高熱を主徴とした難治性ベーチェット病患者における サイクロスポリンAの使用経験

寺田達也・竹内明輝・橋本喬史*, 稲葉午朗**, 増田寛次郎***, 吉野加津哉****

Cyclosporin A therapy in a Behçet's patient with a serious fever

Tatsuya Terada・Akiteru Takeuchi・Takashi Hashimoto*,
Goro Inaba**, Kanjiro Masuda***, Kazuya Yoshino****

サイクロスポリンAは真菌代謝物から得られた新しい免疫抑制剤であり、臓器移植においては従来の免疫抑制剤に比べて有意な効果が報告されている。ベーチェット病においてもステロイド剤や従来の免疫抑制剤、コルヒチンに抵抗性の眼症状に対する有効性が報告されている^{1,2)}。われわれは、この新しい免疫抑制剤を種々の薬剤に抵抗性の高熱を主徴としたベーチェット病患者に使用したので報告する。

症 例

患者：16歳，男性。

主訴：発熱，口腔内アフタ，陰部潰瘍

家族歴：既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：昭和57年2月より38℃台の発熱が続き，3月中旬より口腔内アフタ，顔面・四肢の痤瘡様皮疹，陰部潰瘍が出現し，ベーチェット病の診断を受けた。ステロイド剤投与により諸症状は軽快したが，ステロイド剤漸減にてふたたび発熱をきたした。ステロイド剤以外にコルヒチン，トランスファーファクターなども使用したが，明らかな下熱傾向はみられなかった。58年4月腹痛，タール便が出現し，貧血が増強したため新鮮輸血を行い，いったん下熱した。5月にふたたび熱発をきたし，副睾丸炎も認められるようになった。同年7月高熱の持続を主訴に当科入院となった。

入院時現症：身長167cm，体重54kg，体温37℃，脈拍65/分整，血圧122/60mmHg，意識清明。皮膚は湿潤し，四肢，臀部，背部に線状あり，顔面には痤瘡様皮疹，毛嚢炎様皮疹がみられた。口腔内には粘膜アフタ3個。胸・腹部理学的所見は異常なし。外陰部所見としては，陰囊，亀頭周囲に潰瘍あり。神経学的には，両手指振戦と注視時複視が認められたが，病的反射はみられ

表1 laboratory examinations

ESR 1 hr	22 mm	IgG	554 mg/dl
RBC	534×10 ⁴	IgA	42 mg/dl
Ht	38.7%	IgM	96 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	IgD	8.2 mg/dl
Plt	18.6×10 ⁴	IgE	135 U/ml
WBC	5900	PT	12.0 sec
T. Bil.	0.3 mg/dl	PTT	22.5 sec
GOT	24 IU	fibrinogen	345 mg/dl
GPT	33 IU	FDP	<10 µg/ml
LDH	414 IU	CRP	3+
Al-P	7.3 U	RA	(-)
T. Chol.	127 mg/dl	ASLO	320×
BUN	12.9 mg/dl	ANF	(±)
creatinine	0.9 mg/dl	anti DNA	160×
Na	141mEq/l	CH50	32U
K	4.6mEq/l	C3	101 mg/dl
Cl	104mEq/l	C4	48 mg/dl
T. protein	5.9 g/dl		
Alb	58.6%	immune complex	(-)
α ₁	7.1%	(PEG method)	
α ₂	12.1%	urine protein	(-)
β	10.5%	sugar	(-)
γ	11.7%	stool occult blood	(-)

図1 clinical course

ず，その他の神経学的所見にも異常はなかった。

入院時検査所見（表1）：赤沈1時間22mm，CRP3+，末梢白血球数5,900/mm³，血中免疫複合体はポリエチレングリコール（PEG）法で陰性，CH50，C3，C4は

* Second Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine 帝京大学医学部第二内科学教室

** Nanasawa Hospital, Kanagawa Rehabilitation Center 神奈川県総合リハビリテーションセンター七沢病院

*** Department of Ophthalmology, Tokyo University Branch Hospital 東京大学医学部付属病院分院眼科

**** Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine 帝京大学医学部小児科学教室

表2 report of examination on lymphocytes

	cyclosporin A 投与前(9/17)	cyclosporin A 投与後(9/24)
WBC (lymphocytes)	5900 (1121)	7100 (1207)
MNC population (単位%)		
	投 与 前	投 与 後
E-RFC	78	75
EA γ -RFC	54	17
EAC-RFC	4	12
S-Ig	34	34
OKT 3	43	52
OKT 4	24	16
OKT 8	10	39
OKIa	31	40
blastogenic response (単位 cpm)		
mitogen	投 与 前	投 与 後
(一)	171 $\pm$ 1 (S.I.)	460 $\pm$ 183 (S.I.)
PHA	518 $\pm$ 7 (2.9)	13784 $\pm$ 81 (30.0)
Con A	740 $\pm$ 37 (4.2)	7878 $\pm$ 584 (17.1)
Staph. Cowan 1	128 $\pm$ 50 (0.7)	95 $\pm$ 0 (0.2)
PWM	362 $\pm$ 4 (2.0)	4605 $\pm$ 395 (10.0)
BCGF	2187 $\pm$ 220 (12.4)	7117 $\pm$ 88 (15.5)
PPD	157 $\pm$ 40 (0.9)	205 $\pm$ 21 (0.5)

正常値であった。血清蛋白分画では α_2 グロブリンが軽度増加している以外に著変なく、IgG や IgA はやや低値を示していた。

経過 (図1)：入院後ステロイド剤、コルヒチン、免疫抑制剤、非ステロイド系消炎剤、抗生剤の投与や、新鮮輸血を行い、口腔粘膜アフタ、外陰部潰瘍の症状軽快をみたが、発熱には明らかな改善傾向はみられなかった。58年9月中旬よりサイクロスポリンA 1日 400mg を使用したところ、翌日より下熱をみた。サイクロスポリンA 投与中の10月初旬に強直性痙攣発作、眩暈、構音障害、左同名半盲を認めたため、プレドニゾロンを1日 60mg から使用開始し、症状の軽快をみた。その後2度サイクロスポリンAの入手が困難となり、サイクロスポリンA 投与を中止し、プレドニゾロンや大量のステロイド剤投与を行ったが、ふたたび発熱し、サイクロスポリンA 600mg 投与再開により下熱をみた。ステロイド剤の大量投与にもかかわらず発熱をみたことから、なんらかの合併症の存在を疑って検索を行ったが、合併症の存在を疑わせる所見は得られなかった。その後もサイクロスポリンA 1日 600mg の投与を持続したところ、乏尿傾向と血清中の尿素窒素、クレアチニンの軽度増加がみられたので減量し、症状は軽快した。59年7月現在、サイクロスポリンA 400mg、プレドニゾロン 10mg の投与で平熱状態を持続し、その他の症状も落ち着いている。

末梢リンパ球に関する検査：サイクロスポリンA 投与前の58年9月17日と、投与中の9月24日に行った末梢リンパ球の亜分画と機能についての検査成績を表2に示

す。サイクロスポリンA投与後 OKT₄/OKT₈ 比が逆転し低下した。また PHA, Con A によるリンパ球幼若化試験では、投与後明らかな反応性の上昇を示し、低下していたT細胞機能が回復したものとされた。

考 察

サイクロスポリンAは真菌代謝物であり、分子量1,200 dalton の物質である。1976年 Borel らにより強力な免疫抑制作用をもつことが発見され、臓器移植の分野では画期的な新薬として注目を集めている。

ベーチェット病においては、Nussenblatt¹⁾が使用しているが、ステロイド剤と従来からの免疫抑制剤であるクロラムブチルに良好な反応を示さなかった難治性眼症を有するベーチェット病2例にサイクロスポリンAを使用し、両例に顕著な眼症の軽快と視力の改善をみている。今回サイクロスポリンAを使用したのは、ステロイド剤、コルヒチン、従来からの免疫抑制剤の内服や新鮮輸血療法などの各種治療法に抵抗性の高熱を主訴とした、炎症徴候の強いベーチェット病患者であるが、投与後短期間で平熱となり、炎症徴候も軽快したので、サイクロスポリンAは難治性の内科的徴候に対してもさらに治験するに値する薬剤と思われる。

サイクロスポリンAの免疫薬理作用については多数の研究が行われ、ヘルパーT細胞の機能を抑制し、インターロイキン2の産生を減少させるのがおもな作用であろうと考えられている³⁾。Nussenblatt¹⁾のベーチェット病における成績でも、投与後 OKT₄/OKT₈ 比の低下をみている。われわれの症例においても OKT₄/OKT₈ 比は投与後逆転し、低下を示した。また PHA, Con A によるリンパ球幼若化試験から、投与後の低下していたT細胞機能の回復がうかがわれるが、特に抑制性T細胞機能の回復を重視したい。

サイクロスポリンAには種々の副作用があげられている³⁾。本症例でも血清尿素窒素、クレアチニンの上昇を伴う乏尿傾向や中枢神経症状がみられたが、副作用による可能性があり、慎重に適応を決めて投与する必要がある。

結 語

種々の治療に抵抗性の高熱を主徴とした16歳男性の眼不全型ベーチェット病患者に、サイクロスポリンAを投与したところ、高熱が消失し、他の炎症徴候も改善をみた。

サイクロスポリンAは難治性の内科的徴候に対してもさらに治験するに値する薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Nussenblatt, R.B., Pulestine, A.G., Rook, A.H., et al.: Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporin A. *Lancet* II: 235-238, 1983.
- 2) 増田寛次郎, 赤沢和美: 難治性ベーチェット病患者に対するサイクロスポリンA治療. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和58年度研究業績, 1984, p229-234.
- 3) Macek, C.: Cyclosporin's acceptance heralds new era in immunopharmacology. *JAMA* 250: 449-455, 1983.