Wegener 肉芽腫症に対するサイクロスポリンAの使用経験

深瀬 滋・木村 洋・坂田 謙
太田 伸男・青柳 優・小池 吉郎

Treatment of Wegener's Granulomatosis with Cyclosporin A

Shigeru Fukase, Yo Kimura, Ken Sakata, Nobuo Ota,
Masaru Aoyagi and Yoshio Koike
(Yamagata University)

Two patients with Wegener's granulomatosis not sufficiently reacting to prednisolone and cyclophosphamide therapy were treated with cyclosporin A (CSA). CSA was effective in both patients, and remission was sustained. Both patients continued to receive CSA for more than 2 years. Type B hepatitis was noted as a side effect of CSA in one patient, but was completely cured by interferon α within 4 months without stopping the administration of CSA. No other severe side effects could be detected in either patient. CSA was thus concluded to be an effective and safe drug for patients with Wegener's granulomatosis.

Key words: Wegener's granulomatosis, cyclosporin A, immunosuppressive therapy

はじめに

Wegener 肉芽腫症 (WG) は原因不明の肉芽腫性血管炎を本態とする疾患であり、耳鼻科的には鼻壊疽が最も大きな特徴である。種々の免疫異常が認められることから、従来から病因として自己免疫が想定されてきた¹⁾。加えて近年、WG を特徴づける自己抗体として「好中球細胞質抗体」の存在が知られるようになり^{2)~5)}、自己免疫疾患としての位置付けがより明確になってきた。一方、サイクロスポリン A (CSA) はノルウエーの土壌より分離された2種類の真菌の代謝産物から精製された抗生物質であるが、その免疫抑制作用が注目され、1978年頃から免疫抑制剤として使用されるようになった薬剤である。日本においては1986年に発売になっており、本剤によって腎をはじめとする各種移植の

成績が著しく向上したことは周知のとおりである⁶⁾。当然、CSA の自己免疫疾患に対する効果も期待され、種々の試みが行なわれている。特にベーチェット病の眼病変に対する効果は確立されたものになっている⁷⁾⁸⁾。本剤を WG の治療に用いる試みも少しずつなされているが、現在のところ本剤を WG に用いた文献的報告は我々の調べた範囲では3つの施設からの報告のみであり、すべて外国のものである^{9)~12)}。我々は、WG 2例に対してステロイド剤と共に CSA を用いることにより、比較的良い成績を得たので報告する。

症 例

症例1 14歳男性。

主訴：右眼球突出・鼻閉・呼吸困難。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和62年10月，右顔面痛・鼻閉出現。11月，右眼球突出・発熱が出現，しだいに息苦しさを覚えるようになった。11月18日当院内科初診，CTにて右眼窩・両副鼻腔に陰影が，胸部X線写真（図1）にて右肺下葉胸膜付近に結節状陰影が認められ当科を紹介された。

初診時現在：右眼球突出・右眼球運動障害（外転・上転障害）を認めた。鼻内に高度の壊死・痂皮形成を認めた。

入院時検査所見：血沈の亢進，CRPの陽性， γ グロブリンの高値などが認められた（表1）。鼻腔内からの生検では「肉芽組織」との診断であり，気管支ファイバー下での肺肉芽腫からの生検では「肉芽組織であり，Wegener肉芽腫症に矛盾しない」との病理所見であった（図2）。

治療経過（図3）：WGと診断し，プレドニゾロン（PSL）50 mg/日，サイクロフォスファミド（CY）100 mg/日の経口投与を開始した。しかし，鼻内の壊死傾向は改善なく，眼球突出も悪化した（図4）。そのため，昭和63年2月よ

り，CYに変えてCSAの投与を開始した。CSAは経口投与（サンデミューン内用液[®]）で用い，骨髓移植等で用いられる方法に準じて，初回投与量は5 mg/kg/日とした。その後血中濃度を定期的に測定し，血中濃度がトラフレベルで50～200 ng/ml（血清法）になるように投与量を調節した。CSA使用開始後3ヵ月ごろから，鼻内の壊死傾向・眼球突出が改善し，昭和63年10月退院となった。その後は，外来通院にてCSAの投与を続け，投与開始から3年3ヵ月になるが，問題となる副作用等は認められていない。退院後はCSAの内服を続けながら高校に通学している。

症例2 45歳男性，会社員。

主訴：頭痛・膿性鼻汁。

既往歴：昭和52年右顔面神経麻痺（治癒）。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年8月，咳・胸痛・発熱出現。

表1 入院時検査所見（症例1）

WBC 6700 (PMN 60%, Lym 25%, Mo 15%)
RBC 450万, Hb 12.1 g/dl, Plt 34.2万
TP 8.2 g/dl, Alb 3.7 ↓, A/G 0.82 ↓
GOT 15, GPT 10, LDH 209
BUN 11, Crt 1.2, CRP 1.2 ↑, RA < 8
IgG 2775 ↑, IgA 443 ↑, IgM 100
血沈 60/112 ↑, 尿所見異常なし

図1 症例1の胸部X線写真
右肺野に結節状陰影が認められる。

図2 病理所見（症例1）
好中球などの炎症細胞浸潤を伴う肉芽組織が認められる。

胸部X線写真にて結節状陰影あり、「肺化膿症」として他院内科入院。抗生剤等の治療をうけるも改善悪く、WGも疑い同院耳鼻科併診となったが、その時の鼻内所見は正常であった。試験的に PSL 30 mg/日を使用したところ肺結節

陰影は改善し退院となった。この時点では確定診断不能であった。同年11月、激しい右顔面痛出現、当科を受診した。鼻X線にて副鼻腔炎の所見を認め、鼻内の高度の壊死傾向を認めた。胸部X線写真にて、肺に結節状陰影を認めた(図

図3 臨床経過(症例1)

図4 症例1における眼症状

右眼球運動障害および眼窩内腫瘍増大に伴う結膜浮腫が認められる。

図5 症例2の臨床所見

(左; 胸部X線写真, 右; 下甲介部の壊死)

5). WG の疑いとして, 平成元年1月4日, 当科入院となった.

入院時検査所見: CRP, RA の高値が認められたが, 血沈の亢進は顕らかではなかった. γ グロブリンは正常上限であった (表2). 鼻内から数回生検を繰り返したが, いずれも「肉芽組織」との病理診断であった. (後に, 初診時の保存血清を検査したところ抗好中球細胞質抗体が陽性であった.)

治療経過 (図6): 本症例は, まずステロイ

ドの単独使用 (パルス療法: methylprednisolone 1000 mg/day 3日間, その後 PSL 内服 50 mg/日) を行なった. 胸部結節状陰影はこの治療にて消失したが頭痛は増悪してきたため, CY と PSL の併用療法に変更した. しかし, 頭痛の改善得られず, 平成元年5月 CSA と PSL の併用に変更した. CSA の使用量は症例1に準じた. 本症例において CSA 開始後, 同剤服用直後に「顔面のほてり」の訴えがあった. しかし, 3カ月程度で訴えは自然に消失した. その後徐々に諸症状の改善が得られ, 鼻内の壊死傾向も改善してきた. 平成元年9月退院, 外来で CSA の投与をつづけ, PSL も減量中である. 本症例は外来治療中 (CSA 投与開始後, 8カ月目頃) B型肝炎が発症し, GOT 及び GPT は最高 500 IU/l 台まで上昇した. しかし, インターフェロン α (300 IU・2回/週・6カ月間) の筋注投与で外来通院のまま transaminase 値の正常化が得られ, CSA の投与は

表2 入院時検査所見 (症例2)

WBC 7500 (PMN 61%, Lym 33%, Mo 6%)
RBC 365万↓, Hb 11.1 g/dl, Plt 29.5万
T.P. 7.3 g/dl, Alb 3.8↓, A/G 1.09↓
GOT 26, GPT 30, LDH 254
BUN 15, Crt 0.8, CRP 2.1↑, RA 39↑
IgG 1559, IgA 260, IgM 150
血沈 7/20, 尿所見異常なし

継続した。本症例は現在まで、約2年 CSA の投与を続けている。

考 察

WG は免疫抑制剤による治療が確立される前は極めて予後の悪い疾患とされ、未治療の場合は1年以内に80%が、2年以内に90%が死亡するとも、6カ月以内に100%が死亡するとも言われていた。しかし、免疫抑制剤を治療に用いるようになってその治療成績は著しく改善した。特に、Fauci ら¹²⁾ によりステロイド剤と CY の併用療法が広く用いられるようになって、5年以上の生存例も数多く報告されるようになってきた^{12)~15)}。しかし、炎症の一時的な沈静化が行なわれても、なかなか完全治癒は望めないのが現実である。眼窩内肉芽のために失明したり、鞍鼻などの醜形を残したり、声門下肉芽のために気管切開を余儀なくされたり、慢性透析を必要としたりと本疾患の治療に関する問題点は多い。皮肉なことに、鼻腔内の構造物が破壊し尽くされると病勢も下火になるようである。我々は、PSL 及び CY 併用療法で十分な改善の得られなかった難治性 WG 2 症例に対し、CSA を使用し外来通院治療に移行することができた。この経験から CSA は WG の治療に非常に有効な薬剤であるとの感触を得た。しかし、2 例とも現在のところ完全に薬物から離脱できた訳ではなく、根治性があるか否かに関してはまだ結論は出せない。

副作用に関しては、症例 2 において CSA 投与後に B 型肝炎の発症が認められた。経過から考えて、これは CSA の免疫抑制作用に基づく

ウイルスの活性化による可能性が考え易い。しかし、本症例では本剤を中止することなく、インターフェロン α の投与で肝炎を治癒させることができた。又、同じ症例 2 において CSA 投与初期に同剤服用直後に「顔面のほてり」の訴えがあったが、3 カ月程度で訴えは自然に消失した。症例 1・2 とも2年以上の長期にわたって、CSA の投与を続けているが、これ以外の問題になる副作用は無く、予想以上に安全に用い得る薬剤であるとの印象であった。

現在までに我々が集め得た WG に対する CSA による治療の文献的報告は表 3 に示した様に 3 件のみであり^{9)~11)}、WG に合併した角膜潰瘍に対する CSA 治療¹⁶⁾ に関するものを加えても 4 件のみである。いずれも我々と同様にステロイド剤との併用で有効性が報告されている。副作用は、軽度の血清クレアチニン上昇が報告されているのみである。CSA の本疾患に対する投与方法・投与量などは報告者によりまちまちであり、これからの課題であろう。CSA の作用機序は次々と新しい作用点が明らかにされてきており、まだ全てが解明されている訳ではないが、少なくとも T 細胞系に対する作用を持っていることは確かである。WG は最近、疾患標識抗体として抗好中球細胞質抗体の存在が顕らかになって^{2)~5)}、その病因との関係が注目されてきている。WG 患者末梢血中に好中球細胞質抗原に特異的に応答する T 細胞があるとの報告もあり¹⁷⁾、CSA がこの T 細胞群を抑制していると考えれば理解は容易であるが、今後更に検討していかなければならない。

表 3 Wegener 肉芽腫症に対するサイクロスポリン A 治療の報告

報告者	対 照	投与量	効 果	副作用
Grammel(1988)	45歳男	5 mg/kg	著 効	記載なし
	58歳女	5 mg/kg	著 効	記載なし
Borleffs(1987)	60歳男	10 mg/kg	有 効	Crt 軽度上昇
Kruit(1985)	56歳男	10 mg/kg	有 効 [#]	なし

* WG に合併した角膜潰瘍に対して有効

結 語

WG 新鮮例に対しては、まず多くの治療実績報告からみて Fauci らの PSL・CY 併用療法を試みるべきと思われるが、これで一定期間治療して改善の認められない症例に対しては、CSA を用いるのもひとつの方法であろうと考えられた。我々の使用経験からも CSA は十分な監視下で用いる場合、「安全・有効な薬剤」であり、外来通院中の投与も問題なく行なえるものと思われた。

参考文献

- 1) Wegener F : Wegener's granulomatosis; thought and observations of a pathologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **247** : 133~142, 1990.
- 2) Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al : Autoantibodies against neutrophils and monocytes ; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* **1** : 425~429, 1985.
- 3) 吉田雅治, 齊藤元章, 長沢俊彦 : Wegener 肉芽腫症における好中球細胞質に対する自己抗体の研究. *日内会誌* **78** : 1581~1585, 1989.
- 4) 深瀬 滋, 小池吉郎 : ウエジェナー肉芽腫症患者血清中の抗好中球細胞質抗体—診断及び活動性の評価における重要性—. *耳鼻免疫アレルギー* **9** : 74~79, 1991.
- 5) Leaker B and Cambridge G : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Postgrad Med J* **66** : 77~79, 1990.
- 6) 正岡 徹 : サイクロスポリン A の作用機序と臨床応用. —骨髄移植を中心として—. *臨床免疫* **17** : 104~110, 1985.
- 7) 宮坂信之 : 自己免疫疾患治療の現状と展望. *臨床免疫* **21** : 868~879, 1989.
- 8) 望月 學 : シクロスポリンによる自己免疫病の治療. *臨床免疫* **20** : 75~83, 1988.
- 9) Borleffs JCC, Derksen RHWM and Hene RJ : Treatment of Wegener's granulomatosis with cyclosporin. *Ann Rheum Dis* **46** : 175, 1987.
- 10) Borleffs JCC, Derksen RHWM and Hene RJ : Wegener's granulomatosis and cyclosporin. *Transplant Proc* **20** : 344~345, 1988.
- 11) Gremmel F, Druml M, Schmidt P, et al : Cyclosporin in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* **108** : 491, 1988.
- 12) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al : Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* **98** : 76~85, 1983.
- 13) 長沢俊彦, 吉田雅治 : 免疫異常・アレルギーの治療—ウエジェナー肉芽腫症—. *総合臨床* **37** : 2809~2815, 1988.
- 14) 渡部泰雄 : 今日の耳鼻咽喉科/治療のコツと全身管理—Wegener 肉芽腫症—. *耳喉* **50** : 787~789, 1978.
- 15) 渡部泰雄 : ステロイド剤の適応と使い方ウエジェナー肉芽腫症・進行性鼻壊疽. *JOHNS* **5** : 197~201, 1989.
- 16) Kruit PJ, Vanbalen ATM and Stilma JS : Cyclosporin A treatment in two cases of corneal peripheral melting syndrome. *Doc Ophthalmol* **59** : 33~39, 1985.
- 17) Woude FJ, Es LA and Daha MR : The role of c-ANCA antigen in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis; a hypothesis based on both humoral and cellular mechanisms. *Neth J Med* **36** : 169~171, 1990.

(別刷請求先: 深瀬 滋
〒990-23 山形市飯田西2-2-2
山形大学医学部耳鼻咽喉科学教室)