

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

ベーチェット病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する生物製剤による治療の検討

後藤 浩 東京医科大学臨床医学系 眼科学分野

研究要旨

TNF 阻害薬によるベーチェット病およびサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する治療の効果について検討した。ベーチェット病ではインフリキシマブ（IFX）とアダリムマブ（ADA）はいずれも眼炎症発作の抑制とともに、黄斑浮腫に対する治療効果が確認された。一方、サルコイドーシスに対する ADA 治療は黄斑浮腫には効果は限定的であったが、副腎皮質ステロイド薬の減量効果や続発緑内障に対する治療薬の減量に寄与することが確認された。

A. 研究目的

ベーチェット病とサルコイドーシスは本邦におけるぶどう膜炎の原因疾患として重要な疾患である。急性炎症発作を繰り返しながら徐々に視機能が低下していく可能性のあるベーチェット病と、肉芽腫性炎症を呈しながら慢性の経過を辿るサルコイドーシスでは、その発症病理に大きな違いがあると考えられるが、真の病因についてはいずれも不明である。一方、両疾患とも長い臨床経過の過程でさまざまな合併症を生じる可能性があり、黄斑浮腫はその代表的な存在である。

今回、代表的な非感染性ぶどう膜炎であるベーチェット病とサルコイドーシスに対し、生物製剤を用いた治療成績を包括的に評価し、併せて副次的な効果について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は東京医科大学病院眼科で診断加療中のぶどう膜炎患者のうち、従来からの治療法では十分な炎症の抑制が困難なため生物

製剤（インフリキシマブ IFX およびアダリムマブ ADA）による治療が導入されたベーチェット病 89 例と、サルコイドーシス 22 例である。

ベーチェット病については IFX による治療群（68 例）と ADA による治療群（21 眼）の効果の差異について、生物製剤導入前後における視力変化と黄斑浮腫に対する効果等について診療録をもとに検討した。

また、ベーチェット病とサルコイドーシスの間で生物製剤導入前と導入後における視力変化、黄斑浮腫に対する効果、副腎皮質ステロイド（ステロイド）薬の減量効果等について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録ベースの後方視的研究であり、診療録に記載されたデータの発表については受診時の包括同意書で承諾を得ている。

C. 研究結果

ベーチェット病における IFX と ADA の

治療効果の検討では、両者の間で生物製剤導入までの期間に有意差はみられなかったが、治療期間については IFX 群のほうが有意に長期であった。生物製剤導入時の視力は IFX 群の方が ADA 群より有意に不良であった。生物製剤導入後の視力の変化については IFX 群では有意な改善がみられたが、ADA 群では視力の改善は得られたものの、有意差は得られなかった。両群とも黄斑浮腫には一定の効果を示し、また治療開始時に使用していたステロイド薬は減量可能であった。

ベーチェット病とサルコイドーシスに対する生物製剤の治療効果の比較では、視力についてはベーチェット病の方がサルコイドーシスよりも有意な改善が確認され、黄斑浮腫はベーチェット病では全例で改善がみられたのに対し、サルコイドーシスでは多くは改善を示したものの悪化例も存在した。光干渉断層計 (OCT) による中心窩網膜厚の比較でも、ベーチェット病はサルコイドーシスに比べ、有意に黄斑浮腫の改善が確認された。

ベーチェット病とサルコイドーシスのいずれも生物製剤による治療開始時には一定の割合でステロイド薬の投与が行われていたが、導入後は両疾患ともにステロイド薬の減量もしくは中止が可能であった。なお、サルコイドーシスでは生物製剤の導入により、続発緑内障に対する眼圧下降薬の投与が半数以上の症例で減量もしくは中止可能であった。

D 考察

ベーチェット病における IFX と ADA による治療効果の検討では、視力の改善こそ IFX 群のみが有意差をもって改善を示したが、これは ADA 群における治療開始時の

視力が IFX よりも有意に良好であったことが影響していると考えられる。すなわち、IFX より遅れて保険適用となり使用可能となった ADA 群の方が、比較的病期が進行する前、すなわち視力が良好な状態で導入される傾向にあり、結果として統計学的には有意な視力改善につながらなかった可能性が考えられる。いずれにしても ADA 群でも視力の維持効果は得られており、ベーチェット病における視機能に対する有用性は IFX、ADA ともに確認されたと結果となった。

黄斑浮腫に対する生物製剤の治療効果については、ベーチェット病の方がサルコイドーシスよりも有意に有効であった点は興味深い。その理由は不明であるが、この差異は同じ黄斑浮腫であっても原疾患によって発症病理が異なることを示唆しているものと考えられる。

生物製剤導入後は、それまで投与されていたステロイド薬が減量可能であることは従来からの報告通りの結果であり、投与を完全に中止することが困難な症例が一定の割合で存在することも、生物製剤による治療の限界を改めて認識させられる結果となった。

生物製剤導入に伴う副次的効果のひとつとして、続発緑内障に対する治療薬を減量ないし中止できる症例が少なからず存在することが判明した。これは新たな知見であり、特にサルコイドーシスに対する ADA 導入後に顕著であった。その理由としては、ADA 野導入による眼内炎症のコントロールに加え、治療薬としてのステロイド薬の投与が全身、局所を問わず減量ないし中止可能であったことも関係していると考えられる。いずれにしても医療経済的に課題の多い生物製剤ではあるが、合併症に

対する治療薬を大幅に削減することができるのであれば、その経済的効果は別途、検討に値するものと考えられた。

E. 結論

ベーチェット病とサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎に対する生物製剤の治療効果は概ね良好である。ベーチェット病に対するインフリキシマブとアダリムマブの治療効果はほぼ同等である。炎症発作に対する効果はベーチェット病でより顕著であり、黄斑浮腫に対してもベーチェット病はサルコイドーシスより有効なことが多い。一方、慢性の経過を辿るサルコイドーシスでは続発緑内障に対する治療を軽減させる潜在力がある。

J. 研究発表

- 1) 国内
- 口頭発表 11 件
- 原著論文による発表 4 件
- それ以外（レビュー等）の発表 5 件

1. 論文発表

原著論文

- 1) 後藤 浩: 汎ぶどう膜炎 眼内リンパ腫 (硝子体網膜リンパ腫). 臨眼 75: 63-68, 2021.
- 2) 内海卓也, 丸山勝彦, 小竹 修, 禰津直也, 水井理恵子, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対するナイロン糸による線維柱帯切開術(眼内法)の成績. あたらしい眼科 37: 999-1002, 2020.
- 3) 水井理恵子, 丸山勝彦, 内海卓也, 禰津直也, 小竹 修, 後藤 浩: ぶどう膜炎続発緑内障に対する線維柱帯切除術後の二次的白内障手術が眼圧調整に及ぼす影響. あたらしい眼科 37: 738-741, 2020.
- 4) 松島亮介, 臼井嘉彦, 清水広之, 坪田欣也, 後藤 浩: 眼サルコイドーシスにおける採血データを用いた階層型クラスター解析. 臨眼 74: 445-450, 2020.

著書・総説

- 1) 後藤 浩: 小児ぶどう膜炎.(編)水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 藤秀一. 今日の小児治療指針第 17 版. 837-838, 2020. 医学書院 東京.
 - 2) 後藤 浩: 眼病変治療アルゴリズム. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班, (編)水木信久, 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 54-55, 2020. 診断と治療社東京.
 - 3) 後藤 浩: 眼病変クリニカルクエスチョン. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班, (編)水木信久, 竹内正樹. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020. 診断と治療社 東京.
 - 4) 後藤 浩: 水晶体起因性ぶどう膜炎 (編)後藤 浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 120-121, 2020. 総合医学社 東京.
 - 5) 後藤 浩: 交感性眼炎. (編)後藤 浩, 小幡博人. 眼病理アトラス 122-121, 2020. 総合医学社 東京.
- ### 2. 学会発表
- 1) 坪田欣也, 臼井嘉彦, 禰津直也, 後藤 浩: 末梢血液検査結果を用いた機械学習によるぶどう膜炎診断. 第 1 回 日本眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 - 2) 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩: 非感染性ぶどう膜炎に対する機械学習を用いた miRNA 診断モデルの構築. 第 1 回 眼科 AI 学会 (2020.11.29) 福岡
 - 3) 後藤 浩: ぶどう膜炎の病因と治療・最近の知見. 第 13 回 東邦バイオフィォーラム (Web 開催) (2020.12.17) 東京
 - 4) 竹内正樹, 南場研一, 蕪城俊克, 竹内 大,

- 後藤 浩, 水木信久: 眼病変の疾患活動性と重症度分類の検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に対する調査研究班会議 (Web 開催) (2020.10.03)
- 5) 後藤 浩: 難儀なぶどう膜炎診療の実際. 第 8 回 順天堂大学浦安眼科サマーセミナー (Web 開催) (2020.8.26) 東京
- 6) 臼井嘉彦: 「ぶどう膜炎の治療-基本とトレンド-」 生物製剤の正しい使用法. 眼科臨床実践講座 2020 (Web 開催) (2020.8.23) 東京
- 7) 臼井嘉彦: 内科的治療に支援される硝子体手術 ぶどう膜炎. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.27-5.18) 東京
- 8) 國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対するアダリムマブ導入例の検討. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 9) 清水広之, 臼井嘉彦, 禰津直也, 朝蔭正樹, 杉本昌弘, 後藤 浩: メタボロミクスによる血清を用いた 3 大ぶどう膜炎の鑑別. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 10) 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 梅津知宏, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩: 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いた網羅的 miRNA の解析. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京
- 11) 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, 日本眼炎症学会: 2016 年度ぶどう膜炎全国疫学調査結果報告. 第 124 回 日本眼科学会総会 (Web 開催) (2020.4.16-5.18) 東京

2) 海外
口頭発表 0 件
原著論文による発表 9 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) Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H; JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group.: Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Mar 11. doi:10.1007/s10384-020-00809-1. Online ahead of print.
- 2) Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, Goto H.: Serum metabolomic profiling of patients with non-infectious uveitis. *J Clin Med.* 2020 Dec 6;9(12):3955. doi:10.3390/jcm9123955. 2020 Dec 6;9(12):3955.
- 3) Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Lim LL, Merrill PT, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Van Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, et al.: Long-term safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology* 2020 Nov 3: S0161-6420(20)31038-1. doi:10.1016/j.ophtha.2020.10.036. Online ahead of print.
- 4) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Takanashi M, Kuroda M, Goto H.: Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis.: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Sep 1;61(11): 4. doi:10.1167/iovs.61.11.4.

- 5) Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, Okada AA, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M.: Clinical characteristics, management, and factors associated with poor visual prognosis of acute retinal necrosis.: *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Sep 18:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1789179. Online ahead of print.
- 6) Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, Umazume A, Kezuka T, Sakai JI, Goto H.: Anti-TNF- α therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and Sarcoidosis: A single center study of 131 patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Aug 20:1-8. doi:10.1080/09273948.2020.1791346. Online ahead of print.
- 7) Tsubota K, Usui Y, Goto H.: Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data.: *J Clin Med* 2020 Jul 20:9(7):2298. doi: 10. 3390/jcm9072298.
- 8) Minezaki T, Usui Y, Asakage M, Takanashi M, Shimizu H, Nezu N, Narimatsu A, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Kuroda M, Goto H.: High-throughput microRNA profiling of vitreoretinal lymphoma: vitreous and serum microRNA profiles distinct from uveitis. *J Clin Med.* 2020 Jun 12:9(6):1844. doi:10.3390/jcm

9061844.

- 9) Merrill PT, Vitale A, Zierhut M, Goto H, Kron M, Song AP, Pathai S, Fortin E.: Efficacy of Adalimumab in non-infectious uveitis across different etiologies: A post hoc analysis of the VISUAL I and VISUAL II trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 29:1-7. doi:10.1080/09273948.2020.1757123. Online ahead of print.

著書・総説

1. なし
2. 学会発表
 1. なし
- G. 知的財産権の出願、登録状況
 - なし
 - 3 特許取得
 - なし
 4. 実用新案登録
 - なし
 5. その他
 - なし