

エタネルセプトの治験中に視神経乳頭新生血管を伴う 汎ぶどう膜炎を発症した若年性特発性関節炎の 1 症例

木ノ内玲子¹⁾, 広川 博之¹⁾, 五十嵐 翔¹⁾, 福井 勝彦¹⁾

平野 至規²⁾, 高井 佳子¹⁾, 吉田 晃敏¹⁾

¹⁾旭川医科大学眼科学教室, ²⁾旭川医科大学小児科学教室

要 約

目 的：腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 遮断薬であるエタネルセプトの治験中に虹彩炎から乳頭新生血管を伴う汎ぶどう膜炎に進展した若年性特発性関節炎の症例を経験したので報告する。

症 例：1 歳 7 か月で発症した若年性特発性関節炎の 12 歳女児。エタネルセプトの治験に 11 歳で加わり、それまで投与されていたメトトレキサートが中止となり、プレドニゾロンも 7 mg から漸減となり 2 mg で虹彩炎の増悪、急激に視神経乳頭新生血管を伴う汎ぶどう膜炎に進展した。ステロイドパルスを経験し、リポ化ステ

ロイド薬の投与などで、乳頭新生血管は消失し、ぶどう膜炎は沈静化した。

結 論：ぶどう膜炎を伴う若年性特発性関節炎でエタネルセプト投与を開始し抗リウマチ薬や副腎皮質ステロイド薬を減量する場合、ぶどう膜炎が増悪しないか注意する必要がある。(日眼会誌 111 : 970—975, 2007)

キーワード：若年性特発性関節炎, 若年性関節リウマチ, 乳頭新生血管, 汎ぶどう膜炎, エタネルセプト

A Case of Panuveitis with Optic Disc Neovascularization Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis which Progressed During a Clinical Trial of Etanercept

Reiko Kinouchi¹⁾, Hiroyuki Hirokawa¹⁾, Shou Igarashi¹⁾, Katsuhiko Fukui¹⁾
Yoshiki Hirano²⁾, Yoshiko Takai¹⁾ and Akitoshi Yoshida¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

²⁾Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

Abstract

Purpose : To report a case of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis that progressed from iritis to panuveitis with disc neovascularization during a clinical trial of etanercept, a tumor necrosis factor α (TNF- α) blocker.

Case : A 12-year-old girl with juvenile idiopathic arthritis, which had begun at the age of 1 year 7 months. The patient was enrolled in a clinical trial of etanercept at 11 years of age. The methotrexate which she has been taking was stopped, and prednisolone was decreased gradually from 7 mg. The iritis worsened and progressed to panuveitis with disc neovascularization when the prednisolone dose

had been tapered to 2 mg. The uveitis was controlled by treatment with a steroid pulse and a liposteroid.

Conclusion : When starting etanercept therapy in a patient with juvenile idiopathic arthritis who has uveitis and the antirheumatic drug is stopped and steroid treatment tapered, special care is needed to avoid the exacerbation of uveitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 970—975, 2007)

Key words : Juvenile idiopathic arthritis, Juvenile rheumatoid arthritis, Disc neovascularization, Panuveitis, Etanercept

別刷請求先：078-8510 旭川市緑ヶ丘東 2 条 1—1—1 旭川医科大学眼科学教室 木ノ内玲子

(平成 18 年 11 月 17 日受付, 平成 19 年 7 月 17 日改訂受理) E-mail : rkino@asahikawa-med.ac.jp

Reprint requests to : Reiko Kinouchi, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka-higashi Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

(Received November 17, 2006 and accepted in revised form July 17, 2007)

I 緒 言

若年性特発性関節炎 (Juvenile idiopathic arthritis: JIA) は 15 歳以下で発症し, 6 週間以上症状が持続する特発性関節炎と定義される疾患群であり, 従来, 若年性関節リウマチ (Juvenile rheumatoid arthritis: JRA) と呼ばれていた。1997 年の国際リウマチ学会で若年性特発性関節炎の分類が提唱され¹⁾(表 1), 疾患名として国際的に統一されてきている。

ぶどう膜炎は若年性特発性関節炎の中でも少関節型に多く, その 10~20% に合併するとされ, リウマチ因子陰性の多関節型の 5~10%, リウマチ因子陽性の多関節型や全身型で少ないとされている²⁾³⁾。眼合併症の発見が遅くならないよう, ぶどう膜炎を合併するリスクの高い抗核抗体陽性, リウマチ因子陰性の少関節型の若年性特発性関節炎の女児では, 3~4 か月ごとの眼科でのスクリーニングが必要とされている⁴⁾。

眼所見としては角膜带状変性症, 白内障, 緑内障, 黄斑浮腫, 乳頭血管炎などがあるが, 通常前部ぶどう膜炎が主体であり汎ぶどう膜炎となることはまれであるが, 汎ぶどう膜炎が発症した場合, 治療に難渋すると報告されている⁴⁾⁵⁾。今回我々は関節炎に対し腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α : TNF- α) 遮断薬であるエタネルセプトの治験中に, 虹彩炎から視神経乳頭新生血管を伴う汎ぶどう膜炎に進展し, ステロイドパルスやリポ化ステロイド薬の投与で治療できた症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例: 12 歳, 女児。

既往歴: 1 歳 7 か月で右の膝関節と左の足関節の炎症が発症。小児科で少関節型の若年関節リウマチと診断 (抗核抗体 40 倍, リウマチ因子陰性) された。関節症状に対しプレドニゾロン, メトトレキサート, イブプロフェンで加療されていた。

家族歴: 祖父が Vogt-小柳-原田病 (原田病)。

現病歴: 8 歳時に虹彩炎が認められるようになったがフルオロメトロンの点眼で前房細胞 (±~+) と落ち着いており, 眼底に異常所見はなかった。

11 歳 (2004 年 2 月) よりエタネルセプト (0.4 mg/kg/day) を週 2 回皮下注射の治験に加わり, 治験のプロトコル上これまで投与されていたメトトレキサートが中止となり, またプレドニゾロンは 7 mg から漸減となった。2004 年 12 月より前房細胞 (++) と虹彩炎が強くなりリン酸ベタメタゾンナトリウム点眼を開始した。関節症状なく C-reactive protein (CRP) の上昇もなく全身的には落ち着いていたが, 2005 年 5 月 (プレドニゾロンは 2 mg) に左眼の乳頭腫脹が出現した。精査を予定していたところ, 当院への受診は中断された。6 月 13 日他院を受診されたところ眼所見が増悪し, 当院での精査加療目的に 6 月 15 日入院となった。

入院時所見: 視力は右 0.2 (0.6 × cyl -1.0 D 180°), 左 0.2 (0.2 × cyl -0.5 D 180°)。眼圧は右 17 mmHg, 左 20 mmHg。両眼の角膜は透明。前房細胞 (++)。眼底 (図 1 A) は両眼の網膜全体が白色調をしており, 黄斑浮腫, 視神経乳頭の腫脹, 乳頭新生血管を認め, 左眼には硝子体出血を生じていた。フルオレセイン蛍光造影 (図 1 B) では乳頭新生血管からの漏出と網膜全体の毛細血管からのびまん性漏出を認め, optical coherence tomography (OCT) (図 1 C) では両眼に著明な嚢胞様黄斑浮腫を認めた。口腔内アフタや皮疹, 肺門リンパ節腫脹など, Behçet 病やサルコイドーシスなどを疑わせる所見はなかった。また祖父が原田病とぶどう膜炎の家族歴があるが, neonatal onset multisystemic inflammatory disease を疑わせる新生児期の発疹の既往はなかった。

検査所見: HLA-A 24/31 HLA-B 7/51 HLA-DR 1/11 CRP, 血清リゾチーム, アンギオテンシン転換酵素 (ACE): 上昇なし

治療経過 (図 2): エタネルセプトの投与を継続し, 6

表 1 若年性特発性関節炎の分類

全身型	発熱などの全身症状を伴う
少関節型	持続型—全経過を通して症状は 4 関節以下
	進展型—発症後 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎
多関節型 (リウマチ因子陰性)	発症後 6 か月以内に 5 関節以上に関節炎 リウマチ因子 (-)
多関節型 (リウマチ因子陽性)	発症後 6 か月以内に 5 関節以上に関節炎 リウマチ因子 (+)
乾癬に関連した関節炎	乾癬あるいはそれを疑わせる症候を伴う
付着部炎に関連した関節炎	付着部炎あるいはそれを疑わせる症候を伴う
その他	上記カテゴリーに当てはまらないもの
	上記カテゴリー 2 つ以上に当てはまるもの

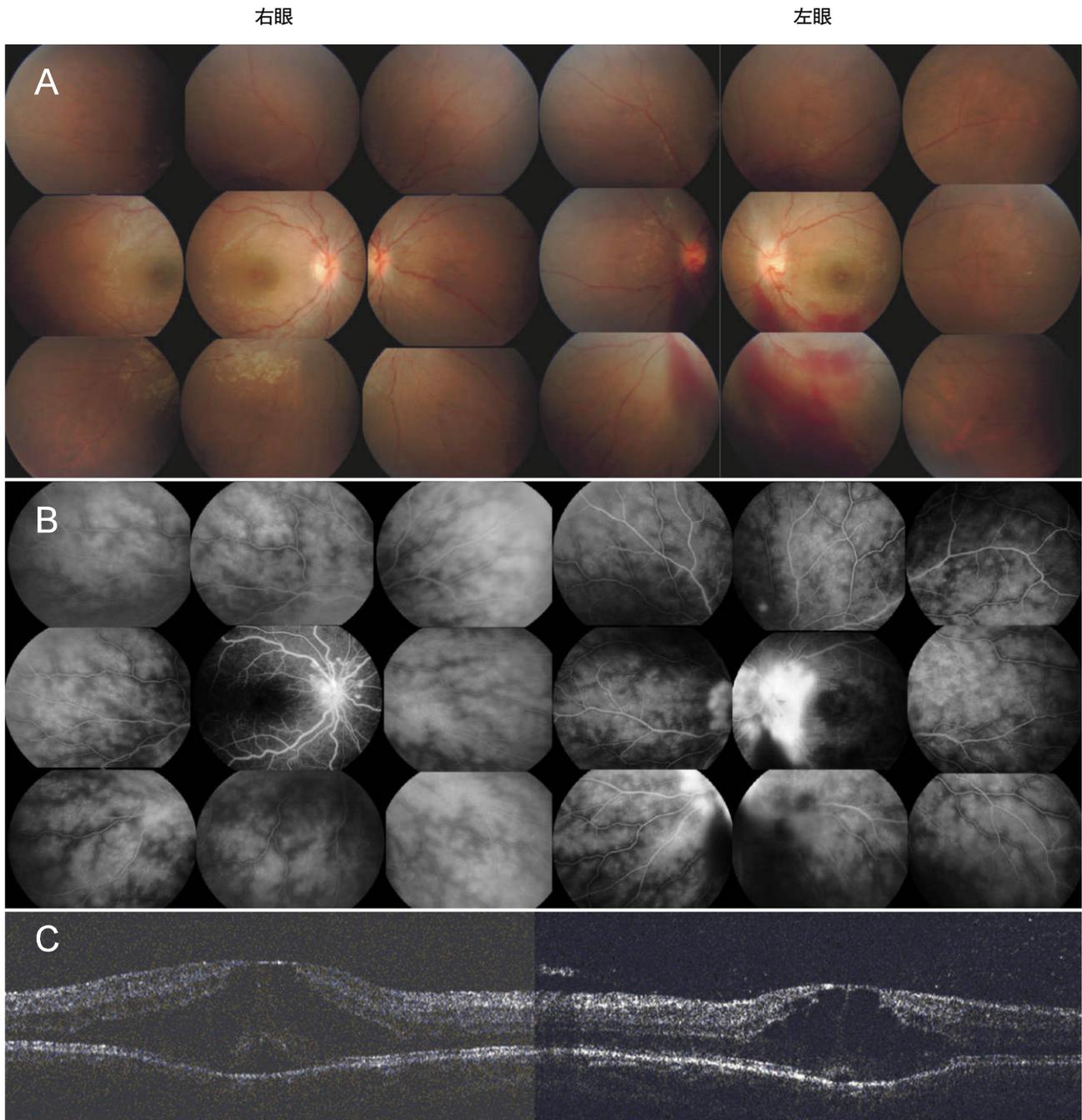


図 1 治療前の所見。

A：入院時の 9 方向の眼底写真。入院時は両眼とも網膜全体が白色調をしており，黄斑浮腫，視神経乳頭の腫脹，乳頭新生血管と左眼には硝子体出血がみられる。B：入院時の 9 方向のフルオレセイン蛍光造影。乳頭部新生血管からの漏出と網膜全体にわたる毛細血管からのびまん性漏出を認める。C：入院時の optical coherence tomography (OCT)。両眼に著明な嚢胞様黄斑浮腫がみられる。

月 16 日からソル・メドロール® 1,000 mg の 3 日のパルス療法を行い，その後プレドニゾロン 60 mg を 3 日投与した。6 月 20 日に施行した OCT (図 3 A) で黄斑部の浮腫の著明な改善を確認した。検眼鏡的に視神経乳頭浮腫と乳頭新生血管に著変はみられず，6 月 22 日のフルオレセイン蛍光造影でも両眼の乳頭新生血管から旺盛な蛍光漏出を認めた。網膜毛細血管からの蛍光漏出は減少していたが，持続していた。6 月 22 日リポ化ステロ

イド薬であるパルミチン酸デキサメタゾン 25 mg を静脈内注射し，6 月 23 日からプレドニゾロン 10 mg に減量した。6 月 23 日に左眼，27 日に右眼にトリアムシノロンアセトニド (15 mg) のテノン嚢下注射を行った。虹彩炎は徐々に消退し，6 月 29 日には前房細胞 (-) となった。7 月 4 日のフルオレセイン蛍光造影では右眼の乳頭新生血管はほぼ消失していたが，左眼の乳頭新生血管からは旺盛な蛍光漏出を認めた。7 月 5 日再度パルミ

乳頭新生血管

右	+	+	-	-
左	+	+	+	-

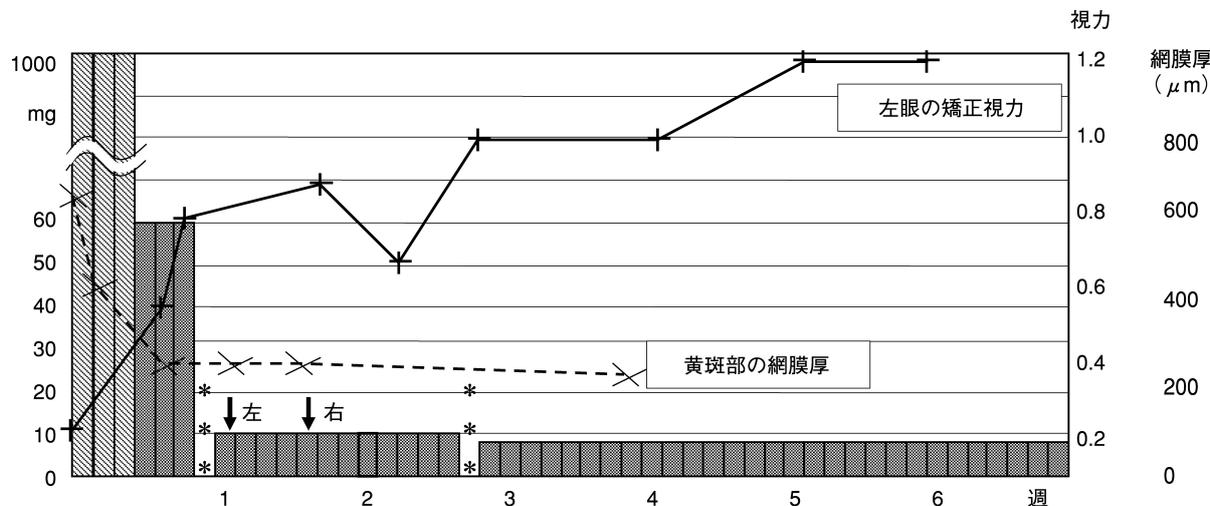


図 2 治療経過.

ソル・メドロール® 1,000 mg を 3 日でパルス療法を行い，その後プレドニゾロン 60 mg を 3 日投与した。4 日後の OCT にて黄斑浮腫が改善し黄斑部網膜厚の減少がみられた。乳頭新生血管に著変なく，治療開始 1 週後にリポ化ステロイド薬であるパルミチン酸デキサメタゾン静脈内注射し，プレドニゾロンを 10 mg に減量した。左眼の乳頭新生血管は 3 週間，右眼は 8 週間で消退した。視力も治療とともに改善した。

▨：メチルプレドニゾロン *：パルミチン酸デキサメタゾン
 ■：プレドニゾロン ↓：ケナコルト® をテノン嚢下注射

チン酸デキサメタゾンの静脈内注射を行い，7 月 6 日からプレドニゾロンを 9 mg とし，7 月 7 日退院となった。退院時の視力は両眼とも裸眼で 1.0 であった。

8 月 3 日(治療開始 7 週後)のフルオレセイン蛍光造影(図 3 B)では両眼とも乳頭新生血管からの漏出を認めず，網膜毛細血管からの漏出は眼底周辺部にわずかに認めるのみだった。網膜の色調も正常に戻っている(図 3 C)。

2006 年 1 月までプレドニゾロン 7 mg 内服とエタネルセプト投与で汎ぶどう膜炎の再燃は起きていない。

III 考 按

従来，若年性特発性関節炎の関節症状に対する治療はまず非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を投与し，これで改善が得られない場合に抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drug : DMARDs)が用いられてきた。しかし，最近では DMARDs のなかでもメトトレキサートの評価が高く，リウマチ専門医の治療に際し本剤はその効果と安全性から活動性の高い関節リウマチの症例には第一選択剤となっている。これらの治療あるいは少量の副腎皮質ステロイド薬併用で症状が抑えられない場合に TNF- α 遮断療法が行われ，その効果が明らかになってきている^{6)~8)}。

若年性特発性関節炎に伴う前部ぶどう膜炎に対しては副腎皮質ステロイド薬の点眼が第一選択となるが，消炎

効果が不十分な場合メトトレキサートが使われ⁹⁾，これにより若年性特発性関節炎の眼合併症による失明率は減少したとされている。

エタネルセプトは可溶性 TNF- α 受容体で，TNF- α に結合することによりその作用を抑える TNF- α 遮断薬であり，関節症状に効果を示す。しかし，若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対する効果は明らかでなく，昨今エタネルセプト投与前後でぶどう膜炎の再燃や新たな発症の割合は変わらないとする報告が出てきている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例ではメトトレキサートを併用しながらの副腎皮質ステロイド薬の減量時に関節症状が生じるなどの理由から，2004 年にエタネルセプトの治療に加わった。その時点ではフルオロメトロン点眼のみで虹彩炎は落ち着いていた。しかしメトトレキサートの中止とプレドニゾロンの漸減により関節症状がないにもかかわらず，虹彩炎が重症化し視神経乳頭の腫脹も生じてきた。これはエタネルセプトが関節症状を抑える効果に比べ，ぶどう膜炎を抑える効果が弱いことを示唆する。メトトレキサートの若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対する有効性は明らかになっているので，ぶどう膜炎がある場合はエタネルセプトのみでなくメトトレキサートの併用も検討する必要があると考えられる。しかし今回の症例ではエタネルセプト治療のプロトコールのためメトトレキサートを併用できなかった。

若年性特発性関節炎においてぶどう膜炎と関節症状と

右眼

左眼

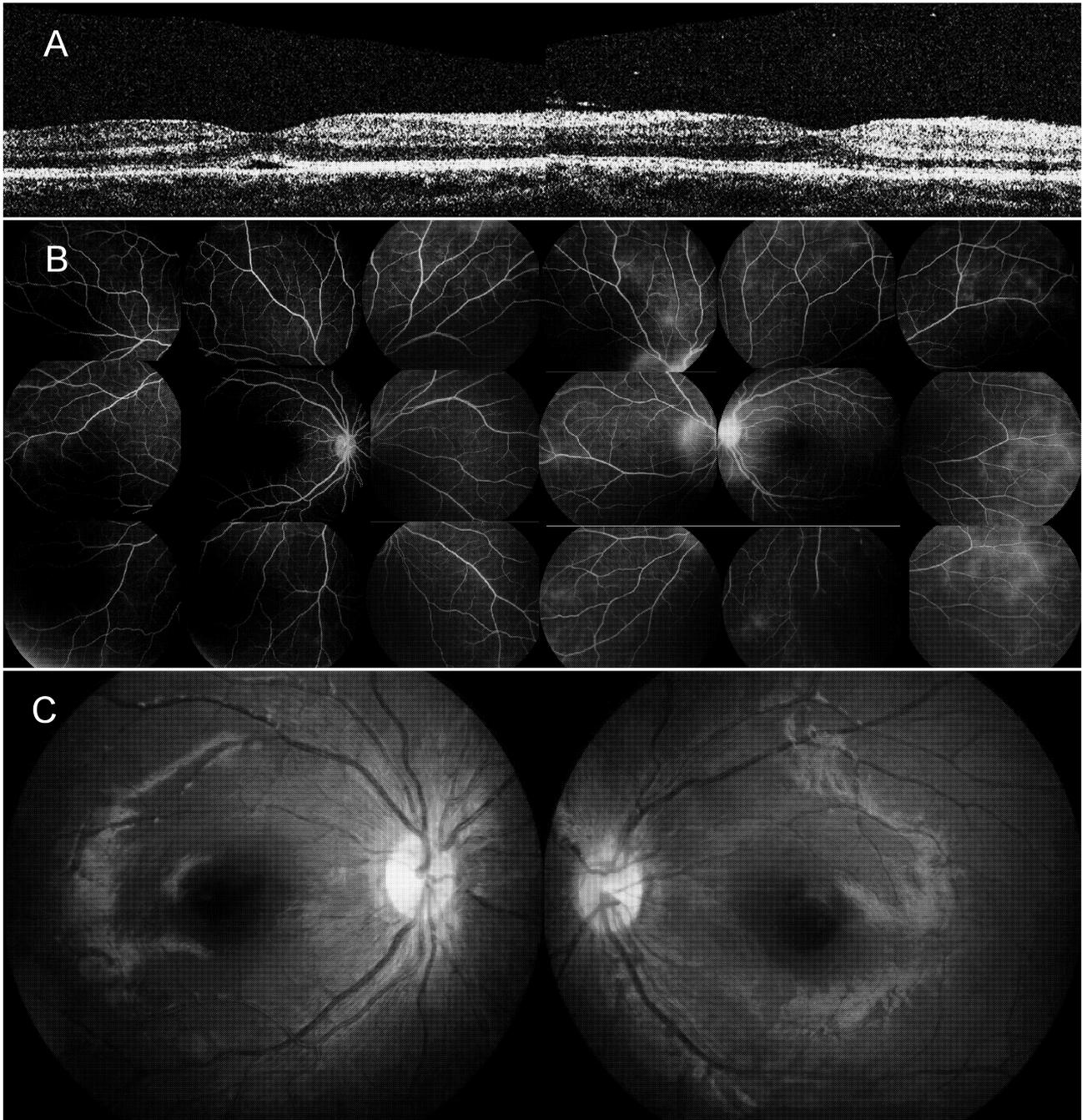


図 3 治療後の所見.

A: パルス治療終了後2日のOCT. 右眼の黄斑下にわずかな網膜下液の残余を認めるが嚢胞様黄斑浮腫はほぼ消失し, 中心窩陥凹がみられる. B: 治療開始7週後の9方向のフルオレセイン蛍光造影. 乳頭新生血管はなくなり, 網膜毛細血管からの漏出は左眼でわずかに認めるのみである. C: 治療開始7週後の眼底写真. 網膜の色調は正常化し, 乳頭新生血管も消失している.

の関係については, ぶどう膜炎を伴う症例では関節炎が持続していることが多いと報告されているが²⁾, 関節症状とぶどう膜炎の活動性は相関しないとされる¹²⁾. 関節症状がなくても, 本症例のようにぶどう膜炎が再燃することはあり注意が必要である.

若年性特発性関節炎で汎ぶどう膜炎の報告は少なく治療が困難なこともある⁵⁾. 本症例ではステロイドパルス

治療で黄斑浮腫は速やかに改善した. プレドニゾロン 60 mg を3日の後に 10 mg に減量したがリポ化ステロイド薬の静脈内注射とトリアムシノロンアセトニドのテノン嚢下注射を行うことで乳頭新生血管もほぼ消退した. リポ化ステロイド薬は関節リウマチに効果があり, 炎症のある部に集積し効果が高く持続し, 副作用が少ないとされており¹³⁾¹⁴⁾, 乳頭新生血管を消退させる効果を

期待した。若年性関節リウマチによるぶどう膜炎では手術予後が良くないとされること¹²⁾、眼底の炎症の持続による網膜の荒廃の可能性を考慮し、非観血的に迅速な治療効果を得たかったため、リポ化ステロイド薬の静脈内注射とトリアムシノロンアセトニドのテノン嚢下注射の両者を行った。しかし、どちらかの投与のみで改善が得られた可能性もあり、今後の症例の集積が必要と考えられる。

今回の症例の治療効果判定として黄斑浮腫の評価に OCT、乳頭新生血管の把握にフルオレセイン蛍光造影を用いた。検眼鏡的にはパルス治療段階での黄斑浮腫の改善は明らかではなく、患児の自覚症状もパルス治療直後は改善していなかったが OCT では著明に改善していた。OCT は患児への負担が少なく簡便に施行でき、さらに黄斑浮腫の改善が明らかに判定でき非常に有用であった。視力は治療開始後 2 週に 0.9 から 0.7 に低下しているが眼病変に悪化は認めず、自覚的検査のためのばらつきであったと推測された。

本症例では 2006 年 3 月にエタネルセプト治験の終了時に関節症状や CRP などが落ち着いていたためそれ以降のエタネルセプトの投与は中止となり、乳頭新生血管を伴う汎ぶどう膜炎が再燃した。眼科としては治験終了後もエタネルセプトを継続しメトトレキサートを併用し、プレドニゾロンの減量が望ましいと考えていた。

文 献

- 1) **Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al** : Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis : Durban, 1997. *J Rheumatol* 25 : 1991—1994, 1998.
- 2) **Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M** : Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis : a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis* 64 : 871—874, 2005.
- 3) **Fujikawa S, Okuni M** : Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis : results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 39 : 245—249, 1997.
- 4) **Foster CS** : Diagnosis and Treatment of Uveitis. In : Richard Lampert (Ed) : *Juvenil Arthritis*. WB Saunders, Philadelphia, 592—596, 2002.
- 5) 松下恵理子, 福島敦樹, 林 暢紹, 政岡則夫, 上野脩幸, 脇口 宏 : 汎ぶどう膜炎を伴う若年性関節リウマチの 1 例. *臨眼* 56 : 617—620, 2002.
- 6) **Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V** : Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis : an open label study. *Ann Rheum Dis* 62 : 245—247, 2003.
- 7) **Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al** : The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 63 : 1638—1644, 2004.
- 8) **Haapasaari J, Kautiainen HJ, Isomaki HA, Hakala M** : Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 31 : 2286—2289, 2004.
- 9) **Foeldvari I, Wierk A** : Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 32 : 362—365, 2005.
- 10) **Schmeling H, Horneff G** : Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44 : 1008—1011, 2005.
- 11) **Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miseroocchi E, Baltatzis S, et al** : Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 121 : 437—440, 2003.
- 12) **Nguyen QD, Foster CS** : Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Jama* 280 : 1133—1134, 1998.
- 13) **Hoshi K, Mizushima Y, Shiokawa Y, Kageyama T, Honma M, Kashiwazaki S, et al** : Double-blind study with liposteroid in rheumatoid arthritis. *Drugs Exp Clin Res* 11 : 621—626, 1985.
- 14) **Yokoyama K, Okamoto H, Watanabe M, Suyama T, Mizushima Y** : Development of a corticosteroid incorporated in lipid microspheres (liposteroid). *Drugs Exp Clin Res* 11 : 611—620, 1985.