

厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
ベーチェット病に関する調査研究

## ベーチェット病眼病変診療ガイドライン

横浜市大 眼科 水木信久

澁谷悦子

目黒 明

飛鳥田有里

東京大 眼科 蕪城俊克

藤野雄次郎

東京医大 眼科 後藤 浩

横井克俊

坂本俊哉

北海道大 眼科 大野重昭

南場研一

北海道医療大 眼科 北市伸義

## 第1章 ベーチェット病の分子遺伝学

### I はじめに

ベーチェット病の発症機構は未だ明確ではないが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも 1 つは HLA-B\*51 対立遺伝子であると考えられる。しかしながら、HLA-B\*51 対立遺伝子を保有する人は日本人では約 16%も存在するが、本病を発症する人はその中のほんのわずかに過ぎない。したがって、本病発症には外来抗原などの外的要因や HLA-B\*51 対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与していると考えられる。

### II ベーチェット病の病因

ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸から中近東、東アジアに至る北緯 30 度から北緯 45 度付近のシルクロード沿いの地域に多発することが知られている。これらの地域のどの民族においても患者群の HLA-B51 抗原陽性頻度は健常群に比して有意に上昇しているため<sup>1)</sup>、HLA-B51 抗原が本病の発症に何らかの影響を及ぼしていることは間違いない。シルクロード沿いの地域の有病率は人口 10 万人あたり 10~370 人と高値を示すのに対し、欧米では 10 万人あたり 1 人にも満たない稀な疾患である<sup>2)3)</sup>。欧米の健常群の HLA-B51 抗原陽性頻度がシルクロード周辺地域に比べて低値であるように、人種間における HLA-B51 抗原出現頻度の偏りがこの有病率の地域差に反映していると推測される。一方、イタリア、ポルトガル、エスキモーの健常群の HLA-B51 抗原陽性頻度はシルクロード沿いの地域と同等であるにもかかわらず、本病の有病率はイタリアおよびポルトガルでは 10 万人あたり 2 人程度、エスキモーにおいては本病の発症は報告されていない。このため本病の発症を HLA-B\*51 対立遺伝子のみで規定することはできず、他の発症要因の存在を考慮しなければならない。本病は、シルクロード周辺地域に偏在するのに加え、日本人と同じ内的遺伝背景を持つアメリカ在住の日系人では本病患者がみられないことを考え合わせると、本病発症にはシルクロード周辺地域に共通した何らかの外的要因が関与している可能性が高い。

近年、ベーチェット病の外的要因として、細菌由来の熱ショック蛋白質 (HSP: heat shock protein) の関与が示唆されている。HSP はシャペロンとして生体防御や機能維持に関与する細胞内タンパク質であり、免疫原性が強く、種を超えてアミノ酸配列の相同性が極めて高い。本病患者の口腔内細菌叢には連鎖球菌が高頻度に存在し、これら連鎖球菌由来の HSP とヒト由来の HSP の交叉反応性から本病が発症するという自己免疫反応説を示唆する報告がある。

### III ベーチェット病の病態

活動期のベーチェット病では、急性炎症病変部への好中球主体の浸潤が観察される。好中球は末梢血中の多核白血球の 90%以上を占め、高い運動性と食食能により体内に侵入する細菌を細胞内に取り込み、効率よく殺菌分解する。本病の基本病態はこの好中球の機能亢進にあると考えられている。本病患者の好中球では、走化性亢進、活性酸素および炎症性サイトカイン産生能の亢進がみられるため、元来、生体の防御機構の初期に作用する物質が組織障害を引き起こし、本病の病態形成に関与すると推測されている。この好中球の機能亢進は寛解期の患者では観察されなくなるため、本病における好中球の機能亢進は好中球自体の機能異常ではなく、何らかの要因により惹起されることが推測される。このことから好中球の機能異常と本病で高頻度にみられる HLA-B51 抗原の関連が検討されており、現在までに HLA-B51 分子が好中球の機能制御に関与している可能性が示唆されている。HLA-B51 抗原陽性者はベーチェット病の有無に関わらず、好中球による活性酸素産生能が亢進していた<sup>4)</sup>。さらに、ヒトの HLA-B51 遺伝子を発現したトランスジェニックマウスの好中球は fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe) 刺激により活性酸素を産生するのにに対し、HLA-B35 遺伝子を発現したマウスでは活性酸素の産生はなかった<sup>4)</sup>。このように HLA-B51 遺伝子自体が好中球の機能を制御し、本病の発症に直接関与している可能性が示唆されている。

ベーチェット病の炎症局所において、好中球の浸潤に先立ったリンパ球の出現が観察される。すなわち、本病の病態形成に好中球の機能亢進が主に関与するとしても、その病態が成立するためには前段階としてリンパ球の活性化が惹起されていると考えられる。HLA-B51 分子と結合した抗原ペプチドから抗原刺激を受けて T 細胞が活性化し、この活性化された T 細胞により放出される種々の炎症性サイトカインが他のリンパ球や好中球を病変局所に集積し、本病の炎症・免疫反応が成立すると推測され、本病における好中球機能亢進状態に至る過程には、リンパ球やそれらが分泌する種々のサイトカインが大きく関与しているといえる。サイトカインを産生するヘルパー T (Th) 細胞は産生するサイトカインの種類から Th1 と Th2 の 2 種類に分類され、Th1/Th2 細胞のバランスの乱れ (偏倚) が疾患発症の引き金となる。一般に Th1 偏倚は細胞性免疫の関与する臓器特異的な自己免疫疾患、Th2 偏倚は液性免疫の関与する全身性の自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症に関与することが知られている。ベーチェット病では Th1 優位なサイトカインの産生 (TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-8、IL-17、IFN- $\gamma$ ) が数多く報告されている。本病患者では T 細胞に作用し Th1 細胞分化を促す IL-12 の産生が上昇していることから、IL-12 が本病における Th1 応答の誘導に極めて重要な役割を

担っていると考えられる。一方、本病患者では Th2 サイトカイン(IL-4、IL-6、IL-10)の産生も健常者に比して有意に上昇することが報告されており、本病の病態形成には Th1 偏倚だけでなく、Th2 への偏倚もまた何らかの役割を担っているのかもしれない。

## IV ベーチェット病と HLA 領域

### 1. HLA-B\*51 対立遺伝子

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)である HLA(human leukocyte antigen)は、第 6 番染色体短腕上の 6p21.3 領域に存在し、免疫応答を遺伝的に制御している。HLA 領域の遺伝子の最大の特徴は、機能を有するヒトの遺伝子としては最も高度な多型性を示すことであり、その類い稀なる多型性により、免疫応答の個人差が生じ、疾患発症のかかりやすさに違いが生じてくることが推測されている。

ベーチェット病では、主要な遺伝要因として HLA-B\*51 対立遺伝子が見いだされ、HLA-B 遺伝子を中心とした HLA 領域の解析が進んでいる。一般に、HLA クラス I 分子は外来抗原ペプチドを収容溝に取り込み、CD8+T 細胞への抗原提示を行うが、そのペプチド収容溝を構成するアミノ酸の相違によって結合ペプチドが異なるため、特定のペプチドに対する免疫応答が大きく異なり、それにより疾患が発症する可能性がある。本病では、どの民族においても患者群で HLA-B51 抗原が顕著に増加することが知られているが、興味深いことに、HLA-B51 抗原と 2 箇所のアミノ酸残基以外全く同一である HLA-B52 抗原は本病と全く相関していない。このため HLA-B51 分子特異的な 2 箇所のアミノ酸に結合する特定の抗原に対する免疫応答が本病の発症に直接関与している可能性が考えられている。近年の研究により、HLA 分子と結合する抗原ペプチドが解析され、HLA-B51 分子結合モチーフが明らかになってきている(<http://www.syfpeithi.de/>)。しかしながら、本病に関与する外来および自己抗原は未だ不明であり、病因を解明する上で今後さらなる解析が必要である。

### 2. HLA-A\*26 対立遺伝子

近年、HLA クラス I 領域を網羅した詳細な多型解析により、日本人において HLA-A\*26 対立遺伝子が HLA-B\*51 対立遺伝子に依存しない本病の疾患感受性遺伝子であることが報告された<sup>6)</sup>。HLA-A\*26 対立遺伝子は、HLA-B\*51 対立遺伝子とは連鎖しないで独立に本病と相関しているため、HLA-A\*26 対立遺伝子は、ベーチェット病の第 2 の疾患感受性遺伝子であることが示唆されている。本邦では、この両対立遺伝子のどちらかを保有しているベーチェット病患者は患者全体の 80% 近くに達する。しかし、他の民族において本病と HLA-A\*26 対立遺伝子の相関を示唆する報告は複数あるものの<sup>6)-9)</sup>、その再現性の検証は明確に行われていないため、今後多くの民族で本病と HLA-A\*26 対立遺伝子の関連を検証する必要がある。

## V ベーチェット病と非 HLA 領域

ベーチェット病患者の 20~50%は HLA-B51 抗原陰性であり、本病発症には HLA-B\*51 対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与している可能性が高い。近年、新規の疾患感受性遺伝子を同定するため、疾患でみられる機能異常などから疾患感受性となり得る遺伝子を対象とした「候補遺伝子解析」および全染色体を網羅的に解析し、疾患感受性遺伝子を探索する「全ゲノム網羅的相関解析」が行われている。以下に本病のリスクファクターとして報告のあった疾患感受性候補遺伝子を挙げる。

### 1. ICAM-1

ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)は免疫系の細胞の相互作用を制御する細胞接着因子で、主に血管内皮細胞に発現する。炎症反応では ICAM-1 の発現の増大がみられ、ベーチェット病を含む複数の炎症性疾患の患者において、可溶性 ICAM-1 の血中濃度の上昇が観察されている。ICAM-1 遺伝子内には複数の SNP (single nucleotide polymorphism: 一塩基多型)が存在し、近年の研究により、ICAM-1 遺伝子多型が本病と有意に相関することが報告されている<sup>10)11)</sup>。

### 2. Factor V

ベーチェット病の基本病変は全身の各所に炎症を来すことであり、その炎症の特徴の一つに血栓性静脈炎を発症しやすい点が挙げられる。血栓性静脈炎は静脈内膜の炎症に伴い、静脈内で血栓を形成し静脈閉塞を生じるが、本病患者では健常者に比して血栓性静脈炎発症のリスクが 14 倍も高いとの報告がある<sup>12)</sup>。1994 年、Factor V 遺伝子内の点突然変異(FV Leiden)が血液凝固異常に関与することが報告<sup>13)</sup>されて以降、血栓性静脈炎のリスクファクターとして FV Leiden が注目され、本病患者において FV Leiden が有意に上昇していることが報告されている<sup>14)15)</sup>。また、FV Leiden が眼症状と顕著に相関するとの報告もあり、本病患者の視力予後への影響が示唆されている<sup>16)17)</sup>。

### 3. eNOS

一酸化窒素(nitric oxide、NO)は主に血管内皮細胞から産生され、血管拡張、血小板凝集の抑制、細胞接着因子発現の抑制および血管平滑筋の弛緩などに作用する。NO は、L-アルギニンを基質として、NO 合成酵素(NO synthase、NOS)により生成される。NOS は 3 種類のアイソフォーム、NOS-1、NOS-2 および NOS-3(endothelial NOS、eNOS)からなるが、近年の研究により、主に血管内皮細胞に存在し、白血球接着の抑制や血管拡張に作用する eNOS 遺伝子の多型がベーチェット病と有意に相関することが示された<sup>18)19)</sup>。活動期の本病患者において NO の減少が報告されており、eNOS 遺伝子多型に由来する NO の減少が本病でみられる内皮機能の異常および血栓形成に大きな役割を担っていると推察される。

以上の 3 遺伝子は候補遺伝子解析により本病との相関が報告されている。しかし 3 遺伝子ともに疾患に対する遺伝子効果は低く、民族によっては疾患と全く相関を示さない例もあるた

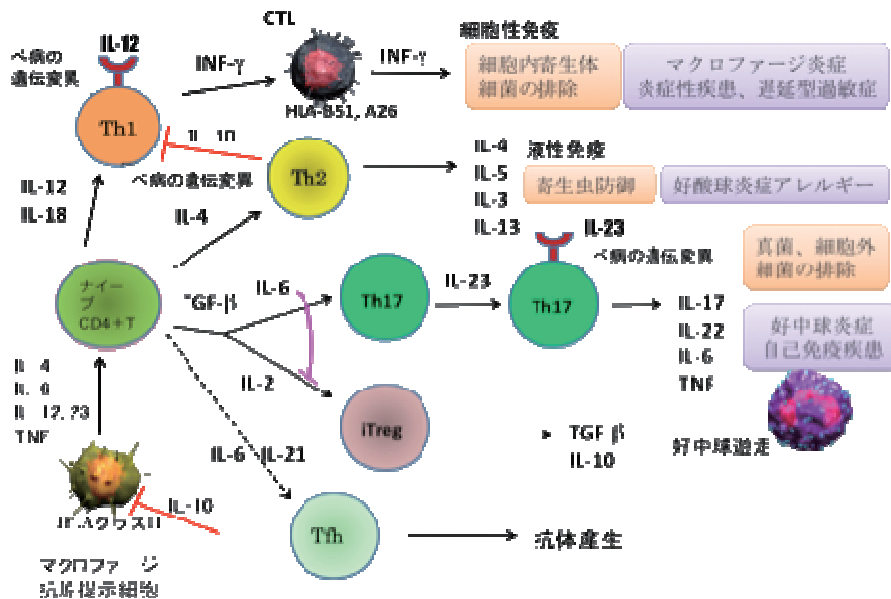


図1 獲得免疫のサイトカインとベーチェット病  
(細胞工学 28, 2009: サイトカインの新時代より改変)

め、いずれの遺伝子においても未だ確実な成績は得られていない。

#### 4. IL10 遺伝子および IL23R または IL12RB2 遺伝子

近年実施された全ゲノム網羅的相関解析 (genome-wide association study) により、「IL10」および「IL23R-IL12RB2」の 2 遺伝子領域の SNP が人種を超えてベーチェット病の発症に強く関係していることが報告され、この 2 遺伝子領域の SNP により本病の発症リスクが有意に高まることが明らかにされた<sup>20)21)</sup>。したがって、IL10 遺伝子および IL23R 遺伝子または IL12RB2 遺伝子を介した免疫応答が本病の発症に関与することが示唆される。IL-10 の mRNA 発現の減少が IL10 遺伝子上のリスク SNP と相関して観察されることから、Th1 系の免疫応答に抑制的に働く IL-10 の発現低下が本病発症に関与していることが示唆される。一方、IL12RB2 は IL-12 のレセプターを構成する遺伝子で、Th1 細胞や NK 細胞、抗原提示細胞などに発現しており、リスク SNP により IL-12 に対する易刺激性が亢進して Th1 系免疫応答を過剰に引き起こしている可能性が考えられる。したがって、これら 2 遺伝子の遺伝変異は、Th1 系の免疫応答を抑制するサイトカインである IL-10 の発現を低下させ、また一方で、Th1 細胞の易刺激性を亢進するような変異ではないかと考えられ、どちらも結果的に Th1 系免疫応答を活性化する機序で本病の発症機序に関連している。

IL23R は IL-23 のレセプターを構成する遺伝子である。IL-23レセプターは Th17 細胞やマクロファージに発現しており、近年、Th17 細胞は細胞外細菌排除などの感染防御、好中球炎症や自己免疫疾患発症に深く関わっていることが示唆され

ている。ベーチェット病では、以前から *Streptococcus sanguinis* などの特殊な連鎖球菌に対する免疫応答、感染防御機能が亢進しており、これらの細菌感染が疾患発症のトリガーになっている可能性が示唆されていた。そして、それにより好中球が病巣に異常に遊走し、好中球自体の機能も亢進し、暴走していることが本病病態を形成していると考えられていた。したがって、IL-23 レセプターの遺伝変異により、この Th17 細胞の IL-23 に対する易刺激性が亢進して、本病発症に促進的に働いている可能性が考えられる。

以上まとめると、ベーチェット病では、その病因となる外来抗原が HLA 分子を介して最初の免疫応答を惹起し、その後、Th1 系免疫応答、Th17 系免疫応答が発動される過程でこれらの細胞表面のレセプター分子 (IL-12 レセプターや IL-23 レセプター分子) の異常や、それらを制御するサイトカイン (IL-10 分子) の異常などにより、これらの免疫系が加速・進展していき、歯止め (ブレーキ) がかけられない状態に陥って慢性病変が維持、継続されるのではないかと考えられる (図 1)。

## VI おわりに

ベーチェット病の病態および疾患感受性遺伝子について、最新の知見を交えて概説した。近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、疾患の病因および病態の解明は遺伝子レベルで急速に進展している。本病に限らず、疾患感受性遺伝子を同定する最終的な目的は臨床応用であり、遺伝学的知見は疾患の理解のみならず、疾患のより的確な診断や治療といった臨床医学の新たな一步を可能にすると考えられる。

### 参考文献

- 1) Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 100: 1455-1458, 1982.
- 2) Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51 : historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54: 213-220, 1999.
- 3) Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ: Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 84: 209-222, 2005.
- 4) Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 38: 426-433, 1995.
- 5) Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al: Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 69: 747-54, 2010.
- 6) Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, Chen MS, Wen MS, Tsai HY, et al: Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmological departments. *J Formos Med Assoc* 89: 413-417, 1990.
- 7) Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E, et al: A strong association between HLA-B\*5101 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 50: 57-60, 1997.
- 8) Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES: HLA-E\*0101 and HLA-G\*010101 reduce the risk of Behcet's disease. *Tissue Antigens* 69: 139-144, 2007.
- 9) Yabuki K, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Tabbara KF, Goto K, et al: HLA class I and II typing of the patients with Behcet's disease in Saudi Arabia. *Tissue Antigens* 54: 273-277, 1999.
- 10) Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 27: 73-76, 2000.
- 11) Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al: Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol* 28: 1283-1287, 2001.
- 12) Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM : Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 40: 652-655, 2001.
- 13) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64-67, 1994.
- 14) Gül A, Ozbek U, Oztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T: Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 35: 1178-1180, 1996.
- 15) Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN: Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 24: 2196-2198, 1997.
- 16) Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al: Factor V Leiden mutation associated with ocular involvement in Behcet's disease. *Am J ophthalmol* 128: 352-356, 1999.
- 17) Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 81: 283-285, 2003.
- 18) Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol* 29: 535-540, 2002.
- 19) Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A: Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behcet's disease. *Rheumatology* 44: 614-617, 2005.
- 20) Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42: 703-706, 2010.
- 21) Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet* 42: 698-702, 2010.

## 第2章 ベーチェット病の疫学

### I はじめに

ベーチェット病患者についての全国規模の疫学調査が旧厚生省、現在の厚生労働省疫学研究班によって、1972年に我が国で初めて実施された。その後5～7年毎に継続して疫学調査が行われている<sup>1)~4)</sup>。その結果、1. 平均発症年齢の上昇、2. 完全型の割合の減少、3. 各主症状の発現頻度の減少、4. 症状の軽症化などの特徴がみられている。

### II 患者数, 男女比, 発症年齢

#### 1. 患者数

全国推計患者数は、調査開始の1972年には8,500人であったが、1984年には12,700人、1991年には18,400人と年々増加していた。しかし、2002年には15,000人と減少した(表1)。その理由は明らかではないが、近年ベーチェット病の軽症化傾向があり、医療機関を受診しない軽症者の割合が増加したことが原因のひとつと考えられている。

#### 2. 男女比

男女比は、1972年には1.20、1984年0.92、1991年0.96、2002年0.93であり、ほぼ同等ではある。当初は男性患者がやや多かったものの、近年、女性患者の割合が増加している(表1)。これはベーチェット病の診断基準が明確に規定され普及し、軽症の女性患者の登録が増えたことも一因といわれている。

#### 3. 発症年齢

平均発症年齢は男性では31.3歳(1972年)→33.4歳(1984年)→34.6歳(1991年)→35.0歳(2002年)、女性では34.1歳(1972年)→37.0歳(1984年)→36.8歳(1991年)→38.1歳(2002年)であった。どの年代でも男性患者の発症年齢は女性患者よりも若いのが、近年、男女ともに4歳ほど高齢化している(表1)。

また、調査時年齢も男性では35.2歳(1972年)→42.1歳(1984年)→45.6歳(1991年)→47.8歳(2002年)、女性では39.5歳(1972年)→45.7歳(1984年)→49.4歳(1991年)→51.3歳(2002年)と、常に男性患者が女性患者より若かった。また最近では男女ともに10歳ほど高齢化している(表1)。

### III 病型, 症状, 重症度

#### 1. 病型

1972年調査時、眼症状、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍の4つの主症状が全て揃った完全型ベーチェット病患者の割合は、本病全体の45.7%と半数弱であったが、2002年には28.8%にまで減少した。特に男性では1972年には50.8%が完全型であったが、1984年には44.1%、1991年には

35.9%と段階的に減少し、2002年には29.9%にまで低下し、女性よりも顕著であった(図1、2)。

表1 ベーチェット病の推移<sup>1)2)</sup>

|               | 1972年  | 1984年   | 1991年   | 2002年   |
|---------------|--------|---------|---------|---------|
| 患者数           | 8,000人 | 12,700人 | 18,300人 | 15,000人 |
| 性比            | 1.20   | 0.92    | 0.96    | 0.93    |
| 平均年齢<br>(調査時) |        |         |         |         |
| 男             | 35.2歳  | 42.1歳   | 45.6歳   | 47.8歳   |
| 女             | 39.5歳  | 45.7歳   | 49.4歳   | 51.3歳   |
| 平均年齢<br>(発症時) |        |         |         |         |
| 男             | 31.3歳  | 33.4歳   | 34.6歳   | 35.0歳   |
| 女             | 34.1歳  | 37.0歳   | 36.8歳   | 38.1歳   |

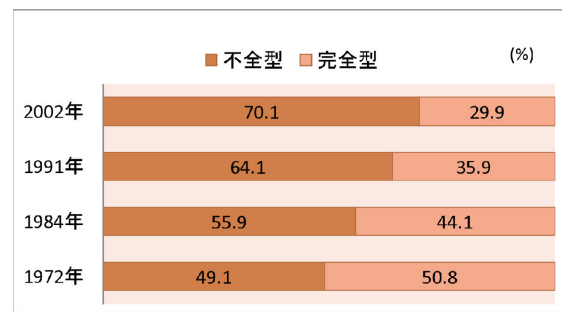


図1 男性患者における病型別頻度の推移(%)<sup>2)</sup>

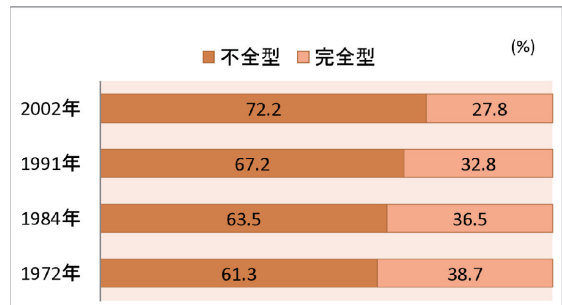


図2 女性患者における病型別頻度の推移(%)<sup>2)</sup>

#### 2. 症状

眼症状、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍と、いずれの主症状も近年発現頻度が減少している。眼症状は男性に多く、外陰部潰瘍は女性に多くみられる(表2)。

##### 1) 眼症状

眼症状は男性に多い。男性では86.3%(1972年)→66.4%(1984年)→71.4%(1991年)→70.0%(2002年)、女性では67.8%(1972年)→35.0%(1984年)→35.7%(1991年)→45.3%

(2002 年)となっている(表 2、図 3)。1972 年から 1984 年にかけて男性では 20%、女性では 30%以上減少し、その後変化はほとんどみられない。

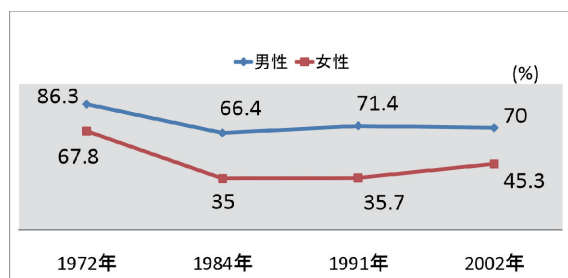


図 3 眼症状有病率の推移(%)<sup>2)</sup>

## 2) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍は男女とも主症状の中で最も頻度が高い。1972 年には男性 97.9%、女性 98.8%とほぼ必発であったが、2002 年には男性 87.6%、女性 92.1%であり、近年男女ともにやや減少傾向にある(表 2、図 4)。

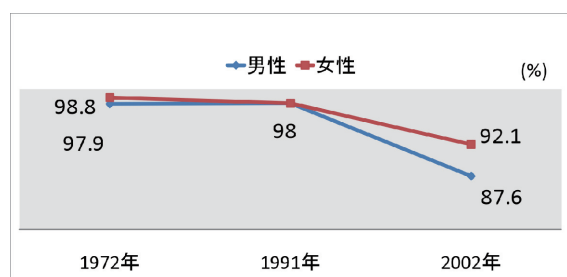


図 4 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍有病率の推移(%)<sup>2)</sup>

## 3) 皮膚症状

皮膚症状は 1972 年には男性で 89.8%、女性で 90.4%と男女ともに 9 割程度にみられたが、近年減少傾向にあり、2002 年には男性で 70.1%、女性で 78.3%となっている。若干女性に多い傾向がある(表 2、図 5)

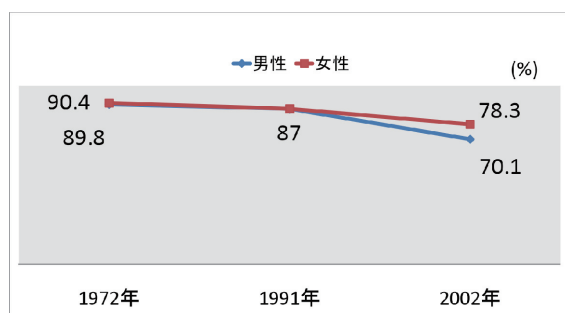


図 5 皮膚症状有病率の推移(%)<sup>2)</sup>

## 4) 外陰部潰瘍

外陰部潰瘍は 1972 年には男性で 76.8%、女性で 83.8%にみられたが、2002 年には男性で 43.8%、女性で 64.6%となった。これまで一貫して女性に多くみられている。この 30 年間で男性は 3 割、女性は 2 割程度減少し、女性の発症頻度は男性より

20%程度多い(表 2、図 6)。

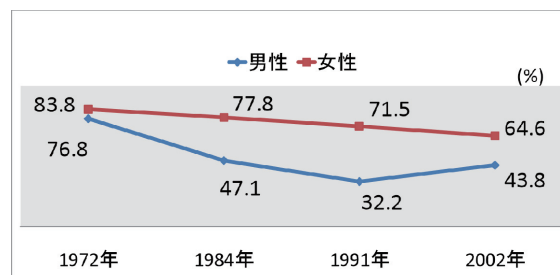


図 6 外陰部潰瘍の有病率の推移(%)<sup>2)</sup>

## 5) 主症状の男女別推移

主症状の有病率を 1972 年と 2002 年で比較すると、4 主症状のすべてが減少傾向にある。

男性では特に外陰部潰瘍の減少(76.8→43.8%)が目立っている。女性ではもとより少なかった眼症状が、さらに減少(67.8→45.3%)している(図 7、図 8)。

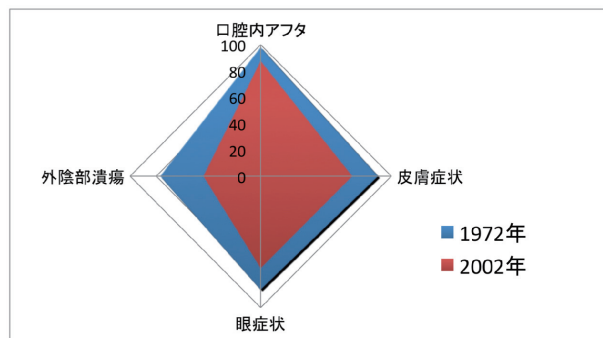


図 7 男性患者の主症状有病率の比較

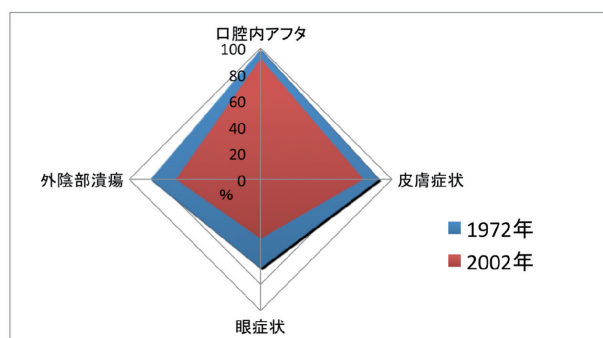


図 8 女性患者の主症状有病率の比較

## 3. 重症度

### 1) 臨床経過

ベーチェット病の発作頻度の比較では、過去 1 年間で発作がないか改善している例が 24.5%(1972 年)から 57.0%(1991 年)と大幅に増加している。一方、悪化例は、30.1%(1972 年)から 9.1%(1991 年)と顕著に減少している(図 9)<sup>4)</sup>。特に眼症状は 90%以上が両眼性に発症することが特徴であり、眼症状の経過がベーチェット病患者のその後の quality of life (QOL) を大きく左右する要因となっている。2007 年の報告では、最終視力が 0.1 未満の症例が 44%にみられ、1970 年～1990 年代

の報告の 60～80％に比べると、視力不良例も減少している（表 3）。<sup>3)</sup>

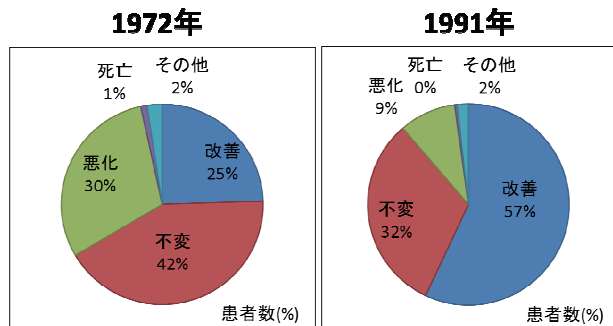


図 9 過去 1 年間の全身症状の臨床経過 <sup>4)</sup>

表 3 10 年以上経過観察したベーチェット病患者の視力予後 <sup>3)</sup>

|                          | 最終視力 0.1 未満の割合 |
|--------------------------|----------------|
| Mishima ら (1979 年) n=272 | 83%            |
| 三村ら (1979 年) n=164       | 66%            |
| BenEzra ら (1986 年) n=52  | 74%            |
| 湯浅ら (1991 年) n=185       | 56%            |
| 三宅ら (1997 年) n=34        | 82%            |
| 川島ら (2007 年) n=192       | 44%            |

## 2) 重症例の割合

2002 年から調査項目に加わった重症度は、重症が 2.3%、中等度が 33.2%、軽症が 51.6%、症状なしが 12.9%であった。性別でみると重症、中等度の割合は男性が 47.8%であり、女性の

24.2%に比べて多かった。逆に軽症は男性が 39.8%、女性は 62.5%であり、女性の割合が有意に高かった ( $P<0.001$ )。重症度は男性>女性で性差が大きい(図 10)。

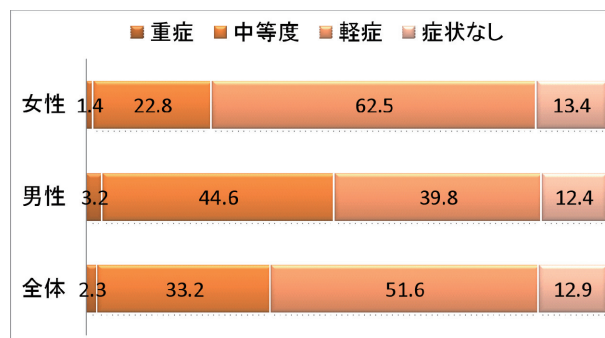


図 10 性別にみた重症度割合 (2002 年) <sup>2)</sup>

## IV おわりに

近年の完全型の減少や主症状有病率の減少、改善例の増加などの原因は、本病自体の軽症化傾向に加えて、コルヒチンの普及や、1980 年代半ばに登場したシクロスポリンなどの強力な免疫抑制薬が本病に承認、使用され始め、治療が飛躍的に進歩したことなどが考えられる。さらに 2007 年 1 月には、世界に先駆けて我が国でベーチェット病患者における難治性網膜ぶどう膜炎に対して、生物学的製剤である抗ヒト TNF (tumor necrosis factor: 腫瘍壊死因子)- $\alpha$  抗体製剤、インフリキシマブ (レミケード®) の適応が承認された。今後、このような新しい生物学的製剤の普及により、さらなる治療成績の向上が期待される。

## 参考文献

- 1) 稲葉裕: ベーチェット病全国疫学調査-患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書, 89-90, 2005
- 2) 稲葉裕: ベーチェット病全国疫学調査-臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書, 91-94, 2005

- 3) 川島秀俊: ベーチェット病の長期観察例の視力予後の解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書: ベーチェット病に関する調査研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 63, 2008
- 4) Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, et al: A study of Comparison between the Nationwide Epidemiological Survey in 1991 and Previous Surveys on Behcet's Disease in Japan. Environmental Health and Preventive Medicine 4 :130-133, 1999

### 第3章 ベーチェット病の眼症状

#### I はじめに

ぶどう膜炎のなかでもベーチェット病はサルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病などと並び頻度が高く、その難治性もあいまって本邦ではとくに重要な眼疾患のひとつに位置付けられている。

ベーチェット病は眼以外にも皮膚、粘膜、消化器、血管、神経などの多臓器を侵す全身疾患であり、その診断は眼症状のみならず全身の諸症状を勘案し、診断基準に照らし合わせて行われる<sup>1)-3)</sup>。ベーチェット病の診断に直結する特異的な臨床検査はなく、特徴的な症状の組み合わせにより診断される。一方、ベーチェット病にみられる諸症状は、再発と寛解を繰り返し、時間的、空間的多発性がある。眼症状も例外ではなく、本病に特徴的な複数の眼所見が同時に現れることは少ない。したがって、経時的に眼所見を観察、確認することによって、はじめて眼科的にベーチェット病が疑われ、診断に至ることも少なくない。

本章では、ベーチェット病と他のぶどう膜炎にみられる眼所見の頻度を比較した統計学的解析に基づき、ベーチェット病のぶどう膜炎の診断に重要な眼所見を列挙し、その特徴について概説する。換言すれば、以下に挙げた眼所見を伴うぶどう膜炎に対しては、臨床的にベーチェット病を疑う必要がある。

#### II ベーチェット病にみられる眼所見の頻度

表1-3はぶどう膜炎を伴うベーチェット病患者257例にみられた主な眼所見の頻度を示したものである。眼所見が両眼にみられた症例は全体の86.0%、片眼にとどまった症例は14.0%であり、多くは両眼に症状が現れる。経過観察期間が長くなれば、両眼性の頻度はさらに高くなると考えられる。

表1 ベーチェット病の前眼部所見の頻度

| 前眼部所見         | 頻度     |
|---------------|--------|
| 前房蓄膿(隅角蓄膿を含む) | 33.9 % |
| 前房中の線維素析出     | 7.0 %  |
| 再発性の虹彩毛様体炎    | 86.8 % |
| 周辺虹彩前癒着       | 16.3 % |
| 虹彩後癒着         | 25.3 % |
| n=257         |        |

表2 ベーチェット病の硝子体、網膜所見の頻度

| 硝子体/網膜の所見           | 頻度     |
|---------------------|--------|
| 硝子体混濁 1) びまん性       | 78.2 % |
| 2) 雪玉状              | 26.8 % |
| 一過性の網膜滲出斑           |        |
| 1) アーケード内           | 47.9 % |
| 2) 周辺部              | 83.4 % |
| 網膜出血                | 86.5 % |
| 網膜血管白鞘化             | 22.6 % |
| 網膜血管白線化             | 21.4 % |
| 黄斑浮腫 1) びまん性        | 34.2 % |
| 2) 嚢胞様(CME)         | 45.1 % |
| 新生血管(隅角, 視神経乳頭, 網膜) | 9.7 %  |
| n=257               |        |

表3 ベーチェット病の蛍光眼底造影所見

| 蛍光眼底造影所見            | 頻度     |
|---------------------|--------|
| シダ状の蛍光漏出*           | 84.1 % |
| 視神経乳頭の過蛍            | 71.4 % |
| 無灌流領域               | 7.7 %  |
| * 有りの場合の領域: 平均3.8象限 |        |
| n=220               |        |

#### III 眼所見の特徴

##### 1. 結膜、角膜、前房

前眼部でみられる主な眼所見は、①毛様充血、②角膜後面沈着物、③前房内フレアおよび細胞、④前房蓄膿、⑤虹彩後癒着である。

毛様充血は眼炎症発作時にみられるが、必発の所見ではない。毛様充血を伴う炎症発作時には眼痛を伴うことが多い。角膜後面沈着物は微細かつ不規則であり、豚脂様にはならず色素を含むこともほとんどない。前房フレアや前房内炎症細胞の浸潤の程度は様々である。ベーチェット病以外の急性前部ぶどう膜炎とは異なり、線維素の析出は少ない。

前房蓄膿は本病に特徴的な眼所見である(図1)。比較的サラサラして重力に応じてニボーを形成することが多く、体位変換などで流動し易い特徴がある。これに対し、ベーチェット病以外の急性前部ぶどう膜炎にみられる前房蓄膿は塊状で崩れにくい性状を示し、ベーチェット病とは異なる。なお、前房蓄膿を呈する眼炎症発作は全体の30-40%にとどまり、前房蓄膿は必発の所見ではないことに留意する。一方、毛様充血を

伴わずに前房蓄膿を生じることがあり、これは cold hypopyon と呼ばれる。

虹彩後癒着がみられることもあり、瞳孔縁の全周に癒着を生じると眼圧上昇をきたし、膨隆虹彩となる。

これらの前眼部炎症は片眼ずつ、ときに両眼同時に繰り返し生じるのが特徴である。多くの場合、前房蓄膿は数日から 1 週間程度で消失し、前眼部炎症自体も 1~2 週間程度で鎮静化していく。

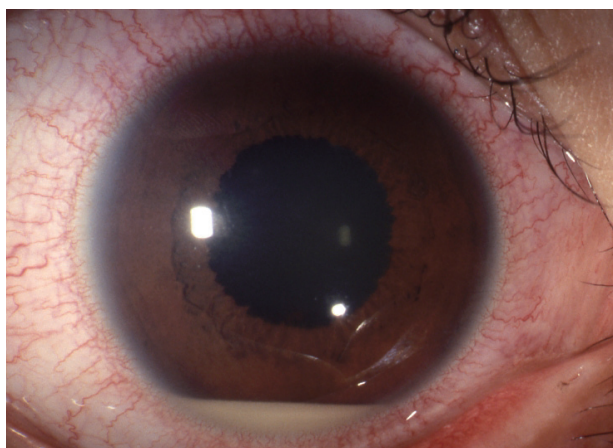


図 1 前房蓄膿

## 2. 隅角

隅角蓄膿(angle hypopyon)は前房蓄膿の消退過程や、はじめから量的に少ない前房蓄膿の場合に隅角鏡を用いることによって検出される蓄膿のことで、前房蓄膿と同等の診断的意義がある。また、前房蓄膿を伴う前眼部炎症を起こした症例の寛解期には、下方隅角に複数の黒褐色を呈する、やや厚みのある色素塊(pigment pellet)をみることがある(図 2)。ただし、隅角蓄膿や pigment pellet はベーチェット病以外のぶどう膜炎でも観察されることがあり、特異的なものではない。

時に周辺虹彩前癒着を生じることがあるが、サルコイドーシスにしばしばみられる TENT 状を呈することは少ない。

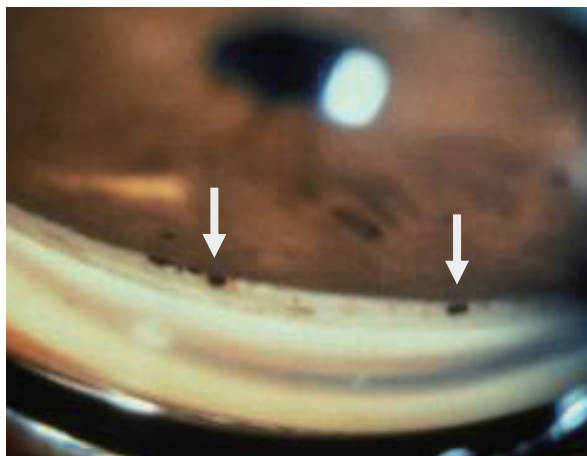


図 2 pigment pellet

## 3. 硝子体

微塵様の硝子体混濁が発作性に生じる。あるいは既存の硝子体混濁が発作性に増加する。びまん性の混濁を呈することが多いが、時に限局性、塊状の硝子体混濁がみられる。

前眼部炎症や網脈絡膜の炎症とは異なり、一度生じた硝子体混濁は比較的長期にわたって残存する。

## 4. 網脈絡膜

炎症活動期には網脈絡膜炎、網膜血管炎、網膜出血などがみられる。

網脈絡膜炎は眼底周辺部や後極部に単独もしくは複数の網膜滲出斑として現れ、周囲には網膜の浮腫や出血を伴うことが多い(図 3)。周辺部の滲出斑は発作のたびに出現場所が変化することが多いが、黄斑部を含む後極部では発作のたびに同一部位に現れる傾向があり、著しい視機能傷害の原因となる(図 4)。

網膜血管周囲炎やびまん性の網膜毛細血管炎はベーチェット病にみられる眼底所見の最大の特徴のひとつであるが、検眼鏡的に確認することは困難であり、後述する蛍光眼底造影で証明される。閉塞性の網膜血管炎により、網膜静脈分枝閉塞症様の出血をきたしたり(図 5)、網膜血管の拡張や蛇行をみることがある。

黄斑浮腫は眼底後極部の滲出病変とともにびまん性に生じる場合と、続発症としての嚢胞様黄斑浮腫がある。これらの眼底病変は前眼部炎症と同様に、繰り返し出現するのが特徴で、片眼ずつ発作を生じることが多い。通常は 1~2 週間の経過で消炎に向かう。比較的速やかに消失するのがベーチェット病の特徴でもあり、他の網膜ぶどう膜炎との鑑別上、重要である。

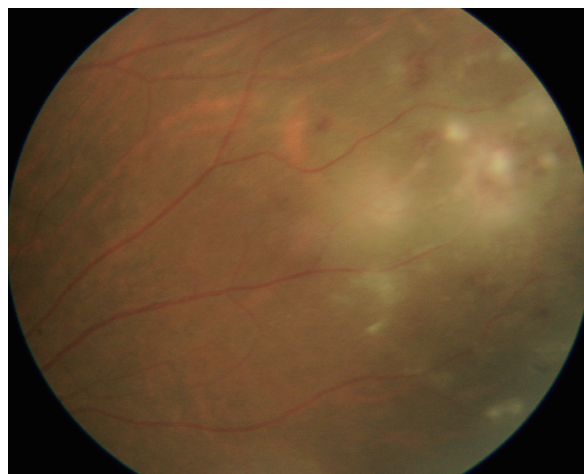


図 3 網脈絡膜炎(周辺部)



図 4 網脈絡膜炎(後極部)

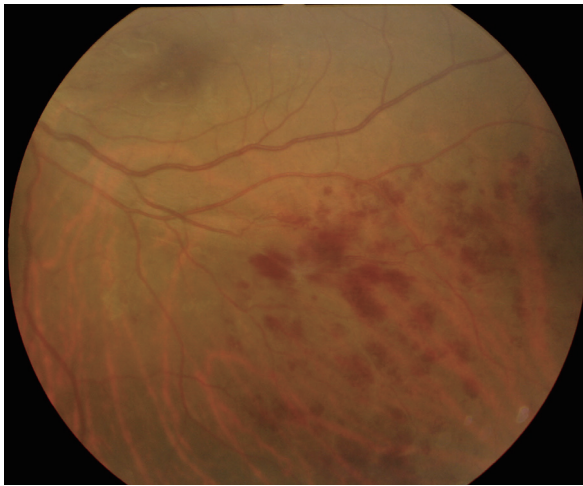


図 5 網膜出血

## 5. 視神経乳頭

炎症発作時には視神経乳頭の発赤や腫脹がみられる。比較的軽度な発赤が持続することがある。

眼内の炎症を繰り返しながら、視神経乳頭に新生血管を生じることがある。まれではあるが、虚血性神経症をきたす場合もある。

## 6. 蛍光眼底造影検査

視神経乳頭の過蛍光や網膜血管周囲炎による血管壁の染色(図 6)、網膜毛細血管からの広範囲にわたる蛍光漏出などを特徴とする。「シダ状蛍光漏出」と呼ばれる網膜毛細血管レベルの炎症による蛍光漏出は、造影中期以降に明らかとなる本病に独特の所見で、眼底の赤道部～周辺部で顕著である(図7)。この網膜毛細血管からの蛍光漏出は炎症発作期のみならず、寛解期にもみられるため、診断的価値が高い。同様の血管炎はベーチェット病以外のぶどう膜炎でもみられることがあるが、ベーチェット病では眼底の3象限以上にわたって広範囲に観察されることが多く、反対にシダ状の蛍光漏出が眼底の一部に局限している場合は他疾患の可能性も考慮すべ

きである。

その他、蛍光眼底造影では閉塞性網膜血管炎による網膜無灌流領域、網膜新生血管からの蛍光漏出、視神経乳頭由来の新生血管からの蛍光漏出などをみることがある(図 8)。

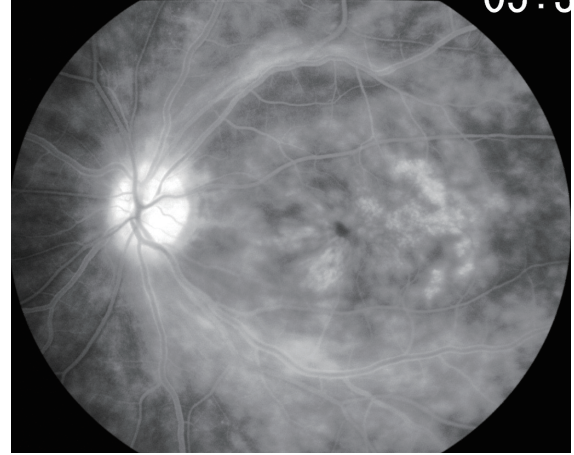


図 6 網膜血管の染色

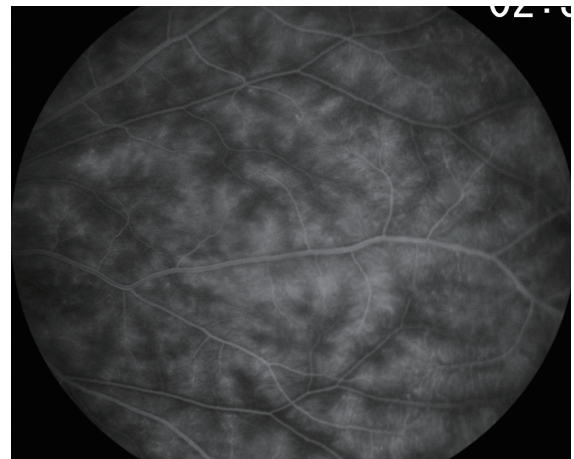


図 7 網膜血管からのシダ状蛍光漏出

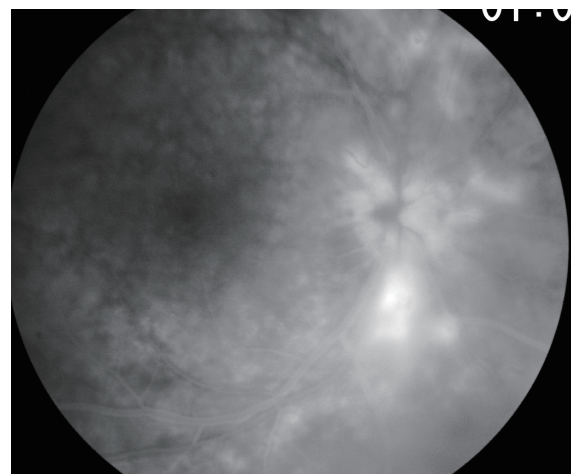


図 8 視神経乳頭新生血管からの蛍光漏出

#### IV 続発症、合併症

主な続発症、合併症には、併発白内障、続発緑内障、嚢胞様黄斑浮腫、硝子体出血、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、網膜剥離、低眼圧(眼球癆)がある。

併発白内障は水晶体後囊下の混濁を呈することが多いが、原因としては再発、遷延する眼内炎症とともに、治療に用いられる局所ステロイド薬の影響も考えられる。

続発緑内障の原因は虹彩後癒着(瞳孔ブロック)や虹彩・隅角の血管新生などによる血管新生緑内障の他、ステロイド薬による眼圧上昇の可能性も考慮すべきであるが、はっきりとした原因を特定することのできない眼圧上昇をみることも少なくない。

嚢胞様黄斑浮腫は炎症寛解期にもみられ、しばしば遷延する(図9)。黄斑前膜を伴った偽黄斑円孔もみられる。

硝子体出血は網膜あるいは視神経乳頭から生じた新生血管の破綻によって生じる(図10)。

網脈絡膜炎を度々繰り返しながら次第に網膜血管は狭細化、さらに白線化をきたす。末期には散在性に色素の増殖を伴ったびまん性の網脈絡膜萎縮の状態となる(図11)。また、視神経萎縮をきたし、不可逆的な視機能障害の原因となる(図12)。

網膜剥離には急性期の激しい網膜ぶどう膜炎とともにみられる滲出性網膜剥離のほか、慢性期の毛様体炎膜の形成による網膜への牽引が原因となって生じる場合がある。毛様体炎膜による牽引性網膜剥離では低眼圧となり、やがて眼球癆に至る。毛様体炎膜が遷延すると毛様体の牽引を生じ、難治の眼痛を生じることがある。

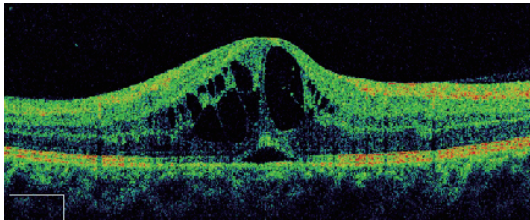


図9 嚢胞様黄斑浮腫(光干渉断層計所見)

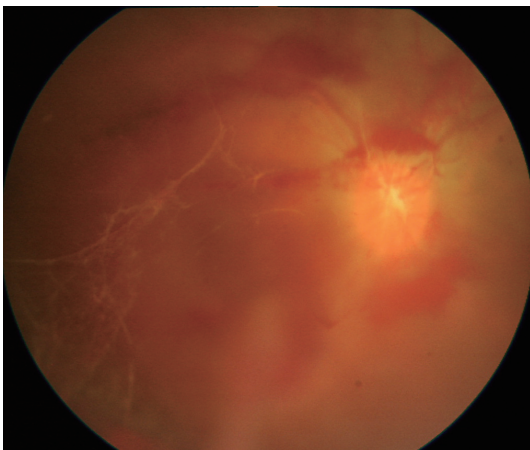


図10 硝子体出血

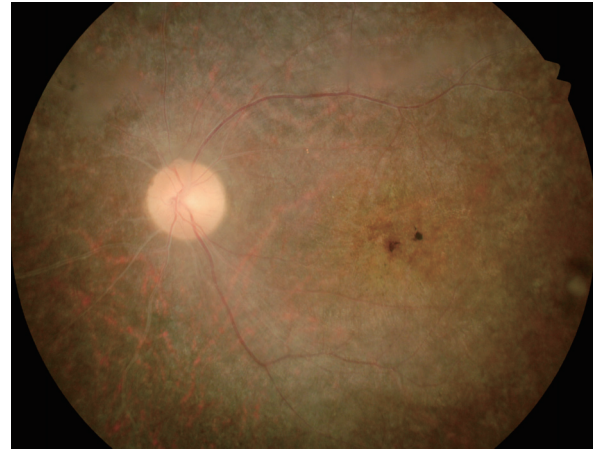


図11 網脈絡膜萎縮

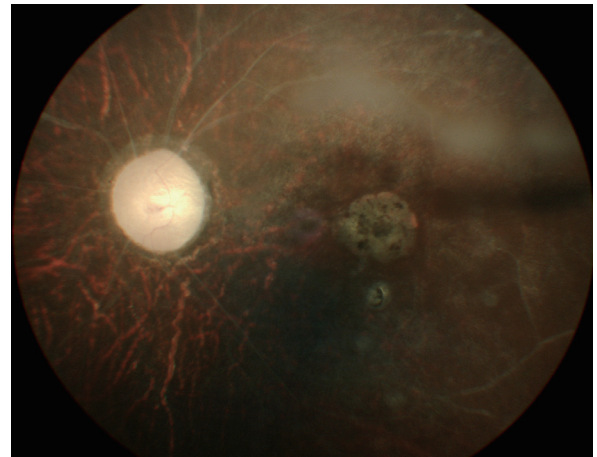


図12 視神経萎縮

#### V 診断に重要な眼所見

ベーチェット病に特徴的な眼所見は上記の通りであるが、診断に際しては、これらの複数の眼所見が一定の経過観察期間中に繰り返し現れることを確認することが大切である。

眼所見のなかでも他のぶどう膜炎と比較して感度・特異度ともに統計学的有意差をもって頻度の高い眼所見は、以下の通りである。

##### 1) 眼所見

- ①再発性の虹彩毛様体炎
- ②前房蓄膿
- ③びまん性の硝子体混濁
- ④出血を伴う、または伴わない網膜滲出斑

##### 2) 蛍光眼底造影所見

- ①網膜血管からのシダ状蛍光漏出(網膜毛細血管炎)
- ②黄斑部の過蛍光(黄斑浮腫)
- ③視神経乳頭の過蛍光

以上の1)眼所見の①を含む2項目と2)蛍光眼底造影所見の2項目(2)-①があれば1項目でも可を満たしている場合には、眼科的にベーチェット病の可能性を疑う必要がある。一方、

豚脂様角膜後面沈着物のほか、虹彩や隅角に結節性病変などの肉芽腫性炎症としての変化をみることはほとんどない。これらの所見がみられる場合には他の疾患を考慮すべきである。

ベーチェット病の診断はこれらの眼科的所見に加え、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍などの眼外症状と併せながら、総合的に進めていく。

---

#### 参考文献

- 1) 稲葉裕:ベーチェット病全国疫学調査-患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書, 89-90, 2005
- 2) 稲葉裕:ベーチェット病全国疫学調査-臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書, 91-94
- 3)川島秀俊:ベーチェット病の長期観察例の視力予後の解析.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書:ベーチェット病に関する調査研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 水島 裕:1987 年度ベーチェット病診断基準. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班昭和 61 年度研究業績 16-17, 1987.

- 4) Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, et al: A study of comparison between the nationwide epidemiological survey in 1991 and previous surveys on Behcet's disease in Japan. Environ Health Prev Med 4: 130-134, 1999.

## 第4章 ベーチェット病の検査

### I はじめに

ベーチェット病の診断に特異的な検査所見はなく、本病は特徴的な臨床症状の組み合わせにより診断される。しかし、下記のような診断の参考となる検査所見も多い。厚生労働省特定疾患調査研究班によりベーチェット病の診断基準は2003年に改訂されたが、診断基準のなかに記載されている検査所見も含め以下に示す(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

### II 血液検査

1) 炎症反応;白血球増多(好中球)、赤血球沈降速度の亢進、血清CRP上昇、

血清γグロブリンの相対的増加、IgG, IgA, IgDの増量、血清補体活性(CH50)や補体成分の増加(時に一過性の低下)

2) HLA-B51;HLA-B51 (HLA-B\*5101)が、日本人健常者では15%程度で陽性であるが、ベーチェット病患者では50-70%で陽性となる。

### III 皮膚の針反応

滅菌した注射針の刺入により、皮膚の過敏反応として刺入部位の発赤、無菌性小膿疱形成が現れる。

22～18Gの比較的太い注射針を用いる。海外では針反応の頻度が高く約40%にみられる。補助診断としての有用性は高いが、我が国での針反応の発現頻度は近年低下し10%以下である。一方、インプリキシマブ導入検討時のツベルクリン反応の評価には、針反応の影響を考慮する必要がある。

### IV 連鎖球菌ワクチンによるブリックテスト (連鎖球菌に対する過敏反応)

ベーチェット病患者の多くは *Streptococcus sanguinis* をはじめとする口腔内連鎖球菌に強い過敏反応を示すことから、連鎖球菌死菌抗原を用いたブリックテストにより、20～40時間後に強い紅斑がみられる。

### V 病理所見

本病の病理標本ではこれまで細菌やウイルスは検出されておらず、好中球滲出を特徴とした非特異的な炎症像を示す。その他、リンパ球主体の小静脈病変も特徴である。急性期の

結節性紅斑様皮疹は、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球であるが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身性血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともある。

### VI 眼科検査

#### 1) 細隙灯顕微鏡検査

ベーチェット病の眼発作は「虹彩毛様体炎型」と「網膜ぶどう膜炎型」に分けられる。後者が90%以上を占め、視力予後も不良である。

①虹彩毛様体炎型:前眼部の炎症を繰り返し、特徴的な前房蓄膿性虹彩毛様体炎を生じる。ただし前房蓄膿は軽度な場合は隅角鏡でしか分からないこともあり、隅角検査は必須である。

前眼部発作は消炎すると視力が回復することが多いが、虹彩後癒着を生じることもある。

②網膜ぶどう膜炎型:網膜血管炎は網膜静脈炎が主病変であるが、網膜動脈炎を生じることもある。このほかに網膜出血、滲出斑、網膜浮腫、黄斑浮腫、硝子体混濁などの多彩な炎症所見がみられる。発作を繰り返し経過が長くなると併発白内障、続発緑内障、血管新生緑内障、網脈絡膜萎縮、黄斑変性、網膜血管の白鞘化、白線化、視神経萎縮などを引き起こし、最終的には眼球瘻や恒久的な視力低下をきたすこともある。

#### 2) 蛍光眼底造影検査

網膜毛細血管からの著明な蛍光漏出が特徴的で、「シダ状蛍光漏出」と形容される。網膜静脈の拡張がみられ、血管閉塞による無血管野、新生血管がみられることがある。

#### 3) 光干渉断層計(OCT)

本病の網膜ぶどう膜炎型に伴う網膜浮腫、黄斑浮腫、網膜肥厚、網膜剥離などの評価が可能である。

### VII おわりに

先に述べたように、ベーチェット病と確定するための特別な検査はない。しかしベーチェット病が全身ほぼすべての臓器に病変を生じることを念頭に、入念な問診と注意深い診察、特徴的な検査結果と検査所見が診断の鍵となる。

## 第5章 ベーチェット病眼病変の診断と鑑別診断

### I ぶどう膜炎診断の意義

ぶどう膜炎は、虹彩、毛様体、脈絡膜で構成されるぶどう膜とその周囲組織（網膜、視神経、角膜、強膜、硝子体など）に外因並びに内因により生じる炎症性疾患であり、臨床所見や原因から 50 種類近くの診断病名が知られている。ぶどう膜炎の診療にあたっては、診断名を明らかにして、その疾患に応じた治療を選択していくことが重要である。特に病原体が原因で起こるぶどう膜炎（感染性ぶどう膜炎）では、原因となる病原体を駆除しなければぶどう膜炎は鎮静化しない場合が多いため、消炎治療のみではなく抗菌薬（抗ウイルス薬）の使用が必要となる。従って、可能な限りぶどう膜炎の診断名を確定するように努力する必要がある。

ぶどう膜炎の鑑別診断にあたっては、①我が国での新患ぶどう膜炎患者の疾患別頻度の統計、②炎症の部位（前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎）、③肉芽腫性か非肉芽腫性か、④片眼性か両眼性かなどの情報が参考になる。我が国における 41 大学病院のぶどう膜炎初診患者の統計では、ベーチェット病(6.2%)はサルコイドーシス(13.3%)、Vogt-小柳-原田病(6.7%)に次いで多かった(表 1)<sup>1)</sup>。また、診療所では大学病院と比べ、糖尿病虹彩炎やヘルペス性虹彩炎の割合が多いとされている<sup>2)</sup>。ぶどう膜炎の炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性、片眼性・両眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布の模式図を図 1、2 に示す。

表 1 わが国におけるぶどう膜炎初診患者の診断名<sup>1)</sup>  
(2002 年、41 大学病院)

| 疾患名                   | 患者数 | (%)  | 疾患名                    | 患者数  | (%)  |
|-----------------------|-----|------|------------------------|------|------|
| サルコイドーシス              | 407 | 13.3 | 真菌性眼内炎                 | 32   | 1    |
| Vogt-小柳-原田病           | 205 | 6.7  | 眼内リンパ腫                 | 32   | 1    |
| ベーチェット病               | 189 | 6.2  | 膠原病性ぶどう膜炎              | 31   | 1    |
| 細菌性眼内炎                | 115 | 3.8  | サイトメガロウイルス網膜炎          | 24   | 0.8  |
| ヘルペス性虹彩炎              | 110 | 3.6  | 結核性ぶどう膜炎               | 20   | 0.7  |
| Posner-Schlossman 症候群 | 57  | 1.9  | 炎症性腸疾患によるぶどう膜炎         | 18   | 0.6  |
| 糖尿病虹彩炎                | 48  | 1.6  | 若年性ぶどう膜炎(若年性関節リウマチを除く) | 17   | 0.5  |
| HLA-B27 関連ぶどう膜炎       | 46  | 1.5  | Fuchs 虹彩異色性虹彩毛様体炎      | 15   | 0.5  |
| 急性網膜壊死                | 41  | 1.3  | 若年性関節リウマチによるぶどう膜炎      | 15   | 0.5  |
| 眼トキソプラズマ症             | 36  | 1.1  | その他                    | 341  | 11.1 |
| 眼トキソカラ症               | 35  | 1.1  | 同定不能例                  | 1191 | 38.9 |
| HTLV-1 関連ぶどう膜炎        | 35  | 1.1  | 合計                     | 3060 | 100  |

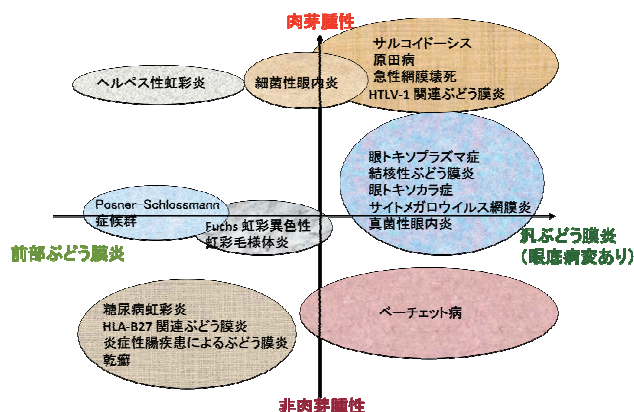


図1 炎症の部位、肉芽腫性・非肉芽腫性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布

各疾患の臨床像の分布は典型例を表したものであり例外はある。

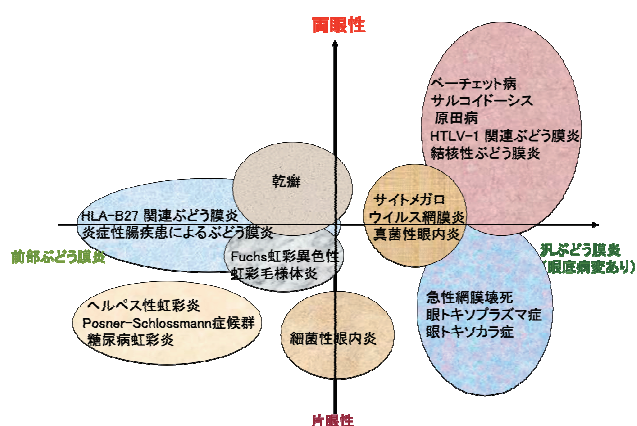


図2 炎症の部位、両眼性・片眼性からみた各種ぶどう膜炎の臨床像の分布

各疾患の臨床像の分布は典型例を表したものであり例外はある。

## Ⅱ ベーチェット病ぶどう膜炎の診断

ベーチェット病によるぶどう膜炎は比較的特徴的な眼所見がみられる場合が多い(「第3章 ベーチェット病の眼症状」の項を参照)。しかし、ベーチェット病は全身性炎症性疾患であり、ベーチェット病の診断はあくまで厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班によるベーチェット病の診断基準(1991年版、表2)に基づくものとする。厚生労働省特定疾患ベーチェット病調査研究班による診断基準、および参考のためにベーチェット病の国際診断基準<sup>3)</sup>を表3に示す。

表2 ベーチェット病の臨床診断基準

### 1 主要項目

#### (1)主症状

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

②皮膚症状

(a)結節性紅斑、(b)皮下の血栓性静脈炎、  
(c)毛嚢炎様皮疹、(d)瘡瘍様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進

③眼症状

(a)虹彩毛様体炎、(b)網膜ぶどう膜炎(網脈絡膜炎)

(c)以下の所見があれば(a)(b)に準じる

(a)(b)を経過したと思われる虹彩後癒着、  
水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、  
併発白内障、続発緑内障、眼球癆

④外陰部潰瘍

#### (2)副症状

①変形や硬直を伴わない関節炎

②副睾丸炎

③回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④血管病変

⑤中等度以上の中中枢神経病変

#### (3)病型診断の基準

①完全型

経過中に4主症状が出現したもの

②不全型

(a)経過中に3主症状、あるいは2主症状と

2副症状が出現したもの

(b)経過中に定型的眼症状とその他の1主症状、  
あるいは2副症状が出現したもの

③疑い

主症状の一部が出現するが、不全型の条件を  
満たさないもの、および定型な副症状が反復  
あるいは増悪するもの

④特殊病型

(a)腸管(型)ベーチェット病：腹痛、潜血反応の有無を  
確認する。

(b)血管(型)ベーチェット病：大動脈、小動脈、  
大小静脈障害の別を確認する。

(c)神経(型)ベーチェット病：頭痛、麻痺、脳脊髄症型、  
精神症状などの有無を確認する。

表 3 ベーチェット病の国際診断基準

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

医師または患者の観察による小アフタ性、大アフタ性、またはヘルペス状の潰瘍形成が 12 か月間にすくなくとも 3 度出沒すること。

再発性口腔内潰瘍形成があり、さらにつぎの②～⑤の 4 項目のうち 2 項目が存在するときに、その患者はベーチェット病であるといえる。

②再発性外陰部潰瘍

医師または患者の観察によるアフタ性潰瘍形成、または癰痕形成

③眼症状

前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または細隙灯顕微鏡検査で硝子体内に細胞の証明あるいは眼科医の観察による網膜血管炎

④皮膚症状

医師または患者の観察による結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹または丘膿疹病変あるいはコルチコステロイド治療を行っていない思春期以後の患者で医師により観察される瘡瘍様結節

⑤皮膚の針反応(パサジーテスト)

24～48 時間後に医師により観察されたもの

注意)これらの項目は他疾患を除外できたときにのみ適応する。

### Ⅲ 鑑別診断

ベーチェット病眼症状と鑑別すべき代表的なぶどう膜炎疾患に下記のものがある。それぞれの疾患の特徴とベーチェット病ぶどう膜炎との鑑別法について述べる。

#### 1. サルコイドーシス(図 3-6)

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患で、両側肺門部リンパ節腫脹(91%)、ぶどう膜炎(66%)、肺野病変(41%)、皮膚病変(13%)などを主体とする。サルコイドーシスによるぶどう膜炎は男性では 20～30 歳代に多く、女性は 20 歳代と 60 歳代の 2 峰性を示す。ぶどう膜炎は肉芽腫性で、豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節、隅角結節、テント状の周辺虹彩前癒着、雪玉状または塊状硝子体混濁を呈することが多い。眼底所見では、散在性の網膜静脈周囲炎、血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑(candle wax dripping)、癰痕期には網脈絡膜滲出斑が萎縮し、光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣がみられる。蛍光眼底造影検査では、散在性の網膜静脈周囲炎や血管周囲結節、網脈絡膜滲出斑からの蛍光漏出などが描出される。

サルコイドーシスの診断は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班によるサルコイドーシスの診断基準(2006 年改定)に

よる<sup>4)</sup>。また、眼科医がサルコイドーシスによるぶどう膜炎の診断を容易にするために、「サルコイドーシス眼病変の診断の手引き」が作成されている(表 4)<sup>5)</sup>。ここに挙げられている 6 項目中 3 項目以上を満たす症例はサルコイドーシスぶどう膜炎を疑い、診断基準に従って全身精査を行う。



図 3 サルコイドーシスによる肉芽腫性前部ぶどう膜炎

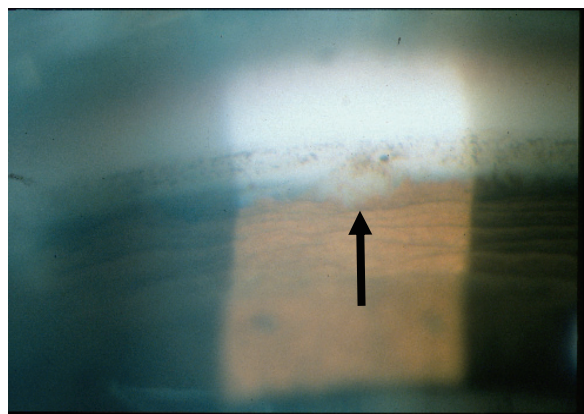


図 4 隅角結節

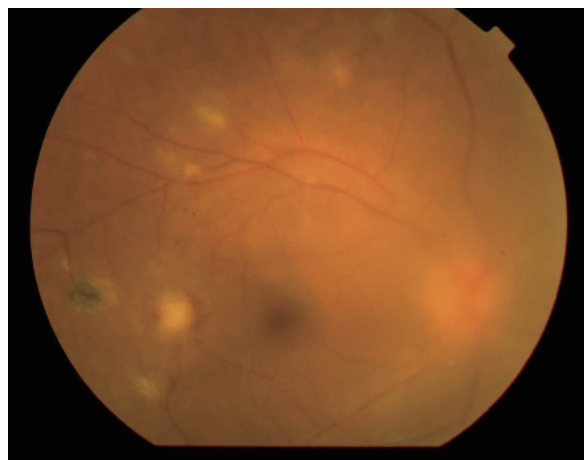


図 5 サルコイドーシスぶどう膜炎の眼底所見  
(白斑、出血、乳頭浮腫、静脈周囲結節、硝子体混濁)

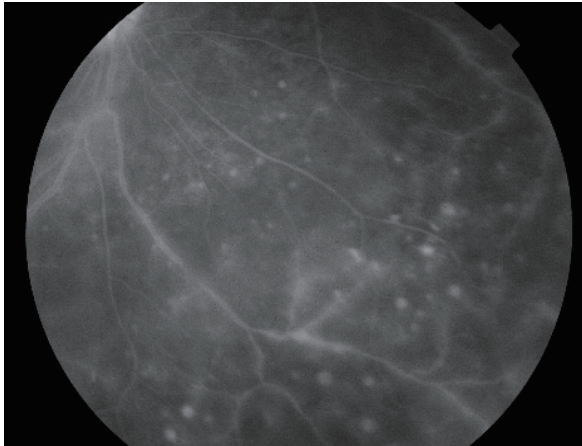


図 6 サルコイドーシスぶどう膜炎の蛍光眼底造影  
(網膜静脈周囲炎)

表 4 サルコイドーシス眼病変を示唆する臨床所見

- 1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎  
(豚脂様角膜後面沈着物, 虹彩結節)
  - 2) 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
  - 3) 塊状硝子体混濁(雪玉状, 数珠状)
  - 4) 網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節
  - 5) 多発する網脈絡膜滲出斑  
または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
  - 6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
- その他の参考となる眼病変:  
角結膜乾燥症, 上強膜炎・強膜炎, 涙腺腫脹,  
眼瞼腫脹, 顔面神経麻痺

## 2. 細菌性または真菌性眼内炎(図 7-9)

細菌性または真菌性眼内炎には、眼内手術後の術後眼内炎と、全身の感染巣から菌塊が血行性に転移することによる転移性眼内炎がある。細菌性では前者が多く、真菌性では後者が多い。眼内炎の術後の発症時期、および進行の早さは原因菌の種類により異なる。ブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌などの化膿菌(強毒菌)による眼内炎は術翌日から 1 週間以内に発症する。術後 1 週間以降に発症する場合は弱毒菌や真菌が原因と考えられる。術後眼内炎の診断のポイントは、手術自体による炎症は自然軽快傾向があるのに対し、術後眼内炎は放置すれば増悪する点にある。また、転移性眼内炎は肝膿瘍や肺膿瘍、心内膜炎などの感染巣からの血行性転移であり、CRP などの炎症マーカーが高値である場合が多く、血液培養および全身の感染巣検索が診断の助けとなる。

強毒菌による細菌性眼内炎では、自覚症状としては眼痛、羞明、視力低下を来とし、他覚所見としては充血、前房内炎症が出現し、進行すると前房蓄膿、線維素(フィブリン)析出、角膜浮腫、硝子体混濁が出現する。確定診断は前房水または硝子体液の培養検査による原因菌の同定であるが、結果

が出るまでに数日かかるため、この結果を待たずに硝子体手術(または前房洗浄)および抗菌薬を溶解した眼内還流液による眼内洗浄が必要である。

一方、転移性真菌性眼内炎はサイトメガロウイルス網膜炎とともに比較的頻度の高い眼科領域の日和見感染症で、後天性免疫不全症候群(AIDS)、白血病などの血液疾患、抗癌剤やステロイドを使用中の免疫抑制状態の患者におこる場合が多い。初期には白色の網膜小滲出斑が散在するのみで前房内には炎症がみられない場合が多いが、進行すると網膜滲出斑は大型となり、硝子体混濁が増強し、前房内にも炎症を来たすようになる。静脈内留置カテーテルを長期間(2 週間以上)留置した場合に多いとされ、カテーテル先端の培養検査で真菌(90%以上は *Candida* 属)が証明されることが多い。その他、血液培養検査での真菌陽性、血液検査で真菌の細胞膜成分である  $\beta$ -D-グルカンの高値も診断の根拠となる。

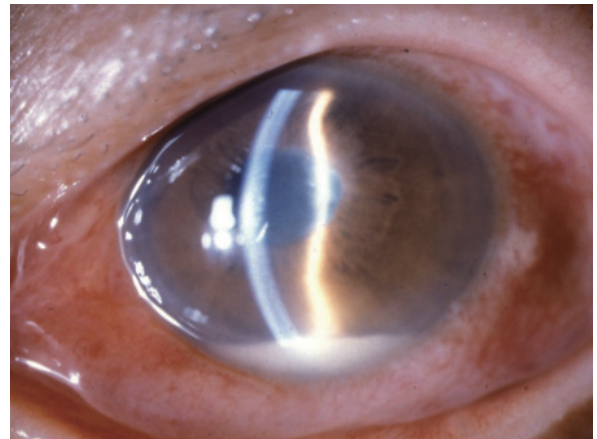


図 7 細菌性眼内炎(前房蓄膿、線維素析出)

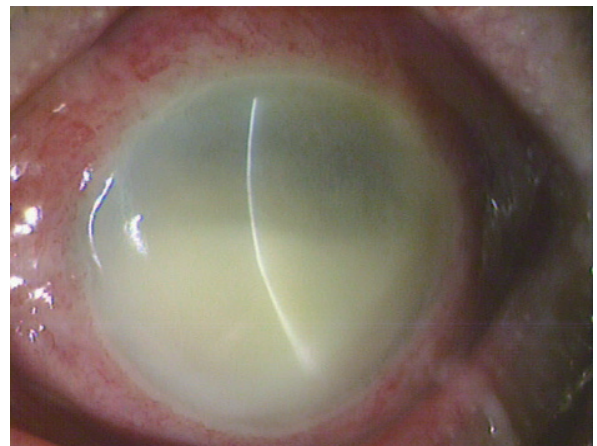


図 8 細菌性眼内炎(前房蓄膿、線維素析出、角膜浮腫)

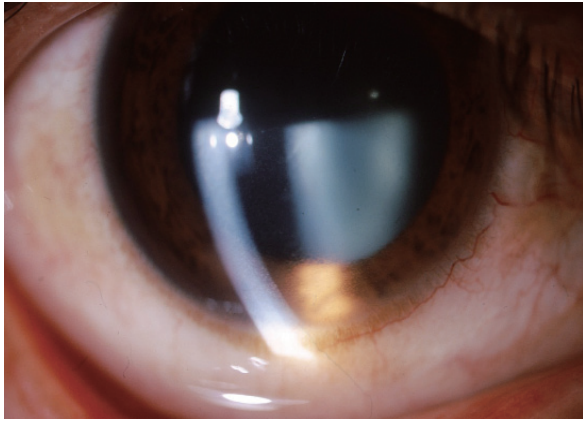


図 9 真菌性眼内炎(前房蓄膿、角膜後面沈着物)

### 3. 急性網膜壊死(柯沢型ぶどう膜炎)(図 10、11)

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)、水痘・帯状ヘルペスウイルス(varicella zoster virus: VZV)による壊死性網膜炎で、若年から高齢者まで広い年齢分布を示し、性差はない。豚脂様角膜後面沈着物を伴う虹彩毛様体炎、網膜周辺部の網膜動脈周囲炎、黄白色の点状網膜滲出斑が出現し、滲出斑は癒合しながら拡大する。やがて眼底周辺部全周に及ぶようになる。ぶどう膜炎は一般に急性期には眼圧が低下することが多いが、本病は発症1週間位までの急性期に眼圧が上昇することが多い。前眼部炎症にやや遅れて硝子体混濁が増強し、硝子体融解により後部硝子体剥離を起こす。このころに硝子体牽引から周辺部の網膜壊死巣に網膜裂孔を起こし、網膜剥離となりやすい。視神経乳頭の発赤や腫脹はほぼ必発で、蛍光眼底造影検査で過蛍光を示す。滲出斑は網膜周辺部から生じることが多いが、まれに後極部から生じることがある。

急性網膜壊死の診断に関しては、American Uveitis Society の診断基準<sup>6)</sup>が知られている。これによると急性網膜壊死は以下の 5 つの特徴的眼所見の全てを満たすことにより、臨床的に診断してもよいとされている。

- ①周辺部網膜に境界鮮明な1ヶ所以上の網膜壊死病巣がみられる
- ②抗ウイルス薬の未施行例では病変は急激に進行する
- ③病変は周囲に拡大進行する
- ④動脈を含む閉塞性血管炎の存在
- ⑤硝子体および前房に高度の炎症所見がみられる

しかし、ウイルス学的検査により原因ウイルスが同定されれば診断はより確実となり、薬効や予後を考える上でも重要な情報となる。ウイルス学的検査には前房水(または硝子体液)を採取して、1)PCR(polymerase chain reaction)法で HSV または VZV-DNA が陽性であれば該当ウイルスを病因と判断する、または 2)血清と前房水(または硝子体液)におけるウイルス抗体価を蛍光抗体法(FA)で測定して、下記の計算式で抗体率(Q 値)が 6 以上であれば該当ウイルスを病因と判断する。

抗体率(Q 値) = (眼内液ウイルス抗体価 ÷ 眼内液中の総 IgG 濃度) ÷ (血清ウイルス抗体価 ÷ 血清中の総 IgG 濃度)

前房水のウイルス DNA-PCR 検査は発症早期(1 ヶ月以内)で陽性率が高く、抗体率は発症後 1 ヶ月以上経ってから陽性率が高まるとされている。

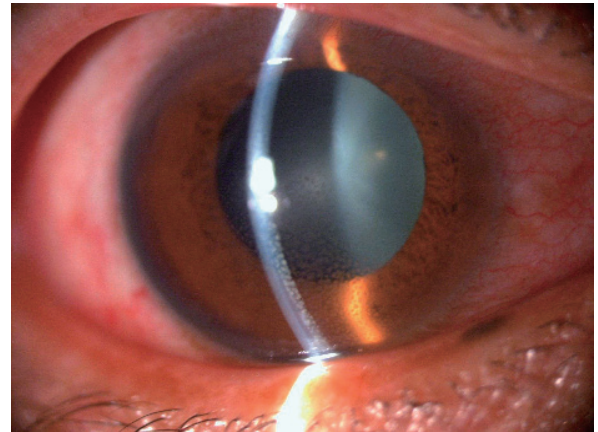


図 10 急性網膜壊死による肉芽腫性虹彩毛様体炎(豚脂様角膜後面沈着物)

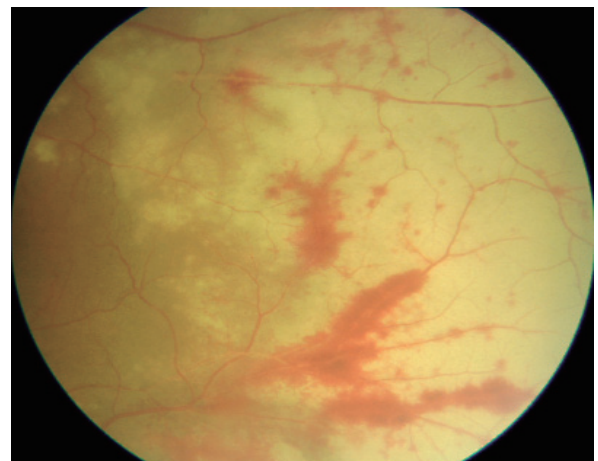


図 11 急性網膜壊死の眼底像(網膜滲出斑)

### 4. サイトメガロウイルス網膜炎(図 12、13)

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)による網膜炎で、AIDS 患者や悪性腫瘍、血液腫瘍性疾患、臓器移植後などの免疫不全患者に起きる日和見感染症である。稀に免疫健全者に起きたとの報告もある。眼底周辺部または後極部から白色病巣が出現し、出血や血管炎を伴いながら拡大、癒合していく。サイトメガロウイルス網膜炎では、活動性病巣の健常部側に細かい白色の点状病巣が多数みられることが多く、ウイルス性ぶどう膜炎に特徴的な眼底所見であり、診断の助けになる。この点状病巣が拡大・癒合し、黄白色の滲出病巣となる。さらに病変の拡大とともに病巣の中央部から瘢痕性萎縮となる。前眼部には虹彩毛様体炎を伴うこともあるが、伴わない場合も多い。診断は前房水(または硝子体液)の PCR 検査で

CMV-DNA が検出されれば確定診断となる。CMV 抗原血症（アンチゲネミア）は全身性の CMV の活動性を反映するものであり、これが陽性であるからと言って CMV 網膜炎であるとは断定できない。CMV 網膜炎の発症時点では CMV 抗原血症が陰性であることも多い。AIDS 患者では、末梢血中の CD4 陽性リンパ球数が  $50/\text{mm}^2$  未満の時に発症することが多い。

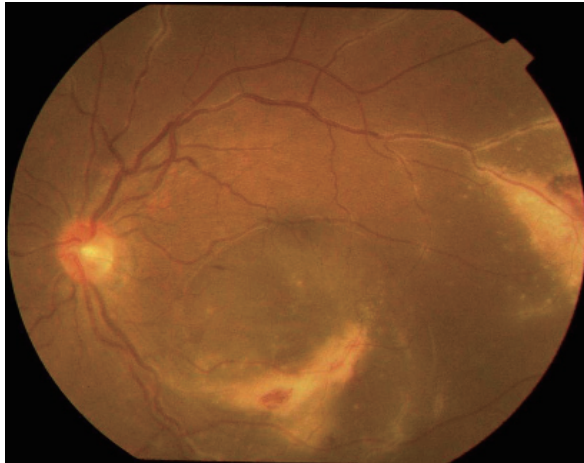


図 12 サイトメガロウイルス網膜炎  
(血管周囲炎、網膜出血を伴った網膜滲出病巣)

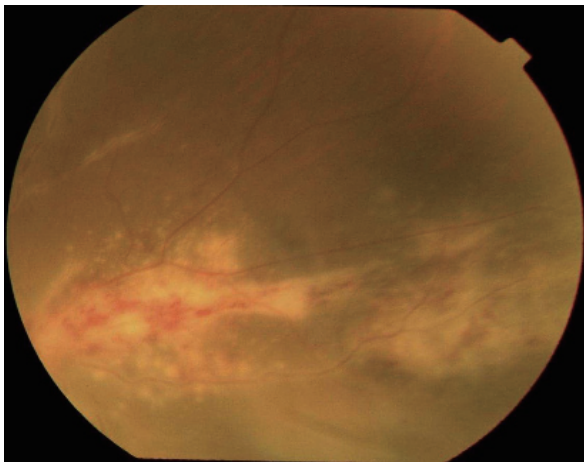


図 13 サイトメガロウイルス網膜炎  
(血管周囲炎、網膜出血を伴った網膜滲出病巣)

## 5. HTLV-1 関連ぶどう膜炎(図 14、15)

ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型(human T-cell lymphotropic virus type 1: HTLV-1)感染症に伴うぶどう膜炎は、HTLV-1 感染者(キャリア)の約 0.1%に発症する。ウイルスが感染局所で直接組織傷害を起こしているのではなく、HTLV-1 感染リンパ球が眼内に浸潤して蓄積し、炎症性サイトカインを産生することで発症すると考えられている。男女比は 1:2 で、硝子体混濁を主体としたぶどう膜炎であることが多い。角膜後面沈着物は微細状から豚脂様まで様々であり、虹彩結節が 20%に、網膜血管炎が 70%にみられ、サルコイドーシスぶどう膜炎に類似することが多い。硝子体混濁は 85%にみられ、ベール状、微塵

状あるいは顆粒状を呈する。また、網膜血管や網膜表面に白色顆粒の沈着がみられることがある。全身所見として男性の 3%、女性の 25%に甲状腺機能亢進症を合併する。HTLV-1 のキャリアが九州地方、南西諸島、あるいは北海道のアイヌの人たちに多いことから、本人および両親の出身地を問診する事も重要である。血清学的には抗 HTLV-1 抗体および HTLV-1 抗原(別名 adult T cell leukemia antigen: ATLA)が陽性になる以外には特徴的な検査データはない。

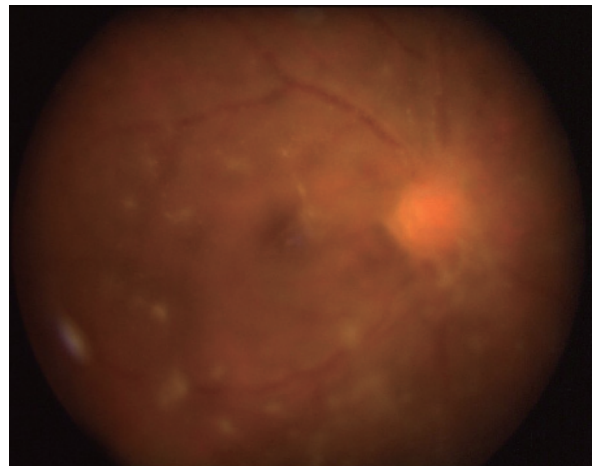


図 14 HTLV-1 関連ぶどう膜炎(顆粒状硝子体混濁)  
(写真提供:鹿児島大学眼科 中尾久美子先生)

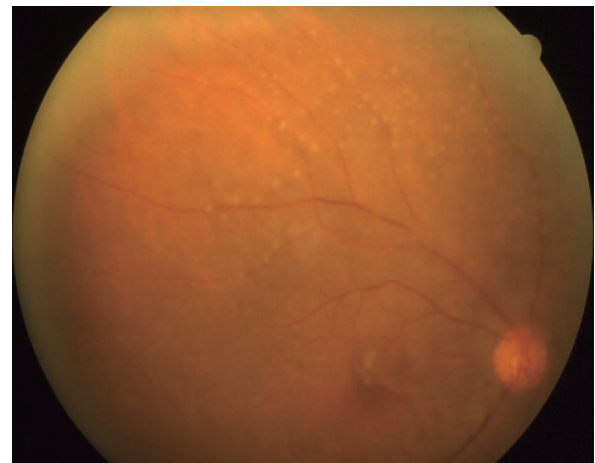


図 15 HTLV-1 関連ぶどう膜炎(白色顆粒の付着)  
(写真提供:鹿児島大学眼科 中尾久美子先生)

## 6. 眼トキソプラズマ症(図 16、17)

トキソプラズマ原虫の眼内感染で、胎盤経路による新生児の先天感染と成人の後天感染がある。我が国では成人の約 10%が抗トキソプラズマ抗体価陽性であるが、ほとんどは不顕感染である。先天感染(先天性眼トキソプラズマ症)は両眼性で黄斑部に生じ、生下時には既に陳旧性病巣となっていることが多く、大部分は10~20歳代にかけて先天感染の再発として陳旧病巣に隣接した娘病巣として網脈絡膜炎が発症する。後天感染(後天性眼トキソプラズマ症)は猫などの動物の糞から経

口感染して発症すると考えられている。通常片眼性で、網膜周辺部に黄白色の滲出性病巣(限局性滲出性網脈絡膜炎)として発症することが多く、時に視神経乳頭近傍(Edmund-Jensen 型)や黄斑部にも発症する。硝子体混濁や網膜血管炎を生じることもある。灰白色と黒褐色の入り混じった陳旧性瘢痕病巣の周囲に新しい再発病巣を生じることがある(娘病巣)。診断は、保険適応外検査ではあるが、前房水(または硝子体液)のトキソプラズマ DNA-PCR 検査陽性が確定診断となる。また初感染では血清中抗トキソプラズマ抗体(IgM)が陽性となるので診断の根拠となりうる。

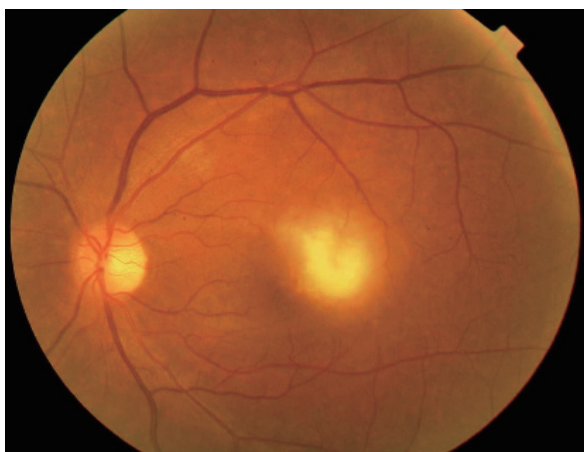


図 16 トキソプラズマ網膜炎(黄斑部の浸潤病巣)

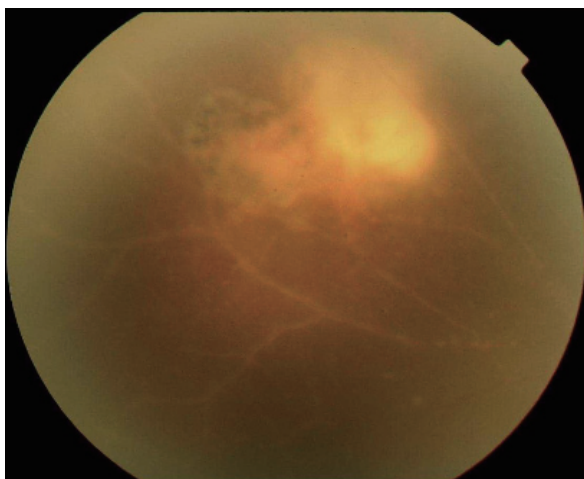


図 17 トキソプラズマ網膜炎(娘病巣)

## 7. 結核性ぶどう膜炎(図 18、19)

近年の高齢者や免疫機能低下者の増加、BCG 予防接種率の低下により、我が国における結核の新規患者数は 1997 年以降の 3 年間増加がみられた。結核は現在でも注意すべき疾患である。一般に高齢者の結核は若年時に不顕性感染したものが免疫力の低下に伴って発病する既感染発症が多く、若年者では初感染時に発症するものが多いとされている。

結核性ぶどう膜炎は、結核菌の血行性散布(脈絡膜結核腫、脈絡膜粟粒結核)または結核菌蛋白に対するアレルギー反応

(網膜血管炎)として起きると考えられる。脈絡膜結核腫は後極部網膜に孤立性または多発性の黄白色隆起性病巣を形成する。脈絡膜粟粒結核は網膜色素上皮下に 1/2~1/3 乳頭径大の黄白色斑が多発する。網膜血管炎は最も頻度が高く、網膜静脈周囲炎で静脈の白鞘化を伴うことが多い。虹彩毛様体炎を起こすときは肉芽腫性虹彩毛様体炎であることが多い。蛍光眼底造影検査では静脈壁からの過蛍光に加え、血管閉塞変化が強い症例では周辺部に無血管領域や新生血管、網膜出血がみられる。

結核性ぶどう膜炎の診断は眼内液から PCR 検査で結核菌 DNA が検出されれば確定診断となるが、確定診断は困難な場合が多い。結核の既往歴、結核患者との接触歴、ツベルクリン反応強陽性、Quantiferon-TB や cord factor(trehalose-6,6'-dimycolate: TDM に対する血清抗体価)などの血液検査、胸部 CT 検査での陳旧性結核病巣の証明に加え、抗結核薬治療に対する明らかな治療効果も臨床診断の根拠となる。

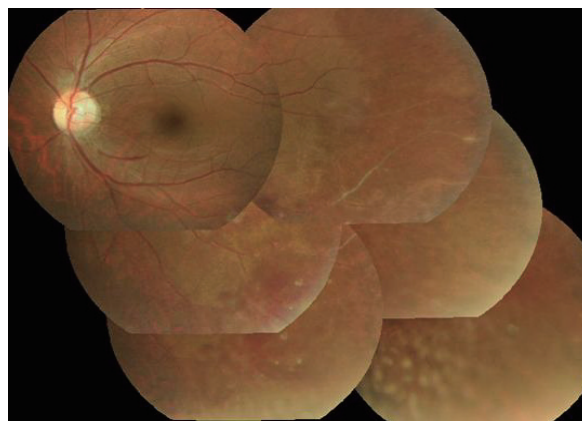


図 18 結核性ぶどう膜炎(血管の白線化、網膜出血)

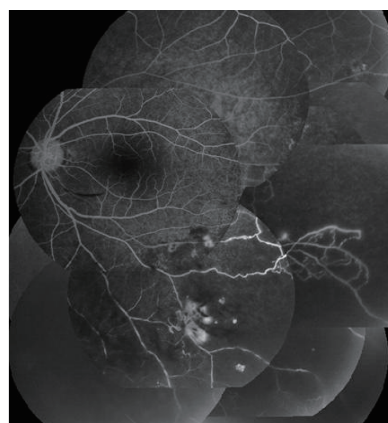


図 19 結核性ぶどう膜炎の蛍光眼底造影(無血管領域、網膜新生血管)

## 8. 梅毒性ぶどう膜炎(図 20-22)

梅毒は性感染症であり、性感染症を起こしやすい行動習慣

の人に発症しやすい。また、AIDS 患者の日和見感染症として発症することも多い。梅毒による眼病変は後天梅毒の第 2 期に発症し、結膜炎、角膜実質炎、虹彩毛様体炎、強膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎を起こしうる。様々な程度の急性虹彩毛様体炎、硝子体混濁、散在性の黄白色の網膜滲出斑、網膜色素上皮炎、視神経乳頭の発赤などがみられる。網膜血管炎もしばしばみられ、網膜細動脈が侵される傾向があり、動脈の白線化をきたすことがある。診断は梅毒血清反応 (STS)、梅毒トレポネーマ血球凝集検査 (TPHA) の定性検査をまず行い、陽性であればそれらの定量検査も行う。STS 定量で 16 倍以上、TPHA 定量で 1280 倍以上の場合は活動性の梅毒があると解釈され、梅毒性ぶどう膜炎の診断となる。

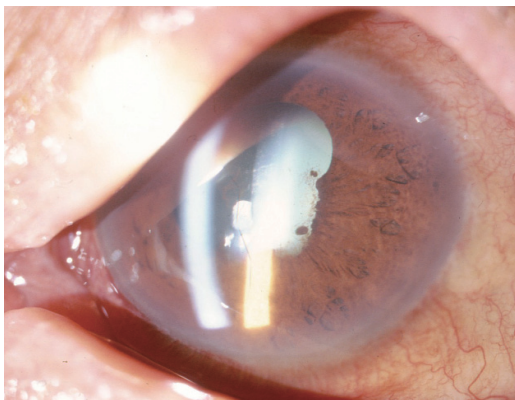


図 20 梅毒性ぶどう膜炎 (虹彩毛様体炎)

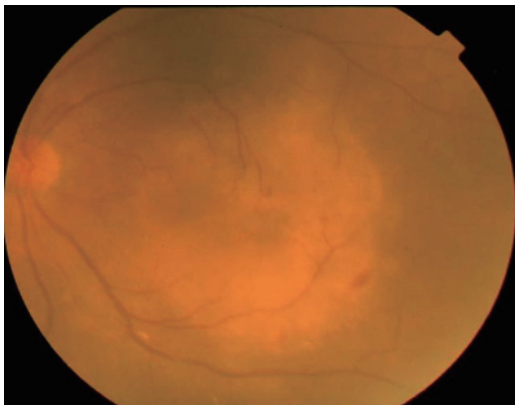


図 21 梅毒性ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)

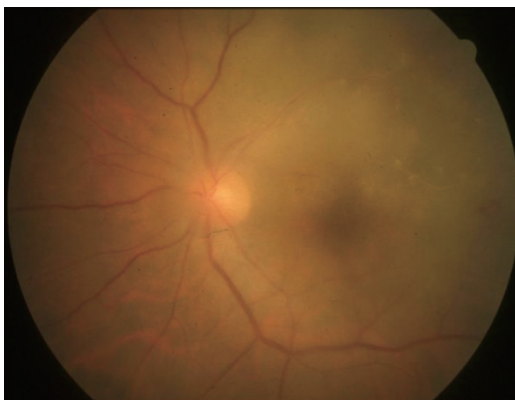


図 22 梅毒性ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)

## 9. ヘルペス性虹彩毛様体炎 (図 23、24)

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) や水痘・帯状ヘルペスウイルス (varicella zoster virus: VZV) による急性虹彩毛様体炎で、三叉神経節に潜伏感染していたウイルスが再活性化することにより発症する。様々な年齢層に発症する。ほとんどの場合片眼性で、前房内の炎症は急性期には高度なことが多い。HSV 虹彩毛様体炎は限局性の角膜混濁や浮腫 (角膜実質炎や内皮炎) と、その部位に一致した豚脂様角膜後面沈着物を特徴とする。上皮型角膜ヘルペスに引き続いて起こる場合と、しばらくしてから起こる場合がある。眼瞼の水疱性皮疹を伴うこともある。VZV 虹彩毛様体炎も肉芽腫性で、比較的均一な大きさの豚脂様角膜後面沈着物が角膜全体にみられることが多い。炎症が遷延すると虹彩色素を伴った茶色の沈着物となる。強い炎症を生じると、虹彩後癒着や前房蓄膿を来すことがある。VZV 虹彩毛様体炎の鎮静期には限局性の扇形の虹彩萎縮およびそれによる不整形瞳孔を残すことが多い。HSV 虹彩毛様体炎でも小円形の虹彩萎縮を残すことがある。眼部帯状疱疹を伴う場合は診断が容易であるが、伴わない場合も多い (zoster sine herpete)。確定診断には急性網膜壊死の項目で述べた方法と同様に、前房水 (または硝子体液) のウイルス学的検査が用いられる。前房水 (または硝子体液) を採取して、①PCR 法で HSV または VZV-DNA が陽性であれば該当ウイルスを病因と判断する、または②血清と前房水 (または硝子体液) におけるウイルス抗体価を測定して、抗体率 (Q 値) が 6 以上であれば該当ウイルスを病因と判断する。

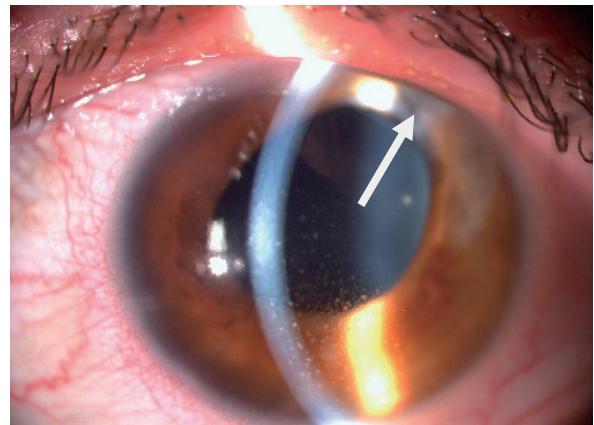


図 23 ヘルペス性虹彩毛様体炎 (単純ヘルペスウイルス)  
(豚脂様角膜後面沈着物、限局性の虹彩萎縮)

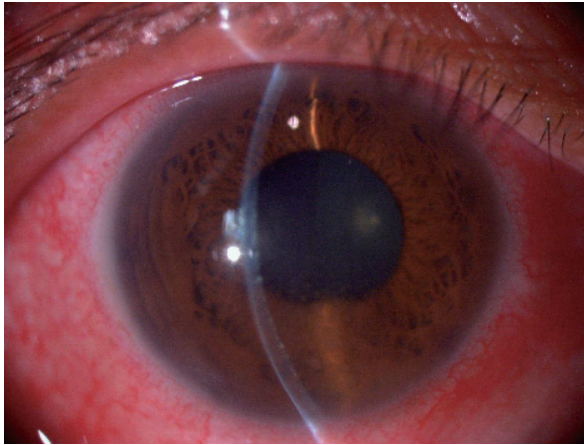


図 24 ヘルペス性虹彩毛様体炎(水痘・帯状ヘルペスウイルス)  
(軽度の角膜浮腫、デスメ膜皺襞、豚脂様角膜後面沈着物)

#### 10. 糖尿病虹彩炎(図 25、26)

血糖コントロールが不良な糖尿病患者に起きる急性虹彩毛様体炎で、糖尿病患者の 0.8～5.8%に発症するとされている。未治療の糖尿病患者に多く、血液検査で著明な血糖値上昇(血糖値 250mg/dl 以上など)から診断される。眼所見は非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎で、毛様充血や前房内のフレアが強い場合が多い。急激に発症し、線維素(フィブリン)の析出や前房蓄膿を伴うこともある。診断は、血糖検査に加え、他の原因のぶどう膜炎の除外診断で行う。

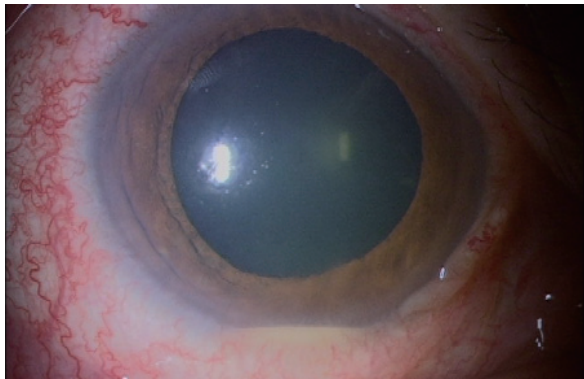


図 25 糖尿病虹彩炎(前房蓄膿)

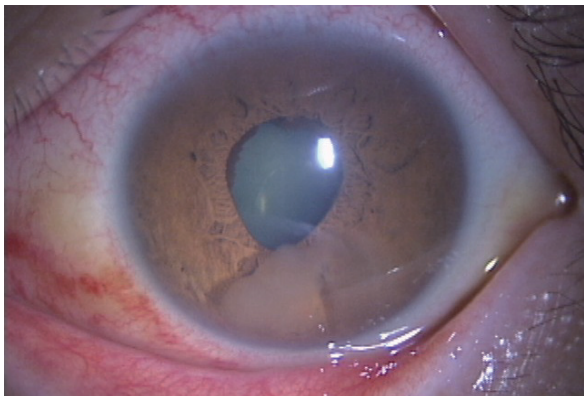


図 26 糖尿病虹彩炎(線維素析出)

#### 11. HLA-B27 関連ぶどう膜炎(図 27、28)

HLA-B27 陽性者に起こる急性の虹彩毛様体炎で、網膜病変は起こさないが、視神経乳頭の発赤や蛍光眼底造影検査で視神経乳頭の過蛍光がみられることがある。HLA-B27 陽性者に多い他臓器疾患(強直性脊椎炎や Reiter 病、乾癬性関節炎など)と合併することがある。HLA-B27 関連ぶどう膜炎は 20～50%に強直性脊椎炎を合併する。逆に、強直性脊椎炎は患者の約 90%は男性で、約 90%が HLA-B27 陽性であり、そのうちの 25～40%に HLA-B27 関連ぶどう膜炎を発症するとされている。類縁疾患として、潰瘍性大腸炎やクローン病に伴うぶどう膜炎、乾癬に伴うぶどう膜炎がある。

HLA-B27 関連ぶどう膜炎でみられる急性虹彩毛様体炎は、一般に結膜充血が高度で眼痛が強く、前房内に線維素(フィブリン)が析出する頻度が高く、前房蓄膿もしばしば出現する。虹彩後癒着も起こしやすい。診断は、特徴的な眼所見と HLA 検査による。

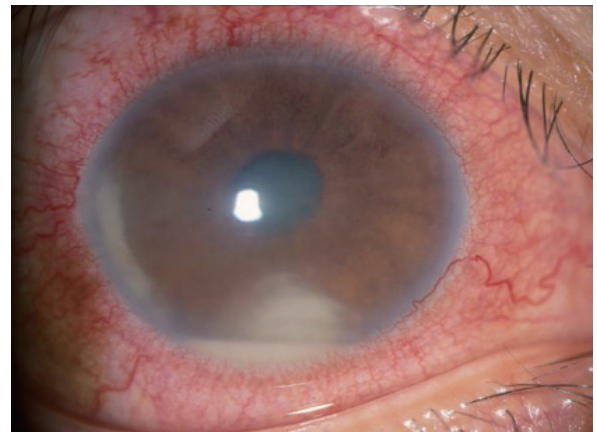


図 27 HLA-B27関連ぶどう膜炎(前房蓄膿)

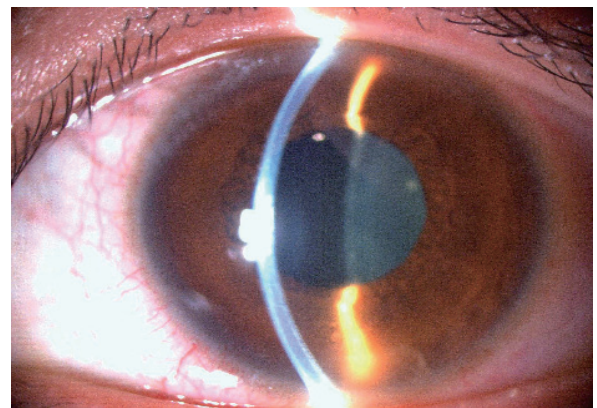


図 28 HLA-B27関連ぶどう膜炎(線維素析出)

#### 12. 仮面症候群(眼内悪性リンパ腫、白血病の眼内浸潤)(図 29-31)

眼内悪性リンパ腫はしばしばぶどう膜炎に類似した眼所見を呈するため、注意して鑑別すべき重要な疾患である。中年から高齢者に多い。眼内悪性リンパ腫は眼・中枢神経系を原発とするものと、その他の臓器の悪性リンパ腫が眼内に播種し

て生じる場合がある。前者は眼症状が中枢神経症状に先行して現れることが多い。眼所見は眼底に黄白色の斑状病変が孤立性あるいは複数出現して徐々に拡大癒合する眼底型と、濃淡のあるびまん性硝子体混濁を主体とする硝子体型があり、両者が混在することも多い。眼底の斑状病変は病理組織学的には網膜色素上皮下に局在し、この所見は光干渉断層計でも描出することができる<sup>7)</sup>。

眼内悪性リンパ腫の確定診断は網膜下や硝子体中に浸潤したリンパ腫細胞の細胞診によって行われる。診断には細胞数が多い方がよく、硝子体生検、網脈絡膜生検を行う。Papanicolaou 染色による細胞診だけでは偽陰性が 30%程度出てしまうため、眼内悪性リンパ腫の大部分(90%以上)が B 細胞リンパ腫であることを利用して、IL-10/IL-6 濃度比(>1)、サザンブロッティングや PCR 法による免疫グロブリン遺伝子再構成、フローサイトメトリーなどの検査を組み合わせで診断することが推奨される<sup>7)</sup>。

一方、白血病の眼内浸潤では、急性の前房蓄膿性虹彩炎(偽前房蓄膿)を呈することが多い。異型性の高い白血球が末梢血で著明に増加しているときに起きるため、血液検査で診断可能である。

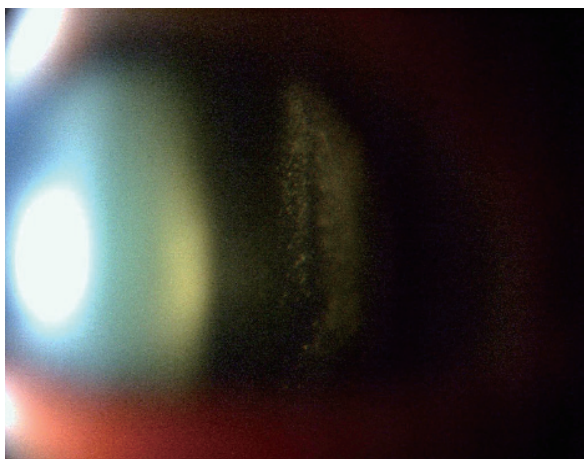


図 29 眼内悪性リンパ腫(硝子体中の大型細胞)

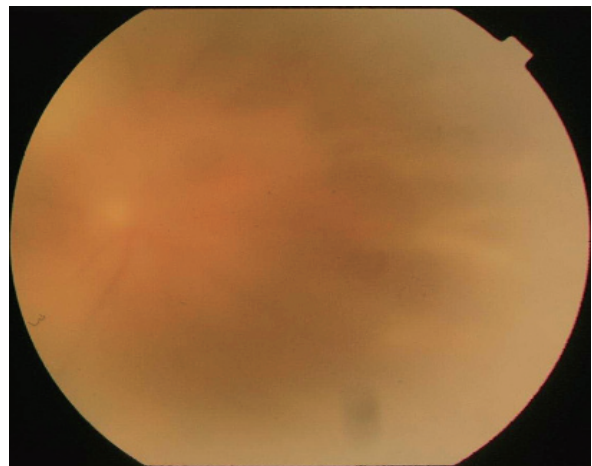


図 30 眼内悪性リンパ腫(オーロラ状硝子体混濁)

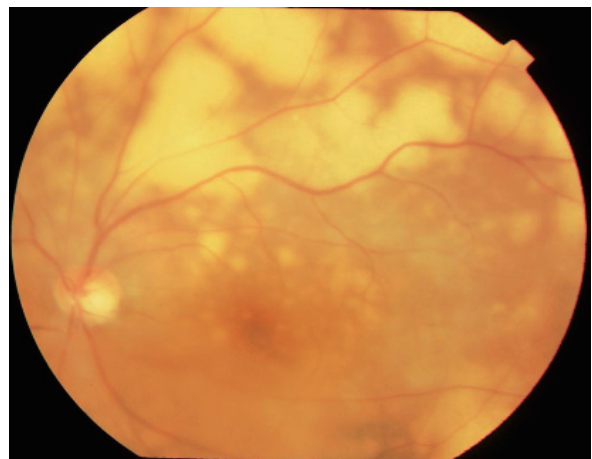


図 31 眼内悪性リンパ腫(網膜下渗出病巣)

#### 参考文献

- 1) Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. Jpn J Ophthalmol 51: 41-4, 2007.
- 2) 坂井潤一、坂井美恵、横井秀俊、茂田真里、後藤浩: 内因性ぶどう膜炎の臨床統計 診療所と大学病院の比較 眼臨 101: 290-292, 2007.
- 3) International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 335:1078-80, 1990.
- 4) サルコイドーシス診断基準改訂委員会: サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. 日呼吸会誌 46: 768-780, 2008.
- 5) 石原麻美、大原國俊、臼井正彦、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、他: サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. 日眼会誌 111: 117-121, 2007.
- 6) Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. Am J Ophthalmol. 117: 663-7, 1994.
- 7) 後藤 浩: 眼科領域の悪性黒色腫と悪性リンパ腫のマネジメント: 眼と全身の連携. あたらしい眼科 19: 593-602, 2002.

## 第6章 ベーチェット病眼病変の治療

### I はじめに

ベーチェット病の治療は他のぶどう膜炎とは方針が大きく異なってくる。眼炎症発作を予防し寛解期を持続させる発作抑制治療(寛解期治療)と、眼炎症発作期に炎症を沈静化させる消炎治療(発作期治療)に分けられる。これまでは発作抑制治療としてコルヒチン、シクロスポリンが主流であったが、近年登場した生物学的製剤インフリキシマブが徐々に主流となっていく。インフリキシマブは有効性の高い治療薬であるが、いくつかの導入前スクリーニング検査が必要なこと、使用上の注意点があること、そして内科医との連携が必要であることなどを熟知しておくべきである。

### II 発作抑制治療(寛解期治療)

眼発作が頻発する症例では、その再発抑制治療が必要となる。通常、コルヒチンから導入し、効果不十分と判断されればシクロスポリンまたはインフリキシマブ導入を検討する。しかし、シクロスポリンは全例で眼発作を抑制できるとは限らない上、腎機能障害、中枢神経症状、肝機能障害などの副作用の発現頻度が高い薬剤である。したがって視機能障害が懸念される重症例ではインフリキシマブの早期導入を検討する(図1)。重症例とは、①網膜ぶどう膜炎型の眼炎症発作を頻発する症例、②後極部に眼炎症発作を生じる症例、そして③これまでの眼炎症発作により視機能障害が進み失明の危機にある症例である。

#### 1. コルヒチン(コルヒチン®)

##### 1) 作用機序

コルヒチンは白血球の遊走を抑える作用を持ち、痛風の治療薬である。本邦ではベーチェット病の第一選択薬として用いられてきたが、その有効性は部分的な所見の改善が約60%の患者にみられる程度である<sup>1,2)</sup>。また、世界的にはほとんど使用されていない。

##### 2) 副作用

内服開始時に軟便や下痢を生じることがあるが、1週間ぐらいで落ち着くことが多い。また、ミオパチーや末梢神経炎、そして頻度は低いが催奇形性があるので、男性患者も女性患者も内服中は避妊が必要である。また、肝障害や横紋筋融解症なども生じることがあり、定期的な血液検査が推奨される。

<処方例>

コルヒチン錠(0.5mg)2錠 分2 朝夕

副作用に注意しながら増減する。

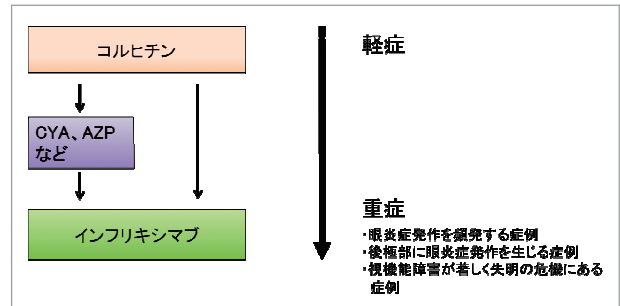


図1 治療薬の選択

通常はコルヒチンから開始し、効果不十分であればシクロスポリンやアザチオプリンなどへの変更、またはインフリキシマブの導入をおこなう。副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例にはインフリキシマブの早期導入をおこなう(CYA:シクロスポリン、AZP:アザチオプリン)。

#### 2. シクロスポリン(ネオーラル®)

##### 1) 作用機序

T細胞を選択的に阻害する免疫抑制薬でT細胞内のカルシニューリンを阻害する。

発売当初の製剤サンディミュン®は消化管吸収において胆汁酸分泌量や食事の影響により吸収にばらつきがあり、血中濃度の安定を得るのが難しい薬剤であった。その後発売されたネオーラル®は親水性マイクロエマルジョンを形成し腸管から安定して吸収されるため、血中動態がより安定化することになった。現在ではネオーラル®が使用される。

##### 2) 使用方法

シクロスポリンは吸収の個体内差、個体間差が大きい薬剤であるため、使用に際しては薬剤血中濃度のモニタリングを行いながら臨床の有効性や有害事象を判断して治療を行う。通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始する。12時間間隔で食後に内服させるのが一般的であるが、効果が弱いと判断される症例では、最高血中濃度を高くする目的で食前投与を行う場合もある。導入後は定期的に血中トラフ値を測定しながら投与量を調整する。トラフ値とは、薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度のことで、次の内服直前の血中濃度である。実際の測定は、定期診察時に朝の内服をしないで血液検査をおこなう。ベーチェット病での目標トラフ値は100~250 ng/mlとされるが、150ng/mL以上で維持されると腎機能障害の発現頻度が高くなるとの報告があり、臨床所見、副作用の発現も考慮

しながら投与量を検討する。通常、維持量は 1 日量 3～5mg/kg であるが、臨床所見が落ち着いていれば少しずつ減量してよい。

#### 3) 有効性

ベーチェット病に対するシクロスポリンの有効性は著効 39%、有効 22%、やや有効 11%、無効 28%とされる<sup>3)</sup>。

#### 4) 副作用

シクロスポリンは高い有効性を持つ反面、副作用も少なからずみられる薬剤である。特に腎機能障害<sup>4)</sup>、神経ベーチェット病様症状の発現頻度が高いことに注意が必要である<sup>5)</sup>。ベーチェット病における臨床試験では、442 例中何らかの副作用が報告されたのは 308 例(69.7%)で、主なものは多毛 83 件(18.8%)、腎障害 64 件(14.5%)、肝障害 44 件(10.0%)、blood urea nitrogen (BUN) 増加 43 件(9.7%)、熱感 41 件(9.3%)などであった。

#### 5) 相互作用

免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性があるため、生ワクチンの接種は禁忌とされる。不活化ワクチンはシクロスポリンの免疫抑制作用によって、ワクチンに対する免疫が得られず、ワクチンの効果が得られない可能性がある。

併用禁忌薬剤はタクロリムス(プロGRAF®)、ピタバスタチン(リパロ®)、ロスバスタチン(クレストール®)、ボセンタン(トラクリア®)であるが、その他にも併用注意薬が多数あるので添付文書を参照すべきである。

グレープフルーツは血中濃度を高める作用があるため避けなければならない。

#### <処方例>

ネオオラル®カプセル 5mg/kg 分2 朝夕

トラフレベル、眼発作頻度、副作用に注意しながら増減する。

### 3. インフリキシマブ(レミケード®)

コルヒチン、シクロスポリンと比較して、眼炎症発作の抑制効果が高い薬剤である。ただし結核をはじめとする各種感染症、投与時反応などに十分な注意が必要である。導入時には入念なスクリーニング検査をおこなうとともに、インフリキシマブに関する知識を有する内科医師と連携して使用することが必須である。

#### 1) 作用機序

炎症の起点となる TNF- $\alpha$  に対するキメラ型抗ヒト TNF- $\alpha$  単クローン抗体製剤で、①産生された TNF- $\alpha$  に結合し、機能しないようにする中和作用、②産生細胞の膜表面に発現されている膜結合型 TNF- $\alpha$  と結合し、TNF- $\alpha$  産生細胞を破壊する作用、③標的細胞の TNF レセプターに結合した TNF- $\alpha$  を解離させる解離作用により効果を発現すると考えられている。

#### 2) 投与方法

ベーチェット病では 5mg/kg の投与量で、2 時間以上かけて点滴静注をおこなう。初回投与後、2 週目、6 週目に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う(図 2)。併用薬に関する制限

はなく、前治療薬(コルヒチンやシクロスポリンなど)から切り替えて治療を行っている施設が多いが、前治療薬と併用してインフリキシマブを導入している施設もある。どちらの有用性が高いのかはまだ結論が出ていない。

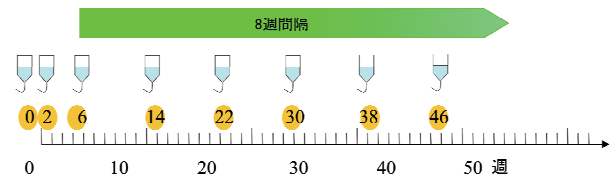


図 2 インフリキシマブ投与スケジュール

初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う。

#### 3) スクリーニング検査および定期検査

インフリキシマブは感染初期の生体防御反応に重要な因子である TNF- $\alpha$  を抑制するため、表 1 に示す感染症に注意が必要である。特に結核感染症には十分な注意を払わなければならない。表 2 にスクリーニング検査の一例を示す。

一般に行われている結核スクリーニング検査はツベルクリン反応(ツ反)であるが、ベーチェット病では以下の理由でツ反単独での判定にはリスクがある。

①日本人は BCG 接種歴のある患者が多く、成人の 80% 以上はツ反陽性を示す。ただし、強陽性の場合には結核が疑われる。

②ベーチェット病特有の針反応により、結核感染症がなくても強陽性を示す症例がある。

③シクロスポリンやステロイド薬を内服している場合、結核感染症があっても強陽性を示さないことがある。

新しい結核の検査方法としてクオンティフェロン®TB-3G がある。患者血液中の T 細胞の結核菌抗原に対する反応性をみる検査であり、BCG 接種の影響を受けず、高い感度と特異性を持つ検査である。しかし、ステロイド薬やシクロスポリンを内服中には偽陰性となる可能性があること、陽性コントロールが陽性とならずに検査が成立しないことがある。

従って、現状では免疫抑制薬内服患者の結核スクリーニングは画像診断に頼らざるを得ないが、胸部単純 X 線撮影では小さな陳旧性結核病巣を見逃す可能性があり、胸部 CT 検査が有用である。

また、インフリキシマブ投与中は定期的な血液検査および内科医の診察が必要であり、体調に変化があれば速やかに胸部 X 線検査を実施し、結果を判断できる施設であることが望まれる。

表 1 インフリキシマブ投与中に注意すべき感染症

- ・結核
- ・非結核性好酸菌
- ・肝炎ウイルス
- ・真菌

表2 スクリーニング検査の一例

- ・ ツベルクリン反応
- ・ クオンティフェロン®TB-2G
- ・ 胸部単純X線撮影、胸部 CT 検査
- ・ HBs 抗原
- ・ HCV 抗体
- ・  $\beta$ -D-グルカン

#### 4) 投与禁忌

以下の疾患ではインフリキシマブ投与は禁忌とされるが、眼科単独での判断は難しく、内科医との連携により判断すべきである。

##### ①活動性結核

明らかな活動性結核病巣がある場合には投与すべきではない。ただし、陈旧性結核病巣が胸部 X 線写真で疑われる場合や結核既感染者において、本剤による利益が危険性を上回ると判断される場合には、慎重な検討を行ったうえで本剤の投与を検討する。また、結核病巣がないと判断し抗結核薬を併用せずにインフリキシマブを使用する場合でも、今後の治療経過中に結核が発症する可能性を考えておく必要がある。なお、インフリキシマブ使用中の結核は肺外結核が比較的多いことが特徴である。

##### ②B 型肝炎ウイルスキャリア

インフリキシマブ投与によりウイルスが活性化し肝炎が悪化することが報告されており、投与すべきではない。

##### ③非結核性好酸菌症

有効な抗菌薬がないため、同感染者には投与すべきではない。

##### ④うつ血性心不全

##### ⑤悪性腫瘍

##### ⑥脱髄疾患

#### 5) 抗結核薬の予防投与

結核感染既往の疑いがある場合は積極的に抗結核薬の予防投与をおこないながらインフリキシマブ治療を行うことが推奨されており、高い確率で結核の再発を予防できると考えられている。一般的にはツベルクリン反応の紅斑 20mm 以上、あるいは硬結の存在があれば結核感染既往が疑われるが、ベーチェット病では針反応による発赤腫脹の可能性もあるため、クオンティフェロン検査や胸部 CT の結果と合わせて抗結核薬予防投与の適応を判断する。

抗結核薬予防投与は、インフリキシマブ導入開始 3 週間前からイソニアジド内服(原則として 300mg/日、低体重者には 5mg/kg/日に調整)をおこない、インフリキシマブ導入後も 6〜9 ヶ月間は併用することが望ましい。

#### 6) 有効性

ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの有効性について本邦で臨床試験がおこなわれた。まず

前期第 II 相臨床試験についてであるが、対象は網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者のうちシクロスポリン治療の効果不十分例、あるいは副作用により投与が不可能となった症例である。1 回あたり 5mg/kg もしくは 10mg/kg の 2 用量を割り付け、0 週、2 週、6 週、10 週の 4 回点滴静注をおこなった。

5mg/kg 投与群では 7 例中 5 例で、また 10mg/kg 投与群では 6 例中 5 例で眼炎症発作がみられなくなった。また、平均発作回数を投与前 14 週の遡及・観察期間と投与後 14 週の評価期間で比較してみると、5mg/kg 投与群では投与前に平均  $4.0 \pm 2.2$  回であった眼発作回数が投与後平均  $1.0 \pm 2.2$  回へと有意に減少した。10mg/kg 投与群でも同様に投与前平均  $3.8 \pm 1.9$  回が投与後  $0.2 \pm 0.4$  回へと有意に減少していた(図 3)。

その後、投与中断期間を経て、1 年間のインフリキシマブ長期投与試験が行われた。インフリキシマブ投与中止後 2〜3 ヶ月頃には眼炎症発作の再発が全症例でみられており、あらためてインフリキシマブの有効性が再確認された。インフリキシマブ再開 1 年後には、5mg/kg 投与群 4 例では投与前に平均  $10.1 \pm 3.0$  回であった発作回数が投与後平均  $0.5 \pm 0.6$  回へと有意に減少し、10mg/kg 投与群 4 例でも同様に投与前平均  $15.1 \pm 5.7$  回が投与後  $1.7 \pm 1.7$  回へと有意に減少していた<sup>6)</sup>(図 4)。

第 III 相臨床試験ではシクロスポリン治療の効果が不十分であった 12 症例に対してインフリキシマブ 5mg/kg を 0 週、2 週、6 週に点滴静注をおこなった。その結果、12 例中 7 例で眼炎症発作がみられなくなり、平均発作回数を投与前と投与後 14 週で比較してみると、平均  $10.17 \pm 10.60$  回であった発作回数が投与後平均  $0.66 \pm 0.98$  回へと有意に減少した。

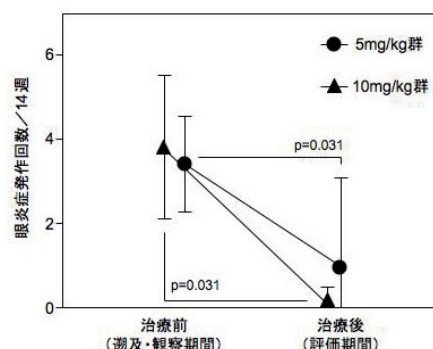


図 3 インフリキシマブの前期第 II 相臨床試験成績

コルヒチン、シクロスポリン治療に抵抗し眼炎症発作を繰り返す症例に対してインフリキシマブ投与臨床試験が行われた。7 例に対して 5mg/kg、6 例に対して 10mg/kg が割り付けられた。両群ともにインフリキシマブ投与後は有意に眼炎症発作頻度が抑制された。

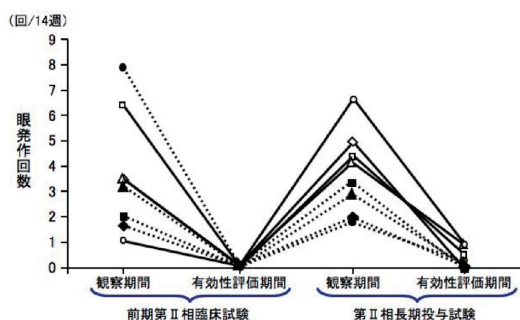


図4 第II相長期投与試験成績

前期試験の後、長期試験開始前にインフリキシマブ中止期間があったが、参加した全症例において再び眼炎症発作がみられるようになった。しかしインフリキシマブ投与再開後1年間の長期試験の間、眼炎症発作は有意に抑制された。

#### 7) 眼外症状に対する有効性

臨床試験ではいくつかの眼外症状についても調査が行われた。インフリキシマブの投与中に口腔内アフタ性潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎の評価スコアが変動を繰り返す症例が多くみられたが、これらは自然経過による変動と考えられる。今後は症例数を増やすことにより有効性を評価していく必要がある。

また、眼外症状や特殊病型についても、ベーチェット病に伴う重症の腸管病変、外陰部潰瘍、関節炎、神経症状などが回復した症例が国内外から報告されている。

#### 8) 副作用

##### ①感染症

有害事象として前期第II相臨床試験の際に1例で粟粒結核、結核性髄膜炎がみられたが、これはインフリキシマブにより結核感染症のリスクが高まるという警鐘が鳴らされる以前の事例である。その後の試験では結核に対するスクリーニングの徹底と、必要に応じて抗結核薬の併用がおこなわれた結果、結核感染症の報告はみられていない。しかしながら、感染症が生じやすい状態であることを患者に良く理解させること、体調の変化があった際には速やかに受診するよう指導すること、また、受診時の問診、血液検査、必要に応じて画像検査および内科医の診察を定期的の実施することが必須である。

##### ②投与時反応

インフリキシマブは点滴中に投与時反応が10%程度の症例にみられるので、投与中および投与後2時間は充分な観察が必要である。その多くは一過性の頭痛、熱感などの軽度なものであるが、時に蕁麻疹などを生じる。稀に(1%未満)アナフィラキシー(様)症状(血管浮腫、チアノーゼ、呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇/低下など)が生じる。したがって、常にアナフィラキシー(様)症状に対して即座に対応できる準備をして投与にあたるべきである。軽度の投与時反応が生じた場合には点滴速度を遅くして経過を注意深く観察する。場合によっては点滴を中止し、アセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬(H1

およびH2阻害薬)を投与する。しかし時にはエピネフリンやステロイド薬などの注射が必要になる場合がある。

投与時反応が生じた後もインフリキシマブ治療を継続する場合は、次の点滴の際にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬やステロイド薬などの前投与および点滴速度を遅くするなどの対処が必要である。

また、投与後3日以上たってから遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、関節痛など)が生じることもある。

#### ③抗インフリキシマブ抗体の出現

インフリキシマブの反復投与により抗インフリキシマブ抗体ATI (antibody to infliximab)が出現することがあり、薬剤効果の持続時間が短縮すると考えられている。

ATIについては前期第II相臨床試験で測定が行われ、検査可能であった5mg/kg投与群の4例中1例で抗インフリキシマブ抗体が検出された。なお、10mg/kg投与群で検査した3例では検出されなかった。また、長期試験、第III相臨床試験ではATIは検出されなかった。

関節リウマチではメトトレキサートを併用することがATIの出現を抑制する効果があるとされているが、ベーチェット病では他剤の併用によるATI抑制効果は不明である。なお、ATIはインフリキシマブが血中にあると測定ができないため、実際にはATIの存在を確認することは困難である。

#### 9) ワクチン接種

インフリキシマブ投与中はワクチン接種に対する応答が不明であり、また生ワクチンの接種による二次感染の可能性が否定できないので、風疹、麻疹、ポリオなどの生ワクチンについては行わない方がよい。病原体の一部を接種する不活化ワクチン(インフルエンザワクチンなど)は感染の危険性はないが、自然免疫が抑制されておりワクチン接種の効果が出にくい可能性がある。

## 4. プレドニゾン(プレドニン®)

ステロイド薬内服に関しては、本邦では1970年代に単剤治療に関する多くの臨床研究が行われた。その結果、漸減中に眼炎症発作が誘発されるため、むしろ視力予後が悪いことが示され、以降その使用は慎むべきであるとされてきた。しかし、1990年代には再評価の見解がみられ、低用量で増減せずに使用した場合、眼炎症発作は誘発されず発作抑制に有効であるとされ、多少見直されてきている。

一方海外ではステロイド全身治療は一般的に行われており、日本とは多少の違いがみられる。EULAR(欧州リウマチ学会)によるベーチェット病治療ガイドラインでは、プレドニゾン+アザチオプリンの全身治療が基本となっており、これらの差異はそれぞれの地域における長年の臨床経験の違いが影響しているのかもしれない。

## 5. 海外で一般的に使用されている治療、 または有効性が示されている治療

### 1) アザチオプリン(アザニン<sup>®</sup>、イムラン<sup>®</sup>)

海外ではベーチェット病に対してよく使われている薬剤であり、1990 年に二重盲研試験により有効性が示された<sup>7)</sup>。2.5mg/kg/日で経口投与される。しかし、本邦では従来の治療経験からは著効を示す有用な薬剤とは考えられていない。

### 2) インターフェロン- $\alpha$ -2a

ヒト遺伝子組み換えインターフェロン- $\alpha$ -2a を皮下に投与する治療であり、ドイツ、トルコなどでは難治性ベーチェット病に使用されている。50 例を対象におこなわれた臨床試験では 46 例(92%)で有効であり、20 例(40%)では治療が不必要な寛解導入が得られている<sup>8)</sup>。このように高い有効性が期待できる治療であるが、副作用の発現も高頻度であり、治療開始時の熱発、関節痛、注射部位の発赤が 100%の患者に、白血球減少が 40%に、そして脱毛が 24%にみられている。

### 3) 顆粒球吸着療法(アダカラム<sup>®</sup>)

本治療法は静脈血をセルローススビーズカラムに通して静脈へ戻すことにより顆粒球(主に好中球)および単球を選択的に除去する体外循環治療であり、潰瘍性大腸炎、クローン病に保険適用されている。

ベーチェット病に対する有効性は、眼炎症発作頻度が治療前 6 ヶ月の 4.21  $\pm$  1.6 回から治療後 6 ヶ月の 2.93  $\pm$  1.39 ( $P = 0.0275$ )回へと減少がみられた<sup>9)</sup>。劇的な効果はないが、この治療法では重篤な副作用がほとんどみられないことが特徴である。

### 4) トリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A<sup>®</sup>) 硝子体内注射

徐放性ステロイド薬トリアムシノロンアセトニド 4mg を硝子体内に注射すると、硝子体内で塊状となった薬剤は数ヶ月かけて徐々に溶解し消失する。その間眼炎症発作の抑制が期待できる治療である。ただし、白内障の進行、眼圧上昇が高頻度にみられる<sup>10)</sup>。また、感染性眼内炎の発生にも注意を要する。

### 5) フルオシノロン眼内埋植(レチサート<sup>®</sup>)

特殊な膜を通して3年間一定量の徐放性ステロイド薬フルオシノロンアセトニドが放出されるよう設計されたカプセル状の製剤を毛様体扁平部に縫合固定し、硝子体腔につり下げる治療<sup>11)</sup>である。米国ではすでにFDAの認可を受けて使用されている。日本での認可は未定だが、眼炎症発作抑制が期待できる。ただし、高頻度の白内障の進行、眼圧上昇は避けられない。

## III 消炎治療(発作期治療)

### 1. 軽度の前眼部発作

軽度の前眼部の炎症に対しては点眼治療を行う。副腎皮質ステロイド薬と散瞳薬の点眼を用いる。

<処方例>

1) 0.1%ベタメタゾン(リンデロン<sup>®</sup>)点眼液 1日1回～8回～16回

2) トロピカミド・塩酸フェニレフリン(ミドリリンP<sup>®</sup>)点眼液 1日1回～8回

虹彩後癒着が生じたときには上記に加えてネオシネジン点眼液、サイプレジン点眼液の頻回点眼および夜間の硫酸アトロピン眼軟膏を併用する。

### 2. 重度の前眼部発作

前房蓄膿が生じるような強い虹彩毛様体炎には点眼治療に加え、ステロイド薬の結膜下注射を行う。

<処方例>

デキサメタゾン(デカドロン<sup>®</sup>) 2mg/0.5ml を結膜下注射

### 3. 後眼部発作

網膜ぶどう膜炎型には水溶性ステロイド薬の後部テノン嚢下注射を行う。後極部に発作巣があり視力障害が残る可能性が高い発作に対しては浮腫が減少するまで連日行う。眼圧上昇、眼球穿孔に注意が必要である。

<処方例>

デキサメタゾン(デカドロン<sup>®</sup>) 4mg/1.0ml 後部テノン嚢下注射

後極部の発作に対しデカドロン注 8mg 点滴静注を1～3日間行う方法もある。また、プレドニゾロン 30～40mgを朝、昼の分2で7日間位内服させる場合もある。

## IV 合併症に対する治療

### 1. 併発白内障に対する白内障手術

白内障手術後に眼炎症発作が誘発されやすいため、白内障手術は慎重に検討すべきである。6 ヶ月以上眼炎症発作がみられない時期に手術を行うことが望ましい。また、頻回の眼炎症発作の影響によりチン小帯が脆弱になっている症例もあり、術中合併症には注意を要する。

レミケード治療中の患者では、前回点滴後4週目に手術を行うことを勧める意見がある。

### 2. 続発緑内障に対する緑内障手術

ベーチェット病での眼圧上昇機序は線維柱帯の目詰まり、ステロイド起因性、虹彩前癒着による隅角閉塞など様々である。眼圧下降薬の点眼、内服などの治療が無効な場合は線維柱帯切開術、線維柱帯切除術を行う。

### 3. 囊胞様黄斑浮腫に対する治療

ベーチェット病では囊胞様黄斑浮腫が生じることがある。囊胞様黄斑浮腫に対する治療にはトリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A<sup>®</sup>) 20～40mg の後部テノン嚢下注射が有効な場合がある。ただし、副作用として白内障の進行、眼圧上昇、眼瞼下垂、外眼筋線維形成、眼球穿孔に注意が必要である。

### 4. 硝子体手術

硝子体出血、網膜上膜、黄斑円孔、網膜剥離などが発症した場合には、硝子体手術が必要になることがある。ただし、白

内障手術と同様に、術後の眼炎症発作が誘発される可能性があり、6 ヶ月以上眼炎症発作がみられない期間に手術することが望ましい。

## V おわりに

ベーチェット病の治療はインフリキシマブの登場で大きく前進した。しかしなかには治療抵抗例やB型肝炎キャリアなど感染症のためにインフリキシマブの導入ができない症例があり、さらに新たな薬剤の開発が望まれる。現在、生物学的製剤をはじめ様々な薬剤が創薬されており、近い将来ベーチェット病が視力予後の良好な疾患となることが期待される。

---

## 参考文献

- 1) Matsumura N, Mizushima Y: Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet* 2: 813, 1975.
- 2) Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M: Therapy of Behcet's disease. *Ger J Ophthalmol* 5: 92-97, 1996.
- 3) 小竹聡, 市石昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦: ベーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. *日眼会誌* 96: 1290-1294, 1992.
- 4) Nussenblatt RB, Palestine AG: Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
- 5) Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H: Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 106: 586-589, 1999.
- 6) Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31: 1362-1368, 2004.
- 7) Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al: A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 322: 281-285, 1990.
- 8) Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, et al: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 87: 423-431, 2003.
- 9) Namba K, Sonoda KH, Kitamei H, Shiratori K, Ariyama A, Iwabuchi K, et al: Granulocytapheresis in patients with refractory ocular Behcet's disease. *J Clin Apher* 21: 121-128, 2006.
- 10) Ohguro N, Yamanaka E, Otori Y, Saishin Y, Tano Y: Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behcet disease that is resistant to conventional therapy: one-year results. *Am J Ophthalmol* 141: 218-220, 2006.
- 11) Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T: Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 113: 1020-1027, 2006.