

S5.

眼炎症性疾患に対する取り組みと最近のトピック

(眼科学)

白井 嘉彦、毛塚 剛司、後藤 浩

緒 言

眼球は血流が非常に豊富な臓器のため、そのバリアが破綻した場合、血管から大量の免疫細胞がいつでも、どこでも侵入してくる可能性を秘めている。眼炎症性疾患は、ぶどう膜炎や結膜炎などが代表疾患であるが、近年では多くの眼疾患、すなわちドライアイ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、バセドウ病眼症、また緑内障において「自己」を攻撃するT細胞やB細胞の産生する自己抗体などの免疫機構の関与が推測され、眼炎症性疾患という疾患概念が広がりつつあることが特徴である(表1)。

眼炎症性疾患の病態形成に関与する分子が探索され、それを標的とする生物学的製剤が既存の治療に替わる新しい治療として試みられるようになってきている。インフリキシマブである抗TNF α 抗体製剤はその代表であり、ベーチェット病に伴うぶどう膜網膜炎に対して世界に先駆けて我が国で初めて効能・効果が承認された生物製剤である。従来の治療よりもはるかに強力な眼炎症発作の抑制が可能となったが、インフリキシマブの導入時期、感染症や投与時反応のリスク、効果減弱例への対処、さらに休薬や中止のタイミングなど様々な課題もあげられている。

本シンポジウムでは、これら最新のトレンドを踏まえ、眼炎症性疾患の中でもベーチェット病に焦点

をあて病態機構や最近話題の生物製剤についての現状について概説する。

ベーチェット病ぶどう膜炎について

ベーチェット病は、再発性ぶどう膜炎、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状の4つを主症状とする慢性の全身性炎症性疾患である。またベーチェット病は個々の症状の消失と再発を繰り返すのが特徴の1つとされている。ベーチェット病の病態には自己免疫機序が深く関与していると推測されている。その発症機構に連鎖球菌などを自己抗原として活性化するCD4 T細胞が中心的な役割を果たし、CD4 T細胞から産生されるIFN- γ 、TNF- α を代表とするTh1サイトカインとIL-17、IL-23を代表とするTh17サイトカインがぶどう膜炎の病態形成に重要な役割を果たしていると考えられている。さらにエフェクターT細胞の機能を抑制するCD25⁺CD4⁺制御性T細胞や自然免疫応答の異常であるToll-like receptor (TLR)においてもぶどう膜炎の関与が報告され、自然免疫と獲得免疫の両者の破綻ととられる考え方が現在主流である。

ベーチェット病ぶどう膜炎はベーチェット病の70%にみられ、片眼発症の1~2年以内に反対眼の眼にも炎症をおこすことが多い。典型的な虹彩毛様体炎には前房畜膿を伴い、眼底には網膜血管炎および滲出斑が出現する。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では、「シダ状」と形容される網膜毛細血管炎からの蛍光色素漏出を認める(図1)。眼炎症発作は一過性であり、適切な治療が行われるとある程度

表1 眼炎症性疾患

ぶどう膜炎(ベーチェット、サルコイドーシスなど)
アレルギー性結膜炎
涙腺炎、ドライアイ
甲状腺眼症
加齢黄斑変性
網膜色素変性
糖尿病網膜症
未熟児網膜症
緑内障

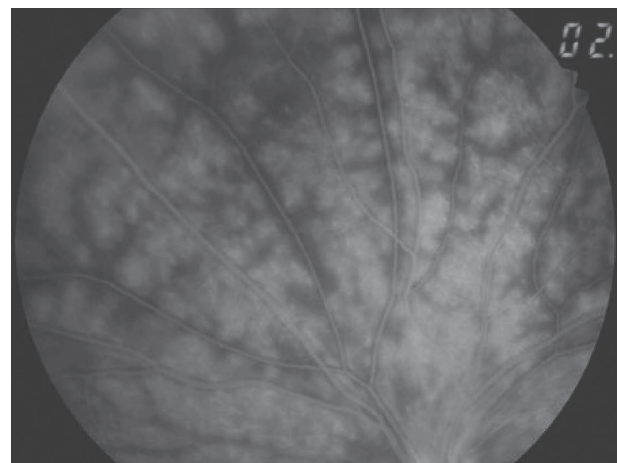


図1 フルオレセイン蛍光眼底造影写真。「シダ状」と形容される網膜毛細血管炎からの蛍光色素漏出がみられる。

まで炎症所見は改善する。しかし、炎症は再燃しやすく、何度も発作と緩解を繰り返すうちに毛細血管閉塞による虚血性変化や視神経萎縮、黄斑変性をきたし不可逆性の視機能障害につながり、最終的には失明またはそれに近い状態まで視機能が低下する。このような不可逆的な変化に移行する前に、眼炎症発作をおこさない治療を行う必要がある。

ベーチェット病とインフリキシマブ

このようなベーチェット病の「発作と緩解を繰り返す」病態には CD4T 細胞が重要な役割を担っており、T 細胞を活性化させるサイトカインを調節させることで疾患が抑制可能か様々な試みがされてきた。そのサイトカインの中で、活動性ぶどう膜炎を有する患者の末梢血単球の TNF α 産生能が、非活動性ぶどう膜炎を有する患者や健常人と比較して有意に高いことが明らかにされ、ベーチェット病の活動性が TNF α と相関することが示された¹⁾²⁾。TNF α はマクロファージなどの抗原提示細胞や好中球などに作用し、炎症反応を促進する。さらにこの TNF α は組織障害をひきおこす。ヒトぶどう膜炎の動物モデルである experimental autoimmune uveoretinitis でも、TNF α により病状の悪化がみられ、抗 TNF α 抗体投与によりぶどう膜炎が軽減することがわかった³⁾。これらの研究により、ベーチェット病の治療に抗 TNF α 抗体が有効である可能性が示唆された。以前より、抗 TNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブは、クローン病や慢性関節リウマチの治療薬として承認されていたが、2007 年にベーチェット病における難治性ぶどう膜炎治療薬として世界で初めて本邦で承認された。この抗体はヒトの TNF α に特異的に結合し、次の 3 つの機序で生物活性を阻害すると考えられている。1) 可溶性 TNF α の生物活性を中和する。2) 受容体に結合した TNF α を解離することにより TNF α の作用を阻害する。3) 膜結合型 TNF α 発現細胞を補体依存性細胞障害または抗体依存性細胞媒介型細胞障害により傷害する。最近、筆者らの知見では、インフリキシマブ投与により末梢血単核球上の TLR の発現抑制がひきおこされていることがわかっており、このことが病気の軽減につながっている可能性があると考えられる。

ベーチェット病における インフリキシマブの治療効果

本邦ではすでに 1,000 例をこえるベーチェット病ぶどう膜炎の症例に投与され、レミケード[®] 使用成績調査の全例調査では、導入 133 例中、投与 6 カ月から 24 カ月で改善、やや改善を加えると 80% 以上に有効であった (図 2)⁴⁾。平均眼炎症発作回数をインフリキシマブ投与前と投与後 24 週で比較してみると、平均 3.25 回であった発作回数が、投与後平均 0.72 回と有意に減少した (図 3)。当院における典型的な症例の眼底写真を図 4 に示す。図 4A は、インフリキシマブ投与前の眼底であり、黄斑部に出血と滲出斑がみとめられ、矯正視力も 0.02 まで低下していたが、投与後 1 年半後 (図 4B) には出血や滲出斑はみられず矯正視力も 0.6 まで回復した。

インフリキシマブの副作用

インフリキシマブの安全性は高く、蕁麻疹などの皮膚障害や感染症などが軽度みとめられるものの、重篤な副作用発現症例率は投与 464 例中 21 例 (4.5%) にとどまっていた (図 5)。重篤な副作用は、胸腔内結核や投与時の全身性蕁麻疹などがあげられ、特に結核感染予防にはイソニアジドの予防投与を行っている。全身蕁麻疹が出現したときは、投与時反応 (infusion reaction) としてアナフィラキシー反応による気道狭窄に移行する恐れがあるため、注意深い経過観察が必要である。筆者らの施設でも 35 例中 1 例のみであるが、アナフィラキシー反応による喉頭浮腫を生じた症例を経験した。膠原病を専門とする内科医と連携をとり、どのような状況にも対応することができるよう日頃より準備すること

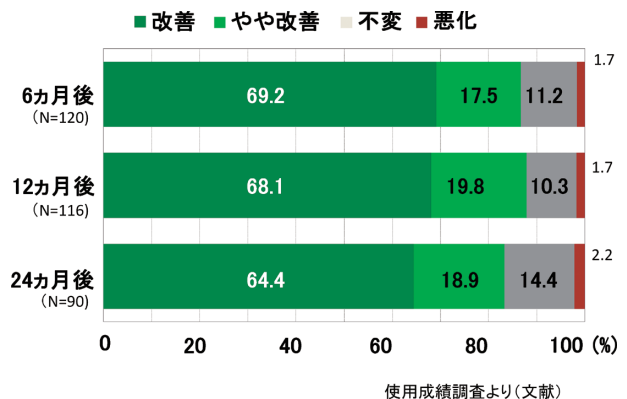


図 2 レミケード[®] 使用成績調査

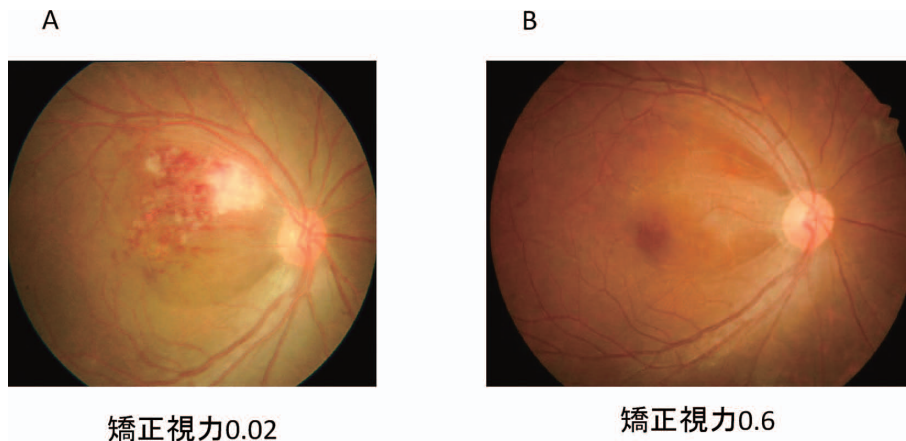


図4 インフリキシマブ投与前後のベーチェット病患者の眼底所見
A：投与前、B：投与後1年半後
矯正視力も0.02から0.6まで改善している。

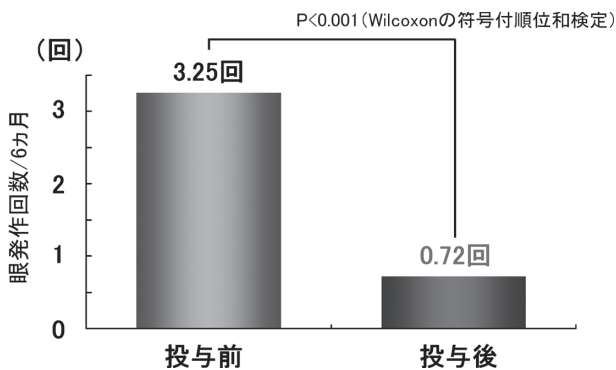


図3 インフリキシマブによる眼炎症発作回数の抑制効果

が重要である。

ベーチェット病ぶどう膜炎治療の今後の展望

図2に示すように、症例数は少ないもののインフリキシマブ無効例や効果減弱例が10%前後に存在する。効果減弱例に対しては、投与8週間隔のところを7週間隔に縮めたりしており、投与間隔の短縮を行うのと同時に、コルヒチンやシクロスポリンなどの他剤の併用療法を行っている。インフリキシマブ投与開始から1年以上経過してから infusion reaction などの副作用が発生しやすくなるが、いつまでインフリキシマブを投与するのかということが将来的な問題になる。慢性関節リウマチでは、徐々に投与間隔をあけることも考えられるが、どのような症例に再発する危険性があるかを全国レベルで調査することが今後必要であると考えられる。さらに、今後多くの分子標的薬が開発・発売されるため、現在までに得られている数々の基礎研究による知見をもとにした新規治療の探索も益々重要になってくると

副作用発現率	28.0%
重篤な副作用	4.5%
発疹	3.9%
発熱	2.8%
上気道の炎症	2.6%
蕁麻疹	2.6%
白血球増多	1.3%
紅斑	1.3%
注入に伴う反応	1.3%
鼻咽頭炎	1.3%

図5 インフリキシマブの副作用発現状況

思われる。

文 献

- 1) 中村聡、杉田美由紀、田中俊一ほか：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
- 2) Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V et al：Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL)-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. J Rheumatol 20：1544-1549, 1993
- 3) Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, 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.
- 4) レミケード®点滴静注用 ベーチェット病による

難治性網膜ぶどう膜炎適正使用情報。使用成績調査(全国調査)の中間報告。田辺三菱製薬(株)

社内資料。2010年11月

ジョイントセミナー

J1.

ナノサイズのマイクロバブル前駆体を用いる診断・治療技術

○川畑 健一¹⁾、浅見 玲衣¹⁾、梅村晋一郎²⁾

¹⁾日立製作所 中央研究所

²⁾東北大学工学部

本発表は、超音波による腫瘍の早期診断・治療に関するものである。1) まず、難水性低沸点化合物をナノ化し過熱状態の液滴としたものを体内に投与する、2) 続いて目的部位に超音波を照射し、部位選択的に液滴を相変化させマイクロサイズの気泡(マイクロバブル)を形成する、という手法を基本とする。相変化前の液滴が生理活性作用を示さないのに対し、相変化により生成したマイクロバブル(MB)は診断・治療に関して重要な役割を果たすことがわかった。まず診断に関しては、MBは超音波造影剤として働くことから、組織選択的な造影への応用が期待された。また、MBが超音波による生体の温度上昇を促進させることがわかった。MBを患部のみ存在させられる本手法によれば、超音波照射により患部のみが局所的に加熱され、選択的な治療効果が期待できる。さらに、液滴から生成するMBは加熱作用のみならず超音波の機械的作用および化学的作用をも促進することがわかり、集学的な腫瘍治療への道が開かれた。

本研究開発の一部は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)からの委託により実施した。

J2.

¹⁹F-MRIによるフッ素化合物の薬物動態イメージング

○大竹 陽介、平田 宏司、五月女悦久

尾藤 良孝

日立製作所 中央研究所

PET/CTに代表される分子イメージングが活用される領域として、薬物動態計測による創薬支援や薬物の治療効果判定が挙げられる。この領域において¹⁹F-NMRイメージングは大きな可能性を秘めている。¹⁹F(フッ素)は非放射性元素であるため半減期が存在せず長期にわたってモニタリングが可能であり、かつフッ素は生体中に存在しないためバックグラウンドノイズがない画像を取得できるためである。我々は、このような特長を持つ¹⁹F-MRIを創薬支援や、薬物の治療効果判定に用いるためのシステム構築を行っている。感度の高い信号検出器の開発により、従来困難であった薬物の代謝物の計測も可能となった。今回、フッ素含有抗癌剤5-FU(5-Fluorouracil)を担がんラットに投与し、5-FUとその活性代謝物の薬物動態を計測したのでその結果を報告する。

J3.

ナノピラー細胞培養シートを用いた創薬スクリーニング向け肝細胞3次元スフェロイド培養

○高橋 亮介¹⁾、園田 浩²⁾、田畑 泰彦³⁾

齊藤 拓²⁾、久田 明子¹⁾

¹⁾ (株)日立製作所 中央研究所 基礎研究部

²⁾ (株)日立製作所 トータルソリューション事業部
ナノプリントソリューションセンタ

³⁾ 京都大学再生医科学研究所

新薬開発工程において、ヒト細胞を用いて、薬物