

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。昨年度に引き続き、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通して、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と定義した。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。

ベーチェット病全国レジストリの調査票に BOS24、BOS24-6M の評価項目を収載することで、前向きにデータを取得してスコアリングシステムの評価を行っていく予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病の主症状の一つである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かずための項目の決定、④前向きなデータ収集を行うための調査票の作成とした。

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。

2021 年より、稀少疾患であるベーチェット病の詳細な診療データ、生体情報を蓄積することを目的として、難病プラットフォームを活用したベーチェット病全国レジストリ研究が開始された。眼科分科会では、眼病変の重症度、疾患活動性の評価を行うために BOS24 の項目を調査票に組み込んだ。

## 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。

ベーチェット病全国レジストリが 2021 年に登録開始されたことにより、今後、眼病変の詳細な臨床情報が蓄積されていくであろう。蓄積されたデータを解析することで、眼病変の疾患活動性と重症度分類の妥当性や有用性を評価していく。

## F. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	12 件
原著論文による発表	1 件
それ以外 (レビュー等) の発表	10 件

### 1. 論文発表

#### 原著論文

1. 秋元亨介、新明康弘、新田卓也、大口剛司、木嶋理紀、宇野友絵、南場研一、陳進輝、石田 晋. 原発開放隅角緑内障として紹介された肉芽腫性ぶどう膜炎による続発緑内障の臨床像. あたらしい眼科. 38: 825-829, 2021

### 著書・総説

1. 石ヶ坪良明, 安倍清美, 岳野光洋, 竹内正

- 樹, 水木信久:【ベアチエツト病 -基礎と臨床の最新知見-】厚生労働省ベアチエツト病研究班ホームページからの患者相談の実態. 日本臨床 79(6): 925-930, 2021.
2. 竹内正樹, 水木信久: もう悩まない ぶどう膜炎の診断と治療—達人の診療プロセスを教えます. 臨床眼科 75(1): 37-41, 2021.
  3. 竹内正樹, 水木信久:【ベアチエツト病-基礎と臨床の最新知見-】ベアチエツト病臨床研究の流れ ガイドライン策定からレジストリ研究へ. 日本臨床 79(6): 800-804, 2021.
  4. 竹内正樹, 岳野光洋, 水木信久: ガイドライン ココだけおさえる ベアチエツト病診療ガイドライン 2020 日本医事新報 5071: 28-32, 2021.
  5. 坪田欣也, 後藤 浩:ぶどう膜網膜炎のイメージング検査 OCT angiography. 眼科 63:525-530,2021.
  6. 岩田大樹, 南場研一. 原田病. 6.ぶどう膜炎. 臨床眼科. 75: 230-235, 2021
  7. 岩田大樹, 南場研一. 眼病変の治療. 特集: ベアチエツト病. 日本臨床. 79: 857-861, 2021
  8. 南場研一, 大野重昭. ベアチエツト病眼病変診療ガイドラインについて. 特集: 眼科診療ガイドラインの活用法. OCULISTA. 96: 101-106, 2021
  9. 南場研一. 虹彩毛様体炎. 私の治療. 週刊日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
  10. 南場研一. 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 虹彩毛様体炎. 日本医事新報. 5049: 38-39, 2021
2. 学会発表
1. ベアチエツト病眼病変診療ガイドラインの策定.:竹内正樹, 河越龍方, 澁谷悦子, 山根敬浩, 石原麻美, 岩田大樹, 鴨居功樹, 慶野 博, 毛塚剛司, 酒井勉, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 川島秀俊, 園田康平, 高瀬 博, 北市伸義,南場研一, 蕪城俊克, 竹内 大, 大野重昭, 後藤 浩, 水木信久:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
  2. ぶどう膜疾患の臨床所見と病理所見の相関.:後藤 浩: 第125回日本眼科学会(2021.04.) 大阪.口頭.
  3. アダリムマブによる治療導入下における非感染性ぶどう膜炎に対する内眼手術の検討.:國見敬子, 臼井嘉彦, 坪田欣也, 毛塚剛司, 後藤 浩:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪.口頭.
  4. 非感染性ぶどう膜炎の患者血清を用いたプロテオミクス.:菅原莉沙, 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 山川直之, 足立 淳, 丸山和一, 後藤 浩: 第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
  5. 鈴木佳代, 岩田大樹, 南場研一, 荻野 陽, 長谷敬太郎, 水内一臣, 平岡美紀, 北市伸義, Richard Foxton, 石田 晋. 抗Angopietin2/Vascular endothelial growth factor 二重特異性抗体を用いたぶどう膜炎の軽症化, 第41回日本眼薬理学会, 金沢・WEB, 2021/11/6-7, 国内, 口頭
  6. 竹内 大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平. 症例から学ぶ 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11」 第75回日本臨床眼科学会, 福岡・Web, 2021/10/28-31, 国内, 口頭
  7. 北市伸義, 植原 治, バルト ジャヴサン ドラム, 岩田大樹, 南場研一, 長澤敏行, 安彦善裕, 太田 亨, 大野重昭. ベアチエツト病患者における口腔内細菌叢の解析, フォーサム2021仙台, 仙台・Web, 2021/7/23-25, 国内, 口頭

8. 鈴木佳代、南場研一、加瀬 諭、荻野 陽、岩田大樹、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、石田 晋. 眼内リンパ腫における血清と硝子体液中の可溶性インターロイキン2受容体の検討、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
9. 南場研一、蕪城俊克、鶴我英知、小川洋平、岩下恵理、後藤 浩. 非感染性ぶどう膜炎患者251例を対象としたアダリムマブの市販後調査報告、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
10. 廣岡季里子、南場研一、有塚 舞、清野修平、田川義晃、山下結衣、岩田大樹、石田 晋. 脈絡膜炎の併発が考えられた特発性視神経網膜炎の1例、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
11. 横井康一、南場研一、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、廣岡季里子、関根伸子、石田 晋. 眼底自発蛍光が再発検出・治療選択に有用であった急性、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
12. 南場研一、高瀬 博、臼井嘉彦、新田文彦、丸山和一、楠原仙太郎、竹内正樹、安積 淳、柳井亮二、金子 優、長谷川英一、中井 慶、鶴我英和、守田和央、蕪城俊克. VKH病及び眼サルコイドーシス再燃時における全身ステロイド薬の使用実態調査、第125回日本眼科学会総会、大阪・Web、2021/4/8-11国内、口頭

## 2) 海外

口頭発表 3 件  
 原著論文による発表 10 件  
 それ以外（レビュー等）の発表 2 件

## 1. 論文発表 原著論文

1. Ida Y., Takeuchi M., Ishihara M., Shibuya E., Yamane T., Hasumi Y., Kawano S., Kimura I., Mizuki N.: An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behcet's disease in long-term remission. *Jpn J Ophthalmol*;65(6):843-848, 2021.
2. Kato H., Takeuchi M., Horita N., Ishido T., Mizuki R., Kawagoe T., Shibuya E., Yuda K., Ishido M., Mizuki Y., Hayashi T., Meguro A., Kirino Y., Minegishi K., Nakano H., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., Takeno M., Hotta K., Kaneko T., Mizuki N.: HLA-A26 is a risk factor for Behcet's disease ocular lesions. *Mod Rheumatol*;31(1):214-218, 2021.
3. Nagano A., Takeuchi M., Horita N., Teshigawara T., Kawagoe T., Mizuki Y., Meguro A., Nakano H., Kirino Y., Takase-Minegishi K., Yoshimi R., Kurosawa M., Fukumoto T., Takeno M., Kaneko T., Mizuki N.: Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford)*, 2021.
4. Soejima Y., Kirino Y., Takeno M., Kurosawa M., Takeuchi M., Yoshimi R., Sugiyama Y., Ohno S., Asami Y., Sekiguchi A., Igarashi T., Nagaoka S., Ishigatsubo Y., Nakajima H., Mizuki N.: Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behcet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*;23(1):49, 2021.
5. Zhong Z., Su G., Zhou Q., Meguro A., Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S., Liao W.,

- Feng X., Ding J., Gao Y., Chi W., Zhang M., Zuo X., Yang P.: Tuberculosis Exposure With Risk of Behcet Disease Among Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*139(4):415-422, 2021.
6. Hase K, Namba K, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S. Macrophage-like iPS-derived suppressor cells reduce Th1-mediated immune response to a retinal antigen. *Curr Eye Res*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/02713683.2021.1952605
  7. Iwata D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Recent clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan - comparison with the previous decade. *Ocul Immunol Inflamm*. Epub ahead of print. doi: 10.1080/09273948.2020.1836565
  8. 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; 65: 184-190. doi: 10.1007/s10384-020-00809-1
  9. Umazume A, Ohguro N, Okada AA, Namba K, Sonoda KH, Tsuruga H, Morita K, Goto H. Prevalence and incidence rates and treatment patterns of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65: 657-665. doi: 10.1007/s10384-021-00850-8
  10. Namba K, Kaburaki T, Tsuruga H, Ogawa Y, Iwashita E, Goto H. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab in Japanese Patients with Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post-Marketing Surveillance of 251 Patients. *Ophthalmol Ther*. 2022 Mar 19. doi: 10.1007/s40123-022-00493-z.
- 著書・総説
1. Takeuchi M., Mizuki N., Ohno S.: Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings. *Front Immunol*12:640473, 2021.
  2. Nakamura J., Takeuchi M., Ota M., Mizuki N., Ohno S.: Does the interaction of KIR and HLA affect the development of non-infectious uveitis? *Curr Mol Med*, 2021.
2. 学会発表
1. Comprehensive miRNA analysis using serum from non-infectious uveitis patients.:Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, Umezu T, Takanashi M, Kuroda M, Goto H.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
  2. Metabolic profiling of blood samples with non-infectious uveitis.:Sugawara R, Yoshihiko Usui Y, Wakita R, Tsubota K, Nezu N, Goto H.: The International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 Congress, Dec.2021, Greece. Hybrid, e-poster.
  3. Namba K. Retinopathy and

Choroidopathy Associated with  
Sarcoidosis. Diagnosis and  
Management of Posterior Segment  
Inflammation. International Ocular  
Inflammation Society (IOIS) 2021:  
Web; 2021/12/3-5 海外、口頭

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