

Behçet 病に伴う難治性網膜ぶどう膜炎に対する インフリキシマブ治療の有効性と安全性

田中 宏幸, 杉田 直, 山田由季子, 川口 龍史, 岩永 洋一
鴨居 功樹, 横田 眞子, 高瀬 博, 望月 學

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野

要 約

目的: Behçet 病に伴う難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の有効性と安全性の検討。

対象と方法: 対象はインフリキシマブ治療を受けた Behçet 病連続症例 22 名で, 3 例は治療早期に脱落し, 19 例は 6 か月以上の継続治療が行われた。有効性は 19 例で眼炎症発作回数と寛解期矯正視力を, 安全性は 22 例に生じた有害事象を検討した。

結果: 眼発作回数はインフリキシマブ投与前後 6 か月間で 3.0 ± 2.6 回 (平均値 \pm 標準偏差) から 0.4 ± 1.1 回に有意に減少した ($p < 0.0005$)。全観察期間では著効 7 例 (眼発作が完全に消失), 有効 10 例 (眼発作が減弱),

無効 2 例であった。治療開始 6 か月後の視力は全例で改善または維持された。有害事象は 22 例中 14 例に出現したが重篤なものはなかった。

結論: インフリキシマブ治療は Behçet 病の難治性網膜ぶどう膜炎に有効である。しかし, 安全性については多数例で長期間の慎重な観察が必要である。(日眼会誌 114 : 87—95, 2010)

キーワード: Behçet 病, 網膜ぶどう膜炎, インフリキシマブ, 眼炎症発作

Effects and Safety of Infliximab Administration in Refractory Uveoretinitis with Behçet's Disease

Hiroyuki Tanaka, Sunao Sugita, Yukiko Yamada, Tatsushi Kawaguchi, Yoichi Iwanaga
Koju Kamoi, Mako Yokota, Hiroshi Takase and Manabu Mochizuki

Department of Ophthalmology & Visual Science, Tokyo Medical and Dental University,
Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of infliximab administration in refractory uveoretinitis in Behçet's disease (BD).

Methods: The subjects were 22 consecutive BD patients with refractory uveoretinitis treated with infliximab. Three patients dropped out from the therapy. The other 19 patients received the therapy for 6 months or longer. The efficacy was evaluated by the ocular attacks and best corrected visual acuity at remission in the 19 patients and the safety was evaluated in all 22 patients.

Results: The incidence of ocular attacks in the 6 months before and after the infliximab therapy were 3.0 ± 2.6 and 0.4 ± 1.1 , respectively ($p < 0.0005$). Infliximab was very effective in 7 patients where no

ocular attacks occurred throughout infliximab therapy, effective in 10 patients where ocular attacks was reduced, and non-effective in 2 patients. The vision was either improved or unchanged in all eyes at the 6th months therapy. Various adverse effects were seen in 14 patients, but non were serious.

Conclusions: Infliximab therapy is effective in managing the refractory uveoretinitis in BD, but elucidation of the safety needs more patients and a longer follow-up period.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 87—95, 2010)

Key words: Behçet's disease, Uveoretinitis, Infliximab, Ocular inflammatory attack

別刷請求先 : 113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野 望月 學
(平成 21 年 5 月 22 日受付, 平成 21 年 8 月 26 日改訂受理) E-mail : m.manabu.oph@tmd.ac.jp

Reprint requests to : Manabu Mochizuki M.D. Department of Ophthalmology & Visual Science, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan
(Received May 22, 2009 and accepted in revised form August 26, 2009)

I 緒 言

Behçet 病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、ぶどう膜炎などを反復する原因不明の全身炎症疾患である¹⁾。Behçet 病の眼症状は、虹彩毛様体炎と網膜ぶどう膜炎であり、発作性に眼炎症を繰り返すことにより、不可逆的な視覚障害をもたらす。視覚障害を防ぐには眼炎症、特に網膜ぶどう膜炎の発作の抑制が必要で、その目的でコルヒチンあるいはシクロスポリンの全身投与が広く用いられているが²⁾、これらの治療を受けても、眼炎症発作を反復する例は少なくない。

腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)は炎症性サイトカインの一つで、近年、Behçet 病の病態に関与することが示唆されている。すなわち、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis : EAU)の炎症惹起を TNF- α が促進すること³⁾、抗 TNF- α 抗体投与が EAU 発症を抑制すること⁴⁾、活動性の Behçet 病網膜ぶどう膜炎の患者では末梢血球の TNF- α 産生能が上昇していること⁵⁾、活動性の Behçet 病網膜ぶどう膜炎眼局所由来の T 細胞クローンが有意に TNF- α を産生すること⁶⁾などが報告されている。

近年の分子生物学の進歩により、眼炎症疾患に対しても種々の生物学的製剤が用いられている⁷⁾。その一つのインフリキシマブはヒト TNF- α に対するキメラ型モノクローナル抗体で、Crohn 病、関節リウマチの治療薬として認可され臨床応用されている^{8)~10)}。インフリキシマブの作用機序としては、ヒト TNF- α に特異的に結合してその活性を阻害すること¹¹⁾¹²⁾、TNF- α 産生細胞に発現した膜結合型 TNF- α に結合して TNF- α 産生細胞を傷害すること¹³⁾が報告されている。我が国では、インフリキシマブの Behçet 病網膜ぶどう膜炎に対する臨床試験でその有効性が示され¹⁴⁾、平成 19 年 1 月に Behçet 病の難治性網膜ぶどう膜炎に対し効能追加された。しかし、長期間の治療効果についての報告はなされていない。

本研究の目的は、インフリキシマブ治療の Behçet 病難治性網膜ぶどう膜炎に対する有効性と安全性を検討することである。

II 対象および方法

対象は東京医科歯科大学医学部附属病院において 2000 年 9 月から 2008 年 5 月までにインフリキシマブ治療を開始した完全型または不全型 Behçet 病の連続症例 22 人である。方法は患者の診療録を 2008 年 11 月末まで調査する後ろ向き調査で行った。

患者の内訳は、Behçet 病難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ臨床試験の前期第 II 相臨床試験 2 人(1 人は長期投与試験へ継続)、第 III 相臨床試験 4 人の参加者と効能追加承認(2007 年 1 月 26 日)の後に治療を受けた患者 16 人である。

インフリキシマブは点滴静注で投与され、その適応、用量、投与方法はそれぞれの臨床試験のプロトコールに従い、また、承認後は添付文書に従った。すなわち、Behçet 病と診断された患者で、従来の免疫抑制薬では網膜ぶどう膜炎に対する効果が不十分、あるいは副作用で治療の継続が困難な症例である。すべての患者は、インフリキシマブ投与開始前と開始後に当院呼吸器内科と膠原病リウマチ内科で診察を受け、感染症ならびに副作用の有無をモニターされた。

本研究では、これらの対象者の診療録から下記についてレトロスペクティブに調査し、本治療の有効性と安全性について解析した。すなわち、インフリキシマブ治療開始前 6 か月間と開始後は 6 か月間ごとの眼炎症発作回数、それぞれの期間の寛解期の矯正視力、ならびに、インフリキシマブ投与開始後に生じたすべての自覚的、他覚的有害事象と検査値異常である。

本研究は、ヘルシンキ宣言に従って行われ、本学倫理委員会に承認されたものであり、インフォームド・コンセントの得られた患者に対して行われた。統計学的解析は paired t 検定を用い、有意差水準 0.05 以下のものを有意とした。

III 結 果

1. インフリキシマブ投与と患者の背景

インフリキシマブを投与した全 22 症例の背景(投与開始時年齢、性別、罹病期間、インフリキシマブ投与開始年月日、導入直前内服薬、インフリキシマブ投与理由、インフリキシマブ投与期間、インフリキシマブ治療の転帰)を表 1 にまとめた。

性別は男性 20 例、女性 2 例で、年齢は 26 歳~76 歳(39.9 \pm 12.9 歳 : 平均値 \pm 標準偏差)であった。

インフリキシマブ開始直前の治療薬の内訳(表 1)は、16 例がシクロスポリン単独あるいは副腎皮質ステロイド薬を含む他剤との併用、3 例がコルヒチン単独、残りは副腎皮質ステロイド薬単独または他の免疫抑制薬との併用であった。

インフリキシマブに変更された理由は、20 例(90.9%)が前治療無効と判断されたものであった。このうち 2 例(症例 9、症例 21)は前治療(シクロスポリン)の副作用も重なっており、2 例(症例 14 と症例 18)は直前 6 か月間に眼炎症発作はなかったが、それ以前に生じた閉塞性血管炎のための視力低下(症例 14)と強い硝子体混濁(症例 18)が改善せず無効と判断したものである。残りの 2 例(症例 8、症例 11)はシクロスポリンの副作用(それぞれ神経症状、難聴)が単独の変更理由であった。

2. インフリキシマブ治療の概要

全 22 例のインフリキシマブ投与期間は 1~41 か月間(15.5 \pm 11.8 か月)であった。症例 1、症例 2 は前期第 II 相臨床試験に参加した症例で、インフリキシマブは 0、

表 1 各症例の背景

症例	投与開始 時年齢 (歳)	性別	罹病期間	インフリキシマブ治療						
				投与開始 年月日	導入直前内服薬		インフリキシマブ投与理由	投与期間 (月)	転帰	
1	26	男	7 か月	00/09/27	CsA	PSL		前治療無効	41	転居により中止
2	53	男	2 年 10 か月	00/11/15	CsA			前治療無効	2	皮疹で中止
3	33	男	5 年 4 か月	05/08/18	CsA	PSL	Col	前治療無効	2	白血球減少で中止
4	32	男	5 年 9 か月	05/09/29	CsA	PSL		前治療無効	38	継続
5	33	男	6 年 11 か月	05/11/01	CsA	PSL	Col	前治療無効	37	継続
6	39	男	6 年	06/01/11	CsA	PSL		前治療無効	34	継続
7	44	男	7 年 3 か月	07/04/26	CsA	PSL		前治療無効	19	継続
8	63	男	9 年 6 か月	07/05/17		PSL		CsA 副作用(神経症状)	18	継続
9	52	男	5 年 9 か月	07/06/07			Col	前治療無効, CsA で神経症状	17	継続
10	39	男	3 年 7 か月	07/06/14		PSL	Col AZA	前治療無効	17	継続
11	42	男	9 年 11 か月	07/07/12	CsA	PSL		CsA 副作用(難聴)	16	継続
12	31	男	8 年 2 か月	07/10/24	CsA	PSL	Col	前治療無効	1	交通事故で中止
13	33	女	5 年 7 か月	07/11/08	CsA		Col	前治療無効	12	継続
14	26	男	1 年 3 か月	07/11/15	CsA	PSL		前治療無効	12	継続
15	34	男	2 年 3 か月	07/11/15	CsA			前治療無効	12	継続
16	34	男	11 年 1 か月	07/11/29	CsA			前治療無効	12	継続
17	40	男	2 年 6 か月	08/01/10		PSL	Col	前治療無効	10	継続
18	26	女	3 年 2 か月	08/01/31	CsA	PSL		前治療無効	10	継続
19	50	男	5 年	08/01/31			Col	前治療無効	10	継続
20	25	男	5 年	08/03/06	CsA			前治療無効	8	継続
21	46	男	10 年 1 か月	08/04/10	CsA			前治療無効, CsA 副作用	7	継続
22	76	男	29 年	08/05/08			Col	前治療無効	6	継続

CsA：シクロスポリン，PSL：副腎皮質ステロイド薬，Col：コルヒチン，AZA：アザチオプリン。

2, 6, 10 週の 4 回だけ投与され、用量は臨床試験の割付により症例 1 は 10 mg/kg, 症例 2 は 5 mg/kg であった。また、症例 1 は長期投与試験にも参加し、その後も患者が遠方に転居するまでの 3 年 5 か月間はインフリキシマブが投与され、投与 15 回目からは 5 mg/kg となった。他の 20 例はすべて 5 mg/kg の用量で、0, 2, 6 週、以後は原則として 8 週間隔でインフリキシマブが投与された。なお、初期の臨床試験患者の初回投与は数日間の入院で行われたが、効能追加承認以降は当院外来化学療法室において行われた。患者はインフリキシマブ注射当日に眼科診察を受けた後に内科で全身副作用の検査を受けてから化学療法室でインフリキシマブ点滴静注を受けた。

22 例中 3 例(症例 2, 症例 3, 症例 12)は、インフリキシマブ投与開始後早期に中止となった。症例 12 は開始後 28 日目に交通事故にあい他院に入院したため、症例 2 は投与時反応が出現し患者が投与中止を希望したため、症例 3 は白血球数低下のためである。

インフリキシマブ治療開始後は 1 症例(症例 19)を除く 21 症例で、シクロスポリン、コルヒチン、その他の免疫抑制薬はすべて中止し、副腎皮質ステロイド薬内服は漸減中止した。点眼薬は継続し、また眼炎症発作が起きたときには、適宜、副腎皮質ステロイド薬の局所注射を用いた。症例 19 のみ、内科より処方のコルヒチンをインフリキシマブ治療開始後も継続している。

併用薬として抗結核薬(イソニアジド 300 mg/日)を予防投与された症例は 3 例(症例 8, 症例 15, 症例 16)であった。これは、インフリキシマブ開始前のツベルクリン皮内反応が強陽性、家族に結核患者がいるなど結核菌に曝露される機会があり内科において抗結核薬予防投与が勧められた患者である。

3. インフリキシマブの眼炎症発作に対する効果

1) 効果判定の症例

インフリキシマブ治療早期に脱落した 3 例を除く 19 例は 6 か月間以上継続治療されており、この 19 例を対象にインフリキシマブの眼炎症発作に対する効果判定を行った。

2) 眼炎症発作頻度に対する効果

眼炎症発作頻度に対する効果は、インフリキシマブ治療前 6 か月間の発作回数と開始後 6 か月間ごとの発作回数を比較検討した(図 1, 表 2)。19 症例のインフリキシマブ開始前 6 か月間の眼炎症発作回数は 3.0 ± 2.6 回(平均値 \pm 標準偏差)で、開始後の最初の 6 か月間は 0.4 ± 1.1 回であり、有意に発作回数が減少した($p < 0.0005$)。その後は、時間経過とともに評価可能症例数は減少するが、投与開始後 7~12 か月も 0.6 ± 1.0 回(13 症例、投与前 3.5 ± 2.9 回, $p < 0.005$)と有意に減少した。以下、眼炎症発作回数は、投与後 13~18 か月 0.0 ± 0.0 回(6 症例、投与前 3.7 ± 2.2 回, $p < 0.001$)、投与後 19~24 か月 0.0 ± 0.0 回(4 症例、投与前 4.8 ± 1.3 回, $p <$

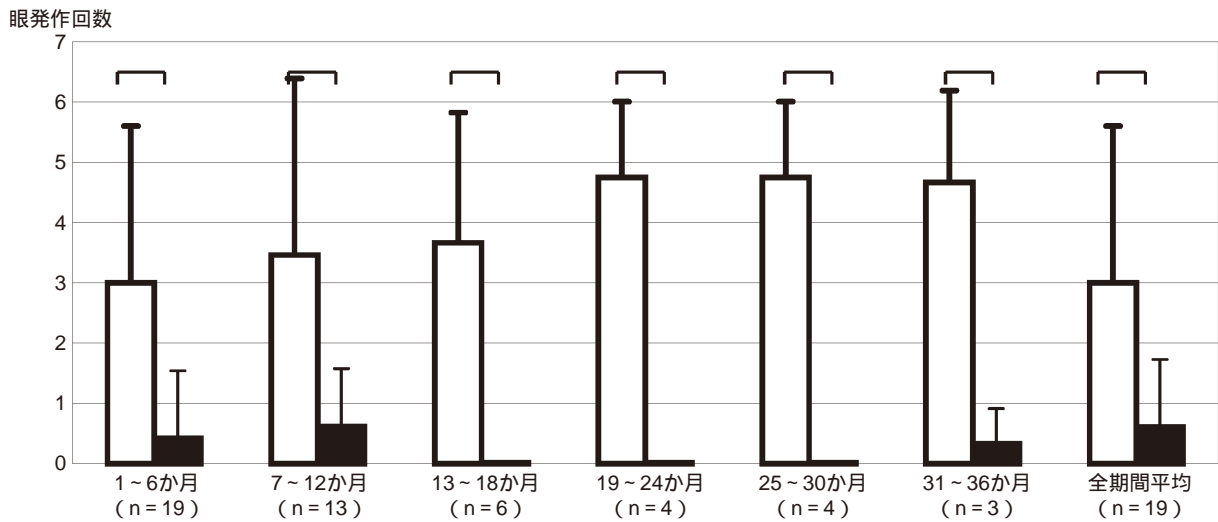


図 1 インフリキシマブ投与前後の平均眼発作回数の比較.

インフリキシマブ治療開始後の期間を6か月ごとに区切り、6か月あたりの平均発作回数を投与前6か月間と比較した。インフリキシマブ治療開始後の期間が長くなるとともに症例数は減少するため、投与前の平均眼発作回数は観察期間により異なる。6か月以内に投与中止となった3症例を除く合計19症例の投与前眼炎症発作は平均3.0回、インフリキシマブ治療開始後6か月間では0.4回であった。□：インフリキシマブ投与前6か月間の平均眼発作回数。■：インフリキシマブ治療開始後表示期間の平均眼発作回数またはインフリキシマブ治療開始後各6か月期あたりの平均眼発作回数。****：p<0.0005, ***：p<0.005, **：p<0.001, *：p<0.05。

表 2 インフリキシマブ投与前6か月間と投与開始後6か月間ごとの眼発作回数

症例	投与前 6か月	インフリキシマブ開始後						インフリキシマブ開始後 6か月あたりの平均	有効性
		1~6か月	7~12か月	13~18か月	19~24か月	25~30か月	31~36か月		
1	3	0	0	0	0	0	0	0	著効
4	6	0	1	0	0	0	0	0.17	有効
5	5	0	1	0	0	0	1	0.33	有効
6	5	0	0	0	0	0	0	0	著効
7	3	0	0	0	0	0	0	0	著効
8	0	0	0	0	0	0	0	0	有効
9	1	0	3	0	0	0	0	1.5	有効
10	6	0	0	0	0	0	0	0	著効
11	0	0	0	0	0	0	0	0	有効
13	3	0	0	0	0	0	0	0	著効
14	0	0	0	0	0	0	0	0	有効
15	3	0	1	0	0	0	0	0.5	有効
16	10	0	2	0	0	0	0	1	有効
17	3	1	0	0	0	0	0	1	有効
18	0	0	0	0	0	0	0	0	有効
19	2	0	0	0	0	0	0	0	著効
20	2	4	0	0	0	0	0	4	無効
21	1	3	0	0	0	0	0	3	無効
22	4	0	0	0	0	0	0	0	著効

0.005), 投与後25~30か月0.0±0.0回(4症例, 投与前4.8±1.3回, p<0.005), 投与後31~36か月0.3±0.6回(3症例, 投与前4.7±1.5回, p<0.05)とすべての期間で有意に減少している。さらに、インフリキシマブ投与を6か月間以上継続投与できた19症例の全治療期間を通じての発作頻度は0.6±1.1回/6か月と治療前の頻度に比べて有意に減少していた(投与前3.0±2.6

回/6か月, p<0.005)。

3) 各症例の効果判定

各症例の眼炎症発作に対する効果を以下の3段階評価で判定した。

すなわち、著効：インフリキシマブ開始前には眼炎症発作があったが、開始後は完全になくなったもの。有効：以下のいずれかに該当するもの：(a)インフリキシ

マブ開始後に眼炎症発作は生じたが、その頻度が軽減したものの、(b)インフリキシマブの投与間隔を短縮することで炎症発作がなくなったもの、(c)前治療中にも発作はなかったが種々の理由でインフリキシマブに変更され、インフリキシマブへの変更理由が解決され眼炎症発作もなかったもの。無効：インフリキシマブ投与中も眼炎症発作が以前と同様に生じたもの。

上記の眼炎症発作に対する効果判定基準で、著効は 19 例中 7 例(36.8%)、有効は 10 例(52.6%)、無効が 2 例(10.5%)であった(表 2)。

著効例の中で症例 1 はシクロスポリン、副腎皮質ステロイド薬の併用でも発熱、倦怠感、血沈亢進など全身症状が強く眼炎症発作もインフリキシマブ治療前 6 か月間に 3 回生じていた症例であったが、インフリキシマブ開始直後から全身の炎症症状がすみやかに改善され、眼炎症発作も完全に消退した。3 年 5 か月間の投与の後に遠方に転居のためにインフリキシマブ投与が中止され、転居先でコルヒチン治療に変更されたが、以後も軽度の眼炎症発作がまれに生じるだけとなった。

有効症例のうち 4 例(症例 9, 症例 15, 症例 16, 症例 17)は、次回インフリキシマブ注射の直前に眼炎症発作が生じた。この中で症例 9 は投与 13 か月目からは投与間隔を 8 週間から 7 週間へ短縮したところ、以後は発作が生じなくなった。これらの症例はインフリキシマブ治療有効と判定した。一方、無効の 2 例(症例 20, 症例 21)は眼炎症発作が注射間隔とは無関係に生じ、無効と判定した。これらに対してはシクロスポリンの併用を開始した。

4. インフリキシマブの視力への効果

インフリキシマブ投与を 6 か月以上継続した 19 例 38 眼について、投与前と投与開始後の 6 か月ごとの寛解期矯正視力を調査した(表 3)。まず、インフリキシマブ投与前視力と投与開始 6 か月後の寛解期視力を比較した(図 2)。視力は logarithmic Minimum Angle of Resolution(logMAR)視力に換算し、治療後視力が前視力と比較して 0.2 以上の上昇を視力上昇、0.2 未満の視力変化を不変、0.2 以上の低下を視力低下と判断した。結果は視力上昇が 5 眼(13.2%)、不変 33 眼(86.8%)、低下 0 眼(0%)であり、38 眼中 38 眼すべて(100%)の視力が維持されていた。

次に、各症例の投与前視力と投与後の最終 6 か月期の寛解期視力を比較した(図 3)。最終的に logMAR 視力で 0.2 以上の視力上昇は 12 眼(31.6%)、不変 25 眼(65.8%)、低下 1 眼(2.6%)であった。logMAR 視力で 0.2 以上の視力上昇が投与開始 6 か月後では 5 眼(13.2%)であったのに対し、最終 6 か月期では 12 眼(31.6%)に増加していた。

5. インフリキシマブの安全性

インフリキシマブの安全性についてはインフリキシマ

ブを投与した全症例(22 例)で評価した。

22 例中何らかの有害事象と思われるものが生じたのは 14 例(63.6%)であった。その内訳は、投与時反応(皮疹)が 4 例あり、投与継続している 3 例では抗ヒスタミン薬を同時投与している。その他、遅発性の皮疹 7 例、上気道炎 3 例、末梢血白血球減少 2 例、尿路結石、霰粒腫、眼瞼炎、口蓋炎、アトピー性皮膚炎の悪化、皮膚乾癬の悪化が各 1 例あった。このなかで、下記の 2 例(症例 2, 症例 3)においては副作用のためにインフリキシマブ投与が中止された。

症例 2 は 4 回目のインフリキシマブ注射中に投与時反応と思われる発疹が顔面に出現し、本人の希望により注射途中でインフリキシマブ注射を中断し、以後はインフリキシマブ治療を中止した。症例 3 は 4 回目投与予定日に行った投与前検査において末梢血白血球減少(2,900 個/mm³)が判明し投与を中止した。特別な治療をせずに末梢血液像を経過観察したところ、白血球数は 4 日後に正常値に回復した。またこの症例では、インフリキシマブ投与前 6 か月間(シクロスポリン、副腎皮質ステロイド薬、コルヒチンの併用)に眼炎症発作が 4 回あったが、インフリキシマブ投与を 3 回だけ行って中止した後も以前には無効であったシクロスポリン治療で眼炎症発作が生じなくなった。この症例はインフリキシマブ投与期間が 6 か月以内であったために、今回の解析では有効性の評価対象から除外しているが、実際には有効であったと考えられる。

IV 考 按

新しい生物学的製剤の抗 TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブの Behçet 病網膜ぶどう膜炎に対する臨床試験が本邦で開始されてから 9 年、効能追加承認されてから 2 年余りが経過し、全国で多くの Behçet 病患者に対して本治療が行われるようになってきている。我々は前期第 II 相臨床試験から参加し承認後も治療症例を重ねて、2008 年 5 月の時点での治療患者数は 22 症例となり、2008 年 11 月にはその投与観察期間も 1 か月から最長 41 か月(平均 15.5 か月)となった。我々の治療症例数とその観察期間は、インフリキシマブのように強力な免疫抑制作用をもつ新しい生物学的製剤の評価には十分とはいえないが、その治療成績を総括し今後の治療に活かすことが臨床的に重要と考えて、今回、我々の治療成績をまとめた。

その結果、シクロスポリンを主体とした既存の治療が無効、あるいは、副作用で治療継続ができず治療に難渋した Behçet 病の網膜ぶどう膜炎に対して、重篤な副作用を生じることなくきわめて有効であることが示された。特に、著効 7 症例(36.8%)は既存治療で眼炎症発作が抑制できなかったにもかかわらず、インフリキシマブ治療により眼炎症発作が長期間にわたって完全になく

表 3 インフリキシマブ投与前と投与開始後 6 か月ごとの寛解期視力

症例	投与前	インフリキシマブ開始後						
		6 か月後	12 か月後	18 か月後	24 か月後	30 か月後	36 か月後	
1	右	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
	左	0.03	0.02	0.03	0.01	CF	HM	CF
4	右	0.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9
	左	0.5	0.5	0.6	0.7	0.9	0.6	1.0
5	右	0.1	0.15	0.15	0.15	0.2	0.2	0.2
	左	0.9	1.0	1.2	0.7	1.2	1.0	1.2
6	右	0.1	0.15	0.3	0.4	0.5	0.5	
	左	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.7	
7	右	0.9	0.7	0.7	0.7			
	左	0.2	0.5	0.8	0.6			
8	右	0.7	0.7	1.2	0.9			
	左	NLP	NLP	NLP	NLP			
9	右	1.5	1.5	2.0				
	左	0.6	0.7	0.6				
10	右	0.6	0.8	0.8				
	左	0.6	0.8	0.9				
11	右	0.8	0.8	1.0				
	左	0.3	0.2	0.2				
13	右	0.3	0.3	0.9				
	左	0.2	0.9	0.8				
14	右	1.5	1.0	1.5				
	左	0.1	0.1	0.5				
15	右	1.0	1.0	0.9				
	左	1.0	1.2	1.0				
16	右	0.5	0.6	0.5				
	左	1.5	2.0	1.5				
17	右	0.7	0.6					
	左	0.07	1.0					
18	右	1.2	1.2					
	左	1.0	0.9					
19	右	1.5	2.0					
	左	0.05	0.5					
20	右	0.9	0.9					
	左	0.7	0.5					
21	右	0.9	1.2					
	左	2.0	1.5					
22	右	0.2	1.0					
	左	NLP	NLP					

CF：指数弁，HM：手動弁，NLP：光覚なし。

なったことは特記に値する。また有効 10 症例 (52.6%) においても眼炎症発作が軽減，あるいはインフリキシマブの投与方法を工夫することで眼炎症発作を抑えることができ，インフリキシマブが完全に無効であったのはわずかに 2 症例 (10.5%) であった。したがって，眼炎症発作頻度はインフリキシマブ開始前に比べて，治療開始後は長期間にわたって有意に減少していた。視力についても，視力が上昇した眼が投与開始 6 か月では 13.2% であったのだが長期にわたる治療後では 31.6% に増加していた。これは，インフリキシマブ治療で眼炎症発作が起らなくなり網膜機能の一部が回復して視力向上につながったものと考察する。しかし，我々の症例の多くではインフリキシマブ治療を開始する時点で既に網膜変性

や視神経萎縮などの高度な器質的障害を生じており，視力の回復につながらなかった。このことから，本剤を使用する時期として，網膜や視神経に重篤な障害を生じる前に開始する方が患者の quality of vision (QOV) に寄与すると考えられる。安易に本剤を使用することは危険であり慎むべきであるが，本治療に経験のある内科医などと連携し慎重に安全性を確認しながら行うことがより良い治療成績につながるのではないかと考える。

本剤投与中にも眼炎症発作を起こす症例は少なからず存在した。そのなかには，インフリキシマブの次回投与直前に炎症を生じる症例があり，これらはインフリキシマブの血中濃度が 6，7 週間目にはかなり低下して効果が減弱したものと推測して，実際に 1 例 (症例 9) で投与

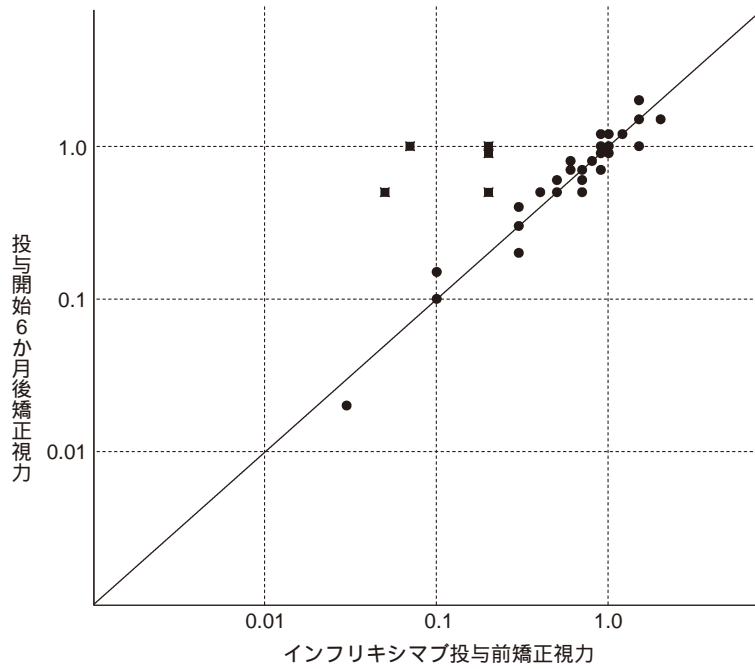


図 2 インフリキシマブ投与前と治療開始 6 か月後の寛解期視力の変化。
 インフリキシマブ投与前と治療開始 6 か月後の寛解期矯正視力を比較。■：logMAR (logarithmic Minimum Angle of Resolution) 視力で 0.2 以上の視力上昇 (38 眼中 5 眼, 13.2%)。▲：logMAR 視力で 0.2 以上の視力低下 (38 眼中 0 眼, 0.0%)。●：logMAR 視力で 0.2 未満の視力変化 (38 眼中 33 眼, 86.8%)。

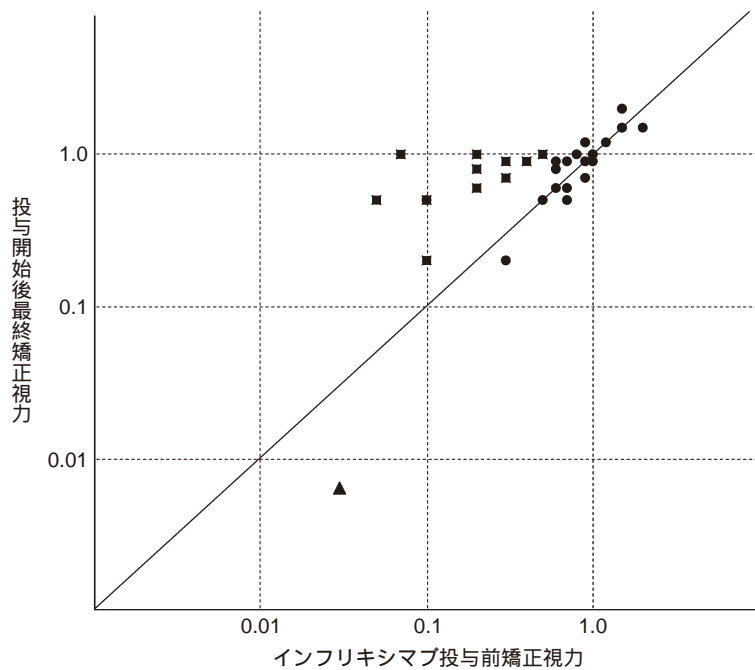


図 3 インフリキシマブ投与前と治療開始後最終 6 か月期の寛解期視力の変化。
 インフリキシマブ投与前と投与開始後の最終 6 か月期 (6 か月後 6 症例, 12 か月後 7 症例, 18 か月後 2 症例, 30 か月後 1 症例, 36 か月後 3 症例) の寛解期矯正視力を比較。■：logMAR 視力で 0.2 以上の視力上昇 (38 眼中 12 眼, 31.6%)。▲：logMAR 視力で 0.2 以上の視力低下 (38 眼中 1 眼, 2.6%)。●：logMAR 視力で 0.2 未満の視力変化 (38 眼中 25 眼, 65.8%)。

間隔を短くしたところ、その後の眼炎症発作を抑えることができた。この点に関しては、実際にインフリキシマブ血中濃度を測定して確認することが必要であり、現在その検討を行っている。

今回の症例のうち著効および有効な症例では、症例 1 を除くすべてが現在もインフリキシマブを継続投与中である。臨床的に重要な課題として、インフリキシマブ治療をいつ、どのようにして止めるのか、あるいは、止め

ることができるのかという問題がある。この点に関しては現時点で適切な解答がない。しかし、我々の症例の一部(症例1, 症例3)は種々の理由でインフリキシマブを中止した後も、眼炎症発作が長期にわたり抑制されていた。このことは、インフリキシマブを中止できる症例があることを示唆していると考えられる。しかし、インフリキシマブでは副腎皮質ステロイド薬のように減量しながら中止することは、インフリキシマブに対する自己抗体の産生を促す危険があるとされている¹⁵⁾。今後、多くの症例を長期的に追跡して慎重に検討しなければならない課題と考える。

安全性に関しては、22例中14例(63.6%)で有害事象を生じた。それらはインフリキシマブ投与中に生じた患者にとって不利益な事象であるが、必ずしもインフリキシマブ投与との因果関係は明らかでない。投与時反応(皮疹)の4例はインフリキシマブの関与が強く推定できる。皮膚症状に関しては、関節リウマチに対するTNF- α 阻害療法の前向き研究で皮膚症状が非投与対照群と比較し約2倍程度に増加するという報告¹⁶⁾があるため、本報告の遅発性の皮疹、眼瞼炎、アトピー性皮膚炎の悪化、皮膚乾癬の悪化もインフリキシマブ投与が関与する可能性がある。末梢血白血球減少もインフリキシマブ投与との関係が考えられるが、上気道炎、尿路結石、靱帯腫、口蓋炎は健康人でもしばしば生じるためインフリキシマブ投与との因果関係の程度は現時点では明らかでない。今後、有害事象の中でインフリキシマブ投与の直接の副作用が何かを明らかにすることは重要である。今回の症例では重篤といえる有害事象はなく、多くは経過観察で対処できるものであった。我々の症例では皮疹、投与時反応などが頻度の高い有害事象であったが、投与時に生じた皮疹と白血球減少を生じた各1例で治療を中止した。いずれも、経過観察で正常に回復した。白血球減少はもう1症例にも発生したが、最初の症例の経験から慎重に経過観察しながら投与しているうちに回復し、その後も治療を継続している。このように、今回の我々の症例では、インフリキシマブは比較的安全であったといえるが、しかし、これはインフリキシマブ治療経験豊富な内科医の協力のもとに慎重に適応を決め、投与中も副作用をモニターしているためと考える。実際に、内科の勧めで抗結核薬の予防投与を併用している症例が3例あった。インフリキシマブは強力な免疫抑制作用があるので、日和見感染症、日和見腫瘍の発生が危惧され、実際に本邦での5,000例の慢性関節リウマチの先行治療の経験では、結核、ニューモチスティス感染症、良性および悪性腫瘍の発症などが報告されている¹⁷⁾。Behçet病においても症例数が増えればそのような重篤な副作用症例の発生も考えられるので慎重な投与が望まれる。

本研究の限界は、後向き(レトロスペクティブ)研究であることである。最も信頼性の高い評価は前向き(プロ

スペクティブ)の無作為二重盲検臨床試験により得られる。しかし、新規発症 Behçet 病患者が減少しつつある本邦において、免疫抑制薬の治療歴のない網膜ぶどう膜炎を罹病している Behçet 病患者を多数集めてそのような臨床試験を行うことは不可能であった。したがって、シクロスポリン無効症例に対してインフリキシマブが有効であったという今回のデータに基づいて、インフリキシマブがより優れていると結論するのは慎重でなければならない。シクロスポリンは、投与開始後に有効であっても長期的に効果減弱がみられることはよく知られている¹⁸⁾。したがって、無作為二重盲検試験ができないのであれば、シクロスポリンとインフリキシマブについてそれぞれ開始直前と直後とで比較することが必要であろう。

インフリキシマブが Behçet 病の網膜ぶどう膜炎に対して、何故、このように強力に効くのかは不明である。もちろん、炎症性サイトカインの上流にありサイトカインネットワークの中心ともいえる TNF- α を特異抗体として中和阻害すること¹¹⁾¹²⁾が、その薬理作用の中心と考えられている。また、動物において自己免疫性ぶどう膜炎網膜炎の病態を抗 TNF- α 抗体が抑制すること⁴⁾や、Behçet 病患者単球の TNF- α 産生能は高値であること⁵⁾など、抗 TNF- α 抗体が眼内炎症を制御することを示すデータは多くある。しかし、それだけではインフリキシマブのこれだけ強力な作用を十分には説明できず、何か他にもインフリキシマブ固有の作用があるのではないかと考えられる。Ehrensteinらは、インフリキシマブの新しい作用機序として、慢性関節リウマチにおいて制御性T細胞を誘導すると報告している¹⁹⁾。今後、Behçet病においても同様な作用があるかを確認し、本剤の Behçet 病における作用機序も明らかにしていく必要があると考える。

以上、Behçet 病の難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の効果と安全性について自験例 22 症例において検討し、その結果を報告した。

文 献

- 1) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. *N Engl J Med* 341: 1284-1291, 1999.
- 2) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakane K, Kogure M, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 8647: 1093-1095, 1989.
- 3) Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S, et al: The role of tumor necrosis factor- α in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3884-3889, 1994.

- 4) 中村 聡：ぶどう膜炎の細胞生物学. 日眼会誌 101 : 975—986, 1997.
- 5) 中村 聡, 杉田美由紀, 田中俊一, 大野重昭：ペーチェット病患者における末梢血単球の *in vitro* tumor necrosis factor- α 産生能. 日眼会誌 96 : 1282—1285, 1992.
- 6) Sagawa K, Ito K, Sakaguchi M, Tamai M, Sugita S, Mukaida N, et al : Production of IL-8 and the other cytokines by T cell clones established from the ocular fluid of patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 3 : 63—71, 1995.
- 7) Lim L, Suhler EB, Smith JR : Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 34 : 365—374, 2006.
- 8) Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, et al : Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA 2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 344 : 1125—1127, 1994.
- 9) Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al : Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. *Lancet* 354 : 1932—1939, 1999.
- 10) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al : Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 359 : 1541—1549, 2002.
- 11) Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al : Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 30 : 1443—1453, 1993.
- 12) Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, Le J, Wolfe DS, Probert L, et al : The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA 2 neutralizes TNF *in vitro* and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality *in vivo*. *Cytokine* 7 : 15—25, 1995.
- 13) Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J : Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA 2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions. *Cytokine* 7 : 251—259, 1995.
- 14) 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.
- 15) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al : Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 1552—1563, 1998.
- 16) Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL : Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis : a prospective study. *Arthritis Res Ther* 7 : R 666—676, 2005.
- 17) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67 : 189—194, 2008.
- 18) 稲葉午朗, 加来秀彦, 柳田たみ子, 宮永嘉隆：ペーチェット病の難治性ぶどう膜炎に対するシクロスポリン長期治療の効果. 東京都衛生局特殊疾病(難病)に関する研究報告書, 平成7年度, 70—77, 1997.
- 19) Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al : Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med* 200 : 277—285, 2004.