

Frequent intravenous methylprednisolone pulse therapy is a predictable risk factor for steroid cataracts in children

著者	根路銘 安仁
ファイル(説明)	学位論文の要旨
別言語のタイトル	頻回のメチルプレドニゾロンパルス療法は、小児におけるステロイド白内障の危険因子である
学位授与番号	17701甲医研第669号
URL	http://hdl.handle.net/10232/22010

論文要旨

Frequent intravenous methylprednisolone pulse therapy is a predictable risk factor for steroid cataracts in children.

〔 頻回のメチルプレドニゾロンパルス療法は、
小児におけるステロイド白内障の危険因子である。 〕

根路銘 安仁

【序論および目的】小児においても、リウマチ性疾患を含めた多くの疾患に対して長期副腎皮質ホルモン治療が行なわれている。その中でも白内障はよく知られた副作用であり、若年者であってもしばしばレンズ置換術が必要となる症例を経験する。これまでステロイド白内障の発症危険因子としては、総副腎皮質ホルモン投与量、投与期間、高用量投与、人種、年齢等が報告されているが、十分に明らかにされたとはいえない。そこで、危険因子を決定し回避することで白内障発症を予防するため、小児リウマチ性疾患を対象に白内障の発症危険因子を検討した。

【対象および方法】鹿児島大学病院小児科および眼科を定期受診しているリウマチ性疾患患児 34 例を対象とした。男女比は 12 : 22 で、疾患別には SLE が 23 例と最も多かった。診療録より、性別、副腎皮質ホルモン開始年齢、副腎皮質ホルモン総投与量、平均 1 日投与量、メチルプレドニゾロンパルス療法の回数、副腎皮質ホルモン投与期間、および眼科で白内障を指摘された時期を抽出し、それらと白内障発症との関連について Kaplan-Meier 法を用いて 2 群間での累積白内障発症率で検討し、Cox hazards proportional regression モデルを用いて多変量解析した。

【結 果】34 名中 11 名が白内障を発症し、発症までの平均期間は 1.2 ± 1.0 年であった。プレドニゾロン換算総投与量では、白内障発症者では平均 $13,859 \pm 6,805$ mg であり、非発症者の平均総投与量 $24,321 \pm 18,436$ mg と有意差はみられなかった ($p=0.19$)。男女別の白内障発症率は、男性 5/12、女性 6/22 であり、有意差はなかった ($p=0.20$)。

副腎皮質ホルモンの開始年齢で検討すると、白内障は 12 歳未満開始群で有意に高率に発症していた ($p < 0.05$)。また、メチルプレドニゾンパルス療法を 2 回以上施行した群では、1 回以下の群より有意に高率に白内障を発症していた ($p < 0.05$)。

メチルプレドニゾンをプレドニゾンに換算して 3 か月間毎に平均副腎皮質ホルモン投与量を評価すると、2.0mg/kg/day 群では白内障の発症率がそれ以下の群と比して有意に高かった ($p < 0.05$)。しかし、メチルプレドニゾンパルス療法の換算量を除いた場合の平均副腎皮質ホルモン量は、白内障発症、非発症の 2 群間で有意差は認められなかった。

さらに多因子解析したところ、副腎皮質ホルモン開始年齢が 12 歳未満、メチルプレドニゾンパルス療法を 2 回以上施行例がステロイド白内障の発症危険因子であった。

【結論及び考察】

今回の検討では、ステロイド白内障の発症に、性別、副腎皮質ホルモン総投与量、平均 1 日投与量、副腎皮質ホルモン投与期間の関与は認めなかった。一方、低年齢からの副腎皮質ホルモン投与開始は、これまでの報告と同様白内障発症の危険因子であった。また、今回の検討ではメチルプレドニゾンパルス療法の回数が白内障発症の危険因子であったが、このような報告はこれまでになく新知見と思われた。低年齢にメチルプレドニゾンパルス療法を複数回以上行くと白内障を発症しやすい機序については検討できていないが、水晶体での副腎皮質ホルモン代謝の未熟性によるものでないかと推測している。頻回の副腎皮質ホルモンパルス療法を必要とする若年齢の小児リウマチ性疾患児は、眼科医による定期観察が必要であり、このようリスクを有する患児ではシクロフォスファミドパルス療法や生物学的製剤のような副腎皮質ホルモン以外の他の治療法を早めに選択する方がよいかもしれない。

(Pediatrics International Vol.51, No.1, February 2009 年 掲載予定)

論 文 審 査 の 要 旨

報告番号	医研第 669 号	氏名	根路銘 安仁
審査委員	主 査	坂本 泰二	
	副 査	松山 隆美	嶽崎 俊郎

Frequent intravenous methylprednisolone pulse therapy is a predictable risk factor for steroid cataracts in children.

(頻回のメチルプレドニゾロンパルス療法は、
小児におけるステロイド白内障の危険因子である。)

小児膠原病患者は長期に副腎皮質ホルモン（以下ステロイド）薬を使用している。ステロイド薬治療の合併症は多くあるが、その一つであるステロイド白内障は視力消失など患者の生活の質を低下させる。これまでの報告ではステロイド薬を長期大量に用いると投与開始後1～2年で発症するとされ、総投与量、投与期間、高用量投与等がステロイド白内障発症危険因子とされていた。しかし、ステロイド薬の治療早期に白内障を発症する症例もあり、十分に明らかにされたとは言えない。また、近年小児膠原病患者でもステロイド薬の副作用を軽減する目的でメチルプレドニゾロン（以下mPSL）パルス療法が多く用いられるが、白内障発症との関連を指摘した報告はない。本研究では小児膠原病患者の白内障発症危険因子を検討した。

鹿児島大学病院小児科で2000年にステロイド薬治療を行った小児膠原病患者全例を調査対象とし、性別、ステロイド薬開始年齢、ステロイド薬総投与量、平均1日投与量、mPSLパルス療法の回数、白内障発症の有無を診療録から抽出し、白内障発症と各因子の関係をKaplan-Meier法、Cox hazards proportional regression modelを用い検討した。本研究で得られた知見は以下のとおりである。

- 1)ステロイド薬治療開始早期（1.2年±1.0年）に白内障を発症していた。
- 2)各因子の白内障発症との関連は以下のとおりである（ $P < 0.05$ を有意差ありとした）。
 - i) 発症に性差はなかった。
 - ii) 12歳以下開始例で発症頻度が高かった。
 - iii)ステロイド薬総投与量は発症と関係なかった。
 - iv)平均1日投与量はmPSLをプレドニゾロンに換算すると高かったが、換算しないと差はなかった。
 - v) mPSLパルス療法を2クール以上施行した群で高頻度に発症した。
- 3)多変量解析で以下の2つの危険因子が独立して認められた。
 - i)ステロイド薬開始年齢12歳以下 相対危険度 8.822 (1.038-74.969)
 - ii)mPSLパルス療法2クール以上 相対危険度 4.047 (1.057-15.487)

以上の結果からmPSLパルス療法が白内障発症に関して危険因子であることが示唆された。また、mPSLパルス療法開始後早期にステロイド白内障を発症する可能性があり、特に低年齢で膠原病を発症した小児では早期からの眼科定期受診が重要であることが判明した。

小児膠原病患者に近年全身合併症を軽減させる目的でmPSLパルス療法が広く用いられているが、本研究はこれが白内障発症の危険因子となりうることを指摘した報告である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 669 号	氏名	根路銘 安仁
審査委員	主査	坂本 泰二	
	副査	松山 隆美	嶽崎 俊郎

主査および副査の3名は、平成20年5月12日、学位請求者 根路銘安仁君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のよう
な質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 使用しているステロイド薬は、メチルプレドニゾン、プレドニゾン以外にあるか。

(回答) メチルプレドニゾン、プレドニゾン以外はなかった。ベタメタゾン等は用いていなかった。

質問2) 内服ステロイド薬の投与方法はどうか。

(回答) 高用量時は副腎抑制状態であり分3投与で行い、その後減量とともに朝1回の分1投与に切り替えている。

質問3) 疾患による白内障発症率の違いについてはどうか。

(回答) 今回の検討で統計学的には明らかにできていないが、SLEは23例中7例、若年性皮膚筋炎は4例中0例の発症があった。SLEは再燃の頻度が高いためメチルプレドニゾンパルス療法がおこなわれやすく、若年性皮膚筋炎では治癒する症例が多いためメチルプレドニゾンパルス療法の頻度が低くなるためではないかと考える。

質問4) メチルプレドニゾンパルス療法は、ランダムに施行しているのか。

(回答) 基本的に発症早期の疾患活動性の強いときに施行している。

質問5) メチルプレドニゾンパルス療法の投与量はどのように決定しているのか。

(回答) 基本的には、メチルプレドニゾン 30mg/kg/回を3日間施行している。1クール目に高血圧、高血糖などの副作用が出た場合に減量して施行している。

質問6) メチルプレドニゾンパルス療法で量の違いにより効果に違いがあるのか。

(回答) 小児では投与量が20~30mg/kg/回としての報告が多く、少量メチルプレドニゾンパルス療法と高用量メチルプレドニゾンパルス療法での違いについてはわからない。

質問7) 免疫抑制薬の併用による白内障発症について違いはあるのか。シクロスポリンは悪いとの報告があるがどうか。

(回答) 白内障発症に違いがあるかもしれない。しかし疾患毎に投与する免疫抑制薬が異なる。例えばSLEではプレディニン、若年性皮膚筋炎ではメトトレキサート、若年性特発性関節炎ではシクロスポリンが第1選択になり各疾患の症例数が少なく今回は検討できていない

質問8) ステロイド薬がプロテアーゼ活性を抑えるが水晶体でのステロイド代謝による白内障発症への影響はどうか。

(回答) 可能性はあるが今回の研究では検討できていない。

質問9) メチルプレドニゾン投与量を抗炎症作用力価で換算しているが鉍質系に対する働きは違うのでその影響はどうか。

(回答) 電解質に対する影響については今回検討を行っていないためわからない。

質問10) 白内障発症までの期間で、早期発症例と晩期発症例で違いはあるのか。

(回答) 今回発症例11例中10例とほとんどがメチルプレドニゾンパルス療法を行っており早期発症者が多かった。そのため2年以上の晩期発症例は2名と少なく臨床的特徴は分からなかった。メチルプレドニゾンパルス療法を行った症例は半年以内に発症した例が多い印象を受けた。

質問 11) 12 歳以下でステロイドを開始すると白内障発症率が高い結果であるが、ステロイド総投与量は年少児では少なくなると考えられるが体重当たりでみた場合はどうか。

(回答) 体重当たりでのステロイド総投与量も計算したが、今回提示したステロイド総投与量のグラフと違いはなかった。

質問 12) 今回の症例群での腎機能の差は認められなかったか。

(回答) 腎機能に関しては、全例クレアチニンクリアランスまでは施行していない。しかし、血清クレアチニン値は正常範囲であり腎機能障害があるとは考えていない。

質問 13) メチルプレドニゾンパルス療法を受けた後の眼科受診はどのようにしたらよいか。

(回答) メチルプレドニゾンパルス療法をしている患者は入院中であり、その間は白内障だけではなく緑内障の発症もあるためパルス療法前と入院期間中は 1 か月毎、また眼所見のある症例ではそれに応じて受診する必要がある。その後は、減量に伴って 3 か月毎、半年毎に延ばしていくのがよいと思う。受診して問題なかったから 1 年後というのは長すぎるのではないかと考える。

質問 14) 対象者の具体的な内容はどうか。

(回答) 2000 年に鹿児島大学病院小児科を受診しステロイド療法を受けている総ての患者を対象にした。

質問 15) 対象者はどれぐらいの割合で、どれぐらいの頻度で受診したのか。

(回答) 当時はプロトコルもないため、外来主治医の判断で紹介しており数か月から 1 年に 1 回の頻度で受診していた。

質問 16) 白内障発症の診断は、眼科医による個人差もあり WHO 分類で示すことが必要ではないか。

(回答) 診療録から抽出したため、眼科主治医が白内障ありと診断したものを白内障発症と診断した。そのため WHO 分類 I~V のような形式では示すことができていない。

質問 17) 男性の白内障発症率が高いようにみえるが有意差がでていないのは検出力が低いからではないか。

(回答) 症例数が少なかったため検出力が低かったかもしれない。もしも症例数が増えて有意差が出るならば膠原病患者は女性が多いが男性は膠原病発症すると重症例が多く治療が強化されることが多いため、その影響があるのではないかと考える。

質問 18) 白内障になった人の治療はどうか。

(回答) 基本的には経過観察の症例が多い。ただしレンズ置換術を施行した例は就学前はよかったが小学校に入ると黒板の字がみにくいとといった症状が強く出て治療を行った。

質問 19) 本検討では 1/3 の症例が白内障を発症しているが、過去の報告と比べてはどうか。

(回答) 過去の報告では 13~50% となっておりその範囲内である。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。