

BDおよび疾患対照 CDと疾患対照

図2 ASCA-IgG陽性率

BD患者ではIgG抗体は8人(26.7%)が陽性を示した。CD患者ではIgG抗体は19人(76.0%)が陽性を示した。BD患者では陽性率が対照に比べて高いことがわかる。

Double-monoclonal antibody sandwich FI ISA

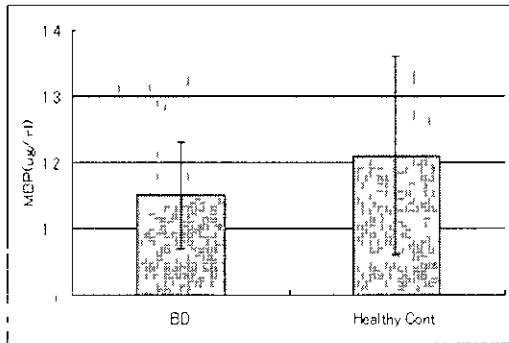


図5 サンドイッチELISAによる血中MBL濃度

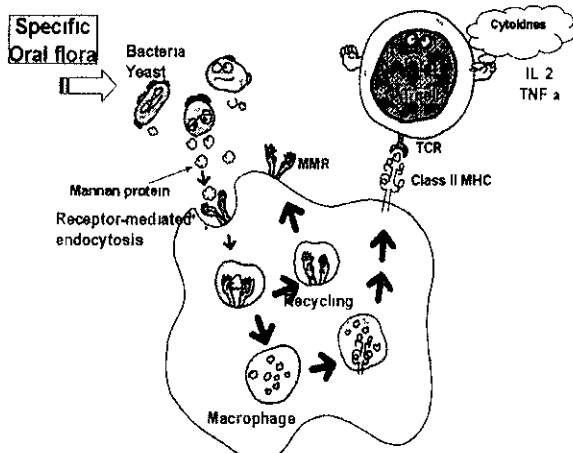


図6 MMRを介した抗原認識とT細胞の活性化

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ヘーチェット病に関する調査研究

分担報告研究

腸管ヘーチェット病の診療実態－診療ガイドライン作成に向けて－

分担研究者 石ヶ坪良明（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学）
研究協力者 ○岳野光洋、三角緑（横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学）
共同研究者 上野文昭（大船中央病院・難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班）

腸管ヘーチェット病はしばしば炎症性腸疾患との鑑別が問題となり、治療指針も十分確立していない。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班による診療ガイドライン作成プロジェクトに参加するのを機に当院内科受診ヘーチェット病患者を検討した。58例中11例（17.2%、男4例、女6例、完全型3例）が回盲部（8例）、上行結腸（7例）を中心に単発あるいは多発潰瘍を主体とした腸管病変を有し、治療はサラノピリン/5-ASA（メサラニン）+プレトニノロン5例、5-ASAのみ3例、プレトニノロンのみ2例、経腸栄養併用3例で主症状に対しコルヒチン5例、サイクロスポリン1例が投与されていた。わずかな症例数であるか、不全型が多く、回盲部潰瘍が主病変で、サラノピリン/5-ASA（メサラニン）およびステロイドが治療の主体であることは従来の報告通りであった。ガイドライン作成プロジェクトではDelphi法を用いて各ハイレベルの意見を集約して、コンセンサスを形成させる作業を進行中である。

A 研究目的

腸管ヘーチェット病は臨床的にしばしば炎症性腸疾患との鑑別が問題になる。腸管ヘーチェット病の典型例では、回盲部にpunched out lesionと表現され、その形態からだけでは単純性潰瘍との鑑別は困難である。こうした臨床的問題を背景に本年度、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（慶応大 日比紀文 班長）において「炎症性腸疾患の診療ガイドライン開発と診療オプションの策定」（大船中央病院 上野文昭 プロジェクトチー

プ）が「エキスパート パネルによるGuided Implicit Reviewをもとに、腸管ヘーチェット 単純性潰瘍診療に関するコンセンサス ステートメントを作成する」というプロジェクトを立ち上げた。今回、その方法論について報告するとともに、この機会に振り返ってみた当院における腸管ヘーチェット病の診療の現状について報告する。

B 研究方法

① 対象 当院内科に定期的に通院する

ヘーチェット病患者 58 例の診療録より消化管病変が存在し、腸管ヘーチェット病と診断しうる症例について、消化管病変の局在、腸管外症状、治療法を検討した。

② Delphi 法による腸管ヘーチェット単純性潰瘍診療に関するコンセンサスステートメントの作成 以下のメンバーから構成される評価委員によって Delphi 法を用いてコンセンサスステートメントを作成する作業を行った (図 1)。

評価委員 上野文昭 (大船中央病院内科)、尾藤司 (国立病院東京医療センター臨床研究センター)、岩男 泰 (慶應義塾大内科)、小林健二 (東海大消化器内科)、松本 尊之 (大阪市大消化器器官制御内科)、松井敏幸 (福岡大筑紫病院消化器科)、五十嵐正広 (北里大内科)、飯塚文瑛 (東京女子医大消化器内科)、杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター 難病医療センター)、福島恒男 (横浜市立市民病院外科)、樋渡信夫 (いわき市立総合磐城共立病院)、松田隆秀 (聖マリアンナ医大総合内科)、岳野光洋 (横浜市大 1 内)。

C 研究結果

① 当院内科通院中のヘーチェット病患者 58 例のうち腸管ヘーチェット病と診断される患者は男 4 例、女 6 例の計 10 例 (17.2%) であった。

② 腸管外症状 口腔内アフタは全例に、皮膚症状は 9 例に 陰部潰瘍は 7 例に認められたか、眼症状は 4 例のみで完全型 3 例であった。深部静脈血栓症があり、血管型との合併と考えられる例が 1 例、骨

髄異形成症候群の合併が 1 例あった。HLA が検索された 8 例のうち 4 例が HLA-B51 であった (表 1)。

③ 消化管病変の分布は回盲部が 8 例と最も多く、上行結腸 7 例がこれに続き、下部消化管、食道にも病変が散在していた (表 2)。

④ 治療はサラソピリン/5-ASA (メサラニン) + プレトニノロン 5 例、5-ASA のみ 3 例、プレトニノロンのみ 2 例であった。サラソピリンの投与量は 1500-3000mg/日、5-ASA は 1500-4000mg/日だった。プレトニノロンについては、急性期には入院にてパルス療法 (メチルプレトニノロン 1000mg/日 x 3 日間) を施行する例もあったか、外来では症状に応じて、5-30mg/日の投与が行われていた。また、3 例で経腸栄養療法が併用されていた。主症状に対しては、コルヒチン 5 例が投与されており、サイクロスポリンについては低容量で 1 例のみに投与されていた (表 3)。

④ Delphi 法による腸管ヘーチェット・単純性潰瘍診療に関するコンセンサスステートメントの作成 ヘーチェット病治療に関する文献、消化器専門医へのアンケート、評価委員間でのインターネット上でのディスカッションから、短文のステートメントを抽出して評価項目を作成し、図 1 のように各委員の個別の評価とコンセンサス会議を繰り返し、診療ガイドラインのコンセンサスステートメントを作成する。現在、表 4 にあけた総計 245 項目について、平成 15 年 12 月 20 日のコンセンサス会議をはさみ、2 回の個別評価を終了し、その集計過程にある。詳細については、難治性炎症性腸管障害

に関する調査研究班の研究報告書に報告される。

D 考察

当院の腸管ヘーチェノト病の臨床実態は、これまでの文献的報告と特に変わるところはなかった。不全型が多く、眼症状の出現頻度が低いこと、HLA B51 陽性率が低いことは、しはしは炎症性腸疾患との鑑別困難につながっている。治療では他の炎症性腸疾患に準じて、サラノピリンから5-ASAに主体が移っていたか、ステロイドとの併用などについては従来と大差なかった。免疫抑制薬については、腸管病変より眼病変に対して、サイクロスポリンが投与されている例が1例のみであった。かつて、サイクロスポリン投与により腸管症状が誘発されるとの報告があり、その是非が問われている。しかし、サイクロスポリン投与による神経症状の誘発が統計的に非常に高率であることが報告され、実際臨床的にもしはしは経験するのに対し、腸管症状の誘発は少ないように思われる。客観的な疫学的所見の提示が求められる事項と思われる。また、アサチオプリン、シクロフォスファミド併用例が全くないのは意外であった。

腸管ヘーチェノト病の診療ガイドラインの作成については、またその途上であり、現時点で言及できる点は多くない。消化器専門医であっても個々の施設での経験症例はさほど多くはない。このような手法でコンセンサスを形成し、作成された診療ガイドラインが有用なものになることを期待していきたい。

E 結論

当院通院中の腸管ヘーチェノト病患者の実態は従来の報告と同様に不全型が多く、回盲部病変主体で、サラノピリン/5-ASA(メサラニン)およびプレトニノロンが治療の主体であった。

腸管ヘーチェノト病の診療ガイドラインは作成過程にある。

F 健康危険情報

特記事項なり

G 研究発表

1 論文発表

- (1) Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, Ohno S, Ishigatsubo Y Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab *Cytokine* 24(5) 210-8, 2003
- (2) Takeno, M and Ishigatsubo, Y Behcet's disease and inflammatory bowel diseases *Internal Med* in press
- (3) Takahiro Tsuburai, Takeshi Kaneko, Yoji Nagashima, Atsuhisa Ueda, Akihiro Tagawa, Takeshi Shinohara, and Yoshiaki Ishigatsubo *Pseudomonas aeruginosa* induced neutrophilic lung inflammation is attenuated by adenovirus mediated transfer of the heme oxygenase 1 cDNA in mice *Hum Gene Ther* in press

2 学会発表

- (1) 三角結、岳野光洋、古見竜介、佐藤隆、井上優子、武田由希子、上田敦久、辻隆、中村聡、大野重昭、石ヶ坪良明、ヘーチェノト病患者における抗INF α 抗体療法 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会(東京、2003年4月)
- (2) 武田由希子、岳野光洋、三角結、井上優子、辻隆、上田敦久、青木一郎、石ヶ坪良明 HemeOxygenase (HO)-1誘導による関節炎モデルの炎症制御 第47回日本リウマチ

学会総会・学術集会（東京、2003年4月）
 (3) 岳野光洋 武田由希子、三角緑、井上
 優子、辻隆 上田敦久、石ヶ井良明 Heme
 oxygenase (HO)-1誘導による炎症関連蛋白
 の制御 第47回日本リウマチ学会総会・学
 術集会（東京、2003年4月）

H 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む。)
 1 特許取得 なし
 2 実用新案登録 なし
 3 その他なし

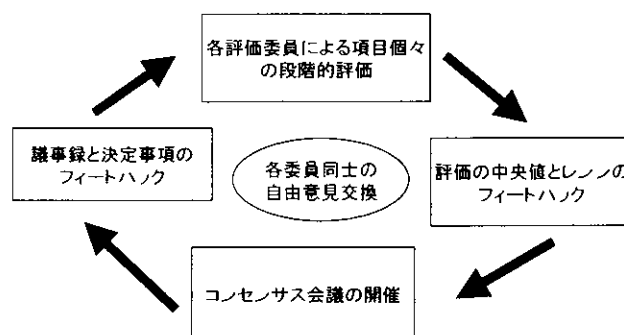


図1 Delphi法の流れ

表1 本院における腸管ヘーテット病患者の背景

	Age gender	B51	Type	Extraintestinal symptoms				
				Aphtha	Skin	GU	Eye	other
A	75F	+	C	○	EN	○	○	
B	50M	+	C	○	F	○	○	arthritis
C	43F	+	C	○	F EN	○	○	arthritis
D	35M	+	IC	○	F EN	○		DVT
E	66F	-	IC	○			○	arthritis MDS
F	32F	-	IC	○	F	○		arthritis
G	49M	-	IC	○	F	○		arthritis
H	40F	-	IC	○	F	○		arthritis
I	47M	?	IC	○	EN STP			arthritis
J	51F	?	IC	○	F			arthritis

表2 消化管病変の分布

	Age gender	B51	Type	GI tract lesions							
				Esoph	Stomach	Ileocec	Ascend	Trans	Descend	Sig	Rect
A	75F	+	C			○	○				
B	50M	+	C			○					
C	43F	+	C			○					
D	35M	+	IC			○	○				
E	66F	-	IC			○	○	○			
F	32F	-	IC	○			○	○			
G	49M	-	IC			○	○				
H	40F	-	IC								○
I	47M	?	IC			○	○	○	○		○
J	51F	?	IC			○	○				

表3 治療の実態

	Age gender	B51	Type	Treatment						
				SASP	5ASA	ED	PSL	Col	CsA	
A	75F	+	C		1500mg					
B	50M	+	C				5mg	1mg		
C	43F	+	C	1500mg			10-20mg	1mg	100mg	
D	35M	+	IC		2000mg		15mg	1mg		
E	66F	-	IC		2250mg		5-30mg			
F	32F	-	IC		1500mg			0.5mg		
G	49M	-	IC	3000mg		○	30mg			
H	40F	-	IC				5mg	0.5mg		
I	47M	?	IC		4000mg	○				
J	51F	?	IC		2250- 3300mg	○	10-20mg			

表4 評価項目

診断	47	その他の治療	32
診断の基本	12	外科治療	16
臨床所見	8	内視鏡治療	7
検査所見	11	白血球除去療法	4
単純性潰瘍との鑑別	9	その他の留意点	5
重症度評価	7		
内科的治療	107	フォローアップ	23
ASA製剤	17	経過観察による診断	3
ステロイド	27	治療効果の判定	15
免疫抑制薬	15	ステロイドの減量	5
経腸栄養療法	21		
完全静脈栄養	10		
インフリキシマブ	3	論文より引用	36
コルヒチン	6		
サリトマイド	5		
その他の薬物治療	3		

分担研究報告書

ヘーチェノト病等のふとう膜炎に伴う続発緑内障の統計的解析

分担研究者 川島 秀俊（さいたま赤十字病院）
共同研究者 藤村 茂人（東京厚生年金病院）
無城 俊克（東京大学医学部眼科学教室）
吉田 淳（東京大学医学部眼科学教室）
林 清义（東京大学医学部眼科学教室）
伊澤 穂保（東京大学医学部眼科学教室）
秋山 和英（東京都老人医療センター）
沼賀 二郎（東京都老人医療センター）
藤野 雄次郎（東京厚生年金病院）

KEY WORDS = ヘーチェノト病、続発緑内障、眼圧、眼炎症、ステロイド

研究要旨

【目的】ヘーチェノト病（B病）をはじめとするふとう膜炎症例における続発緑内障の合併頻度を原因疾患別に検討し、その臨床的特徴を明らかにする。【対象と方法】対象は1996年1月から2000年12月までに東大病院眼科を初診したふとう膜炎症例376例588眼。観察期間は平均30.8±28.7ヶ月。ふとう膜炎の原因疾患別に、続発緑内障合併頻度、経過中最高眼圧、眼圧上昇時の前眼部炎症の有無、隅角所見等の統計的解析を行った。【結果】全ふとう膜炎中続発緑内障は114例（30.3%）158眼（26.9%）、原因疾患別では、眼サルコイドーシスの2.9%、B病の2.1%、原田病の3.1%に続発緑内障を認めた。B病の場合、眼圧上昇時に周辺虹彩前癒着や前眼部炎症を認めた症例の割合は他の疾患と比較して少なかった。【結論】B病の続発緑内障は、眼圧上昇の機序か他の疾患による続発緑内障と異なる場合が多いという可能性が示唆された。

A 研究目的

ヘーチェノト病（B病）をはじめとするふとう膜炎症例における続発緑内障の合併頻度を原因疾患別に検討し、その臨床的特徴を明らかにする。併せて、続発緑内障に対する薬物治療、手術治療の有効性を疾患別に比較検討する。

療が施された症例とした（ただし1回のみ21～23mmHgの場合は除く）。併せて、3ヶ月以上経過観察した続発緑内障症例について、眼圧下降治療成績に関する検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者個人を特定できる情報は扱わず。

B 研究方法

1996年1月から2000年12月までに東大病院眼科を初診したふとう膜炎症例376例（男性186例、女性190例）588眼（そのうちB病49例86眼）に対し、原因疾患別に、続発緑内障合併頻度、経過中最高眼圧、眼圧上昇時の前眼部炎症の有無、隅角所見等の統計的解析を行った。

観察期間は30.8±28.7（平均値±標準偏差）ヶ月、最長7年8ヶ月。続発緑内障の定義として、21mmHg以上の高眼圧がありかつ、眼圧下降治

C 研究結果

全ふとう膜炎症例中、続発緑内障は114例（30.3%）158眼（26.9%）、その内訳は、男性55例73眼、女性59例85眼であった。男女間で有意差はなかった。45歳未満における続発緑内障頻度は24%、45歳以上における続発緑内障頻度は37%であり、Fisher's exact probability testにおいて、両年齢群の間に緑内障合併頻度の有意差を認め、高齢者で有意に続発緑内障が多いという結果であった。原因疾患別では、B

病の21%に続発緑内障を合併していた。それ以外では、眼サルコイトーノスの29%、Vogt-小柳-原田病(VKH)の31%、ヘルペス虹彩炎の50%、ホスナー-ニューロスマン症候群の100%、HLA-B27陽性急性前部ぶどう膜炎(HLA-B27-AAU)の44%、交感性眼炎の75%に続発緑内障を認めた(図1)。B病続発緑内障眼の17%がステロイド緑内障であった。B病続発緑内障眼の経過中最高眼圧は平均34mmHgで、他のぶどう膜炎患者のそれとほぼ同等であった(図2)。経過中最高眼圧が特に高い原因疾患として、ホスナー-ニューロスマン症候群とHLA-B27-AAUが挙げられた。全続発緑内障眼の62%に眼圧上昇時の前眼部炎症を認め、45%に周辺虹彩前癒着(PAS)を認めたが、B病続発緑内障の場合は3%に前眼部炎症を認め(図3)、29%にPASを認めるのみであった(図4)。サルコイトーノスや原田病の続発緑内障において、視神経乳頭の緑内障性変化を認めたのは40%であったのに対し、B病の場合は17%に過ぎなかった(図5)。また、B病続発緑内障の眼圧下降治療成績は、眼圧下降点眼薬治療が有効であったものが67%を占め、薬物治療無効で緑内障治療目的の手術となったものが25%を占めた。手術は1例を除いて有効であった。この治療成績は、サルコイトーノス続発緑内障や原田病とほぼ同等であった(図6)。

D) 考察

原因疾患別ぶどう膜炎続発緑内障の頻度を過去の報告と比較した(図7)1~4)。ヘーチェント病の続発緑内障頻度は、報告によって多少異なっていた。これは、これらの報告が対象とした症例の人種や続発緑内障の定義の差による影響と考えられた。また、原田病の続発緑内障合併頻度は過去の報告よりも多く、これは今回、原田病におけるステロイド緑内障眼が多かったことが影響していると考えられる。ステロイド緑内障が原田病で多かった理由は、ステロイド全身投与量か他のぶどう膜炎と比べて多いからではないかと考えられる。

サルコイトーノス続発緑内障では、眼圧上昇時に前眼部炎症や隅角変化のある症例が多く認められた。その傾向は、ぶどう膜炎続発緑内障全体としての傾向に合致するものであった。この場合、炎症細胞による隅角線維柱帯の閉塞やPASによる隅角閉塞などが眼圧上昇の機序として考えられる。一方、B病ではサルコイトーノスと比較して、眼圧上昇時に前眼部炎症や隅角変化のある症例の割合が少なかった。この事から、本疾患における眼圧上昇はサルコイトーノス続発緑内障のものとは異なる機序で起こ

っているものと思われた。しかし、全続発緑内障眼の45%にPASによる隅角閉塞があるとはいえず、その大半は半周末満のPASであり、PAS半周末満の症例とPASのない症例を合わせると、全続発緑内障眼の92%にもなる。このことより、ぶどう膜炎続発緑内障の入りは、隅角の機械的閉塞よりもむしろ眼炎症そのものが原因で起こっている可能性が高いと思われる。そして、そのことはB病続発緑内障に関しても共通して当てはまることであり、積極的な眼圧下降治療とともに消炎治療が重要であると思われた。

E) 結論

B病の続発緑内障は、眼圧上昇の機序か他の疾患による続発緑内障と異なる場合が多いという可能性が示唆された。積極的な眼圧下降治療と消炎治療の併用が大切であることが示唆された。今後も引き続き、臨床検討を継続する予定である。

引用文献

- 1) 箕田 么 坂井 潤一 口井 正彦 ぶどう膜炎による続発性緑内障 眼臨 86 2369-2374, 1992
- 2) 仲皮 聡 小川 明子 大井 貴子 斉藤 伊之雄 長岡 信一郎 ぶどう膜炎による続発緑内障の治療 眼臨 53 1759-1765, 1999
- 3) Jesus Merayo-Llotes William J Power Alejandro Rodriguez Miguel Pedrosa-Seres C Stephen Foster Secondary glaucoma in patients with uveitis Ophthalmologica 213 300-304, 1999
- 4) 高橋 哲也 大谷 伸一郎 高田 典男 日十 城昭 望月 亨 ぶどう膜炎に伴う続発緑内障の臨床的特徴の解析 日眼会誌 106 39~43, 2002

F) 健康危険情報 特になし

G) 研究発表

論文発表

- 1 Adhikary AK, Numaga J, Kaburaki T, Kawashima H, Araie M, Ikeda Y, Ogino I, Suzuki E, Ushijima H, Mukoyama A, Matsuno S, Inada T, and Okabe N Genetic characterization of adenovirus type 8 isolated in Hiroshima city over a 15 year period J Clin Pathol 2003 56 120-125
- 2 Kodama M, Numaga J, Kaburaki T, Inamura M, Sakurai Y, Fujino Y and Kawashima H Proliferative vitreoretinopathy developed in HLA-B27-associated uveitis Eye 2003 17 782-4

- 3 Kawashima H Chemokines~ their roles in immunotherapy for intraocular inflammation *Ocular Immunol Inflamm* 2003 11 83-90
- 4 Obata R, Suzuki S, Kunimatsu S, Numaga J, Kawashima H, and Araie M A case with a congenital iris bombe induced by subtotal iris cyst *Arch Ophthalmol Arch Ophthalmol* 2003 121 906-7
- 5 Kaburaki I, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, and Matsushima K Plasma and whole blood chemokine levels in the patients with Behcet's disease *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 241 353-8
- 6 Ono K, Kunimatsu S, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Fujino Y, and Kawashima H Multifocal choroiditis with subretinal fibrosis before, during and after pregnancy *Clin Experiment Ophthalmol* 2003 31 365-6
- 7 Kodama M, Numaga J, Yoshida A, Kaburaki I, Oshika T, Fujino Y, Wu GS, Rao NA, Kawashima H Effects of a new dexamethasone-delivery system (Surodex) on experimental intraocular inflammation models *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 241 927-33
- 8 Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, Ando K, Hujikata K, Izawa Y, Hayashi K, Numaga J, Fujino Y, Masuda K, and Araie M Statistics of Behcet's patients 2003 *Ophthalmol*
- 9 Kazuhide Akiyama, Jiro Numaga, Fumie Kagaya, Yutaka Takazawa, Shigenobu Suzuki, Nobuyuki Koseki, Satoshi Kato, Ioshikatsu Kaburaki, and Hidetoshi Kawashima Case of Optic Nerve Involvement in Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor *Jpn J Ophthalmol*
- 10 秋山和英、蕨城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、渋井洋文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊抗 TNF α モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用についての詳報 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp103-109 2003
- 11 兒玉益広、川島秀俊、沼賀二郎、蕨城俊克、占田淳、大鹿哲郎、藤野雄次郎、Wu GS、Rao NA ラット実験的ふとう膜炎に対する徐放性副腎皮質ステロイド製剤(SURODEX[®])の有効性の評価 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp110-115 2003
- 12 本山祐人、蕨城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大) へーチェノト病の併発白内障に対する手術成績 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp116-125 2003
- 13 蕨城俊克、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大) へーチェノト病に対する長期低容量ステロイド併用療法 平成 15 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 15 年度研究業績 2004
- 14 藤村茂人、蕨城俊克、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大) へーチェノト病などのふとう膜炎に続発する緑内障の臨床統計 平成 15 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 15 年度研究業績 2004
- 15 川島秀俊、藤野雄次郎 全身の自己免疫疾患と眼所見 NEW MOOK 眼科 1 眼の自己免疫疾患 2003 179-184
- 16 女藤一彦、蕨城俊克、川島秀俊 ふとう膜の展望 2000 年 2003 45 137-172
- 17 川島秀俊 点眼薬～小児科研修ノート Pp432-433 診断と治療社 2003
- 18 川島秀俊 へーチェノト病の臨床像 特集～へーチェノト病研究の最近の進歩 臨床眼科 2003 57 1312-1316
- 19 藤野雄次郎、川島秀俊 へーチェノト病の治療 特集～へーチェノト病研究の最近の進歩 臨床眼科 2003 57 1318-1322
- 20 秋山和英、川島秀俊 やさしい ふとう膜炎のみかた～ポスナー・ニコロスマン症候群 南江堂 東京 2003 pp118-121
- 21 蕨城俊克、川島秀俊 ふとう膜炎併発緑内障における手術の適応、術式の選択、術後処置 あたらしい眼科 2004

学会発表

- 1 兒玉益広、川島秀俊、沼賀二郎、蕨城俊克、占田淳、大鹿哲郎、藤野雄次郎、Wu GS、Rao NA ラット実験的ふとう膜炎に対する徐放性副腎皮質ステロイド製剤(SURODEX[®])の有効性の評価 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 2003 1
- 2 秋山和英、蕨城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、渋井洋文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊抗 TNF α モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用についての詳報 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェノト病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 2003 1 福島
- 3 本山祐人、蕨城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大) へー

- チェット病の併発白内障に対する手術成績
 平成 14 年度厚生省特定疾患へーレット病
 調査研究班 平成 14 年度研究業績
 2003 1 福島
- 4 藤村茂人、薺城俊克、三嶋明香 櫻井貞彦、川島秀俊 巨大な乳頭新生血管を来した uveal effusion の一症例 第 729 回東京眼科集談会 2003 2 東
 - 5 薺城俊克、吉田淳、藤村茂人、秋山和英、沼賀二郎 藤野雄次郎、川島秀俊 ラタンプラストと眼の実験的自己免疫性ぶどう膜炎に及ぼす作用 第 107 回日本眼科学会総会 2003 4 福岡
 - 6 吉田淳、川島秀俊、薺城俊克、堀純子 沼賀二郎、藤野雄次郎 前房関連免疫偏位誘導における脾臓とリンパ節での抗原の証明と半定量的解析 第 107 回日本眼科学会総会 2003 4 福岡
 - 7 Toshikatsu KABURAKI, Atsushi Yoshida, Shigeto Fujimura, Kazuhide Akiyama, Jiro Numaga, Yujiro FUJINO, and Hidetoshi KAWASHIMA Adverse effects of topical latanoprost on experimental autoimmune uveitis ARVO annual meeting 2003 5 Fort Lauderdale, FL
 - 8 Atsushi Yoshida, Hidetoshi Kawashima Toshikatsu KABURAKI, Junko Hori, Jiro Numaga, Yujiro FUJINO Direct confirmation of inoculated antigen associated with APC in the spleen during ACAID induction ARVO annual meeting 2003 5 Fort Lauderdale, FL
 - 9 藤村茂人 薺城俊克 三嶋明香 出田隆 櫻井貞彦 藤野雄次郎 沼賀二郎 川島秀俊 多発性後極部網膜色素上皮症と Uveal Effusion の合併が見られた一症例 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
 - 10 秋山和英、薺城俊克、井上賢治、山田秀之、福岡はるみ、洪井洋文 沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 抗 INF α モノクローナル抗体療法 - 臨床経過及び副作用についての詳報 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
 - 11 本山祐大 薺城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 へーレット病の併発白内障に対する手術成績 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
 - 12 川島秀俊 抗 INF α モノクローナル抗体療法 - その使用経験と展望 第 19 回埼玉県眼科集談会 2003 7 さいたま
 - 13 薺城俊克、吉田淳 林清文、伊澤保穂、川島秀俊、秋山和英、沼賀二郎、藤野雄次郎 難治性へーレット病に対する低用量ステロイド薬併用療法の長期成績 第 57 回日本臨床眼科学会総会 2003 10 名古屋
 - 14 藤村茂人、藤野雄次郎、沼賀二郎、高橋賢一郎、薺城俊克、福岡はるみ、吉田淳、永原幸、川島秀俊 最近経験した眼内悪性リンパ腫の 3 症例 第 57 回日本臨床眼科学会総会 2003 10 名古屋
 - 15 薺城俊克、吉田淳、林清文 伊澤保穂、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎 難治性へーレット病に対する低用量ステロイド薬併用療法の長期成績 平成 15 年度厚生省特定疾患へーレット病調査研究班 平成 15 年度研究業績 2004 1 福島
 - 16 藤村茂人、藤野雄次郎、沼賀二郎 高橋賢一郎、薺城俊克、福岡はるみ、吉田淳、永原幸、川島秀俊 へーレット病などのぶどう膜炎にともなう続発緑内障の臨床統計 平成 15 年度厚生省特定疾患へーレット病調査研究班 平成 15 年度研究業績 2004 1 福島
- 招待講演発表
- 1 川島秀俊 へーレット病の診療へこれまでの 30 年と今後の展望 東京都眼科医会集談会 2003 1 21 東京
 - 2 Hidetoshi Kawashima Recent advances in anterior segment intraocular inflammation First SIFRI-ARVO 2003 2 7 Singapore
 - 3 川島秀俊 最近のぶどう膜炎治療 筑波大学眼科集談会 2003 2 9 つくば
 - 4 川島秀俊 へーレット病の最近の治療 東京女子医科大学第二病院 2003 7 12
 - 5 川島秀俊 へーレット病の治療 へーレット病友の会 2003 7 20 東京
 - 6 川島秀俊 免疫抑制薬 第 23 回日本眼薬理学会 2003 9 19 全沢
- H 知的財産権の特許 登録状況
 特に無し

図1 疾患別続発緑内障頻度

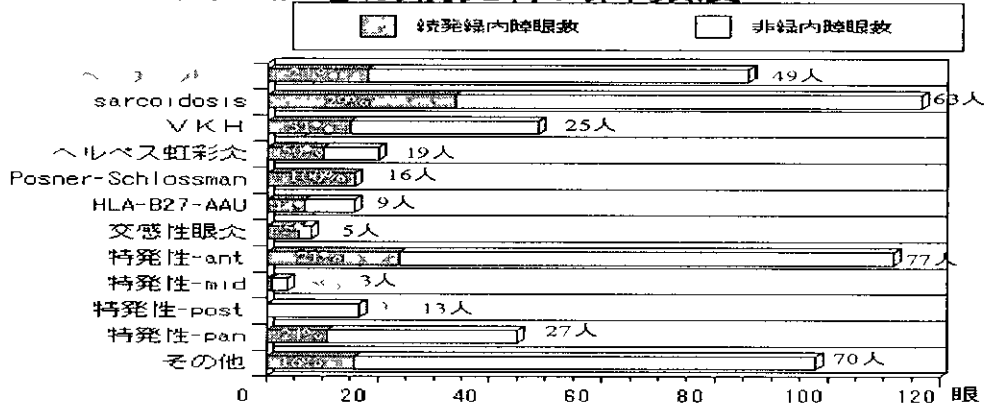


図2

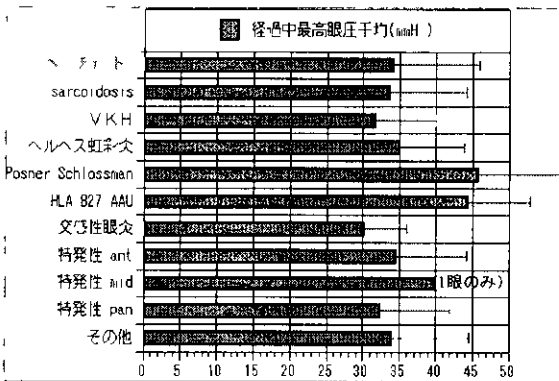


図5

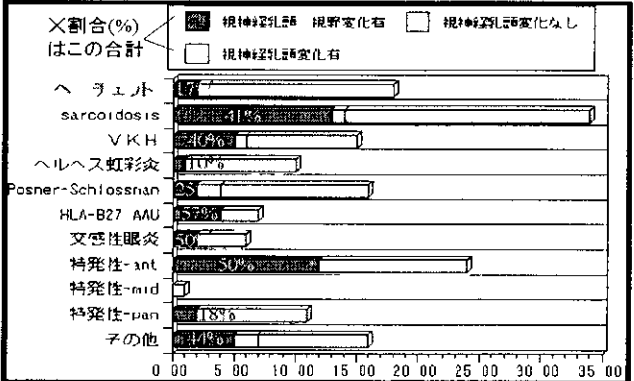


図3

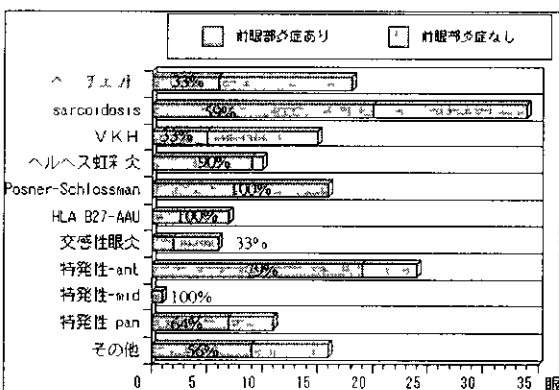


図6

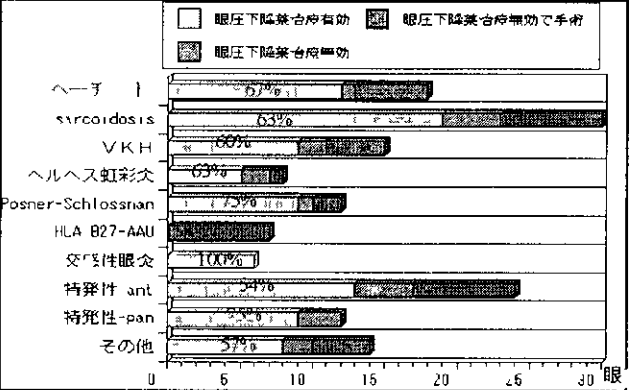


図4

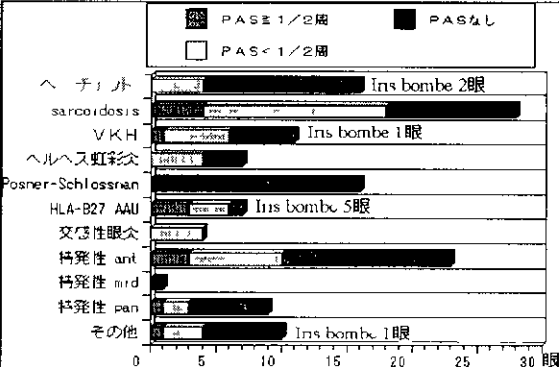


図7

病型	箕田ら 1992 (1)	沖波ら 1999 (2)	Morayo- Loves et al 1998, US (3)	高橋ら 2002 (4)	今回
サルコイドーシス	21%	44%	24%	34%	29%
ヘーゼルト病	24%	63%	3%	21%	21%
Vogt-小柳-原田病	14%	25%	18%	18%	31%
ヘルペス虹彩炎	100%(2/2)	43%	37%	30%	50%
ポズナー-シュロスマン症候群	100%	100%	100%	100%	100%
HLA-B27陽性急性前部とう膜炎	60%(3/5)	0%	8%	20%	44%
HTLV-Iとう膜炎	0%	39%	0%	16%	0%(0/1)
計	19%	29%	16%	18%	26.90%

難治性ヘーチェノト病に対する低用量ステロイド薬併用療法の長期成績

分担研究者 川島 秀俊（さいたま赤十字病院 眼科）
共同研究者 益城 俊克（東京大学 眼科）
吉田 淳（東京大学 眼科）
林 清文（東京大学 眼科）
伊澤 保穂（東京大学 眼科）
秋山 和英（東京都老人医療センター 眼科）
沼賀 二郎（東京都老人医療センター 眼科）
藤野 雄次郎（東京厚生年金病院 眼科）

KEY WORDS = ヘーチェノト病、ステロイド、眼発作、コルヒチン、ノクロスポリン

研究要旨

【目的】コルヒチン、ノクロスポリン内服で眼炎症発作を抑制できない難治性ヘーチェノト病患者 16 例（男性 12 例、女性 4 例、年齢 38 ± 13 才、経過観察期間 6.4 ± 2.3 年）に対して低用量ステロイド薬併用療法を行い、その長期成績について検討した。【方法】原則としてそれまでの使用薬剤にプレトニソロン内服を初期量 7.5mg から 40mg/日て追加投与した。経過を見ながら初期量を維持あるいは非常に緩徐に減量した。併用前後の眼発作回数、大発作（6 段階以上の視力低下または前房蓄膿）回数、矯正視力、副作用について検討した。【結果】眼発作回数は併用前 1 年間の 9.3 ± 3.3 回と比べ、併用後 1 年間では 5.4 ± 3.8 回、併用後全期間（ 3.6 ± 1.7 年）では 4.7 ± 3.4 回/年に減少した。大発作回数は、併用前 1 年間の 4.9 ± 2.2 回と比べ、併用後 1 年間では 1.4 ± 2.0 回、併用後全期間では 1.1 ± 1.4 回/年になった。プレトニソロン併用前と比べ、併用後では無発作時矯正視力が低下した症例は少なかった。多くの症例で満月様顔貌、肥満を認め、重篤な全身の副作用はなかった。【結論】難治性ヘーチェノト病患者に対する低用量ステロイド薬の併用は、重篤な眼発作を抑制する効果か期待でき、長期的には視力予後の改善か期待できると考えられた。

A 背景および研究目的

ヘーチェノト病のふとう膜炎に対する眼発作抑制療法としてコルヒチン、ノクロスポリンなどの免疫抑制剤の投与が行われる。しかし、これらの免疫抑制剤を用いてもふとう膜炎の眼発作が頻発し、視力低下か進行する症例か約 20% 存在する¹⁾。本邦ではヘーチェノト病に対するステロイド剤内服は、眼発作の頻発を引き起こし禁忌であるとされてきた^{2,3)}。しかし、近年の海外での報告⁴⁾及ひ本邦における報告^{5,7)}から、難治性ヘーチェノト病に対し、他の免疫抑制剤にステロイド剤内服を併用する事の有効性が報告され、ステロイド剤内服の使用についての再評価の機運かある。

東大眼科ふとう膜外未ではヘーチェノト病

に対する内服治療を以下の様に行っている。

- ①第一選択薬 コルヒチン (0.5) 1~3錠
- ②第二選択薬 ノクロスポリン 5mg/kg/day の併用（あるいは切替え）

しかし、上記の免疫抑制剤は副作用のため長期間使えない症例かしはしはある。また、それらを用いても眼発作を抑制できない症例か存在する。以前、我々はそのような難治性ヘーチェノト病患者 10 症例に対し、低容量のステロイド剤内服 (7.5-40mg/day) を追加投与し、一定の治療効果を認めた事を報告した⁷⁾。今回、我々は症例数を増やし、経過観察期間を延長して、難治性ヘーチェノト病患者に対する低容量ステロイド剤併用療法の長期成績を検討したので報告する。

B 研究方法

対象は1991年から98年の間に東大眼科を初診したヘーチェント病患者で、コルヒチン、シクロスポリンあるいは両薬剤の併用にて眼炎発作を抑制できなかった患者16例（完全型ヘーチェント8例、不全型8例、男性12例、女性4例）で、年齢は17才から62才（平均年齢 38 ± 13 才）である。ステロイド薬はプレドニゾロンを用い、プレドニゾロンの初期量は7.5mgから40mg/日の量で、原則としてそれまでの使用薬剤にプレドニゾ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。経過観察期間は2003年9月の時点で 6.4 ± 2.3 年（ステロイド併用前 2.7 ± 1.6 年、ステロイド併用後 3.7 ± 1.9 年）であった。なお、今回の症例はこれまでの治療で眼発作の抑制が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ヘーチェン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発作回数、大発作（6段階以上の視力低下または前房蓄膿）回数、矯正視力、及び副作用について調べた。

C 研究結果

各症例の結果を表1に示す。対象患者はステロイド併用を開始するまでにコルヒチン、シクロスポリン、タクロリムス、シクロフォスファミドなどの投与歴があった。これらの薬剤のうち一部は、副作用などの為、中止せざるを得なかった。対象患者は、ステロイド併用開始時には1日あたり7.5mgから40mgのプレドニンを投与されたが、最終観察時にも1.2mgから12mg/日のステロイド内服を続けていた。

図1に、症例毎のステロイド併用前後での1年あたりの眼発作回数の変化を示す。ステロイド併用前の眼発作回数は、 9.3 ± 3.3 回/年であったのに対し、併用後1年目では 5.4 ± 3.8 回/年、併用後全期間では 4.7 ± 3.4 回/年であった。ステロイド併用後に眼発作の減少が認められた。ステロイド併用後に眼発作が明らかに増加した症例はなかった。

図2にステロイド併用前後での1年あたりの大発作回数の変化を示す。大発作の定義は、6段階以上の視力低下または前房蓄膿とした。ステロイド併用前の大発作は1年あたり 4.9 ± 2.2 回/年であったのに対し、併用後1年間では 1.4 ± 2.0 回/年、併用後全期間では 1.1 ± 1.4 回/年であった。ステロイド併用後、大発作の回数も減少が認められた。

図3に、ステロイド併用前後での非発作時矯正視力の変化を示す。この表は初診時ステ

ロイド併用開始時、最終観察時の3つの時点での非発作時矯正視力を、症例毎、片目ずつ折れ線グラフで示している。初診時とステロイド併用開始時の間の期間は平均2.7年、ステロイド併用開始時から最終観察時までの期間は平均3.7年であった。初診時からステロイド併用開始までの平均2.7年間に、非発作時矯正視力が2段階以上低下した眼は、32眼中20眼であった。一方、この期間に2段階以上視力改善した症例はわずか2眼であった。それに対し、ステロイド併用を開始してから最終観察時まで平均3.7年間に、非発作時矯正視力が2段階以上低下した眼は、32眼中10眼であった。一方、この期間に2段階以上視力改善した症例は5眼であった。

ステロイド内服による副作用について、表2に示す。今回の16症例中、満月様顔貌、肥満の症例が14例、10例と頻度が高く、続いて多毛、胃相鬆症、熱感などがあった。しかし、重篤な副作用はなかった。

D 考察

ヘーチェント病眼症に対するステロイド薬の全身投与は、コルヒチン、シクロフォスファミド、シクロスポリンなどの免疫抑制剤の登場以前より用いられた。しかし、ステロイドの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から、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、我が国では、神経ヘーチェントなど特殊型の症例を除いてステロイド薬の全身投与は禁忌とすべきであると考えられて来た¹⁻³⁾。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Whitcupらの報告を始めとして、傷茂ら、井井らからも報告されている^{4,7)}。これらの報告では、かつての報告と比較してステロイド内服の投与法が異なっている。小暮らの報告では、ステロイド内服は単独で投与されており、またその投与量期間も、プレドニン20~40mg/日で開始され、1~2週間で減量、中止されるという短期的な投与法であった。しかし最近の報告でのステロイド内服投与法では、ステロイドはコルヒチンあるいはシクロスポリンと併用で用いられ、投与量もプレドニン10~20mg/日で開始され、数ヶ月から数年に渡り投与され続ける、減

量は非常にゆっくりと行うとされている。

今回の我々の症例でも、後者の投与法を用いており、初期量は7.5~40mg/日と幅があるものの、10mgまでは1-2ヶ月で比較的早く減量し、それ以降はその量を維持、あるいは非常にゆっくりと数年に渡り投与し続けると言う形で投与を行った。この様に、非常にゆっくりと長期間ステロイド内服を行うことによって、短期投与で起こりやすかったステロイド減量中止時の反跳現象による眼発作を防いでいるのではないかと考える。

ステロイド併用前の期間(2.7年間)に比べ、ステロイド剤併用後(3.7年間)は非発作時矯正視力の低下を抑制してきた症例が多かった。ステロイド併用により視力低下が抑制されていると考えた。これは、ステロイド剤併用が網膜、黄斑部、ひいては矯正視力に悪影響を及ぼす眼発作、特に重篤な大発作を著明に減少させたからではないかと考える。

副作用としては、満月様顔貌、肥満の頻度が高く、多毛、骨粗鬆症、熱感かこれに続いたか、重篤な副作用は認めなかった。さらに長期間の使用では、骨粗鬆症などの副作用が増加してくる可能性があり、今後とも副作用に注意して経過観察を行うつもりである。

E 結論

以上の結果から、ステロイド剤内服併用は難治性ヘーチェン病の眼発作の抑制、視力低下の抑制に対して、ある程度の効果があると考えられた。ステロイド内服併用療法は、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ヘーチェン病患者に対し、症例を選んで試みて良い治療法ではないかと考えた。

引用文献

- 1) 湯浅武之助 眼科からみた病像の変遷 厚生省特定疾患ヘーチェン病研究会調査研究班 平成3年度業績集 39-40, 1992
- 2) 二村康男 眼科における免疫の諸問題 アレルギー性眼疾患の病態と治療 日眼 83 1909-1975, 1979
- 3) 小暮美津子ら ヘーチェン病の治療 臨眼 34 1017-1024, 1980
- 4) Whitcup SM, Salvo C Jr, Nassenblatt RB Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease Am J Ophthalmol 118 39-45, 1994
- 5) 湯浅武之助 ヘーチェン病の眼症状に対するステロイド療法の長期持続投与法 厚生省特定疾患ヘーチェン病研究会調査研究班

平成6年度業績集 165-167, 1995

- 6) 沢井洋文、川島秀俊、釜田恵子ら 日治医科大学眼科におけるヘーチェン病眼症治療の経験 あたらしい眼科 14 1723-1727 1997
- 7) 藤野雄次郎、平岡美依奈、北川真由美ら 難治性ヘーチェン病に対する低用量ステロイド併用療法 厚生科学研究ヘーチェン病に関する研究 平成11年度研究報告書 100-102, 2000

F 健康危険情報

特に無し

G 研究発表

論文発表

- 1) Adhikary AK, Numaga J, Kaburaki T, Kawashima H, Araie M, Ikeda Y, Ogino T, Suzuki E, Ushijima H, Mukoyama A, Matsuno S, Inada T, and Okabe N Genetic characterization of adenovirus type 8 isolated in Hiroshima city over a 15 year period J Clin Pathol 2003 56 120-5
- 2) Kodama M, Numaga J, Kaburaki T, Inamura M, Sakurai Y, Fujino Y, and Kawashima H Proliferative vitreoretinopathy developed in HLA-B27-associated uveitis Eye 2003 17 782-4
- 3) Kawashima H Chemokines~ their roles in immunotherapy for intraocular inflammation Ocular Immunol Inflamm 2003 11 83-90
- 4) Obata R, Suzuki S, Kunimatsu S, Numaga J, Kawashima H, and Araie M A case with a congenital iris bombe induced by subtotal iris cyst Arch Ophthalmol Arch Ophthalmol 2003 121 906-7
- 5) Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, and Matsushima K Plasma and whole blood chemokine levels in the patients with Behcet's disease Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003 241 353-8
- 6) Ono K, Kunimatsu S, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Fujino Y, and Kawashima H Multifocal choroiditis with subretinal fibrosis before, during and after pregnancy Clin Experiment Ophthalmol 2003 31 365-6
- 7) Kodama M, Numaga J, Yoshida A, Kaburaki T, Oshika I, Fujino Y, Wu GS, Rao NA, Kawashima H Effects of a new dexamethasone-delivery system (Surodex) on experimental intraocular inflammation models Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003 241 927-33
- 8) Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, Ando K, Hijikata K, Izawa Y, Hayashi K, Numaga J, Fujino Y, Masuda K, and Araie M Statistics of Behcet's patients 2003 Ophthalmol

- 9 Kazuhide Akiyama, Jiro Numaga, Fumie Kagaya, Yutaka Takazawa, Shigenobu Suzuki Nobuyuki Koseki, Satoshi Kato, Toshikatsu Kaburaki, and Hidetoshi Kawashima Case of Optic Nerve Involvement in Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Jpn J Ophthalmol
- 10 秋山和英、蕪城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、渋井侂文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 抗 TNF α モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用についての詳報 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp103-109 2003
- 11 兒王益広、川島秀俊、沼賀二郎、蕪城俊克、吉田淳、大鹿哲郎、藤野雄次郎、Wu GS、Rao NA ラット実験的ふとう膜炎に対する徐放性副腎皮質ステロイド製剤(SURODEX[®])の有効性の評価 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp110-115 2003
- 12 本山祐大、蕪城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大)へーチェット病の併発白内障に対する手術成績 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 Pp116-125 2003
- 13 蕪城俊克、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大)へーチェット病に対する長期低容量ステロイド併用療法 平成 15 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 15 年度研究業績 2004
- 14 藤村茂人、蕪城俊克、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大)へーチェット病などのふとう膜炎に続発する緑内障の臨床統計 平成 15 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 15 年度研究業績 2004
- 15 川島秀俊、藤野雄次郎 全身の自己免疫疾患と眼所見 NFW MOOK 眼科 4 眼の自己免疫疾患 2003 179-184
- 16 安藤一彦、蕪城俊克、川島秀俊 ふとう膜の展望 2000 年 2003 45 137-172
- 17 川島秀俊 点眼薬～小児科研修ノート Pp432-433 診断と治療社 2003
- 18 川島秀俊 へーチェット病の臨床像 特集～へーチェット病研究の最近の進歩 臨床眼科 2003 57 1312-1316
- 19 藤野雄次郎、川島秀俊 へーチェット病の治療 特集～へーチェット病研究の最近の進歩 臨床眼科 2003 57 1318-1322
- 20 秋山和英、川島秀俊 やさしい ふとう膜炎のみかた～ポスター/ニューロスマン症候群 南江堂 東京 2003 pp118-121
- 21 蕪城俊克、川島秀俊 ふとう膜炎併発緑内障における手術の適応 術式の選択 術後処置 あたらしい眼科 2004

子会発表

- 1 兒王益広、川島秀俊、沼賀二郎、蕪城俊克、吉田淳、大鹿哲郎、藤野雄次郎、Wu GS、Rao NA ラット実験的ふとう膜炎に対する徐放性副腎皮質ステロイド製剤(SURODEX[®])の有効性の評価 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 2003 1
- 2 秋山和英、蕪城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、渋井侂文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 抗 TNF α モノクローナル抗体療法～臨床経過および副作用についての詳報 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 2003 1 福島
- 3 本山祐大、蕪城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊(東京大)へーチェット病の併発白内障に対する手術成績 平成 14 年度厚生省特定疾患へーチェット病調査研究班班 平成 14 年度研究業績 2003 1 福島
- 4 藤村茂人、蕪城俊克、三嶋明香、櫻井真彦、川島秀俊 巨大な乳頭新生血管を末した uveal effusion の一症例 第 729 回東京眼科集談会 2003 2 東
- 5 蕪城俊克、吉田淳、藤村茂人、秋山和英、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 ラタンoplast点眼の実験的自己免疫性ふとう膜炎に及ぼす作用 第 107 回日本眼科子会総会 2003 4 福岡
- 6 吉田淳、川島秀俊、蕪城俊克、堀純子、沼賀二郎、藤野雄次郎 前房関連免疫偏位誘導における脾臓とリンパ節での抗原の証明と半定量的解析 第 107 回日本眼科子会総会 2003 4 福岡
- 7 Toshikatsu KABURAKI, Atsushi Yoshida, Shigetomo Fujimura, Kazuhide Akiyama, Jiro Numaga, Yujiro FUJINO, and Hidetoshi KAWASHIMA Adverse effects of topical latanoprost on experimental autoimmune uveitis ARVO annual meeting 2003 5 Fort Lauderdale, FL
- 8 Atsushi Yoshida, Hidetoshi Kawashima, Toshikatsu KABURAKI, Junko Hori, Jiro Numaga, Yujiro FUJINO Direct confirmation of inoculated antigen associated with APC in the spleen during ACAID induction ARVO annual meeting 2003 5 Fort Lauderdale, FL

- 9 藤村茂人、蕨城俊克、三嶋明香、出田隆一、櫻井真彦、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊 多発性後極部網膜色素上皮症と Uveal Effusion の合併が見られた一症例 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
- 10 秋山和英、蕨城俊克、井上賢治、山田秀之、福嶋はるみ、洪井洋文、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 抗 TNF α モノクローナル抗体療法 - 臨床経過及び副作用についての詳報 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
- 11 本山祐大、蕨城俊克、平岡美依奈、沼賀二郎、藤野雄次郎、川島秀俊 ヘーチェト病の併発白内障に対する手術成績 第 37 回日本眼炎症学会 2003 7 大阪
- 12 川島秀俊 抗 TNF α モノクローナル抗体療法 - その使用経験と展望 第 49 回埼玉県眼科集談会 2003 7 さいたま
- 13 蕨城俊克、古田淳、林清文、伊澤保穂、川島秀俊、秋山和英、沼賀二郎、藤野雄次郎 難治性ヘーチェト病に対する低用量ステロイド併用療法の長期成績 第 57 回日本臨床眼科学会総会 2003 10 名古屋
- 14 藤村茂人、藤野雄次郎、沼賀二郎、高橋賢一郎、蕨城俊克、福嶋はるみ、吉田淳、永原幸、川島秀俊 最近経験した眼内悪性リンパ腫の 3 症例 第 57 回日本臨床眼科学会総会 2003 10 名古屋
- 15 蕨城俊克、古田淳、林清文、伊澤保穂、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎 難治性ヘーチェト病に対する低用量ステロイド薬併用療法の長期成績 平成 15 年度厚生省特定疾患ヘーチェト病調査研究班 平成 15 年度研究業績 2004 1 福島
- 16 藤村茂人、藤野雄次郎、沼賀二郎、高橋賢一郎、蕨城俊克、福嶋はるみ、吉田淳、永原幸、川島秀俊 ヘーチェト病などのぶどう膜炎にともなう続発緑内障の臨床統計 平成 15 年度厚生省特定疾患ヘーチェト病調査研究班 平成 15 年度研究業績 2004 1 福島

招待講演発表

- 1 川島秀俊 ヘーチェト病の診療 - これまでの 30 年と今後の展望 東京都眼科医会集談会 2003 1 21 東京
- 2 Hidetoshi Kawashima Recent advances in anterior segment intraocular inflammation
- 3 First SERI-ARVO 2003 2 7 Singapore
- 4 川島秀俊 最近のぶどう膜炎治療 筑波大学眼科集談会 2003 2 9 つくば
- 6 川島秀俊 ヘーチェト病の最近の治療

- 東京女子医科大学第二病院 2003 7 12
- 7 川島秀俊 ヘーチェト病の治療 - ヘーチェト病友の会 2003 7 20 東京
 - 8 川島秀俊 免疫抑制薬 第 23 回日本眼薬理学会 2003 9 19 全沢

H 知的財産権の特許 登録状況
特に無し

表 1 対象患者の一覧

症例別	年齢	性	病型	薬剤歴	ステロイド併用時薬剤	プレニン初期量 (mg)	最終日プレニン量 (mg)	ステロイド併用期間 (年)
1	50M		完全	Col CYA	CYA	30	33	2.3
2	33F		完全	Col CYA	Col CYA	20	10	2.6
3	43F		完全	Col CYA	Col CYA	10	7.5	1.9
4	35M		完全	Col CYA	Col CYA	40	7.5	0.7
5	21M		不全	Col CYA	Col CYA	20	12.5	2.2
6	22M		完全	Col CYA	Col	20	12.5	2.6
7	45F		不全	Col CYA	Col	7.5	6.25	5.8
8	62M		完全	Col CYA	Col CYA	10	6.25	6.4
9	54M		不全	Col CYA	CYA	10	6.7	6.2
10	26M		不全	Col CYA	Col CYA	20	10	2.6
11	52M		不全	Col CYA Tac	Col CYA	20	12.5	5.8
12	46M		完全	Col CYA Tac, CP	Col CYA	10	7.5	5.2
13	23M		不全	Col CYA, CP	CYA	10	2.5	1.3
14	17M		完全	Col CYA	Col	30	10	5.8
15	36M		不全	Col CYA	Col	10	7	4.3
16	38F		不全	Col CYA Tac	CYA	10	5	3.3

表 2 ステロイド内服による副作用

満月様顔貌 14例
肥満 10例
多毛 4例
骨粗鬆症 4例
熱感 3例
高血圧 2例
消化性潰瘍 2例
DM 1例
心悸亢進 1例
不眠 1例
—— (16眼中)

図 1 眼発作回数の変化

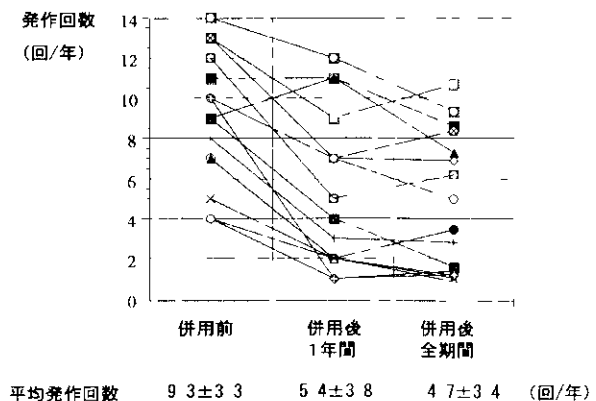
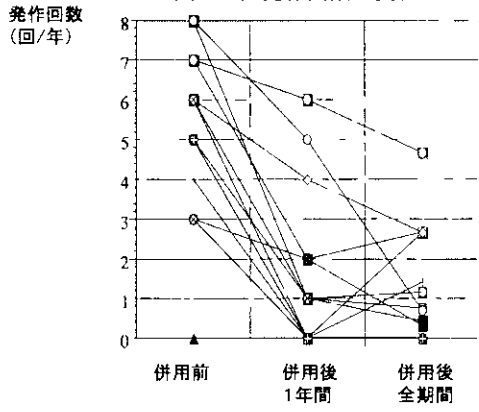
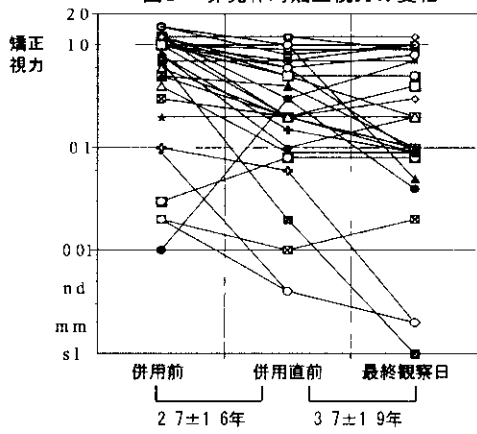


図2 大発作回数の変化



平均発作回数 4.9 ± 2.2 1.4 ± 2.0 1.1 ± 1.4 (回/年)

図3 非発作時矯正視力の変化



対象
16例32眼

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ヘーチェノト病に関する調査研究

分担研究報告書

ヘーチェノト病におけるシクロスポリン治療効果と遺伝的多型性

研究協力者 太田正穂 信州大学医学部法医学教室

勝山善彦 信州大学付属病院薬剤部、

西田朋美、水木信久 横浜市大眼科

研究要旨

強力な免疫抑制作用を示すシクロスポリンは、ヘーチェノト病の臨床治療薬として利用されているか、その治療効果には個人差が見られることか指摘されている。薬物反応性の個人差をもたらす要因として、薬物動態や薬物感受性に関与する遺伝子多型性が考えられる。今回、薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) のサブファミリーでシクロスポリンの代謝に関与している *CYP3A4* と *CYP3A5* の遺伝子多型とシクロスポリンの治療効果について検討した。検査に用いた検体は7例であり、そのうちシクロスポリン有効例は4例、無効例は3例であった。*CYP3A4* 多型はエクソン 1-13 内にある SNPs (single nucleotide polymorphism) を direct sequencing により検査した。また *CYP3A5* 遺伝子多型はイントロ 3 にある SNP (A to G *CYP3A5*3* とエクソン 7 にある SNP (G to A *CYP3A5*6*) を PCR-RFLP 法にて検査した。今回の検査結果では、*CYP3A4* の SNP はシクロスポリン治療効果有無に拘わらず総ての検体において wild type であり、また *CYP3A5* についても両群の間で特徴的な多型は検出されなかった。

A 研究目的

強力な免疫抑制作用を示すシクロスポリンは、ヘーチェノト病の臨床治療薬として利用されている。このシクロスポリンは、細胞質内結合蛋白シクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達に必要なカルニューリンに結合し、その活性化を阻害する。その結果、IL-2 遺伝子などの転写因子 NFAT (nuclear factor of activated T cell) の脱リン酸化による核内移行を阻害し、IL-2 等のサイトカイン産生を抑制することで免疫抑制剤として作用する (図1)。しかし、シクロスポリンによる治療効果は、ヘーチェノト病患者間において一様でなく個体差がみられることから、薬物効果に対する薬物応答性の個人差が考えられた。この要因の一つとして薬物動態や薬物感受性に関係する遺伝子の遺伝子多型が示唆される。そこで、昨年度は薬物排出に関与する ABC (ATP binding cassette, ATP

結合カセット) トランスポーターの遺伝子多型とシクロスポリンの薬剤治療効果の関連性について検討した。さらに本年度は、薬物代謝酵素であるチトクロム P450 のサブファミリーである *CYP3A4* と *CYP3A5* の遺伝子多型との相関を調べ、これらの遺伝子多型がシクロスポリンの治療効果に関与しているかを検討した。

B 研究方法

解析に用いた試料は 昨年度と同様シクロスポリンによる治療効果が認められたヘーチェノト病患者4名と、治療効果が見られなかった患者3名から供与された DNA を用いた。

- 1 *CYP3A4* 遺伝子多型検査は、遺伝子のエクソン 1 からエクソン 13 までの各エクソン内の塩基配列を決定し、比較した。
- 2 塩基配列は、遺伝子の各エクソンを

Sata¹⁾らの用いたプライマーを用いてPCRで増幅後、増幅領域をdirect sequencing法で決定した。

- 3 *CYP3A5* 遺伝子多型は、酵素蛋白質の発現に関与する遺伝子 *CYP3A5*1* とスプラインク異常を起こし、酵素蛋白質の欠損を招く *CYP3A5*3* (A to G イントロン3)と *CYP3A5*6* (G to A エクソン7)のタイピングを行った。
- 4 遺伝子型判定は、Fukuenら²⁾が紹介したPCR-RFLP法²⁾を用いた。検査法の概略は図2に示したように、イントロン3内において、*CYP3A5*3*は2カ所にDdeI制限酵素に認識される部位があるか、*CYP3A5*1*は1カ所であり、この違いを模式図で示すように、*1/*1では129bpのフラグメントか、*1/*3では129bpと107bpのフラグメントか、*3/*3では107bpのそれぞれ特徴的なフラグメントが観察される。また、エクソン7において *CYP3A5*6*は2カ所のDdeI制限酵素認識部位を、*CYP3A5*1*は3カ所の認識部位をもつ。これは*6/*6タイプでは126bpのフラグメントを、*1/*6では、128bpと103bpのフラグメントを、*1/*1では103bpの特徴的なフラグメントを示す。

C 研究結果と考察

CYP3A4 変異遺伝子としては、現在、表1に示すように *CYP3A4*1A* から *CYP3A4*19* まで見出されている³⁾。そのなかで、*CYP3A4*6*は、翻訳領域内エクソン8に1塩基Aが挿入され、フレームシフトが起き、酵素欠損を示す⁴⁾。

CYP3A4 遺伝子は、染色体7番長腕(7q11)に位置し、その大きさはおよそ26.5Kbで、13のエクソン部を含んでいる(図3)。各エクソン部を設定したプライマーで増幅すると図3に示したように、350bp〜736bpに及ぶ長さのフラグメントが得られ、その部分をdirect sequencingで塩基配列を決定し、患者間におけるノック

アウト構造の相違を調べた。表2にノックアウト治療効果があった患者群と治療効果のなかった患者群のノックアウト結果を示した。何れの検体においてもエクソン部の構造において、特徴的な突然変異は見られずwild typeであった。今回の検査では、イントロン部全領域のノックアウトはできなかったか、一部検査してきた部分において、ノックアウトの治療効果が認められた4人総ての検体において、変異が認められた(表2、イントロン3の22番目の塩基がAAのヘテロに、イントロン9の119番目の1塩基が欠損し、ヘテロ接合体に、イントロン10の12番目の塩基がGGのホモからAAのホモとAGのヘテロに変異)。このような変異がノックアウト治療効果のあった患者に見られたことか、特異的であるのか、また特徴的な意味があるのかを解明するうえでも、今後検体数を増やして検査する必要がある。

現在 *CYP3A5*は、幾つかのアリルが報告されている⁵⁾。今回はそのなかで、*CYP3A5*1*、*CYP3A5*3*、*CYP3A5*6*のアリルタイピングを行った。*CYP3A5*1*以外はスプラインク異常で組織中に蛋白発現はみられていない⁵⁾。このようなアリルがノックアウトの治療効果に関連があるかを検討した。その結果を図4に示す。今回の結果では、ノックアウトの治療効果が認められた一人だけか、*CYP3A5*1/*1*の分泌型で残りの患者は総て、*CYP3A5*3/*3*の非分泌型であった。日本人のおよそ60%は非分泌型であり、本検査の患者群においても大多数が非分泌型であり、*CYP3A5*のアリルとノックアウトの薬剤治療効果との関連性は今のところ見出すことはできなかった。

体内に投与されたノックアウトが全身的な薬物動態(吸収、代謝、排泄)を介して薬物作用分子近傍(T細胞)に到達し、さらに作用分子(ノックアウト)と相互作用をした後、薬物効果を発揮するまでの過程に関する要因としていくつかの機能性タンパクの影響が考えられる(図1)。昨年度から2年間にわたりこ

これらの機能性タンパクのうち、薬物排出や運搬に機能するMDR1, MPR1, MPR2と薬物代謝酵素であるチトクロムP450の遺伝子多型とクロスポリンの薬剤効果について調べたか、明らかな相関を示すアルルは認められなかった。

今後、更に厳格に選定された症例について数多い解析を行なわなければならない必要性和、クロスポリンが細胞内で作用するシクロフィリンとの結合性などクロスポリンの細胞内動態に個人差があるのかを検討する必要性を得た。

D 参考文献

- 1) Sata F et al, (2000), CYP3A4 allelic variants with amino acid substitution in exons 7 and 12. Evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. Clin Pharmacol Ther, 67: 48-56
- 2) Fukuen S et al, (2002), Novel detection assay by PCR-RFLP and frequency of the CYP3A5 SNPs, CYP3A5*3 and *6, in a Japanese population. Pharmacogenetics, 12: 331-334
- 3) <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>
- 4) Hsien KP et al, (2001), Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. Drug Metab Dispos 67: 48-56
- 5) Kuehl P et al, (2001) Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 27: 383-391

F 研究発表

論文発表

- 1) Dunn D S, Ota M, Inoko H, Kulski J K. Association of MHC dimorphic Alu insertions with HLA class I and MIC genes in Japanese HLA-B48 haplotypes. Tissue Antigens, 62: 259-262, 2003

- 2) Kobayashi N, Agematsu K, Nagumo H, Yasui K, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Ota M, Yachie A, Komiyama A. Expansion of clonotype-restricted HLA-identical maternal CD4⁺ T cells in a patient with severe combined immunodeficiency and a homozygous mutation in the Arsenic gene. Clinical Immunology, 108: 159-166, 2003
- 3) Saito S, Ota M, Komatsu Y, Ota S, Aoki S, Koike K, Tokunaga I, Tsuno T, Tsuruta G, Kubo I, Fukushima H. Serological analysis of three cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with HLA antibodies. Transfusion, 43: 909-917, 2003
- 4) Makishima H, Ishida F, Saito H, Ichikawa N, Ozaki Y, Ito S, Ota M, Katsuyama Y, Kiyosawa K. Lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with T-cell receptor gamma delta-positive phenotype: restricted usage of T-cell receptor gamma and delta subunit genes. Eur J Haematol, 70: 212-218, 2003
- 5) Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Tamura I, Rokuhara A, Orii K, Ichijo A, Matsumoto A, Tanaka F, Kiyosawa K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. Tissue Antigens, 61: 159-165, 2003