

原 著

## アスコルビン酸大量投与による 原田病の1治験例

富岡 敏也<sup>1)</sup> 市辺 義章<sup>1)</sup> 難波 龍人<sup>1)</sup> 石川 哲<sup>1)</sup>

1) 北里大学医学部眼科

### Megadosage treatment of ascorbic acid on Harada's disease

Toshiya Tomioka<sup>1)</sup> Yoshiaki Ichibe<sup>1)</sup> Tatuto Namba<sup>1)</sup>  
Satoshi Ishikawa<sup>1)</sup>

1) Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

**要約** 原田病患者に対して、アスコルビン酸を大量投与し、良好な視力回復を得た一症例を報告した。

アスコルビン酸10g/日を点滴投与し、約一カ月の経過で視力は改善した。再然、遷延化することなく、夕焼け様眼底も呈さなかった。また経過中にアスコルビン酸の

副作用はみられなかった。

アスコルビン酸は栄養学的にも重要なビタミンの一つである。近年ではアスコルビン酸の抗活性酸素作用が注目され、アスコルビン酸はステロイド代わる原田病の治療薬としても検討され得ると考えられた。

#### (SUMMARY)

A patient with Harada's disease who was successfully treated with megadose ascorbic acid was reported. Ascorbic acid was administered 10g per a day by drip infusion for a month. His visual acuity recovered gradually. Recrudescence or retardation, sunset burning appearance of ocular fundus was

not observed. No side effects by ascorbic acid were recognised. Ascorbic acid, one of the important vitamins on nutriology, is noted as the effect of radical scavenger. The present result indicate that ascorbic acid is seemed effective for treatment of Harada's diseases instead of cortico-steroid.

<key words> Harada's disease, ascorbic acid megadosage

#### 1. 緒言

Vogt-小柳-原田病は両眼に急性発症する肉芽腫性ぶどう膜炎である。全身的には色素細胞、すなわちメラノサイトを標的とする自己免疫疾患の一種と考えられている<sup>1)</sup>。臨床的には感冒様症状、頭痛などの前駆症状の後、両眼の視力低下、霧視感などで始まる急性ぶどう膜炎で発症し、また内耳の感覚細胞(卵形嚢、球形嚢、半規管膨大部稜の壁、蝸牛血管条)も障害されるために、耳鳴り、難聴などの症状を呈する。回復期(消退期)には網膜色素上皮が破壊されるために夕焼け様眼底と呼ばれる

特徴的な眼底所見を呈し、メラノサイトの異常から皮膚の白斑や白髪、脱毛も見られるようになる。

今日、治療はステロイド剤の大量全身投与<sup>2)</sup>が第一選択となっており、それなりの治療成績をあげている。しかし、一方でその副作用の問題、およびステロイドの漸減時にみられる、再発、遷延化の問題が指摘されている<sup>3)</sup>。従来より、非特異的な炎症に対するアスコルビン酸投与の有効性が報告されており<sup>4)</sup>、我々は原田病に対して、ステロイド剤の代わりにアスコルビン酸の大量投与を試み、良好な視力の回復を得た一例を経験したので報告する。

別刷請求宛先：富岡敏也

〒228 相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科

Reprint Requests to Toshiya Tomioka, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228 Japan

## II. 症 例

症例：22歳、男性。

初診：平成4年10月7日。

主訴：両眼の視力低下、球結膜の充血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成4年10月4日両眼の球結膜の充血に気づき、翌5日には頭痛、眼痛があり、10月6日には両眼の視力低下が出現したため近くの眼科医を受診した。同院にて原田病を疑われ、10月7日当科紹介受診となった。

初診時所見：視力は右0.8 (0.9×+1.25D)、左0.9 (0.9×+1.00D)。両眼とも結膜は軽度充血し、微細な角膜後面沈着物と前房中には炎症性細胞(+)、微塵状混濁(+)を認めた。虹彩の肉芽腫性結節、前部硝子体中の浮遊細胞は認めなかった。眼底は両眼ともに、後極部に漿液性網膜剥離を認め、視神経乳頭の発赤もみられた(図1)。蛍光眼底造影では後期相で網膜下に胞状の蛍光色素の漏出がみられた。

髄膜刺激症状は認めなかったが、腰椎穿刺では髄液細胞数が456/3と増加していた。問診では軽度の耳鳴りを自覚していたが、聴覚検査では異常は認めなかった。フリッカー値は右33Hz、左22Hzと低下していた。網膜電図(ERG)では異常を認めなかった。そのほか血液学的には異常は認めず、血中アスコルビン酸値は4.7 $\mu$ g/ml(正常値3.3~13.7 $\mu$ g/ml)であった。また組織適合性抗原HLA-DR4が認められた。それまでの臨床所見、検査所見から原田病と診断した。

治療経過：入院後矯正視力は右(0.2)、左(0.1)まで低下した。治療はアスコルビン酸10gを点滴投与し、五

苓散(7.5g/日)の内服を行い、局所的には硫酸アトロピン、トロピカミドの点眼のみでステロイド剤を点眼は行わなかった。アスコルビン酸投与開始3日目、すなわち初診から9日目頃より視力の改善傾向が見られた。なお一時アスコルビン酸を15gに増量した。アスコルビン酸投与を開始して1ヵ月目に矯正視力は右(0.9)、左(0.5)まで回復した(表1)。血中アスコルビン酸値は12.2 $\mu$ g/mlであった。眼底は両眼とも漿液性網膜剥離は消退し、後極部に皺襞を認めたが夕焼け様眼底にはなっていなかった。蛍光眼底撮影では、胞状の色素漏出は認めず細顆粒状陰影を認めた。フリッカー値は右40Hz、左41Hzまで改善がみられた。しかしERGではa-波、b-波の減弱がみられ、左眼では、律動様小波も消失していた。点滴投与を開始して32日目よりアスコルビン酸を7g、5g、3gと漸減した。漸減中に視力の低下、炎症所見の増悪はなかった。この間に網膜電図(ERG)は正常に回復した。また、アスコルビン酸による副作用は認めなかった。

点滴中止後アスコルビン酸3gを経口投与に変更し、退院とした。これまでの間に皮膚白斑、脱毛、毛髪白変はみられなかった。平成4年11月20日、退院時矯正視力は右(0.9)左(0.7)であった。アスコルビン酸3g(経口)硫酸アトロピン、トロピカミドの点眼にて外来通院しているが、発症より6ヵ月を経過し、矯正視力は右(1.0)左(0.9)まで回復し、炎症の再燃はなく、夕焼け様眼底も呈さず、良好な経過をたどっている(図2)。

## III. 考 按

今日では原田病の治療は、ステロイドの大量全身投与が主流をなしている<sup>2)</sup>。その治療経過は、短期間で比較的良好な視力回復が得られるようになった。しかしステ

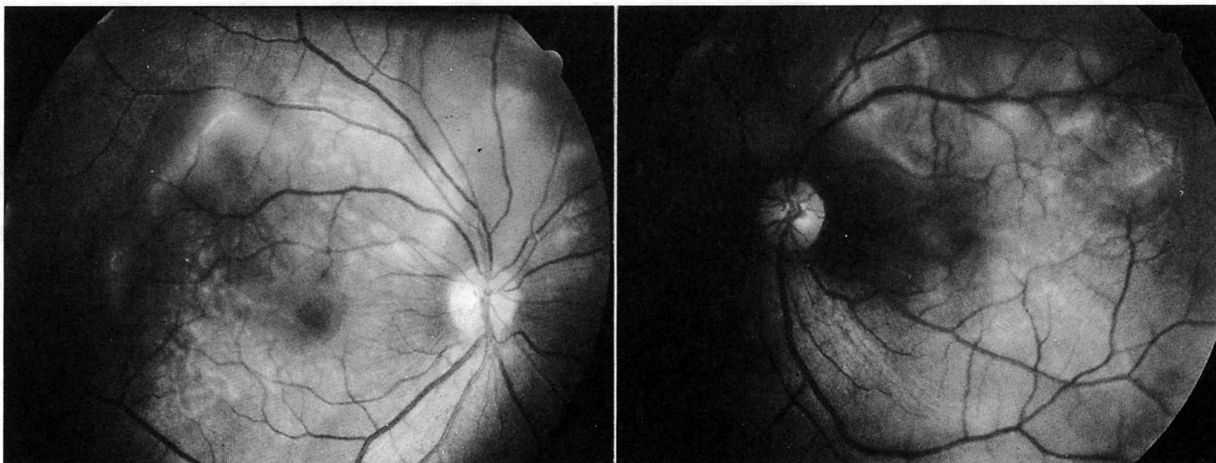


図 1

右眼

左眼

初診時の眼底写真。両眼とも後極部に大きな漿液性網膜剥離を認め、視神経乳頭の発赤と網膜静脈の軽い怒張と蛇行も認められる。



**図2** **右眼** **左眼**  
 治療後の眼底写真。発症より6ヵ月経過している。左眼の黄斑部に軽い反射の乱れが認められるが、その他はほぼ正常化し、夕焼け様眼底は呈していない。

ロイド大量全身投与をおこなっても、遷延化あるいは再燃を繰り返し、結局視力予後不良となる症例があることは、この治療法について再検討する余地があると考えられる。遷延化が起こるのは相対的なステロイド投与量の不足によるものとする考えもあるが<sup>5)</sup>、ステロイド投与に伴う消化性潰瘍、糖尿病の誘発、増悪、骨粗鬆症、易感染性、精神神経症状などの副作用は眼科領域内外において問題視されているところである。

一方、山本ら<sup>6-7)</sup>は原田病についてステロイド大量投与例と非投与例について比較、検討をおこなっているが、ステロイド大量投与を行った症例に比べ、これを行わなかった症例は遷延化する例が少なく、また視力の予後も良好であったと報告している。山本らはその際、ステロイド非投与群の非ステロイド消炎剤としてダーゼン<sup>®</sup>、インダシン<sup>®</sup>、キモタブ<sup>®</sup>、ソランタール<sup>®</sup>、イソキサール<sup>®</sup>、ポンタール<sup>®</sup>の内服を行っている。

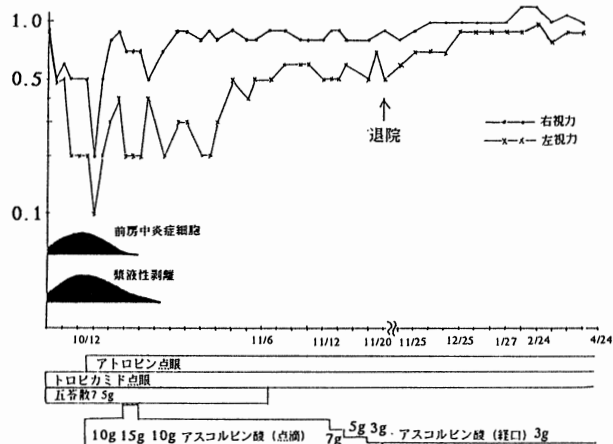
自験例ではアスコルビン酸を投与したが本剤は抗壊血病因子として栄養学的に重要なビタミンの一つであることは古くから知られている。近年では殺菌作用<sup>9-10)</sup>、基底膜のコラーゲン(IV型)や結合組織型コラーゲン(I、III型)の合成、分泌の促進作用<sup>11-13)</sup>、コラーゲンの合成促進に関連した創傷治癒促進作用<sup>14)</sup>、抗活性酸素作用<sup>15)</sup>、副腎の機能維持および副腎皮質ホルモンの生合成と異化への関与<sup>16, 17)</sup>、非特異的な抗炎症作用<sup>4)</sup>などについての報告がなされている。原田病に対しても消炎作用、メラノサイトの細胞膜の安定化に有効ではないかと期待された。

治療経過を見てみると初診から7日目まで視力は日ごとに低下していたが、アスコルビン酸投与3日目より視

力は軽快傾向がみられている。これはアスコルビン酸が奏効したと考えられた。また矯正視力が0.9まで回復するのに右眼で13日、左眼で75日を要した。ステロイド大量全身投与の非遷延化例と比較するとやや日数を要した感があるが、今後症例数を増やし、さらに検討をする必要がある。

ステロイド剤の投与により、眼症状が修飾されて経過中に夕焼け様眼底を呈さない症例がみられることがある<sup>18, 19)</sup>。ステロイド剤が脈絡膜のメラノサイトの崩壊を抑制するためと考えられている。今回の自験例でも夕焼け様眼底を呈さなかった。また網膜電図(ERG)検査でも正常に回復しており、網膜機能もよく保たれていた。これは、ステロイド同様アスコルビン酸がメラノサイトの崩壊を抑制したためと考えられた。

またステロイド剤の大量全身投与はその副作用も大きく、臨床においてその防止には苦慮するところである。



**図3** 経過

しかし、アスコルビン酸では副作用はほとんど報告されていない。ただ尿管結石の報告<sup>20)</sup>があるため、自験例においては、尿検査、腹部レントゲン撮影を定期的におこなったが、異常がみられなかった。これらのことから、アスコルビン酸大量投与はステロイド剤にかわる原田病の治療法として、有用であると考えられた。今後、症例数を増やし、さらに検討を加えていく予定である。

#### IV 結 論

原田病に対して、アスコルビン酸の大量投与を試みた。アスコルビン酸投与により再燃、遷延化することなく、良好な視力回復が得られた。また経過中に副作用もなく、夕焼け様眼底も出現しなかった。アスコルビン酸大量投与は今後、原田病の治療法として、検討されるべきものと考えられた。

#### 参考文献：

- 1) Sugiura S: Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J ophthalmol.* 22:9~35, 1978.
- 2) 増田寛次郎、谷島輝雄：原田氏病初期の治療。臨眼23:553~555, 1969.
- 3) 田内芳仁、三村康男：原田病の遷延例に関する統計的観察。臨眼43:129~132, 1989.
- 4) Pauling L: Evolution and the need for ascorbic acid. *proc. Natl. acad. Sci.* 67:1643~1648, 1970.
- 5) 湯浅武之助、春田恭照、他：原田病遷延例 その病態・予防・治療。眼紀42:1028~1034, 1991.
- 6) 山本倬司、佐々木隆敏：原田病の経過についての検討 ステロイド大量投与例と非投与例の比較。臨眼37:137~142, 1983.
- 7) 山本倬司、佐々木隆敏、他：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.
- 8) 山本倬司、佐々木隆敏：原田病におけるステロイド剤の全身投与を行わなかった症例の長期予後。眼臨床医84:1503~1506, 1990.
- 9) Juven B. J., Kanner J. : Effect of ascorbic, isoascorbic and dehydroascorbic acids on the growth and survival of *Campylobacter jejuni*. *J. Appl. Bacteriol* 61:339~345, 1986.
- 10) 村田晃、矢野信子、他：アスコルビン酸の *Escherichia coli* に対する殺菌作用の機序。ビタミン65:439~445, 1991.
- 11) 北川泰雄、小野雅昭、他：基底膜合成と細胞分化におけるアスコルビン酸の役割。ビタミン66:431~436, 1992.
- 12) Grinnell F., Fukamizu H. : Collagen processing, and fibril bundle assembly in matrix produced by fibroblasts in long term cultures supplemented with ascorbic acid. *Exp. Cell Res.* 181:483~491, 1989.
- 13) Murad S., Tajima S. : Collagensynthesis in cultured human skinfibroblast; effect of ascorbic acid and its analogues. *J Invest Dermatol* 181:152~162, 1988
- 14) 雑雅司珠也、上野山謙四郎：角膜アルカリ外傷創傷治癒に対するL-アスコルビン酸2-リン酸の影響に関する実験的研究。日眼95:239, 1991.
- 15) 嶋本典夫：抗酸化剤としてのL-ascorbic acid誘導体。日本臨床46:2293~2297, 1988.
- 16) Komindr S., Nichoalds G. : Bimodal effects of megadose vitamin C on adrenal steroid production in man. An in vivo study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 498:487~490, 1987.
- 17) Hornsby PJ, Harris SE: The role of ascorbic acid in the function of the adrenal cortex studies in adrenocortical cells in culture. *Endocrinology* 117:1264~1271, 1985.
- 18) 浅井香、坂東康晴、他：夕焼け状眼底を呈しない原田病の問題点。臨眼39:133~137, 1985.
- 19) 猪本康代、三村康男：夕焼け状眼底を呈さない原田病の新診断基準。四国医誌48:40~44, 1992.
- 20) A. G. Gilman, L. S. Goodman, et al: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th: p1570, Macmillan Publishing Company. New York 1985