

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	日山 知奈
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Efficacy and Safety of Adalimumab Therapy for the Treatment of Non-infectious Uveitis: Efficacy comparison among Uveitis Aetiologies (非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブ療法の有効性と安全性：病因別の有効性の比較)			
論文審査担当者  主 査 教授 服部 登 印  審査委員 教授 竹野 幸夫  審査委員 准教授 河野 洋平			
〔論文審査の結果の要旨〕  ぶどう膜炎とは、虹彩・毛様体・脈絡膜の総称であるぶどう膜に炎症を来す疾患である。ぶどう膜炎の有病率は10万人あたり38から714人と報告されている。サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病、ベーチェット病は三大ぶどう膜炎といわれている。2016年に日本眼炎症学会が行った疫学調査によると、最も頻度の高い疾患はサルコイドーシス(10.6%)で、次にVogt-小柳-原田病(8.1%)、ベーチェット病(3.9%)だった。非感染性ぶどう膜炎は、類上皮細胞が結節を形成し、その周囲にリンパ球や形質細胞が浸潤する肉芽腫性ぶどう膜炎(サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病等)と、急性期に血管透過性の亢進を原因として眼内に滲出物、多核白血球が浸潤する非肉芽腫性ぶどう膜炎(ベーチェット病等)に分類される。眼内炎症の動物モデルを使った研究から、非感染性ぶどう膜炎はCD4+T細胞が主体の自己免疫疾患であると考えられている。ぶどう膜炎の合併症には白内障、緑内障、網膜剥離等があり、先進国における40歳以上の失明原因の約10%を占める。非感染性ぶどう膜炎の治療はステロイド薬が主体である。ステロイド薬の長期投与は全身副作用の懸念があるため、近年では眼科領域でも早期に免疫抑制剤に変更する傾向にある。非感染性ぶどう膜炎に対して本邦で保険適応となっている免疫抑制剤は、シクロスポリンと生物学的製剤の完全ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤のアダリムマブ(ADA)で、ベーチェット病にはインフリキシマブが認可されている。日本人の非感染性ぶどう膜炎に対するADAの効果と安全性を調査した。 広島大学病院ぶどう膜炎外来において、2016年9月から2020年10月までの間に6か月以上ADAによって治療された活動性のある慢性非感染性ぶどう膜炎の患者を後ろ向きに調査した。有効性と安全性、ステロイド量や矯正視力および前房内タンパク濃度(フレア値)の変化、ADA開始後の再燃の有無、ADAの投与間隔延長の可能性を検討した。ぶどう膜炎の活動性の評価は2名以上の眼科医で行った。 結果は以下の如くまとめられる。対象は48人90眼(男性26人、女性22人)で、ぶどう膜炎発症年齢の中央値は35.5歳だった。87.5%が両眼性のぶどう膜炎で、経過観察期間の中央値は15.5か月だった。分類不能ぶどう膜炎(37.5%)以外ではVogt-小柳-原田病(25.0%)とベーチェット病(22.9%)が多かった。97.9%の患者でADA投与前にステロイド治療の既往があった。ADA開始後3か月の時点で60%、12か月の時点で90%の患者でステロイドを完全に中止できた。ADA投与後、80%以上の患者が寛解状態を達成でき、黄斑浮腫や網脈絡膜病変、平均矯正視力も改善した。16人で炎症が再燃した。無再発生存期間中央値は38か月だった。			

た。ADA 治療開始 12 か月の時点で 64%の患者の眼炎症を ADA 単独でコントロールできた。

ベーチェット病と Vogt-小柳-原田病に対する ADA の効果の違いを検討した。Wilcoxon rank-sum test で有意差はなかったものの ( $p=0.09$ )、Vogt-小柳-原田病はベーチェット病よりも再燃率が高く、ADA 導入後 6 か月の時点で 50%の患者でメトトレキサート併用が必要だった。非肉芽腫性ぶどう膜炎であるベーチェット病は MHC クラス I の獲得免疫異常が病態の中心であり、特に TNF $\alpha$  が発症に大きく関与している。一方、肉芽腫性ぶどう膜炎である Vogt-小柳-原田病においては TNF $\alpha$  の病態への関与がベーチェットほど強くないため、ADA の効果が限定的であると推測した。同じく肉芽腫性ぶどう膜炎であるサルコイドーシスは、ベーチェット病に比べて ADA の効果が低かったという報告もある。

眼炎症により血液房水関門が破綻すると前房内のタンパク濃度が上昇する。前房内タンパク濃度はレーザーフレアメーターで非侵襲的に測定できる。ADA を発病後早期に( $\leq 15$  か月以内)導入した群のフレア値は、17.7ph/ms から 12 か月後には 5.8ph/ms まで減少した。罹患期間が 15 か月以上の群では ADA 治療で炎症細胞浸潤は改善してもフレア値は 110ph/ms を超える高値のまま、血液房水関門の修復が不十分であった。炎症による血液房水関門の不可逆的な変化を防ぐために、ADA の早期の導入が求められる。

ADA の投与間隔延長や休薬に関する様々な議論がなされているがガイドラインをまとめるほどの情報がない。1 年以上眼炎症コントロールが得られた患者で投与間隔延長を行ったところ、9 人中 6 人で再燃し、3 人は 4 週間隔で落ち着いた。ADA の治療中止を要する大きな副作用は起こらなかった。

以上の結果から、本論文は日本人の非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブ療法の有効性と安全性を示した。Vogt-小柳-原田病/交感性眼炎とベーチェット病では ADA の効果に差があることや、前者ではメトトレキサート併用が必要であることが示された。臨床眼科学に貢献すること大であると考えられ、審査委員会委員全員は本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。