID: 32115150
 3. Shirahama S, **Kaburaki T**, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1166-1170.
 4. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Mar 12:1-7.
 5. Fukunaga H, **Kaburaki T**, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with panuveitis according to aetiological classification. *Sci Rep*. 2020 ;10(1):2783.
 6. **Kaburaki T**, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(2):150-159.
 7. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S, Kuwata S, Nishi A, **Kaburaki T**, Tanaka R, Takeuchi F. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):247-255.
 8. Nakahara H, **Kaburaki T**, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):262-269.
 9. Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, **Kaburaki T**, Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2020:S0161-6420(20)31038-1
 10. Riahi P, Kazemnejad A, Mostafaei S, Meguro A, **Mizuki N**, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Faezi ST, Shahram F, Mahmoudi M: ERAP1 polymorphisms interactions and their association with Behçet's disease

- susceptibly: Application of Model-Based Multifactor Dimension Reduction Algorithm (MB-MDR). PLoS One. 15(2): e0227997, 2020.
11. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, **Mizuki N**, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease): Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. J Dermatol 47(3): 223-235, 2020.
 12. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, Takeno M, Ueno F, Matsumoto T, **Mizuki N**, Suzuki Y, Hisamatsu T: Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol. 2020 Jul;55(7):679-700. doi: 10.1007/s00535-020-01690-y. Epub 2020 May 7.
 13. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, **Mizuki N**: The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. Mod Rheumatol 30(4): 708-714, 2020.
 14. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, **Mizuki N**, Nakajima H: Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. Mod Rheumatol 16: 1-6, 2020.
- 著書・総説
- 1.
 2. 学会発表
 2. Terada Y, **Kaburaki T**, Takase H, Nakano S, Goto H, Inoue Y, Maruyama K, Miyata K, Namba K, Sonoda KH, Kaneko Y, Numaga J, Mochizuki M. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. ARVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
 - G. 知的財産権の出願、登録状況 (予定を含む)
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし