

博士論文

眼炎症疾患のスコアリングシステムの臨床的検証と応用

田中 理恵

目次	頁
「要旨」	3
略語一覧	4
I. 序文	5
I-1) 眼疾患の中のぶどう膜炎	5
I-2) ぶどう膜炎による視覚障害	8
I-3) ぶどう膜炎の重症度評価の意義	8
I-4) ぶどう膜炎の重症度評価の方法	9
①炎症部位による評価	9
②前房細胞による評価	9
③前房フレアによる評価	9
④硝子体混濁による評価	10
⑤蛍光眼底造影検査による評価	11
⑥眼炎症発作回数による評価(ベーチェット病ぶどう膜炎)	14
⑦Behçet's disease ocular attack score 24 による評価 (ベーチェット病ぶどう膜炎)	14
II. 研究目的	21
III. 第一部 Behçet's disease ocular attack score 24 と視力予後の関係についての	

検討	23
III-1) 緒言	23
III-2) 方法	24
III-3) 結果	25
III-4) 考察	36
IV. 第二部 Angiography Scoring for Uveitis Working Group が提唱するフルオ レセイン蛍光眼底造影スコアリングシステムを用いた超広角眼底カメラと従来 の眼底カメラの比較	42
IV-1) 緒言	42
IV-2) 方法	43
IV-3) 結果	48
IV-4) 考察	50
V. 本研究全体の結論	55
「謝辞」	57
「引用文献」	58

「要旨」

ぶどう膜炎は所見が多様で重症度の定量的評価が難しい。世界的に普及したスコアリングシステムがないのが現状である。

本研究では、Behçet's disease ocular attack score 24(BOS24)と視力との関連について検討した。その結果、5年間のBOS24スコアの合計は視力変化と相関がみられ、臨床的に意義のあるスコアリングシステムであることが示された。

近年、超広角眼底カメラが登場したが、従来の眼底カメラとの相違は十分に検討されていない。サルコイドーシスぶどう膜炎に対し、超広角眼底カメラと従来の眼底カメラでフルオレセイン蛍光眼底造影を行い、Angiography Scoring for Uveitis Working Group(ASUWG)のスコアリングシステムで評価した。その結果、超広角眼底カメラの方が検者間のスコアのばらつきが少なく、合計スコアが高い結果であった。また、後極と周辺部に分けてスコア化し、比較可能であった。

本検討で、BOS24、ASUWGのスコアリングシステムがぶどう膜炎評価に有用であることが示され、今後、活動性評価、治療効果判定での応用が期待される。

略語一覧

ASUWG: Angiography Scoring for Uveitis Working Group

BOS24: Behçet's disease ocular attack score 24

FA: Fluorescein angiography: フルオレセイン蛍光眼底造影

PCR: polymerase chain reaction: ポリメラーゼ連鎖反応

SUN working group: Standardization of Uveitis Nomenclature working group

TNF: tumor necrosis factor: 腫瘍壊死因子

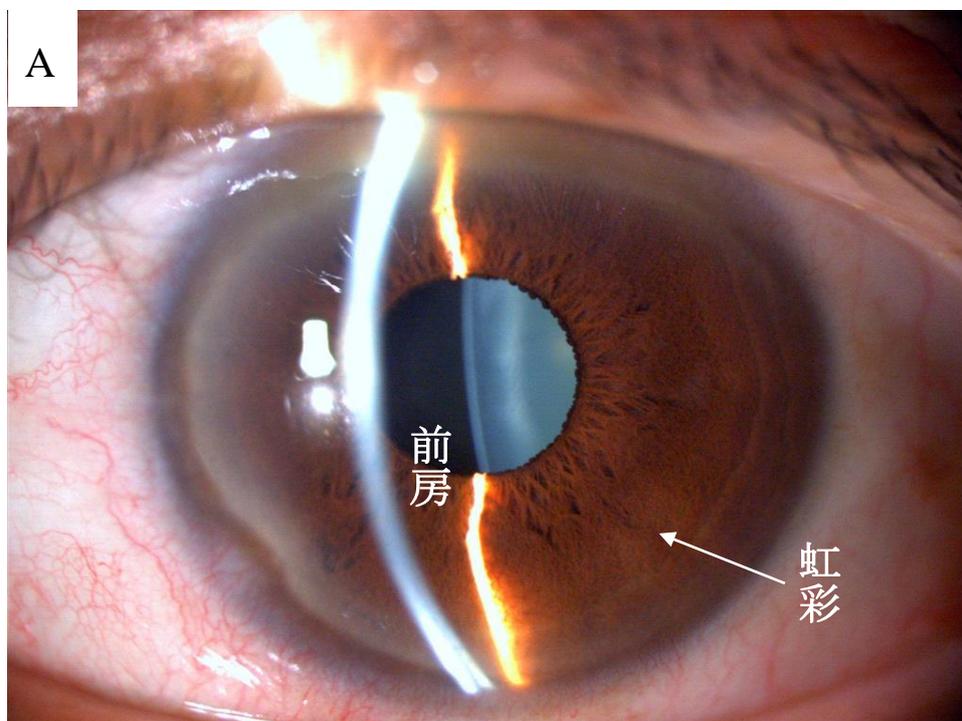
UWF: ultra-wide-field: 超広角撮影

I. 序文

I-1) 眼疾患の中のぶどう膜炎

ぶどう膜炎は虹彩・毛様体・脈絡膜とそれらに隣接する組織に炎症が起きる疾患である（図1）。

図1



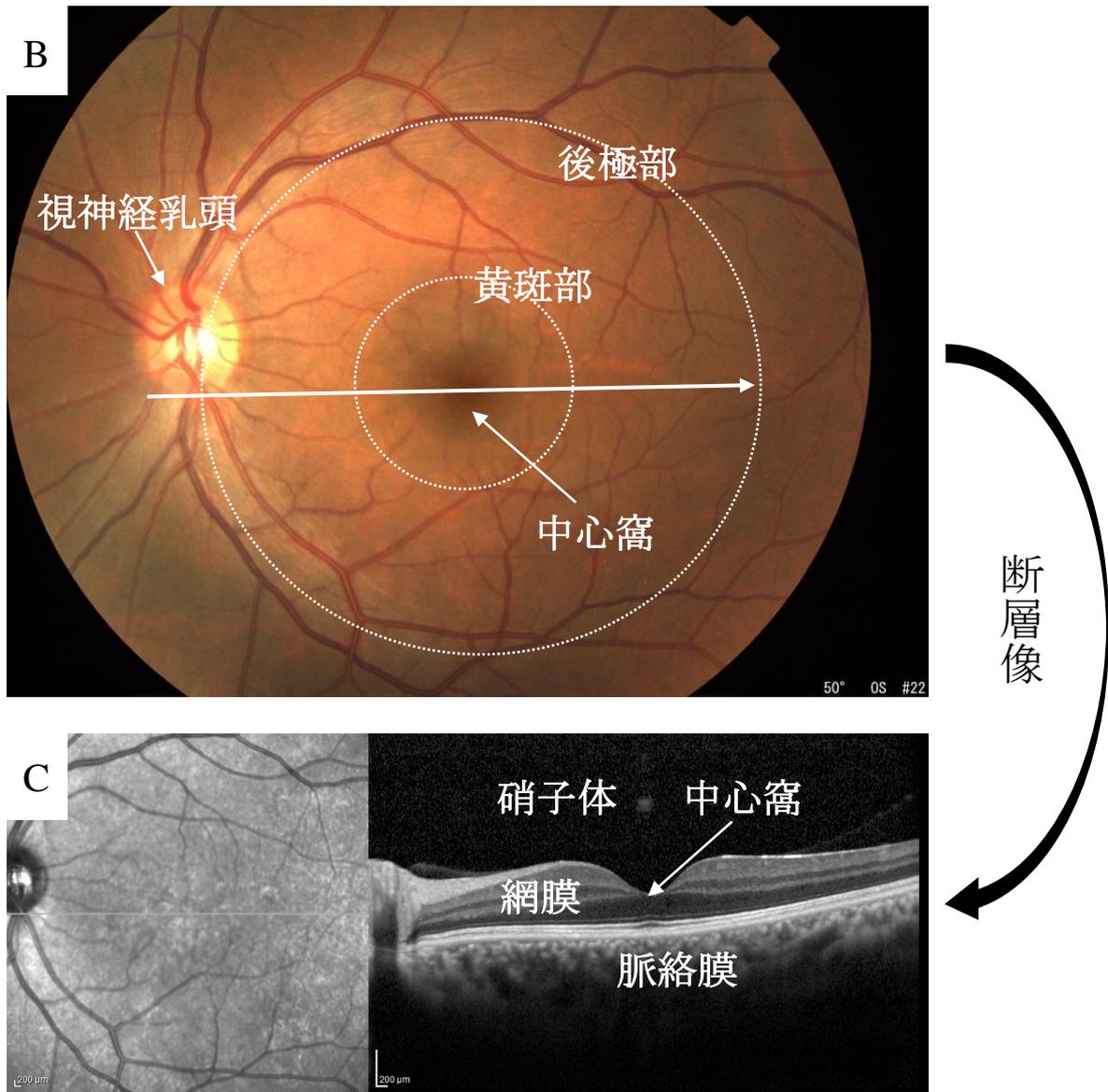


図1 眼球の解剖

A. 前眼部写真。B.眼底写真。C. B の光干渉断層計による断層像。光干渉断層計では網膜、脈絡膜の断層像を描出できる。

ぶどう膜炎の原因疾患は多岐にわたるが大別して、内因性、感染性、仮面症候群(眼内悪性リンパ腫などの腫瘍)、および特発性(原因不明)の4つに分類される。

ぶどう膜炎の原因疾患の頻度は地理的に大きく異なり、遺伝的、民族的、環境的

およびライフスタイルの要因による影響を受けることが知られている。本邦での原因疾患としては、サルコイドーシス(10.6%)、原田病(8.1%)、ヘルペス性虹彩炎(6.5%)、急性前部ぶどう膜炎(5.5%)、強膜ぶどう膜炎(4.4%)、ベーチェット病(4.2%)などが多い[1]。サルコイドーシスぶどう膜炎はぶどう膜炎の原因疾患として最も多い点で重要である。また、ベーチェット病は欧米ではまれであるが、いわゆるシルクロード沿いに患者が多く、日本では非常に重要かつ重篤なぶどう膜炎である。どちらも眼底にまで炎症を及ぼすことの多いぶどう膜炎である。

上記のようにぶどう膜炎の原因疾患は多岐にわたり原因により治療方法や予後が異なるため、原因疾患の鑑別が肝要である。年齢・性別、解剖学的分類(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)、両眼性・片眼性、肉芽腫性ぶどう膜炎・非肉芽腫性ぶどう膜炎、発症形式(sudden、insidious)、経過(acute、chronic、recurrent)などの特徴に加え、全身症状の有無、全身疾患の既往歴、採血などの全身検査結果、眼内液の培養・PCR(polymerase chain reaction: ポリメラーゼ連鎖反応)検査結果などから診断基準に基づいて診断する。診断のための眼局所からのサンプルの採取は、前房水や硝子体液ならば採取可能であるが、網膜・脈絡膜・神経組織の生検は困難である。可能な限り侵襲の少ない方法を組み合わせて診断する必要がある。日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会が『ぶどう膜炎診療ガイドライン』を作成しており、眼所見の

各種定量方法、各疾患の診断基準等をまとめている[2]。

I-2) ぶどう膜炎による視覚障害

ぶどう膜炎は世界的には失明原因の第 3 位であり、アメリカ合衆国においては予防可能な視力低下の約 10%、世界においては約 15%を占めている[3]。このため、正確な診断・重症度の評価・適切な治療が重要である。

I-3) ぶどう膜炎の重症度評価の意義

ぶどう膜炎では虹彩炎(前眼部炎症)のみの症例もあれば、眼底にまで炎症が及ぶ(後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎)症例があり、それぞれの重症度も軽度炎症所見で可逆性のものから、網膜の出血壊死などの組織破壊を伴い不可逆なものまで幅広い。ぶどう膜炎の臨床像は多岐にわたるため、ぶどう膜炎の活動性や重症度を客観的に評価することは重要である。

また、ぶどう膜炎の治療方法も病因と予後を鑑みて多岐に渡る治療選択肢から選択する必要がある。例えば眼底にまで炎症が及ぶ非感染性ぶどう膜炎の場合には、視力低下リスクが高いため、ステロイド薬、免疫抑制剤、TNF(Tumor Necrosis Factor : 腫瘍壊死因子)阻害薬などの生物学的製剤の使用が検討される。感染性ぶどう膜炎ではステロイド点眼に加え、原因の病原体に対する抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬が必要である。腫瘍である眼内悪性リンパ腫では、抗がん剤の硝子体内投与や全身化学療法がおこなわれる。これらの治療法の選択に際しては、ま

ず原因を正確に診断すること、そして重症度を正確に、客観性をもって評価することが求められる。

I-4) ぶどう膜炎の重症度評価の方法

現在行われているぶどう膜炎の重症度の評価法には下記のようなものが挙げられる。

①炎症部位による評価

Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working group は、ぶどう膜炎を前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎に分類することを提唱している[4]。SUN Working Group は、世界のぶどう膜炎専門家を代表する約 50 名の研究グループであり、ぶどう膜炎における用語や診断基準の国際的な標準化を主な目的として活動している。後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎は眼底に炎症が及ぶため視機能低下リスクの高い、重篤なタイプのぶどう膜炎である。

②前房細胞による評価

SUN working group は、細隙灯顕微鏡で 1mm×1mm の大きさのスリット光が前房内を通過する空間を 1 視野と定義し、1 視野中にみられる炎症細胞の数で前房内炎症度を Grade 0、0.5+、1+、2+、3+、4+に分類している[4]。前房内炎症の評価には有用だが、眼底病変の重症度評価には不十分である。

③前房フレアによる評価

前房フレアとは、血液房水柵が破綻し前房内に蛋白質濃度が上昇した前房水中をスリット光が通過するときの Tyndall 現象 (Tyndall phenomenon)を指す。細隙灯顕微鏡による観察用の細隙光を最大限に細めて前房内を通過させ、その細隙光の混濁度と虹彩紋理の見え方を観察する。SUN working group は、前房フレアを Grade 0、1+、2+、3+、4+と分類している[4]。

前房フレアは、レーザーフレアメーターという装置を使用することで数値化でき、ぶどう膜炎の活動性の評価に使用する場合がある[5]。レーザーフレアメーターによる測定は、SUN working group の定めた Grade 0~4+の評価と比較し、客観性にすぐれている。しかし、前房フレアは血液房水柵が破綻している場合は慢性的に上昇していて、ぶどう膜炎の活動性評価に不適切な場合があると考えられている[6]。

④硝子体混濁による評価

SUN working group は、硝子体混濁の評価基準として Grade0、0.5+、1+、2+、3+、4+を定めている。

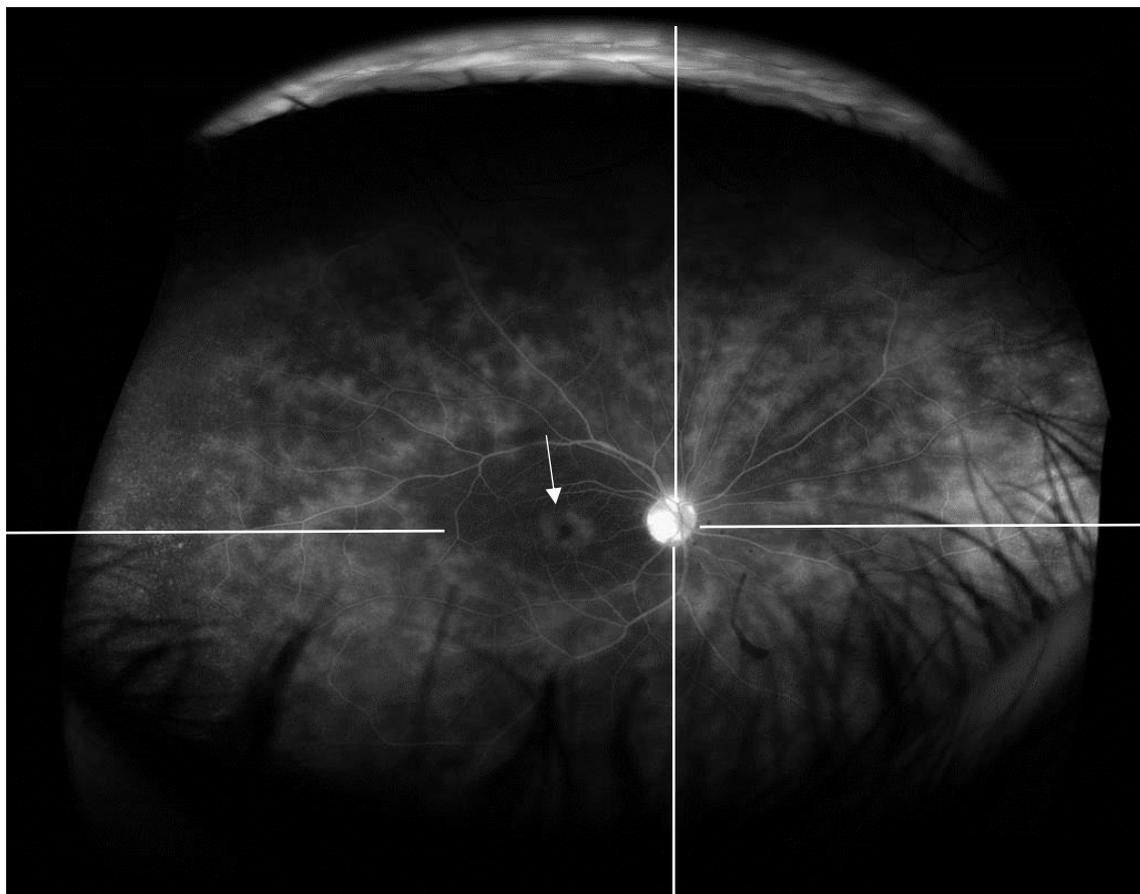
0は混濁なし、0.5+は混濁わずか、1+はかすんでみえるが網膜血管および視神経乳頭の境界が明瞭、2+はよりかすんでみるが網膜血管がまだみえる、3+は強くかすんでいて視神経乳頭の境界が非常に不明瞭、4+は視神経乳頭が見えない、である[7]。しかし、硝子体混濁は多くの場合可逆性で治療により消退するのに対

し、網膜病変は不可逆的な網膜障害を起こしうることから、網膜病変の有無のほう臨床的に重要である。

⑤ 蛍光眼底造影検査による評価

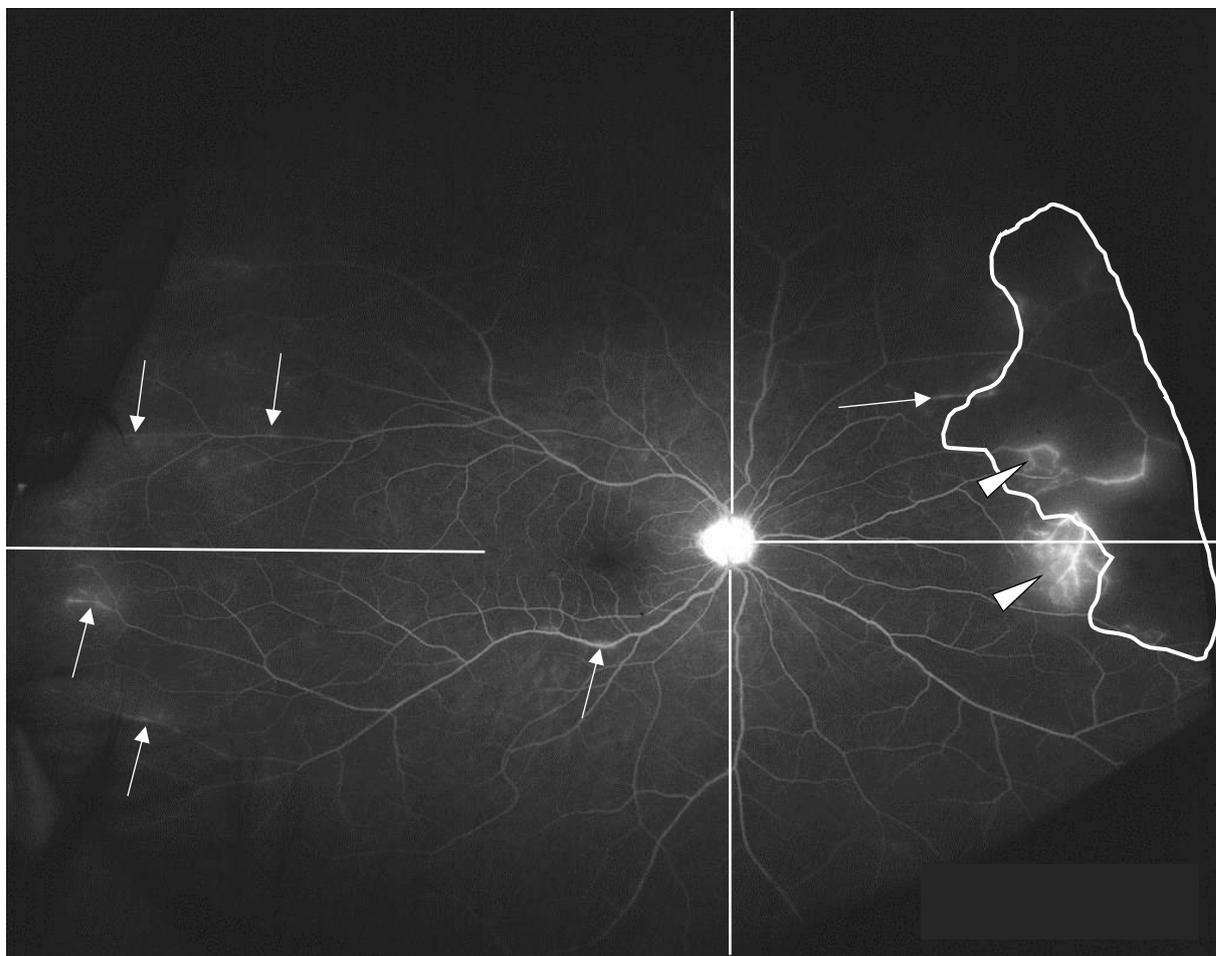
蛍光眼底造影検査はぶどう膜炎の眼底病変の評価に非常に有用である。ぶどう膜炎の原因疾患の鑑別、活動性の評価、黄斑浮腫などの合併症の評価、増悪や治療による軽快のモニタリングに役立つ[8]。Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWG)が詳細なフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見によるスコアリングシステムを提唱している[9]。このスコアリングシステムでは、視神経乳頭過蛍光(最大3点)、黄斑浮腫(最大4点)、網膜血管染色(後極)(最大3点)、網膜血管染色(周辺部)(最大4点)、毛細血管漏出(後極)(最大2点)、毛細血管漏出(周辺部)(最大8点)、無灌流域(後極)(最大2点)、無灌流域(周辺部)(最大4点)、視神経乳頭新生血管(最大2点)、新生血管(視神経乳頭以外)(最大2点)、点状蛍光漏出(最大2点)、網膜染色・pooling(最大4点)で評価され、トータルスコアは最大40点である(図2、3)。このスコアリングシステムは、ぶどう膜炎のスペシャリストの検者間で相違が少なく、臨床研究に有用であると報告されている[8]。

図 2. ASUWG のスコアリングシステムを用いたスコアリングの例①



ベーチェット病ぶどう膜炎症例での超広角眼底カメラによる蛍光眼底造影写真。ASUWG スコアリングシステムでは、視神経乳頭過蛍光(2点)、黄斑浮腫(3点、矢印)、網膜血管染色(後極)(0点)、網膜血管染色(周辺部)(0点)、毛細血管漏出(後極)(1点)、毛細血管漏出(周辺部)(8点)、無灌流域(後極)(0点)、無灌流域(周辺部)(0点)、視神経乳頭新生血管(0点)、新生血管(視神経乳頭以外)(0点)、点状蛍光漏出(0点)、網膜染色・pooling(0点)で、合計 14 点と評価する。

図 3. ASUWG のスコアリングシステムを用いたスコアリングの例②



サルコイドーシスぶどう膜炎症例での超広角眼底カメラによる蛍光眼底造影写真。ASUWG スコアリングシステムでは、視神経乳頭過蛍光(2点)、黄斑浮腫(0点)、網膜血管染色(後極)(1点、矢印)、網膜血管染色(周辺部)(3点、矢印)、毛細血管漏出(後極)(0点)、毛細血管漏出(周辺部)(1点)、無灌流域(後極)(0点)、無灌流域(周辺部)(2点、白線で囲った部位)、視神経乳頭新生血管(0点)、新生血管(視神経乳頭以外)(2点、矢頭)、点状蛍光漏出(0点)、網膜染色・pooling(0点)で、合計11点と評価する。

⑥眼炎症発作回数による評価(ベーチェット病ぶどう膜炎)

ベーチェット病ぶどう膜炎は眼炎症発作を繰り返すタイプのぶどう膜炎である。眼炎症発作回数が多いほど重篤であり、視力予後不良であると報告されている[10]。一定期間中の眼炎症発作回数をベーチェット病ぶどう膜炎の主要評価項目とする報告は多い[11, 12]。ただし、ベーチェット病の眼炎症発作は、前眼部炎症のみの場合から後眼部まで炎症が及ぶ場合まであり、各眼炎症発作の重症度は実際には大きく異なる。

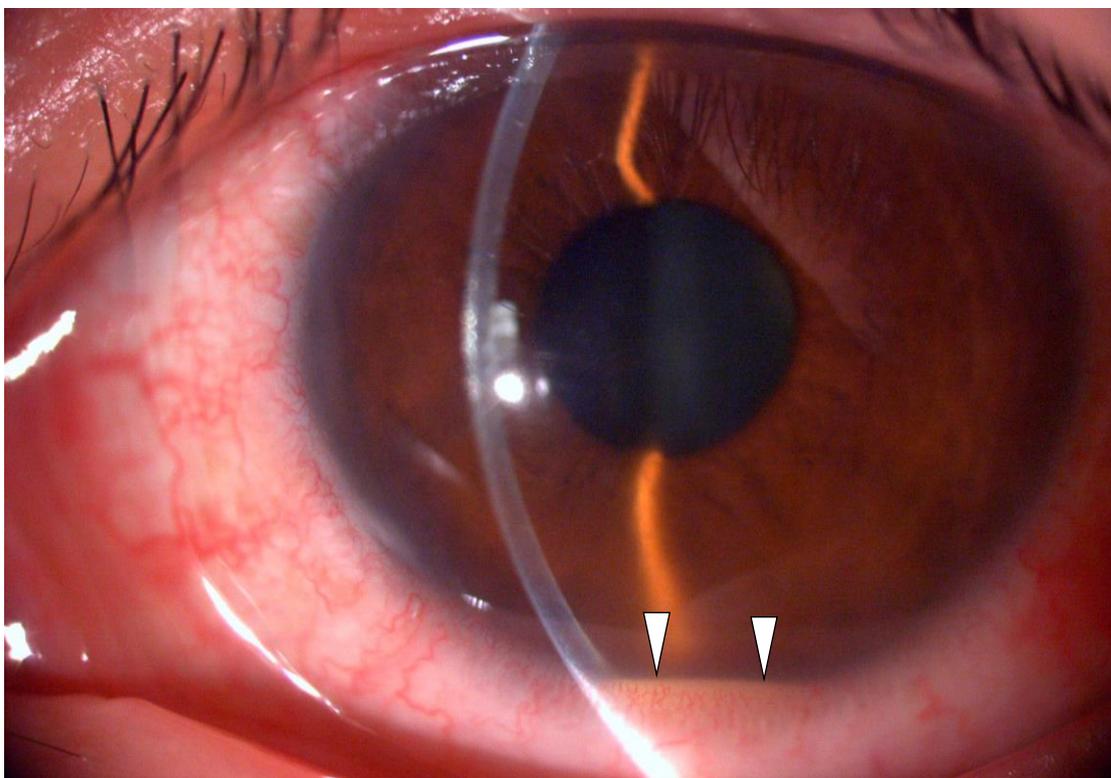
⑦Behçet's disease ocular attack score 24 による評価(ベーチェット病ぶどう膜炎)

Behçet's disease ocular attack score 24(BOS24) [13]は、眼炎症発作回数のみによる評価の問題点を解決すべく、一回ごとの眼炎症発作の重症度をスコア化したものである。前房細胞(最大4点)、硝子体混濁(最大4点)、周辺部網膜病変(最大8点)、後極部網膜病変(最大4点)、中心窩病変(最大2点)、視神経乳頭病変(最大2点)で評価する。合計すると最大24点となる。前房細胞、硝子体混濁は、前述のSUN working group の分類を踏襲し、軽度の修正を加えたものである。周辺部網膜は耳上側、耳下側、鼻上側、鼻下側の4部位に分類する。新出の網膜滲出斑もしくは網膜出血などの炎症所見が出現した場合、各部位ごとに2点を加える。後極部網膜病変は、滲出斑もしくは網膜出血などの炎症所見の占める面積によって2点(面積<10%)、3点(10%≤面積<25%)、4点(面積≥25%)とする。中心窩

病変は特に視機能に重要であるため、中心窩に新出の網膜滲出斑もしくは網膜出血などの炎症所見が出現した場合は 2 点を加える。視神経乳頭に新規炎症所見を認める場合は、2 点を加える[13]。図 4~8 にスコアリングの例を示す。

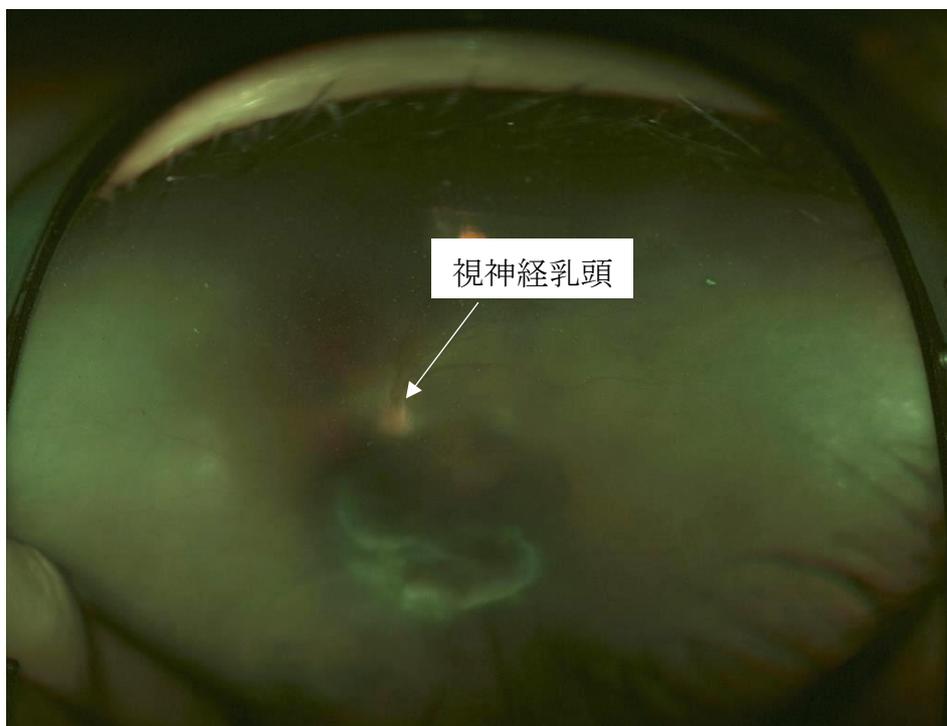
この方法はレーザーフレアメーターやフルオレセイン蛍光眼底造影と比較して単純であり、特殊な装置が不要である。また、本スコアは日常診療で通常診療録に記載する内容で評価するため、診療録から後ろ向きにスコアリングすることも可能である。さらに、前眼部炎症、後眼部炎症同時に評価できる。検者間でのばらつきが少ないことが報告されており[13]、治療効果の評価等で使用されている[14] [15]。

図4 ベーチェット病ぶどう膜炎の BOS24 によるスコアリングの例①



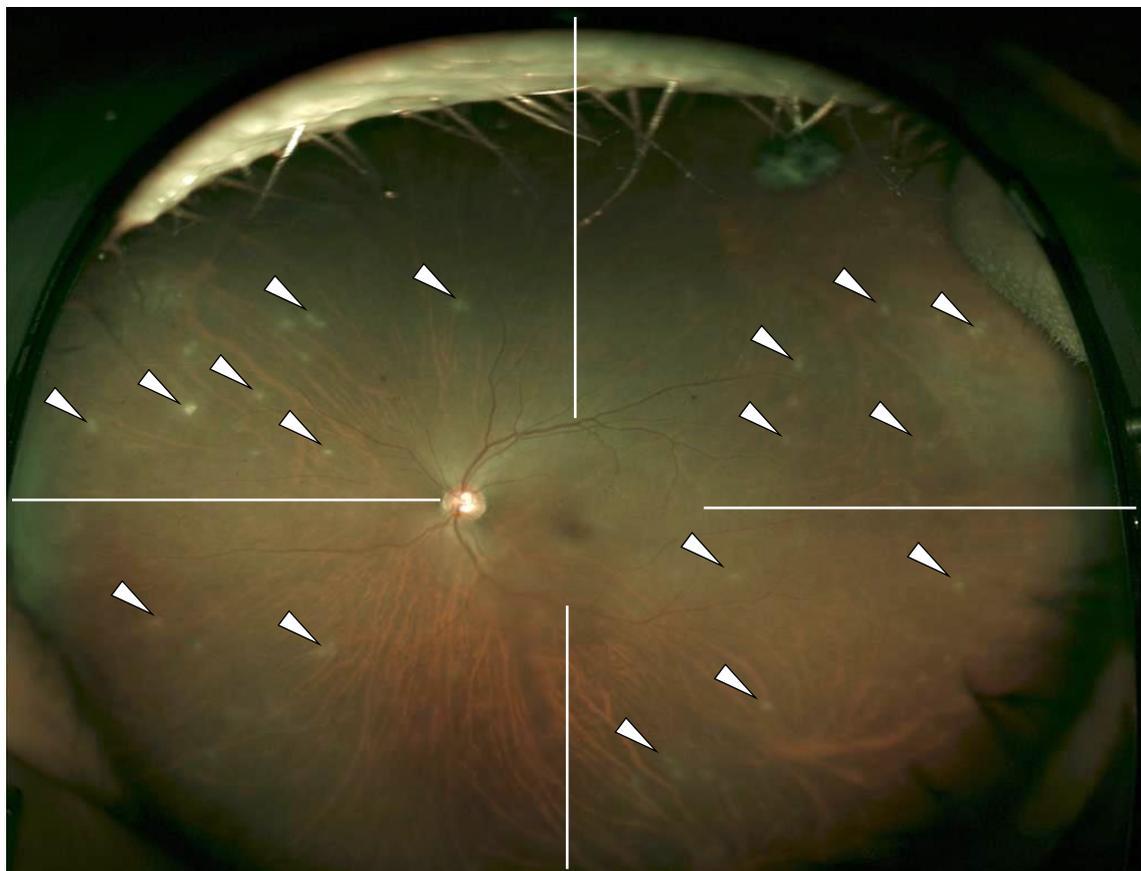
前房蓄膿(矢頭)を伴う強い前眼部炎症を認める。前房細胞は1視野あたり51個以上あり、前房細胞は4点の評価となる。

図5 ベーチェット病ぶどう膜炎の BOS24 によるスコアリングの例②



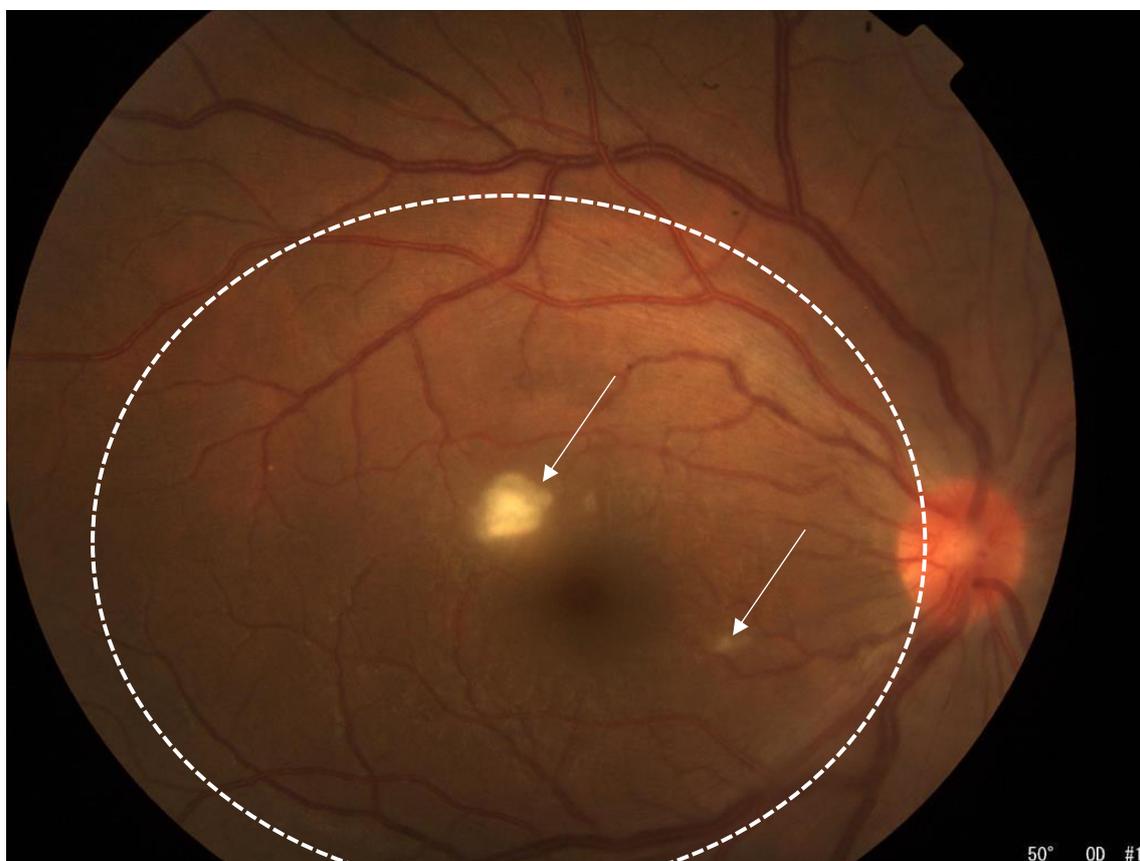
強いかすんでいて視神経乳頭の境界が非常に不明瞭であり、硝子体混濁は3点の評価となる。

図6 ベーチェット病ぶどう膜炎の BOS24 によるスコアリングの例③



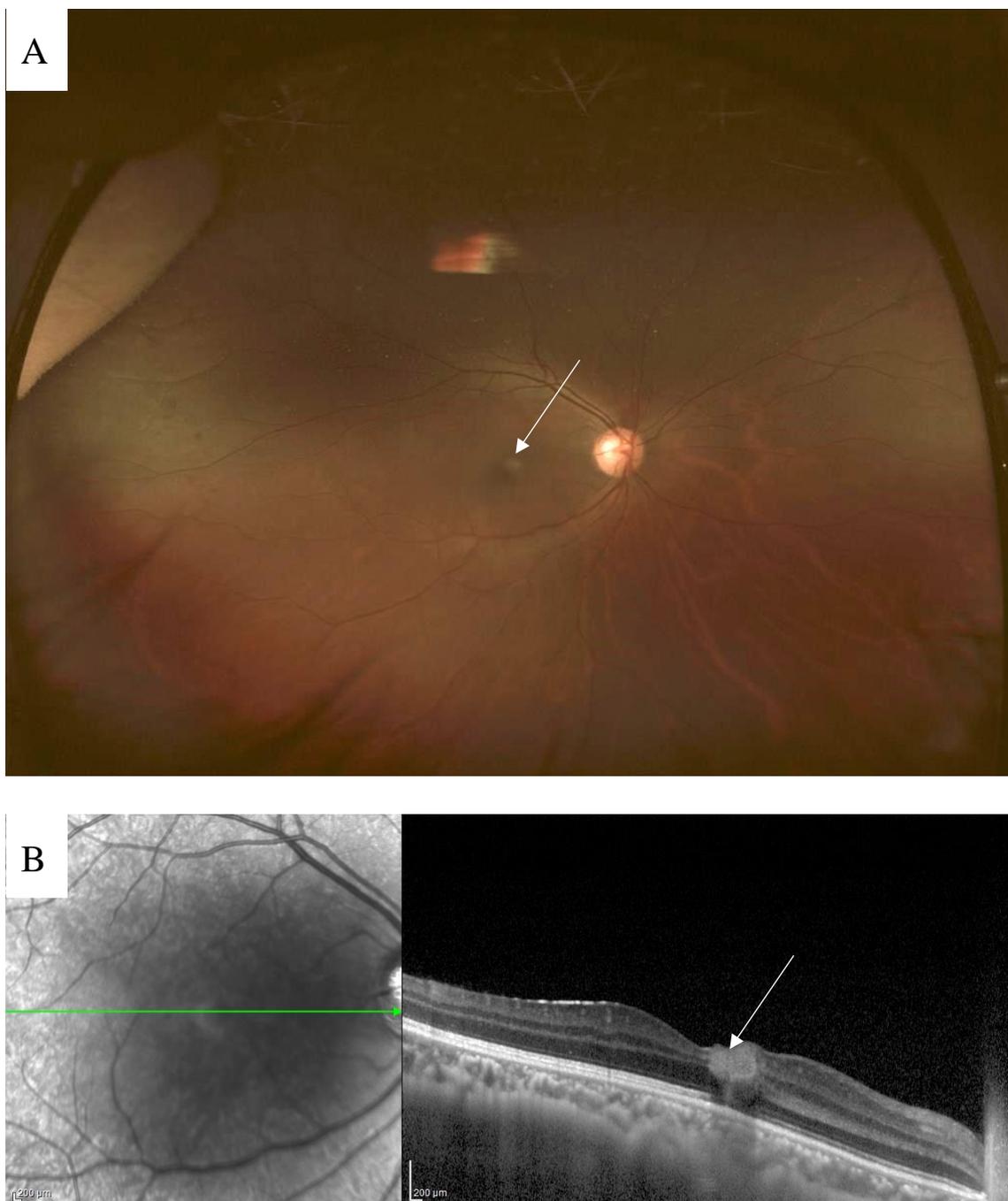
矢頭で指し示すように、耳上側、耳下側、鼻上側、鼻下側の4象限すべてに網膜病変あり、周辺部網膜病変は2点×4=8点の評価となる。

図7 ベーチェット病ぶどう膜炎の BOS24 によるスコアリングの例④



後極部(点線で囲った部分)に病変があるが(矢印)、後極部の面積の 10% 未満であるため、後極部網膜病変の評価は 2 点となる。

図8 ベーチェット病ぶどう膜炎の BOS24 によるスコアリングの例⑤



A. 超広角眼底写真と B.同患者の光干渉断層計による断層像。中心窩に病変があり(矢印)、中心窩病変の評価は2点となる。この場合、後極部網膜病変の評価も2点(後極部の面積の10%未満)となる。

II. 研究目的

このように、ぶどう膜炎の重症度は、各部位の炎症所見の程度を肉眼的にみた単一指標による評価から、それらの指標を組み合わせた評価方法、蛍光眼底造影やフレアメーターなどの眼科診断機器を使用した評価方法へと変わってきた。また、ベーチェット病ではその特徴的な炎症所見、経過から、眼炎症発作回数による評価、近年は BOS24 による評価などが行われるようになってきた。しかし、BOS24 は最近報告された新しい重症度評価であり、それに基づいた臨床的な疾患予後との関連性の検証は不十分である。さらに画像所見による評価も、近年様々な画角画質の画像診断機器が臨床導入されている現状を考えると、機器によってスコアが異なる可能性も否定できない。そこで本研究では 2 つのぶどう膜炎の重症度評価方法についての臨床的な意義の検証を行うことにした。

ベーチェット病ぶどう膜炎は、日本に多い失明に至る可能性が高い重篤な非感染性ぶどう膜炎で眼炎症発作回数が多いほど視力予後不良であることが報告されている[10]。その客観的重症度評価目的に近年提唱された BOS24 は検者間のばらつきが少ない眼炎症発作のスコアリングシステムであること、実際に TNF 阻害薬による治療でスコアが低下することが報告されている[16]。しかし、この BOS24 のスコアと最終的に患者にとって重要な視力予後との関係は不明である。そこで、本研究では両者の関係を明らかとし、BOS24 が臨床的に有用なスコア

であるかどうかを評価することを目的として研究を行った。

次に、ASUWG によるフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見のスコアリングシステム[9]が 2010 年に提唱されているが、臨床研究での検証はこれまであまり行われていなかった。さらに 2010 年以降、眼底画像診断機器の開発に伴い、小画角の眼底カメラによる複数枚の撮影画像やその合成写真で眼底を評価する時代から、超広角眼底カメラによる単一写真で広範囲の網膜を評価可能な時代となった。しかし、小画角の眼底カメラによる複数枚の撮影画像と超広角眼底カメラによる単一写真とでは、ASUWG スコアリングシステムの評価でどのような違いを生じるのかは十分に検討されていない。そこで、本研究では ASUWG スコアリングシステムを用いた、従来の眼底カメラと超広角眼底カメラでの蛍光眼底造影によるスコアリングの評価の違いについて検討を行った。

III. 第一部 Behçet's disease ocular attack score 24 と視力予後の関係についての検討

III-1) 緒言

ベーチェット病はまれな疾患でシルクロード沿いの地域によくみられる。ベーチェット病は多臓器にわたる疾患で、口腔内アフタは 95%以上、陰部潰瘍は 60～90%、皮膚病変(毛嚢炎様皮疹/結節性紅斑)は 40～90%、眼病変（ぶどう膜炎、網膜血管炎）は 45～90%、消化器症状(下痢, 下血, 消化管穿孔, 腹痛)は 4～38%、血管病変(血栓症, 血管瘤) は 2.2-50%、神経症状（あらゆる種類、髄膜脳炎）は 2.3～38.5%、関節症状は 11.6～93%でみられる[17]。発作と寛解を繰り返しながら病状が進行する疾患である[17]。

ベーチェット病ぶどう膜炎は眼炎症発作を繰り返すことが特徴であり、これまでの研究で、眼炎症発作を繰り返した結果、視力低下を引き起こすことが知られている[18, 19]。Behçet's disease ocular attack score 24(BOS24)は近年提唱されたスコアリングシステムで、前房細胞(最大 4 点)、硝子体混濁(最大 4 点)、周辺部網膜病変(最大 8 点)、後極部網膜病変(最大 4 点)、中心窩病変(最大 2 点)、視神経乳頭病変(最大 2 点)の 6 項目からなり、最大 24 点で眼炎症を評価する[16]。6 か月間の BOS24 スコアの合計、一回の眼炎症発作の BOS24 スコアともに、インフリキシマブ治療開始により減少することから、BOS24 スコアはベーチェット

病ぶどう膜炎の活動性評価に有用であると考えられる[16]。しかし、これまで BOS24 スコアと視力予後の関連についての報告はまだない。今回の研究では、視力変化と 5 年間の BOS24 スコアの合計の関連を検討した。

III-2) 方法

1986 年 1 月から 2008 年 12 月に東京大学医学部附属病院眼科初診のベーチェット病患者の診療録を後方視的に検討した。このレトロスペクティブスタディは東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ている。

選択基準は以下のとおりである。

- (1) Behçet's Disease Research Committee of Japan の診断基準を満たしている[20]。
- (2) 治療初期の非発作時矯正視力が少数視力 0.1 よりも良好である。
- (3) 5 年間継続して当院を受診している。

片眼性の症例は罹患眼のみ対象とした。ベーチェット病ぶどう膜炎患者は眼炎症発作が起こった際は眼科外来を再受診するように指導されている。各眼炎症発作は診療録の記載から BOS24 スコアリングシステムを使用してスコア化された。一回の眼炎症発作はある程度の期間継続するが、中でもっとも炎症が強いと判断された日をスコア化した。

両眼に同時に眼炎症発作が起こった際は、各眼ごとに一回の眼炎症発作とカウントし、それぞれ BOS24 スコアを計算した。5 年間の BOS24 スコアの合計を

BOS24-5Yとして計算し、その期間の眼炎症の指標とした。

患者は受診ごとに視力検査、細隙灯顕微鏡検査、倒像鏡による眼底検査を受けた。

視力はランドルト環による少数視力で測定し、統計解析のために logMAR 視力に換算した。50cm 指数弁、5cm 指数弁、手動弁、光覚弁、光覚弁なし、は既報にならば、それぞれ、小数視力で 0.01、0.001、0.0005、0.0002、0.0001 とした[21]。

ベーチェット病患者の視力は、各眼炎症発作時には大きく低下するが、それは各患者の視機能を正確に反映しているものではない。眼炎症発作による一時的な視力への影響を除くために、既報と同様に視力は非発作時の値を採用した[19, 21, 22]。治療初期の非発作時、5年後の非発作時の最高矯正視力(logMAR 視力)の差を求めることで、5年間の視力変化を算出した。両眼性の症例もあることから、疑似反復を防ぐために統計解析には線形混合モデル[23]を用いた。個人を変量因子と見なし、両眼間の関連を補正するために用いた。年齢、性別、5年間の総発作回数、5年間の BOS24 スコアの合計(BOS24-5Y)、治療初期の非発作時最高矯正視力、使用された免疫抑制剤の総数は固定因子として用いた。 $p < 0.05$ を有意とした。SPSS for Windows V.16.0(SPSS, Chicago, Illinois, USA)を用いて統計解析を行った。

III-3) 結果

合計 50 例 91 眼が対象となった。症例背景は表 1 に示す。

患者は男性 33 例、女性 17 例、24 例は完全型ベーチェット病、26 例は不全型ベーチェット病であった。初診時年齢は 37.4 ± 10.6 (14-60) 歳、ぶどう膜炎発症年齢は 33.0 ± 10.6 (13-59) 歳であった。

経過観察中、47 例は少なくとも以下の治療薬のうち一つ以上を使用していた (コルヒチン 39 例、シクロスポリン 22 例、プレドニゾロン 25 例、インフリキシマブ 6 例、シクロホスファミド 3 例、タクロリムス 2 例、アザチオプリン 2 例、メトトレキセート 1 例)。初診時、86 眼は有水晶体眼で、2 眼は無水晶体眼、3 眼は人工眼内レンズ挿入眼であった。86 眼の有水晶体眼のうち、22 眼が経過観察中に白内障手術が行われていた。緑内障手術は 9 眼に行われていた。

表 1. 症例背景

	Number	Mean ± SD	Range
患者数(眼数)	50 (91)		
性別(男性/女性)	33/ 17		
完全型/不全型	24/ 26		
初診時年齢		37.4-10.6	14-60
ぶどう膜炎発症年齢		33.0 ± 10.6	13-59
使用した免疫抑制剤の総数		2.0 ± 1.1	0-4
白内障手術	22 眼		
緑内障手術	9 眼		

治療初期、5年後の非発作時最高矯正視力、総発作回数、BOS24-5Yのトータルスコア、各項目のスコアを表2に示す。5年間の総発作回数は中央値9(四分位範囲, 3-15.5)回、BOS24-5Yは中央値26(四分位範囲, 6.5-58)であった。平均の最高矯正視力(logMAR)は、5年間の間に 0.16 ± 0.30 から 0.21 ± 0.37 に低下していたが、統計学的有意差はなかった (paired t test)。

表 2. 視力変化、発作回数、BOS24-5Y のトータルスコア・各項目のスコア

	Mean ± SD	Median (IQR)	Range
治療初期の非発作時最高 矯正視力(logMAR 換算)	0.16 ± 0.30		
5年後の非発作時最高 矯正視力(logMAR 換算)	0.21 ± 0.37		
総眼炎症発作回数(5年間)		9 (3-15.5)	0-32
BOS24-5Y		26 (6.5-58)	0-296
前房細胞-5Y		8 (3-18.5)	0-78
硝子体混濁-5Y		3 (1-9.5)	0-67
周辺部網膜病変-5Y		6 (0-19)	0-102
後極部網膜病変-5Y		2 (0-6)	0-31
中心窩病変-5Y		0 (0-2)	0-14
視神経乳頭病変-5Y		0 (0-0.5)	0-8

BOS24-5Y, 5年間の BOS24 スコアの合計

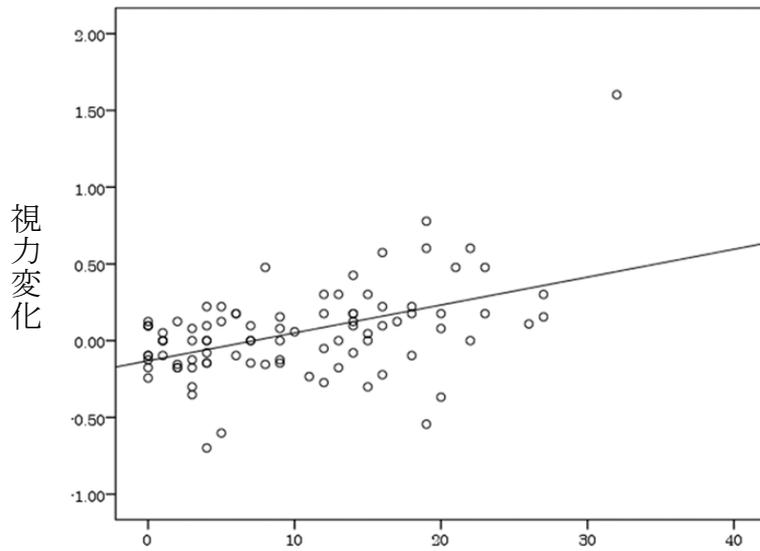
SD, standard deviation

IQR, interquartile range

5年間の眼発作回数と視力変化の関連を調べるために単回帰解析を行った(図9A)。両者は統計学的に有意な弱い相関を示した($R^2=0.226$ 、 $p<0.001$)。BOS24-5Yと視力変化の両者にも有意な弱い相関がみられた($R^2=0.334$ 、 $p<0.001$)(図9B)。

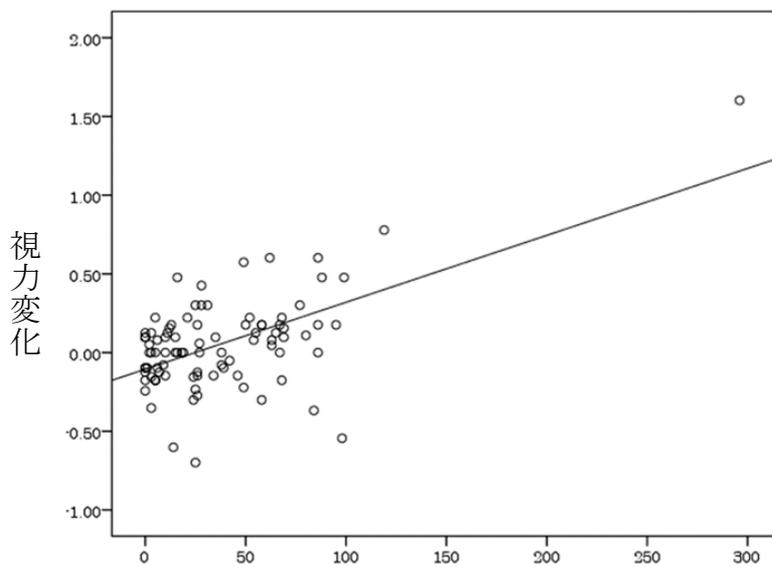
図9 5年間の視力変化と5年間の総眼炎症発作回数およびBOS-5Yとの関連性(単回帰解析)

A.



総眼炎症発作回数 ($R^2 = 0.226, P < 0.001$)

B.



BOS24-5Y ($R^2 = 0.334, P < 0.001$)

A. 視力変化と5年間の総眼炎症発作回数に有意な相関を認めた($R^2 = 0.226$, $P < 0.001$)

B. 視力変化と BOS24-5Y に有意な相関を認めた($R^2 = 0.334$, $P < 0.001$)

視力変化の有意な因子を同定するために、線形混合モデルを用いて解析した(表 3)。その結果、視力増悪に有意な因子は、BOS24-5Y($p=0.001$)、治療初期の非発作時最高矯正視力($p=0.002$)、初診時年齢($p=0.009$)であった。しかし、5年間の総眼炎症発作回数、免疫抑制剤の総使用数、性別は視力増悪に有意な因子ではなかった。

表 3 線形混合モデルによる視力変化に関する因子(性別、年齢、視力、免疫抑制剤の総使用数、総眼炎症発作回数、BOS24-5Y)

変数	推定値	95%信頼区間	p 値
性別			
男性	0	—	
女性	0.079	-0.041 ~ 0.20	0.19
初診時年齢	0.0073	0.0020 ~ 0.013	0.009
治療初期の非発作時最高矯正視力	-0.28	-0.45 ~ -0.10	0.002
免疫抑制剤の総使用数	-0.035	-0.086 ~ 0.017	0.18
5年間の総眼炎症発作回数	0.0031	-0.0082 ~ 0.014	0.59
BOS24-5Y	0.0039	0.0017 ~ 0.0061	0.001

BOS24-5Y, 5年間の BOS24 スコアの合計

どの部分の眼炎症が視力増悪にもっとも影響するのかを検討するために、BOS24-5Y の 6 項目(前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y、周辺部網膜病変-5Y、後極部網膜病変-5Y、中心窩病変-5Y、視神経乳頭病変-5Y)を 3 つの指数に分類した(前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y、眼底病変-5Y)。眼底病変-5Y は周辺部網膜病変-5Y、後極部網膜病変-5Y、中心窩病変-5Y、視神経乳頭病変-5Y の合計である。前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y、眼底病変-5Y、年齢、治療初期の非発作時最高矯正視力と視力変化を線形混合モデルで解析した(表 4)。その結果、眼底病変-5Y は視力増悪に有意な因子であった($p=0.002$)が、前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y は有意な因子ではなかった。

表 4 線形混合モデルによる視力変化に関する因子(年齢、視力、前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Y、眼底病変-5Y)

変数	推定値	95%信頼区間	p 値
初診時年齢	0.0077	0.0022 ~ 0.013	0.007
治療初期の非発作時最高矯正視力	-0.30	-0.47 ~ -0.13	0.0007
前房細胞-5Y	0.0011	-0.0070 ~ 0.0092	0.78
硝子体混濁-5Y	0.0055	-0.0051 ~ 0.016	0.31
眼底病変-5Y	0.0053	0.0019 ~ 0.0087	0.002

眼底病変-5Y: 周辺部網膜病変-5Y、後極部網膜病変-5Y、中心窩病変-5Y、視神経乳頭病変-5Y の合計

III-4) 考察

ベーチェット病ぶどう膜炎は眼炎症発作を繰り返すことが特徴であり、評価時点により眼所見は大きく異なる。このため、疾患活動性を正しく評価することは大きな課題であった。これまで、眼炎症発作回数[21, 24-27]、炎症部位[27]、フレアメーター[28]、蛍光眼底造影検査結果[9]などでの評価が試みられていた。

BOS24 はこれまでの評価方法と比較していくつかの利点がある。第一に、フレアメーターや蛍光眼底造影検査よりも簡便で、特別な装置を必要としない。第二に、前眼部炎症と後眼部炎症の両方を評価可能である。第三に、各眼炎症発作を評価するだけでなく、一定期間の各眼炎症発作の BOS24 スコアを合計することで、各眼炎症発作の重症度と発作頻度の両方を評価可能である。第四に、日常診療で診療録に記載する内容で評価するため、診療録から後ろ向きにスコアリングすることも可能である。これらの利点が挙げられるが、これまで BOS24 スコアと視力予後の関係について検討されていなかった。

今回の線形混合モデルを用いた検討で、ベーチェット病患者において BOS24-5Y が視力増悪にもっとも有意な因子であることがわかった。興味深いことに、線形混合モデルでは、眼炎症発作回数は視力増悪に関して、統計学的に有意な因子ではなかった。対照的に、単回帰分析では、5年間の眼発作回数と BOS24-5Y とともに視力増悪に相関がみられた。これは BOS24-5Y スコアが、眼炎症発作回数と

個々の眼炎症発作の重症度の両方を網羅しているからであると考えられる。そのため、BOS24-5Yのほうが5年間の眼炎症発作回数よりもより正確な視力増悪の指標になると考える。今回の研究でもっとも重要な結果は、ベーチェット病患者の視力悪化の指標としてBOS24スコアリングシステムが有用であることが示されたことである。

また、病変部位別の検討では、線形混合モデルでは眼底病変-5Yが視力増悪に有意な因子であった一方で、前房細胞-5Y、硝子体混濁-5Yは視力増悪に有意な因子ではなかった。前房細胞と硝子体混濁は増悪と寛解が特徴であるため、視力増悪にそこまで重要な因子ではなかったと考えられる。一方、繰り返す眼底病変は深刻な網膜視神経障害を引き起こし、不可逆的な視力低下につながるものが既報で報告されている[18, 22, 29-31]。今回の眼底病変-5Yが視力増悪に有意な因子であったという結果は既報を支持するものである。

今回の検討で、視力変化と性別、年齢との相関も検討した。これまで、男性の方が女性よりもぶどう膜炎は重症で、視力低下リスクが高いと報告されてきた[22, 29, 31]。しかし、今回の検討では、性別と視力変化に有意な相関を認めなかった。

これは、性別は直接視力予後に影響があるのではなく、ぶどう膜炎の重症度を通して視力予後に影響があり、ぶどう膜炎の重症度はBOS24スコアの一部となっているのであろうと推察される。また、この研究は大学病院で行われており、大

学病院に紹介される患者は性別にかかわらず重症な患者が多いことによる患者バイアスもひとつの原因の可能性はある。

ベーチェット病は、発症年齢が若いほど重症になりやすいと報告されており[32]、年齢と視力予後に有意な相関を認めたとする既報もある。Demiroğluらは、32歳以下は視力障害のリスクであると報告している[33]。一方、年齢は視力と有意な相関はないとする報告もある[18, 22]。今回の検討では、線形混合モデルでは、高齢であることは視力悪化の有意な因子であった。スピアマンの順位相関係数では、年齢と視力変化に有意な相関は見られなかった($p=0.12$)。発症年齢の若さはベーチェット病の重症度に関連があるが、これも BOS24 スコアの一部となっているのであろうと推察される。これらの結果は、眼炎症が同等であれば、高齢患者の方が視力低下を来しやすいことを示唆していると考えられる。高齢者の方が眼炎症発作を繰り返すことで白内障や網膜機能低下が進行し、視力低下をきたしやすいのではないかと推測される。

線形混合モデルでは、治療初期の非発作時最高矯正視力も視力悪化と相関があることが判明した($p=0.002$)。治療初期の非発作時最高矯正視力が良好な眼のほうが、不良な眼よりも大きく視力が下がりやすかった。これは治療初期に既に非発作時最高矯正視力が不良であれば、それ以上視力低下しにくいからと考える。また免疫抑制剤の総使用数は視力変化に有意な因子ではなかった。免疫抑制剤

使用も、眼炎症発作の重症度・回数の減少、つまり総 BOS24 スコアを通して視力に影響を及ぼすのであろうと考えられる。

我々は経過観察期間中の白内障手術が視力変化に影響を及ぼすと予想していた。白内障手術未施行 86 眼のうち、22 眼で白内障手術が行われた。この 86 眼に対して、白内障手術と視力変化について線形混合モデルで検討したが、有意な因子ではなかった($p=0.50$ 表 5)。この理由として、白内障手術をしてもすでに黄斑萎縮や視神経萎縮を来していて視力改善しない場合があること[34, 35]、白内障手術後に重度な眼炎症発作を起こす場合があること[36, 37]、が挙げられる。

表 5 86 眼の有水晶体眼における線形混合モデルによる視力変化に關与する因子(性別、年齢、視力、免疫抑制剤の総使用数、総眼炎症発作回数、BOS24-5Y、白内障手術の有無)

変数	推定値	95%信頼区間	p 値
性別			
男性	0	—	
女性	0.069	-0.054 ~ 0.19	0.26
初診時年齢	0.0077	0.0022 ~ 0.013	0.007
治療初期の非発作時最高矯正視力	-0.22	-0.39 ~ -0.038	0.018
免疫抑制剤の総使用数	-0.020	-0.075 ~ 0.035	0.47
5年間の総眼炎症発作回数	0.0029	-0.0085 ~ 0.014	0.62
BOS24-5Y	0.0044	0.0022 ~ 0.0065	0.0001
白内障手術施行	0		
白内障手術未施行	0.049	-0.095 ~ 0.19	0.50

BOS24-5Y, 5年間の BOS24 スコアの合計

今回の検討にはいくつかの限界がある。第一に、眼炎症発作時に眼科を受診しなかった場合や硝子体混濁が強くて網膜が透見できない場合はスコアリングすることが困難である。第二に、一回の眼炎症発作の持続時間も視力変化に影響を及ぼしている可能性があるが、後方視的には眼炎症発作の持続時間を評価することは難しい。第三に、後方視的解析のため、選択バイアスが避けられない。最後に、**BOS24-5Y** と視力変化の関係は治療薬の影響を受けることが予想されるが、本検討の対象患者では **TNF** 阻害薬投与は 6 例のみに行われており、**TNF** 阻害薬の有無での検討は困難であった。現在は **TNF** 阻害薬の使用により眼炎症発作が抑えられている症例が多いため、本検討の患者背景とはやや異なる点は否めない。今後、今回の検討結果を確認するために、前向き研究が期待される。

結論として、ベーチェット病ぶどう膜炎患者において、**BOS24-5Y** のほうが 5 年間の眼炎症発作回数と比較し、より視力変化に影響を及ぼすことがわかった。

BOS24 スコアリングシステムを使用することで、ベーチェット病ぶどう膜炎の活動性をより客観的かつ定量的に評価できるようになったと考える。

IV. 第二部 Angiography Scoring for Uveitis Working Group

が提唱するフルオレセイン蛍光眼底造影スコアリングシステムを用いた超広角眼底カメラと従来の眼底カメラの比較

IV-1) 緒言

フルオレセイン蛍光眼底造影検査(Fluorescein angiography、以下 FA)はぶどう膜炎患者の網膜病変を評価するのに重要なツールである。FAにより、網膜血管炎、網膜血管閉塞、網膜虚血、新生血管、黄斑浮腫、黄斑虚血、漿液性網膜剥離、視神経乳頭浮腫などの評価が可能となる[9, 38-40]。一方、Optos 眼底カメラ(Optos Inc., Dunfermline, Scotland, UK)を用いた超広角眼底造影検査(ultra-wide-field FA、以下 UWF FA)は一つの画像で 200 度の範囲を撮影でき[41, 42]、従来の通常の眼底カメラ(画角 35~50 度)による 9 方向撮影(standard FA)したものを合成した写真と比べても、約 1.5 倍広範囲な撮像画像が得られる[43]。Standard FA と UWF FA を比較した報告はいくつかある[43, 44]。Moon らは、ベーチェット病ぶどう膜炎患者で撮影した、UWF FA と standard FA を用い、Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWG)によるスコアリングシステム[9]の検者間のばらつきを検討し、両撮影法とも検者間のばらつきが少なく信頼できると報告している[44]。しかし、この検討の一番の問題点は、UWF FA と standard FA を同日に行っていない点である。ぶどう膜炎、とくにベーチェット病ぶどう膜炎は、ぶ

どう膜炎の活動性が刻一刻と変わるため、別日に撮影された蛍光眼底造影検査結果によるスコアを直接比較することはできない。これまでに同日に撮影された UWF FA と standard FA の画像を ASUWG によるスコアリングシステムを用いてスコアを比較した報告はまだない。

サルコイドーシスは多臓器にわたる肉芽腫性疾患で、呼吸器病変(約 90%)が最もよく見られるが、全身のどの臓器にも病変をきたしうる[45]。この病気の特徴は患部に肉芽腫を形成することである。サルコイドーシスの診断は、臨床所見・病理組織学的所見と、そのほかの肉芽腫性疾患の除外をもって行う。治療は、有症状の場合、病状が進行性の場合、重要な臓器(眼, 心臓, 神経)に病変をきたしている場合に免疫抑制療法がおこなわれる[45]。

高齢のサルコイドーシスぶどう膜炎患者では、炎症所見はより眼底周辺部にみられることが多い[46]。我々は、UWF FA のほうが、standard FA と比較し、眼底周辺部の病変をより正確に特定することができるのではないかと仮説を立てた。本研究では、同日に撮影されたサルコイドーシスぶどう膜炎患者の standard FA と UWF FA を用いて ASUWG のスコアリングシステムによるスコアを比較した。

IV-2) 方法

2013 年 4 月から 2016 年 8 月に東京大学医学部附属病院のぶどう膜炎外来を受診した活動性のあるサルコイドーシスぶどう膜炎患者の診療録をレトロスペク

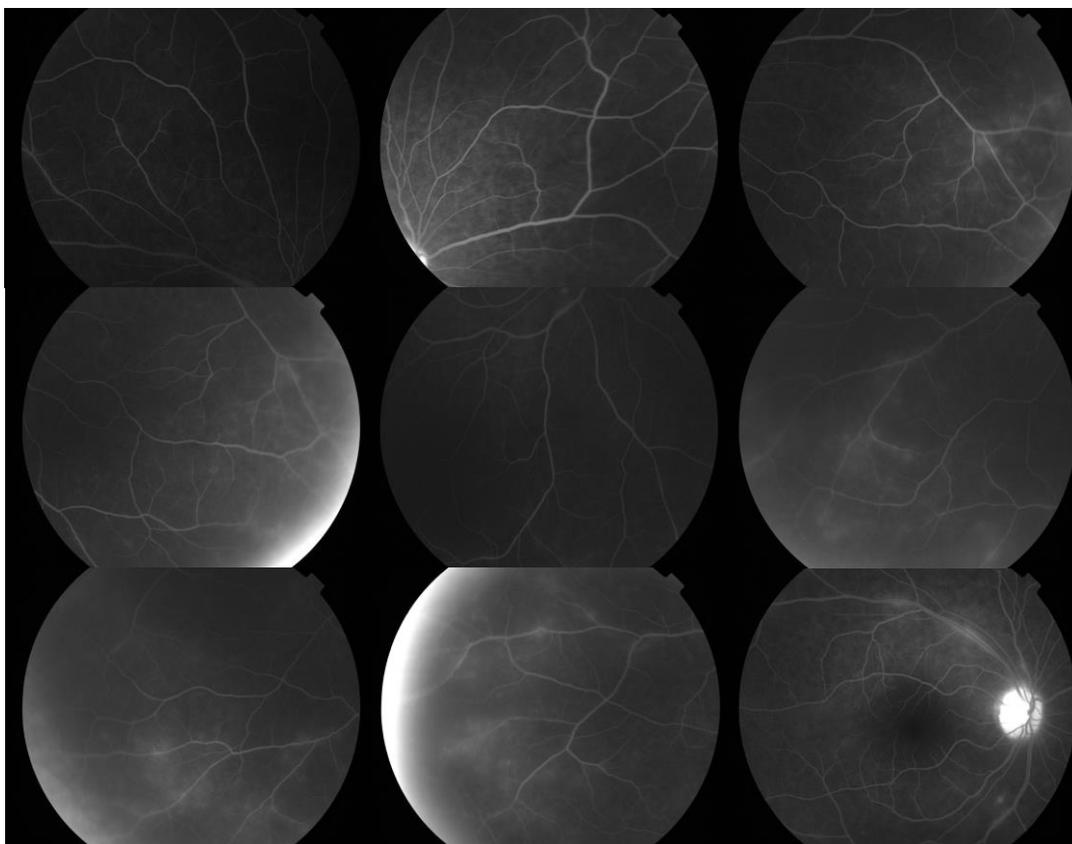
タイプにレビューした。サルコイドーシスの診断基準は日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の定める基準を用いた[47,48]。このレトロスペクティブスタディは東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ている。

standard FA と UWF FA が同日に撮影されていた患者を対象とした。複数回、FA 撮影されていた場合は、もっとも活動性のあるときに撮影されたものを用いた。正確なスコアリングが困難な画質不良の症例、FA のスコアリングに影響を及ぼす他の眼疾患が併存する症例（糖尿病網膜症など）は除外した。FA は TOPCON TRC-50DX 眼底カメラ (TOPCON Corp., Tokyo, Japan) 、Optos 200Tx 眼底カメラ (Optos Inc., Dunfermline, Scotland, UK)を使用した。フルオレセインを静脈内投与後、TOPCON TRC-50DX 眼底カメラで早期像、後期像を撮影後(図 10)、隣接する Optos 200Tx 眼底カメラで後期像を撮影(図 11)した。standard FA と UWF FA はぶどう膜炎のスペシャリスト 3 名(T.K.、M.T.、A.Y.)により、ASUWG のスコアリングシステム[9]を用いてスコア化された。このスコアリングシステムでは、視神経乳頭過蛍光(最大 3 点)、黄斑浮腫(最大 4 点)、網膜血管染色(後極)(最大 3 点)、網膜血管染色(周辺部)(最大 4 点)、毛細血管漏出(後極)(最大 2 点)、毛細血管漏出(周辺部)(最大 8 点)、無灌流域(後極)(最大 2 点)、無灌流域(周辺部)(最大 4 点)、視神経乳頭新生血管(最大 2 点)、新生血管(視神経乳頭以外)(最大 2 点)、点状蛍光漏出(最大 2 点)、網膜染色・pooling(最大 4 点)で評価される(合計 最大 40 点)。

3名の検者はお互いに独立に、すべての画像をランダムに提示された状態でスコアリングした。

検者間のばらつきは intra-class correlation coefficient (ICC)を計算して検討を行った。トータルスコア、各スコアを UWF FA と standard FA で比較した。一般線形モデルを用いて解析した。統計解析は SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

図 10 通常の 9 方向撮影の蛍光眼底造影写真(Standard FA)



サルコイドーシスぶどう膜炎患者の右眼の後極部と周辺 8 方向のフルオレセイン蛍光眼底造影の後期像(standard FA)

図 11 超広角撮影による蛍光眼底造影写真(UWF FA)



図 10 と同一患者の超広角眼底造影の後期像(UWF FA)

IV-3) 結果

対象とした症例の背景を表 6 に示す。18 例 36 眼が対象となり、全 72 画像を評価した。平均年齢 58.4 ± 13.1 歳(32-74 歳)、15 例(83%)が女性であった。6 例はサルコイドーシス組織診断群、12 例はサルコイドーシス臨床診断群であった。

表 6 症例背景

項目	
症例数 (眼数)	18 (36)
性別 (男性/ 女性) (症例数)	3/ 15
組織診断群/ 臨床診断群 (症例数)	6/ 12
両眼性/ 片眼性 (症例数)	18/ 0
FA 施行時の年齢 (歳)	58.4 ± 13.1

トータルスコアの ICC は standard FA は 0.77 (95%信頼区間、0.66-0.88)と UWF FA は 0.87 (95%信頼区間、0.80-0.94)であった。

トータルスコアは standard FA は 12.0、UWF FA は 14.6 で有意差があった。UWF FA のほうが standard FA よりも有意差をもって高値であった項目は、視神経乳頭過蛍光($p < 0.001$)、後極の網膜血管染色($p = 0.012$)、周辺部の毛細血管漏出($p < 0.001$)であった(表 7)。standard FA のほうが UWF FA よりも高いスコアを示した項目はなかった。

表 7 standard FA と UWF FA のスコアの比較

項目	Standard FA	UWF FA	<i>p</i>
視神経乳頭過蛍光	1.57 ± 0.11	1.95 ± 0.11	<i>p</i> <0.001
黄斑浮腫	1.63 ± 0.30	1.76 ± 0.30	<i>p</i> =0.264
網膜血管染色(後極)	0.94 ± 0.15	1.24 ± 0.15	<i>p</i> =0.012
網膜血管染色(周辺部)	2.72 ± 0.16	3.04 ± 0.16	<i>p</i> =0.056
毛細血管漏出(後極)	0.94 ± 0.14	1.09 ± 0.14	<i>p</i> =0.064
毛細血管漏出(周辺部)	3.73 ± 0.31	4.91 ± 0.31	<i>p</i> <0.001
無灌流域(後極)	0	0	n.a.
無灌流域(周辺部)	0.18 ± 0.11	0.25 ± 0.11	<i>p</i> =0.230
視神経乳頭新生血管	0 ± 0.013	0.019 ± 0.013	<i>p</i> =0.331
新生血管(視神経乳頭以外)	0.10 ± 0.054	0.13 ± 0.054	<i>p</i> =0.620
点状蛍光漏出	0 ± 0.0065	0.0093 ± 0.0065	<i>p</i> =0.331
網膜染色・pooling	0.18 ± 0.087	0.24 ± 0.087	<i>p</i> =0.405
合計	12.0 ± 0.95	14.6 ± 0.95	<i>p</i> <0.001

least square mean ± standard error. n.a.; not analyzed.

IV-4) 考察

サルコイドーシスぶどう膜炎 36 眼について、同日に撮影された Standard FA と UWF FA の画像を ASUWG のスコアリングシステムでスコア化し、比較した。検者間のばらつきは standard FA より UWF FA のほうが少ない結果であった。トータルスコアは UWF FA の方が高かった。項目別では、視神経乳頭過蛍光、網膜血管染色(後極)、毛細血管漏出(周辺部)において、standard FA より UWF FA の方が平均スコアが高い結果であった。このことから UWF FA は standard FA よりも鋭敏に蛍光漏出を検出できると考えられた。

ASUWG のスコアリングシステムに関して、Tugal-Tutkun らは standard FA 画像を用いた検討で、4 人の検者間のばらつきが少なく、臨床研究に有用であると報告している[8]。一方 Moon らの検討では、UWF FA と standard FA が同一日に撮影されていないため、ICC を直接比較することはできなかった[44]。今回の我々の検討では、同一日に撮影された画像を用いた結果、UWF FA のほうが standard FA よりもトータルスコアの ICC が高い結果であった。この主な原因は UWF FA が単一写真であるのに対し、standard FA が 9 個の写真からなることが大きいと考える。standard FA の 9 個の写真を評価する際に、その写真が眼底のどの位置の写真であるかの評価は検者により多少異なる可能性があるが、UWF FA では単一写真であるのでその可能性はない。

ぶどう膜炎患者における UWF FA 画像についての既報はいくつかある[41-44, 49-51]。UWF FA は前部ぶどう膜炎患者においても周辺部の網膜血管からの漏出を検出するのに優れている[51]。Mesquida らは一般的な診察では眼底の炎症が明らかではなかったベーチェット病ぶどう膜炎 33 眼のうち 28 眼(84.8%)において、UWF FA を使用することで網膜血管炎を検出できたと報告している[42]。Leder らは非感染性ぶどう膜炎 23 症例の 71 回の受診において、通常の診察に、UWF 画像と UWF FA を追加した場合と、UFA FA の中央部 60 度の範囲に限定した画像を追加した場合で、疾患活動性の検出がどのように異なるかを検討した。その結果、UWF 画像と UWF FA を追加した場合は 68%(48/71)、UFA FA の中央部 60 度の範囲に限定した画像を追加した場合は 45%(32/71)で疾患活動性が認められたと報告し、超広角撮影により眼底炎症の治療方針決定に重要な情報を得ることができると考察している[50]。

Nicholson らは UWF FA と 9 方向写真のモンタージュ写真で蛍光漏出を比較し、蛍光漏出を認める範囲が UWF FA のほうが standard FA よりも広いことを報告している[43]。蛍光漏出の評価については 49 眼中、22 眼が UWF FA のほうが 25% 以上漏出が多く、25 眼は同程度、2 眼が UWF FA のほうが 25% 以上漏出が少ない結果であった[43]。我々の検討でも、トータルスコアは standard FA は 12.0、UWF FA は 14.6 で有意差を認めた。UWF FA の方がより蛍光漏出を多く認める

理由として、以下が考えられる。①UWF FA のほうが撮像範囲が広いこと [43, 44]、②standard FA での 9 方向写真では技術的な問題や患者側の問題、小瞳孔などから、重複や撮影できていない箇所が存在すること、③UWF FA で用いられる scanning laser ophthalmoscope (SLO) が蛍光露出の検出にすぐれている [43]、ことが考えられる。

次に、後極部の蛍光漏出についても UWF FA の方が多かったことについて考察する。

Nicholson らは 23 眼中 17 眼(73.9%)で UWF FA のほうが、9 方向写真のモニター ジュ写真と比較して、後極部の蛍光漏出が多い結果であったと報告している [43]。今回の我々の検討でも、視神経乳頭過蛍光、網膜血管染色(後極)について UWF FA のほうが standard FA と比較して有意に高値であった。Nicholson らの報告と本検討以外で、UWF FA と standard FA の後極部の蛍光漏出を比較した報告は我々の知る限りなく、両研究とも UWF FA のほうが後極部の蛍光漏出が多い結果であった。この結果の原因として、以下が考えられる。①周辺部網膜の病変を見落とさないようにする目的で Optos 眼底カメラの輝度が最初から最大に設定されていること、②前述の通り、UWF FA で用いられる SLO が蛍光露出の検出にすぐれていること、が挙げられる。SLO が蛍光漏出の検出に優れていることが原因で UWF FA のほうが後極のスコアが高いのか否かを判断するためには、後極

の評価用に輝度を調整した UWF FA 画像を用いなければならない。今後さらなる研究が必要である。

今回の研究結果からは、周辺部の網膜血管炎が疑われる場合や、複数の医師がスコアリングシステムを用いてぶどう膜炎の活動性を評価する場合に UWF FA を使用することが推奨される。また、ぶどう膜炎の活動性の時間経過による変化を評価する場合や、複数の症例のぶどう膜炎の活動性を比較する場合は、同じ撮影装置で撮影された FA 画像を使用したほうがよいと考える。今後、サルコイドーシスぶどう膜炎以外のぶどう膜炎の画像を用いての追加検討が望まれる。

今回の検討にいくつかの限界がある。第一に、後方視的解析のため、選択バイアスが避けられない。第二に、後方視的解析のため、フルオレセイン蛍光眼底造影の写真を撮るタイミングが全症例で同じではない。第三に、2つの撮影装置で撮影する際に生じる時間差が蛍光漏出の程度に影響を与えている可能性がある。

TOPCON カメラでの standard FA 写真の撮影から、Optos カメラでの UWF FA 写真の撮影に移るまでの時間はごくわずかだが、UWF FA と比べ standard FA の 9 方向撮影はそれ自体時間がかかる。そのため、今後は 2つの眼底カメラでの撮影順序をランダムに行う前向き研究が望まれる。第四に、サルコイドーシスぶどう膜炎のすべての症例で 2つの眼底カメラで撮影していたわけではないため、対象者数が多くないことが挙げられる。これらの限界があるものの、本検討によ

り UWF FA によるぶどう膜炎の評価について新しい知見を得られたと考えている。

結論として、サルコイドーシスぶどう膜炎において UWF FA は standard FA と比較して周辺部の毛細血管漏出スコアが多だけでなく、後極の蛍光漏出(視神経乳頭過蛍光、後極の網膜血管染色)のスコアも多い結果であった。また、9 方向撮影の standard FA と比較し UWF FA のほうが、ASUWG のスコアリングシステムを用いたスコアの検者間でのばらつきが少ない結果であった。

V. 本研究全体の結論

ぶどう膜炎の重症度は多岐にわたるが、特に眼底に炎症を起こす後部ぶどう膜炎や汎ぶどう膜炎は視機能低下のリスクが高く、適切に診断し、重症度を正確に評価して治療法を選択することが重要である。ぶどう膜炎の重症度の評価方法には複数あるが、視機能に関連する眼底病変を評価することが最も重要であると考えられる。

ぶどう膜炎の中でも、ベーチェット病ぶどう膜炎は、眼炎症発作を繰り返し、不可逆的な視力障害を来しやすいという特徴がある。BOS24により一つ一つの眼炎症発作をスコア化し、ある一定期間内の各眼炎症発作のスコアの合計で評価することで、各眼炎症発作の重症度と発作頻度の両方を同時に評価できるようになった。一方、BOS24スコアリングシステムは、検者間でのばらつきが少ないことが報告されており[16]、治療効果の評価等で使用されてきたが[14, 15]、視力予後との関連が不明であった。今回の検討で、眼炎症発作回数よりもBOS24スコアのほうが視力変化と関連することが明らかとなり、予後予測の観点からも臨床的に有用なスコアであるとわかった。現在、難治性疾患政策研究事業『ベーチェット病に関する調査研究』班が行っているベーチェット病レジストリの作成において、BOS24はぶどう膜炎の活動性を経時的にモニタリングする指標として採用され、多施設でデータを集積中である。将来的にBOS24

によるベーチェット病ぶどう膜炎の活動性と視力予後、治療薬との関連性などが大規模データで検討できるようになることが期待される。

FA は眼底病変の評価に非常に重要であるが、所見が多様であるためにスコア化が難しい面があった。ASUWG のスコアリングシステムは、ぶどう膜炎のスペシャリストの検者間での相違が少ないことはすでに報告されていた[8]。しかし、これまでこのスコアリングシステムは臨床研究での使用は少なく、我々の知る限りでは 2 報のみであった[44, 52]。今回、2 種類の眼底カメラでの FA 所見を比較するにあたり、ASUWG のスコアリングシステムを使用したことで、各種 FA 所見ごとのスコア化や後極と周辺部に分けたスコア化が可能であった。今後は ASUWG のスコアリングシステムのぶどう膜炎の診断への応用、視機能との関連の検討、治療効果判定での応用が期待される。

「謝辞」

研究の機会を与えて下さり、終始御懇意なる御指導、御鞭撻を賜った東京大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学教室 相原 一 教授に心より感謝申し上げます。本研究の遂行にあたり、貴重な御指導と御協力をいただきました自治医科大学附属さいたま医療センター 蕪城 俊克 教授、国立国際医療研究センター病院眼科 村田 博史先生、東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座 山口 拓洋 特任研究員(前特任教授)、宮路 天平 特任助教、東大ぶどう膜炎外来の諸先生方に謹んで感謝の意を表します。

「引用文献」

1. Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H: **Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey.** *Japanese journal of ophthalmology* 2021, **65**(2):184-190.
2. 大野 重昭, 岡田 アナベルあやめ, 後藤 浩, 南場 研一, 北市 伸義 *et al*: **【ぶどう膜炎診療ガイドライン】**. *日本眼科学会雑誌* 2019, **123**(6):635-696.
3. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, Cerón O: **The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management.** *Survey of Ophthalmology* 2016, **61**(1):1-17.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT: **Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop.** *American journal of ophthalmology* 2005, **140**(3):509-516.
5. Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gül A: **Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2008, **246**(8):1169-1177.
6. Holland GN: **A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis).** *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2007, **105**:344-364.
7. Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR: **Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis.**

American journal of ophthalmology 2008, **146**(6):813-818.e811.

8. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M, Mantovani A: **Interobserver agreement in scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation.** *Ocular immunology and inflammation* 2010, **18**(5):385-389.
9. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M: **Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis).** *International ophthalmology* 2010, **30**(5):539-552.
10. Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H: **Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks during the initial 10 years in patients with Behçet's disease.** *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010, **248**(5):709-714.
11. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E *et al*: **Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study.** *Ophthalmology* 2014, **121**(10):1877-1884.
12. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M: **Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease.** *Archives of ophthalmology* 2012, **130**(5):592-598.
13. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N: **Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab.**

- Japanese journal of ophthalmology* 2014, **58**(2):120-130.
14. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Nakayama M, Nakamura T: **Efficacy of Infliximab for Early Remission Induction in Refractory Uveoretinitis Associated with Behçet Disease: A 2-year Follow-up Study.** *Ocular immunology and inflammation* 2017, **25**(1):46-51.
 15. Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA: **Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease.** *The British journal of ophthalmology* 2020.
 16. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N: **Behcet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab.** *Japanese journal of ophthalmology* 2014, **58**(2):120-130.
 17. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Sadeghi Abdollahi B, Ashofteh F *et al*: **Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis.** *Expert review of clinical immunology* 2017, **13**(1):57-65.
 18. Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, Kezuka T, Goto H, Sakai J, Usui M: **Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2005, **243**(11):1147-1152.
 19. Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H: **Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks**

- during the initial 10 years in patients with Behcet's disease.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010, **248**(5):709-714.
20. Behçet's Disease Research Committee of Japan: **The Revised Criteria and Manual of Treatments of Behçet's Disease (in Japanese).** Ministry of Health and Welfare; 2003: 11–29.
 21. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, Ando K, Hijikata K, Izawa Y, Hayashi K *et al*: **Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s.** *Ophthalmology* 2004, **111**(4):810-815.
 22. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y: **Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease.** *Ophthalmology* 1995, **102**(2):317-321.
 23. Sullivan LM, Dukes KA, Losina E: **Tutorial in biostatistics. An introduction to hierarchical linear modelling.** *Statistics in medicine* 1999, **18**(7):855-888.
 24. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G: **Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis.** *The Journal of rheumatology* 2004, **31**(7):1362-1368.
 25. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN: **Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease.** *Lancet* 2001, **358**(9278):295-296.
 26. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassara E, Salvarani C, Cimino L, Gini G, Lenzetti I, Cantini F: **Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study.**

- Rheumatology (Oxford, England)* 2007, **46**(7):1161-1164.
27. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M: **Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease.** *Archives of ophthalmology* 2012, **130**(5):592-598.
 28. Tugal-Tutkun I, Cingu K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gul A: **Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behcet uveitis.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2008, **246**(8):1169-1177.
 29. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M: **Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients.** *American journal of ophthalmology* 2004, **138**(3):373-380.
 30. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E: **Posterior segment involvement in ocular Behcet's disease.** *European journal of ophthalmology* 2002, **12**(5):424-431.
 31. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K: **The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behcet's disease in Japan: ophthalmologic aspects.** *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1979, **77**:225-279.
 32. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Serdaroglu S, Ersanli M, Ulku BY, Muftuoglu AU: **Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome.** *Annals of the rheumatic diseases* 1984, **43**(6):783-789.
 33. Demiroglu H, Barista I, Dundar S: **Risk factor assessment and prognosis of eye**

- involvement in Behcet's disease in Turkey.** *Ophthalmology* 1997, **104**(4):701-705.
34. Süllü Y, Oge I, Erkan D: **The results of cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with Behçet's disease.** *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2000, **78**(6):680-683.
35. Kadayifçılar S, Gedik S, Eldem B, Irkeç M: **Cataract surgery in patients with Behçet's disease.** *Journal of cataract and refractive surgery* 2002, **28**(2):316-320.
36. Berker N, Soykan E, Elgin U, Ozkan SS: **Phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with Behçet's disease.** *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2004, **35**(3):215-218.
37. Matsuo T, Takahashi M, Inoue Y, Egi K, Kuwata Y, Yamaoka A: **Ocular attacks after phacoemulsification and intraocular lens implantation in patients with Behçet disease.** *Ophthalmologica Journal internationale d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 2001, **215**(3):179-182.
38. Ciardella AP, Prall FR, Borodoker N, Cunningham ET, Jr.: **Imaging techniques for posterior uveitis.** *Current opinion in ophthalmology* 2004, **15**(6):519-530.
39. Finamor LP, Muccioli C, Belfort R, Jr.: **Imaging techniques in the diagnosis and management of uveitis.** *International ophthalmology clinics* 2005, **45**(2):31-40.
40. Atmaca LS, Sonmez PA: **Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behcet's disease.** *The British journal of ophthalmology* 2003, **87**(12):1466-1468.
41. Kaines A, Tsui I, Sarraf D, Schwartz S: **The use of ultra wide field fluorescein**

- angiography in evaluation and management of uveitis.** *Seminars in ophthalmology* 2009, **24**(1):19-24.
42. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adan A: **Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behcet retinal vasculitis.** *Retina (Philadelphia, Pa)* 2014, **34**(10):2121-2127.
43. Nicholson BP, Nigam D, Miller D, Agron E, Dalal M, Jacobs-El N, da Rocha Lima B, Cunningham D, Nussenblatt R, Sen HN: **Comparison of wide-field fluorescein angiography and 9-field montage angiography in uveitis.** *American journal of ophthalmology* 2014, **157**(3):673-677.
44. Moon SW, Kim BH, Park UC, Yu HG: **Inter-observer Variability in Scoring Ultra-wide-field Fluorescein Angiography in Patients with Behcet Retinal Vasculitis.** *Ocular immunology and inflammation* 2016:1-9.
45. Llanos O, Hamzeh N: **Sarcoidosis.** *The Medical clinics of North America* 2019, **103**(3):527-534.
46. Nagata K, Maruyama K, Sugita S, Fukuchi U, Terada Y, Ishizuka A, Nakazawa T, Mochizuki M, Kinoshita S: **Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions.** *Ocular immunology and inflammation* 2014, **22**(4):257-262.
47. Kawaguchi T, Hanada A, Horie S, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M: **Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients.** *Japanese journal of ophthalmology* 2007, **51**(2):121-126.
48. 四十坊 典晴, 山口 哲生: **わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類.** *日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会雑誌* 2015, **35**(1):3-8.

49. Campbell JP, Leder HA, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, Cho B, Ibrahim M, Bittencourt M, Channa R *et al*: **Wide-field retinal imaging in the management of noninfectious posterior uveitis**. *American journal of ophthalmology* 2012, **154**(5):908-911.e902.
50. Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, Cho B, Ibrahim M, Bittencourt M, Channa R *et al*: **Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis**. *Journal of ophthalmic inflammation and infection* 2013, **3**(1):30.
51. Chi Y, Guo C, Peng Y, Qiao L, Yang L: **A prospective, observational study on the application of ultra-wide-field angiography in the evaluation and management of patients with anterior uveitis**. *PloS one* 2015, **10**(3):e0122749.
52. Baek J, Lee MY, Kim B, Choi A, Kim J, Kwon H, Jeon S: **Ultra-Widefield Fluorescein Angiography Findings in Patients with Macular Edema Following Cataract Surgery**. *Ocular immunology and inflammation* 2019:1-5.