

関節リウマチを伴う汎ぶどう膜炎による 嚢胞様黄斑浮腫に対しエタネルセプトが奏効した 1 例

福田 憲¹⁾, 熊谷 直樹¹⁾, 中村 浩士²⁾, 久保 誠²⁾, 松崎 益徳²⁾, 西田 輝夫¹⁾

¹⁾山口大学大学院医学系研究科眼科学, ²⁾山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学

要 約

背 景：腫瘍壊死因子(TNF)- α 阻害薬は、関節リウマチや炎症性腸疾患などの種々の炎症性疾患の沈静化に有効であり、ぶどう膜炎および続発する黄斑浮腫に対しても効果がある可能性が考えられる。

症 例：57 歳女性、数か月前より続く両眼の視力低下を訴えて受診した。両眼に前房内炎症、硝子体混濁および嚢胞様黄斑浮腫を認め、矯正視力は右 0.1、左 0.3 であった。光干渉断層法により計測した黄斑部厚は右 784 μm 、左 714 μm と増加していた。既往歴として活動性の関節リウマチがあり、内科にて TNF- α 阻害薬であるエタネルセプトの投与を開始した。エタネルセプト投

与後、徐々に黄斑浮腫は軽減した。投与 4 か月後には右 204 μm 、左 190 μm となり、矯正視力は右 0.9、左 1.2 に改善した。

結 論：抗 TNF- α 薬であるエタネルセプトが関節リウマチを伴う汎ぶどう膜炎による黄斑浮腫の治療に有効であった 1 例を経験した。ぶどう膜炎による嚢胞様黄斑浮腫の病態に TNF- α が関与している可能性が考えられた。(日眼会誌 112 : 51—57, 2008)

キーワード：嚢胞様黄斑浮腫、腫瘍壊死因子- α 阻害薬、ぶどう膜炎、関節リウマチ、網膜厚

Successful Treatment of Cystoid Macular Edema with Etanercept in a Patient with Rheumatoid Arthritis Associated Panuveitis

Ken Fukuda¹⁾, Naoki Kumagai¹⁾, Hiroshi Nakamura²⁾, Makoto Kubo²⁾
Masunori Matsuzaki²⁾ and Teruo Nishida¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Abstract

Background : The anti-tumor necrosis factor (TNF)- α agent has been shown to be effective for the treatment of various inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis and inflammatory disorders of the colon. It also appears to be effective for treatment of macular edema secondary to uveitis.

Case : A 57-year-old woman complained of blurred vision in both eyes. Inflammatory cells in the anterior chamber, vitreous opacity, and cystoid macular edema (CME) were detected in both eyes. Her corrected visual acuity was 0.1 OD and 0.3 OS. Macular thickness measured by optical coherence tomography was 784 and 714 μm for the right and left eyes, respectively. She had active rheumatoid arthritis, and treatment with etanercept was started. The extent of CME decreased gradually after the treatment was

begun, with the macular thickness having decreased to 204 and 190 μm in the right and left eyes, respectively, and visual acuity having improved to 0.9 OD and 1.2 OS by 4 months after the beginning of treatment.

Conclusion : These results suggest that etanercept may be effective for the treatment of CME secondary to uveitis, and they implicate TNF- α in the pathogenesis of uveitic CME.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 51—57, 2008)

Key words : Cystoid macular edema, Anti-tumor necrosis factor- α agent, Uveitis, Rheumatoid arthritis, Retinal thickness.

別刷請求先 : 755-8505 宇部市南小串 1—1—1 山口大学大学院医学系研究科眼科学 福田 憲

(平成 19 年 5 月 1 日受付, 平成 19 年 9 月 13 日改訂受理) E-mail : k.fukuda@yamaguchi-u.ac.jp

Reprint requests to : Ken Fukuda, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube-City, Yamaguchi 755-8505, Japan

(Received May 1, 2007 and accepted in revised form September 13, 2007)

I 緒 言

嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema, CME)は、ぶどう膜炎、糖尿病網膜症、放射線網膜症や内眼手術後などの種々の原因で生じる。CMEが生じると直接視力に影響し、特にCMEはぶどう膜炎の視力低下の主要な原因となっている¹⁾。黄斑浮腫の発症には、網膜血管内皮細胞や網膜色素上皮細胞の障害による血液網膜柵の破綻、炎症による網脈絡膜の虚血、網膜血管内圧の上昇、硝子体内サイトカイン・ケミカルメディエーターの貯留、硝子体牽引などが関与していると考えられる。したがって、その治療としては消炎効果を期待した副腎皮質ステロイド薬などの内服や後部テノン嚢や硝子体内への局所投与などが主に行われている^{2)~4)}。CMEは黄斑上膜や脈絡膜新生血管などの他のぶどう膜炎の黄斑部合併症に比し、比較的これらの薬物治療によく反応し視力の改善も得られる。しかしながら、これらの薬物治療に抵抗し慢性化する症例も存在し、黄斑変性に陥り恒久的な視力低下を引き起こす症例もある¹⁾⁵⁾。したがって的確な治療を早期に行うことが重要である。

腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α は主にマクロファージから産生され、炎症を引き起こしたり、遷延化させる因子として重要なサイトカインの一つである。現在我が国においては、TNF- α の生物活性を阻害する目的でインフリキシマブとエタネルセプトが関節リウマチの治療に用いられ、炎症の沈静化および骨障害の進行抑制に有効である。またインフリキシマブは炎症性腸疾患のCrohn病においても用いられており、優れた臨床効果を示している⁶⁾。近年では、乾癬、強直性脊椎炎などに対してもその有効性が確認されている⁷⁾⁸⁾。さらにぶどう膜炎、Behçet病、サルコイドーシス、移植片対宿主病などにおける炎症にTNF- α が関与していると考えられており、インフリキシマブおよびエタネルセプトのこれらの疾患に対する有効性が示唆されている⁹⁾。

ぶどう膜炎は免疫反応が関与する炎症性疾患であり、種々のサイトカインが単独あるいはネットワークを形成して病態に関与していると考えられるが、TNF- α は炎症形成の中心的役割を果たす1つのサイトカインである¹⁰⁾。今回我々は、抗TNF- α 薬が奏効したと考えられた関節リウマチを伴う汎ぶどう膜炎のCMEの1例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：57歳、女性

主訴：両眼視力低下

初診：平成18年4月21日

現病歴：平成17年11月から両眼の視力低下、霧視を自覚し、平成18年4月10日に近医眼科を受診し、両眼

の硝子体混濁および黄斑浮腫を認めため、平成18年4月21日に当科を紹介され受診した。

既往歴：平成15年頃より関節痛を自覚し、平成17年6月に近医内科を受診し関節リウマチと診断され、メトトレキサート(リウマトレックス[®], 4mg/週)内服により加療されている。C reactive protein(CRP)は10mg/dl前後と亢進し、骨破壊が進行するため当院内科にも紹介され受診した。

家族歴：特記事項なし。

初診時所見：視力は右0.15(矯正不能)、左0.3(矯正不能)であった。眼圧は右7mmHg、左6mmHgであった。両眼とも軽度の白色の微細な角膜後面沈着物が見られた。前房内に炎症細胞が右1+、左2+、前房内フレアが両眼に2+みられた。両眼とも軽度の硝子体混濁および黄斑部にCMEが見られた(図1)。光干渉断層法(optical coherence tomography, OCT)による網膜断層像では、中心窩に嚢胞様変化および漿液性網膜剝離を認めた(図2)。OCTにより測定した黄斑部厚は右784 μ m、左715 μ mであった。

全身検査所見：リウマチ因子は陰性、CRPは11.25mg/dlと上昇、血清matrix metalloproteinase-3は測定上限の800以上と高値であり、活動期の関節リウマチと診断された。

経過：関節リウマチに伴う汎ぶどう膜炎と診断し、前房内炎症の消滅と瞳孔管理のためリン酸ベタメタゾン点眼(リンデロン[®]点眼)1日4回、散瞳薬点眼(ミドリNP[®]点眼)1日3回で加療した。前房内炎症は徐々に軽減し1か月後の5月25日にはほぼ消失した。しかしながらCMEは残存し、視力は右0.3(矯正不能)、左0.4(矯正不能)とわずかに改善を認めるのみであった。

関節リウマチの加療のため、5月17日に当院内科に入院した。腰椎の圧迫骨折があり副腎皮質ステロイド薬による加療が困難であるため、6月6日より単独投与が可能なTNF- α 阻害薬であるエタネルセプト(エンブレル[®] 50mg/週、皮下注射)による治療が開始された。

エタネルセプト投与10日後には、CRPは0.46に改善し、矯正視力は右0.2、左0.4と改善は認められなかったが、網膜厚は右639 μ m、左540 μ mとやや減少した。投与1か月後には硝子体混濁は消失し、検眼鏡的にも黄斑浮腫は軽減し、網膜厚は右419 μ m、左329 μ mと減少した。矯正視力も右0.3、左0.7と左眼の視力の改善を認めた。OCTでは右眼は漿液性剝離と嚢胞様変化が軽減し、左眼は漿液性剝離は認められず、嚢胞様変化のみ観察された。投与2.5か月後には網膜厚は右225 μ m、左219 μ mとさらに減少し、矯正視力も右0.7、左1.2と視力の改善を認めた。4か月後には網膜厚は右204 μ m、左190 μ m、矯正視力も右0.9、左1.2まで改善した(図3)。OCTによる観察でも黄斑浮腫は消失し、中心窩の陥凹も認められた。エタネルセプト投与によ

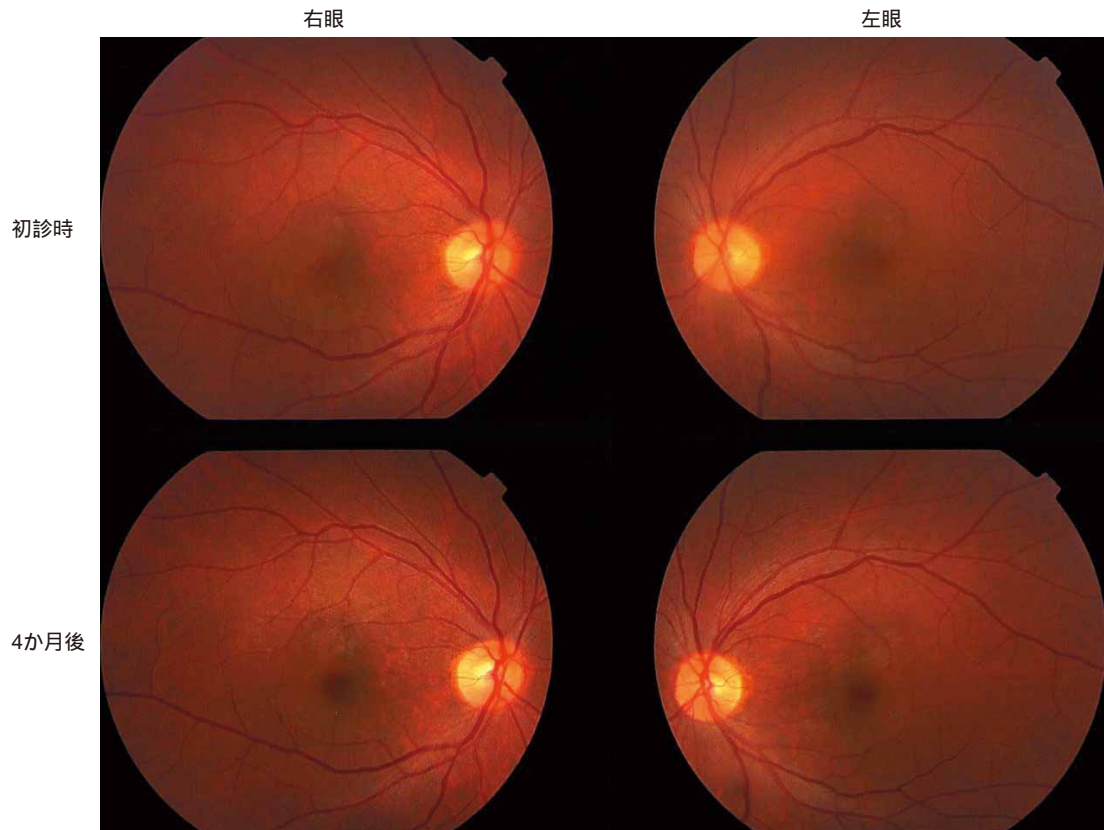


図 1 初診時およびエタネルセプト投与 4 か月後の眼底写真。
初診時、両眼に硝子体混濁および黄斑浮腫を認めたが、治療 4 か月後には消失した。

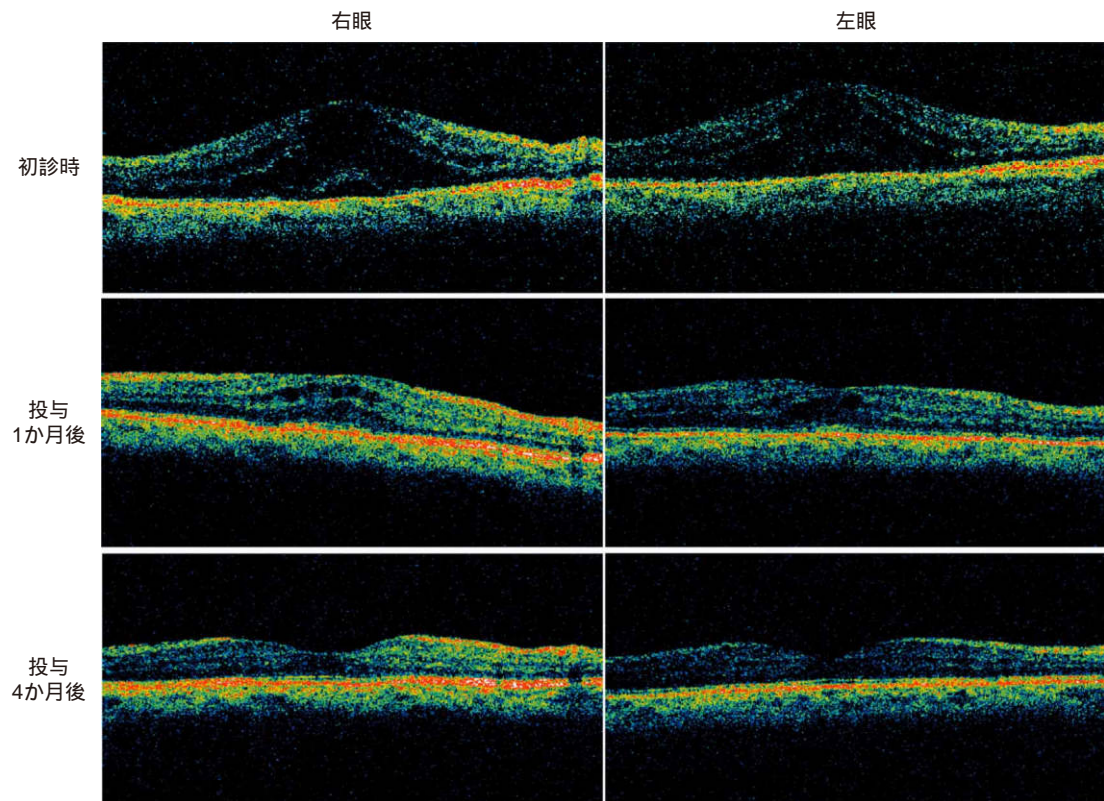


図 2 光干渉断層法 (OCT) による網膜断層像の経過。
初診時、両眼の黄斑部に嚢胞様変化と漿液性網膜剥離を認めたが、エタネルセプト投与後には徐々に軽快し、4 か月後には黄斑部の浮腫は消失した。

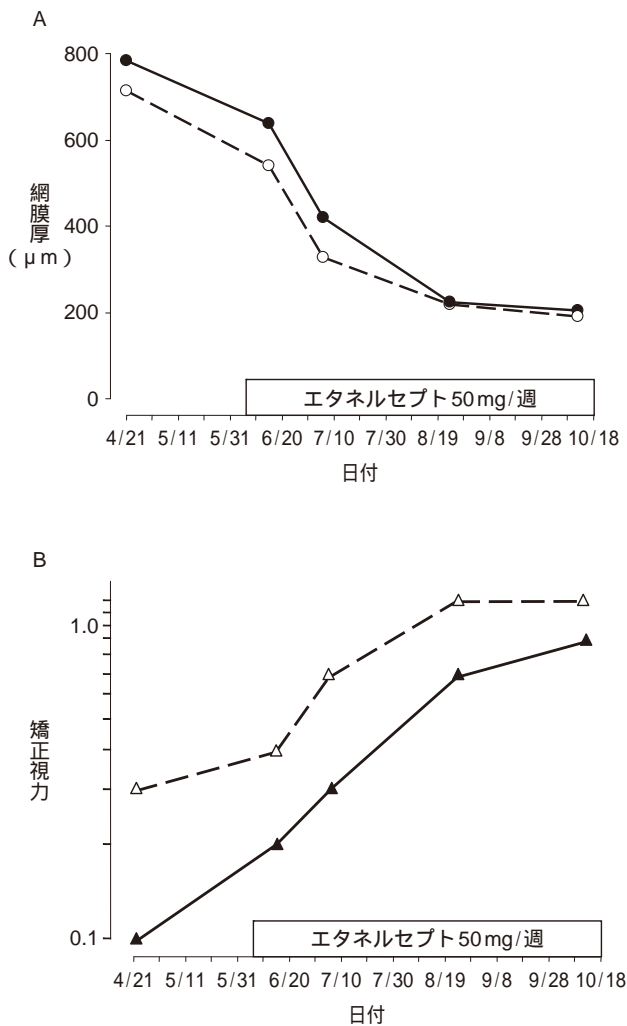


図3 OCTにより測定した網膜厚と視力の経過。

A: エタネルセプト投与により黄斑浮腫は軽減し、網膜厚は減少した(●: 右眼, ○: 左眼)。B: また、黄斑浮腫の軽減に伴い、矯正視力は改善した(▲: 右眼, △: 左眼)。

り、疼痛関節数、腫脹関節数、CRP 値、患者の身体機能評価の合計から算出する関節リウマチの疾患活動性を評価する Disease Activity Score 28 スコアは、入院時の 5.04 からエタネルセプト投与開始 10 日後には 2.12 へ改善した。また投与後 1 年までの経過観察中、感染症や間質性肺炎などのエタネルセプトによると考えられる合併症は認めなかった。

III 考 按

ぶどう膜炎患者のうち約 3 割に CME が生じ、主要な視力低下の原因となっている¹⁾。そのため CME に対する新しい治療法の開発は、ぶどう膜炎患者の視機能の改善につながると考えられる。現在 CME に対する治療としては、副腎皮質ステロイド薬の内服、ステロイド懸濁剤(トリアムシロニアセトニド)の後部テノン嚢下投与や硝子体内投与などの薬物療法が主として行われている^{2)~4)}。薬物療法に反応しない難治性の CME に対して

は硝子体手術も試みられている¹¹⁾¹²⁾。今回、ぶどう膜炎による CME に対して TNF- α 阻害薬投与が奏効したと考えられる 1 例を報告した。

ぶどう膜炎と炎症性サイトカインについては数多くの研究がなされており、種々のサイトカインが相互に作用して炎症反応が形成されていると考えられるが、その中でも TNF- α は動物モデルあるいはヒトのぶどう膜炎の発症に直接かかわる因子と考えられている¹³⁾¹⁴⁾。ぶどう膜炎に続発する CME の病因におけるサイトカインの関与は未だ明らかではないが¹⁵⁾、種々のぶどう膜炎の CME に対して TNF- α 阻害薬の効果が検討されている。すなわち活動性のぶどう膜炎に対しインフリキシマブの投与により、強直性脊椎炎で 1 例¹⁶⁾、Behçet 病で 1 例¹⁷⁾ および 12 例¹⁸⁾ で CME の改善がみられたとの報告がある。また、後部ぶどう膜炎患者に p55 TNF 受容体融合蛋白質の投与によって、CME に対して効果があったとの報告がある¹⁹⁾。さらに種々のぶどう膜炎に続発した慢性、難治性の CME 症例で、治療前に活動性のぶどう膜炎の炎症所見の認められない 10 症例 14 眼に対して前向き研究でインフリキシマブの有効性が検討されている。その結果、インフリキシマブ投与が有意に黄斑浮腫を軽減させ、視力を改善させている²⁰⁾。したがって、活動性のぶどう膜炎による急性期の CME のみならず、炎症が沈静化した後も持続する慢性の CME においても TNF- α がその病態に関与している可能性が考えられる。また、糖尿病網膜症による難治性の CME に対してもインフリキシマブが投与され有効であったとの報告があり²¹⁾、ぶどう膜炎および糖尿病網膜症いずれの原因で生じた黄斑浮腫においても TNF- α の関与が示唆される。

TNF- α を標的とした治療薬剤は比較的新しい関節リウマチの生物学的治療薬である。我が国においては、インフリキシマブ(レミケード[®])が 2003 年に、エタネルセプトが 2005 年に関節リウマチに対して使用可能となった。またアダリムマブが治験中である。これらの薬剤は、種々の炎症反応において中心的役割を果たす TNF- α を阻害することから、関節リウマチのみならず強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、Behçet 病などの他の炎症性疾患においても広く使用されるようになってきている。これらの抗 TNF- α 薬は、同様の有効性や注意点があるが、各薬剤の分子構造や作用機序、薬理学的特性などに明確に違いがみられる。インフリキシマブは構造の約 1/4 をマウス成分が占めるキメラ型 TNF- α モノクローナル抗体であり、可溶性および膜結合型 TNF- α に結合して中和する。血清中の TNF- α を中和するとともに、膜結合型 TNF- α を発現しているマクロファージなどの細胞にアポトーシスを誘導することで、抗炎症作用を発揮する。エタネルセプトは可溶性 TNF 受容体制剤であり、TNF 受容体 2 という 75 kD 細胞膜受容体の細胞外リガンド結合部位にヒト IgG1 の Fc 領域が結合した二量体

の融合蛋白質である。エタネルセプトは可溶性 TNF- α だけでなくリンフォトキシン- α にも結合し、これらと細胞膜の受容体との結合を阻害する。現在治験中のアダリムマブは、マウス由来の配列を全く含まない完全ヒト化型抗 TNF- α モノクローナル抗体である。インフリキシマブはマウス由来のアミノ酸配列が存在するため、単独の投与では中和抗体が 50% 以上に出現するため、関節リウマチでの投与において、インフリキシマブは免疫抑制剤のメトトレキサートとの併用が必須である。これに対して、エタネルセプトやアダリムマブはすべてヒト由来の蛋白質で、免疫原性が低く自己抗体を作りにくいという利点がある。今回の症例においても、当初インフリキシマブによる治療予定であったが、経過中に肝障害や腋窩リンパ節腫脹などのメトトレキサートによると考えられる合併症が生じたため、メトトレキサートの投与が中止となったため、単独投与が可能なエタネルセプトによる治療が選択された。エタネルセプトは TNF- α だけでなくリンフォトキシン- α にも結合するため、リンフォトキシン- α の関与が考えられている若年性関節リウマチにも有効である²²⁾。また、インフリキシマブは膜結合型 TNF- α を発現しているマクロファージなどの細胞にアポトーシスを誘導するが、エタネルセプトにこの作用はない。このため、エタネルセプトは肉芽腫形成に関与するマクロファージを溶解しないことから、インフリキシマブに比し合併症として重要な結核などの肉芽腫形成疾患の再燃を来しにくいという利点がある²³⁾。現在までインフリキシマブとエタネルセプトを直接比較した臨床試験はないが、いずれの製剤も関節リウマチ患者に対する有効性と安全性はほぼ同等であると考えられている。現段階では、関節リウマチに対して先に臨床で使用可能となったインフリキシマブの方が、エタネルセプトに比しより多くの患者で使用されている。しかしながら関節リウマチの治療においてはどのように使い分けるかは未だ定まっておらず、投与方法、メトトレキサート併用の可否、自己注射実施の適正などを考慮し、患者の意向を確認したうえでいずれかの薬剤が選択される。またインフリキシマブに不応性の症例にエタネルセプトが有効な場合や、その逆の症例があり、それぞれに対する薬物反応性は患者により異なる可能性が高い²⁴⁾。さらに免疫病態の差異により、ある疾患にどちらか一方がより適している可能性なども考えられる。例えばインフリキシマブは Crohn 病、Wegener 肉芽腫症、サルコイドーシスなどの肉芽腫性炎症疾患にも有効であるが、エタネルセプトは無効である。今後ぶどう膜炎に対しても、いずれの薬剤がどの疾患に治療効果や合併症があるかの検討が必要であろうと考えられる。

欧米では種々の全身疾患に伴うぶどう膜炎の治療に抗 TNF- α 薬が使用され、その効果が検討されている²⁵⁾。欧米でその頻度が高い若年性関節リウマチでは約 3 割が

ぶどう膜炎を生じ、その治療において TNF- α のみならずリンフォトキシン- α も阻害するエタネルセプトが多く用いられ、有効であるとの報告がある²²⁾。また、インフリキシマブやアダリムマブの方がエタネルセプトに比しより有効であるとの報告もある²⁶⁾²⁷⁾。一方で、関節炎には有効であるが、前部ぶどう膜炎には無効であるとの報告もあり²⁸⁾²⁹⁾、その効果については未だ明確な結論は得られていないといえる。また強直性脊椎炎に伴う前部ぶどう膜炎や HLA B27 陽性の急性前部ぶどう膜炎においてもインフリキシマブおよびエタネルセプトがともに有効であったとの報告もある³⁰⁾³¹⁾。我が国においても Behçet 病のぶどう膜炎に対してインフリキシマブを用いた臨床治験が行われ、眼発作の軽快、消失などの効果が確認され³²⁾³³⁾、最近 Behçet 病の網膜ぶどう膜炎に対して投与可能となった。今後、症例の積み重ねによる効果の検討がなされると考えられる。

これまで黄斑浮腫の確定診断はフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) によってなされていたが、侵襲を伴うことやまれに重大な合併症を生じるといった欠点があり、また蛍光色素の漏出の範囲と視力があまり相関しないことが知られている³⁴⁾。近年では非侵襲的に施行できること、網膜厚の定量化ができるなどの利点により、OCT を用いた種々の黄斑浮腫の診断や経過観察をした研究が数多く報告されている。Antcliff らは 77 眼のぶどう膜炎による黄斑浮腫を OCT と FA で比較検討し、黄斑浮腫の検出には OCT は FA と同等に有効であり、さらに滲出液の分布の描出には OCT の方が優れていると報告している³⁵⁾。Otani らは OCT でみられる糖尿病黄斑浮腫の網膜断層像の形態が、網膜膨化、嚢胞様変化、漿液性網膜剝離の三要素で構成されることを報告した³⁶⁾。その後、84 眼のぶどう膜炎による黄斑浮腫の OCT による形態の検討により、ぶどう膜炎による黄斑浮腫も糖尿病性の黄斑浮腫と同様に網膜膨化、嚢胞様変化、漿液性網膜剝離の三要素で構成されることが明らかとなった³⁷⁾。ぶどう膜炎の CME では、網膜膨化が 60.7%、嚢胞様変化が 39.3%、漿液性網膜剝離を認めた症例が 20.2% であった³⁷⁾。本症例では、エタネルセプト投与前の OCT 像では、網膜下に低反射領域を認め、網膜外層の境界面と思われる反射があることより、漿液性網膜剝離と考えられる。また中心窩には嚢胞様変化も認められた。Markomichelakis らの多変量解析の結果、中心窩網膜厚は視力と負の相関があり、また視力に影響した因子は CME と網膜剝離であったことを報告している³⁷⁾。今回の症例においても、エタネルセプト投与後の黄斑部の網膜厚の減少に伴い視力は改善した。

今回、TNF- α 阻害薬であるエタネルセプトが奏効したと考えられたぶどう膜炎の CME の 1 例を報告した。我が国においてはこれまでエタネルセプトのぶどう膜炎に対する治療効果の報告はなく、今回の症例だけではぶ

どう膜炎や続発する CME に対する治療効果の結論は出せない。また本症例は、関節リウマチに伴ったぶどう膜炎であったためエタネルセプトが奏効した可能性も考えられる。今後 TNF- α 阻害薬を投与中のリウマチや Crohn 病でぶどう膜炎を合併した症例などの積み重ねが必要であろうと思われる。また、最近 Behçet 病の難治性ぶどう膜炎の治療に用いることが可能となったインフリキシマブとの効果の差異などにおいても臨床研究が必要と考えられる。

文 献

- Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A : Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 113 : 1446—1449, 2006.
- Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J : Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema : an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 108 : 765—772, 2001.
- Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, Sipperley JO, Sneed SR : A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 104 : 2003—2008, 1997.
- 大黒伸行 : ぶどう膜炎の嚢胞様黄斑浮腫に対するトリアムシロン局所治療。あたらしい眼科 21 : 1023—1029, 2004.
- Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A : Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 80 : 332—336, 1996.
- D'Haens G, Daperno M : Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 8 : 506—512, 2006.
- Manadan AM, James N, Block JA : New therapeutic approaches for spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 19 : 259—264, 2007.
- Pirzada S, Tomi Z, Gulliver W : A review of biologic treatments for psoriasis with emphasis on infliximab. *Skin Therapy Lett* 12 : 1—4, 2007.
- Reimold AM : TNF α as therapeutic target : new drugs, more applications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 1 : 377—392, 2002.
- 中村 聡 : ぶどう膜炎の細胞生物学。日眼会誌 101 : 975—986, 1997.
- Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Miyamoto N, Ieki Y : Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 108 : 1140—1144, 2001.
- 福島敦樹 : ぶどう膜炎に伴う嚢胞様黄斑浮腫に対する硝子体手術の有効性。臨眼 52 : 259—262, 1998.
- Yoshida M, Yoshimura N, Hangai M, Tanihara H, Honda Y : Interleukin-1 α , interleukin-1 β , and tumor necrosis factor gene expression in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 1107—1113, 1994.
- Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Mastorakos G, et al : Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 2211—2218, 1996.
- van Kooij B, Rothova A, Rijkers GT, de Groot-Mijnes JD : Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 142 : 192—194, 2006.
- Asli B, Wechsler B, Lemaitre C : Inhibition of tumor necrosis factor α and ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 348 : 359—361, 2003.
- Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ : Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 110 : 1449—1453, 2003.
- Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al : Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 140 : 404—406, 2004.
- Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost A, Isaacs JD, et al : Neutralizing tumor necrosis factor activity leads to remission in patients with refractory noninfectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 122 : 845—851, 2004.
- Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP : Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 138 : 648—650, 2004.
- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Theodossiadis GP, Grigoropoulos V, Katsilambros N, Theodossiadis PG : Regression of sight-threatening macular edema in type 2 diabetes following treatment with the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody infliximab. *Diabetes Care* 28 : 445—447, 2005.
- Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al : Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 44 : 1411—1415, 2001.
- 齋藤和義, 田中良哉 : わが国初の生物学的製剤インフリキシマブの有効性と注意点。Modern Physician 25 : 673—678, 2005—2006.
- Ang HT, Helfgott S : Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor- α antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 30 : 2315—2318, 2003.
- Hale S, Lightman S : Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine*

- 33 : 231—237, 2006.
- 26) **Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al** : Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 91 : 319—324, 2007.
- 27) **Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K** : Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006.
- 28) **Schmeling H, Horneff G** : Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 44 : 1008—1011, 2005.
- 29) **Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al** : A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 53 : 18—23, 2005.
- 30) **Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J** : Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52 : 2447—2451, 2005.
- 31) **El-Shabrawi Y, Hermann J** : Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 109 : 2342—2346, 2002.
- 32) **Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al** : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31 : 1362—1368, 2004.
- 33) **中村 聡, 堀 貞夫, 島川眞知子, 望月 學, 杉田直, 川島秀俊, 他** : ベーチェット病患者を対象とした抗 TNF α 抗体の前期第 II 相臨床試験成績. *臨眼* 59 : 1685—1689, 2005.
- 34) **Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL, 3rd** : Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology* 94 : 1134—1139, 1987.
- 35) **Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, et al** : Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 107 : 593—599, 2000.
- 36) **Otani T, Kishi S, Maruyama Y** : Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 127 : 688—693, 1999.
- 37) **Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, et al** : Patterns of macular edema in patients with uveitis : qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 111 : 946—953, 2004.
-