

## 甲状腺眼症における外眼筋肥大の評価

村上 陽子<sup>1)2)</sup>, 金本 尚志<sup>1)2)</sup>, 坪井 俊一<sup>1)3)</sup>, 前田 利根<sup>1)</sup>, 井上 洋一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>オリンピア眼科病院, <sup>2)</sup>広島大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>東京医科歯科大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目 的**：甲状腺眼症の外眼筋肥大を評価すること。  
**対象と方法**：573例の computed tomography (CT) 像から筋肥大の有無を評価し、その頻度、筋肥大の分布、臨床症状との関係を検討した。  
**結果と結論**：筋肥大は全対象の38%に検出され、男性は女性より多く、また高齢者ほど多かった。単筋肥大(187例)では下直筋肥大が最も多く(55%)、複数筋肥大

になると下直筋に加えて内直筋肥大が多かった。さらに、甲状腺眼症に特有的な臨床症状(眼球突出, 上眼瞼腫脹, 上眼瞼後退, 上輪部角結膜炎, 角膜障害, 複視, 視神経症)との関連性では、瞼裂開大を除く6項目すべてに筋肥大と有意な相関がみられた。(日眼会誌 104:34—38, 2000)

**キーワード**：甲状腺眼症, 外眼筋肥大, CT

## Evaluation of Extraocular Muscle Enlargement in Dysthyroid Ophthalmopathy

Yoko Murakami<sup>1)2)</sup>, Takashi Kanamoto<sup>1)2)</sup>, Toshikazu Tsuboi<sup>1)3)</sup>,  
Toshine Maeda<sup>1)</sup> and Yoichi Inoue<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Olympia Eye Hospital, <sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : To evaluate the extraocular muscle enlargement in dysthyroid ophthalmopathy.

**Method** : Extraocular muscle enlargement was assessed by orbital computed tomography (CT) in 573 patients with dysthyroid ophthalmopathy in order to investigate the frequency and exact location of extraocular muscle enlargement and the clinical features of related ocular symptoms in patients with dysthyroid ophthalmopathy.

**Results and Conclusion** : 187 patients (38% of the total) showed evidence of extraocular muscle enlargement on CT images, and this disorder were more frequent in male patients than in female patients. Extraocular muscle enlargement was also more frequently seen in older patients than in younger patients. Enlargement of a single muscle was found in 55% of the 187 patients, with the most frequently

affected muscle being the inferior rectus muscle. When multiple muscles were enlarged, the inferior rectus muscle was the most frequently affected, followed by the medial rectus muscle. Of the clinical findings specific to dysthyroid ophthalmopathy examined in the present study, the incidence of exophthalmos, upper lid swelling, superior limbic keratoconjunctivitis, keratitis, diplopia, and dysthyroid optic neuropathy were significantly increased in patients with dysthyroid ophthalmopathy, indicating a close relationship between these findings and the underlying disease, but the incidence of upper lid retraction was not significantly increased. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 34—38, 2000)

**Key words** : Dysthyroid ophthalmopathy, Extraocular muscle enlargement, CT

## I 緒 言

甲状腺眼症の症状は多彩であり、その病態には多くの

因子が関与すると考えられている<sup>1)</sup>。病変部位としては、平滑筋や上眼瞼挙筋の関与する眼瞼病変と、外眼筋や眼窩脂肪織などの眼窩内病変に2分される。眼窩内病変は、

別刷請求先：150-0001 東京都渋谷区神宮前 2-18-12 オリンピア眼科病院 井上 洋一

(平成10年11月2日受付, 平成11年7月29日改訂受理)

Reprint requests to: Yoichi Inoue, M.D. Olympia Eye Hospital, 2-18-12, Jinguumae, Shibuya-ku, Tokyo 150-0001, Japan

(Received November 2, 1998 and accepted in revised form July 29, 1999)



外眼筋、結合織を含む脂肪組織などの軟部組織の炎症、線維化、癒着によるとされている。このうち、外眼筋肥大は比較的重症な眼合併症を伴うと考えられ、外眼筋肥大の評価は甲状腺眼症そのものを評価する上で重要である。甲状腺眼症の外眼筋肥大について、1972年にColemanら<sup>2)</sup>が超音波検査を用いて外眼筋および眼窩脂肪の変化をとらえ、1976年Enzmanら<sup>3)</sup>がcomputed tomography(CT)を用いて外眼筋を含む眼窩内病変を解析した。CTの普及に伴い、甲状腺眼症における検討は多くなされている<sup>4)~7)</sup>。最近では軟部組織の解析に優れたmagnetic resonance imaging(MRI)が普及しつつある<sup>8)</sup>。しかしながら、未だに外眼筋肥大と甲状腺眼症の病態の関連性は不明な点が多いと考えられているが、それは結果的に解析の対象とする群に偏りが生じていたり、対象数の少ない点に起因している可能性が否定できない。ところが、近年では他科における甲状腺眼症の認識が高まった結果、軽症例の受診も増え、男女比が1:4と甲状腺機能異常グループの集団の比率に近い対象を得るようになってきた。そのため、過去の報告の対象群よりも、より本症の病態に近い形で形成された母集団を得ることが可能となった。そこで今回、我々は573例の眼窩CT像から外眼筋肥大の有無を検討し、その頻度や分布、さらに臨床像との関連性などの多岐にわたる項目について検討した。

## II 対象および方法

対象は、1996年9月から1997年3月までに当院を受診した甲状腺機能異常を有する男性118例、女性455例の計573例、年齢は9~80歳(平均41歳)である。

CT像はCTスキャナー8600(General Electric社製)を用いて、ウインドウ幅約300、CTレベル約+30 Hounsfield units、最小幅2.0mmの設定で撮影した。筋肥大の有無はCT像の水平断・冠状断を用いて、熟練した放射線科医1名が判定した。CT像上まず内直筋・外直筋で視神経よりも明らかに太いものを筋肥大ありとし、上直筋群・下直筋もそれに準じた。斜めに走行している外眼筋では判定が困難なこともあった。加えて、涙腺腫大、外眼筋肥大による漏斗部閉鎖の有無についても判定を行った。臨床症状は、上眼瞼腫脹、上眼瞼後退、上輪部角結膜炎、角膜障害、眼球突出、複視、視神経症の7項目について検討した。それぞれの評価方法は井上分類<sup>9)</sup>に従った。

眼球突出度はCT写真から測定を行い、水晶体、視神経、内直筋、外直筋が最も良く描出される水平断で、両眼窩縁を結ぶ線を引き、角膜頂点へ下した垂直線の長さとして定義した。解析対象として、複視解析は両眼とし、他は右眼を検討した。また、統計処理には $\chi^2$ 検定およびMann-Whitney's U testを用いた。

## III 結 果

全対象群573例のうち、CT上で筋肥大をみた症例、す

なわち筋肥大群は219例(38%)であり、両眼性の外眼筋肥大は142例(25%)、片眼性は右眼・左眼合わせて77例(13%)であった(図1A)。対象の性差は男性118例(21%)、女性455例(79%)と女性の占める割合が高かったが、筋肥大群は男性65例(全男性の55%)、女性122例(全女性の27%)と有意に男性に多かった( $p<0.01$ ) (図1B)。年齢は筋肥大群の平均が $46\pm 13$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)歳、筋肥大のない群が $36\pm 13$ 歳と筋肥大群が有意に高齢であり( $p<0.01$ )、年齢別の検討で40代以上から筋肥大群の占める割合が徐々に高くなっていった(図1C)。

筋肥大群のうち、単筋肥大102例(54%)、2筋肥大46例(25%)、3筋肥大22例(12%)、4筋肥大14例(9%)と約半分を単筋肥大が占め、複数筋肥大はその筋数に従って減少していた(図2A)。単筋肥大の内訳は、下直筋肥大69例(68%)、内直筋2例(2%)、上直筋群22例(20%)、外直筋9例(9%)と下直筋肥大が多く、内直筋肥大が少ないのに対し(図2B)、2筋以上の筋肥大群では内直筋肥大を伴うものが多かった(図2C、D)。

眼症状と筋肥大の関係を検討すると、眼球突出については、筋肥大群では $19\pm 2.7$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)mm、筋肥大のない群では $17\pm 2.4$ mmと有意な差であった( $p<0.01$ ) (図3)。

また、複視、上眼瞼腫脹、上輪部角結膜炎、角膜障害、視

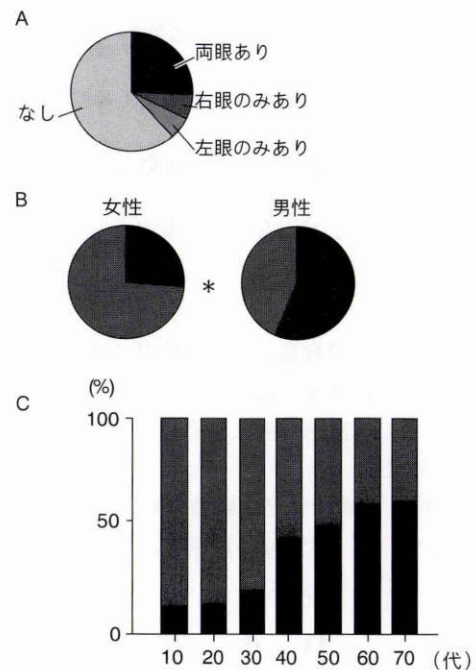


図1 外眼筋肥大の頻度。

A: 全対象眼573例における両眼性、片眼性の筋肥大の占める割合(%)。

B: 全女性例、全男性例における筋肥大の割合。

黒色: 筋肥大のある例、灰色: 筋肥大のない例

\*:  $p<0.01$   $\chi^2$  検定

C: 全対象眼573例における年代別の筋肥大の割合。

黒色: 筋肥大のある例、灰色: 筋肥大のない例

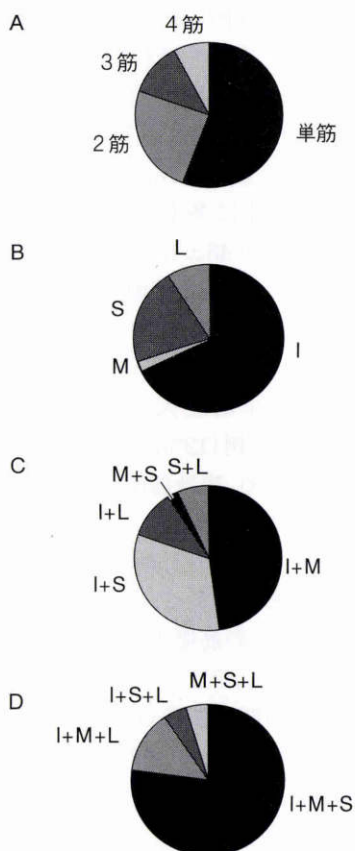


図2 外眼筋肥大の分布.

- A: 筋肥大のある 184 例における単筋・複数筋の肥大の占める割合 (%) .
- B: 単筋肥大のある 102 例における筋肥大の部位の占める割合 (%) .
- C: 2 筋肥大のある 46 例における筋肥大の部位の占める割合 (%) .
- D: 3 筋肥大のある 22 例における筋肥大の部位の占める割合 (%) .
- I: 下直筋肥大, M: 内直筋肥大, S: 上直筋群肥大, L: 外直筋肥大

神経症は筋肥大群で有意にその眼症状が多く出現していたが、上眼瞼後退のみ差はなかった(表 1A). なお、上眼瞼後退に関して上直筋群肥大の有無も影響を及ぼしていなかった(表 1B).

上眼瞼腫脹, 角膜障害は涙腺腫大のある群に有意に多くみられた(表 2). また、漏斗部閉鎖群に有意に多く視神経症が出現していた(表 3).

#### IV 考 按

男女別および年代別の筋肥大の頻度については、従来の報告と同様の結果を得た<sup>10)</sup>. すなわち、筋肥大は女性より男性に多く、筋肥大のない群に比べて筋肥大群の方が年齢は有意に高かった. この結果から、甲状腺眼症の筋肥大リスクファクターが男性、加齢であることが再確認された. 外眼筋肥大の頻度は、馬場ら<sup>11)</sup>の報告では 38% と今回の報告とほぼ同率であったが、Yoshikawa ら<sup>12)</sup>の報

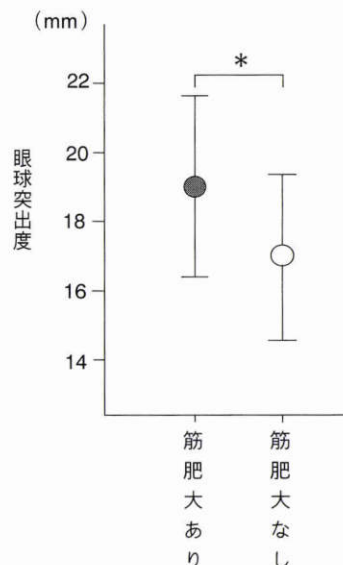


図3 眼球突出度(平均値±標準偏差)と筋肥大との相関.  
筋肥大あり: 184 例, 筋肥大なし: 389 例  
\*: p<0.01 Mann-Whitney's U test

表 1 筋肥大と眼障害

	A		
	筋肥大あり	筋肥大なし	
上眼瞼腫脹	106/184 例(58%)	99/389 例(18%)	*
上眼瞼後退	122/184 例(66%)	237/389 例(61%)	NS
上輪部角結膜炎	18/184 例(10%)	14/389 例(4%)	*
角膜障害	82/184 例(46%)	89/389 例(23%)	*
複視	124/219 例(57%)	19/354 例(5%)	*
視神経症	29/184 例(16%)	1/389 例(1%未満)	*

\*: p<0.01  $\chi^2$  検定

	B	
	上直筋肥大あり	上直筋肥大なし
上眼瞼後退	53/74 例(66%)	306/499 例(61%)

表 2 涙腺腫大と眼障害

	涙腺腫大あり	涙腺腫大なし	
上眼瞼腫脹	38/48 例(79%)	167/525 例(32%)	*
上眼瞼後退	31/48 例(65%)	328/525 例(63%)	NS
上輪部角結膜炎	1/48 例(6%)	29/525 例(6%)	NS
角膜障害	21/48 例(44%)	150/525 例(29%)	*

\*: p<0.01  $\chi^2$  検定

表 3 漏斗部閉鎖と視神経症

	漏斗部閉鎖あり	漏斗部閉鎖なし	
視神経症	16/34 例(47%)	14/539 例(3%)	*

\*: p<0.01  $\chi^2$  検定



告では 54% と多い。その理由として、Yoshikawa らの報告では対象の男女比が 2 対 3、平均年齢が 48 歳であり、今回の母集団と比較して男性が多く、高齢であったことが影響したと考えられた。

筋肥大は単筋肥大、複数筋肥大のどちらにおいても下直筋肥大が多かった。その傾向は他の報告とも共通するが<sup>12)</sup>、その原因については不明である。仮説として、下直筋は他の直筋と異なり、Rockwood 靭帯や下斜筋と接することから豊富な結合組織が存在し、線維芽細胞などの異常を起因とする炎症<sup>13)14)</sup>の影響を受けやすいことがあげられる。また、単筋肥大では少ない内直筋肥大が 2 筋肥大になると増加することはこれまで報告されておらず、原因は不明である。今後、症例を増やし検討する必要があるものと思われた。

眼球突出は筋肥大と関係しており、眼球突出の原因である眼窩内圧の上昇に少なくとも筋肥大が影響していたことが推定される。一部筋肥大がないにもかかわらず、眼球突出をみた症例もあった。これらは筋肥大以外の要因による眼窩内圧の上昇を推定しており、その要因として眼窩脂肪織の増大が考えられた<sup>15)16)</sup>。

上眼瞼後退の病態について、交感神経系の刺激によるミューラー筋の過剰収縮によって生じるという仮説や、上眼瞼挙筋やミューラー筋の炎症、線維化、癒着による説<sup>17)</sup>などがある。今回も上眼瞼後退は眼窩内病変である外眼筋肥大と相関はなかった。さらに、上眼瞼挙筋を含む上直筋群の肥大も上眼瞼後退と相関があるという報告<sup>18)</sup>もあり有意差を検討したが、上直筋群肥大と上眼瞼後退にも関係はなかった。上直筋群と上眼瞼挙筋の画像上の分離については CT では限界があり、今後 MRI などでの検討を予定している。

複視は外眼筋肥大と関係があり、データには示されていないが、下直筋肥大と上転障害、内直筋肥大と外転障害、上直筋群肥大と下転障害、外直筋肥大と内転障害が相関していた。筋の炎症、線維化による機能障害と、周囲結合組織との癒着による運動制限が複視をもたらすと考えられた<sup>19)</sup>。

視神経症は筋肥大に関係しており、さらに CT 上でとらえられた漏斗部閉鎖との関係も明らかにされた。つまり、筋肥大による視神経への直接的圧迫によって視神経症が生じるという仮説<sup>20)</sup>を支持する結果となった。しかし、漏斗部閉鎖や筋肥大がない例にも視神経症が発症していたことから、他の要因に起因する視神経症があり<sup>21)22)</sup>、それらの症例を詳細に検討する必要がある。今後、解析をすすめる予定である。

結果の項には示していないが、甲状腺ホルモンと筋肥大の関連性についても若干の検討を試みた。結果的に統計学上の関連性はなかったが、甲状腺機能異常を初めて指摘された時期から眼症の発症後に当院を受診するまでの期間が症例により様々であることから、今回の CT 像

がホルモン状態を明確に反映しているとはいえないと思われる。そのため、今後は甲状腺機能異常診断時および眼症発症時における甲状腺ホルモン値の変動に応じて CT 像の検索を行う必要性を認識した。

以上から、本症では CT などの画像診断が必須であり、特に筋肥大がみられた場合には、より本症が重症化しやすい点を念頭に置き治療に当たる必要があるものと思われた。

稿を終えるに当たり、筋肥大の CT における評価についてご教示いただいた慶應義塾大学医学部放射線医学教室志賀逸夫助教授に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) **Feldon SE, Weiner JM**: Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: A quantitative computed tomography study. *Arch Ophthalmol* 100: 1266—1269, 1982.
- 2) **Coleman DJ, Jack RL, Franzen LA, Werner SC**: High-resolution B-scan ultrasonography of the orbit. *Arch Ophthalmol* 88: 465—471, 1972.
- 3) **Enzman D, Marshall WH, Rosenthal AR, Kriss JP**: Computed tomography in Graves' disease. *Radiology* 118: 615, 1972.
- 4) **Trokel SL, Jackobiec FA**: Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 88: 553—564, 1981.
- 5) **Hallin ES, Feldon SE**: Graves' ophthalmopathy: 1. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol* 72: 674—677, 1988.
- 6) **Hallin ES, Feldon SE**: Graves' ophthalmopathy: 2. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. *Br J Ophthalmol* 72: 678—682, 1988.
- 7) **Inoue Y, Inoue T**: Study on dysthyroid ophthalmopathy. *Proc 3rd Int Symp on Orbit Disorders, Amsterdam*. 349—355, 1977.
- 8) **Nishida Y, Aoki Y, Hayashi Y, Murata T, Nishida E, Kani K**: Volume measurement of horizontal extraocular muscles with magnetic resonance imaging. *Jpn J Ophthalmol* 40: 439—446, 1996.
- 9) **井上洋一, 井上トヨ子**: Dysthyroid ophthalmopathy の臨床的研究: 第 2 報 dysthyroid ophthalmopathy と分類. *日眼会誌* 75: 2057—2062, 1971.
- 10) **Char DH**: Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 80: 922—926, 1996.
- 11) **馬場裕行, 吉川啓司, 水野光通, 井上トヨ子, 井上洋一**: 甲状腺眼症に対する治療法の検討. その 2. 外眼筋肥大を中心に. *日眼会誌* 93: 785—789, 1989.
- 12) **Yoshikawa K, Higashide T, Nakakse Y, Inoue T, Inoue Y, Shiga H**: Role of rectus muscle enlargement in clinical profile of dysthyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 35: 175—181, 1991.

- 13) **Heufelder AE, Bahn RS** : Modulation of Graves' orbit fibroblast proliferation by cytokines and glucocorticoid receptor agonists. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 120—127, 1994.
  - 14) **Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Eagle RC** : Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease. *Ophthalmology* 91 : 1411—1419, 1984.
  - 15) **Trokel S, Kazim M, Moore S** : Orbital fat removal : Decompression for graves orbitopathy. *Ophthalmology* 100 : 674—682, 1993.
  - 16) **Hudson HL, Levin L, Feldon SE** : Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement : Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology* 98 : 1495—1499, 1991.
  - 17) **Grove AS** : Upper eyelid retraction and Graves' disease. *Ophthalmology* 88 : 499—506, 1981.
  - 18) **Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Nakamura H, Hoshi H, Jinnouchi S, et al** : Levator palpebrae superioris muscle : MR evaluation of enlargement as a cause of upper eyelid retraction in Graves disease. *Head Neck Radiology* 188:115—118, 1993.
  - 19) **井上洋一, 井上トヨ子, 市来崎潔, 志賀逸夫, 柳下章** : Dysthyroid Ophthaomopathy の成因に關与する外眼筋の問題. *臨眼* 32 : 901—905, 1978.
  - 20) **Kennerdell JS, Rosenbaum AE, El-Hoshy MH** : Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. *Arch Ophthalmol* 99 : 807—809, 1981.
  - 21) **Flaharty PM, Sergott RC, Lieb W, Bosley TM, Savino PJ** : Optic nerve sheath decompression may improve blood flow in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 100 : 297—302, 1993.
  - 22) **Nakase Y, Osanai T, Inoue Y** : Color doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 38 : 80—86, 1994.
-