

が認可され、これまで視機能を守ることができな  
 かったような症例を救うことが可能となってきて

いる。

## 5 抗 TNF $\alpha$ 抗体によるベーチェット病の治療

酒井 康弘

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻  
 感覚統合医学講座 視覚病態学分野

### Anti - TNF $\alpha$ Antibody Therapy for Refractory Uveoretinitis in Behçet's Disease

Yasuhiro SAKAI

*Division of Ophthalmology and Visual Science, Niigata University  
 Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

ベーチェット病網膜ぶどう膜炎は、本邦における代表的な難治性眼疾患の一つである。

TNF- $\alpha$  は、ベーチェット病の炎症を誘導する因子であり、近年認可された抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤であるインフリキシマブ (レミケード<sup>®</sup>) による分子標的治療はこの疾患に高い有効性を示し、ベーチェット病の治療は劇的に進歩した。

当科でインフリキシマブ投与により治療中のベーチェット病ぶどう膜炎では、9割の症例で著明な治療効果を示し、内眼手術も安全に併施することができ、ステロイドやコルヒチンなど従来使用していた内服薬も中止または減量した状態で良好な消炎が得られている。

インフリキシマブは従来の治療薬に比し強い消炎効果を持ち、労働年齢の患者の QOL の改善に非常に有用な治療薬である。網膜や視神経の萎縮が見られない早期の段階でインフリキシマブの投与を開始することで視機能予後を良好に保つことが可能であると考えられる。

キーワード：インフリキシマブ、ベーチェット病、網膜ぶどう膜炎、眼炎症発作

#### はじめに

ベーチェット病によるぶどう膜炎は、本邦における代表的な難治性眼疾患の一つであり、繰り返す眼炎症発作により視神経や網膜に障害が引き起こされ、最終的に失明に近い状態に至る視力予後不良の疾患である。

近年、生物学的製剤である抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤 (インフリキシマブ：レミケード<sup>®</sup>) がベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の新たな治療薬として本邦で承認され、その投与により非常に優れた抗炎症効果を上げている。当科でのインフリキシマブの使用経験とその治療効果について紹介する。

Reprint requests to: Yasuhiro SAKAI  
 Division of Ophthalmology and Visual Science,  
 Niigata University Graduate School of Medical and  
 Dental Sciences,  
 1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,  
 Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
 新潟大学医歯学総合研究科視覚病態学分野

酒井 康弘

## 従来の治療法

ベーチェット病の眼炎症発作抑制のためにこれまで眼局所治療に加えて全身投与薬剤による多くの治療が行われてきた。

ステロイド薬は、1970年代に漸減により眼炎症発作が誘発され結果的に視力予後が悪くなることが報告され、本邦では使用が避けられる傾向にあった。

コルヒチンは、ベーチェット病の第一選択薬として長らく用いられてきたが、その有効性は約6割の患者で部分的な所見の改善がみられる程度であった。

シクロスポリンは、有効性が4～7割程度、腎障害や神経症状等の全身的副作用の発現が多くみられる点に難点があった。

これらの治療法を用いても眼発作の抑制が不能の症例が多数存在した。

## ベーチェット病とTNF- $\alpha$

Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ：腫瘍壊死因子 $\alpha$ は、主要な炎症性サイトカインの一つで免疫応答の進展を誘導する。

ベーチェット病の病態とTNF- $\alpha$ の関わりについては、実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) の炎症惹起をTNF- $\alpha$ が促進すること<sup>1)</sup>、抗TNF- $\alpha$ 抗体がEAUの発症を抑制すること<sup>2)</sup>、活動性のベーチェット病網膜ぶどう膜炎の患者では末梢血単球のTNF- $\alpha$ 産生能が上昇していること<sup>3)</sup>、活動性のベーチェット病網膜ぶどう膜炎眼局所由来のT細胞性クローンが有意にTNF- $\alpha$ を産生すること<sup>4)</sup>などが報告されている。これらのことから、ベーチェット病においてTNF- $\alpha$ は炎症を誘導する悪玉因子と考えられている。

## インフリキシマブ：レミケード<sup>®</sup>

インフリキシマブ：レミケード<sup>®</sup>は抗ヒトTNF- $\alpha$ キメラ型モノクローナル抗体で、種々の炎症性疾患に対して劇的な治療効果を有する生物

学的製剤である。難治性ベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対して本邦では1999年から臨床試験が開始され、Crohn病、関節リウマチに続き2007年1月に世界に先駆けて認可された。ベーチェット病の新たな治療法として現在全国で1,700人程度の患者に投与されている。

投与方法は1回につき5mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、初回投与後、2週目、6週目に投与、以後8週間隔で投与を継続する。

## インフリキシマブ投与の効果

2007年1月から2009年2月までに国内でインフリキシマブ投与を6ヶ月以上継続した312例の全例調査が行われた<sup>5)</sup>。病状の改善率は投与6ヵ月後で89.9%、12ヵ月後で88.8%であった。平均眼発作回数は、投与前6ヶ月間の3.26回に対し投与後6ヶ月では0.73回と有意に減少し、高い有効性を示した。投与時反応の発現率は7.8%で、発熱、皮疹などが主で重篤なものは認められなかった。

インフリキシマブの投与により、概ね9割の症例は改善しており、難治性ベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対して極めて有効な治療法であることが示されている。

## 当科における使用経験

当科では、2008年3月より難治性ベーチェット病ぶどう膜炎患者に対してインフリキシマブをこれまで13例に投与し（うち3例は投与時反応のため離脱）、現在10例（男性7例、女性3例）に投与を継続している。投与開始時年齢は13～53歳（平均34.3±11.6歳）で、30～40代が7例と働き盛りの年齢への投与が多い。また2例は10代で若年者に対しても投与を行っている。

表1に各症例のインフリキシマブ投与前後の視力、従来型治療薬の併用状況を示す。

総合的に判断した治療効果は10例中、著効9例、不変1例であった。

視力は8例で改善、不変の1例は治療前から正

表1 各症例のインフリキシマブ投与前後の視力, 従来型治療薬の併用状況

症例	投与開始 年齢	性別	投与開始 年月日	投与前 最低視力	投与直前 視力	最終視力	投与前 内服薬	最終 内服薬
①	53	♂	09/01/20	右 (0.3) 左 (0.01)	(0.3) (0.04p)	(1.2) (0.5)	PSL 30mg Col	なし
②	43	♂	10/01/05	右 (0.2) 左 (1.2)	(0.9) (1.2)	(1.2) (1.2)	PSL 30mg Col	PSL 2mg
③	37	♂	12/01/20	右 (0.2p) 左 (0.3)	(0.2p) (0.5p)	(0.6) (1.0)	PSL 30mg Col	なし
④	38	♂	13/02/07	右 (0.03) 左 (1.2)	(0.05) (1.2)	(1.2) (1.2)	Rin 2mg Col	Col
⑤	36	♀	13/06/20	右 (0.4p) 左 (0.4p)	(0.4p) (0.4p)	(0.2) (0.3)	PSL 20mg Col	なし
⑥	13	♀	13/09/26	右 (0.01) 左 (0.09p)	(0.4p) (0.1)	(0.4p) (0.1)	PSL 10mg Col	なし
⑦	35	♂	13/11/05	右 (0.2) 左 (0.5)	(0.4) (0.7)	(0.4) (0.7)	Rin 3mg	Rin 1mg
⑧	31	♂	13/12/10	右 (1.2) 左 (1.2)	(1.2) (1.2)	(1.2) (1.2)	Col	なし
⑨	15	♀	14/08/26	右 (0.7) 左 (1.0p)	(0.9) (1.2p)	(0.9) (1.2p)	PSL 30mg Col	なし
⑩	42	♂	15/04/14	右 (0.5) 左 (0.1)	(1.0) (0.1)	(1.0) (0.1)	なし	なし

PSL:プレドニゾン Rin:リンデロン Col:コルヒチン

常視力で良好に保たれており, 悪化は1例であった。

従来型治療薬の併用は, インフリキシマブ投与開始後にステロイド, コルヒチンの内服は全例で中止または減量できており, 基本的に全身投与はインフリキシマブのみで消炎を行う方向となっている。現在10例中4例では点眼薬も含めてインフリキシマブ以外の投薬は一切ない状態で, 通院や診察も点滴投与時の8週毎のみとしており, 患者の負担軽減に大きくつながっていると考えられる。

内眼手術の併施は, ペーチェット病ぶどう膜炎においては術後に強い炎症発作を誘発し視機能低下を招くことが多く従来は原則禁忌とされていた。今回インフリキシマブ投与中に10例中5例で併発白内障, 続発緑内障に対して白内障手術, 緑内障手術, 白内障+緑内障同時手術のいずれかを施行したが, 不可逆的な視機能障害を起こす強

い炎症発作を術後に認めた症例はなかった。インフリキシマブ投与下ではその強い消炎効果により安全に内眼手術を併施することが可能であると考えられる。

投与方法もバリエーションを拡げており, 血中有効濃度を保つため, 必要に応じて1回投与量の増量や投与間隔の短縮も行なっている。また点滴速度も従来の1回2~3時間かけての投与で問題のなかった8例で1回1時間に短縮して投与を継続しており, さらに患者負担が軽減されている。

代表症例の経過を以下に紹介する。

症例1は, 汎ぶどう膜炎型の発作を繰り返していたが, インフリキシマブ投与後眼発作は完全に消失した。また左眼はインフリキシマブ投与前に併発白内障に対する手術を行い, 術後強い眼発作を生じ著しい視力低下を来したが, インフリキシマブ投与後1年の時点で右眼に対して同様に白

内障手術を施行したところ、術後も全く炎症発作は生ずることなく、現在右眼は (1.2) の良好な矯正視力を得ている。

症例3は、後眼部を主体とした炎症発作を頻発し、ステロイド、コルヒチン内服による治療に抵抗し硝子体出血や囊胞様黄斑浮腫により著明な視力低下を生じていた。インフリキシマブ投与後に炎症発作は完全に消失し、囊胞様黄斑浮腫も消退し視力は改善した (図1)。現在他の薬剤は点眼、内服薬ともに全て終了し、通院も投与時の8週毎のみで良好に経過している。視機能が改善し自動車運転免許も更新でき、負担の少ない治療で快適に生活できていると大変喜ばれている。

症例7は、インフリキシマブ投与後は概ね消炎良好であったが、8週毎投与では毎回投与数日前

に自覚症状が悪化し、軽度の囊胞様黄斑浮腫が時間経過とともに再発してくるため、投与間隔の短縮、及び1回投与量の増量を行い、以後炎症の再燃を認めず良好な経過を得ている。

今回の10症例のうち症例5では視力の改善が認められなかった。この症例では投与開始の時点でそれまでの炎症の繰り返しにより網膜及び視神経の萎縮が著明となっており、このような症例では炎症発作は抑制できても視機能を回復させる段階にまで至ることは困難であると考えられた。

当科での使用症例はいずれも既存の治療では眼発作の抑制が困難な症例であったが、インフリキシマブの投与により眼発作を抑制し、視機能障害の進行を抑えることが可能であった。また眼炎症発作が起こらなくなり、網膜機能の一部が回復す

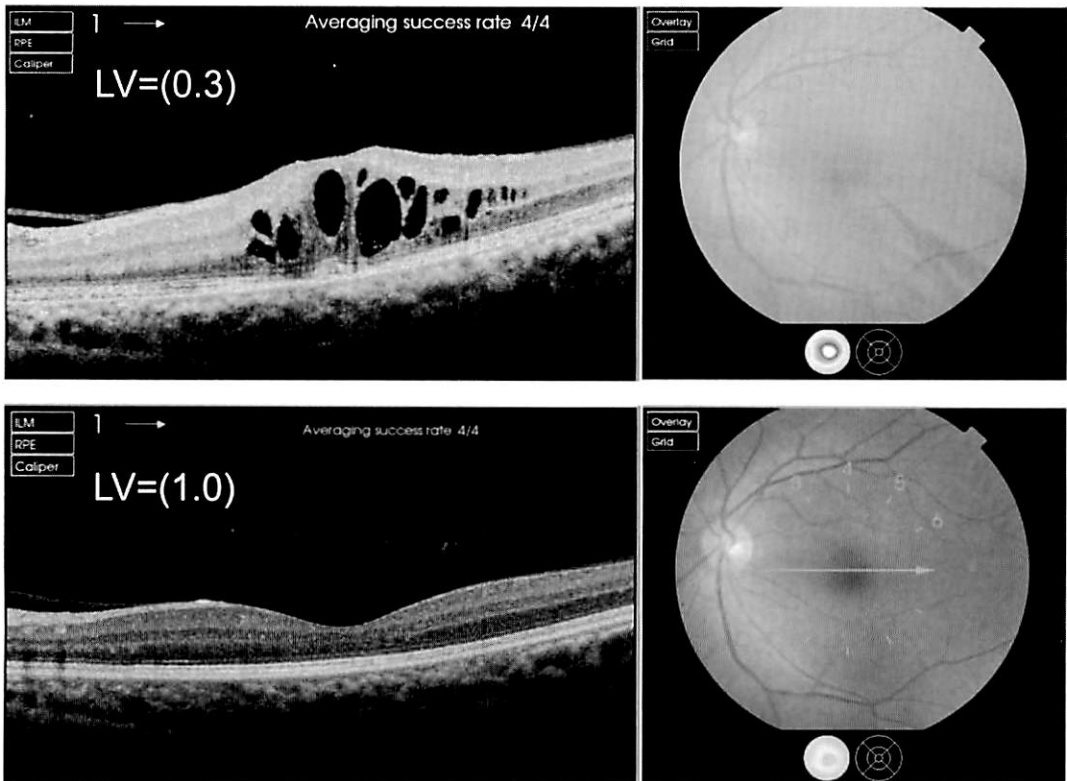


図1 治療前後のOCT：光干渉層像（症例3）  
 上) インフリキシマブ開始前 下) インフリキシマブ開始後  
 著明な囊胞様黄斑浮腫が消退し、視力が改善した。

ることによると思われる視力改善例も多く見られた。さらにインフリキシマブ投与の併用により、術後に強い炎症発作を生じることなく内眼手術を安全に施行することができた。

### ま と め

抗TNF $\alpha$ 抗体：インフリキシマブ（レミケード<sup>®</sup>）によるベーチェット病の治療について自験例を交えて紹介した。

ベーチェット病ぶどう膜炎の治療目標は、従来の治療法では眼炎症発作の抑制と失明の防止であったが、インフリキシマブの登場により眼炎症発作の完全な抑制と視機能の維持、さらには改善へと劇的に変化したと言える。

網膜や視神経の萎縮が見られないうちに早い段階でインフリキシマブの投与を行うことにより視機能の改善が期待でき、患者のQOLを向上させることができると考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S, et al: The role of tumor necrosis factor -  $\alpha$  in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 3884 - 3889, 1994.
- 2) 中村 聡：ぶどう膜炎の細胞生物学. 日眼会誌 101: 975 - 986, 1997.
- 3) 中村 聡, 杉田美由紀, 田中俊一, 大野重昭：ベーチェット病患者における末梢血単球の in vitro tumor necrosis factor -  $\alpha$  産生能. 日眼会誌 96: 1282 - 1285, 1992.
- 4) 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.
- 5) 堀 純子：抗TNF $\alpha$ 抗体製剤とベーチェット病. 日本の眼科 81: 166 - 170, 2010.

## 6 網膜硝子体疾患の薬物治療と硝子体手術

長谷部 日  
眼科学

---