

綜 説

Vogt-小柳-原田病

野呂瀬 一 美

信州大学医学部眼科学教室

Vogt-Koyanagi-Harada Disease

Kazumi NOROSE

Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine

Key words: Vogt-Koyanagi-Harada disease, uveitis, melanocyte, IL-6, aqueous humor

Vogt-小柳-原田病, ぶどう膜炎, メラノサイト, インターロイキン-6, 前房水

はじめに

Vogt-小柳-原田病(原田病)は, 原因不明の両眼性汎ぶどう膜炎で, ぶどう膜のみならず, 髄膜, 聴器, 皮膚等全身の色素保有組織に炎症症状をひきおこす全身疾患である¹⁾。病名に2人の日本人の名前が付けられていることから想像できるように, 日本人に多く, わが国ではサルコイドーシス, ベーチェット病と並んで三大ぶどう膜炎の1つである。最近の免疫学の進歩により, 本症の本態が明らかにされつつあり, 自己のメラノサイトを標的とする自己免疫疾患であるとみなす数多くの報告がある。すなわち, 眼, 髄膜, 内耳, 皮膚などに存在するメラノサイトが何らかの自己免疫機序により傷害され, 本症が発症すると理解されており, 眼科免疫学の分野からみて非常に興味深い疾患である。その基礎および臨床医学的研究はおもに本邦の研究者によって推進され, その研究成果は世界的評価を得ている。本稿では, 最初に原田病の臨床像を述べ, 次に歴史的にその研究を概説し, 現在までに得られた研究業績, および今後の研究の方向性について解説する。

I 臨 床 像

原田病は, 頭痛, 感冒様症状, 微熱, 嘔吐, めまい, 耳鳴, 頭髪の違和感等の前駆症状を自覚したのち, 両

眼の視力低下をもって発症する¹⁾。約70%は両眼同時発症であるが, 時には片眼発症のこともある。しかし, 数日後には必ず両眼の視力低下をきたす¹⁾。20歳~40歳代が好発年齢であり, 著しい性差はないとされる¹⁾が女性に多いとの報告²⁾³⁾もある。

① 眼科的所見: 後極部の限局性網膜剝離で発症することが多く(図1), また, 視神経乳頭はしばしば発赤腫脹し, 蛍光眼底造影で網膜色素上皮細胞層に多数の点状蛍光漏出点を認め, 時間の経過とともに, その蛍光漏出点は拡大融合し, 蛍光色素は網膜下腔に貯留する(図2)。これは, 網膜色素上皮細胞が傷害されて, 脈絡膜炎による滲出液が, 網膜下に貯留するためである。さらに前房微塵, フレア, 羊脂様角膜後面沈着物が観察され, 瞳孔縁や虹彩に灰色の結節が出現する。時には眼底周辺に脈絡膜剝離を伴い, 毛様体腫脹をきたすため浅前房となり眼圧が上昇し, 急性閉塞隅角緑内障と誤診されることもある。また, 視神経乳頭浮腫が著明で網膜剝離がほとんど見られず虹彩炎の程度が極軽い時は頭蓋内病変を疑われることもある。網膜および網膜血管系には異常がないのが普通であるが, 網膜出血, 滲出斑や血管炎を伴うこともある⁴⁾。発症後数週間で回復期となり, 網膜下液の吸収, 網膜剝離の消失がみられ, 虹彩炎は消炎に向かう。網膜周辺には小白斑が現れ, 数カ月後には, ぶどう膜の色素は減少し, 夕焼け状眼底と称される全体に赤みを帯びた眼

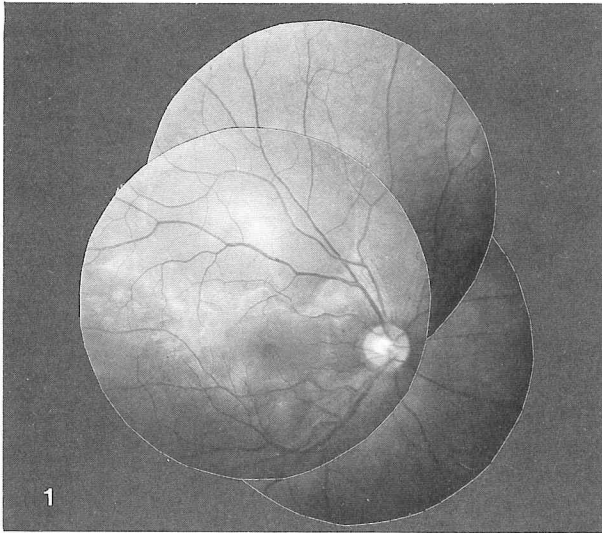
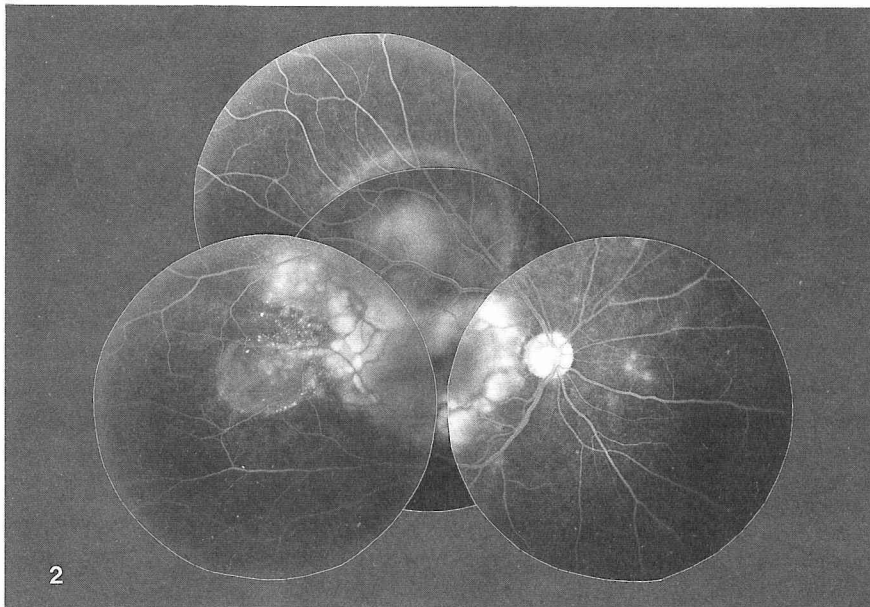


図1 原田病患者発症期の眼底写真
眼底後極部に漿液性網膜剥離を認める。

図2 同患者の蛍光眼底造影写真
脈絡膜からの旺盛な蛍光漏出が網膜下に認められる。



底像を呈するにいたる。また、後極部付近に色素塊が形成されることもあり、その移動が観察されることがある。角膜輪部の色素脱失は95%の症例に起こり¹⁾ Sugiura's sign と呼ばれている。炎症が長期にわたったり再燃を繰り返す症例も存在し、続発性白内障が約35%に、続発性緑内障は約20%に合併する¹⁾。

②内耳所見：難聴、耳鳴、めまい等の内耳障害が発病後3ヵ月以内では約80%にみられる¹⁾。多くは、高音域に障害のある感音性難聴を示す。オーディオグラムでは高音漸傾型や高音急墜型を示すが、発病の初期や極

期には低音域あるいは中音域が障害されることもある¹⁾。数ヵ月以内に回復することが多いが、数年間続く症例もある。

③皮膚所見：発病後約2ヵ月で皮膚、毛髪の色素脱失や脱毛が見られることがある。毛髪白変・脱毛は60%、皮膚白斑は25%にみられ、頭部、頸部、眼瞼、背部、臀部が好発部位である¹⁾。これらの色素脱失や脱毛は、次第に回復する。

④髄液所見：前駆期および発病初期には髄膜刺激症状を呈することが多く、髄液検査で、リンパ球を主体と

した髄液内細胞増多、蛋白濃度の上昇やIgGの増加が見られるが⁹⁾、約8週間で消退する¹⁾。その後眼病変が再燃しても、髄液内細胞増多はみられない。また、通常は神経系の障害は合併しない。

以上のように、臨床経過に伴うさまざまな臨床症状の変化は原田病の病因論を論じる上で重要な示唆を与えるものである。

II 診断基準

Sugiura¹⁾は初期の診断基準には主症状として両眼性急性滲出性ぶどう膜炎と漿液性髄膜炎をあげ、副症状として内耳の機能異常、参考症状として頭髪の感覚異常、角膜輪部の色素脱失を、回復期の診断基準には、参考症状として眼底および角膜輪部の色素脱失、皮膚・毛髪の異常、内耳の機能異常をあげている。伊沢⁹⁾は特徴的な眼底所見および蛍光眼底造影所見をあげ、眼底所見だけで診断可能であり、あえて髄液検査の必要はないとした。三村ら⁷⁾は両眼性の眼病変で発症し夕焼け状眼底の出現したものを確実型、出現しない不全型については、髄液細胞増多と2つ以上の眼外症状の出現およびステロイド感受性を必要条件としてあげている。

III 病名の成立

1906年、Vogt⁸⁾は、脱毛、毛髪白変、皮膚白斑を伴う両眼性の線維索性虹彩炎を報告した。1914年、小柳⁹⁾は、難聴、耳鳴、脱毛、毛髪の白変を伴う両眼性の虹彩炎を2例報告し、その回復期には夕焼け状眼底を観察した。1926年、原田¹⁰⁾は網膜剝離と髄液内細胞増多を合併し前眼部よりは後部ぶどう膜を侵す非化膿性急性瀰漫性脈絡膜炎5症例を詳細に報告した。原田の報告した全例に虹彩炎が合併し回復期には夕焼け状眼底が出現したが、脱毛、毛髪白変が出現したのは1例のみであった。過去においてはVogt-小柳病と原田病の2疾患が別々の独立した疾患単位であると考えられていたが、症例数の増加に伴い病変の分布と強度に差はあるが両疾患には共通する症状、眼科所見、眼外症状が多いことから、現在では両疾患は同一疾患であるとされ、Vogt-小柳-原田病と総称されている。さらにこの様な発見の歴史的事情から、前眼部に炎症症状が強い場合をVogt-小柳型、眼底後極部に炎症症状が強い場合を原田型と分類されているが、その中間的臨床像を呈する症例も存在する。Sugiura¹⁾は、本症が自己メラノサイトに対する共通の免疫反応による疾患

であるから、“症候群”と呼ぶよりも“病”とすべきであると提唱し、本邦では現在Vogt-小柳-原田病、あるいは臨床所見を詳述し髄液細胞増多を伴うことを発見した原田¹⁰⁾に敬意を表して単に原田病と呼称されている。しかし、海外では、最近でもVogt-Koyanagi-Harada syndromeとしている論文が散見され、uveoencephalitis, uveoencephalitic syndrome, uveomeningitisと呼ばれていることもあり、症例数が少ないこともあいまって統一した見解は得られていない。

IV 病 因

本症の病因については、ウイルス説と自己免疫疾患説（アレルギー説も含む）がある。以下、ウイルス説および自己免疫疾患説の論拠を述べる。

A ウイルス説

発症の前駆症状として頭痛、発熱、全身倦怠感等の感冒様症状を呈することから、なんらかのメラノサイト親和性ウイルス感染により、原田病が発症するのではないかと想定されている。1955年、生井と古吉¹¹⁾は、原田病と臨床像が類似している交感性眼炎26眼のぶどう膜乳剤、硝子体、網膜下液をウサギの眼内に接種し、11眼中8眼に約10日後ぶどう膜炎の発症を認め、その組織像はヒトの摘出眼球所見と一致しメラノサイト崩壊性炎症像を呈していたことを報告した。さらに、電子顕微鏡により交感性眼炎にウイルス様粒子を観察した。しかし、その後種々の追試研究が行われたが、現在までに実際にウイルスは分離、証明はされていない。最近、薄井ら¹²⁾はpolymerase chain reaction (PCR)法を用いて、原田病の新鮮例4例より得られた髄液中にEpstein-Barr Virus (EBV) DNAの存在を4例中3例に検出し、原田病における病因とEBVの関与を示唆した。しかし、同様のPCR法にて、前房水および髄液中のEBVのDNAはまったく検出できなかったとする報告¹³⁾もあり、原田病とEBVの関連についての結論は得られていない。

ウイルス説には、メラノサイト親和性ウイルスの感染による直接的細胞破壊効果でぶどう膜炎をおこすとする病因説と、ウイルス感染自己メラノサイトが非自己として免疫系に認識され、本症が発症するとの病因説があり今後検討されるべき問題として残されている。

B 自己免疫疾患説

1 抗体の関与

原田病と液性免疫（抗体）の関与については従来か

ら興味を持たれてきた。原田病患者の生体内で疾患特異抗原に対する抗体反応がおきているという前提のもとに、原田病患者血清中に疾患特異抗原や特異抗体を証明しようとする様々な研究が行われてきた。ぶどう膜は臓器特異的抗原性を有しており、抗ぶどう膜自己抗体の検索が、ヒト、あるいは大量に入手可能なウシぶどう膜成分を抗原とした補体結合反応や赤血球凝集反応を用いて多くの研究者によりなされた。山本¹⁴⁾は原田病の80%に抗ウシぶどう膜抗体の陽性所見を得た。Chanら¹⁵⁾はenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法では原田病患者血清中に抗網膜抗体は証明されなかったが、avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法による免疫組織化学法で視細胞外節やMüller細胞に対する抗体を患者血清中に証明した。しかしながら、これらの抗ぶどう膜抗体や抗網膜抗体は、他のぶどう膜炎においても検出されており、原田病に特異的抗体とはいえず、ぶどう膜炎の炎症の結果産生されたものと考えられている¹⁵⁾。また、抗体依存性細胞傷害試験 (ADCC)¹⁶⁾では発症後6ヵ月および遷延型再発期の症例に陽性率が高く、抗メラノサイト抗体による炎症反応はADCCにより惹起され则认为られている。さらに、IgD¹⁷⁾、血清補体価や免疫複合体の上昇¹⁸⁾が報告されているが、それらの原田病の免疫学的病因論における意義については明らかにされていない。

2 免疫細胞およびサイトカインの関与

ぶどう膜抽出物を抗原として、リンパ球幼若化試験¹⁹⁾、マクロファージ遊走阻止試験²⁰⁾、白血球遊走阻止試験²¹⁾等の研究が行われた。一方、Sugiura¹⁾、Tagawa²²⁾はメラノサイトと交叉反応を有するメラノーマ細胞を標的として原田病患者末梢血リンパ球による細胞傷害試験をした結果、27例中8例にリンパ球がメラノーマに接着しメラノーマを破壊することを電子顕微鏡を用いた組織学的研究により明らかにした。また、⁵¹Cr 標識メラノーマに対する細胞傷害性試験で、原田病患者末梢血リンパ球がメラノーマ細胞に細胞傷害をおこすことが報告されている²³⁾。さらに、メラノーマ細胞に対して細胞傷害活性を有する細胞はヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) とサプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) の2種類存在することが明らかになった²³⁾。著者らは、原田病患者の末梢血よりメラノーマ細胞に対して細胞傷害活性を有するT細胞株を樹立し²⁴⁾、その詳細な分析を進めている。

モノクローナル抗体を用いたリンパ球サブセットの

解析²⁵⁾で、原田病患者末梢血中のTリンパ球では、ヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) の減少がみられ、逆に、Bリンパ球・活性化Tリンパ球・単球や、サプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) の増加が報告されている。逆に、ヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) の増加とサプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) の減少を認めた報告もある²⁶⁾。一方、脳脊髄液中リンパ球では末梢血中リンパ球に比較して、ヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) の増加、サプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) や活性化Tリンパ球の減少が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。Two-color flow cytometryによる解析²⁹⁾では、末梢血のヘルパーTリンパ球 (CD4⁺Leu8⁻) の低下、サプレッサーインデューサーTリンパ球 (CD4⁺Leu8⁺) の割合の増加があり、髄液中ではヘルパーTリンパ球 (CD4⁺Leu8⁻) の割合が有意に上昇していた。さらに、末梢血中リンパ球はCon A 刺激によりインターロイキン-2 (IL-2) レセプターを高率に発現するのに対し、髄液中リンパ球は軽度発現するに留まる²⁹⁾。IL-2 レセプターは活性化リンパ球に高頻度に発現されるが、原田病患者の髄液中リンパ球はCon A 刺激により活性化されないことを示している。以上のことから、原田病患者では、末梢血と髄液中のリンパ球サブセット構成が異なり、Con A に対する反応性も異なることが示唆された。

また、原田病急性期患者の末梢血中リンパ球はメラノーマ細胞に対し強い細胞傷害活性を示すが、5例中4例の髄液中リンパ球はメラノーマ細胞に対して細胞傷害活性を示さず³⁰⁾、発症後非常に早期に得た1例の髄液中リンパ球のみに弱い細胞傷害活性を認めた。このことから、原田病患者の髄液中に浸潤してきているリンパ球はメラノーマ細胞に対する免疫応答が末梢血中リンパ球と異なる可能性が示唆された。

最近、免疫応答の効果分子としてサイトカインの機能およびサイトカインネットワークによる免疫応答統御機構が明らかになってきている。加藤ら³⁰⁾は、原田病患者血清中と髄液中のγ-インターフェロン (γ-IFN) 活性を測定したところ、血清中には高力価のγ-IFNを検出したが、髄液中にはγ-IFN活性を認めていない。さらに、大野ら³¹⁾は、原田病患者末梢血リンパ球は*in vitro*で無刺激で高力価のγ-IFNを産生すると報告した。江藤ら³²⁾は、原田病患者血清中および患者の単球培養上清中にマクロファージ由来炎症反応メディエーターであるIL-1β活性が、正常人に比

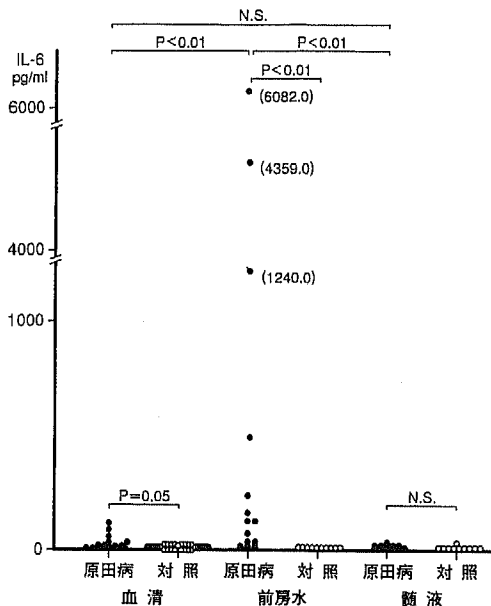


図3 原田病患者血清、前房水および髄液中のIL-6濃度
対照と比較して血清中特に前房水中に高濃度のIL-6が認められる。

較し有意に上昇していることを報告した。岩田ら²⁶⁾は、原田病患者の末梢血リンパ球のIL-2産生能を測定し、9例中3例に高濃度のIL-2産生能を観察している。最近、我々は、原田病患者の血清中、前房水中および髄液中の各種インターロイキンの濃度について解析を加えたところ³³⁾(図3)、他のインターロイキンに比べIL-6が、血清中に有意に高濃度存在し、特に前房水中には血清中よりさらに高濃度に存在しており、IL-6濃度は虹彩炎の程度に比例していることを明らかにした。IL-6は、B細胞増殖因子として発見されたが、CRPなどの急性期蛋白の産生誘導、血小板増加作用、神経細胞の分化、抗体産生の誘導等多様な作用を有している³⁴⁾。自己免疫疾患の病態形成にも重要な役割を果たし、眼科領域では、トキソプラズマ性ぶどう膜炎などにおいて炎症を制御すると考えられている³⁵⁾。IL-6はまた、メラノーマ細胞やメラノサイトの細胞間接着分子(ICAM-1)発現をアップレギュレーションすることが知られている³⁶⁾。原田病の炎症現場である前房水に高濃度のIL-6が含まれ、その濃度が虹彩炎の程度に比例していたことから、IL-6が原田病の病因論的意義を有している可能性が示された。IL-6は、直接メラノサイトに対し細胞傷害活性を示すのではなく、原田病の炎症のメディエーターとして作用し、

またメラノサイトのICAM-1発現を誘導し容易にメラノサイトを細胞傷害性T細胞の標的とすることにより破壊されやすくし、原田病の回復期にみられる夕焼け状眼底と称されるメラノサイト減少による赤みを帯びた眼底像の病態形成に重要な役割を担っていることが推測される。原田病における各種サイトカインの動態を研究することは、病因論を論じる上で意義があるものと考えられる。

以上の研究成果から、原田病において組織特異的な抗メラノサイト細胞性免疫応答が存在する可能性が示唆された。

V 主要組織適合性抗原複合体 (HLA)

ヒトの主要組織適合性抗原複合体である human leukocyte antigen (HLA) 抗原は、自己と非自己を識別する遺伝標識マーカーで、原田病をはじめ様々の自己免疫疾患感受性との関連については数多くの報告がある。本症は Ohno ら³⁷⁾の研究により日本人のような有色人種に多く、白色人種には少ないことが明らかになり、その発症機転には、遺伝的素因が強く関与していることが想定されている³⁸⁾。アメリカの NIH の統計³⁹⁾では、50%の患者は自分自身を白色人種、35%は黒色人種と考えていたが家系図を詳細に調べた結果、ほとんどの原田病患者はアメリカインディアンとの婚姻関係が認められた。ブラジルのぶどう膜炎外来の報告³⁹⁾では1,650例中2.5%が原田病であり、その60%はインディアンまたは黒人の混血白人がしめ、9%が日系三世であった。この数字はブラジル日系人の割合から予想される約7倍もの患者頻度であり、日系人に好発することを示している。過去の研究で、日本人の原田病患者においてはHLA-DRw53は100%、DR4は88%と非常に高い陽性率を示している³⁸⁾。漢民族においても、HLA-DR4とHLA-DRw53に強い相関を認めている⁴⁰⁾。DNAタイピングをPCR-RFLP (PCR-restriction fragment length polymorphism) 法で行った報告⁴¹⁾では、原田病患者ではDRB1 *0405-DQA1 *0301-DQB1 *0401およびDRB1 *0410-DQA1 *0301-DQB1 *0402の2つの対立遺伝子ハプロタイプを持つ確率が多いとされている。さらに、HLA-DRおよびDQ抗原のアミノ酸配列の検討から原田病の発症に関与しているのはDRB1鎖領域ではDRB1 *0405あるいはDRB1 *0410、DQB1鎖領域ではDQB1 *0401あるいはDQB1 *0402と報告されている⁴¹⁾。また、HLA-DRβ1DNAシーケンスを調

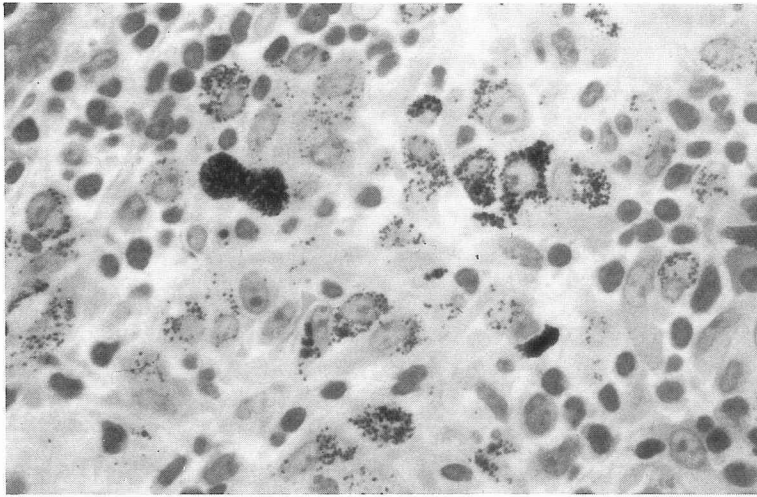


図4 原田病患者の脈絡膜光顕像

脈絡膜のメラノサイトは崩壊し、類上皮細胞、リンパ球の浸潤がみられる。トルイジン ブルー染色(×400)(瀬川雄三教授の御好意による)

べたところ⁴²⁾，原田病患者20人中19人に HLA-DR β 1 分子の70残基と71残基のアミノ酸をコードしている DNA に特別なシーケンスを持つことが明らかになった。

近年，ヒトにおける免疫応答の遺伝的制御が明らかにされつつあり，ヒトのT細胞—マクロファージ間相互作用は HLA-DR 分子による遺伝的拘束を受けている。Sasazuki ら⁴³⁾は溶連菌細胞壁抗原に対する免疫応答性が高応答群と低応答群とに分けられることを報告し，ヒトにおける免疫抑制遺伝子としての HLA-DQ 分子の存在を示し，サブレッサーT細胞 (CD 8⁺) を介する抗原特異的な低応答性に関与していることを示唆した。我々も，メラノーマに対する細胞傷害活性を示さない Vogt-小柳型原田病患者の1例に免疫抑制遺伝子と考えられている HLA-DQ 分子が関与した免疫応答を報告した⁴⁴⁾。

最近，自己免疫疾患と抗原提示細胞との関与が世界的レベルで解析が進められている。特に，抗原提示細胞の HLA 分子と結合する抗原ペプチドのアミノ酸解析が進められており，原田病特異的T細胞エピトープおよびT細胞レセプターの解析，T細胞レパートリー形成機構に解析を加えることにより原田病の発症機構が解明されていくものと考えられる。

VI 病 理

ぶどう膜，角膜輪部，皮膚においてリンパ球とメラノサイトの接着像が報告されている⁴⁵⁾。多数のリンパ球，マクロファージ，類上皮細胞，炎症巨細胞などが浸潤し類上皮細胞や炎症巨細胞がリンパ球に取り囲まれたいわゆる類上皮細胞結節が形成される⁴⁶⁾(図4)。ぶどう膜のメラノサイトが変性壊死に陥り，メラニン顆粒またはメラノサイトの胞体がマクロファージに貪食され，マクロファージは類上皮細胞になりさらにそれらが融合して炎症巨細胞になるといわれている⁴⁶⁾。夕焼け状眼底の時期にはメラノサイトはほとんど消失する⁴⁶⁾。原田病と臨床像が同一である交感性眼炎においても，病理学的に同様の変化が認められている⁴⁷⁾。さらに Langerhans 細胞の増加が認められるが¹⁾，強い抗原提示機能を有する Langerhans 細胞の原田病の発症および病態における免疫病理学的意義はまだ解明されていない。

原田病の免疫組織学的研究の領域では，Jakobiec ら⁴⁸⁾は原田病と臨床像，病理像が同一である交感性眼炎の寛解期のぶどう膜にサブレッサー／キラーTリンパ球 (CD8⁺) の優位を報告した。手術時に得られた虹彩では遷延例にはサブレッサー／キラーTリンパ球 (CD8⁺) が優位に存在し眼局所の炎症抑制に関与しているとの報告⁴⁹⁾がある。これに反して，急性期の起

交感眼のぶどう膜に Chan ら⁵⁰⁾はヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) をサブプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) よりも多く認めている。剖検例⁵¹⁾によると、脈絡膜に浸潤してきている細胞はT細胞が主であり、ヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) のほうがサブプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) よりも多く認められ、活性化されており、IL-2 レセプターを発現していた。さらに、脈絡膜のメラノサイトには、HLA class II の発現がみられている⁵¹⁾。原田病患者の角膜輪部結膜や皮膚白斑部の浸潤リンパ球に関する研究⁵²⁾では、発病初期においてはヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) が優位で直接炎症の発症機序に関与し、発症後時間の経過した時期では逆にサブプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) が優位であったという。我々は、前房水中の浮遊細胞を解析したところ、ヘルパー/インデューサーTリンパ (CD4⁺) 球がサブプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) よりも多く、遷延例においては、サブプレッサー/キラーTリンパ球 (CD8⁺) が発病初期よりも遷延期に増加する結果を得た³³⁾。また、活性化Tリンパ球は末梢血中リンパ球より有意に増加していた³³⁾。

このように、原田病の炎症部位に浸潤している細胞の免疫組織学的解析結果の差は解析の病期の違いによることも考えられ、原田病のぶどう膜浸潤細胞の各病期における動態の解析は今後の研究に期待したい。

VII 治療および予後

原田¹⁰⁾は、ピロカルピン注射による発熱療法、瀉血等を行い原田病の予後は良いと記載した。しかし、ぶどう膜炎の炎症が遷延したり、再燃を繰り返し併発白内障や続発性緑内障等の合併症を生じると視力予後は悪くなる。過去においては、抗生物質、非ステロイド系消炎剤の投与が試みられてきた。1969年、増田と谷島⁵³⁾によりステロイド初期大量点滴療法が提唱されて以来、ステロイド大量投与法が一般に行われ、比較的良好な成績をあげている。これは、原田病はメラノサイトに対する自己免疫疾患であるとの見解にたち、自己免疫機序やそれによる強い炎症を可及的速やかに消炎させることが目的である。しかし、一方では消化器系潰瘍の形成等ステロイド剤の副作用が強く出現したり、ステロイド大量投与を行っても遷延する症例があり、その遷延率はステロイド大量投与を行わなかった症例と比較して変化ないことから画一的ステロイド大量

投与に疑問を投げかける報告もある⁵⁴⁾。また、重篤な症例や、ステロイド離脱困難な症例には免疫抑制剤 (シクロスポリン A) を使用して良好な結果が得られるとの報告がある⁵⁵⁾。実験的ぶどう膜炎においては、抗ヘルパー/インデューサーTリンパ球抗体 (抗CD4 抗体) を注入することによりヘルパー/インデューサーTリンパ球 (CD4⁺) を除去したところ、良い治療成績が得られたと報告されている⁵⁶⁾。ステロイドや免疫抑制剤と比較し副作用が少なく、原田病の病因の根元を打破する治療法が開発される日は近いと思われる。

視力予後については、ステロイド剤の使用前の南⁵⁷⁾の成績では、3～5 カ月後には1.0が37.2%、0.5以上が67%、0.1以上が95.2%、0.1未満が4.2%である。これに比してステロイド剤使用後の九大眼科の成績²⁾は、0.6以上が70.6%、0.1以上が83.8%、0.09以下が16.2%であった。また、北大の成績は⁵⁸⁾、1.0以上が63%、0.5以上が85%、0.1以上は94%、0.1以下は6%であった。これらの成績は観察期間の違い等から単純に比較検討はできないが、ステロイド剤使用により視力の良い群は増加しているが、視力の悪い群は減少していない。今後、原田病におけるステロイド剤の使用と視力予後に関しては、より長期にわたる厳密な control study による研究が必要である。

おわりに

原田永之助が、大正11年 (1922年)、第72回東京眼科集談会で初めて今日原田病と称される急性慢性脈絡膜炎を報告して以来、今日で71年になる。あらためて原田の論文¹⁰⁾を読むと、検査機器の精度が悪い時代であったにもかかわらず、現在我々が観察しているのとはほとんど変わらない程非常に詳細に病像が記載されているのに驚く。病因については、時代とともに考え方が変遷し未だ確定していない。しかし、先達の多大なる努力により日本における原田病の研究は世界に誇れる水準にある。今後、願わくは日本人研究者により原田病の発症機序が解明され、その病因に対する根本的かつ安全確実な治療法が確立されることを期待したい。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました信州大学医学部眼科学教室 瀬川雄三教授に深甚なる謝意を表します。また、本稿で引用した著者の研究は、長崎大学医学部医動物学教室 矢野明彦教授との共同

研究であり、ここに深く感謝いたします。

文 献

- 1) Sugiura S: Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol 22 : 9-35, 1978
- 2) 川田芳里, 岡 義祐: Vogt・小柳・原田症候群—九大眼科における最近14年間の症例の統計的観察—. 臨眼 31 : 17-22, 1977
- 3) Nussenblatt RB: Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease at the National Eye Institute, NIH, USA. Jpn J Ophthalmol 32 : 330-333, 1988
- 4) 野呂瀬一美, 裏川佳夫: 網膜血管異常を呈した Vogt・小柳・原田病の2症例. 眼紀 37 : 1060-1064, 1986
- 5) Norose K, Yano A, Aosai F, Segawa K: Immunologic analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 31 : 1210-1216, 1990
- 6) 伊沢保穂: 原田病の診断基準について. 眼臨 72 : 1464, 1978
- 7) 三村康男, 松本和郎, 湯浅武之助, 坂東桂子: 原田病の診断基準. 眼臨 72 : 1463-1464, 1978
- 8) Vogt A: Frühzeitiges Ergrauen der Zilien und Bemerkungen über den sogenannten plötzlichen Eintritt dieser Veränderung. Klin Mbl Augenheilk 44 : 228-242, 1906
- 9) 小柳美三: 葡萄膜炎=伴フ毛髪ノ脱落白髪=就テ. 日眼 18 : 1188-1193, 1928
- 10) 原田永之助: 非化膿性脈絡膜炎ノ臨牀知見補遺. (急性瀰漫性脈絡膜炎=就テ). 日眼 30 : 356-378, 1926
- 11) 生井 浩, 古吉義彦: 交感性眼炎及び特發性葡萄膜炎の病原に関する實驗的研究. 日眼 59 : 1481-1498, 1955
- 12) 薄井紀夫, 今井章介, 水野文雄, 大里外替郎, 坂井潤一, 臼井正彦, 嵐田雅光, 清末芳生: PCR法を用いた原田病患者髄液よりのEBウイルスDNAの検出. 眼臨 85 : 882-887, 1991
- 13) 堀田喜裕, 早川むつ子, 河野博之, 佐久間 仁, 百瀬隆行, 大越貴志子, 薄葉澄夫, 小宮忠利, 木村泰朗, 金井 淳: 原田病の髄液と前房水の各種ウイルスDNAの検討. 日眼(臨時増刊号) 97 : 146, 1993
- 14) 山本一江: 葡萄膜成分の抗原性に関する研究. 眼紀 13 : 367-379, 1962
- 15) Chan C-c, Palestine AG, Nussenblatt RB, Roberge FG, Benezra D: Anti-retinal auto-antibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behçet's disease, and sympathetic ophthalmia. Ophthalmology 92 : 1025-1028, 1985
- 16) 田川義継, 杉浦清治: Vogt-小柳-原田病のMelanocyteに対する細胞傷害性抗体の検討—特に, Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) について—. 日眼 81 : 1101-1104, 1977
- 17) 森山穂積, 松本和郎, 三村康男: 原田病およびベーチェット病患者における血清Immunoglobulin Dの動態. 日眼 80 : 480-485, 1976
- 18) 水野 薫, 原 吉幸, 渡辺 潔, 岡崎邦夫, 三村康男: ぶどう膜炎発症におけるimmune complexの意義. 日眼 85 : 1397-1405, 1981
- 19) Hammer H: Lymphocyte transformation test in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Br J Ophthalmol 55 : 850-852, 1971
- 20) 湯浅武之助, 村井保一, 法貴 隆, 三村康男: Vogt-小柳-原田症候群における遅延型アレルギー反応の検討. 日眼 77 : 1652-1657, 1973
- 21) 実藤 誠: 葡萄膜炎における細胞性免疫の研究. 日眼 78 : 306-310, 1974
- 22) Tagawa Y: Lymphocyte-mediated cytotoxicity against melanocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol 22 : 36-41, 1978
- 23) Maezawa N, Yano A: Two distinct cytotoxic T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. Microbiol Immunol 28 : 219-231, 1984
- 24) 野呂瀬一美, 王 笑春, 矢野明彦, 関 敦子, 瀬川雄三: Vogt-小柳-原田病の免疫学的解析: メラノサイ

ト特異的細胞傷害性T細胞. 日本免疫学会総会学術集会記録 22:379, 1992

- 25) 大久保享一, 栗本晋二, 岩崎常人, 大久保慶二, 横山三男, 松元康治: モノクローナル抗体を用いた原田氏病患者の末梢血リンパ球に関する研究. 日眼 87:1250-1256, 1983
- 26) 岩田光浩, 北野周作, 澤田滋正, 西成田 進: 原田病患者末梢血リンパ球のサブセットとインターロイキン2産生能. 日眼 93:1025-1031, 1989
- 27) 欽先なな子, 庄司紘史, 加地正郎, 松元康治, 横山三男: Vogt-小柳-原田病の末梢血および髄液リンパ球サブセット. 臨床神経 25:956-959, 1985
- 28) 大久保享一, 大久保慶二, 栗本晋二, 横山三男: 原田病患者の髄液中のリンパ球サブセットと Con A 刺激による活性化膜抗原の発現に関する研究. 日眼 89:726-732, 1985
- 29) 三木 聡, 田内芳仁, 大谷知子, 山口景子, 三村康男: 各種ぶどう膜炎患者末梢血および髄液中リンパ球の two-color flow cytometry による分析. 臨眼 44:621-624, 1990
- 30) 加藤富士子, 大野重昭, 松田英彦, 藤井暢弘, 皆川知紀: Vogt-小柳-原田病患者血清中および脳脊髄液中のインターフェロンの検索. 日眼 85:217-221, 1981
- 31) 大野重昭, 小竹 聡, 藤井暢弘, 皆川知紀: Vogt-小柳-原田病におけるインターフェロンの研究. 日眼 86:1574-1580, 1982
- 32) 江藤耕太郎, 藤本幸太郎, 横山三男, 吉岡久春: 原田病患者の血清および末梢血単球由来の Interleukin-1 β 活性について. 眼紀 40:2749-2753, 1989
- 33) Norose K, Yano A, Wang X-c, Tokushima T, Umihira J, Seki A, Nohara M, Segawa K: Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Invest Ophthalmol Vis Sci (in press)
- 34) Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T: Biological and clinical aspects of interleukin 6. Immunol Today 11:443-449, 1990
- 35) Murray PI, Hoekzema R, van Haren MAC, de Hon FD, Kijlstra A: Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 31:917-920, 1990
- 36) Kirnbauer R, Charvat B, Schauer E, Köck A, Urbanski A, Förster E, Neuner P, Assmann I, Luger TA, Schwarz T: Modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression on human melanocytes and melanoma cells: Evidence for a regulatory role of IL-6, IL-7, TNF β , and UVB light. J Invest Dermatol 98:320-326, 1992
- 37) Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol 83:735-740, 1977
- 38) Ohno S: Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases. Trans Ophthalmol Soc UK 101:335-341, 1981
- 39) Belfort RJr, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AMN, Plut RCA: Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Brazil. Jpn J Ophthalmol 32:344-347, 1988
- 40) Zhao M, Jiang Y, Abrahams IW: Association of HLA antigens with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a Han Chinese population. Arch Ophthalmol 109:368-370, 1991
- 41) 新藤裕美子, 水木信久: 原田病と HLA. 臨眼 46:1413-1420, 1992
- 42) Numaga J, Matsuki K, Tokunaga K, Juji T, Mochizuki M: Analysis of human leukocyte antigen HLA-DR β amino acid sequence in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:1958-1961, 1991
- 43) Sasazuki T, Kaneoka H, Nishimura Y, Kaneoka R, Hayama M, Ohkuni H: An HLA-linked immune suppression gene in man. J Exp Med 152:297-313, 1980
- 44) Norose K, Yano A, Aosai F, Ashizawa E, Hashizume H, Kawai K, Hirabayashi K, Segawa K: Immunological analysis of Vogt-Koyanagi-Harada disease: Immunosuppression of P-36-specific cytotox-

- icity mediated by HLA-DQ molecules. In: Usui M, Ohno S, Aoki K (eds), *Ocular Immunology Today*, pp375-378, Elsevier Science Publishers B. D., Amsterdam, 1990
- 45) Matsuda H, Sugiura S: Ultrastructural changes of the melanocyte in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and sympathetic ophthalmia. *Jpn J Ophthalmol* 15 : 69-80, 1971
 - 46) 奥田観士: 眼内炎. 沖坂重邦 (編), 眼病理アトラス, 第1版, pp78-115, 文光堂, 東京, 1992
 - 47) 瀬川雄三: 交感性眼炎の電顕的研究—メラニン生成細胞とメラニン貪食細胞—. *臨眼* 26 : 485-494, 1972
 - 48) Jakobiec FA, Marboe CC, Knowles II DM, Iwamoto T, Harrison W, Chang S, Coleman DJ: Human sympathetic ophthalmia: An analysis of the inflammatory infiltrate by hybridoma-monoclonal antibodies, immunochemistry, and correlative electron microscopy. *Ophthalmology* 90 : 76-95, 1983
 - 49) 野中茂久, 坂井潤一, 高村健太郎, 後藤 浩, 臼井正彦: ぶどう膜炎患者の虹彩組織におけるTリンパ球サブセットの解析. *臨眼* 40 : 447-451, 1986
 - 50) Chan C-c, Nussenblatt RB, Fujikawa LS, Palestine AG, Stevens GJr, Parver LM, Luckenbach MW, Kuwabara T: Sympathetic ophthalmia: Immunopathological findings. *Ophthalmology* 93 : 690-695, 1986
 - 51) Sakamoto T, Murata T, Inomata H: Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol* 109 : 1270-1274, 1991
 - 52) 有賀浩子, 大野重昭, 樋口真琴, 松田英彦: 原田病患者における輪部結膜および皮膚白斑部の浸潤リンパ球の免疫組織学的研究. *臨床免疫* 20 : 279-281, 1988
 - 53) 増田寛次郎, 谷島輝雄: 原田氏病初期の治療. *臨眼* 23 : 553-555, 1969
 - 54) 山本倬司, 佐々木隆敏, 斉藤春和, 磯部 裕, 新納昭子: 原田病の経過と予後. 副腎皮質ホルモン剤の全身投与を行わなかった症例について. *臨眼* 39 : 139-144, 1985
 - 55) Wakatsuki Y, Kogure M, Takahashi Y, Oguro Y: Combination therapy with cyclosporin A and steroid in severe case of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 32 : 358-360, 1988
 - 56) Atalla L, Linker-Israeli M, Steinman L, Rao NA: Inhibition of autoimmune uveitis by anti-CD4 antibody. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 1264-1270, 1990
 - 57) 南 熊太: 急性瀰蔓性脈絡膜炎 (原田氏) = 就テ. *實眼* 18 : 389-409, 461-483, 1935
 - 58) 大野重昭: サルコイドーシスおよびVogt-小柳-原田病の臨床像とその治療. *臨眼* 76 : 1001-1008, 1982

(5. 8. 20 受稿)