

「ベーチェット病における眼症状について」

大阪厚生年金病院 眼科 大黒伸行先生

皆さん、こんにちは。ただ今紹介いただきました大阪厚生年金病院の大黒でございます。今ご紹介にありましたように、今年6月末までは阪大病院にいましたが、7月から勤務がかわりました。

阪大病院から市内に勤務が変わり、もうすぐ4ヶ月になろうとしますが、その間に新規のベーチェット病の患者さんが3名ほど来られています。厚生年金病院は大阪市内でアクセスしやすいという理由もありますが、吹田の阪大病院では新規の患者さんは年に数名の来院だったため多く感じています。最近では日本全国の大学病院でベーチェット病の方が減ってきているという話になっていますが、依然ある一定の割合で新しい患者さんは増えており、こういった眼の病気は今後も重要な病気の一つとして認識すべきだと改めて思っております。

ご存知の通り、ベーチェット病は難病の指定を受けている病気であり、眼の炎症を起こす病気は難病指定の難しい病気が多く、ベーチェット病の他にもサルコイドーシスやクローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患と呼ばれるものもよく眼に炎症が起こります。眼の炎症性疾患は軽症のものもありますが、非常に重篤な病気を背景に抱えていらっしゃる方が少なからずおられるので、私どもも診断と治療において非常に注意深く、また決して見逃さないようしっかり見ているというのが現状です。

ベーチェット病の症状は、口腔内のアフタ、皮膚の紅斑、目のぶどう膜炎、陰部の潰瘍といった4大主症状に加えて、関節の痛みや腸管ベーチェットといわれるような炎症性腸疾患、非常に稀ですが神経ベーチェットという非常に怖い特殊型といわれる様な症状があります。症状の出現は非常にバラエティーに富んでおり、私自身これまでの難病相談会等で伺ったところ、ベーチェット病の一般論としてのお話と、各個々の方の初発症状から経過を含めての症状のお話とでは全然違っているわけで、個々様々な自覚症状や見え方を訴えられています。今からお話する内容は一般論で、当てはまる方とそうでない方がいらっしゃると思うので、個々の症状について疑問に感じていることや不安に思っていることはこの後の医療相談会でお話を聞かせて頂ければと思います。

一般にブドウ膜炎と言っても何のことか分からないとおっしゃる方もあるかもしれませんが、簡単に言うと眼球というのは、卵の殻にあたる部分で強膜という眼球を包んでいる保護組織があるんですが、その強膜と言う薄皮をめくると出てくる脈絡膜、これもブドウ膜の一種ですが、その姿がちょうど巨峰の皮をむいた後の筋がいっぱいある状態のぶどうとそっくりだと言うことで、ブドウ膜というようになったのです、これは逸話ですけれども。

皮をむいたブドウにはたくさんの筋がありますが、眼球でいうと、それは血管にあたります。ブドウ膜は非常に血流の豊富な組織で、血流が豊富であるという事はそれだけ炎症が起きやすい。なぜかというとな血流が多いと色々な微生物や抗原と呼ばれるタンパクが集まりやすいため、たとえば臓器でいうと腎臓なんかは血流が豊富なので腎炎になりやすいですし、肝臓は肝炎になりやすいです。一方あまり血流がない組織、例えば髪の毛なんかは炎症を起こしません。炎症が起きると基本的に熱をもった状態になります。熱をもつと浮腫が起きやすいです。火傷のあとの水ぶくれのようなものを想定してもらえばいいです。目の中で炎症が起こると浮腫が起こります。組織に浮腫が起こると一番困るのが網膜(神経の膜)で、そこに浮腫が起こると映画のスクリーンが波打ったような状態になり、像が鮮明に映らず、歪んだようになる。また、熱がこもってくると神経が死んでいってしまう。すると、光を感じるができなくなるので、ものが鮮明に見えないだけでなく、暗くなり、最終的には視力が落ちていってしまうという事になります。

また眼というのは当然ものを見るためには、光が入ってくる。光の通り道は透明になっています。眼の中を輪切りにしてやると角膜、水晶体、そして、中は空間になっていて硝子体と呼ばれる透明なゼリー状の組織で充填されているんですが、その透明な硝子体は、炎症が起こると濁ってくるわけです。簡単に言うと卵の白身に熱を加えると白くなるのと似たようなことで、わずかなタンパク成分が熱によって濁ってしまう。濁りが生じると、目に光が当たった時に濁りの影が映る。よって目に炎症が起きると、視界に黒い点々が見えるようになってしまう飛蚊症ですね。あるいは、濁りがあるために眩しさを感じる。眼の炎症の初期症状は黒いすすのようなものが沢山見える、光がすごく眩しい、充血といったことが初期症状として出てきて、やがてももの中心部分がかすんで見えるとか、ものがはっきり見えないとか、歪む、暗いというような症状に進展していくわけでありませう。

ふつうの炎症とベーチェット病の炎症の最大の違いは、ふつうの炎症は急性期の炎症があったあとに、慢性期の炎症に移行することが多いのです。ベーチェット病の場合は慢性期が殆どないですね。急性期の激しい炎症があったあと、それが勝手にずっとよくなってしまふ。いわゆる緩解憎悪を繰り返すという言い方をしますが、非常に激しい炎症がポーンと起こってその後、スッと治まってしまふ。ですから一見すると非常に治りがいいので大した病気ではないと勘違いしてしまうけれども、このように激しい炎症が1~2週間でおさまるといふ症状は他の疾患で見当たるものではなく、これがベーチェット病の診断の一つの目安になっています。我々眼科医がベーチェット病を疑う場合はほとんどがそういうパターンです。

実際今まで何人も「よく分からない」ということでご紹介頂いて、また一週間後に来て頂くと炎症がきれいに跡形もなく消えてなくなっている。ご本人は喜んでいらっしゃるのですが、実は怖い病気かもしれないんだよと話をするととても不審がられる。普通の炎症は治るのに時間が掛かるが、ベーチェット病はぼんと治ってしまい、それが繰り返されるのが特徴です。そして炎症が繰り返されるたびに神経組織が障害を受けていって、やがて大きな炎症が目の奥の大事な網膜の中心部分、あるいは視神経と言うような、目と脳をつなぐ太い神経、眼で得た情報を脳に伝える神経がやられてしまうと最終的に目の前が真っ暗になってしまうということが起こる。

最初は「すすが飛ぶ」あるいは「目が赤い」とか「光が眩しい」という症状が出ているのが、一週間ほど経つと知らない間に治っている。そのようなことが繰り返し起こるときは、ベーチェット病、あるいはそういうタイプの炎症ではないかと疑わなければならないと言う事になります。

もう一つ、ベーチェット病に限らず目の炎症性疾患全般に言えることですが、怖いのが炎症自体が非常に神経を中心とした大事な組織を障害するわけですが、その障害の結果として二次的に病気が発生してくる。具体的に言うと、例えば水晶体と言う組織が炎症で障害されると、結果として白内障が進んでいくので、たくさんのベーチェット病の方が手術を受けざるを得ない状況になってしまう。昔はベーチェット病の方は手術の後に非常に激しい炎症が出るのがめずらしくなく、少なくとも20年ほど前は眼内レンズ(白内障の手術では常識になっている人工のレンズ)を入れることは禁忌になっていましたが、最近では小切開超音波手術の技術的な進歩により手術後の炎症はほとんど起こらないようになったので、積極的に人工のレンズを使っています。それでも、病気がない方に比べると術後の炎症が強く出ることがあるということが重要なポイントであると言えます。

また、目の栄養水の出口が炎症で破壊されると、栄養水が出て行かなくなるために眼圧が上がり、緑内障になってしまいます。ベーチェット病に限らず、目の炎症性疾患において非常に重要なファクターであり、私が6月まで在籍していた大阪大学附属病院での緑内障手術で、実にその4分の1がブドウ膜炎からの炎症による続発緑内障の方の手術でした。炎症性疾患は、炎症による目の障害ということに加えて、炎症によって引き起こされる二次的な障害にも十分注意を払わなければ、結果として白内障、緑内障や網膜の炎症によって大事な視力が失われることになりかねないのであります。

診断ですけれども、ベーチェット病の診断というのは、最初に申し上げたようにいくつかの症候群から診断されます。例えば、糖尿病などは血糖値がこれだけあったら糖尿病とか、高血圧だったら、血圧がこれだけあったら高血圧ですといった、ある程度数値化された診断基準というのが決まっていますが、ベーチェット病の場合、口の中にアフタがあって、皮膚に紅班があって、目に何か異常があって、陰部潰瘍があったらベーチェット病としましょうという事になっていますので、その症状が揃わないとベーチェット病という診断にはならないんですけれども、最近感じるのは、目だけという方が結構増えてきているんです。先ほど冒頭に厚生年金病院の方に移ってからわずか数ヶ月の間に3人の新しい方が来られたと申し上げましたけれども、そのうちのお二人の方は、もうほとんど目だけです。お話をよく聞いてみると、一年程前に口の中によくアフタが出来た程度の事はおっしゃるんですけれども、基本的には今は目しか症状がないと。厳密な意味でのベーチェット病の診断基準には、なかなか達してないのかもしれないんですけれども、眼所見は、もう明らかにベーチェット病です。診断を眼科医として、どういったふうにつけるかという、先ほど申し上げましたように、炎症自体非常に激しい炎症がスッと引いてしまう、時間的な変化ですね。普通の炎症だったら、一度激しい炎症が起こるとなかなか治ってこないんですが、ベーチェット病の場合、自然に短期間で治ってしまうという、そういう臨床的な特徴と、あとは出てきている炎症のタイプですね。これはちょっと専門的になるんですけれども、炎症のタイプには、好中球が主体の炎症と、リンパ球が主体の炎症があるんですけれども、ベーチェット病の場合は、好中球が主体なんです。普通、好中球が主体というのは、感染症なのです。バイ菌やカビなんかの目の炎症で、好中球がワッと目の中に入ってくるんですけれども、何故かベーチェット病の場合、目の中に好中球が入ってくるという事から、昔から原因として、何か感染症が引き金になっているのではないかと、ずっと言われ続けていて、今でもそういう事が議論に出るんですけれども、残念ながら未だにベーチェット病の方の目から、何らかの病原菌が検出

されたという報告はありませんので、本当の意味での感染症ではないんですけども、好中球が炎症の主体になっていると言う事が、診断に非常に大きな役に立ちます。あと、造影検査とって、造影剤を血管の中に入れて、目の奥の網膜という組織の造影検査を行うんですけども、その造影のパターンが、これも専門用語でヒダ状とって、パッとみた感じ葉っぱのような形の外観を呈するというような組み合わせで、診断をつけていくという事です。

結構、口腔内アフタとの組み合わせで、二つだけですね。目と口腔内アフタだけという方は、実はかなりいます。逆にですね、典型的な皮膚症状とか、皮膚科でこれはベーチェット病でという人には、意外と目にはきてないという事があってですね。ベーチェット病というのは、いろんなパターンの組み合わせがあって、重篤な神経ベーチェット病に罹ってらっしゃるんですけども、眼科的には目には一度も炎症が起こってないとかですね、我々今はひとまとめにベーチェット病、ベーチェット病と呼んでいるんですけども、本当にこれらが同じ病気なのかなと、実際にたくさんのベーチェット病の方を診させていただきましたけれども、もう本当にその病状、やられる臓器の組み合わせがバラエティにとんでいて、これ全部本当にベーチェット病という一つの病気で括ってしまっているのかなと疑問に思う事もあるんです。ただ私のように眼科として目の視力を守るという事を仕事にしている立場から、目にベーチェットの症状が出ているかどうかという事が我々にとって一番重要なことなので、今申し上げたようなことで診断を進めていくという事です。

ですからなにか客観的な、この検査に陽性が出たらベーチェットというような、そういった物は未だに見つかっていない訳であります。

次に治療ですけども、当然の事ながら、早く診断をつけて早く治療を開始するというのがどんな病気でも重要な事です。ベーチェット病の場合、コルヒチンというお薬、これは痛風のお薬なんですけれども、このお薬を基本的には、第1選択として最初に使います。どこの施設の報告を聞いても約6～7割の方は、このコルヒチンの治療で炎症発作がかなり軽減するというふうに言われています。

ただ重症パターンの人、この重症パターンの人というのは、だいたい若い男性なのですが、若い男性で重症パターンの方というのは、なかなかコルヒチンでは治まらない。

ずっと以前は、ステロイドというお薬を飲むという治療がされていて、未だに目以外のベーチェット病では、ステロイドの内服というのは、結構内科の先生は良く出されます。

ただ70年代に眼科医のほうから、どうもベーチェット病のぶどう膜炎はステロイドの内服で治療すると長期的にはあまり良くないのではないかとわれ始めました。どういう事かと言うと、ステロイドというお薬は、ずーっとたくさんを飲むお薬ではないのです。まあ1錠2錠位でしたら長期に渡って飲むということはあっても、5錠も6錠もという量を1年も2年も飲んだら、体がまいってしまいます。まあ普通、最初治療する時は、5～6錠出すわけなのですが、ステロイドで治療しますと減らせない。減らすと、以前にもまして炎症がすごく出るようになるといった事が、70年代にいろんな所から報告が出されて、どうもベーチェットには、ステロイドによる治療はかなり注意しないといけないということになりました。それでコルヒチン治療というのが、中心になったんですけれども、80年代に臓器移植の拒絶反応を抑える免疫抑制剤という、その系統のお薬が非常に進歩しまして、ベーチェット病の治療で、シクロスポリンというお薬が使われるようになりました。

ただシクロスポリンを最初は体重1Kgあたり、10mg位使っていたと思います。10mg位なら結構良く効くのですが、今は5mg位に減らしています。何故かと言うと、10mg使ったら良く効くのですが、副作用が強く出るので。シクロスポリンの副作用は肝障害と腎障害なんです。と言う事で、だいたい60kgの人だと300mg位ですね。50mgのカプセルを6カプセル。昔は、その倍出していましたから、12カプセル。12カプセル飲んでいただくと、結構炎症は止まるんですけれども、残念ながら副作用が強く出すぎて長続きしないという事です。その半分の量だといけるだろうという事で、今は治療の指針として、体重1Kgあたり5mgのシクロスポリンという事になっています。しかし体重1Kgあたり5mgのシクロスポリンだと、はっきり言ってベーチェット病の重症の炎症、コルヒチンで治まらないようなタイプの炎症の方が、シクロスポリンで治る確率はだいたい2分の1です。まあ半分の方は良くなるけれども、半分の方は良くなれないと言うことで、ご存じのように、最近になってレミケードという抗体治療薬が出てきています。この抗体治療になってようやく、ほぼ100%の方が、劇症のタイプの方でも炎症を止められるというようになってきたわけでありませう。

その間のつなぎの治療として目の中に徐放性のステロイド剤を、注射で打ったり、埋め込むなどして、(一度埋め込んだら3年間) 継続してステロイドが目の中で出てきた炎症を抑えてくれると言うようなお薬が治験で行われたんですが、残念ながらそのタイプの物は、企業さんの都合と申しますか、レミケードのような新しい抗体薬がどんどん出てきたためか、開発が途中で中断されてしまったんですね。残念ながら、今は臨床には使えないということです、現時点で、ベーチェット病の治療で一番切り札的な存在としては、レミケードという

事になる訳であります。

レミケード治療ですが、切り札的といいましたけれども、先ほど申し上げたように今は、コルヒチンで治まらなかったらシクロスポリンで治療して、シクロスポリンの治療でも治まらなかったら、レミケードで治療しましょう、というふうに一様、指針上はなっています。けれども私どもの所でもそうですが、コルヒチンで治まらない人は、もうレミケードというふうにしていますし、たぶん多くの施設がそういう方向で動いていると思います。と言うのは、先ほど申し上げたように、このシクロスポリンの治療効果というのが、だいたい半分なので、ちょっと頼りなさ過ぎる。効いたらいいですけども、効かなかつたら、効かないのを確認している間に、炎症が起こっていくと、どんどん視力が下がりますので、やはりほぼ100%効くレミケードをそういう方には、使いたいというのがあります。最初レミケードが2年位前に出てきた頃に比べると、たぶんかなり早い段階で抗体治療が導入されるようになったと思います。ただレミケードも、使用され始めて2年以上になると思うのですが、結構いろいろ分かってきました。一つには、レミケードを1年位使ってくると、ある一定の確率、だいたい1割位だと思えるんですけども、効きが悪くなる方がいらっしゃいます。1割~2割いらっしゃいます。その中でも、二つのタイプがあって、一つは、だいたいレミケードと言うのは最初の導入時は、別ですけども、基本的には8週間隔で、点滴治療するのですが、その7週目位、投与間近になると炎症が出るという方が結構出てきます。そういった方は、どういうふうに対処するかと言うと、投与間隔を短くする。7週目に出るのであれば、7週間隔。6週目が出るのであれば、6週間隔。あるいは、レミケードの投与量を増やしてやる。レミケードも体重1Kgあたり、5mgというふうに決まっているんですけども、それを体重あたり7mgに増やすとかですね、そういう点滴の量を増やす。薬の量を増やすか、投与間隔を短くするか。だいたい今多くの施設では、投与間隔を短くする方向で行っています。やはりあまり量を増やすと、副作用が怖いので、投与間隔を短くする方向で行っていると思います。

それでもなかなか効きの悪い、やっぱり炎症が治るというような方は、あまり頻繁に投与するのも問題なので、レミケード投与時に、一緒にステロイドの注射をワンショットだけ、ポンと100mg位、100mgって結構多いんですけども、ワンショットだけ打つ分には、まあまあそんなに副作用も出ないので、そうやって薬の効きを良くすると言うような工夫もされています。まあただこういう方は、基本的にはレミケードがまだ効くんだけれども、ちょっと効果の期間が短くなったというタイプですね。

もう一つ、こちらの方が困るんですけども、全く効かなくなってしまう方が時々いらっしゃいます。具体的には、レミケードを打った次の週にもう発作が起こると、こうなると投与期間を短くすると言うような事では、全く対応がとれない訳で次の週ですから、毎週打つのかと言う事になるので、そういう方は現実問題として、治療の方法を変えざるを得ません。私自身、そういう方は今のところお一人だけ経験がございます。具体的には、レミケードが導入される前にちょっと私どもの方で、苦肉の策と言ったら変な言い方ですけども、もう何も現在使えるお薬で発作を抑える事が出来ない場合に、ケナコルトというですね、ステロイドの徐放性の薬剤を目の中に注射で打つという治療をやっていた時期があるんですけども、あれは非常に良く効くんですね。非常に効果としては、優れている。ただまあ副作用も結構出るんですけども、そういった治療をするとかですね。

あるいは他の抗体製剤ですね。今ベーチェット病では認可は、降りていませんけれども、リウマチなどで使われている他の抗体薬を使うと言うような事をやっています。そのお一人の方には、やりました。今は、レミケード以外の抗体薬というのが、どんどん出てきて、眼科領域においても臨床試験が行われています。まあそれが、どのような最終結果になるのかは、もうちょっと見てみないと分からないですけども、おそらく今後、ベーチェット病のみならず、いろいろな難病、あるいはぶどう膜炎、目の炎症性疾患で、抗体薬というのが、非常に使われてくる時代がすぐに来るだろうと思います。ですから治療というのは、時代とともにどんどん変わっていきますので、現時点では今申し上げたように、ベーチェット病の基本的な治療は、コルヒチン。その次は、それぞれの眼科医の考え方によりますが、私自身は、もうコルヒチンが効かないという事になるとレミケード治療を積極的にやっています。

レミケード治療で一番怖い副作用は、多くの抗体薬がそうなんですが、免疫系を抑えますので、免疫がぐっと抑えこまれますと、やはり感染症というのがあります。残念ながら大阪は、非常に結核の多い街でありまして、世界でも有数の結核の街と言われています。だから日本が先進国というふうに言われているんですが、こと結核に関して言うと、ぜんぜん先進国じゃあなくて、大阪は本当に後進国並の結核の罹病率ですから、大阪でレミケード治療をする場合は、どうしても結核感染という事を常に注意しながら、こまめに胸の状態とか、全身の状態をチェックして治療をしないとイケないのです。あと結核だけでなく、肺炎とかの感染症を一般的に起こしやすくなるという事を、治療を受ける段になったら、主治医の方から十分な説明があるとは思いますが注意してください。つまりレミケードは強いお薬で、良く効くんですけども、やっぱり副作用は

あります。全ての治療薬に言えるのですけれども、効果のあるお薬というのは、必ず副作用がついて回るということでもあります。

最後に、おそらくベーチェット病の原因として、何か遺伝的な背景があるのではないかという事で、横浜市大の水木教授らが中心になって調べておられます。大野教授が横浜市立大学におられた頃からずっとプロジェクトを続けておられますが、色々データは出てきているようですけれども、未だにこれというようなものは見つかっていません。昔からHLA-B51というものが、必ず何か因果関係があると分かっていたんですが、それが何故なのか、あるいは何か特別な遺伝子が病気を支配しているのか、と言う事は調べられているんですが、まだよく分からないと言う事で、残念ながら未だにベーチェット病というのは、原因がハッキリしない難病という事で、診断としたら先ほど申し上げたように、臨床所見といいますか、臨床症状で診断をつけるしかない。だから客観的な検査データでは、なかなか診断がつかないので、ある程度診断するにはですね、私がこんな事を言うのは何ですが、やっぱりかなりベーチェット病を診たことのある人でないと、なかなか見分けが難しい所があるのかなと思います。

治療については、原則的にはコルヒチン。重症型の人には、シクロスポリンあるいは、レミケードというような非常に強い免疫抑制剤を使う。おそらく今後は、レミケードあるいは、同様の抗体薬が治療の中心になっていくだろうと思います。

以上で、簡単に、本当に総論的なお話で申し分けないんですけれども、ベーチェット病の目のことについてお話させていただきました。ご清聴ありがとうございました。