

より維持投与が可能となった。

従来、クローン病の治療は5-ASA製剤や成分栄養による食事療法を中心として行い、病状の進行に合わせて、ステロイドなど効果が強く副作用の多い治療を選択していく（step up療法）が行われてきた。しかし、近年インフリキシマブの早期治療（Top-Down療法）の有用性が報告され⁴⁾、病状が進行する前から強力な治療を開始することで、クローン病の自然史が変えられるのではないかと期待されている。当科で経験した症例のなかでも副作用でインフリキシマブの維持療法が困難となり中止した症例や、二次無効例では活動性が高く、経過の長い症例が多かった。今後、治療の主流がTop down療法に変わっていくことで、こういった経過の長い難治例が減少していく可能性もある。

2010年からヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体 アダリブマブもクローン病への適応とな

った。クローン病に使える抗TNF- α 抗体の選択肢が増えることになり、インフリキシマブの一次、二次無効例への効果が期待されている。インフリキシマブは2010年6月から潰瘍性大腸炎にも適応となっており、今後潰瘍性大腸炎においても有効な治療選択肢の一つとなることが期待されている。

参考文献

- 1) 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成3年度研究報告書 49-51.
- 2) Stephan B Hanauer, Feugan BG and Lichtomstein GR: Lancet 359: 1541 - 1549, 2002.
- 3) Bruce E. Sands, Anderson FH and Bernstein CN: N Engl J Med 30: 876 - 885, 2004.
- 4) Geert D'Haens: Lancet 371: 660 - 667, 2008.

5 ベーチェット病に対する生物学的製剤の治療経験

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

Effect of Infliximab Administration in Refractory Uveoretinitis with 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-

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

α は、ベーチェット病の炎症を誘導する因子であり、抗 TNF- α 抗体製剤であるインフリキシマブ（レミケード[®]）による分子標的治療はこの疾患に高い有効性を示す。全国使用全例調査の報告では、投与患者の約9割に改善を認め、自験例においても既存の治療を上回る優れた効果を認めている。この治療は本疾患における極めて画期的な治療法といえるが、生物学的製剤特有の重篤な副作用のリスクもあるため、適応の決定や準備には十分な配慮を要する。今後症例数の増加に伴い効果不良例や重篤な副作用の発現も懸念され、十分な対策を必要とする。

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難治性眼疾患の一つであり、虹彩毛様体炎と網膜ぶどう膜炎の発作を繰り返すことにより、網膜、視神経など眼組織の器質的障害が進行し、不可逆的な視覚障害をもたらすことが知られており、最終的には失明に近い状態に至ることも多い疾患である。従来からの治療法として、コルヒチンやシクロスポリンの内服が行なわれるが、これらを用いても眼発作の抑制が不能の症例を多く経験する。

近年、生物学的製剤である抗 TNF- α 抗体製剤（Infliximab：インフリキシマブ、レミケード[®]）がベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の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。当科での使用経験を交えてインフリキシマブによるベーチェット病ぶどう膜炎の治療につき紹介する。

眼科領域で使用される生物学的製剤

近年、様々な領域の多くの疾患で生物学的製剤による治療が導入され、めざましい治療効果を上げている。

眼科領域で現在用いられている生物学的製剤として、加齢黄斑変性に対して抗 VEGF 抗体（Bevacizumab：Abastin[®]、Pegaptanib：Macgen[®]、Ranibizumab：Lucentis[®]）が、悪性リンパ腫に対して抗 CD20 抗体（Rituximab：Rituxan[®]）が、そしてベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対して抗

TNF- α 抗体（Infliximab：Remicade[®]）が各々疾患の治療に使用され、既存の治療法に比べて効果の高い画期的な治療薬となっている。

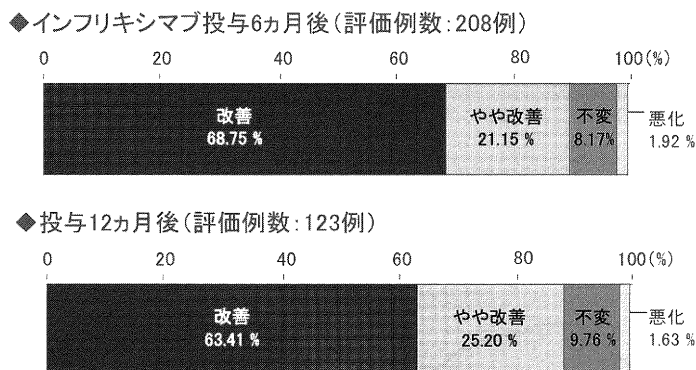
インフリキシマブ：レミケード[®]は抗ヒト TNF- α キメラ型モノクローナル抗体で、種々の炎症性疾患に対して劇的な治療効果を有する。難治性ベーチェット病網膜ぶどう膜炎に対して本邦では1999年から臨床試験が開始され、Crohn病、関節リウマチに続き2007年1月に世界に先駆けて認可された。現在全国で1,000人程度のベーチェット病ぶどう膜炎患者に投与が行われている。

ベーチェット病と TNF- α

Tumor necrosis factor (TNF)- α ：腫瘍壊死因子 α 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- α 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- α が促進すること¹⁾、抗 TNF- α 抗体が EAU の発症を抑制すること²⁾、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- α 産生能が上昇していること³⁾、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- α を産生すること⁴⁾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- α は炎症を誘導する悪玉因子と考えられている。

表1 国内全例調査における有効性の評価（全般改善度）



インフリキシマブ投与の実際

投与の対象は、既存の治療で効果不十分なベッチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を有する患者である。1回につき5mg/kgを2～3時間かけて点滴静注する。初回投与の2週後、6週後に各々2回目、3回目の投与を行い、4回目以降は8週間隔で投与する。当科では問診、眼科的診察、採血等を行った後、外来通院治療室にて点滴を行っている。

インフリキシマブの特に注意を要する副作用としては、重篤な感染症（敗血症、肺炎、真菌感染症、結核など）や重篤な投与時反応（ショック、アナフィラキシー様症状）が挙げられる。TNF- α は特に結核に抵抗する役割が大きいいため、治療前の結核スクリーニングが重要である。諸検査を行い必要があれば専門内科に相談の上適応を決定している。

インフリキシマブ投与の効果

2007年1月の保険認可後から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⁵⁾。病状の改善率（「改善」＋「やや改善」の割合）は投与6ヶ月後で89.9%、12ヶ月後で88.8%であった（表1）。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。副作用の発現率は23.4%、特に重篤な副作用の発現率は2.9%で、敗血症性ショック、胸部結核、サイトメガロウイルス感染、などが頻度は少ないものの認められた。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。

現状では国内認可後の期間が短く、まとまった使用例の報告は少ないが、22例に投与を行い、著効＋有効が89.4%、平均眼発作回数は、投与前6ヶ月間の3.0回に対し、投与後6ヶ月では0.4回であったとの報告がある⁶⁾。

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、難治性ベッ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。しかし、約1割は不変もしくは悪化の症例が存在する。このような効果不良例の原因として、薬剤の血中濃度が有効濃度に達していないことが考えられ、投与間隔を短縮することで眼発作を抑制できるケースがある。また、治療導入早期には効果を認めるにも関わらず、投与開始後6ヶ月～1年頃から効果が減弱する症例があり、このような症例では、マウス由来蛋白を構造に含むインフリキシマブに対して、抗薬剤抗体が産生されていると推測される。この抗体産生は投与時反応にも関与すると考えられる。治療導入直後から効果の見られない症例は、TNF- α 非依存

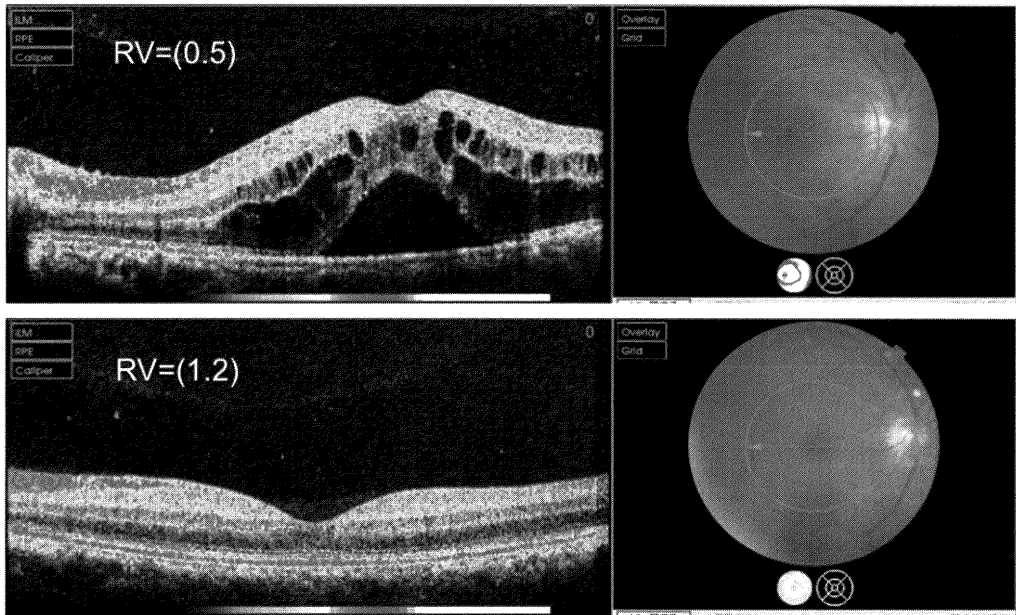


図1 治療前後のOCT画像(症例4)

上)インフリキシマブ開始前 下)インフリキシマブ開始後
 著明な嚢胞様黄斑浮腫が消退し、正常視力に改善した。

性炎症である可能性が考えられる。

当科における使用症例

当科では、2008年3月よりこれまでに4例(19～53歳)の難治性ペ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投与を行っている。

症例1は19歳女性、硝子体出血を伴う後眼部型の発作を繰り返していた。インフリキシマブ投与後8ヶ月までは眼発作が消失していたが、以降次回投与直前に眼発作を生じ、投与間隔の短縮も検討されていた。8回目の投与時に投与時反応(腹痛、嘔気)が出現し、投与を中止したが、以降1年半以上の間眼発作は生じていない。

症例2は53歳男性、汎ぶどう膜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43歳男性、主に虹彩毛様体炎の発作を頻発し、インフリキシマブ投与前6ヶ月で5回の眼発作を生じていたが、投与後は完全に眼発作は消失している。

症例4は43歳男性、右眼の著明な嚢胞様黄斑浮腫を主体とした眼発作を繰り返し、副腎皮質ステロイド薬内服による治療を行っていたが、全身的・眼科的なステロイド副作用の出現があり、ステロイド離脱を目的としてインフリキシマブ投与を開始した。現在インフリキシマブ併用にてステロイド薬を漸減中であるが、眼発作は完全に消失し、嚢胞様黄斑浮腫の改善により右眼矯正視力(1.2)と良好な状態を保っている(図1)。

いずれの症例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、大変有効な治療効果を得ている。また、重篤な副作用の発現は認められていない。

実際にインフリキシマブ投与を行った上でこれまでの治療法と比較すると、既存の治療で眼発作が抑制できなかった症例でも眼発作を抑制し、視機能障害の進行を抑えることが可能であり、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ることによると思われる視力向上例も多い。さらに、インフリキシマブ投与を併用することにより、これまでは眼炎症発作を誘発するため原則禁忌とされてきた難治性ベーチェット病患者に対する内眼手術を治療の選択肢として考慮できる、といった非常に優れた効果を実感することが可能であった。

ま と め

インフリキシマブ（レミケード®）の投与は、既存の治療が無効なベーチェット病難治性網膜ぶどう膜炎に対しても効果の高い有用な治療法である。

今後、症例数の増加に伴い、効果不良例の出現や重篤な合併症の発症も懸念され、十分な対策を

必要とする。

参 考 文 献

- 1) Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S and Ohno S: The role of tumor necrosis factor - α 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 - α 産生能. *日眼会誌* 96: 1282 - 1285, 1992.
- 4) Sagawa K, Ito K, Sakaguchi M, Tamai M, Sugita S, Mukaida N, Matsushima K and Mochizuki M: 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 - α 抗体製剤とベーチェット病. *日本の眼科* 81: 166 - 170, 2010.
- 6) 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：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.