

原 著

農作業と関係して発作を繰り返す ベーチェット病の一例

川崎 いづみ¹⁾ 福島 一哉²⁾

1) 海老名総合病院眼科 2) 上都賀総合病院眼科

A case of Behçet's disease with many ocular attacks relating to farming

Izumi Kawasaki¹⁾

1) Ebina General Hospital

Kazuya Fukushima²⁾

2) Kamituga General Hospital

要約 34歳の男性でいちご栽培の農業に従事しており、ベーチェット病と考えられる症例を報告した。

症例は、ぶどう膜炎の眼発作を繰り返し、その発作の引き金として有機燐農薬散布、農作業との因果関係が示唆された。

治療は、解毒の目的でグリチルリチンを、代謝改善、抗活性酸素療法のためにビタミンC投与を行った。また、

発作が強く起きた時には硫酸アトロピン、脱燐剤としてPAMの点滴で改善が認められた。

有機燐剤は神経系のみならず、免疫系に対する障害も知られており、本症の発作発現に有機燐剤が関与していることが強く考えられた。

(臨床環境2:88~92, 1993)

Abstract We reported a case with Behçet's disease in a 34-year-old-male who works at a strawberry farm. He has been exposed to agricultural chemicals mainly organophosphate pesticides. He had many ocular attacks, mainly of uveitis. The attacks were triggered by preceding pesticide sprays. We treated him with Glycyrrhizin for detoxication and vitamin C

for improvement of his systemic metabolism and the tissue injury from oxygen radicals. And when he had severe attacks, we treated him with 2-pralidoxime methiodide (PAM) and atropine sulfate. After therapy, his visual accuity recoverd. These results suggested that organophosphate pesticides produced injury to the eye, nervous system and immune system.

〈Key Words〉: Behçet's disesse, agricultural chemicals, vitamin C

1. 緒言

ベーチェット病(以下B病)は、全身の諸臓器に滲出性の強い急性炎症を繰り返し引き起こし、慢性遷延性に経過する難治性疾患である。

本症の原因は未だ不明であるが、ウイルス及び細菌感染、免疫異常、免疫遺伝学的異常などの固体側要因に加

え、何らかの環境因子が発生因子として関係することは数多くの調査研究から明らかになりつつあり¹⁾、環境汚染物質に関係する化学物質による化学物質過敏症ではないかという推定もされている²⁾。その解明には、それと関係する物質と眼症状との因果関係を証明する必要がある。また、本症に対する治療も確立しておらずステロイ

別刷請求宛先: 川崎いづみ

〒243-04 海老名市河原口1320 海老名総合病院眼科

Reprint Requests to Izumi Kawasaki, Department of Ophthalmology, Ebina General Hospital, 1320 Kawaraguchi, Ebina, Kanagawa 243-04 Japan

ド剤、代謝拮抗剤、免疫抑制剤、免疫増強剤などが使用されている。

今回我々は、環境汚染物質として最も重要な農薬と眼発作との関係が濃厚であった貴重な症例を経験した。治療として薬物代謝改善、酸素活性の上昇を目的としてビタミンC投与を中心に行なったところ視力改善に効果が得られたと思われたので報告する。

II. 症例

34歳、男性。

主 訴：両眼の視力低下、物が飛ぶ。

現病歴：昭和63年7月、右眼の飛蚊症で、近医を受診。生理的飛蚊症と診断された。同年9月、両眼の飛蚊症、更に視力低下を自覚したため同年10月に本院を受診、ぶどう膜炎と診断された。また、この頃より、アクネ、口腔内アフタが時々出現を繰り返した。紅斑、外陰部潰瘍は認められなかった。

既往歴：11歳時、虫垂炎のため手術をうけた。31歳時、高血圧を指摘され降圧剤を服用している。アルコールは飲まず、煙草は10年間1日10本程度であった。

家族歴：父、胃癌。

生活歴：昭和57年に結婚し、それ以来、家業である「いちご栽培」を中心とした農作業に従事している。

いちご栽培は6月頃より年間を通し、土壌作りと消毒、定植、ビニールハウス作成、芽かき、収穫、土壌作りというサイクルで農作業が行なわれる。使用している農薬は、有機燐剤としてDDVP (0, 0-dimethyl 1-hydroxy-2, 2, 2-trichloromethyl phosphonate)、スミチオン、カルバメート剤としてランネート、スプラサイド、トプジンM、モレスタン、ポリオキシンなどである。農薬は1000~2000倍に希釈したものを使用し、約1000m³に500lの散布量であった。ビニールハウスの大きさは約36×55×2 m (3960m³)である。患者本人は、主に定植、ハウス内での収穫を行っていた。

初診時所見：

眼科的所見：視力は、右0.7 (0.9×-0.5D)、左0.7 (n. c.)。眼位、眼球運動には異常なし。両眼前房に軽度のフレアーを認め、眼底は左眼に軽度の硝子体混濁、右眼には点状出血が1個認められた。両眼水晶体にわずかに点状白内障がみられた。眼圧は右16mmHg, 左14mmHg。ERGでは両眼とも律動小波が消失していたがa波、b波に異常は認められなかった。

一般理学所見：身長162cm、体重49.2kg、血圧140/80mmHg、脈拍72min 整、体温36.0℃。

皮膚、粘膜所見：顔面にアクネを数個認めた。口腔内アフタはなかったが口腔粘膜は粗造で舌苔が見られた。外陰部潰瘍は見られなかった。

血液一般検査所見：白血球9500、赤沈65mm、CRP (+) Fe39ug/dl。True-chE 1.9、Pseudo-chE 8.4。免疫遺伝学的検査；HLA A26, B51。血中有機燐；検出されず（しかし、測定之感度が低い可能性がある。）

経過：臨床症状および生活歴よりB病が疑われた。ステロイド剤投与は行わず、農業を専業としているので農薬との関連を疑い、農薬の解毒を目的としてグリチルリチン投与を、そして薬物代謝酵素活性の上昇、free radical のscavenger 作用を目的としてビタミンC投与を開始した。視力低下は反復していたが主な発作時点と視力変化を図1に示した。縦軸に視力を横軸に経過日数を表している。グラフに示す如く約3年間で9回の重い眼発作を繰り返した。毎日、農薬接触後、2、3日後に大きな

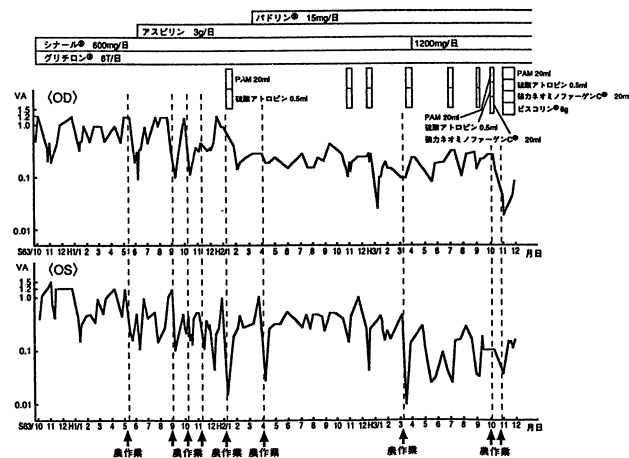


図1 臨床経過

農作業に関係して発作が起こり、治療によく反応し視力の改善が見られた。しかし発作を繰り返すたびに視力の回復は悪化した。

発作を起こしたことは図から明らかである。発作時はPAM (2-pralidoxime methiodide) 20ml、硫酸アトロピン0.5mgの点滴を行ない、一時的に視力の改善を見た。しかし、発作を繰り返す度に視力回復は悪くなる傾向にあった。最近の発作時には上記治療に加えビタミンCの大量投与も行い効果を得たと思われた。

また、経過中の眼発作による視力低下、治療による視力回復の変化を図2、3に示した。縦軸が視力、横軸は図2においては発作後の日数、図3においては治療による視力回復に要した日数を表している。両者とも一定の割合で変化する事がわかった。

血液検査値の変化は表1に示した。発作時には血球真

性コリンエステラーゼ (True-chE) は低下し血清偽性コリンエステラーゼ (Pseudo-chE) はむしろ上昇していた。ビタミンB1、B6、B12、葉酸は正常範囲内であるが正常下限値であり、ビタミンCは初診時より投与しているにもかかわらず、その値に上昇はみられず必須ビタミン群の低下がほとんど全体的に見られた。また、血清銅は上昇、亜鉛は正常下限値、マグネシウムは正常範囲内であった。

全身的には、胃潰瘍、手袋靴下型の知覚障害、四肢の腱反射亢進を認めた。

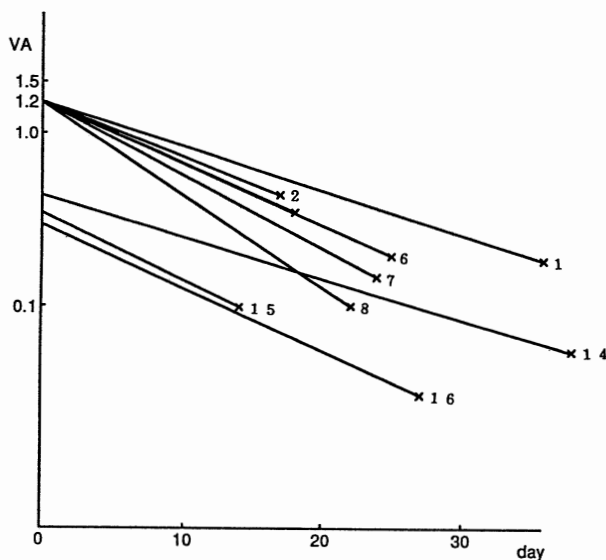


図2 発作による視力低下と日数の関係

縦軸に視力、横軸に日数を示す。また図中の数字は発作出現順を示す。頻回の発作により視力低下が見られたが、発作前の視力から、発作による最も低下した視力に悪化するまでの日数の割合は、各々の発作ではほぼ同様である。

また、本症例と農薬との因果関係はかなり濃厚であるが、農薬との接触を薄くしてもなお発作は起こるため、全身の免疫能力の低下など他のコンタミネーションも考えた。有機燐の他には口腔内に装着してある歯科金属材料が考えられたため、数種類(塩化金、塩化コバルト、塩化第二鉄、塩化白金、塩化鉛、塩化第二水銀、塩化亜鉛、塩化第二スズ、塩化銀、塩化マンガン、塩化パラジウム、三塩化アンチモン、硫酸クロム、硫酸ニッケル、硫酸銅、重クロム酸カリウム、タングステイン)のパッチテストを行った。その結果、塩化金、硫酸ニッケル、塩化コバルトに陽性反応を認めた。以上から本症は微量金属による化学物質過敏症が出現したのではないかと考えられた。

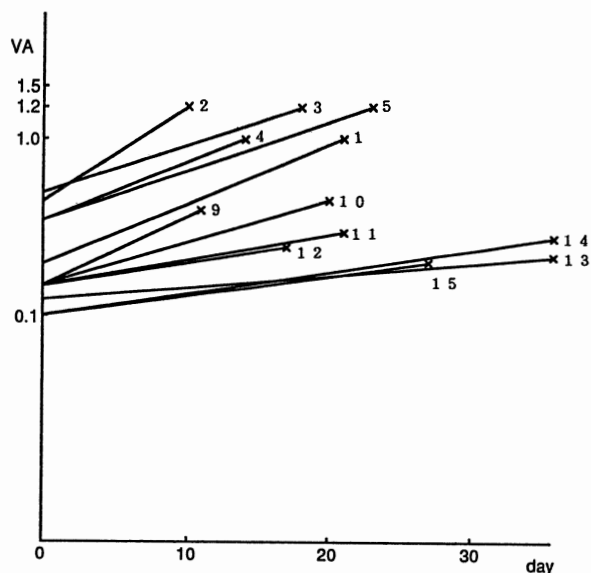


図3 治療による視力回復と日数の関係

縦軸に視力、横軸に日数を示す。また図中の数字は発作出現順を示す。頻回の発作による視力低下に対して治療を行い、視力は回復したが、治療に対する視力の回復とそれに要した日数の割合は、各々の発作ではほぼ同様である。

III. 考按

B病の原因は未だ不明であり、多方面からの研究が報告されているが^{4)~6)}、現在においてもなお明らかにされていない。

発症原因の1つの因子として免疫遺伝学的研究において、HLA抗原型との相関についてはHLA-B51⁷⁾の他にHLA-A26⁸⁾が注目されている。

表1 血液検査結果

発作時にはTrue-chEは低下し、Pseudo-chEは上昇していた。また、必須ビタミン群の低下が見られ、血清銅が上昇していた。

月日	視力	True Ch-E (U) (1.8-2.2)	Pseudo Ch-E (U) (4.5-6.5)	Vit B1 (ng/ml) (20-50)	Vit B6 (ng/ml) (8.5-11.8)	Vit B12 (pg/ml) (230-900)	葉酸 (ng/ml) (2.3-6.5)	Vit C (mg/dl) (0.2-2.8)	Cu (μg/dl) (78-131)	Zn (μg/dl) (65-110)	Mg (mg/dl) (1.7-2.4)	Fe (μg/dl) (40-170)
S83.10.11	Vd=1.8 Vs=1.0	1.9	8.4									97
H1. 1.11	Vd=0.8 Vs=0.2	1.7	9.3									
H1. 4.25	Vd=0.8 Vs=0.9	1.6	8.1									
5.10	Vd=1.2 Vs=0.7	1.6	7.3									
H2. 1.10	Vd=1.2 Vs=0.7	1.5	6.7									83
8.31	Vd=0.4 Vs=1.2	1.3	5.7									
H3. 2. 1	Vd=0.2 Vs=0.4	1.7	5.3	27	4.3	310	4.4		129	65	1.9	
3.18	Vd=0.1 Vs=0.0004	1.8	4.9			350	4.8		129	61	1.8	
3.27	Vd=0.4 Vs=0.2	1.8	4.4	27	2.7	320	3.3	1.1	129	95	2.1	
7. 9	Vd=0.8 Vs=0.2	1.8	6.0	30	7.2	430	6.4		133	93	2.3	
8.29	Vd=0.2 Vs=0.07	1.3	6.7					1.4				
10.29	Vd=0.09 Vs=0.07	1.8	6.7	32	4.7	350	4.3		167	79	2.4	77
11.12	Vd=0.05 Vs=0.2	2.0	6.5	24	5.2	270	4.1	1.5	156	87	2.3	

また、環境汚染物質が本症発病に重要な役割を演じていると考えられる²⁾。環境汚染物質である強毒性有機リン剤 (パラチオンなど)、有機塩素剤 (BHC、DDT) が昭和45年に禁止され、低毒性有機リン剤 (スミチオン、ダイアジノン、ディブテレックス、フェンチオン、DDVPなど) やカルバメート剤 (ランネート、スプラサイドなど) に変わってからすでに20年以上経過した。しかしながら農薬との因果関係が濃厚である症例も報告されている⁵⁾。

現在まで眼発作と農薬接触との関係を長期に観察した報告はない。今回の症例は農薬と眼発作との間に強い相関を有していた。図1に示したように眼発作は、農作業を行った2、3日後に起こっている。実際の測定では血液から有機燐を直接証明することはできなかったが、農薬との接触は狭いビニールハウス内であり、農作業、重労働による疲労などが発作誘発に影響を与えたものと考えた。そこで初診時より、解毒を目的としてグリチルリチンを、活性酸素のscavenger作用を有するビタミンCの投与を行い、有機燐を使用していたので眼発作時には脱燐剤としてPAM (2-pralidoxime methiodide)、硫酸アトロピンを投与した。図1に示すように初期においては効果は劇的であった。しかしながら本症の特徴でもあるが発作を繰り返すごとに視力は徐々に低下した。このため、ごく最近の眼発作では上記に加えビタミンCの大量投与 (6g/日) を行った。視力は、右0.09、左0.07であったが約40日間の加療後、右0.1、左0.3に回復し一応効果が得られたと思われる。

ビタミンCは生体異物 (Xenobiotics) に対する薬物代謝酵素活性を上昇させることがわかっている⁹⁾。農薬などの生体にとって異物とされる物質は狭義には脂溶性の低分子合成有機化合物であり、多くの環境化学物質などがこれに含まれる。これらの生体異物は一般に2段階の反応を経て排泄させる¹⁰⁾。この反応は主として肝ミクロソームの薬物代謝酵素によって起こるものであるが、ビタミンCは代謝に必要な酵素活性を上昇させる。また、ラットのように体内でビタミンCを合成できる動物でも1日100gあたり20mgのビタミンCの経口投与により、パラチオン、マラチオンの毒性が軽減されることも報告されている¹¹⁾。本症例は発病初期よりビタミンCの投与が僅かながら行なわれており、繰り返す発作のため視力は低下したが、現在でも右0.1、左0.3を保っている。更にビタミンCには、細胞破壊、炎症反応に対する抑制作用もあるとされており、ある種の眼科疾患に対して大量 (例えば6g-10g) 投与の有効性が示されている¹²⁾。本

症例の如く有機燐やカルバメート系農薬によるcholinergicな反応で眼発作が起こったと思われたB病患者に対してもまた有効性が示唆された。血液検査では必須ビタミン値は正常下限値であった。ビタミンCのみでなく他のビタミンもまた、薬物代謝酵素活性に影響するといわれており⁹⁾、本症と欠乏症との因果関係も示唆される。

血中銅値の上昇がみられたが、これは炎症の2次的産物と考えられ、銅値の変化は眼発作とよく相関すると報告されている¹³⁾。

更に本症が化学的有害物質と関係することは研究されており、有機塩素、重金属、有機燐、有機溶剤、などが考えられている^{2) 14)}。石川らは有機燐の複合毒性についての研究で、B病にもっとも近い動物モデルは各物質の単独投与での発症は無理で、最低、有機燐+ α 、すなわち有機燐+有機塩素、有機燐+有機溶剤、有機燐+いくつかの重金属などの複合中毒での発症が最も基本的にみられるものである、と報告している¹⁵⁾。本症例においては口腔内に装着してある重金属類のパッチテストを行ない、金、ニッケル、コバルトに陽性反応を示した。以上より、歯科金属材料によるアレルギー反応も考慮すべきであると思われる。歯科の治療は現在検討中である。治療による病状の軽減が期待される。

(稿を終えるに臨み、御協力下さいました大井利夫先生、御指導、御校閲を賜った石川哲教授に深謝いたします。)

文献

- 1) 自見庄三郎：ベーチェット病の疫学的研究—発症に関する環境因子の検索—。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班、昭和54年度研究業績集：13-18、1979
- 2) Ishikawa S, Miyata M. et al: Analysis of HLA antigens in Behçet's disease-A possible implication of environmental chemicals. *Clinical Ecology* 4: 81-87, 1986
- 3) Ashford NA, Miller CS: *Chemical Exposures*. Von Nostrand Reinhold, New York, 1991, 138-140
- 4) Isogai. E, et al: Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease *Bifidobacteria Microflora* 9: 27-41, 1990
- 5) 陶山秀夫、福田敏雄、石川哲：農薬工場勤務者に見られた典型的ベーチェット病—硝酸アトロピン治療およびベーチェット病患者10例の使用経験—。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班、昭和55年度研究業績集：220-226, 1980

- 6) 坂根 剛：ペーチェット病における免疫異常。最新医学 43: 312-320, 1988
- 7) 大野重昭、他：ペーチェット病におけるHLAの研究（第6報）。厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班、昭和59年度研究業績集：245-248, 1985
- 8) 石川哲、他：ペーチェット病におけるHLA型の分布。厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班、昭和60年度研究業績集：43-47, 1986
- 9) Campbell TC, Hayes JR: Role of Nutrition in the Drug-Metabolizing Enzyme System. Pharmacol Rev 26: 171-197, 1974
- 10) Roe FJC: Metabolic Aspects of Food Safety. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1970, pp215-243
- 11) Chakraborty D, Bhattacharyya A, Majumdar K, Chatterjee K, Chatterjee S, Sen A, Chatterjee GC: Studies on L-Ascorbic Acid Metabolism in Rats Under Chronic Toxicity Due to Organophosphorus Insecticides: Effects of Supplementation of L-Ascorbic Acid in High Doses. J. Nutr 108: 973-980, 1978
- 12) 花輪守彦、他：ビタミンC大量療法及びビタミンB₁、B₂の髄腔内注入が有効であった難治性視神経炎の1例。日本の眼科 63: 111-115, 1992
- 13) Shimizu, K., et al.: Relationships between the changes of serum copper levels and ocular attacks in Behçet's disease (an etiological consideration) . Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul: 29-30, September, 1977
- 14) 福田敏雅、他：ペーチェット病の臨床統計的検討—とくに職業特異性について—。眼紀 31: 1426-1430, 1980
- 15) Ishikawa S, et al.: Experimental "mucocutaneoenterogenital syndrome" in pedigree miniaure swine (toxicological study) , 53-59, Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul: 29-30, September 1977