

急速に広範な網膜色素上皮萎縮を呈した1例

山下あさひ, 中川 陽一, 玉井 信

東北大学医学部眼科学教室

要 約

目的：急激な両眼視力低下で発症し、短期間のうちに網膜色素変性様眼底を呈した症例を報告した。

症例：26歳, 男性。

所見：初診時視力は右眼 0.01, 左眼 0.02, 検眼鏡的には眼底に明らかに原因と思われる異常所見はなかったが, フルオレセイン蛍光眼底造影では, 極めて強い脈絡膜背景蛍光を示し, 硝子体中への蛍光色素の漏出もあった。ステロイドのパルス療法を施行した結果, 発症後 2~3 週間で急速に網膜色素上皮層の顆粒状変化を示し, 色素

変性様眼底を呈するようになったが, 視力は右眼 1.0, 左眼 0.9 まで回復した。しかし, 血液検査, その他の全身検索からも発症の原因は特定できなかった。

結論：急性に網膜色素上皮萎縮が出現し, 網膜色素上皮機能も障害されたが, その所見, 経過から大変稀な症例と考えられる。(日眼会誌 104: 114—120, 2000)

キーワード：網膜色素上皮, ステロイドパルス療法, 網膜色素変性

A Case of Acute Diffuse Atrophy of Retinal Pigment Epithelium

Asahi Yamashita, Youichi Nakagawa and Makoto Tamai

Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

Abstract

Purpose : To report a case of acute bilateral visual disturbance where the ocular fundus changed like retinitis pigmentosa in a short time.

Patient : 26-year-old man.

Findings : In initial examination, the patient's visual acuity was 0.01 OD and 0.02 OS with myopic correction, but his fundus did not look abnormal. Fluorescein angiogram showed marked background hyperfluorescence and dye leaking to the vitreous. After 2~3 weeks, the fundus appearance changed like retinitis pigmentosa. Best corrected visual acuity became 1.0 OD and 0.9 OS after steroid pulse

therapy. We were unable to find the cause of this disease in spite of blood tests and other examinations.

Conclusion : This case with acute diffuse atrophy of retinal pigment epithelium and damage of the function of blood-retinal barrier was considered remarkably rare. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 114—120, 2000)

Key words : Retinal pigment epithelium, Steroid pulse therapy, Retinitis pigmentosa

I 緒 言

続発性網膜色素変性には, 急性または慢性の網脈絡膜炎の治癒過程で網膜に色素沈着を来すものと, 網膜色素上皮が特異的に障害されたために起こるものがある。前者には感染症, 薬物中毒, 外傷性網膜症が, 後者には癌関連網膜症などがあげられる¹⁾。いずれも発生頻度は低く, その発病原因が明白であることが多い。

また, 急性の網膜色素上皮障害を来す疾患としては, 急性後極部多発性斑状網膜色素上皮症 (APMPPE), 地図状

脈絡膜炎, 多発性後極部網膜色素上皮症 (MPPE)²⁾, 急性網膜色素上皮炎³⁾などがある。いずれも特発性で原因不明の稀な疾患であるが, 眼底に特徴的な滲出斑を呈し, 蛍光眼底造影で特徴的な所見を呈する。

今回, 成人男性に突然の視力低下で発症した疾患で, 初診時検眼鏡的に正常にみえた眼底が, 2~3 週間のうちに網膜色素変性症様に急速に変化した症例を経験した。続発性網膜色素変性を来す上記疾患を念頭に置き, 様々な検査を行ったが, 原因特定には至らなかった。また, これまでに報告のある上記のような急性の網膜色素上皮障害

別刷請求先：〒980-0872 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 山下あさひ
(平成11年1月22日受付, 平成11年8月18日改訂受理)

Reprint requests to: Asahi Yamashita, M.D. Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980-0872, Japan

(Received January 22, 1999 and accepted in revised form August 18, 1999)

を来す疾患とは、眼底所見、発症、経過ともに大きく異なっていた。検索した限りでは、類似する症例報告はなく、大変稀な疾患であると考えられたので報告する。

II 症 例

患 者：26歳，男性。

主 訴：両眼視力低下。

現病歴：1997年12月20日姉の結婚式に出席し、酔って2回転倒、顔面と後頭部を打撲した。翌12月21日起床後から徐々に視力低下を自覚し、近医を受診。原因検索と加療目的で同日当科紹介受診となった。

既往歴：8歳時ムンプスによる骨髄炎、小児麻痺のため、4～16歳にかけて度重なる下肢の手術を行っているが詳細不明。輸血歴あり。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：視力は右眼0.01(矯正不能)、左眼0.02(0.02×-5.75 D)であり、眼圧は右眼12 mmHg、左眼13 mmHgであり、前眼部に異常はなかった。対光反応は迅速かつ十分で、相対性求心性瞳孔障害(RAPD)はなかった。中間透光体は清明であった。眼底は検眼鏡的には網膜の色調は正常であり、動静脈の明らかな異常はなかった。視神経乳頭は色調正常、境界鮮明で生理的陥凹があった。両眼とも ring reflex の若干の乱れと、黄斑中心窩に軽度点状黄白色混濁がみられた(図1)。フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)では、蛍光色素の脈絡膜、網膜動静脈への流入遅延はなく、初期動脈相から極めて強い脈絡膜背景蛍光を示し、網膜血管は相対的に低蛍光となり、このため網膜中心動脈への蛍光色素の流入が確認できないほどであった。また、この過蛍光は後期まで持続し、硝子体腔中への蛍光色素の漏出もあった。黄斑部は中心窩を囲むようにリング状の過蛍光を示し、中心窩上にも点状過蛍光

を呈したが、拡大傾向はなかった(図2)。インドシアニングリーン赤外蛍光造影(IA)では、網膜動脈および静脈への還流は遅延なく、正常であることが確認され、また、脈絡膜循環にも明らかな異常はなかった。しかし、後期像で、後極部を中心に点状低蛍光領域の集簇がみられた(図3)。Goldmann 視野計による視野測定を入院翌日に試みたが、この時さらに視力低下を来しており、測定不可能であった。レーザーフレアセルメータによる前房フレアカウントでも右眼7.5 photon/count/msec、左眼6.4 photon/count/msec と上昇はなかった。中心フリッカー値は右眼18 Hz、左眼24 Hz と低下していた。網膜電図ではa波、b波ともに著明な減弱を呈した(図4)。

全身検査所見：血液検査：表1に示す通り肝機能・腎機能に問題なく、血算やリンパ球分画、電解質、空腹時血糖も正常値であった。凝固系・リンパ球サブセットも正常値であり、炎症マーカーも serum amyloid A(SAA)が僅かな上昇を呈したのみであった。自己免疫疾患を測定する所見はなく、ウイルス抗体価は麻疹とムンプスに軽度から中等度の上昇を示したが、その後、変動なく現在の感染を測定するものとは考えにくかった。前房穿刺を行い、房水の polymerase chain reaction(PCR)法によるウイルス検出を試みたが、ヘルペス属ウイルスは検出されなかった。この他、human immunodeficiency virus(HIV)や human T-lymphotropic virus type 1(HTLV-1)抗体価は陰性であった。また、全身検索として、頭部 computed tomography(CT)、magnetic resonance imaging(MRI)、胸部 X 線写真撮影、心電図、24時間心電図ホルダー、胸部 CT・MRI、心エコー、甲状腺ホルモン・コルチゾール測定、腹部エコー、胃内視鏡検査、X 線不透過マーカーによる消化通過時間の測定・注腸造影・ガリウムシンチを施行したが、いずれも原因と考えられる異常所見はなかった。

表1 入院時血液検査

血液検査	
生化学	T-Bil 1.2 mg/dl D-Bil 0.3 mg/dl γ -GTP 20 IU/l GOT 21 IU/l GPT 40 IU/l LDH 443 IU/l Ch-E 197 IU/l BUN 15 mg/dl Cr 0.5 mg/dl 尿酸 4.8 mg/dl 総蛋白 6.6 g/dl アルブミン 4.7 g/dl 中性脂肪 34 mg/dl 総コレステロール 156 mg/dl
電解質	Na 139 mEq/l K 4.3 mEq/l Cl 98 mEq/l Ca 10.3 mg/dl Mg 2.2 mg/dl
血算	WBC 6,100 / μ l RBC 5,030,000 / μ l PLT 215,000 / μ l Hb 15.6 g/dl Ht 46.5 %
血液像	好中球 60 % 好酸球 0 % 好塩基球 0 % リンパ球 35 % 単核球 5 %
免疫血清	STS (-) TPHA (-) トキソプラズマ抗体価16 マイコプラズマ抗体価20 ポールパネル反応16 SAA 8.6 μ g/l ASO 15 Todd CRP 0.0 mg/dl RF 2.8 IU/ml 抗核抗体 (-) IgG 672 mg/dl IgA 328 mg/dl IgM 183 mg/dl IAP 252 μ g/ml
	ウイルス抗体価
	風疹
	麻疹
	ムンプス
	IgG <204 704 176
	IgM <41 <41 <41
	ヘルペス 型
	水痘 サイトメガロ
	IgG <44 44 <44
	IgM <41 <41 <41
	HTLV- I <0.1 HIV 0.1
凝固系	プロトロンビン時間 87.8 % APTT 27.2 秒 トロンビン時間 13.7 秒 空腹時血糖 101 mg/dl
リンパ球サブセット	T細胞 68.3 % B細胞 27.7 % CD4/CD8 1.3



図1 左眼眼底(1997年12月22日).

黄斑に軽度の顆粒状黄白色斑と ring reflex の若干の乱れがある.

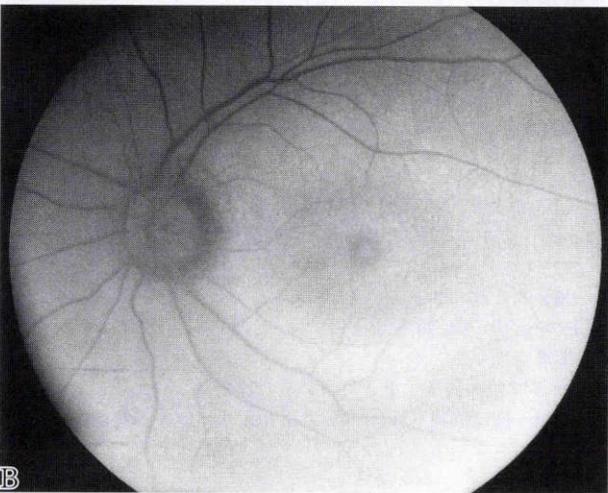
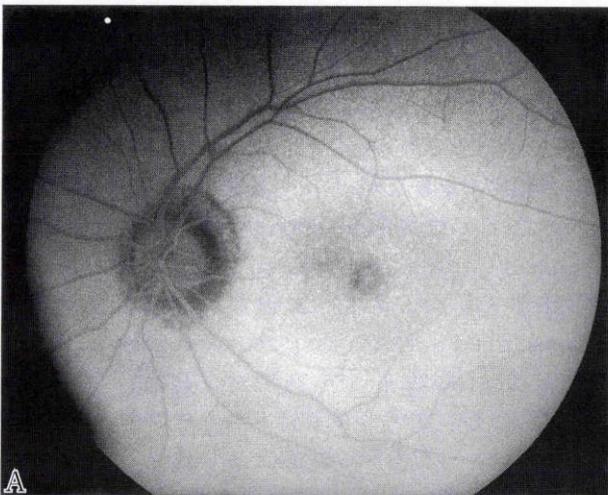


図2 蛍光眼底造影(1997年12月24日).

A: 73秒. 極めて強い脈絡膜背景蛍光を示す. 黄斑部は中心窩を囲むリング状の過蛍光を, 中心窩も点状過蛍光を示す.

B: 314秒. 中心窩の点状過蛍光に拡大はみられない.

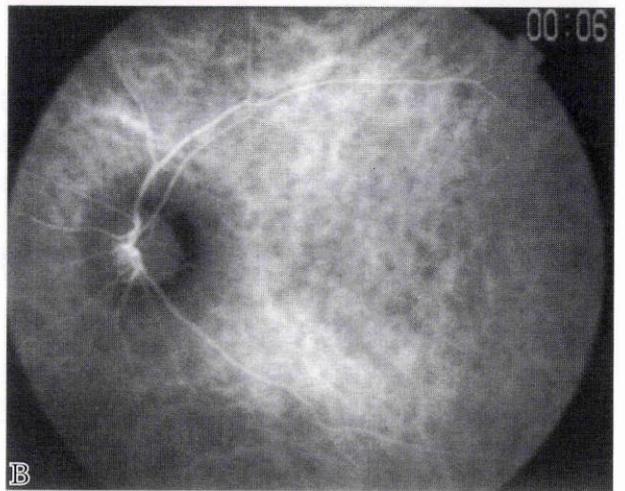
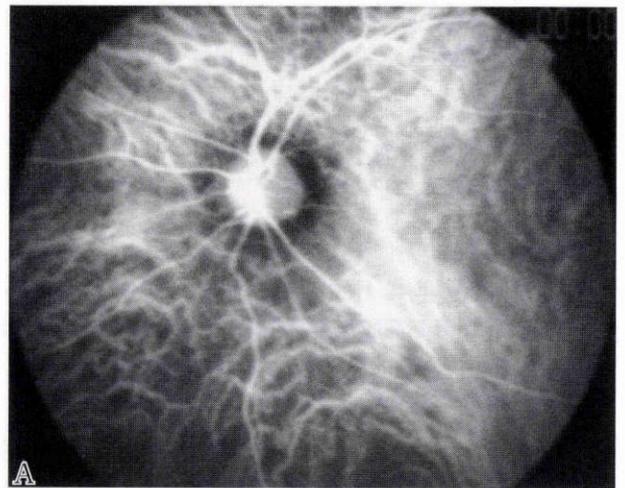


図3 インドシアニングリーン赤外蛍光造影(1997年12月26日).

A: 54秒. 明らかな脈絡膜循環の異常はない.

B: 392秒. アーケード内に点状低蛍光領域の集簇がみられる.

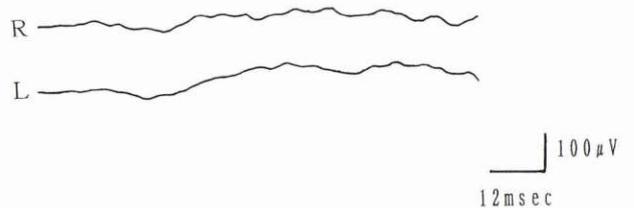


図4 網膜電図(1997年12月25日).

消失型であり, a波, b波ともに著明に減弱している.

臨床経過: 入院翌日には視力は両眼指数弁にまで低下し, 12月27日頃には眼底は周辺部から梨子地状を呈するようになった. 12月27日からプレドニゾロン(プレドニン®)100 mg 静注点滴を行ったところ, 12月31日には視力が右眼0.4, 左眼0.1にまで上昇したが, 同日中に両眼指数弁にまで戻ってしまった. この頃から眼底は検眼鏡的には, 全体的な脱色素とともに, 周辺部と黄斑部を中心に著明な顆粒状の色素沈着がびまん性に出現し(図



図 5 左眼眼底(1998 年 1 月 3 日).
黄斑部と周辺部から中心に点状びまん性の色素沈着が眼底全体に広がっている.

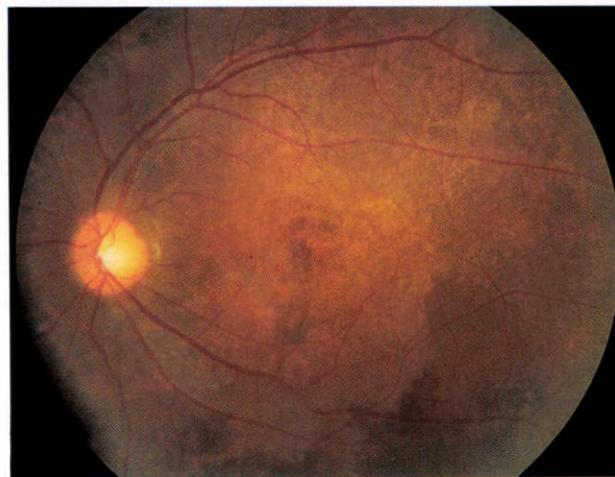


図 7 左眼眼底(1998 年 1 月 10 日).
色素沈着は融合し眼底全体が斑様になっている.

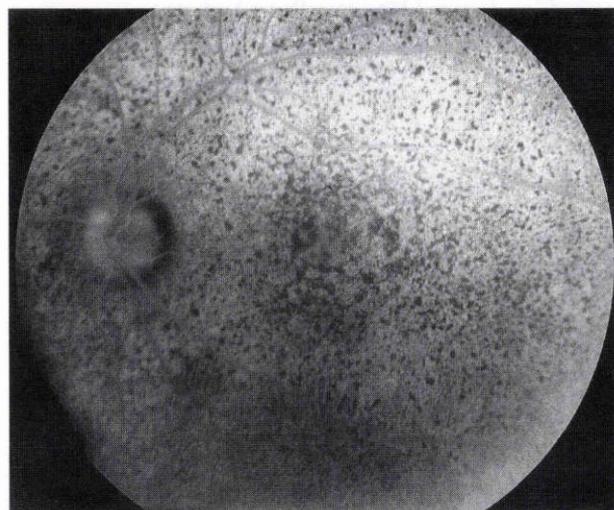


図 6 蛍光眼底造影(1998 年 1 月 3 日).
眼底全体にわたる window defect と色素沈着に一致した点状びまん性の低蛍光領域を呈する.

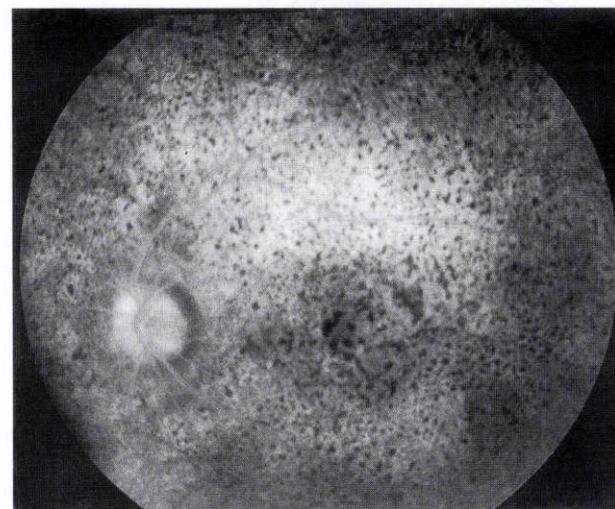


図 8 蛍光眼底造影(1998 年 1 月 10 日).
背景の過蛍光領域はアーケード周囲に限局するようになり,色素沈着に一致した低蛍光領域が混在する.

5), 蛍光眼底造影ではアーケード周囲に広範な window defect を呈するようになった(図 6). 1998 年 1 月 6 日からはメチルプレドニゾロン(ソルメドロール®)1,000 mg で 3 日間のパルス療法を行い,以後プレドニゾロン 80 mg から漸減した. 同年 1 月 10 日には,両眼眼底は色素沈着が融合し,斑様にみえるようになった(図 7). FA でも色素沈着に一致した低蛍光領域が早期から過蛍光を呈する領域と混在する所見を呈した(図 8). Goldmann 視野計による動的量的視野検査では中心視野領域に絶対暗点があった(図 9). 1 月 10 日の時点でも IA 所見には著変はなく,後期になるほど明らかになる黄斑部の点状低蛍光の集簇がみられたが,網膜動静脈や脈絡膜血管の循環異常はなかった. 1 月 13 日に視力が右眼 0.6, 左眼 0.2 にまで向上し,以後順調に回復した. 視野は絶対暗点が消失

し,比較暗点のみとなった(図 10). 2 月 22 日の中心フリッカー値も右眼 29 Hz, 左眼 25 Hz と改善傾向を示した. 3 月 1 日には視力は右眼 1.0, 左眼 0.9 にまで改善し,退院となった.

III 考 按

本症例は急激な視力障害で発症し,初診時検眼鏡的に大きな異常所見がないようにみえた眼底が,2~3 週間のうちに網膜色素変性様眼底を呈するようになった. 初期の蛍光眼底撮影で,網膜色素上皮の透過蛍光がみられたことから広範な網膜色素上皮の萎縮が推定され,硝子体中への蛍光色素流出を伴ったことからバリア機能の障害も出現しており,その治癒過程で色素沈着が出現したと考えられる. 中心フリッカー値の低下を来したことから,視機能回復期にも中心視野領域に暗点を残したことから黄斑

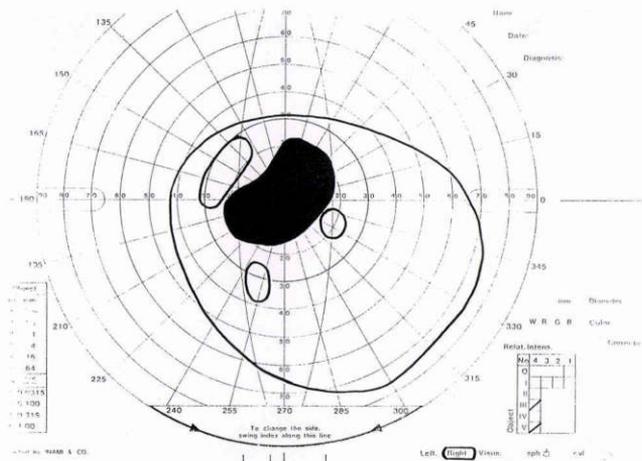


図9 Goldmann 視野(1998年1月10日).
中心視野に絶対暗点がある。

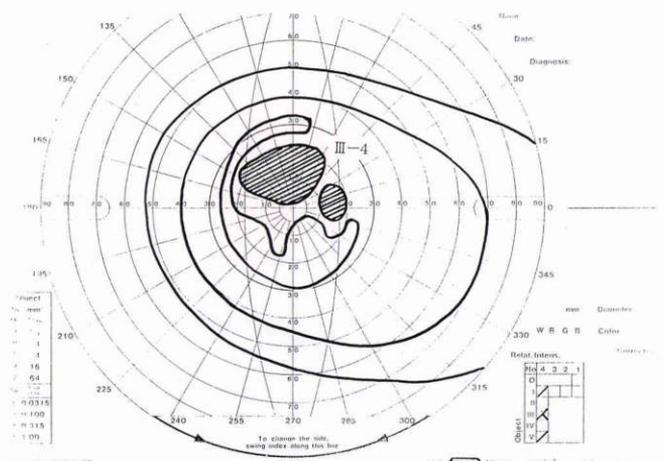


図10 Goldmann 視野(1998年1月25日).
中心視野は比較暗点があるが絶対暗点は消失し,改善をみる.この時の視力は右眼(0.7),左眼(0.3)であった。

部の障害が特に強かったことが示される。炎症所見は前眼部にはなく、眼底に血管炎や出血・滲出斑など網脈絡膜炎を推定する所見はなかった。硝子体混濁は周辺部に軽度のものが少量あるのみで、後極部はほぼ清明であった。血液の炎症マーカーも上昇をみず、発熱・嘔気などの全身症状をはじめ、視力低下以外の自覚的所見はなかった。これらから、網膜色素上皮のみが特異的に障害された可能性が高い。少なくとも網膜色素上皮以外の障害は特定できない。また、症状は両眼同時に同程度出現し、臨床経過に左右差がほとんどみられなかった。なお、患者自身によれば、発症以前は矯正視力は両眼とも少なくとも1.0以上はあり、学校検診や眼鏡店で問題となったことはない。

この症例の鑑別診断として、表2のような網膜色素変性と二次性網膜色素変性を来す疾患が考えられる。このうち、網膜色素変性は慢性の経過をとる疾患であり、ステロイドによって視力回復することもなく否定的である。APMPPEは検眼鏡的には眼底に灰白色の斑紋状の滲出斑を、FAではいわゆる逆転現象を呈する。地図状脈絡膜炎は検眼鏡的に網膜深層の黄白色滲出斑があり、MPPEでは眼底後極部に多発性の黄白色滲出斑と滲出性網膜剥

表2 鑑別診断

鑑別診断

- I. 網膜色素変性
- II. 続発性網膜色素変性
 - ① 感染症(風疹, ヘルペス属ウイルス, トキソプラズマ)
 - ② 癌関連網膜症 cancer associated retinopathy
 - ③ 薬物中毒(チオリタジン, クロルプロマジン, クロロキン, キニン)
 - ④ 外傷性網膜症
- III. 急性後部多発性小斑状網膜色素上皮症
- IV. 地図状脈絡膜炎
- V. 多発性後極部網膜色素上皮症
- VI. 急性網膜色素上皮炎

離を来す。急性網膜色素上皮炎は眼底所見として後極部網膜の深層に、中央部の黒い芯と斑紋(halo)を伴う小さい灰白色の滲出斑が点在し、FAでは中央の芯は低蛍光を、haloは過蛍光を呈する。この症例ではこれらの特徴は全くなく、否定的と思われる^{1)~3)}。

感染症に関しても可能な限りの検索を試みたが、原因を特定するには至らなかった。房水のPCR法による検索

ではヘルペス属ウイルスは検出されなかった。PCR 法によるヘルペス属ウイルス DNA の検索では前房水での特異性は 86% とされており、硝子体を検体とした場合の検出率より低い⁴⁾、臨床像からも、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎などとは明らかに異なる^{5)~9)}。また、患者は免疫不全状態ではなく、HIV や HTLV-1 も陰性である。また、梅毒や結核にも罹患しておらず、それらによる網脈絡膜炎も否定的である^{10)~12)}。風疹は成人の初感染ではぶどう膜炎や網膜色素上皮炎をみることがあるが、本症例では風疹抗体価の上昇はなく、その後の変動もない^{13)~16)}。麻疹、ムンプス抗体価に軽度の上昇があったが、その後の変動はなく、現在の感染を推定する所見ではないと思われる。また、これらのウイルスによる二次性網膜色素変性の報告はない。

網膜色素上皮が特異的に障害されたと考えると、抗網膜抗体が出現するような自己免疫疾患が考えやすい。癌関連網膜症は抗網膜抗体の出現による網膜の障害がその本態とされている¹⁷⁾¹⁸⁾。眼底全体への色素沈着があり、初期には視力障害があるにもかかわらず、検眼鏡的には眼底に異常がないことがあり、ステロイド療法に反応を示すなど、その経過や眼底所見には本症例との共通点も多い¹⁹⁾²⁰⁾。癌関連網膜症の原疾患で、今まで報告があるものは肺小細胞癌がほとんどであり、その他、乳癌、子宮癌、悪性黒色腫の報告²¹⁾がある。それらを念頭に置いた全身検索では悪性腫瘍は検出されなかった。血清中の抗網膜抗体の検出が診断に有用とされているが²²⁾、抗網膜抗体の検出は未だに試みていない。

網膜障害を来す薬剤として、マラリアやリウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデスの治療薬のクロロキン、同じく抗マラリア薬のキニン、抗精神薬のフェノチアジン系薬物である塩酸チオリタジンやクロロプロマジンが代表的なものである²³⁾。しかし、クロロキンはその副作用のため、現在は全く使用されていない。キニンは自殺や流産目的で大量に用いた時に視力、聴力障害を多く生じ、中毒の早期には著明な視力低下にもかかわらず、検眼鏡的には全く眼底は正常であることも多いとされており、その点では本症例と共通である。しかし、中毒急性期には悪心嘔吐を伴い、瞳孔散大や対光反応消失がみられる。この症例では視力低下以外の全身症状は全くなく、瞳孔も対光反応も正常であった。塩酸チオリタジンやクロロプロマジンの網膜障害は長期使用によって徐々に色素沈着を来すものであり、発症、経過ともに一致しない。患者自身薬物使用やその他、眼毒性のあるものの、摂取はないと述べている。

また近年、癌関連網膜症に類似した臨床症状を呈するものの、悪性腫瘍の存在が確認されない症例が報告²⁴⁾²⁵⁾されており、抗網膜抗体との関連が着目されている。しかし、これらの症例では病状の進行は 5~10 年をかけての慢性的なものであり、程度は左右非対称、眼底には検眼鏡

的に異常所見はほとんどなく、FA でも異常所見はみられておらず、本症例とは類似点が少ない。

本症例は、特異な経過をたどっており、検索した限りにおいては類似する報告はない。今後も長期にわたる注意深い経過観察を行う予定である。

本論文は第 36 回北日本眼科学会で発表した。

文 献

- 1) **Richard GW**: Differential diagnosis (pseudoretinitis pigmentosa). In: Ryan JS (Ed): Retina, 2nd ed, Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, 441—466, 1994.
- 2) **宇山昌延**: 多発性後極部網膜色素上皮症とその光凝固による治療. 臨眼 31: 359—372, 1977.
- 3) **Krill AE**: Acute retinal pigment epithelitis. Am J Ophthalmol 74: 193—205, 1972.
- 4) **永江康信, 中川やよい, 田野保雄, 森 康子, 青野利哉**: ウイルス性網膜炎での眼検体を用いた PCR 法の診断的意義. 日眼会誌 102: 509—514, 1998.
- 5) **坂井潤一**: ウイルス性ぶどう膜炎・網膜炎. あたらしい眼科 10: 729—739, 1993.
- 6) **坂井潤一**: ウイルス性ぶどう膜炎. あたらしい眼科 8: 1205—1215, 1991.
- 7) **臼井正彦**: 急性網膜壊死の病因—桐沢・浦山型ぶどう膜炎. 眼科 30: 793—804, 1988.
- 8) **坂井潤一**: サイトメガロウイルス感染症. 眼科 33: 1385—1393, 1991.
- 9) **Mark H, Kamran L, Jonathan MF, Charles LS**: Cytomegalovirus retinitis. In: Frederick AJ, et al (Eds): Ocular and Adnexal Infections, Little, Brown and Company, Boston, 131—139, 1996.
- 10) **中山亜紀, 高橋康子, 大島隆志, 佐藤章子, 吉本弘志**: 梅毒性網脈絡膜炎の 4 例. 眼紀: 991—997, 1992.
- 11) **松田 彰, 小竹 聡, 笹本洋一, 吉川浩二**: 広範な網膜硝子体出血を伴った結核性汎ぶどう膜炎の 1 例. 臨眼 48: 1509—1512, 1994.
- 12) **Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM**: Intraocular tuberculosis. Eye 4: 486—492, 1990.
- 13) **Krill AE**: The retinal disease of rubella. Arch Ophthalmol 77: 445—449, 1967.
- 14) **Collis WJ, Cohen DN**: Rubella retinopathy: A progressive disorder. Arch Ophthalmol 84: 33—35, 1970.
- 15) **杉 紀賢, 木村篤仁, 大島健司, 雪竹 浩**: 生後発症した風疹網膜症の 1 例. 臨眼 45: 711—713, 1991.
- 16) **寺尾健一, 安藤靖恭, 武田千春, 鈴木参郎助**: 風疹感染による視神経網膜炎が疑われた 1 例. あたらしい眼科 13: 1563—1566, 1996.
- 17) **大黒 浩, 高谷匡雄, 小川佳一, 鈴木純一, 中川 喬**: 悪性腫瘍随伴網膜症. 日眼会誌 101: 283—287, 1997.
- 18) **Ranjit SD, Andrew PS**: Remote effect of cancer on the retina. In: Stephen JR (Ed): Retina, 2nd ed, Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, 666—671, 1994.

- 19) 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.
 - 20) 大川多永子, 川島秀俊, 牧野伸二, 清水由花, 清水昊幸, 関口 勲, 他: 子宮内膜癌に伴う癌関連網膜症(cancer-associated retinopathy)の1例. あたらしい眼科 13:1137—1140, 1996.
 - 21) 大平明彦: 眼科領域における paraneoplastic syndrome. 臨眼 46:1263—1269, 1992.
 - 22) 鈴木利根, 佐藤洋子, 藤田恒明, 小原喜隆, 一和多俊男, 斉藤元護, 他: 血清自己抗体が証明された cancer-associated retinopathy. 臨眼 50:577—580, 1996.
 - 23) 嘉村由美: 薬物の眼科的副作用(一般の内服薬). 眼科 40:791—803, 1998.
 - 24) Jane BM, Aran EK, Grazyna A, Charles ET, James AG, Randy HK: Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. Am J Ophthalmol 123:607—618, 1997.
 - 25) John RH, Jill O, Steve N, Paul H: Carcinoma-associated retinopathy-like autoimmune retinopathy: Making the diagnosis. Retina Subspecialty Day: 152—153, 1998.
-