

## 網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する血清抗体の出現を認めた paraneoplastic retinopathy の 1 例

高橋 健二<sup>1)</sup>, 鈴木 純一<sup>1)</sup>, 大黒 浩<sup>1)</sup>, 大谷地裕明<sup>1)</sup>  
吉田 和浩<sup>2)</sup>, 高橋 弘毅<sup>2)</sup>, 中川 喬<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>札幌医科大学第 3 内科学教室

### 要 約

肺の小細胞癌患者において、網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する血清自己抗体の出現を認めた paraneoplastic retinopathy の 1 例を報告する。症例は 71 歳女性で、両眼の視力低下を主訴に近医を受診し、左白内障手術施行されたが、両眼の視力低下が進行したため当科紹介入院となった。中心暗点、網膜電図の平坦化および眼底所見で網膜色素変性様の所見を認め、治療に抵抗性であった。このため、paraneoplastic retinopathy を疑って全身検索を施行した結果、腫瘍マーカーである neuron specific enolase の上昇および胸部 X 線で左肺門部から縦隔に

異常陰影が認められ、経皮生検により最終的に小細胞癌と診断された。これらから、临床上典型的な paraneoplastic retinopathy と診断されたが、患者血清の自己抗体の検索の結果、抗原として今まで報告のない網膜可溶性 70 kDa 蛋白質が検出された。(日眼会誌 101 : 92-96, 1997)

キーワード : Paraneoplastic retinopathy, Cancer-associated retinopathy (CAR) antigen, 小細胞癌

## A Case of Paraneoplastic Retinopathy with Serum Antibody Against Retinal Soluble 70 kDa Protein

Kenji Takahashi<sup>1)</sup>, Jun-ichi Suzuki<sup>1)</sup>, Hiroshi Ohguro<sup>1)</sup>,  
Hiroaki Ohyachi<sup>1)</sup>, Kazuhiro Yoshida<sup>2)</sup>, Hiroki Takahashi<sup>2)</sup>  
and Takashi Nakagawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departments of Ophthalmology Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup>Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical University School of Medicine

### Abstract

We report a case of paraneoplastic retinopathy in a patient who was found to have small cell carcinoma of the lung and was shown to have serum antibody against retinal soluble 70 kDa protein. A 71-year-old woman visited her ophthalmologist for gradual visual loss in both eyes. Although she underwent uncomplicated cataract surgery in her left eye, she was referred to our hospital because of progressive visual deterioration in November 1994. On admission, her corrected visual acuity was 0.3 OD and hand motion OS. Funduscopy examination showed narrowing retinal arteries, pigment epithelial mottling in the posterior retina bilaterally, and optic disc pallor in the left eye. An electroretinogram demonstrated marked reduction in the a and b waves. Bilateral central scotomas were detected by kinetic perimetry. We pursued further examination

for systemic disease, and identified increased serum level of neuron specific enolase and radiographically abnormal shadow in the chest. Transcutaneous needle biopsy of the mediastinum confirmed small cell carcinoma. In western blot analysis the patient's serum reacted strongly with soluble retinal proteins of 70 kDa molecular weight, although the 26 kDa CAR antigen was not labeled. This patient was diagnosed as having paraneoplastic retinopathy due to small cell carcinoma and unusual serum protein which responded to an antigen with a molecular weight of 70 kilodaltons. (J Jpn Ophthalmol Soc 101 : 92-96, 1997)

Key words : Paraneoplastic retinopathy, CAR antigen, Small cell carcinoma

別刷請求先 : 060 北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 札幌医科大学眼科学教室 高橋 健二  
(平成 8 年 1 月 30 日受付, 平成 8 年 7 月 5 日改訂受理)

Reprint requests to : Kenji Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine, Nishi 16-chome, Minami 1-jo, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan  
(Received January 30, 1996 and accepted in revised form July 5, 1996)

## I 緒 言

肺などの悪性腫瘍の症例の中で、腫瘍の直接浸潤ではなく、免疫系を介した遠隔効果により神経症状を発現する症候群を総称して paraneoplastic syndrome と呼んでいる。最近、眼科領域においても、夜盲、視力障害、および網膜中心動脈の狭細化を来す進行性の網膜症 (paraneoplastic retinopathy, cancer associated retinopathy)<sup>1)~8)</sup>、視神経症 (paraneoplastic optic neuropathy)<sup>9)~11)</sup> および眼球運動異常 (paraneoplastic opsoclonus)<sup>12)</sup> が報告されている。特に、paraneoplastic retinopathy は、しばしば悪性腫瘍の原発巣の発見以前に眼科的異常が発見されることから、これが悪性腫瘍の早期発見の指標の1つになるものとして他科の臨床医からも注目されている。本症の発症機序として、患者血清中に網膜に存在する 26 kDa 蛋白質 (CAR antigen) を認識する自己抗体の存在が示唆されている<sup>13)</sup>。今回我々は、今までに報告のない網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する血清抗体を示した paraneoplastic retinopathy の 1 例を経験したので報告する。

## II 症 例

症 例：71 歳, 女性。

初 診：1994 年 11 月 18 日。

主 訴：両眼視力低下。

既往歴：1960 年頃胆嚢摘出術, 1987 年腎機能不全, 1987 年僧帽弁閉鎖不全によって弁形成術。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：タバコは 30 本/日 (50 年間), アルコールは 5 合/日 (1948 年から 20 年間)。

現病歴：1994 年 8 月 26 日, 左眼視力低下を自覚したため近医眼科を受診したところ, 両眼の白内障を指摘された。この時の視力は, 右眼 0.5 (0.9 × +0.75 D ⊂ cyl - 0.75 D Ax 100), 左眼 0.09 (0.2 × -1.5 D ⊂ cyl - 1.5 D Ax 55) であった。その後も視力低下が進行し, 同年 10 月 15 日, 矯正視力が右眼 (0.5 × +0.75 D ⊂ cyl - 0.5 D Ax 95), 左眼指数弁となったため, 同年 11 月 8 日, 左白内障手術 (超音波乳化吸引術 + 眼内レンズ挿入術) が施行された。術後も左眼の視力が改善せず, さらに右眼の視力も低下してきたので, 精査の目的で 11 月 18 日当科に紹介入院となった。

入院時眼科所見：視力は右眼 0.2 (0.3 × +1.0 D ⊂ cyl - 1.5 D Ax 90), 左眼手動弁 (矯正不能), 眼圧は右眼 16 mmHg, 左眼 15 mmHg であった。瞳孔は正円不同で, 左眼の対光反応は直接間接ともに遅延していた。前眼部および中間透光体では, 右眼は中等度の皮質白内障を認めた以外異常はなく, 左眼は眼内レンズ挿入眼 (囊外固定) で前房中に炎症細胞と硝子体混濁をわずかに認めた。眼底では, 両眼の網膜動脈の狭細化と白鞘化および後極

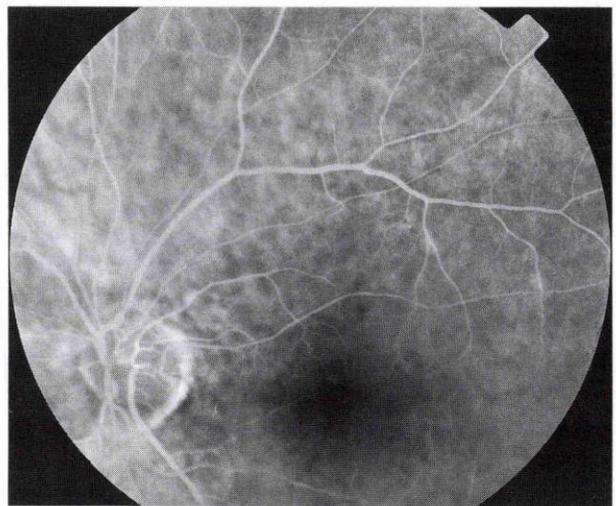


図1 1994年12月1日の左眼蛍光眼底像。網膜動脈の狭細化, 後極部網膜にまだらな背景蛍光, および網膜静脈壁の蛍光色素の染まりを認めた。

部に散在する網膜色素上皮の萎縮を認めた。視神経乳頭の色調が右眼は正常であったが, 左眼はやや蒼白であった。蛍光眼底撮影では, 両眼とも網膜動脈の狭細化とまだらな背景蛍光を認めた (図1)。視野検査では, 中心暗点が認められた (図2)。Visual evoked potential (VEP) は P 100 潜時がやや延長, electroretinogram (ERG) は両眼とも subnormal で, a 波および b 波の減弱を認めた (図3)。Electrooculogram では, L/D 比の低下 (右眼 1.26, 左眼 1.39) を認めた。暗順応検査では, 反応は強度に低下 (両眼ともほぼ平坦型) していた。頭部コンピューター断層撮影 (CT) 画像に異常所見なく, magnetic resonance imaging (MRI) で大脳の大発性の小梗塞巣を認める他は異常所見はなかった。入院時一般血液, 血液生化学および尿検査では, フィブリノーゲン 371.2 mg/dl とやや高値であったこと以外は特に異常値を示したものはなかった。また, 自覚的にも特に全身症状はなかった。

経 過：眼科的所見として網膜色素変性様の変化に加え, 左眼視神経に虚血性の病変が併発したものと考えられたため, 1994 年 12 月 5 日から循環改善剤の内服治療を開始した。また, 蛍光眼底撮影を再検したところ, 網膜静脈からの蛍光色素漏出を認め, 12 月 13 日からプレドニゾロン 60 mg の点滴を開始した。しかし, その後も左眼視力は光覚弁と低下し, 眼底検査上も網膜動脈の狭細化と白鞘化が強くなり, 網膜色素上皮の萎縮の拡大を認め, ERG および VEP の反応低下, 両眼の視野狭窄も進行を示したため, 1995 年 1 月から高圧酸素療法と星状神経節ブロックを施行したが, これらの治療には反応を示さなかった。以上, 中心暗点, 網膜動脈の著しい狭細化を伴う網膜色素変性様の眼所見から paraneoplastic retinopathy の可能性を考え全身検査を行った結果, 1994 年 12 月 27 日血清腫瘍マーカーである neuron specific enolase が 37.3 ng/dl (正常値 10 ng/dl 以下) と高値を示

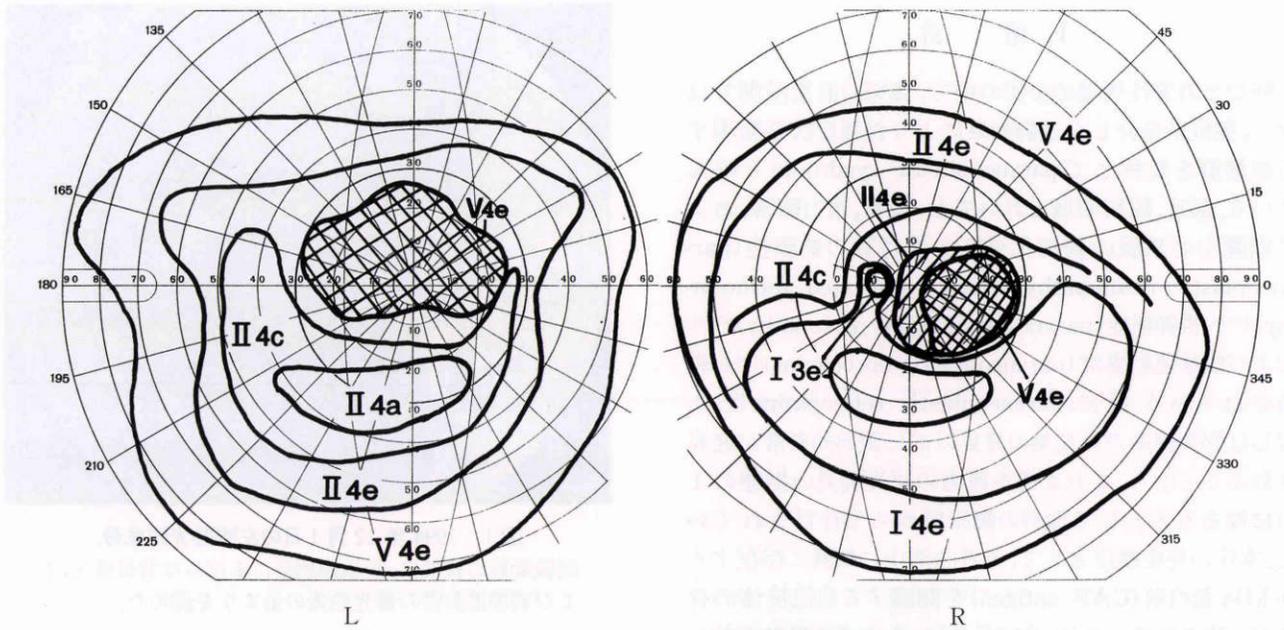


図2 1994年11月28日のゴールドマン視野計による視野。  
両眼の中心暗点を認めた。

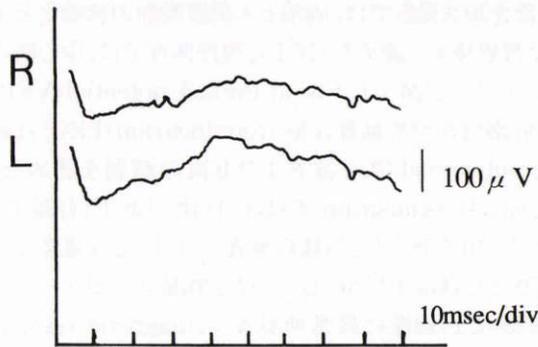


図3 1994年11月18日の網膜電図。  
両眼ともにa波およびb波の振幅の減弱を認める。

し、胸部X線および胸部CT検査で左肺門部から縦隔に異常陰影が認められ(図4)、1995年2月経皮生検を行ったところ、肺小細胞癌と診断された(図5)。同年2月17日から内科で化学療法(シスプラチン、イホスファミド、エトポシド)を施行された。化学療法施行後腫瘍の縮小を認め、現在に至っている。眼科的には現在も視力は右眼0.3(矯正不能)、左眼光覚弁(矯正不能)と改善を認めず、眼底所見も徐々に増悪している。

自己抗体の検索：患者血清は研究内容の説明と同意により採取された。血清は採血後直ちに分離され、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存された。イムノプロットテストは抗原としてラット網膜可溶性画分を用い、Ohguroら<sup>14)</sup>の方法に従って行った。蛋白試料約20 $\mu\text{g}$ (ラット可溶性画分)をsodium dodecyl sulfate ポリアクリルアミドゲル電気泳動後、polyvinylidene difluoride(PVDF)膜に転写した。転写後PVDF膜を2%スキムミルクを含むphosphate buffer saline(PBS)でblockingを行った。一次抗体として、患者および正常対照血清(200倍希釈)および抗ウシリカバ

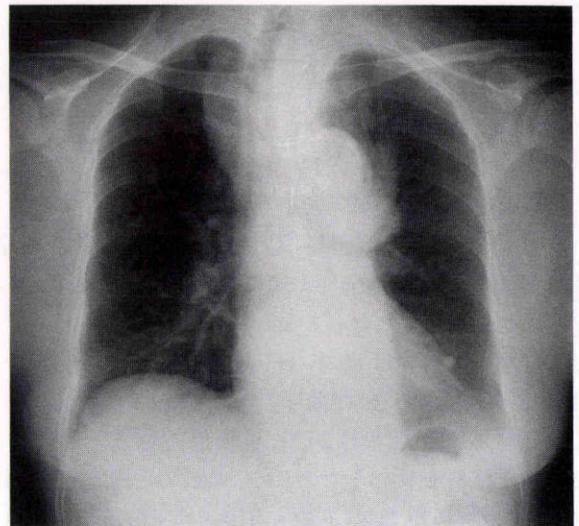


図4 1995年2月の胸部X線写真。  
左肺門部から縦隔に異常陰影を認める。

リンウサギ血清(1,500倍希釈)を用い、膜を室温で1時間インキュベートした。膜を0.05% Tween 20を含むPBSで5%(各5分)洗浄後、ペルオキシダーゼでラベルされた二次抗体(3,500倍希釈)と室温で1時間インキュベートした。再び膜を0.05% Tween 20を含むPBSで5回洗浄後抗原抗体複合体をジアミノベンチジン/ $\text{H}_2\text{O}_2$ を基質に用いて検出した。

イムノプロットテストの結果、正常対照血清は網膜に存在するいずれの蛋白質とも反応しなかったものの(lane 2)、本症例の患者血清は分子量が約70 kDaの蛋白質と強く反応した(50 kDaと35 kDa蛋白質とも弱く反応している、lane 3)。しかし、リカバリン抗体が反応した位置(約26 kDa, lane 1)には反応性を示さなかった(図

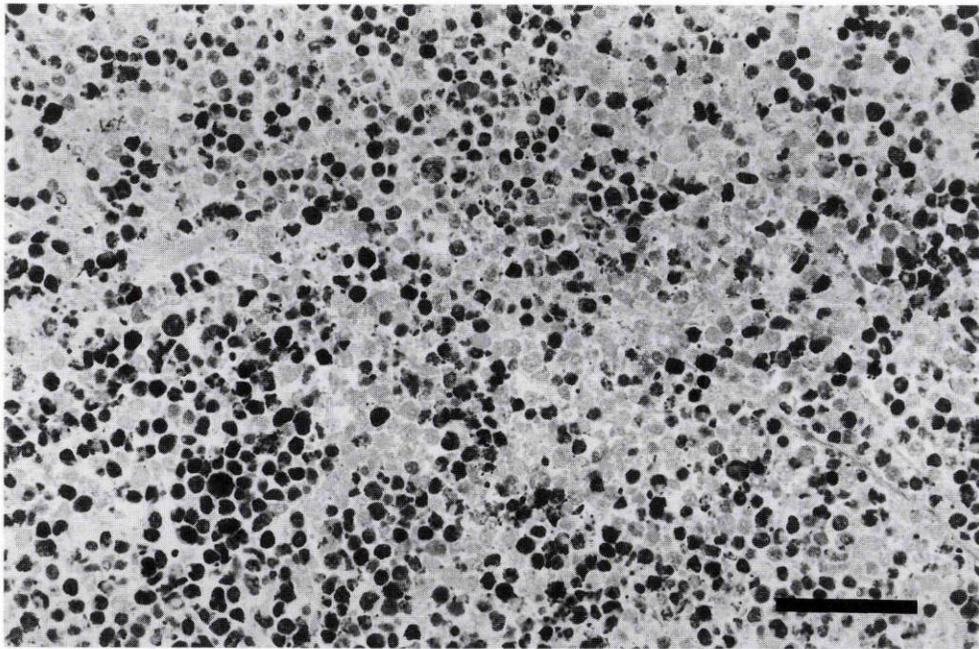


図5 経皮生検による腫瘍の病理組織像。

Necrosis に混在して核クロマチン濃染した、胞体の乏しい小型腫瘍細胞を認めた。ヘマトキシリン・エオジン染色。バーは 50 μm

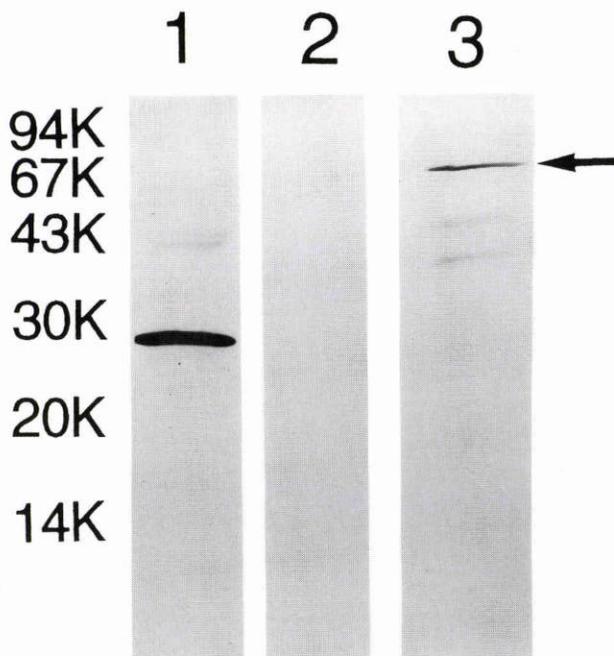


図6 イムノブロットテストの結果。

lane 1: 抗リカバリン抗体, 2: 正常血清, 3: 患者血清

6).

### III 考 按

本症例の特徴として、著しい網膜動脈の狭細化と ERG の著明な減弱および左眼視神経萎縮を伴う網膜色素変性様の眼底所見が認められ、進行性の視力障害を来し、全身の検索により肺小細胞癌が発見されたため、最終的に

paraneoplastic retinopathy と診断された。これは、Jacobson ら<sup>5)</sup>は paraneoplastic retinopathy の特徴的臨床所見として光過敏症、輪状暗点、網膜中心動脈の狭細化、ERG の平坦化を挙げているが、これとほぼ一致した。また、本疾患のほとんどの症例で血清中の CAR 抗原に対する抗体が検出されることから、CAR 抗体の同定が診断上有用である。さらに、本症例では蛍光眼底撮影で脈絡膜への転移性病変(腫瘍性病変や漿液性網膜剥離など)を認めず、CT および MRI の画像診断上も頭蓋内、眼窩内に腫瘍の浸潤を認めなかったため、癌の転移を除外した。本症例のイムノブロットテストでは、Thirkill ら<sup>4)</sup>が報告している分子量 26 kDa の CAR antigen(リカバリン)は認められなかったが、今まで報告のない網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する血清抗体の存在を認めた。この血清抗体が本症例の網膜症の原因となっているか否かについては現時点で確証はないが、明らかに正常対照血清では認められないことから、これが本症例の病因に強くかかわっていると考えられ、26 kDa 蛋白質以外にも他の CAR 抗原が存在することを強く示唆している。したがって、今後この網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する自己抗体の抗体価が網膜症の進行とどのようにかかわっているか、さらに、網膜可溶性 70 kDa 蛋白質の同定が今後の課題でもある。

今回のイムノブロットテストにおいて、CAR 抗原の同定のために用いたリカバリン抗体は慶應大学医学部生理学教室河村 悟先生(現:大阪大学)から頂いたものであり、河村先生に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 大平明彦, 玉置泰裕, 永原 幸: Paraneoplastic retinopathy の1例. 眼科 34: 1501—1506, 1992.
- 2) 大原 進, 坂本泰二, 右田雅義, 向野利彦, 大西克尚: 悪性腫瘍に伴う網膜症(cancer associated retinopathy)と思われる2例. 臨眼 46: 850—851, 1992.
- 3) **Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF:** Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 81: 606—613, 1976.
- 4) **Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL:** Cancer-Associated Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 105: 372—375, 1987.
- 5) **Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ:** A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 28: 162—167, 1990.
- 6) **Kornguth SE, Klein R, Appen R, Choate J:** Occurrence of antiretinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1289—1293, 1982.
- 7) **Keltner JL, Roth AM, Shiohman Chang R:** Photoreceptor degeneration, possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 101: 564—569, 1983.
- 8) **Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM:** Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 110: 48—53, 1992.
- 9) 大平明彦, 井上 泰, 福田直子, 内田研一: Paraneoplastic optic neuropathy の1例. 眼科 32: 1519—1522, 1990.
- 10) **Boghen D, Sebag M, Michaud J:** Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis, report of a case. *Arch Neurol* 45: 353—356, 1988.
- 11) **Hoogenraad TU, Sanders EACM, Tan KEWP:** Paraneoplastic optic neuropathy with histopathological verification of absence of meningeal metastases. *J Clin Neuroophthalmol* 9: 247—250, 1989.
- 12) 長井 篤, 小林祥泰, 山下一也, 岡田和悟, 恒松徳五郎: 肺小細胞癌の遠隔効果によると思われる opso-clonus の1剖検例. 神眼 8: 378—382, 1991.
- 13) **Polaus AS, Buczylo J, Crabb J, Palczewski K:** A photoreceptor calcium-binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J Cell Biol* 112: 981—989, 1991.
- 14) **Ohguro H, Chiba S, Igarashi Y, Matsumoto H, Akino T, Palczewski K:**  $\beta$ -arrestin and arrestin are recognized by autoantibodies in sera from multiple sclerosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3241—3245, 1993.