

ベーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法

小竹 聡¹⁾, 市石 昭¹⁾, 小阪 祥子¹⁾, 吉川 浩二¹⁾, 皆川 玲子²⁾, 松田 英彦¹⁾

¹⁾北海道大学医学部眼科学教室, ²⁾幌南病院眼科

要 約

低用量シクロスポリン療法のベーチェット病の眼症状に対する効果および副作用につき検討した。対象は活動性眼症状を有するベーチェット病患者 20 例である。シクロスポリンの投与方法は一日投与量 5 mg/kg を初期投与量として、効果、副作用の程度により増減し、平均 33 か月間投与した。眼発作の回数で治療効果を判定すると、著効 39%、有効 22%、やや有効 11%、無効 28%であった。副作用として、腎機能障害 40%、消化器症状 30%、神経ベーチェット病の併発 25%が多かった。一日投与量 10 mg/kg の投与に比較し、神経症状以外の副作用は軽減したが、神経症状は同様に出現した。一日投与量 5 mg/kg の低用量シクロスポリン療法はベーチェット病の眼症状に有効性があり、一日投与量 10 mg/kg の投与に比べて安全性も高く、今後標準の治療法となると考えられるが、神経症状の発症には十分な注意が必要である。(日眼会誌 96:1290-1294, 1992)

キーワード: シクロスポリン, ベーチェット病, 低用量療法, 腎機能障害, 神経症状

Low Dose Cyclosporin Treatment for Ocular Lesions of Behçet's Disease

Satoshi Kotake¹⁾, Akira Ichiishi¹⁾, Syoko Kosaka¹⁾,

Koji Yoshikawa¹⁾, Reiko Minagawa²⁾ and Hidehiko Matsuda¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

²⁾Eye Clinic, Konan Hospital

Abstract

Cyclosporin is an immunosuppressant that has recently been used for the treatment of Behçet's disease. We evaluated the clinical effect of low doses of cyclosporin (5 mg/kg/day) on 20 patients of Behçet's disease with refractory ocular involvement. The therapeutic effect of cyclosporin was judged by the frequency of ocular inflammatory attacks. It was effective in more than 70% of the patients. On the other hand, it had some adverse side effects such as renal dysfunction, indigestion, and neurological disorders. Most side effects were mild with low dose treatment, but neurological side effects were similar in frequency and severity to those seen with 10 mg/kg/day usage. These findings indicate that low dose cyclosporin (5 mg/kg/day) administration may be acceptable as a standard plan for treatment of Behçet's disease, but that we have to use cyclosporin with great attention to its side effects, especially neurological symptoms. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1290-1294, 1992)

Key words: Cyclosporin, Behçet's disease, Low dose treatment, Renal dysfunction, Neurological disorders

別刷請求先: 060 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 北海道大学医学部眼科学教室 小竹 聡
(平成 4 年 1 月 31 日受付, 平成 4 年 4 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoshi Kotake, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine, Kita 14, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form April 17, 1992)

I 緒言

シクロスポリンはTリンパ球を選択的に抑制する免疫抑制剤で、臓器移植の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に用いられている。そして、内因性ぶどう膜炎の実験モデルとして知られる実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎の発症をきわめて強く抑制する¹⁾ことから難治性ぶどう膜炎の治療に導入された²⁾。ベーチェット病の眼症状に対するシクロスポリンの有効性はわが国における多施設二重盲検試験により確認され³⁾、現在は難治性眼症状を持つ本病患者の治療に欠かせない薬剤となっている^{4)~8)}。一方症例数が増えるに従って、高頻度の腎障害の発生や神経症状の発現などの問題もでてきた^{4)~9)}。そこでシクロスポリンの初期投与量を導入当初の10 mg/kg/dayから5 mg/kg/dayでかつ2分服投与方法が提唱されるに至っている^{5)~8)}。今回我々はこの低用量投与方法の眼症状に対する効果および副作用を検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

対象は、コルヒチンによる治療にて、眼発作回数の減少を認めなかった活動性眼症状を有するベーチェット病患者20例である。性別は男性15例、女性5例、病型は完全型12例、不全型8例であった。シクロスポリン投与開始時の患者の年齢は21歳から55歳で、全例シクロスポリン投与前には腎機能障害は認められず、神経ベーチェット病の既往もなかった。シクロスポリンの投与期間は最短2か月、最長60か月、平均33か月であった。

2. 投与方法

シクロスポリンの初期投与量は1日5 mg/kgを二分服とし、効果、副作用の程度により増減した。症例によっては、プロモクリプチンあるいはコルヒチンの併用を行ったが、他の免疫抑制剤、ステロイド剤の全身投与は原則として併用しなかった。

3. 臨床検査

シクロスポリン投与開始時には腎機能検査として、尿蛋白、血尿の有無、BUN、血清クレアチニン、血中および尿中 β_2 -microglobulin、尿酸、尿中N-acetylglicosaminidase、クレアチニンクリアランスを測定、さらに肝機能、血圧などを検査した。シクロスポリン投与開始当初はこれを2週間ごと、以後は1か月ごとに検査した。

4. 眼発作に対する治療効果の判定

投与前6か月の眼発作回数と投与後6か月ごとの眼発作回数の平均を比較し、発作回数が投与前の4分の1以下に減少した者を著効、2分の1以下に減少した者を有効、発作は減ったが、有効と判定するには至らなかった者をやや有効として判定した。

III 結果

1. 眼発作回数の推移

図1にシクロスポリン投与前6か月と投与後6か月ごとの眼炎症発作回数の推移を示し、その平均を表1に示す。投与1年後で比較すると、投与前平均4.7回の発作が2.6回と有為な発作回数の減少が見られた。6か月以上の投与を行った18例の治療効果を判定すると、著効39%、有効22%、やや有効11%、無効28%

表1 眼発作回数の推移（直前6か月間の発作回数の比較）

	投与前	投与後
6か月(18例)	4.6±1.5	2.4±1.9*
12か月(16例)	4.7±1.5	2.6±2.5**
24か月(15例)	4.6±1.6	2.4±2.1***

*p<0.0001 **p<0.01 ***p<0.01

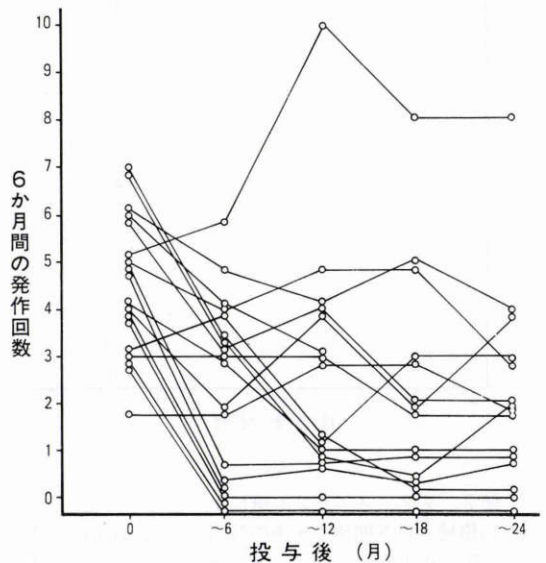
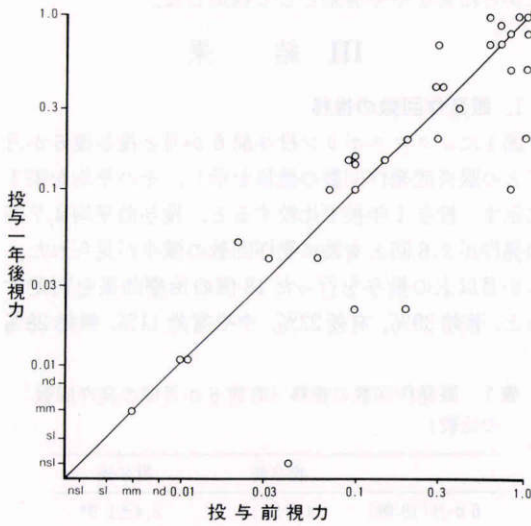


図1 シクロスポリン投与前6か月間の眼炎症発作回数と投与開始後6か月ごとの眼炎症発作回数の推移。

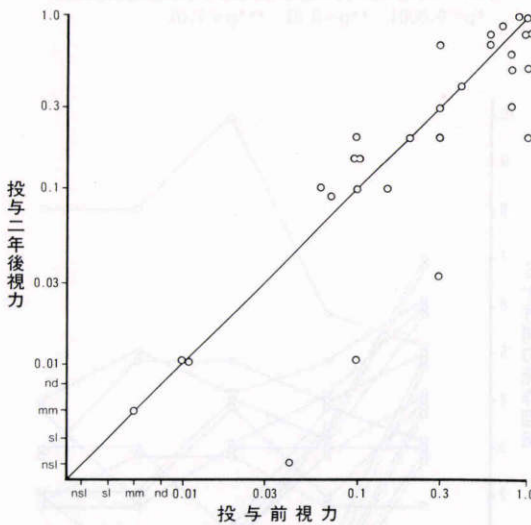
約7割の症例で発作回数の減少が認められた。

表2 眼発作に対するシクロスポリンの効果

著効	7例 (39%)
有効	4例 (22)
やや有効	2例 (11)
無効	5例 (28)



a)



b)

図2 シクロスポリン治療による視力の変化.

a) 治療前と投与開始1年後の視力の変化. 17例34眼中13眼で視力向上, 10眼で視力変化なし, 11眼で視力低下が認められた.

b) 治療前と投与開始2年後の視力の変化. 15例30眼中10眼で視力上昇, 8眼で不変, 12眼で低下が認められた.

であった(表2).

2. 視力の推移

図2に投与前と投与1年後および投与2年後の視力の推移を示す. 投与1年後では17例34眼中13眼で視力上昇, 10眼で視力不変と約70%に有効性が認められた. 投与2年後でも15例30眼中18眼, 60%に視力上昇あるいは視力維持の有効性が認められた.

3. 副作用

表3に副作用を示す. 腎機能障害が20例中8例, 40%と最も多く見られた. ここで腎機能障害とは, BUNあるいは血清クレアチニン値が治療前値の1.5倍以上で, かつ正常上限を越える期間が2か月以上連続した場合をとった. 次に多かったのは消化器症状であったが, シクロスポリン単独投与ではこのうち3例のみで, コルヒチンとの併用時に高頻度で見られた. また, 重篤な副作用として, 神経パーチエット病が5例に出現した. その他, 内服後の熱感が4例, 咽頭痛が3例, 倦怠感, 体毛増多, しびれ感が各2例, さらに歯肉肥厚, 高血圧, 頭痛, 振戦, 脱毛が各1例に認められた. 表4に示すごとく, 腎機能障害は投与期間の長期化に従い増える傾向が見られたが, このために投与中止に至った症例は1例で, 1日10mg/kg投与例に比べて, 頻度も程度も軽い傾向は見られた.

シクロスポリン投与中に神経パーチエット病を発症する例が多いことは指摘されていたが, 今回の20例で

表3 副作用

腎機能障害	8例 (40%)
消化器症状	6 (30)
神経パーチエット病	5 (25)
熱感	4 (20)
咽頭痛	3 (15)
倦怠感	2 (10)
体毛増多	2 (10)
しびれ感	2 (10)
歯肉肥厚	1 (5)
高血圧	1 (5)
頭痛	1 (5)
振戦	1 (5)
脱毛	1 (5)

表4 シクロスポリン投与期間と腎機能障害の関係

投与期間	6か月	12か月	24か月
腎機能障害患者	2/19	4/18	7/15
(うち投与中止例)	(0)	(0)	(1)

表5 シクロスポリン治療中に神経ペーチェット病を発症した患者

症例	性	年齢	発症までの投与期間	発症時の1日投与量(mg/kg)	症状	処置
1	男	25	17月	5	頭痛	CYA 減量(3 mg/kg)
2	男	21	23月	4	頭痛, 歩行失調 発熱, 構語障害	ステロイド治療 CYA 中止
3	女	30	2月	6	片麻痺	ステロイド治療 CYA 減量(3 mg/kg)
4	男	44	2週	5	頭痛, 上下肢のしびれ	ステロイド治療 CYA 中止
5	男	41	16月 52月	3 2.6	振戦, めまい 頭痛, 歩行失調 発熱, 意識障害	CYA 減量(2.6 mg/kg) ステロイド治療 CYA 中止

CYA: シクロスポリン

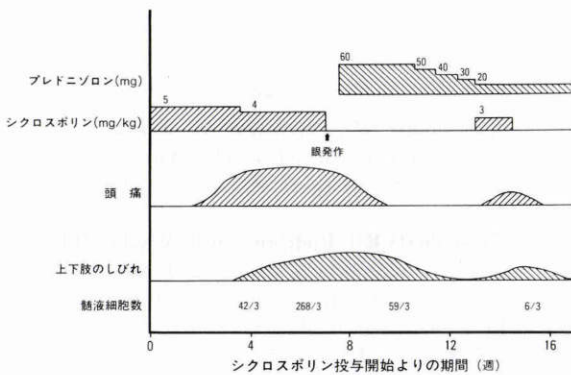


図3 シクロスポリンによる治療中に神経ペーチェット病を発症した1例の臨床経過(表5の症例4)。シクロスポリン投与後2週で頭痛が出現し、4週後からは上下肢の痺れが出現、髄液細胞数の増多もみられ、神経ペーチェット病の診断となった。ステロイド剤の全身投与で症状は改善したが、シクロスポリンの再投与で再発した。

も5例に発症した。その内容を表5に示す。発症時期も投与後2週から23か月と様々で、投与中止に至った症例が3例あった。神経症状の発症に関しては、一日10 mg/kgの投与に比べて頻度の減る傾向は認められなかった。図3はシクロスポリン投与後非常に短期間で神経症状を発症した症例4の臨床経過であるが、投与後2週より頭痛が出現し、4週目には上下肢のしびれが出現、髄液細胞の増加も認め、神経ペーチェット病の診断を受けた。ステロイド剤の全身投与で症状は改善したが、シクロスポリンの再投与で再燃し、結局シクロスポリンの中止となった症例である。しかしステロイド治療の後、2から3 mg/kgで投与を続けられ、眼発作の抑制に有効だった症例も見られた。

IV 考 按

ペーチェット病患者に対してシクロスポリンが治療に導入され始め、これまで他の治療法に反応しなかった難治性眼症状を持つペーチェット病患者に対し優れた効果をあげることができるようになった^{3)~8)}。しかし、シクロスポリンの副作用は重篤で頻度も高く、導入当初の一日投与量10 mg/kg 1回投与を減量、あるいは2回投与や隔日投与することで効果を保ちながら副作用を減らす試みがなされている^{4)~8)}。今回のシクロスポリン一日投与量5 mg/kg 2分服投与法の検討では、眼症状に対する有効性において、無効例が28%と10 mg/kg/day投与例に比べて増えており、切れ味は悪くなった印象を受ける。それでも4分の3の症例には有効で、著効例も4割近くあり、この投与量でも有用な薬剤であることがわかる。また、副作用の大幅な軽減は特筆に値する。10 mg/kg/day投与例では腎機能障害は70%程度の症例で認められ、高度腎機能障害のため不可逆性の変化を残す例もあった⁷⁾⁹⁾が、今回の症例中には腎機能障害で投与中止に至ったのは1例のみである。低用量投与でも投与期間の長期化とともに腎機能障害の発症率は上がるものの、コントロールしやすくなったといえる。

これに対して、神経症状の合併については依然として注意が必要である。この神経症状は神経ペーチェット病と臨床的にまったく区別がつかず、シクロスポリンの最も警戒すべき副作用である。10 mg/kg/day投与例では20%程度に報告されていたが、5 mg/kg/dayの投与でもほとんど同様の頻度で出現した。早い症例では投与後2週間で症状がでたが、投与開始後2年近くたってから発症した例もあり、投与期間と神経症状の出現には相関はなかった。また、発症前にシクロス

ポリン血中濃度をはじめ検査所見に変化はなく、発症を事前に予測することは困難であった。発症例の背景因子にも特徴はなかったが、発症した症例は眼症状に対する治療効果が良い例に多い。治療としては軽度の頭痛など軽症例ではシクロスポリンの減量で対処したが、症状が強い例ではシクロスポリンを中止し、ステロイド剤の全身投与を行った。シクロスポリンを中止するとすぐに眼発作が出現した例もあるので、シクロスポリン中止と同時にステロイド剤大量投与を開始すべきである。問題となるのはステロイド投与量を減量してきたときの治療に眼発作を抑制する適当な方法がないことである。表5の症例3はシクロスポリンを3 mg/kg/dayとして投与を再開、継続でき、眼発作に対しても有効であった。しかし、症例4のように3 mg/kg/dayでも神経症状の再発を起こした症例もあり、シクロスポリンの継続投与は難しい例が多い。

次に、シクロスポリンと他剤との併用療法について触れたい。シクロスポリンを副作用または長期投与のため減量する必要がある場合、あるいはシクロスポリンのみで眼発作のコントロールができない場合に併用療法が必要となる。今回の症例のなかではプロモクリブチンの併用が3例、コルヒチンの併用が7例あった。プロモクリブチンはプロラクチンの産生、分泌抑制剤である。プロラクチンはT細胞とシクロスポリンの結合に競合し、シクロスポリンを減弱させると考えられる¹⁰⁾ことから、シクロスポリンの作用を増強させる目的で併用が行われた。しかし、今回の3例および従来の10 mg/kg/dayのシクロスポリン投与との併用例での検討で、おもわしい効果はなく、我々は現在これら2剤の併用療法は行っていない。コルヒチンに関しては併用例7例のうち2例で眼発作に対し著効を示し、2例で有効であった。また、他の2例でも眼発作の軽症化が見られ、いずれもコルヒチンのみの単独治療では効果のなかった症例なので、シクロスポリンとコルヒチンの併用はかなり有望な治療法であるといえる。この際注意が必要なのは消化器症状、特に下痢の出現で、7例中4例に認められた。これはコルヒチンの投与量を0.5 mgの低量から徐々に増量することでかなり防ぐことができる。シクロスポリンとコルヒチンの併用は今後とも増えていくと考えられる。

シクロスポリンはベーチェット病の眼症状に対してこれまでになく有効性の高い薬剤であり、副作用をうまくコントロールできれば第一選択ともなりうる薬剤

である。低用量療法の他にも隔日投与法など効果を残して副作用を軽減させる様々な試みがなされており、さらなる安全な投与法の確立が望まれる。投与法以外でも副作用の出現を早期に予測できるモニタリング方法の開発ができれば安全投与への道が開ける。しかし、神経症状の出現に対しての予想がつけにくい現状ではシクロスポリンが本病の第一選択薬とはなりえず、コルヒチンの無効な症例に対して低用量(5 mg/kg/day)から慎重に投与するのが現在における妥当な使用方法といえる。症例を重ねることにより、さらに安全なシクロスポリンの使用法を検討していきたいと考えている。また、シクロスポリン単独投与あるいはコルヒチンとの併用療法の無効な症例に対する治療法も今後の課題である。

文 献

- 1) Nussenblatt RB, Palenstine AG, Rook AT, et al: Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporin A. *Lancet* ii: 235-238, 1983.
- 2) Nussenblatt RB, Rodrigues MM, Wacker WB, et al: Cyclosporin A. Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. *J Clin Invest* 67: 1228-1238, 1981.
- 3) 増田寛次郎, 中島 章, 浦山 晃, 他: シクロスポリンによるベーチェット病治療—二重盲検群間比較試験—. *Clin Eval* 14: 437-461, 1986.
- 4) 宮島輝英, 大野重昭, 吉田 篤, 他: サイクロスポリンAによるベーチェット病の治療. *眼臨* 79: 529-532, 1987.
- 5) 大野重昭: ベーチェット病のシクロスポリン療法. *Medical Immunology* 14: 353-358, 1987.
- 6) 望月 学, 林 清文, 増田寛次郎: ぶどう膜炎の新しい治療, シクロスポリン治療の現況と問題点. *眼紀* 38: 494-500, 1987.
- 7) 皆川玲子, 大野重昭, 有賀浩子, 他: ベーチェット病の眼症状に対するシクロスポリン療法の検討. *臨眼* 42: 1161-1166, 1988.
- 8) 鎌田光二, 渡辺奈美, 大野重昭: ベーチェット病のシクロスポリン療法. *日本の眼科* 62: 1177-1181, 1991.
- 9) 有賀浩子, 大野重昭, 皆川玲子, 他: ベーチェット病におけるシクロスポリンの長期投与例. *眼臨* 82: 15-18, 1988.
- 10) Russel DH, Kibler R, Matrisian L, et al: Prolactin receptors on human T and B lymphocytes antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 134: 3027-3031, 1985.