

眼内増殖性変化を伴ったサルコイドーシスの1例

宮尾 章彦¹⁾, 本合 幹¹⁾, 内田 邦子¹⁾, 町田 照代¹⁾
池田 恒彦²⁾, 松本 康宏²⁾, 木下 茂²⁾

¹⁾町田病院, ²⁾京都府立医科大学眼科学教室

要 約

網膜および視神経乳頭に増殖性変化を来し、硝子体出血を繰り返すサルコイド性ぶどう膜炎の1例を経験した。症例は19歳女性。初診時、両眼に硝子体混濁、網膜滲出斑、出血、網膜血管炎、網膜および視神経乳頭に新生血管を認め、蛍光眼底造影では両視神経乳頭および網膜静脈から色素漏出、周辺部に無灌流領域がみられた。結膜および皮膚生検所見からサルコイドーシスと診断された。ステロイド投与、さらに光凝固術を数回施行後も右眼硝子体出血を繰り返し、吸収傾向がなく視力も手動弁まで低下したため、水晶体切除術および硝子体切除術を施行

した。術後新生血管は消退、炎症も鎮静化し、視力は0.2まで改善した。術中に採取した増殖組織の病理組織学的検索では増殖膜中に豊富な血管を有し、血管内には好中球を多数認めた。本症例の網膜増殖変化の原因として、網膜の虚血だけではなく、炎症機転の直接の関与が推測された。(日眼会誌 101:532-537, 1997)

キーワード：眼サルコイドーシス, 増殖性網膜症, 硝子体切除術, 血管新生, 組織病理学

A Case of Sarcoidosis with Proliferative Retinopathy

Akihiko Miyao¹⁾, Miki Hongo¹⁾, Kuniko Uchida¹⁾,
Teruyo Machida¹⁾, Tsunehiko Ikeda²⁾, Yasuhiro Matsumoto²⁾
and Shigeru Kinoshita²⁾

¹⁾Machida Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University

Abstract

A 19-year-old female manifested severe bilateral panuveitis with neovascularization in the iris, optic disc, and retina. Fluorescein fundus angiography showed dye leakage from the optic disc and retinal blood vessels, and a large non-perfused area was present in the peripheral retina of the right eye. Sarcoidosis was diagnosed histologically by conjunctival and skin biopsy. Although the patient was given a large dose of a corticosteroid systemically and received panretinal photocoagulation, a dense vitreous hemorrhage and cataract were apparent in the right eye. The right visual acuity decreased to hand motions. A pars plana lensectomy and vitrectomy were performed. After vitrectomy,

inflammation and neovascularization regressed and the visual acuity improved to 20/100. Proliferative membrane obtained during vitrectomy was histopathologically studied by light and electron microscopy. Many new vessels containing neutrophils were observed. A direct effect of inflammation as well as ischemia in the retina may have been the stimulus for the proliferative changes. (J Jpn Ophthalmol Soc 101:532-537, 1997)

Key words: Sarcoidosis, Proliferative retinopathy, Vitrectomy, Neovascularization, Histopathology

I 緒 言

サルコイド性ぶどう膜炎に増殖性変化を来して硝子体出血を生じることは、まれに経験される¹⁾⁻⁶⁾。これに対し

て、ステロイド投与や光凝固術、硝子体手術を行ったという報告はあるが、眼内増殖組織を病理学的に調べた報告は、我々が文献的に検索した限り見当たらない。今回我々は、網膜および視神経乳頭に増殖膜形成を認め、硝子体出

別刷請求先：780 高知県高知市旭町1-104 町田病院 宮尾 章彦
(平成8年10月24日受付, 平成9年1月27日改訂受理)

Reprint requests to: Akihiko Miyao, M.D. Machida Hospital, 1-104 Asahi-machi, Kochi-shi, Kochi-ken 780, Japan
(Received October 24, 1996 and accepted in revised form January 27, 1997)

血を繰り返す重症のサルコイド性ぶどう膜炎に対して硝子体手術を施行し、術中に増殖組織を採取し病理組織学的検索を行い、若干の知見を得たので報告する。

II 症 例

症 例：19歳，女性。

主 訴：両眼視力低下。

現病歴：1994年6月下旬頃から全身倦怠感，両耳下腺腫脹，上下肢の皮疹，両眼視力低下を自覚し，7月26日当院を受診した。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：姉が19歳の時，サルコイドーシスと診断された。

初診時所見：視力は右眼0.3(0.4×-0.25D)，左眼



図1 初診時右眼の眼底写真。

びまん性の硝子体混濁のため眼底は透見不良。矯正視力は0.4。

0.4(0.6×-1.0D)。眼圧は右眼7mmHg，左眼9mmHgであった。両眼の結膜は充血し，球結膜から円蓋部にかけて小結節を多数認めた。前房中に多数の細胞があり，豚脂様角膜後面沈着物，瞳孔縁および虹彩面上の結節，虹彩ルペオーシス，虹彩後癒着が認められた。隅角に結節，新生血管，テント状周辺虹彩前癒着を認めた。水晶体に混濁はなかった。硝子体中には強いびまん性混濁を認め，眼底の透見性は不良であった。一部透見可能な部位から網膜滲出斑，網膜血管白鞘化，網膜出血を認めた。さらに，右眼では上耳側網膜および視神経乳頭に新生血管を認めた(図1)。初診時の蛍光眼底造影検査は，硝子体混濁および散瞳不良のため十分な所見が得られなかった。

全身検査所見：血液検査では赤血球数が570万/mm³でやや高値を示したが，白血球数は5,200/mm³，末梢白血球中のリンパ球比率は28.2%で正常であった。血清電解質に異常は認めなかった。アンギオテンシン変換酵素(ACE)は61.5IU/L，リゾチームは44.7μg/mlと高値を示し，C反応性蛋白(CRP)は陽性，ツベルクリン皮内反応は陰性であった。胸部X線検査で両側の肺門リンパ節腫脹を認めた。結膜および皮膚の結節性病変の生検を行った。結膜生検では結膜上皮下に類上皮細胞から成る肉芽腫性結節を認め，その周囲にリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認めた(図2)。皮膚生検においても同様の非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認め，サルコイドーシスと確定診断された。

経 過：まず，ステロイドの局所および全身投与を開始した(図3)。投与開始1か月後には前眼部の炎症所見はかなり軽減し，眼底の透見性は徐々に改善，視力は両眼1.0に回復した。初診時から3週後に施行した蛍光眼底造影では，両眼の視神経乳頭および網膜静脈からの色素

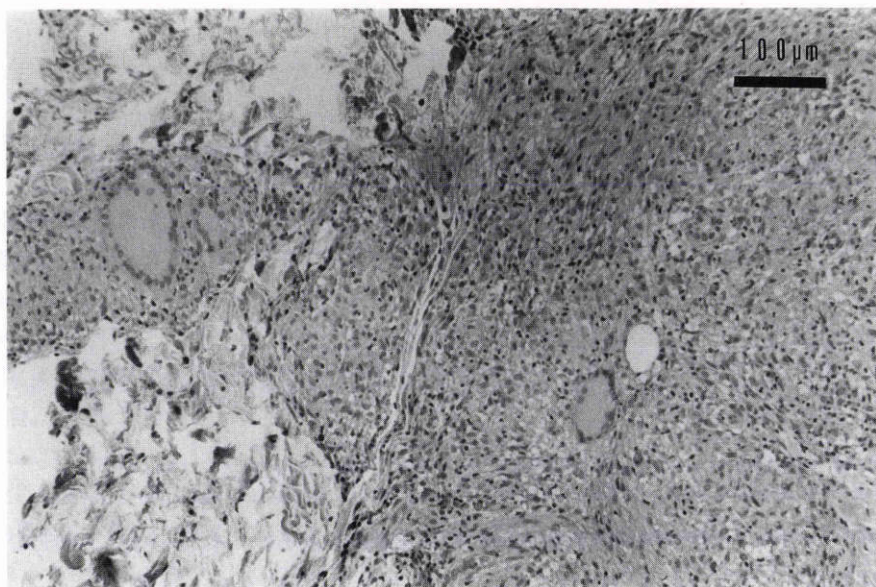


図2 結膜結節の組織所見。

結膜上皮下に類上皮細胞から成る肉芽腫性結節を認め，その周囲にリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める。ヘマトキシリン・エオジン染色

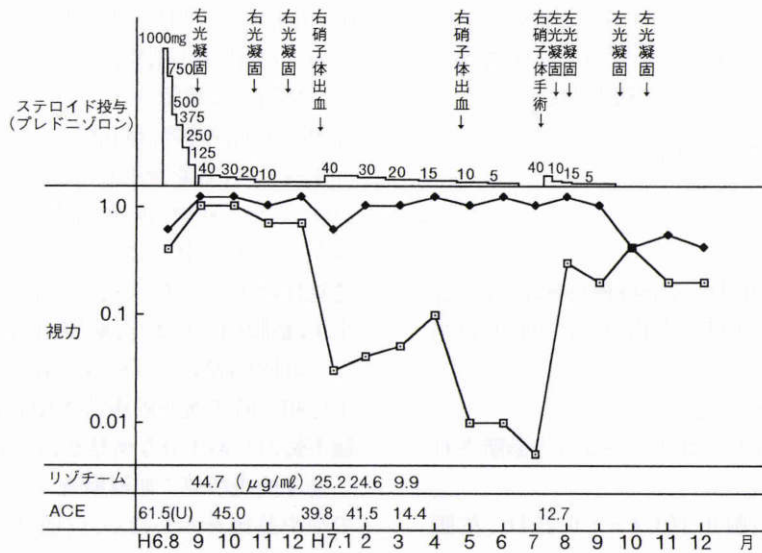


図3 臨床経過。
□：右眼視力，◆：左眼視力，ACE：アンジオテンシン変換酵素

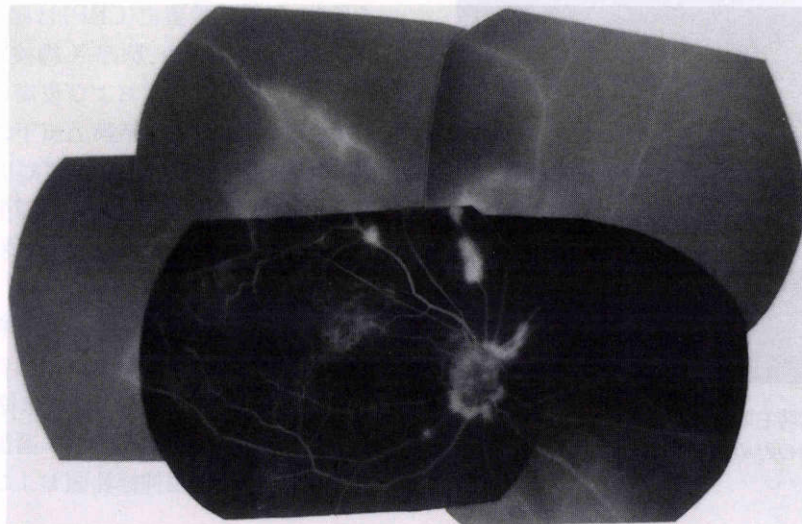


図4 初診から3週後の右眼の蛍光眼底写真。
乳頭および網膜静脈から色素漏出、そして周辺部に広範な無灌流領域を認める。

漏出があり、周辺部には広範囲にわたって無灌流領域がみられた(図4)。ステロイド投与にもかかわらず、右眼の新生血管に消退傾向が認められないため、4週後に光凝固術を行った。その後、経過中に数回光凝固を追加したが、散瞳不良と徐々に進行した水晶体後囊下混濁、硝子体混濁のため、無灌流領域全体に十分な凝固が施行できなかった。

ステロイドを徐々に減量し経過観察していたところ、初診時から4か月後に右眼硝子体出血を生じ前房炎症の再燃を認めた。ステロイドを増量し、炎症は消退したが硝子体出血の吸収は不良であった。その後、乳頭および網膜新生血管は徐々に拡大し、線維性増殖膜を形成した。初診時から9か月後に再度、右眼硝子体出血を生じ眼底が全く透視不能となった。2か月間経過観察したが出血の吸収傾向がなく、視力も眼前手動弁になったため、1995年

7月15日に右眼水晶体切除術および硝子体切除術を施行した。

手術は経毛様体扁平部水晶体切除術を行い、次に、経毛様体扁平部硝子体切除術および増殖膜除去を、さらに、眼内光凝固術、輪状縮結術を行った。術中、乳頭から上耳側血管アーケードにかけての増殖組織を採取した。術後1か月後の右眼蛍光眼底造影では、乳頭および上耳側血管アーケード上の新生血管は消退し、血管壁からの色素漏出も軽減した(図5)。術後4か月には新生血管と増殖膜は消失、網膜出血、滲出斑は軽減し、軽度の黄斑浮腫を認めたが、視力は0.2まで改善した(図6)。虹彩ルペオーシス、虹彩結節は、5か月後には認められなくなった。なお、左眼は、経過中、炎症の再燃を認め、乳頭および耳側周辺部網膜に新生血管を伴った増殖性変化を生じた。初診時から11か月後にに行った蛍光眼底造影検査では耳側網膜

に無灌流領域と新生血管を認めたが、硝子体出血を生じることなく視力は良好に保たれていた。右眼手術後、左眼の無灌流領域に対して光凝固術を行ったところ、現在新生血管は消退傾向にあるが、水晶体の後囊下混濁が進行したため視力は0.4まで低下している。

病理組織学的検索：増殖膜は2分割し、一方は2.5%グルタルアルデヒド固定後、1%オスミウム酸で後固定し、エポキシ樹脂に包埋した。一方は10%中性ホルマリン固定後、パラフィン包埋を行った。光学顕微鏡用には1%トリジンブルー染色、また電子顕微鏡用には超薄切片作製後、酢酸ウラニールとクエン酸鉛で二重染色を

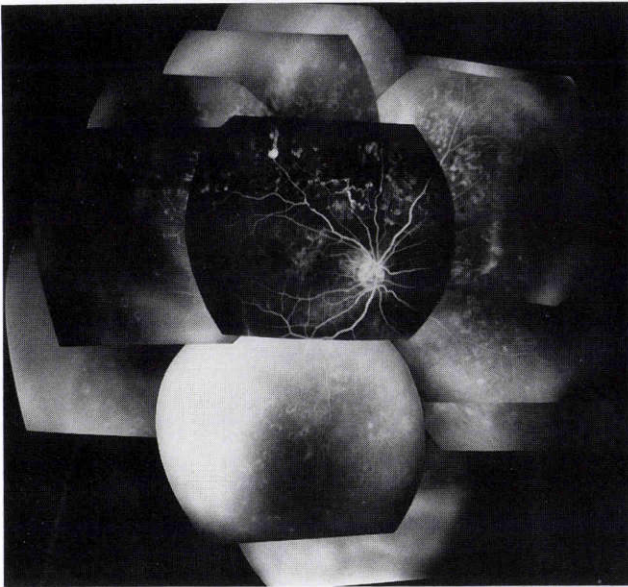


図5 術後1か月の右眼の蛍光眼底写真。
乳頭および網膜上の新生血管は消退し、血管壁からの色素漏出も軽減している。矯正視力は0.3。

行った。増殖組織中には豊富な血管組織がみられ、血管周囲にはコラーゲンを主体とした線維成分、均質で無構造な細胞外基質や好中球が認められた。血管内には好中球を多数認め、一部は血管外にもみられ強い炎症所見を呈していた。線維成分については増殖糖尿病網膜症にみられるものと大きな相異はなかった(図7, 8)。

III 考 按

糖尿病網膜症や、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症のような眼内に増殖性変化を来す疾患では、虚血状態になった網膜から様々な血管新生因子が放出され、新生血管が発生すると考えられている^{7)~10)}。一方、本症例のようなサルコイド性ぶどう膜炎において増殖性変化を生じる原因としては、眼内の強い炎症や炎症産物が血管新生を促すという説と、炎症または肉芽腫が血管壁に浸潤したために血管壁が障害され、血管閉塞によって生じる網膜の虚血が血管新生を促すという2説がある¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾¹¹⁾。本症例は、蛍光眼底造影検査で広範な無灌流領域を認め、また、ステロイド投与でも新生血管が消退しなかったことから、少なくとも網膜の虚血が血管新生の大きな要因となっていたと考えられる。しかし、増殖膜の病理組織所見で血管内に好中球が多数認められたことは、増殖糖尿病網膜症など他の眼内増殖性疾患の組織所見とは明らかに異なっており、網膜の虚血以外の病態、例えば眼内の炎症の関与も推測される。実際にどのような機序で炎症が血管新生に関与しているかは不明であるが、白血球の遊走を促すような何らかの因子が炎症組織から放出され、血管新生を促進している可能性が考えられる。

サルコイド性ぶどう膜炎に網膜血管新生を生じた場合、ステロイドを主とした薬物療法や、網膜の無灌流領域

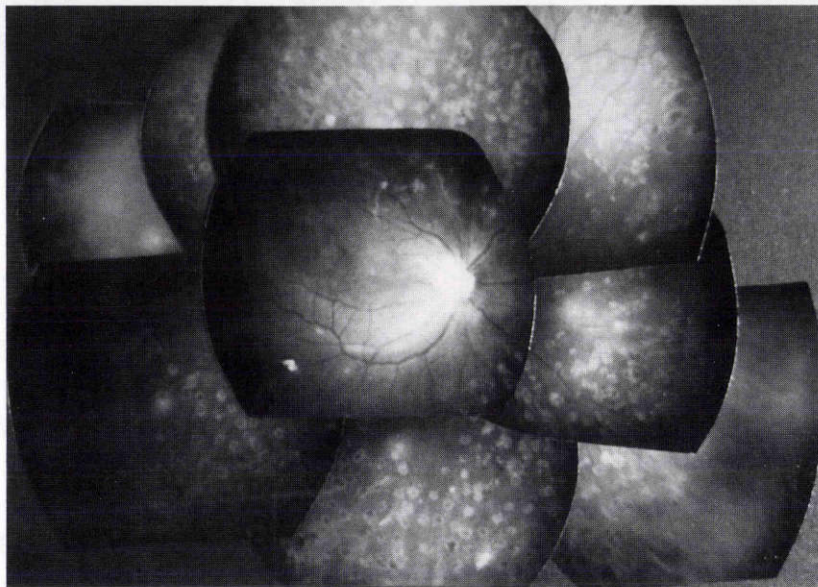


図6 術後4か月の右眼の眼底写真。
新生血管、増殖膜はほぼ消失している。矯正視力は0.2。



図7 術中採取した増殖組織の光学顕微鏡写真。
増殖組織中に豊富な血管組織を認める。トルイジン青染色

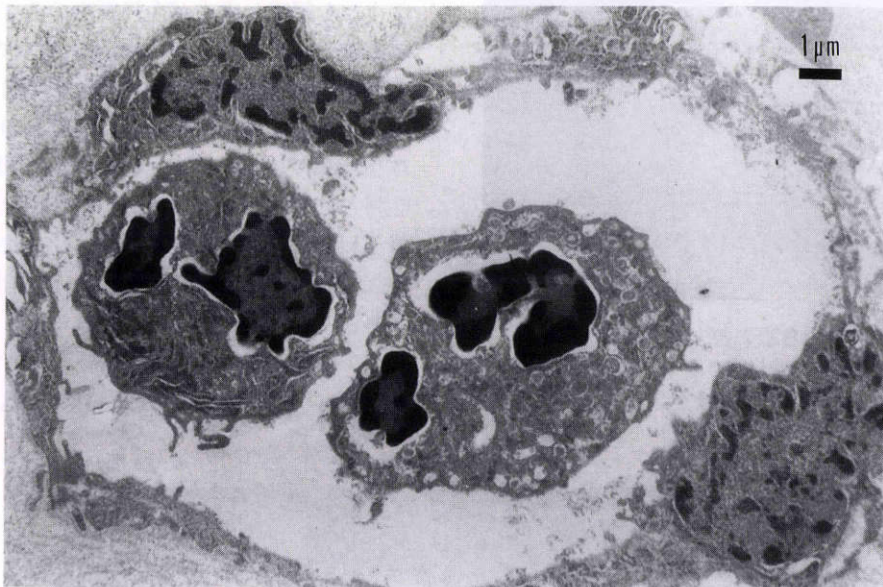


図8 術中採取した増殖組織の電子顕微鏡写真。
新生血管内に好中球を多数認める。

に対する光凝固が行われ、その有効性が報告^{12)~15)}されてきた。しかし、一方では、眼内炎症の強い症例や、硝子体牽引の強い症例に対する光凝固の危険性も指摘されている¹⁾²⁾⁵⁾¹⁶⁾。さらに進行して、硝子体出血を生じた場合、硝子体切除術が行われている¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。沖波ら⁶⁾は網膜剝離を合併する時は積極的に硝子体手術を行い、合併しない時は2~3か月程度ステロイドを中心とした薬物療法を、また、出血が減少して新生血管が発見できれば積極的にレーザー凝固を行い、2~3か月みても出血が吸収されない時には硝子体手術を行うと報告している。本症例では、長期間のステロイド投与に対しても新生血管の退縮

傾向を認めず、また、白内障のため、十分な光凝固ができなかった。さらに、硝子体出血を繰り返し自然吸収の見込みがなく、また、視力も手動弁まで低下していたため硝子体手術を行った。硝子体手術の奏効機序として、炎症細胞や炎症産物を直接除去することに加えて、炎症の場としての硝子体を除去することにより、間接的に炎症を軽減させることが考えられる。また、硝子体混濁の除去、牽引や増殖組織の除去により直接的に視力の改善を得ることが可能である。本症例は、術後10か月の現在、炎症は明らかに鎮静化し、視力は改善している。しかし、硝子体切除後に牽引性網膜剝離、虹彩ルペオーススを生じ失明に

至ったという報告¹⁹⁾もあり,今後も慎重な経過観察が必要と考える。

本論文の要旨は第19回日本眼科手術学会総会で報告した。

文 献

- 1) Spalton DJ, Sanders MD: Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 65: 348-358, 1981.
- 2) Duker JS, Brown GC, McNamara JA: Proliferative sarcoid retinopathy. *Ophthalmology* 95: 1680-1686, 1988.
- 3) 久田佳明, 水谷 聡, 岩城正佳: サルコイドーシスにみられた増殖性網膜症の1症例. *臨眼* 49: 338-339, 1995.
- 4) Archer DB: Retinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 103: 2-27, 1983.
- 5) Asdourian GK, Goldberg MF, Busse BJ: Peripheral retinal neovascularization in sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 93: 787-791, 1975.
- 6) 沖波 聡, 岩城正佳, 荻野誠周: 硝子体出血を伴うサルコイド性ぶどう膜炎, *眼紀* 43: 1319-1322, 1992.
- 7) Wiedemann P: Growth factors in retinal diseases: Proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 36: 373-384, 1992.
- 8) Baudouin C, Fredj-Reygrobellet D, Brignole F, Negre F, Lapalus P, Gastaud P: Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 25: 52-59, 1993.
- 9) Limb GA, Little BC, Meager A, Ogilvie JA, Wolstencroft RA, Franks WA, et al: Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 5: 686-693, 1991.
- 10) Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L: Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 869-872, 1990.
- 11) Henkind P: Ocular neovascularization. The krill memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 85: 287-301, 1978.
- 12) Doxanas MT, Kelly JS, Prout TE: Sarcoidosis with neovascularization of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 90: 347-351, 1980.
- 13) Hirose S, Ohno S: Argon laser treatment of retinal neovascularization associated with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 28: 356-361, 1984.
- 14) 吉田晃敏, 高田恵子, 村上喜三雄, 奈良諭一, 宮本康平: 両眼に網膜新生血管認めたサルコイドーシスの1症例. *眼紀* 36: 112-117, 1985.
- 15) 広瀬浩士, 原田敬志, 高良俊武, 水上寧彦, 栗屋 忍: 硝子体出血を来したサルコイドーシスの症例. *臨眼* 42: 295-299, 1988.
- 16) Graham EM, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD: Neovascularization associated with posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 71: 826-833, 1987.
- 17) 橋本和彦, 宮久保純子, 多田博行, 堀内知光: 重症型サルコイドーシスと硝子体切除術. *臨眼* 39: 638-639, 1985.
- 18) 中島 徹, 谷口芳子, 上野 真, 外山喜一: 網膜新生血管をきたした眼サルコイドーシスの2例. *眼臨* 80: 823-827, 1986.
- 19) 山本美保, 栗本康夫, 砂川光子: Vitrectomy後に虹彩ルペオーシスをきたしたサルコイドーシス性ぶどう膜炎の1例. *臨眼* 44: 716-717, 1990.