

図3 眼発作回数

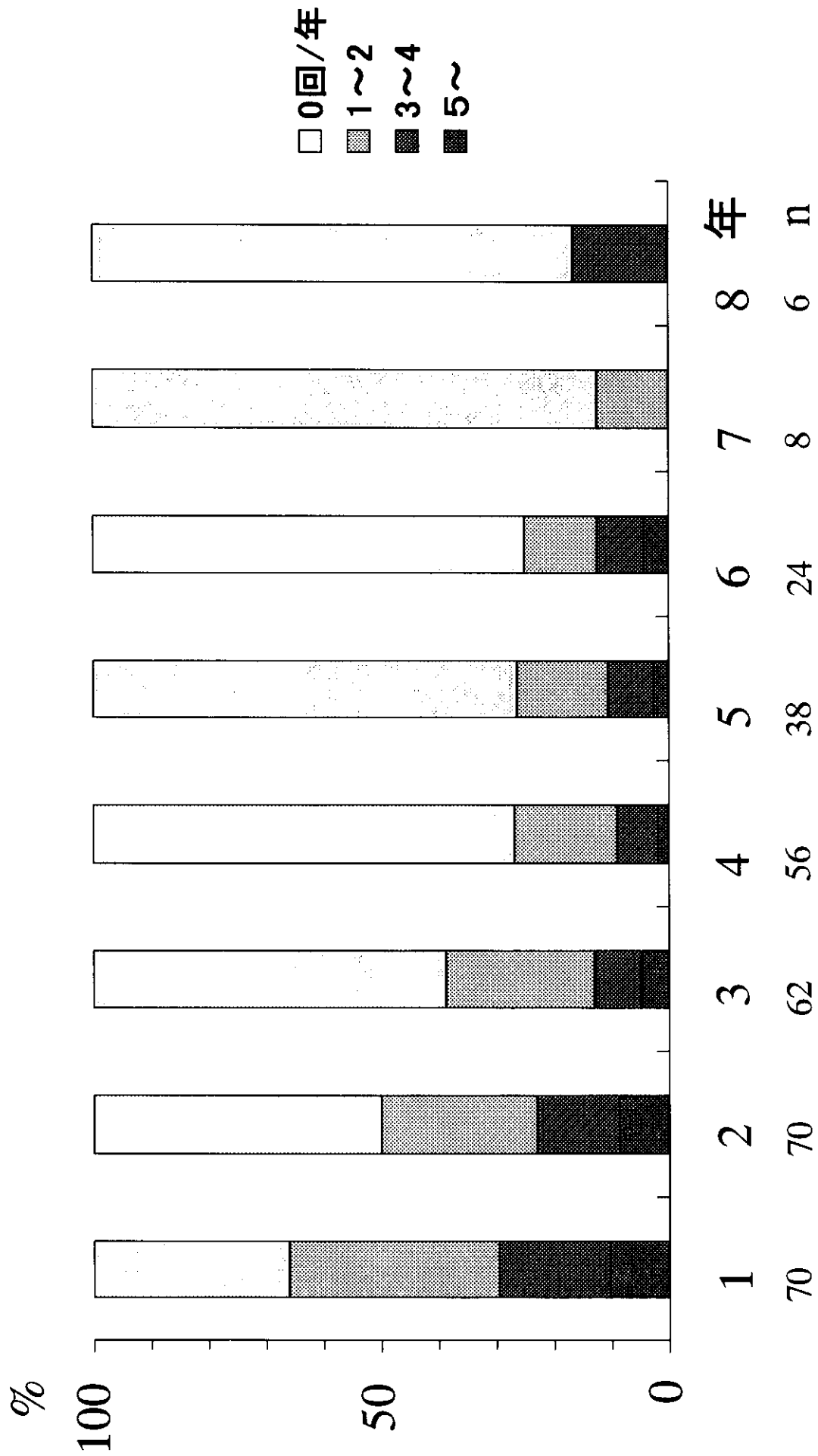
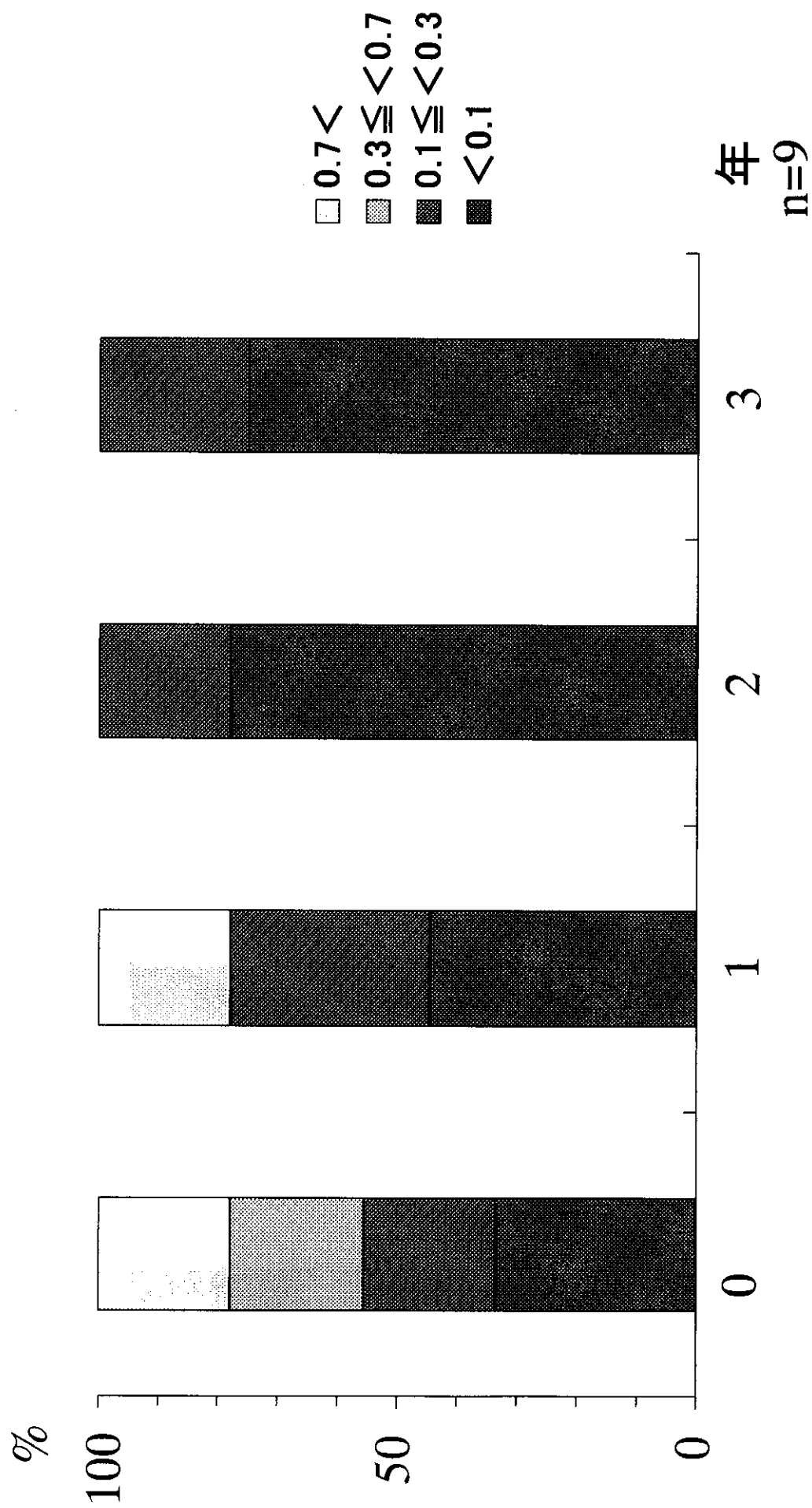


図4 シクロスポリン抵抗例の視力経過



## 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究ベーチェット病に関する研究

### ベーチェット病の軽症化についての検討

分担研究者 小竹聡 北海道大学眼科講師

共同研究者 寺山亜希子、斎藤朱里、新田卓也、合田千穂

北海道大学眼科

**研究要旨** 北大眼科を受診したベーチェット病患者を 1975 年から 1984 年に初診した群と 1985 年から 1994 年に初診した群に分け、視力予後について検討した。その結果、女性患者では、眼病変の軽症化の傾向はみられたが、男性患者に関しては、眼病変の軽症化の傾向はみられなかった。

#### A. 研究目的

近年ベーチェット病の発症患者数の減少、発症年齢の高齢化、不全型の増加、更には病状の軽症化が指摘されている。北大眼科では、1980 年代後半より患者数の減少がみられたが、最近では年平均新患数 13 人程度と安定しており、初診年齢の著明な高齢化はなく、病型は男性の不全型がやや増加していることを指摘してきた。今回、最近 10 年間に北大眼科を初診した患者と過去の患者に関して眼病変、視力予後を中心に検討し、ベーチェット病の軽症化について検討した。

#### B. 研究対象 方法

対象は、1975 年から 1994 年の 20 年間に北大眼科を初診したベーチェット病患者とし、5 年以上の経過観察をできた症例のみを

対象とした。1975 年～1984 年の 10 年間に初診した患者を A 群、1985 年～1994 年に初診した患者を B 群とし、両群の性別、初診時年齢、病型、眼病変、視力予後などを診療録より調査した。

#### C. 結果

A 群は 128 例で、男性 61 例、女性 67 例であった。初診時の平均年齢は、38 歳であった。B 群は 78 例で、男性 41 例、女性 37 例であった。初診時の平均年齢は、38 歳であった。

病型分類は、A 群では完全型 46%(男性 48%、女性 45%)、不全型 54%(男性 52%、女性 55%)で、B 群では完全型 44%(男性 46%、女性 41%)、不全型 56%(男性 54%、女性 59%)であった。今回の調査結果では、B 群でも男性患者の不全型の比率は多くなかつ

た。

罹患眼をみると、A 群では 128 例中 112 例に眼所見を認め、経過観中、眼症状のなかった症例は 16 例であった。両眼性病変の症例は 88 例(79%)で、片眼性は 24(21%)例であった。B 群では 78 例中 66 例に眼所見を認め、経過観察期間中、眼症状のなかった症例は 12 例であった。両眼性 49 例(74%)で、片眼性は 17 例(26%)であった。罹患眼でみると A 群、B 群で変化はなかった。

眼病変の病型分類は、A 群では虹彩毛様体炎型 21 例 37 眼、18%で、網膜ぶどう膜炎型 91 例 163 眼、82%であった。B 群では虹彩毛様体炎型 6 例 9 眼、8%で、網膜ぶどう膜炎型 60 例 104 眼、92%であった。眼病変では網膜ぶどう膜炎型の症例の占める割合が最近の症例で多かった。

眼病変のみられた眼の視力経過を示す。A 群男性では、初診時すでに視力が 0.1 以下の割合は 35%、初診 5 年後の 0.1 以下の割合 51%で、平均観察期間 15 年の終診時では 59%と更に低下を認めた。B 群男性では、初診時すでに視力が 0.1 以下の割合は 30%で、A 群に比較し、初診 5 年後の視力が 0.1 以下の割合は 36%と視力は保たれていたが、平均観察期間 11 年の終診時では 0.1 以下の割合は 49%と半数を占めており、視力の

悪化を認めた。A 群に比較し、終診時の平均観察期間が短いことから考えると、視力予後が改善しているとはいえない結果であった。A 群女性では、初診時すでに視力が 0.1 以下の割合は 19%で、初診 5 年後の視力が 0.1 以下の割合は 24%であった。A 群男性より視力良好例の占める割り合いを多く認めたが、平均観察期間 16 年の終診時では 39%と更に低下を認めた。B 群女性では、初診時、初診 5 年後、平均観察期間 10 年の終診時の視力が 0.1 以下の割合はかわらず、視力の悪化傾向は認められなかった。この検討は、眼病変を有する眼のそれぞれの視力を検討しているが、最終受診時、両眼とも 0.1 以下になった症例は、男性は A 群で 60 例中 26 例、43%、B 群 40 例中 10 例、25%、女性は、A 群で 52 例中 11 例、21%、B 群 26 例中 3 例、12%で、A 群で両眼とも視力不良の症例を多く認めた。

治療薬を両群で比較検討した。局所治療(非ステロイド消炎薬、漢方薬、ビタミン E などを含む)は、A 群 16%、B 群 17%、コルヒチン治療は A 群 39%、B 群 44%、シクロスポリン治療は A 群 8%、B 群 28%、その他の免疫抑制剤は A 群 36%、B 群 6%であった。A 群、B 群ともコルヒチンが最も多く使用されていることは変わらないが、B 群では、シクロスポリンを使用している症例の割り合いが 28%と、A 群に比べ

大きく増加していた。

#### D. 考按

近年ベーチェット病の発症患者数の減少、発症年齢の高齢化、不全型の増加、症状の軽症化が指摘されている。今回の報告では、発症年齢の高齢化、不全型の増加は認められなかった。0.1 以下の眼数で見ると女性患者では最近の症例のほうが視力予後の改善はみられたものの男性患者では、改善傾向はみられなかった。今回は所見のある眼をすべて対象としたが、虹彩毛様体炎は網膜ぶどう膜炎より視力予後が良い傾向にあり、視力予後では、網膜ぶどう膜炎の症例のみでの検討も必要と考えられた。

経過観察期間を5年としたが、最終受診時が5年後の視力予後より更に悪化していたことより、経過観察期間をいつにするかは視力予後を検討する上で重要と考えられた。

#### E. 結論

今回は、眼病変を有した眼の視力経過であり、しかも5年以上経過をおえた症例ということで重症例が多く含まれた可能性はあるが、少なくとも男性患者に関しては、眼病変の軽症化の傾向はみられないと考えられた。

## 難治性ベーチェット病に対する低用量ステロイド薬併用療法

分担研究者	藤野雄次郎	東京厚生年金病院眼科
	平岡 美依奈、北川 真由美	東京大学医学部眼科
	蕪城俊克、吉田淳、陳軍	東京大学医学部眼科
	沼賀 二郎、川島 秀俊	東京大学医学部眼科
	林清文、伊沢保穂	東京大学医学部眼科

**研究要旨** コルヒチン、シクロスポリンあるいは両薬剤の併用にてても眼炎症発作を抑制できない難治性ベーチェット病患者10例に対して低用量ステロイド薬併用療法を行い、その効果について検討した。プレドニソロンの初期量は7.5mgから20mg/日の量で、原則として、それまでの使用薬剤にプレドニソロンを併用することとし、その初期量を維持あるいは非常に緩徐に減量した。プレドニソロン併用後平均21.1ヶ月の観察にて、ステロイド薬併用後、7例において眼炎症発作頻度の減少が得られ、併用前1年間と比べ、3例で1/3以下、2例で1/2以下に減少した。残る3例では眼発作頻度は若干増加していたが眼炎症発作の程度は弱くなった傾向にあった。視力は1例を除き、投与前の視力を維持していた。最終診察時点でのプレドニソロン投与量は1例を除き10mg/日以下となっていた。重篤な全身の副作用はなかった。以上の結果からコルヒチンあるいはシクロスポリンで眼炎症発作を抑制できない難治性ベーチェット病患者に対し、ステロイド薬の併用療法は検討されてよい治療法と考えられた。

### A. 研究目的

難治性ベーチェット病患者に対するコルヒチンあるいはシクロスポリンと低用量ステロイド薬併用療法の効果について検討した。

### B. 研究方法

対象は1991年から96年の間に東大眼科を初診したベーチェット病患者で、コルヒチン、シクロスポリンあるいは両薬剤の併用にてても眼炎症発作を抑制できなかった患者10例（男性7例、女性3例）で年齢は24才から64才（平均年齢44才）である。ステロイド薬はプレドニソロンを用い、プレドニソロンの初期量は7.5mgから20mg/日の量で、原

則として、それまでの使用薬剤にプレドニソロンを併用することとし、その初期量を維持あるいは非常に緩徐に減量し、継続した。プレドニソロン併用後の観察期間は1999年8月の時点で15ヵ月から26ヵ月（平均21.1ヵ月）であった。一部の患者では小児用バツファリンを併用した。なお、今回の症例はこれまでの治療法で治療困難な患者を対象としたので、シクロスポリンによる神経ベーチェット病様症状の発現のためにステロイド薬を使用した症例は含んでいない。各症例についてステロイド併用前後の眼症の推移について調べた。

### C. 研究結果

各症例の結果を表1に示す。併用前の1年間の眼発作回数と併用後の年平均の眼発作回数を比較すると、全体として有意な眼発作回数の減少が得られていた。7例では眼発作回数が減少しており、うち3例では1/3以下、2例で1/2以下の眼発作回数になっていた。一方、3例（症例8から10）では眼発作回数が増加していた。発作回数の減らなかった症例は、年齢が若く、眼症が起きてからまもないという傾向があった。しかしながら、眼

発作の一つ一つは併用前より軽いことが多く、また、炎症が早く引く印象があった。

ステロイド薬併用前半年間の最高視力と併用後の最終観察時視力を調べると、1例以外では、ほぼ併用前の視力を維持していた。

副作用としては、満月様顔貌は全例で、さそうも多くの症例で観察された。血算では白血球の増多が多く、MCHの増加、 $\gamma$ GTP軽度上昇が一部にみられていた。その他、大きな副作用はこれまでのところみられていない。

表1 各症例のプレドニソロン併用前後の眼発作回数とプレドニソロン投与量

症例	年齢	眼発作回数(/年)		プレドニソロン(mg/日)		発症からステロイド薬併用までの期間(年)
		投与前	投与後	開始時	最終時	
1	41	9	1	10	5	8
2	47	6	2	7.5	7.5	6
3	59	8	2	10	5.8	5
4	64	17	8	10	7.5	8
5	54	11	5.5	20	10	4
6	29	11	6	20	10	3
7	48	9	5.4	10	7.5	12
8	24	9	12	20	10	2
9	45	8	12	10	7.5	2
10	25	7	7.5	10	12.5	3

### D. 考察

ベーチェット病眼症に対するステロイド薬の全身投与は、減量・中止後の反跳現象の出現、血栓を誘発し重篤な血管障害を招く、その結果として大量内服者に失明者が多いということが、昭和40年代後半から50年代前半にかけて多施設から報告され、以後、ステロイド薬の全身投与は禁忌とされている<sup>1)~3)</sup>。

しかしながら、従来の治療薬、すなわち、コルヒチンあるいはシクロスポリンという薬剤では、眼炎症発作を抑制できない患者がい

ること、また、従来の治療薬を使用できない患者がいることは否めない事実である。そのような患者の眼症に対するステロイド薬全身投与療法が有用であったとする報告が、近年、大阪の湯浅らを契機として、自治医大の渋井らからも報告されている<sup>4)5)</sup>。今回、眼症難治例に対して、ステロイド薬を眼発作抑制のための継続治療薬と位置付け、低用量併用療法を行った。その結果、全例ではなかったが、明らかに眼発作を軽減できた患者が半数以上にみられた。今回の結果から、難治例に対し

ては、本治療も選択肢の一つとして、今後検討されてよいと思われた。

#### E. 結論

コルヒチンあるいはシクロスポリンで眼炎症発作の発現を抑制できない難治性ベーチェット病患者に対し、ステロイド薬の低用量併用療法は今後検討されてよい治療法と考えられた。

#### F. 文献

- 1 青木功喜、他：Behcet's 病治療法の検討 臨眼 25: 1661-65, 1971
- 2 小暮美津子、他：ベーチェット病の治療 34: 1017-1024, 1980
- 3 Onoki S, et al. : Immunosuppressive treatment of Behcet's disease with

cyclophosphamide. Jpn J Ophthalmol 20: 32-40, 1976

- 4 湯浅武之助、他：ベーチェット病の眼病変に対するステロイドの長期持続投与方法 ベーチェット病調査研究班平成6年度研究業績 165-167, 1995
- 5 渋井洋文、他：自治医科大学眼科における Behcet's 病眼症治療の経験 あたらしい眼科 14: 1723-1727, 1997

#### G. 研究発表

学会発表 第53回日本臨床眼科学会発表 (平成11年10月)



## 難治性ベーチェット病に対する低用量ステロイド薬併用療法

分担研究者	藤野雄次郎	東京厚生年金病院眼科
	平岡 美依奈、北川 真由美	東京大学医学部眼科
	蕪城俊克、吉田淳、陳軍	東京大学医学部眼科
	沼賀 二郎、川島 秀俊	東京大学医学部眼科
	林清文、伊沢保穂	東京大学医学部眼科

**研究要旨** コルヒチン、シクロスポリンあるいは両薬剤の併用にてても眼炎症発作を抑制できない難治性ベーチェット病患者10例に対して低用量ステロイド薬併用療法を行い、その効果について検討した。プレドニソロンの初期量は7.5mgから20mg/日の量で、原則として、それまでの使用薬剤にプレドニソロンを併用することとし、その初期量を維持あるいは非常に緩徐に減量した。プレドニソロン併用後平均21.1ヶ月の観察にて、ステロイド薬併用後、7例において眼炎症発作頻度の減少が得られ、併用前1年間と比べ、3例で1/3以下、2例で1/2以下に減少した。残る3例では眼発作頻度は若干増加していたが眼炎症発作の程度は弱くなった傾向にあった。視力は1例を除き、投与前の視力を維持していた。最終診察時点でのプレドニソロン投与量は1例を除き10mg/日以下となっていた。重篤な全身の副作用はなかった。以上の結果からコルヒチンあるいはシクロスポリンで眼炎症発作を抑制できない難治性ベーチェット病患者に対し、ステロイド薬の併用療法は検討されてよい治療法と考えられた。

### A. 研究目的

難治性ベーチェット病患者に対するコルヒチンあるいはシクロスポリンと低用量ステロイド薬併用療法の効果について検討した。

### B. 研究方法

対象は1991年から96年の間に東大眼科を初診したベーチェット病患者で、コルヒチン、シクロスポリンあるいは両薬剤の併用にてても眼炎症発作を抑制できなかった患者10例（男性7例、女性3例）で年齢は24才から64才（平均年齢44才）である。ステロイド薬はプレドニソロンを用い、プレドニソロンの初期量は7.5mgから20mg/日の量で、原

則として、それまでの使用薬剤にプレドニソロンを併用することとし、その初期量を維持あるいは非常に緩徐に減量し、継続した。プレドニソロン併用後の観察期間は1999年8月の時点で15ヵ月から26ヵ月（平均21.1ヵ月）であった。一部の患者では小児用バップァリンを併用した。なお、今回の症例はこれまでの治療法で治療困難な患者を対象としたので、シクロスポリンによる神経ベーチェット病様症状の発現のためにステロイド薬を使用した症例は含んでいない。各症例についてステロイド併用前後の眼症の推移について調べた。

### C. 研究結果

各症例の結果を表1に示す。併用前の1年間の眼発作回数と併用後の年平均の眼発作回数を比較すると、全体として有意な眼発作回数の減少が得られていた。7例では眼発作回数が減少しており、うち3例では1/3以下、2例で1/2以下の眼発作回数になっていた。一方、3例（症例8から10）では眼発作回数が増加していた。発作回数の減らなかった症例は、年齢が若く、眼症が起きてからまもないという傾向があった。しかしながら、眼

発作の一つ一つは併用前より軽いことが多く、また、炎症が早く引く印象があった。

ステロイド薬併用前半年間の最高視力と併用後の最終観察時視力を調べると、1例以外では、ほぼ併用前の視力を維持していた。

副作用としては、満月様顔貌は全例で、さそうも多くの症例で観察された。血算では白血球の増多が多く、MCHの増加、 $\gamma$ -GTP軽度上昇が一部にみられていた。その他、大きな副作用はこれまでのところみられていない。

表1 各症例のプレドニソロン併用前後の眼発作回数とプレドニソロン投与量

症例	年齢	眼発作回数(/年)		プレドニソロン(mg/日)		発症からステロイド薬併用までの期間(年)
		投与前	投与後	開始時	最終時	
1	41	9	1	10	5	8
2	47	6	2	7.5	7.5	6
3	59	8	2	10	5.8	5
4	64	17	8	10	7.5	8
5	54	11	5.5	20	10	4
6	29	11	6	20	10	3
7	48	9	5.4	10	7.5	12
8	24	9	12	20	10	2
9	45	8	12	10	7.5	2
10	25	7	7.5	10	12.5	3

### D. 考察

ベーチェット病眼症に対するステロイド薬の全身投与は、減量・中止後の反跳現象の出現、血栓を誘発し重篤な血管障害を招く、その結果として大量内服者に失明者が多いということが、昭和40年代後半から50年代前半にかけて多施設から報告され、以後、ステロイド薬の全身投与は禁忌とされている<sup>1)~3)</sup>。

しかしながら、従来の治療薬、すなわち、コルヒチンあるいはシクロスポリンという薬剤では、眼炎症発作を抑制できない患者がい

ること、また、従来の治療薬を使用できない患者がいることは否めない事実である。そのような患者の眼症に対するステロイド薬全身投与療法が有用であったとする報告が、近年、大阪の湯浅らを契機として、自治医大の渋井らからも報告されている<sup>4)5)</sup>。今回、眼症難治例に対して、ステロイド薬を眼発作抑制のための継続治療薬と位置付け、低用量併用療法を行った。その結果、全例ではなかったが、明らかに眼発作を軽減できた患者が半数以上にみられた。今回の結果から、難治例に対し

ては、本治療も選択肢の一つとして、今後検討されてよいと思われた。

#### E. 結論

コルヒチンあるいはシクロスポリンで眼炎症発作の発現を抑制できない難治性ベーチェット病患者に対し、ステロイド薬の低用量併用療法は今後検討されてよい治療法と考えられた。

#### F. 文献

- 1 青木功喜、他：Behcet's 病治療法の検討 臨眼 25: 1661-65, 1971
- 2 小暮美津子、他：ベーチェット病の治療 34: 1017-1024, 1980
- 3 Onoki S, et al. : Immunosuppressive treatment of Behcet's disease with

cyclophosphamide. Jpn J Ophthalmol 20: 32-40, 1976

- 4 湯浅武之助、他：ベーチェット病の眼病変に対するステロイドの長期持続投与法 ベーチェット病調査研究班平成6年度研究業績 165-167, 1995
- 5 渋井洋文、他：自治医科大学眼科における Behcet's 病眼症治療の経験 あたらしい眼科 14: 1723-1727, 1997

#### G. 研究発表

学会発表 第53回日本臨床眼科学会発表 (平成11年10月)

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究ベーチェット病に関する研究  
シクロスポリン投与に伴う中枢神経症状出現の危険因子に関する検討  
分担研究者 小竹聡 北海道大学眼科講師  
共同研究者 新田卓也、青柳麻衣子 北海道大学眼科

研究要旨 ベーチェット病におけるシクロスポリン投与患者に中枢神経症状出現率は非投与患者に比べ高いが、この危険因子を検討した。その結果、患者病型、シクロスポリン投与量やトラフレベル、併用薬による差はなく、シクロスポリン投与開始年齢が低い症例で中枢神経症状発現率が高い傾向がみられた。

#### A. 研究目的

シクロスポリン投与患者に神経ベーチェット病の発症が多く、これはベーチェット病患者に対する本剤投与の副作用と考えられている。北大眼科ではシクロスポリン非投与患者では270人中9例のわずか3.3%にしか見られない神経ベーチェット病患者が本剤投与患者では47人中12人、25.5%にみられ、明らかにこの中枢神経症状はシクロスポリンの副作用と考えられる。しかし、この調査は眼症状を有するベーチェット病患者のみの調査であり、かつ、眼症状を有するベーチェット病患者の神経症状発現率、さらには眼症状と神経症状の関連については確認されていない。そこで、本当にシクロスポリンと中枢神経症状発現に関連があるのか、さらにこれが確かなら、神経症状発現を予測できる危険因子があるかについて全国調査を計画している。今回は、危険因子として考えうる項目を北大眼科の患者

について検討したので報告する。

#### B. 研究方法

対象は北大眼科ぶどう膜炎外来で3年以上経過を終えたベーチェット病患者のうちシクロスポリン治療を行なった45例で、これらを中枢神経症状の出現した15例とそれ以外の30例の2群にわけ、両群間の性、病型、年齢、シクロスポリン投与量、併用薬などについて比較検討した。また、神経症状発症群では症状発現時の特徴を検討した。

#### C. 研究結果

性別では、神経症状発現群は15例中男性が14例、女性が1例であり、非発現群は30例中男性23例、女性7例であり、大きな違いはなかった。

病型では神経症状発現群で、完全型4例、不全型11例であり、非発症群では完全型15例、不全型15例と発症群に不全型が多い傾

向はみられたが、有意差はなかった。眼病型は全例が網膜ぶどう膜炎型であり、神経症状発現群は全例両眼性、非発現群は両眼性 27 例、片眼性 3 例であった。

眼症状出現年齢は神経症状発現群は 30.4 歳、非発現群は 34.4 歳で、これも有意差はなかった。シクロスポリン投与開始年齢をみると、神経症状発現群のは 32.9 歳、非発現群のシクロスポリン投与開始年齢は 38.0 歳となっており、神経症状発現群でシクロスポリン投与開始が早い傾向はあったが、これも有意差はなかった。

シクロスポリン内服量は開始量でみると、神経症状発現群で平均 5.8mg/kg/day、非発現群で 5.9mg/kg/day とほとんど差はなかった。

主な併用薬を表 1 に示す。神経症状発現群が発症時に用いていた薬剤は少なく、非投与群と比較して多く用いられていた薬剤はみられなかった。

表 1. 中枢神経症状発現群と非発現群の併用薬

	発現群(15)非発現群(30)	
コルヒチン	1	16
NSAID	2	9
ステロイド	0	6
セファランチン	0	5
ブロモクリプチン	1	3
ニコチン酸トコフェロール	4	6

最後に神経症状発現群の発症時の所見について示す。神経症状発現時年齢は 22 歳から 49 歳、平均 35.3 歳で、シクロスポリン内服量は 2.0mg/kg/day から 10.0mg/kg/day、平均 5.0mg/kg/day、発症時直前のトラフ値は 41 から 330ng/ml、平均 136ng/ml であった。トラフ値が 200 を越える症例は 15 例中 3 例だった。神経症状発現までのシクロスポリン投与期間は 3 週から 9 年 4 か月、平均 35.2 か月であった。15 例中 10 例は 3 年以内の発症であった。発症前 6 か月間の眼発作回数は平均 2.1 回、2 回以内の良好なコントロールの症例が 15 例中 10 例であった。また、最終眼発作から神経症状発現までの期間は平均すると 72.8 日で、眼発作から 5 日以内に神経症状を発現した症例が 4 例、長期間眼発作なく、白内障手術後 6 日目で神経症状発現した症例が 1 例あった。腎機能についてはクレアチニン、BUN とも異常値を示していた症例は 15 例中 3 例のみであった。

#### D. 考察

シクロスポリン投与中のベーチェット病患者における中枢神経合併症がシクロスポリンの作用によるものと考えると、その発症予測がきわめて重要であり、危険因子の特定が必要である。今回の北大眼科 1 施設での調査では症例数が少ないため、危険因子の特定には至らなかった。しかし、シク

ロスפורリン内服量やトラフレベルにはあまり大きな影響を受けないこと、併用薬剤の影響も少ないことが示唆された。ただし、今回の併用薬調査はシクロスポリン投与時期に一致して使用していた薬剤の調査であり、過去に用いていた薬剤まで調査対象を広げた場合は不明といわざるをえない。

シクロスポリン投与時期に関しては投与開始に慎重な当科より積極的な早期投与を考えている横浜市大において中枢神経症状発現が少ないことから、投与時期が遅い症例で神経症状発現が多い可能性を考えた。しかし、神経症状発現群の平均シクロスポリン投与開始年齢は32.9歳、非発症群では38.0歳となっており、有意差まではなかったもののむしろ投与を早く開始した症例で神経症状の発現が多い傾向が見られた。この点については全国調査での要点と考えている。

## E. 結論

シクロスポリン投与患者の中枢神経症状合併症の危険因子に関して調査し、シクロスポリン投与開始年齢が低い症例で合併症が多く発現する傾向が見られた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 小竹聡: ベーチェット病と連鎖球菌感染. 日本眼炎症学会誌 1: 22-25, 1999.

2) 小竹聡: 滲出性網脈絡膜異常. 臨眼, 53 (臨時増刊): 119-121, 1999.

3) 小竹聡: ベーチェット病. 生体の科学 50, 496-497, 1999.

4) Kitaichi, N., Kotake, S., Sasamoto, Y., Namba, K., Matsuda, A., Ogasawara, K., Onoé, K., Matsuda, H., Nishihira, J.: Prominent increase of macrophage migration inhibitory factor in the sera of patients with uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 40: 247-250, 1999.

5) Kotake, S., Higashi, K., Yoshikawa, K., Sasamoto, Y., Okamoto, T., Matsuda, H.: Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease under cyclosporine therapy. *Ophthalmology*, 106: 586-589, 1999.

6) Fujino, Y., Joko, S., Masuda, K., Kogure, M., Yagi, I., Usui, M., Sakai, J., Ohno, S., Nakamura, S., Matsuda, H., Kotake, S., Mochizuki, M., Ikeda, E.: Cyclosporin-MEPC (microemulsion pre-concentrate) treatment of the patients with Behçet's disease. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 43:318-26, 1999.

7) Kitaichi, N., Ogasawara, K., Iwabuchi, K., Nishihira, J., Namba, K., Onoe, K., Konishi, J., Kotake, S., Matsuda, H., Onoe, K.: Different influence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in signal transduction pathway of various T cell subsets. *Immunobiology* 201: 356-367, 2000.

8) Kitaichi, N., Matsuda, A., Kotake, S., Namba, K., Tagawa, Y., Sasamoto, Y., Ogasawara, K., Iwabuchi, K., Onoe, K., Matsuda, H., Nishihira, J.: Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis with anti-macrophage migration inhibitory factor antibodies. *Curr. Eye Res.*, 20: 109-114, 2000.

### 2. 学会発表

1) 合田千穂, 笹本洋一, 小竹聡, 高橋光生,

- 寺山亜希子, 斎藤航, 村松昌裕, 青柳麻衣子, 松田英彦: 北海道大学眼科におけるベーチエット病患者の白内障手術に関する検討. 第 22 回日本眼科手術学会. 1999. 東京.
- 2) 小竹聡: ふどう膜炎治療の理論と実践. ステロイド薬によるふどう膜炎の治療. 第 103 回日本眼科学会. 1999. 千葉.
- 3) 合田千穂, 北市伸義, 小竹聡, 笹本洋一, 松田英彦, 西平順, 小野江和則: 内因性ぶどう膜炎患者血清中におけるマクロファージ遊走阻止因子の増加. 第 103 回日本眼科学会. 1999. 千葉.
- 4) 北市伸義, 南場研一, 小竹聡, 笹本洋一, 松田英彦, 小笠原一誠, 小野江和則: EAU 誘導ペプチド封入りポゾーム前投与によるマウス EAU の発症抑制. 第 103 回日本眼科学会. 1999. 千葉.
- 5) 小竹聡: ふどう膜炎の病因病態と治療. 第 11 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 1999. 大阪.
- 6) 寺山亜希子, 小竹聡, 笹本洋一, 合田千穂, 松田英彦: 北大眼科における最近のベーチエット病について. 第 33 回眼炎症学会. 1999. 横浜.
- 7) 鷹見公貴, 小竹聡, 渡辺一順, 寺山亜希子, 笹本洋一, 合田千穂: シクロスポリン、コルヒチン併用療法で重篤な腎障害をおこしたベーチエット病の 1 例. 第 146 回北海道眼科集談会. 1999. 札幌.
- 8) 小竹聡: ふどう膜炎の疫学. 第 53 回臨床眼科学会. 1999. 東京.
- 9) 青柳麻衣子, 小竹聡, 笹本洋一, 合田千穂, 寺山亜希子, 松田英彦: シクロスポリンを投与したベーチエット病患者の長期予後. 第 53 回臨床眼科学会. 1999. 東京.
- 10) 合田千穂, 小竹聡, 笹本洋一, 寺山亜希子, 有賀俊英, 松田英彦: 前房蓄膿を伴うぶどう膜炎に関する検討. 第 53 回臨床眼科学会. 1999. 東京.
- 11) 北市伸義, 小竹聡, 西平順, 水江由佳, 小笠原一誠, 岩淵和也, 小野江和則: T 細胞およびぶどう膜炎に対するマクロファージ遊走阻止因子の作用. 第 26 回北海道免疫研究会. 1999. 札幌.
- 12) 北市伸義, 小笠原一誠, 岩淵和也, 西平順, 小竹聡, 小野江和則: T 細胞シグナル伝達通路におけるマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の作用. 第 29 回日本免疫学会. 1999. 京都.

## 新生血管を伴うベーチエット病に関する研究

分担研究者	藤野雄次郎	東京厚生年金病院眼科
	川島 秀俊、平岡 美依奈	東京大学医学部眼科
	沼賀 二郎、北川 真由美	東京大学医学部眼科
	蕪城俊克、吉田 淳、清水一之	東京大学医学部眼科
	谷合厚、林清文、伊沢保穂	東京大学医学部眼科

**研究要旨** ベーチエット病の患者で稀に新生血管を認めることがある。東大眼科では、1973年～1997年の間に9例15眼にみられ、総ベーチエット病患者の約2%であった。年齢は26～49歳（平均34歳）、全員男性で、病型は完全型3例で不全型6例であった。臨床経過を3カ月～16年、平均5年8ヶ月にわたり観察した。両眼性が6例、片眼性が2例で、他の1例はぶどう膜炎自体が片眼性であった。合併症は硝子体出血が11眼で1回から7回、嚢胞様黄斑浮腫が8眼、黄斑円孔1眼、緑内障1例2眼、白内障3例5眼、ただし新生血管緑内障や増殖網膜症などの合併症はなかった。最終観察視力は0.5以上のものが15眼中8眼（53%）で、多くは眼発作の頻度の減少とともに乳頭新生血管は消失した。以上より、新生血管は比較的若年男性の軽度炎症が持続する症例に起こり、硝子体出血を高頻度に起こすものの視力予後は比較的良好であると考えられた。また、その形成機序は、毛細血管床の完全閉塞を認めずに消炎により新生血管が消失する事から、血栓性静脈炎による完全虚血の結果というより、炎症そのものが直接原因であろうと考えられた。治療としてのレーザー光凝固の報告もあるが、硝子体出血を繰り返すような症例に限って考慮されてよいものと考ええる。

### A. 研究目的

ベーチエット病の眼症状は、臨床的には発作時の硝子体混濁や網膜の浮腫、滲出斑、出血などが特徴的で、網膜血管炎は、様々な眼底病変の様相を呈する。そのなかで、稀に新生血管を認める症例に遭遇する。このような症例では、他の乳頭新生血管を来す疾患との鑑別診断が往々にして難しく、治療選択に際して苦渋させられる症例も存在する。今回我々は、このような新生血管を伴い硝子体出血を繰り返すベーチエット病患者を経験したので、その臨床的プロファイルを分析し、成因、治

療について若干の考察を加えた。

### B & C. 研究方法と結果

対象は眼底に乳頭新生血管を伴ったベーチエット病患者9例15眼で、これは1973年から1997年の24年間に東大眼科ぶどう膜外来を受診した眼症状を有するベーチエット病患者477例（男性378例、女性99例）の約2%にあたる。9例とも男性で、年齢は26歳～49歳（平均33.8歳）、病型は完全型3例、不全型6例であった。経過観察期間は3カ月～16年、平均5年8カ月であった。血管新生



を伴うベーチェット病患者全症例を表1に示す。乳頭新生血管が両眼性にみられたものは6例で、2例は片眼性、もう1例はぶどう膜炎自体が片眼性だった。経過観察期間中の硝子体出血は11眼にみられ、その回数は1から7回であった。その他の眼合併症としては、CMEが最も多く8眼でみられ、ついで白内障、緑内障、黄斑円孔などであったが、新生血管緑内障や増殖網膜症などの重篤な合併症は認められなかった。全身治療として、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド、コルヒチン、シクロスポリンなどが症状に応じて投与されていた。経過観察期間中の最終視力は0.5以上のものが15眼中8眼(53%)であった。経過観察期間が2年より短い症例では、新生血管は存続していたが、経過観察期間が2年より長い症例では、眼発作の頻度減少、病勢の低下とともに乳頭新生血管は消失した。

表1 患者のプロファイル

症例	年齢	病型	観察期間	血管新生		硝子体出血		合併症	治療	視力		血管新生の転帰
				右	左	右	左(回数)			右	左	
1	28	不全	3	+	+	0	1	両)CME	NSAID	0.15	0.9	不変
2	28	完全	108	+	+	3	5	左)黄斑円孔	Col,CYA	0.15	0.15	不変
3	35	不全	56	+	+	0	2	両)CME	PSL,Col	0.6	0.9	消失
4	34	不全	89	-	+	0	1	左)CME	PSL,Col	0.5	1.0	消失
5	26	完全	110	+	-	4	0	右)CME	PSL,Col,CYA	0.9	0.1	消失
6	33	不全	112	+	+	1	1	両)緑内障,白内障	PSL,Col,CYA	0.5	0.15	消失
7	37	不全	195	+	+	7	7	両)CME,白内障	PSL,Col,CYA	m.m	m.m	消失
8	34	完全	6	-	+	0	0	左)黄斑変性	PSL,Col	1.2	0.2	不変
9	49	不全	20	+	+	0	1	-	Col	1.5	1.5	不変

CME: 嚢胞様黄斑浮腫、Col: コルヒチン、CYA: シクロスポリン、PSL: プレドニソロン

#### D. 考察

ベーチェット病の乳頭新生血管は一般的にはその頻度は低いと報告されている<sup>1)-3)</sup>。大阪大の諏訪らはベーチェット病651例中7例9眼(1.1%)に網膜新生血管を認め、うち4眼で新生血管は消失し、このうち1眼に硝子体手術を施行したと報告した<sup>2)</sup>。また、北大の古館らは、ベーチェット病243例中7例10眼(2.9%)に乳頭新生血管を認め、抗炎症療法のみで新生血管は消失したと報告している<sup>3)</sup>。

網膜新生血管を生じるのはいずれも20~40代とやや若年と、病勢の勢いのある病初期から中期の男性であり、軽度炎症の持続するタイプで、強い眼底病変を伴う発作は少ないようであった。そのためか、硝子体出血は高頻度に見られるものの視力予後は比較的良

好である。沖波らは、ぶどう膜炎における網膜血管炎をいくつかに分類したうえで、乳頭新生血管発生における網膜全体の虚血性変化の重要性を改めて述べた<sup>4)</sup>。今回の症例のFAG検査では、毛細血管床における完全な閉塞は見られず、さらに消炎により新生血管が消失することが多いことから、血栓性静脈炎等による完全虚血の結果というより、炎症そのものが原因として新生血管が生じてくるメカニズムが想定される。治療に関しては、ベーチェット病に対する一般的な抗炎症療法他に、光凝固を行って有効だったとする報告も散見されるが、当科においては経験がない<sup>5)</sup>。ただし、周辺部に網膜血管が完全に閉塞している部分が存在し、その部位の新生血管から硝子体出血を繰り返すようであれば、光凝固

も考慮されて良いのではないかと考える。

#### E. 結論

ベーチェット病患者に、稀ではあるが新生血管を認めることがある。このような症例は、若年男性に多く、硝子体出血を繰り返すものの視力予後は比較的良い。消炎に努める事が治療の第一で、多くは消退してゆくが、硝子体出血を頻回繰り返すような症例では、レーザー治療も考慮されてよいのかもしれない。

#### F. 文献

- 1)朝岡力：ベーチェット病の網膜変化（その2）. 臨床眼科 15：365-366, 1961.
- 2)諏訪雄三、他：ぶどう膜炎における網膜硝子体血管新生. 臨床眼科 44: 531-534, 1990.
- 3)古館直樹、他：ベーチェット病での乳頭血管新生. 臨床眼科. 45: 13-16, 1991.
- 4)沖波聡、他：ぶどう膜炎に伴う網膜血管炎. 眼科.22：1407-1416.1980.
- 5)大城かおり、他：乳頭血管新生を伴ったベーチェット病の1例. 臨床眼科 .44：918-919.1990.

## 新生血管を伴うベーチエット病に関する研究

分担研究者	藤野雄次郎	東京厚生年金病院眼科
	川島 秀俊、平岡 美依奈	東京大学医学部眼科
	沼賀 二郎、北川 真由美	東京大学医学部眼科
	蕪城俊克、吉田淳、清水一之	東京大学医学部眼科
	谷合厚、林清文、伊沢保穂	東京大学医学部眼科

**研究要旨** ベーチエット病の患者で稀に新生血管を認めることがある。東大眼科では、1973年～1997年の間に9例15眼にみられ、総ベーチエット病患者の約2%であった。年齢は26～49歳（平均34歳）、全員男性で、病型は完全型3例で不全型6例であった。臨床経過を3カ月～16年、平均5年8ヶ月にわたり観察した。両眼性が6例、片眼性が2例で、他の1例はぶどう膜炎自体が片眼性であった。合併症は硝子体出血が11眼で1回から7回、嚢胞様黄斑浮腫が8眼、黄斑円孔1眼、緑内障1例2眼、白内障3例5眼、ただし新生血管緑内障や増殖網膜症などの合併症はなかった。最終観察視力は0.5以上のものが15眼中8眼（53%）で、多くは眼発作の頻度の減少とともに乳頭新生血管は消失した。以上より、新生血管は比較的若年男性の軽度炎症が持続する症例に起こり、硝子体出血を高頻度に起こすものの視力予後は比較的良好であると考えられた。また、その形成機序は、毛細血管床の完全閉塞を認めずに消炎により新生血管が消失する事から、血栓性静脈炎による完全虚血の結果というより、炎症そのものが直接原因であろうと考えられた。治療としてのレーザー光凝固の報告もあるが、硝子体出血を繰り返すような症例に限って考慮されてよいものとする。

### A. 研究目的

ベーチエット病の眼症状は、臨床的には発作時の硝子体混濁や網膜の浮腫、滲出斑、出血などが特徴的で、網膜血管炎は、様々な眼底病変の様相を呈する。そのなかで、稀に新生血管を認める症例に遭遇する。このような症例では、他の乳頭新生血管を来す疾患との鑑別診断が往々にして難しく、治療選択に際して苦渋させられる症例も存在する。今回我々は、このような新生血管を伴い硝子体出血を繰り返すベーチエット病患者を経験したので、その臨床的プロファイルを分析し、成因、治

療について若干の考察を加えた。

### B & C. 研究方法と結果

対象は眼底に乳頭新生血管を伴ったベーチエット病患者9例15眼で、これは1973年から1997年の24年間に東大眼科ぶどう膜外来を受診した眼症状を有するベーチエット病患者477例（男性378例、女性99例）の約2%にあたる。9例とも男性で、年齢は26歳～49歳（平均33.8歳）、病型は完全型3例、不全型6例であった。経過観察期間は3カ月～16年、平均5年8カ月であった。血管新生

を伴うベーチェット病患者全症例を表1に示す。乳頭新生血管が両眼性にみられたものは6例で、2例は片眼性、もう1例はぶどう膜炎自体が片眼性だった。経過観察期間中の硝子体出血は11眼にみられ、その回数は1から7回であった。その他の眼合併症としては、CMEが最も多く8眼でみられ、ついで白内障、緑内障、黄斑円孔などであったが、新生血管緑内障や増殖網膜炎などの重篤な合併症

は認められなかった。全身治療として、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド、コルヒチン、シクロスポリンなどが症状に応じて投与されていた。経過観察期間中の最終視力は0.5以上のものが15眼中8眼(53%)であった。経過観察期間が2年より短い症例では、新生血管は存続していたが、経過観察期間が2年より長い症例では、眼発作の頻度減少、病勢の低下とともに乳頭新生血管は消失した。

表1 患者のプロファイル

症例	年齢	病型	観察期間	血管新生		硝子体出血		合併症	治療	視力		血管新生の転帰
				右	左	右	左(回数)			右	左	
1	28	不全	3	+	+	0	1	両)CME	NSAID	0.15	0.9	不変
2	28	完全	108	+	+	3	5	左)黄斑円孔	Col,CYA	0.15	0.15	不変
3	35	不全	56	+	+	0	2	両)CME	PSL,Col	0.6	0.9	消失
4	34	不全	89	-	+	0	1	左)CME	PSL,Col	0.5	1.0	消失
5	26	完全	110	+	-	4	0	右)CME	PSL,Col,CYA	0.9	0.1	消失
6	33	不全	112	+	+	1	1	両)緑内障,白内障	PSL,Col,CYA	0.5	0.15	消失
7	37	不全	195	+	+	7	7	両)CME,白内障	PSL,Col,CYA	m.m	m.m	消失
8	34	完全	6	-	+	0	0	左)黄斑変性	PSL,Col	1.2	0.2	不変
9	49	不全	20	+	+	0	1	-	Col	1.5	1.5	不変

CME: 嚢胞様黄斑浮腫、Col: コルヒチン、CYA: シクロスポリン、PSL: プレドニソロン

#### D. 考察

ベーチェット病の乳頭新生血管は一般的にはその頻度は低いと報告されている<sup>1)-3)</sup>。大阪大の諏訪らはベーチェット病651例中7例9眼(1.1%)に網膜新生血管を認め、うち4眼で新生血管は消失し、このうち1眼に硝子体手術を施行したと報告した<sup>2)</sup>。また、北大の古館らは、ベーチェット病243例中7例10眼(2.9%)に乳頭新生血管を認め、抗炎症療法のみで新生血管は消失したと報告している<sup>3)</sup>。

網膜新生血管を生じるのはいずれも20~40代とやや若年と、病勢の勢いのある病初期から中期の男性であり、軽度炎症の持続するタイプで、強い眼底病変を伴う発作は少ないようであった。そのためか、硝子体出血は高頻度に見られるものの視力予後は比較的良

好である。沖波らは、ぶどう膜炎における網膜血管炎をいくつかに分類したうえで、乳頭新生血管発生における網膜全体の虚血性変化の重要性を改めて述べた<sup>4)</sup>。今回の症例のFAG検査では、毛細血管床における完全な閉塞は見られず、さらに消炎により新生血管が消失することが多いことから、血栓性静脈炎等による完全虚血の結果というより、炎症そのものが原因として新生血管が生じてくるメカニズムが想定される。治療に関しては、ベーチェット病に対する一般的な抗炎症療法他、光凝固を行って有効だったとする報告も散見されるが、当科においては経験がない<sup>5)</sup>。ただし、周辺部に網膜血管が完全に閉塞している部分が存在し、その部位の新生血管から硝子体出血を繰り返すようであれば、光凝固