

腎移植患者のステロイド白内障におけるシクロスポリンの影響

中村 孝子¹⁾, 佐々木 洋¹⁾, 永井 康太¹⁾, 藤澤 来人¹⁾
 佐々木一之¹⁾, 鈴木 孝治²⁾, 津川 龍三²⁾

¹⁾金沢医科大学眼科学教室, ²⁾金沢医科大学泌尿器科学教室

要 約

目的: 腎移植後患者でのステロイド白内障の発症と進行に対する, シクロスポリン全身投与併用の影響について検討した。

対象と方法: 金沢医科大学泌尿器科で腎移植手術を行い, 術前の観察を含め術後 12 か月以上当院眼科外来で経過観察が可能であった 140 例を対象に, retrospective に検討した。術後の免疫抑制療法において, アザチオプリンとメチルプレドニゾロンの 2 剤を併用した conventional therapy 群(以下, C 群)と, それらにシクロスポリンを加えた triple therapy 群(以下, T 群)の 2 群に分けて検討した。C 群は 73 例, T 群は 67 例であった。ステロイド白内障の判定は Crews の分類に従い, 腎移植後に後嚢下白内障や後嚢下に空胞が出現したものをステロイドの副作用による白内障と定義した。術前から水晶体混濁がある症例は対象から除外した。

結果: 術後 1 年目および最終観察時までのステロイド総投与量は, T 群が C 群に比べ有意に少なかった。術後 1, 2, 3, 5 年目でステロイド白内障有所見率は,

C 群, T 群でそれぞれ 55% と 63%, 73% と 89%, 74% と 92%, 83% と 96% であり, 術後 3 年目および 5 年目では T 群が有意に高かった。矯正視力が 0.8 以下あるいは手術施行例を白内障進行例とした場合, 術後 3 年目, 最終観察時のいずれでも T 群で白内障進行例が高率にみられ, 術後 3 年目で両群間に有意差があった。C 群, T 群いずれもステロイド投与量と白内障の発現との間には明らかな関連はなかったが, C 群ではグレード II 以上のステロイド白内障発症例のパルス総量はグレード 0 および I の群に比べ有意に多かった。

結論: シクロスポリン併用により術後のステロイド総投与量は減少したが, 逆にステロイド白内障の発症率は増加した。シクロスポリンがステロイド白内障に関して促進的に作用している可能性が推定された。また, ステロイドパルス療法はステロイド白内障発症の危険因子であると考えられた。(日眼会誌 105: 478-482, 2001)

キーワード: 白内障, 腎移植, シクロスポリン, 有病率

Influence of Cyclosporin on Steroid-induced Cataract

Takako Nakamura¹⁾, Hiroshi Sasaki¹⁾, Kouta Nagai¹⁾, Kuruto Fujisawa¹⁾,
 Kazuyuki Sasaki¹⁾, Kouji Suzuki¹⁾ and Ryuzo Tsugawa¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

²⁾Department of Urology, Kanazawa Medical University

Abstract

Purpose: To study the effect of cyclosporin on steroid-induced cataract in patients after renal transplantation.

Subjects and Methods: 140 patients who received renal transplantation and ophthalmological examinations before and over 12 months after surgery at Kanazawa Medical University were investigated retrospectively. The subjects were divided into the following two groups: the conventional therapy group (Group C) who were administered azathioprin and methylprednisolone and the triple therapy group (Group T) who were administered azathioprin, methylprednisolone and cyclosporin. There were 73 subjects in group C and 67 in group T. Judgement of steroid cataract followed Crew's classification and steroid cataract was diagnosed when vacuoles or opacity were seen in the posterior subcapsular region. Subjects that had any lens opacity before renal transplantation were excluded.

Results: The total dose of systemic steroid during the first year and in the final observation period in group T was significantly higher than in group C. The prevalence of steroid cataract was 55% and 63%

for the 1st year, 72% and 89% for the 2nd year, 74% and 92% for the 3rd year and 83% and 96% for the 5th year in groups C and T, respectively. By the third year, the rate of subjects whose corrected visual acuity was less than 0.8 or who received cataract surgery was significantly higher in group T than in group C. There was no significant difference in the total dose between the subjects with cataract over grade I and those of grade 0 and I in both groups C and T. In group C, the total dose of steroid pulse therapy was significantly higher in the subjects with steroid cataract over grade I than in those with grade 0 and I.

Conclusions: Using cyclosporin, although the total dose of systemic steroid was decreased, the rate of steroid cataract increased. Cyclosporin may accelerate the development of steroid cataract. Steroid pulse therapy is considered to be a risk factor for developing steroid cataract. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 478-482, 2001)

Key words: Corticosteroid, Cataract, Renal transplantation, Cyclosporin, Prevalence

別冊請求先: 920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1 金沢医科大学眼科学教室 中村 孝子
 (平成 12 年 12 月 11 日受付, 平成 13 年 2 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Takako Nakamura, M. D. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University,
 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

(Received December 11, 2000 and accepted in revised form February 14, 2001)

I 緒 言

腎移植手術の進歩により慢性腎不全患者の quality of life (QOL) は向上したが、長期生存例の増加に伴い術後の免疫療法で使用されるステロイドおよびそれに併用される免疫抑制剤の副作用に対する配慮が今まで以上に必要となっている。また、ステロイドの副作用を軽減するため、腎移植術の免疫抑制療法として従来までに主に行われてきたアザチオプリンとステロイドの 2 剤併用から、シクロスポリン(cyclosporin: 以下, CsA)を加えた 3 剤併用療法が一般に行われるようになってきている¹⁾²⁾。CsA の併用により術後のステロイド総投与量は減少し、術後感染症、消化管出血、大腿骨頭壊死などの全身的副作用は少なくなったとされているが³⁾、眼科領域で問題となるステロイド白内障への CsA 併用の影響については現在まで報告はなく、不明である。

今回、著者らは腎移植術後に長期観察が可能であった症例を対象に、CsA 導入前後でのステロイド白内障発症の頻度およびその程度について検討したので報告する。

II 対象および方法

1975 年 3 月から 1995 年 10 月までに金沢医科大学病院で腎移植を施行し、術前の観察を含め術後 12 か月以上当院眼科外来で経過観察の可能であった 140 例を対象に retrospective に検討を行った。対象は男性 95 例、女性 45 例で、移植時年齢は平均 29 歳(9~48 歳)、平均観察期間は 73 か月(12~235 か月)であった。腎移植後の免疫抑制療法により対象を 2 群に分けて検討した。免疫抑制療法は 1975 年 3 月から 1985 年 12 月まではアザチオプリンとメチルプレドニゾロンの 2 剤併用を行い、1986 年以降はアザチオプリン、メチルプレドニゾロン、シクロスポリンの 3 剤併用を行った。2 剤を併用した群を conventional therapy 群(以下, C 群)とし、3 剤を併用した群を triple therapy 群(以下, T 群)とした。C 群は 73 例(男性が 49 例、女性が 24 例)で、移植時年齢は平均 28 ± 7 (平均値 \pm 標準偏差) 歳、術後平均観察期間は 87 か月で、T 群は 67 例(男性が 46 例、女性が 21 例)で、移植時年齢は平均 30 ± 9 歳、術後平均観察期間は 57 か月であった。

術後の免疫抑制療法は、メチルプレドニゾロンは術当日から 250~500 mg のミニパルス療法を開始し、以後

漸減し 5 mg/日を維持量とした。アザチオプリンは 50~100 mg/日を術翌日から開始し同一量を維持量とした。CsA は 8 mg/kg/日から開始し、以後漸減し維持量は 2 mg/kg/日とした。

ステロイド白内障の判定は、腎移植後に後囊下に混濁や空胞が出現したものをステロイドの副作用による白内障と定義した。白内障の程度分類は、Crews の分類⁴⁾を用いた。白内障手術施行例に関しては、白内障手術施行時を最終観察時として白内障とステロイド投与量の関係を検討した。腎移植術前から水晶体混濁がある症例は対象から除外した。白内障の検出は極大散瞳下で細隙灯顕微鏡で観察し、一部の症例については前眼部解析装置(EAS 1000, ニデック)によりスリット像と徹照像の撮影、記録を行った。眼科での経過観察は、移植手術直前と術後は原則として 12 か月目までは 3 か月ごとに、以後は 6 か月ごとに行った。統計処理は t 検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

III 結 果

ステロイド総投与量は、術後 1 年目までで C 群 $10,860 \pm 4,373$ (平均値 \pm 標準偏差) mg, T 群 $8,256 \pm 4,661$ mg であった。術後 1 年目および最終観察時のいずれでも、ステロイド総投与量は T 群が C 群に比べ有意に少なかった(表 1)。ステロイド白内障発現時期は、C 群が術後平均 14.1 か月(2~105 か月)、T 群が平均 12.2 か月(2~77 か月)であり、C 群は 7~12 か月、T 群は 2~6 か月での発症が最も多く、両群とも 12 か月までに発症する例が多かった(図 1)。

Grade I 以上のステロイド白内障有所見率の経時変化は、術後 1, 2, 3, 5 年目で C 群, T 群でそれぞれ、55%と 63%, 73%と 89%, 74%と 92%, 83%と 96%であった。いずれの時期でも C 群に比べ T 群が高い傾向を示し、術後 3 年目と 5 年目では T 群と C 群間に有意差があった($p < 0.05$) (図 2)。術後 1 年目では両群とも全例 grade II 以下で、grade 0 は C 群が 46.4%, T 群が 33.8%で、C 群の方が白内障非発症例の割合が多かった(図 3 A)。最終観察時では、grade II 以上の症例が C 群では 54.2%であったのに対して、T 群は 77.7%であり、T 群の方がより進行した症例が多かった(図 3 B)。白内障のために矯正視力が 0.8 以下となった症例および白内障手術施行例を白内障進行例として、その有所見率を C 群, T 群間で比較した(図 4)。術後 3 年目、最

表 1 腎移植後のステロイド総投与量

	症例数	移植時平均年齢(歳)	観察期間(月)	ステロイド投与量	
				移植後 1 年目(mg)	最終観察時(mg)
C 群	73	28.4 ± 6.5	87 ± 59	$10,860 \pm 4,373$	$37,843 \pm 16,832$
T 群	67	30.1 ± 8.9	57 ± 33	$8,256 \pm 4,661$	$22,024 \pm 10,475$

C 群: conventional therapy, T 群: triple therapy 平均値 \pm 標準偏差

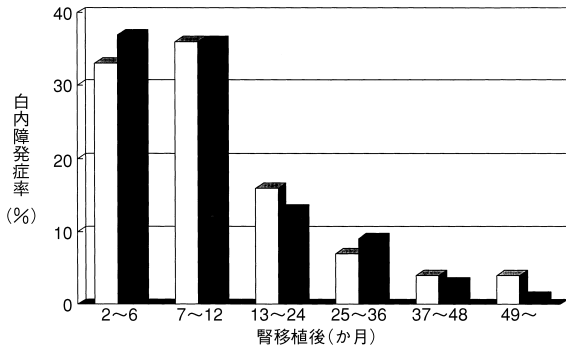


図1 ステロイド白内障の発現時期.

腎移植後の免疫抑制療法において、アザチオプリンとメチルプレドニゾロンの2剤を併用した症例を conventional therapy 群(C群)、それらにシクロスポリン(CsA)を加えた症例を triple therapy 群(T群)とし、それぞれの群で術後期間別にステロイド白内障発症率の分布を示した。

□ : C群 ■ : T群

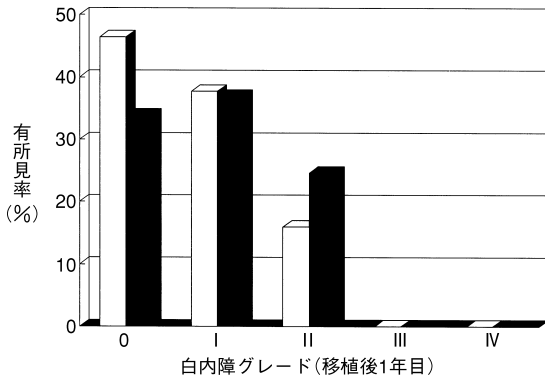


図3A 移植後1年目までのグレード別ステロイド白内障発現率.

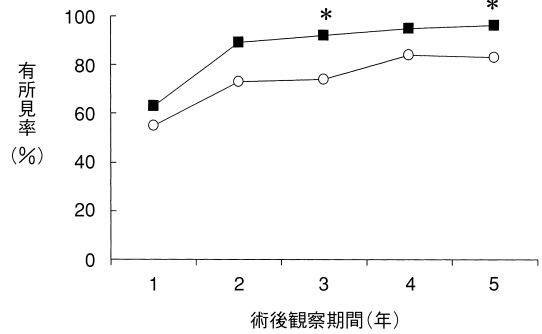


図2 CsA 併用とステロイド白内障有所見率.

ステロイド白内障有所見率はいずれの時期も T 群に多く、特に術後3年目と5年目で T 群に有意に多い。

* : p<0.05

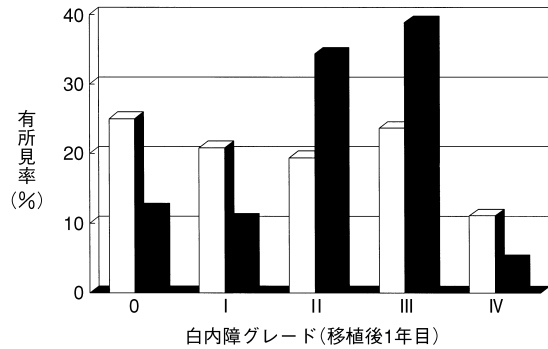


図3B 最終観察時までのグレード別ステロイド白内障発現率.

終観察時のいずれも T 群に白内障進行例が高率にみられ、特に術後3年目で両群間に有意差があった(p<0.05)。

表2は最終観察時までのステロイド投与量と白内障の程度との関連をみるため、grade 0~Iの白内障非発症例および初期白内障と、grade II以上の明らかな後囊下混濁を来している白内障発症群に分けて検討したものである。C群、T群のいずれもステロイド総投与量と白内障の程度との間には明らかな関連はなかった。一方、C群では grade II以上の群でのステロイドパルス総量が grade 0~Iに比べ有意に高率であった(p<0.01)。T群でもパルス総量は grade II以上でやや多かったが、有意差はなかった。また、ステロイドパルス総量はC群が平均5,609 mgとT群が平均6,173 mgで、両群間に有意差はなかった。

IV 考 按

腎移植後のステロイド総投与量と白内障発現との関連については多くの報告があるが、その見解に統一したも

のではない。Fournier ら⁴⁾、Shun-Shin ら⁵⁾は両者に有意な関連はないとしている。一方、Adhikary ら⁶⁾、Hilton ら⁷⁾はステロイド総投与量が多い症例でステロイド白内障の発症が有意に高率にあると報告している。今回の著者らの検討で、術後1年目までのステロイド総投与量と白内障の有所見率をみると、C群、T群のいずれでも両者に有意な関連はなかった。矯正視力が0.8未満あるいは手術が施行された白内障進行例の割合も、両者間で有意差はなかった(未発表データ)。著者らの施設でも当初、谷口ら⁸⁾は白内障発症例では非発症例に比べステロイドの1日投与量がプレドニゾロン換算で100 mg以上の日数が有意に多いと報告したことがある。Pavlin ら⁹⁾は白内障の発症は拒絶反応の回数と相関すると報告しており、拒絶時に行ったステロイド大量投与の白内障発症への関与を推定する結果と考える。今回の検討では、C群は grade II以上の白内障発症例で最終観察時までのステロイドパルス総量が有意に多いことが明らかとなった。T群においても、白内障発症時のステロイドパルス総量は多い傾向があったが、有意差はなかった。一

表 2 白内障グレード別のステロイド総投与量とパルス総投与量

	白内障 グレード	症例数	観察期間(月)	ステロイド総投与量(最終観察時)	
				総投与量(mg)	パルス総量(mg)
C 群	0～I	34	85±61	39,193±18,942	4,295±3,195
	II以上	39	89±58	36,701±14,976	6,712±4,098
T 群	0～I	15	56±32	23,796±12,816	5,833±3,923
	II以上	52	58±34	21,513±9,783	6,272±5,891

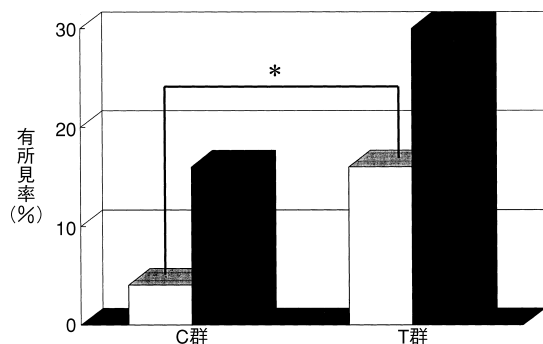


図 4 白内障進行例の比率。

白内障進行例の比率は術後 3 年目・最終観察時のいずれも T 群に多く、特に術後 3 年目で両群間に有意差があった。

□：術後 3 年目 ■：最終観察時 *：p<0.05

方、最終観察時までのステロイド総投与量は C 群、T 群ともに grade 0～I の群と grade II 以上の群で有意差はなかった。これらの事実から、短期間でのステロイド大量投与は白内障発症の危険因子となっている可能性があると考えたい。しかし、ステロイド白内障は通常、ステロイド長期投与例にみられるものであり、視神経炎などに対して行う漸減療法を用いない短期間のステロイドパルス療法のみによるステロイド白内障の報告はない。腎移植例ではステロイドパルス療法に引き続き、少量のステロイド維持療法を長期間行っている。発症機序は不明であるがステロイドの短期間大量投与と長期の維持量投与の組み合わせが、ステロイド白内障を高率に惹き起こすのではないかと現時点では考察している。ぶどう膜炎ではしばしば併発白内障を生じるが、その発症率はステロイド大量投与と長期投与を行う原田病で高率であることは、临床上よく経験することである。ぶどう膜炎の白内障がステロイド白内障なのか炎症による白内障なのかは議論のあるところであるが、ステロイド大量投与後に点眼を含めた長期間のステロイド少量投与を行う原田病遷延剤例では、ほぼ 100% に白内障を生じると報告¹⁰⁾されており、著者の考えを支持するものである。

腎移植術後の免疫抑制療法での CsA 併用によりステロイド総投与量は減少し、ステロイドによる全身的合併症は軽減したといわれているが¹¹⁾、今回の検討結果ではステロイド白内障発症率は従来の免疫抑制法に比べ増加していた。C 群、T 群での術後 1 年目までのステロイド

総投与量、ステロイドパルス総量には有意差はなく、併用したアザチオプリン投与量も同一であることから、CsA の併用が白内障発症の増加に関与した可能性がある。さらに、最終観察時までの平均観察期間は C 群で 87 か月、T 群では 57 か月であり、最終観察時で grade II 以上の症例が C 群では 54.2% であったのに対して、T 群は 77.7% であった。平均観察期間の短い T 群でより進行した症例が多かったことは、CsA の白内障発症への影響を肯定する結果と考えてよい。CsA 単独投与での白内障発症の報告はなく、CsA 投与がステロイドによって生じる眼合併症に関与したと考えたい。実験的根拠はまだないが、恐らく CsA は Hockwin ら¹¹⁾のいう syncataractogenic に白内障発症に関与するのであろう。薬物投与を受ける対象が compromised host であることもその作用を助長していると考えたい。

CsA はステロイドのクリアランスを低下させるとの報告¹²⁾があり、水晶体へのステロイド移行量にも影響した可能性がある。これとは別に、CsA は P 糖蛋白の作用、すなわち薬剤排泄作用を阻害するといわれている¹³⁾。通常、P 糖蛋白が阻害されると薬剤の細胞内濃度が増加するとされている。ステロイドの組織内濃度もその影響を受けている可能性があり、それによる眼内のステロイドの増加も推測できる。しかし、現時点ではこれらの考察に関しての直接的な証明はなく、実験的にもステロイドによる白内障発症への CsA の影響を検討する必要があると考える。幸い、臨床的には著者らの施設での症例数は増えており、引き続き検討を続けたい。

本検討の結果は、CsA とステロイドの併用が腎移植後症例でのステロイド白内障を増加させる可能性を推定するものであった。臓器移植法の成立に伴い今後腎移植以外の臓器移植手術の増加が予想され、ステロイドと CsA の併用はさらに頻繁に行われるはずである。ステロイド白内障を含め、ステロイド縁内障などの他の眼合併症についても CsA 併用の影響について検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 太田和夫：腎移植の変換と最近の問題点。腎と透析 37：117-124, 1994.
- 2) 岡 隆宏, 安村忠樹：腎移植に使用される薬剤シクロスポリン。腎と透析 41：634-636, 1996.

- 3) **Crews SJ** : Posterior subcapsular lens opacities in patients on long-term corticosteroid therapy. *BMJ* 22 : 1644-1646, 1963.
 - 4) **Fournier C, Milot JA, Clermont M, O'Regan S** : The concept of corticosteroid cataractogenic factor revisited. *Can J Ophthalmol* 25 : 345-347, 1990.
 - 5) **Shun-Shin GA, Ratcliffe P, Bron AJB, Bron NP, Sparrow JM** : The lens after renal transplantation. *Br J Ophthalmol* 74 : 267-271, 1990.
 - 6) **Adhikary HP, Sells RA, Basu PK** : Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. *Br J Ophthalmol* 66 : 290-291, 1982.
 - 7) **Hilton AF, Harrison JD, Lamb AM, Petrie JJB, Hardie I** : Ocular complications in hemodialysis and renal transplant patients. *Aust NZ J Ophthalmol* 10 : 247-253, 1982.
 - 8) 谷口智子, 滝本 貴, 山村敏明, 佐々木一之, 津川龍三, 石川 勲, 他 : 腎移植患者にみられたステロイド白内障の長期観察—Cyclosporin 導入前後の最近の状況—. *あたらしい眼科* 5 : 1619-1622, 1988.
 - 9) **Pavlin CR, de Veber A** : Ocular complications in renal transplant recipients. *CMAJ* 117 : 360-362, 1977.
 - 10) 湯浅武之助, 春日恭照 : 原田病遷延例—その実態・予防・治療—. *眼紀* 42 : 1028-1034, 1991.
 - 11) **Hockwin O, Wegener A** : Syn- and Cocataractogenesis—A system for testing subliminal lens toxicity—. *Drug induced Ocular Side Effect and Ocular Toxicology*. In : Hockwin O (Ed) : Basel, Karger, 241-249, 1987.
 - 12) **Ost L** : Impairment of prednisolone metabolism by cyclosporin treatment in renal graft recipients. *Transplantation* 44 : 533-535, 1987.
 - 13) **Lum BL, Pharm D, Fisher GA, Brophy NA, Yahanda AM, Adler KM, et al** : Clinical trials of modulation of multidrug resistance. *Cancer* 72 : 3502-3514, 1993.
-