東女医大誌　第82巻　臨時増刊号
頁　E139～E143　平成24年1月

原　著

HLA-B27陽性急性前部ぶどう膜炎とベーチェット病の臨床像の違い

東京女子医科大学眼科
松生（マツオ）　寛子（ヒロコ）・豊口（トヨグチ）　光子（ミツコ）・川原（カワハラ）　陽子（ヨウコ）・島川眞知子（シマカワマチコ）・堀（ホリ）　貞夫（サダオ）

（受理　平成23年11月29日）

Differences in the Features of Anterior Uveitis between HLA-B27-Associated Acute Anterior Uveitis and Behçet's Disease

Hiroko MATSUO, Mitsuko TOYOGUCHI, Yoko KAWAHARA, Machiko SHIMAKAWA and **Sadao HORI**
Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To evaluate the differences in the features of anterior uveitis between HLA-B27-associated acute anterior uveitis (HLA-B27-AAU) and Behçet's disease (BD). **Subjects and Methods:** The medical records of patients with HLA-B27-AAU and BD between Apr. 2003 and Mar. 2005 were reviewed. The average number of days to reach inflammation peak and continual inflammation, the rate of occurrence and the extent of posterior synechia, and the rate of occurrence of hypopyon were investigated. **Results:** Twenty eyes of 16 cases of HLA-B27-AAU and 79 eyes of 43 cases of BD had acute anterior uveitis. The average days to reach inflammation peak and continual inflammation were significantly longer in the HLA-B27-AAU than in the BD. Posterior synechia occurred more frequently in the HLA-B27-AAU than in the BD. The extent of posterior iris synechia in the HLA-B27-AAU was significantly wider, and the frequency of hypopyon in the HLA-B27-AAU was significantly higher than in the BD. **Conclusion:** HLA-B27-AAU had more distinguishing and severer clinical features when compared with anterior uveitis in BD.

Key Words: HLA-B27-AAU, Behçet's disease, anterior uveitis

緒　言

急性前部ぶどう膜炎（acute anterior uveitis：AAU）は，現在でも発症原因は不明であるが，1973年にBrewertonらによりヒト白血球抗原（human leucocyte antigen：HLA）のB27抗原と正の相関があることが報告されて以来[1]，多くの報告でHLA-B27との関連が強く示唆されている[2)~6)]．またHLA-B27陽性のAAU（HLA-B27-AAU）と陰性のAAUでは臨床像に違いがあるといわれ，今日HLA-B27-AAUという一つの疾患概念が確立されるにいたっている[1)~5)]．HLA-B27-AAUの臨床像は，おもに急性発作的に生じる虹彩毛様体炎で，非肉芽腫性の前房蓄膿をきたすことが特徴である．一方，同じように前房畜膿をきたす疾患の代表にベーチェット病（Behçet's disease：BD）がある．BDは，再発性口腔内アフタ性潰瘍，皮膚症状として結節性紅斑・毛膿炎様皮疹，外陰部潰瘍，眼症状などを反復する原因不明の全身炎症疾患である[7)~9)]．眼症状はぶどう膜炎を主体とし，急激なぶどう膜炎の増悪（眼発作）を繰り返すことが多く，虹彩毛様体炎型と網膜ぶどう膜炎型に分けられ，とくに虹彩毛様体炎は非肉芽腫性の前房蓄膿をきたすことが知られている．

両者はともに，前房蓄膿を伴う前部ぶどう膜炎をきたすとされているが，これまでに具体的な臨床像の違いについて詳細に分析した報告はみられない．今回著者らは両者の臨床像にどのような違いがあるかについて検討したので報告する．

対象および方法

対象は2003年4月から2005年3月の2年間に当院に通院していたHLA-B27-AAU患者とBD患者

Table Characteristics of subjects

		HLA-B27-AAU	BD
No. of patients	Male	9	26
	Female	7	17
	Total	16	43
Average age		38.2±10.7*	45.2±11.8*
No. of eyes		20	79
No. of relapse		44	174

HLA-B27-AAU: HLA-B27-associated acute anterior uveitis, BD: Behçet's disease.
* (mean±SD).

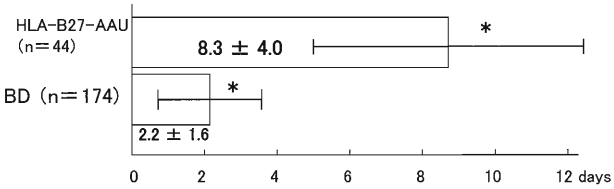

Fig. 1 Duration of inflammation peak days
The average day to reach inflammation peak was significantly longer in the HLA-B27-AAU than in the BD (Mann-Whitney's U test, *$p<0.0001$).

で，患者の診療録から前部ぶどう膜炎の臨床像について後ろ向き調査を行った．HLA-B27-AAU 患者は16例（男性9例，女性7例），平均年齢38.2±10.7（mean±SD）歳，BD 患者は43例（男性26例，女性17例），平均年齢45.2±11.8（mean±SD）歳であった．ここでの HLA-B27-AAU 患者とは，HLA-B27抗原を有し典型的な急性前部ぶどう膜炎を発症した症例で，すでに強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎などの全身合併症のためステロイドの全身投与を行っている例も含めた．また BD 患者は厚生労働省特定疾患調査研究班によって作成されたベーチェット病臨床診断基準に基づいて診断し，眼底病変の有無にかかわらず虹彩毛様体炎の発作を発症した症例を対象とした（Table）．

眼炎症については，HLA-B27-AAU 群の16例20眼にみられたのべ44回の急性前部ぶどう膜炎と，BD 群の43例79眼にみられたのべ174回の急性前部ぶどう膜炎で，それらの具体的な臨床像の違いについて以下の5つの項目について検討した．

1. 急性炎症の発症から炎症がピークに達するまでの日数：炎症のピークは前房中のフレアおよび炎症細胞がもっとも高度に出現した日とし，自覚症状が出現した日からの日数を調べ HLA-B27-AAU 群と BD 群で比較した．

2. 炎症持続日数：炎症発作の治療後に前房中に炎症細胞が見られなくなるまでの日数を調査し，HLA-B27-AAU 群と BD 群で比較した．

3. 虹彩後癒着のみられた頻度：虹彩後癒着は一連の炎症発作で一度でも虹彩後癒着を認めたものを1回として数え，HLA-B27-AAU 群と BD 群で頻度を比較した．

4. 虹彩後癒着の範囲：虹彩全周を360度とし，連続または非連続の癒着範囲を角度の和で表し，HLA-B27-AAU 群と BD 群で範囲を比較した．

5. 前房蓄膿が観測された頻度：隅角鏡で前房蓄膿の有無を確認し，細隙燈顕微鏡あるいは隅角鏡により確認した前房蓄膿の回数について数え，HLA-B27-AAU 群と BD 群で頻度を比較した．

HLA-B27-AAU の急性前部ぶどう膜炎の眼炎症発作と BD の眼炎症発作時の治療については，前房蓄膿を認めた場合または前房内炎症細胞が3＋以上の場合，点眼薬として0.1％ベタメタゾンの1時間ごとの頻回点眼と散瞳薬点眼を併用し，虹彩後癒着や前房蓄膿の程度に応じて漸減を行った．またデキサメタゾンのテノン嚢下注射を行い，前房蓄膿が消失するまで週に2～3回の頻度で局所治療を行った．診察頻度においては，発症直後は週に3～4回の頻度で診察を行い，炎症の程度に伴い週に1～2回へと漸減していった．その後消炎するまでは1～2週に1回の診察を行った．

対象症例の全身治療について，HLA-B27-AAU ですでにステロイド療法を行っている症例も認めたが，前部ぶどう膜炎の炎症発作のために，全身投与薬剤の増減することはなかった．また BD においても同様で，コルヒチン単独，免疫抑制剤（シクロスポリン）単独，またはコルヒチンとシクロスポリン併用療法などを全身治療として行っていたが，炎症発作中に全身投与薬剤の増減はなかった．

2群間の検定については，Mann-Whitney の U 検定を用い，有意水準を $p<0.05$ とした．

結　果

1. 急性炎症の発症から炎症がピークに達するまでの日数（Fig. 1）

急性炎症の発症から炎症がピークに達するまでの日数は，HLA-B27-AAU 群では8.3±4.0日だが，BD 群では2.2±1.6日であり，有意に HLA-B27-AAU 群のほうが長く（$p<0.0001$），炎症のピークに達するまでは日数がかかった．

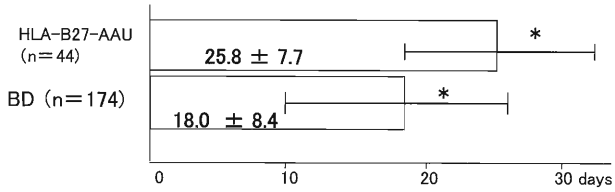

Fig. 2 Continual inflammation days
Continual inflammation was significantly longer in the HLA-B27-AAU than in the BD (Mann-Whitney's U test, *p<0.005).

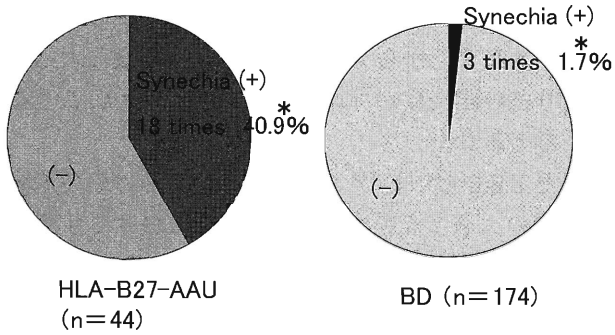

Fig. 3 Frequency of posterior synechia
Posterior synechia occurred more frequently in the HLA-B27-AAU (40.9%, 18/44 times) than in the BD (1.7%, 3/174 times) (Mann-Whitney's U test, *p<0.001).

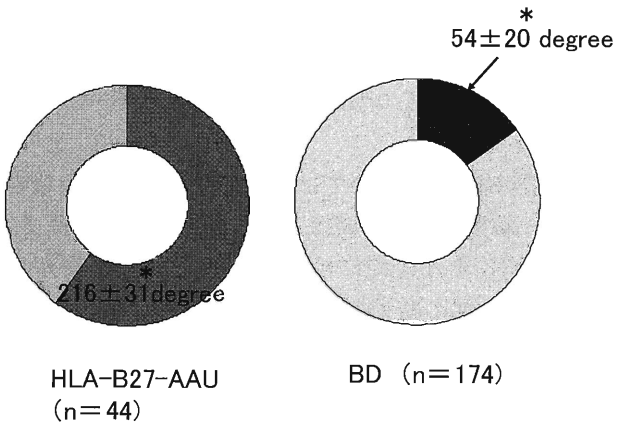

Fig. 4 Extent of posterior synechia
The extent of posterior synechia in the HLA-B27-AAU was significantly wider than in the BD (Mann-Whitney's U test, *p<0.001).

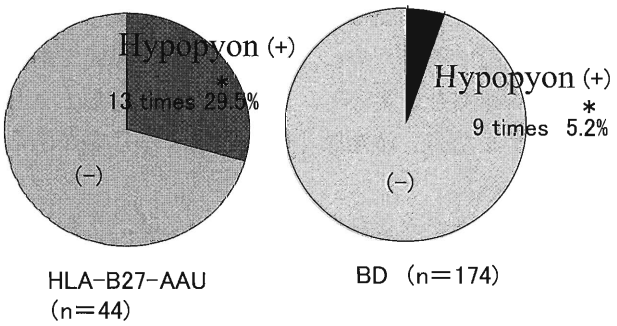

Fig. 5 Frequency of hypopyon
The frequency of hypopyon in the HLA-B27-AAU (29.5%, 13/44 times) was significantly higher than that in the BD (5.2%, 9/174 times) (Mann-Whitney's U test, *p<0.001).

2. 炎症持続日数 (Fig. 2)

炎症持続日数は，HLA-B27-AAU 群で 25.8±7.7 日，BD 群では 18.0±8.4 日と有意に HLA-B27-AAU 群のほうが長かった（p<0.005）.

3. 虹彩後癒着のみられた頻度 (Fig. 3)

HLA-B27-AAU 群では 44 回中 18 回(40.9%)，BD 群では 174 回中 3 回(1.7%)であり，HLA-B27-AAU 群のほうが高頻度に癒着を生じていた（p<0.001）.

4. 虹彩後癒着の範囲 (Fig. 4)

平均で HLA-B27-AAU 群は 216±31 度，BD 群では 54±20 度と有意に HLA-B27-AAU 群のほうが広い範囲に虹彩後癒着が生じた（p<0.001）.

5. 前房蓄膿が観測された頻度 (Fig. 5)

前房蓄膿が観察された回数は，HLA-B27-AAU 群は炎症 44 回中 13 回(29.5%)，BD 群では 174 回中 9 回(5.2%)で，HLA-B27-AAU 群のほうが有意に頻度が多かった（p<0.001）.

考　察

ぶどう膜炎の診断は，全身所見，前眼部所見，眼底所見を正確に取り，疾患の特徴的な所見や炎症の程度などを分析して，原因疾患を診断し治療していくことが重要不可欠である．今回著者らは，前部ぶどう膜炎の特徴的な所見である前房蓄膿をきたす HLA-B27-AAU と，BD という 2 つの疾患に焦点をあて，眼炎症発作時の具体的な臨床像の違いについて検討した．

今回の結果では，急性炎症の発症から炎症がピークに達するまでの日数は有意に HLA-B27-AAU 群のほうが長かった．南場ら[10]は HLA-B27-AAU は線維素性の虹彩毛様体炎であり，発症から線維素析出までに 3〜7 日くらいかかり，この期間はステロイド治療に抵抗性であり，発症から 4〜12 日に炎症のピークを迎えると報告している．今回 HLA-B27-AAU 群の炎症眼 16 例 20 眼の平均を調べてみても，炎症がピークに達するまでは平均 8.3±4.0 日と南場らの報告の 4〜12 日とほぼ同じであった．炎症のピークが BD 群では平均 2.2±1.6 日と 1〜2 日間

で炎症が完成するのに比べて，HLA-B27-AAU 群では急性に発症するが，炎症が悪化するのはさらに約1週間後であり，2つの疾患を鑑別する点で一つの特徴と考えられた．

炎症持続日数については今までにいろいろな報告があり，通常の罹患期間は2〜6週，平均約4週間で，長くて約3ヵ月までには消炎するという報告が多い[2)5)11)12)]．今回の結果では，HLA-B27-AAU 群は平均25.8±7.7日であり，今までの報告とほぼ同じ結果となった．BD 群の18.0±8.4日と比較して HLA-B27-AAU 群の炎症の持続日数は有意に長く，炎症が遷延し1ヵ月程度かかることがわかった．

これらの結果は治療を行ううえでも重要で，BD では眼発作後に治療開始して徐々に症状が改善していくのに比べ，HLA-B27-AAU では急性に発症した炎症がその後1週間は治療を行っていても悪化することが予想できるために，初期の炎症が軽度であっても頻回通院を必要とし，また炎症は遷延し1ヵ月程度かかるため，注意深く経過観察する必要があると考えられた．

虹彩後癒着のみられた頻度については，HLA-B27-AAU 群は40.9%と約半数で眼炎症発作時に虹彩後癒着を生じ，その範囲は平均216±31度と約2/3周が癒着してしまうほど広範囲であった．虹彩後癒着の起こしやすさのちがいの理由として，HLA-B27-AAU と BD の虹彩毛様体炎の病態の違いが考えられる．BD は漿液性虹彩毛様体炎であるのに対し，HLA-B27-AAU は線維素性虹彩毛様体炎で，前房水の粘稠性が高く，虹彩表面や瞳孔領にフィブリン様の soft exudate が析出し，移動性も乏しいといわれている[6)]．この炎症成分のちがいにより粘稠性の高い HLA-B27-AAU のほうが，虹彩後癒着ができやすくまた広範囲に癒着するものと考えられた．今回の結果から HLA-B27-AAU では，虹彩後癒着をきたしやすく，広範囲に起こすことから治療中の瞳孔管理，すなわち散瞳薬の使用は必須であり，癒着を解除するためのステロイドの頻回点眼やデキサメタゾンのテノン嚢下注射による迅速な消炎が重要と考えられる．

前房畜膿は，炎症の激しい急性期に，血管透過性の亢進により眼内に滲出物，多核白血球の浸潤，線維素が析出されることによって形成される[13)]．BD の前房蓄膿は漿液性で，細胞成分は白血球，とくに好中球が主体であり，蛋白量や線維の析出は少ないためサラサラしており，時にニボーを形成することもあるのに対し，HLA-B27-AAU は線維素性でフィブリン析出が多く，粘稠性があるため流動性に乏しく，前房蓄膿も不整形を示すとされている[14)]．前房蓄膿は BD の代表的な所見の一つであるが，今回の結果では5.2%と頻度は少なく，むしろ HLA-B27-AAU 群のほうが29.5%と3症例中1例は見られるくらい頻度が高いことがわかった．今までの報告[9)]では，BD の眼症状で経過中に前房蓄膿がみられる割合は約20〜30%程度であると報告されていたが，今回の結果では今までの報告に比べ極端に頻度が少なかった．この理由として，BD の炎症が近年軽症化してきていること，1980年代と比較して BD の全身治療がコルヒチンからシクロスポリンに変遷し，治療により強い眼炎症がコントロールされていることなどが考えられた．

また Zaidi ら[15)]は，アメリカ合衆国における多施設研究での，ぶどう膜炎患者4,911例における前房畜膿の原因疾患について報告を行っている．この報告では，HLA-B27-AAU で前房蓄膿を有した頻度は7.9%，BD で前房畜膿を有した頻度は15.3%で，BD のほうが多いという結果を出している．今回の著者らの結果は，HLA-B27-AAU 群が29.5%，BD 群が5.2%と，Zaidi らの報告と比べて頻度が逆転するという結果がみられた．この頻度の違いが生じる理由として，著者らの対象としている患者はほぼ日本人であったのに比べ，Zaidi らは92%が白人および黒人であり，対象者の人種の違いが一つの原因と考えられる．またこのことから推察すると，同じ HLA-B27-AAU でも人種によって前部ぶどう膜炎の重症度には違いがあることが考えられ，とくにアジア人では HLA-B27-AAU は重症である可能性が示唆される．

今回著者らの結果から，本邦において前房畜膿の所見は，BD の特徴というよりむしろ HLA-B27-AAU に特徴的な所見と考えても良いかも知れない．

今回 BD と HLA-B27-AAU の臨床像を比較することにより，HLA-B27-AAU の炎症の特徴が明らかとなった．とくに虹彩後癒着の頻度と範囲については今まで本邦において具体的な報告は少なく，HLA-B27-AAU では高頻度に虹彩後癒着をきたすため初期に適切な治療を行うことの重要性が明らかとなった．

結　論

BD の眼発作は2〜3日で炎症のピークを迎え，その後消炎傾向になるのに比べ，HLA-B27-AAU では

発症後経時的に増悪し，約1週間後に炎症のピークを迎えた．これらの特徴の違いは非肉芽腫性前部ぶどう膜炎を診たときの鑑別点になると考えられた．

HLA-B27-AAUは眼底病変を伴うBDに比べ視力予後は比較的良いとされているが，前部ぶどう膜炎だけを比較すると消炎までに時間がかかること，虹彩後癒着や前房畜膿を起こしやすく，一度解除された癒着が再度癒着することが経験されるため，瞳孔管理を含めとくに炎症初期の頻回の診察，加療が必要と思われた．

文　献

1) **Brewerton DA, Cafferey M, Nicholls A et al**: Acute anterior uveitis and HL-A27. Lancet **2**: 994–996, 1973
2) **岩田光浩**：急性前部ぶどう膜炎．眼科　**49**：1199–1208, 2007
3) **Rothova A, van Veenedaal WG, Linseen A et al**: Clinical features of acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol **103**: 137–145, 1987
4) **霜村三季，小暮美津子，福田尚子**：HLA-B27陽性前部ぶどう膜炎の臨床像．日眼紀　721–725, 1994
5) **吉貴弘佳，小林かおり，沖波　聡**：ヒト白血球抗原(HLA)-B27陽性急性前部ぶどう膜炎．日眼紀 **55**：715–718, 2004
6) **望月　学**：急性前部ぶどう膜炎．臨眼　**42**：9–12, 1988
7) **田中宏幸，杉田　直，山田由季子ほか**：Behcet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．日眼会誌　**114**（2）：87–95, 2010
8) **Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al**: Behçet's disease. N Engl J Med **341**: 1284–1291, 1999
9) **飛鳥田有里，水木信久**：ベーチェット病．眼科 **49**：1165–1179, 2007
10) **南場研一，小竹　聡，笹本洋一ほか**：HLA-B27関連ぶどう膜炎の臨床像．臨眼　**50**：1811–1814, 1996
11) **安藤靖恭，村木康秀，鈴木参郎助ほか**：HLA-B27陽性のぶどう膜炎症例の検討．日眼紀　**43**：13–18, 1992
12) **福田尚子，小暮美津子，島川眞知子ほか**：非肉芽腫性前部ぶどう膜炎(NGAU)とHLA-B27抗原．日眼会誌　**93**：412–417, 1989
13) **中井　慶，大黒伸行**：眼のかすみを起こす疾患　ぶどう膜炎．あたらしい眼科　**27**：171–175, 2010
14) **島　陽子，高野　繁，野中茂久ほか**：HLA-B27を有するブドウ膜炎．眼臨医報　**80**：453–457, 1986
15) **Zaidi AA, Ying GS, Daniel E et al**: Hypopyon in patients with uveitis. Ophthalmology **117**: 366–372, 2010