

多発性硬化症に伴う肉芽腫性汎ぶどう膜炎の 1 例

齋藤 航, 小竹 聡, 笹本 洋一, 高橋 光生, 大野 重昭

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

背景：欧米では多発性硬化症の眼合併症としてぶどう膜炎が知られており，網膜静脈炎や pars planitis の報告が多い。しかし，我が国ではぶどう膜炎の合併の報告は稀である。

症例：50 歳の男性は多発性硬化症の初発症状から 10 年後に両眼の肉芽腫性汎ぶどう膜炎を発症した。

所見：両眼に豚脂様角膜後面沈着物を伴う前眼部炎症と，ほぼ全周にわたり網膜血管炎があった。ステロイ

ドの点眼により前眼部炎症は軽快したが，血管炎に変化はなかった。全身検索でサルコイドーシスなど他疾患は否定された。

結論：多発性硬化症に伴う肉芽腫性汎ぶどう膜炎の稀な 1 例を経験した。(日眼会誌 106：99—102, 2002)

キーワード：多発性硬化症，肉芽腫性汎ぶどう膜炎，サルコイドーシス，男性

A Case of Granulomatous Panuveitis Associated with Multiple Sclerosis

Wataru Saito, Satoshi Kotake, Youichi Sasamoto, Mitsuo Takahashi and Shigeaki Ohno

Department of Ophthalmology, Hokkido University School of Medicine

Abstract

Background : Uveitis is not often reported in patients with multiple sclerosis (MS) in Japan, but retinal vasculitis and pars planitis are common findings in uveitis patients with MS in the U. S. and European countries.

Case : A 50-year-old man developed bilateral granulomatous panuveitis 10 years after initial onset of MS.

Findings : Examination showed bilateral anterior uveitis with mutton fat keratic precipitate and retinal vasculitis for 360 degrees. The anterior

uveitis responded well to topical corticosteroid but the retinal vasculitis did not. The possibility of sarcoidosis, tuberculosis, and other diseases associated with granulomatous uveitis were excluded by systemic examinations.

Conclusion : We encountered a rare case of granulomatous panuveitis associated with MS. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 99—102, 2002)

Key words : Multiple sclerosis, Granulomatous panuveitis, Sarcoidosis, Male

I 緒 言

多発性硬化症 (multiple sclerosis : 以下, MS) は中枢神経系の白質に，脱髄病巣が時間，空間的に多発性に出現し，再発と寛解を繰り返しながら慢性に経過する疾患である。眼合併症として頻度が高いのは視神経炎や眼球運動障害である¹⁾が，欧米ではぶどう膜炎の合併が知られており，網膜静脈炎²⁾³⁾や pars planitis⁴⁾⁵⁾の報告が多い。また近年，肉芽腫性ぶどう膜炎の合併の報告⁶⁾⁷⁾が散見されている。しかし，本邦における MS に合併するぶどう膜炎の報告は少なく 2 例のみである⁸⁾⁹⁾。今回，我々は MS の経過中に生じた肉芽腫性汎ぶどう膜炎の 1

例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：50 歳，男性。

主 訴：左眼霧視。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1986 年 5 月右眼の視力障害を自覚し，近医からの紹介で 5 月 12 日当科初診。初診時右眼視力は手動弁 (矯正不能) で，前眼部，中間透光体，眼底に異常はなかったが，relative afferent pupillary defect (RAPD) が陽性であった。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で大脳白質に多発性の高信号があったが，神経

別刷請求先：060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学医学部眼科学教室 齋藤 航
(平成 12 年 12 月 11 日受付，平成 13 年 8 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to : Wataru Saito, M. D. Department of Ophthalmology, Hokkido University School of Medicine,
Nishi 7 Kita 15 Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

(Received December 11, 2000 and accepted in revised form August 14, 2001)

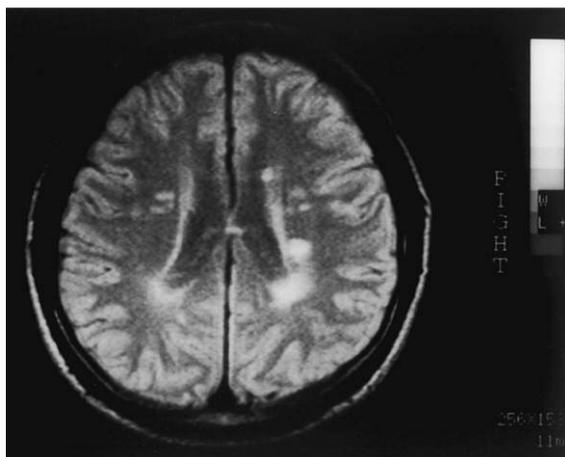


図1 1994年1月時の頭部 magnetic resonance imaging.

T2強調画像で側脳室周囲白質に脱髄巣がある。

学的に異常所見はなかった。右眼球後視神経炎の診断でステロイド薬全身投与を受けたが、右眼視力は0.07(矯正不能)にとどまり約5°の中心暗点を残した。同年9月に左足の麻痺が出現した。1994年1月末から複視を自覚し北海道大学神経内科を受診。両側内側縦束症候群、右上肢の運動麻痺などと診断され、MRI T2強調画像で大脳側脳室周囲白質に多発性の脱髄巣が出現した(図1)。この時点で、Poserらの分類¹⁰⁾によるclinical definite MSと診断された。1996年8月から左眼霧視を自覚し、9月2日当科再診した。

再診時の所見：視力は右眼0.07(矯正不能)、左眼0.4(1.2×-1.0 D\ominuscyl-0.5 DA 160°)、右眼はRAPD陽性であるが眼球運動は正常で複視の自覚はなかった。眼圧は右眼15 mmHg、左眼13 mmHg、前眼部は左眼に豚脂様角膜後面沈着物を伴う2+flare、1+cellsの前房炎症があり、6時に虹彩後癒着を形成していた。右眼にも1+flare、occasional cellsの前房炎症があったが、両眼とも虹彩、隅角結節や虹彩前癒着はなかった。中間透光体は白内障や前部硝子体中に細胞はなかった。眼底は右眼の視神経乳頭は蒼白で、両眼の全周にわたり網膜静脈炎があり、また両眼下方に雪玉状硝子体混濁があった(図2)。Fluorescein angiography(FA)では網膜に無灌流域はなく、両眼網膜全周の大中血管のみならず毛細血管レベルからも造影剤が漏出していた(図3)。全身検索では白血球数が11,000、C-reactive protein(CRP)が0.54と上昇していたが、梅毒血清反応、成人T細胞白血病ウイルスタイプ1(HTLV-1)抗体は陰性、血清angiotensin converting enzyme(ACE)は5.1 IU/lと正常で、他に血算、生化学、尿検査は異常なかった。Human leukocyte antigen(HLA)はA 24, B 35, B 52, Cw 1, DR 2, DR 4が陽性であった。肉芽腫性汎ぶどう膜炎を呈していることから結核、サルコイドーシスを否定するために呼吸器内科に紹介し精査したが、ツベルク



図2 1996年9月24日の右眼眼底写真。

網膜ほぼ全周にわたり網膜静脈炎があり、また視神経萎縮および下方に雪玉状硝子体混濁がある。

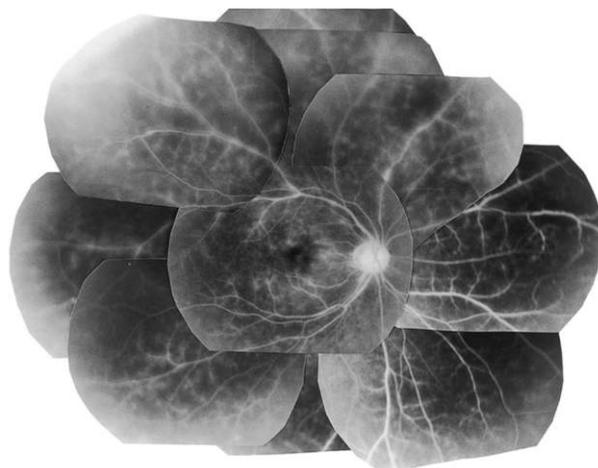


図3 同日のフルオレセイン蛍光眼底造影。

大中血管のみならず、毛細血管からも蛍光色素が漏出している。

リン反応は16×14 mmで、血清リゾチームが21.5 μg/mlと高値を示した他は胸部X線でbilateral hilus lymphadenopathy(BHL)はなく、胸部computed tomography(CT)、ガリウムシンチグラム、bronchoalveolar lavage(BAL)、trans-bronchial lung biopsy(TBLB)に異常はなく、結核、サルコイドーシスは否定的であった。以上から、MSに合併する肉芽腫性汎ぶどう膜炎と診断した。視力が良好なこと、FAで網膜に無灌流域はないことから、治療はステロイドの内服は使用せず0.1%リン酸ベタメタゾンの点眼を施行し、前眼部炎症は7時に虹彩後癒着を残すのみで軽快したが、両眼の網膜全周にわたる静脈炎は変化がなかった。また、経過中びま

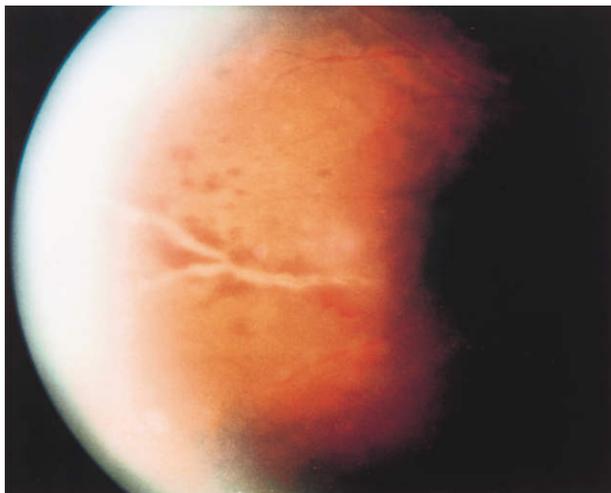


図 4 1997 年 9 月 6 日時の左眼眼底写真。

下鼻側周辺網膜の血管炎は増強し、周囲に網膜出血を伴っている。

ん性硝子体混濁の増強はなかった。1997 年 9 月 30 日再診時、左眼下鼻側網膜の血管炎が増強し周囲に網膜出血を伴っていた(図 4)が、FA では無滯流域はなく自然に軽快した。2000 年 1 月 11 日現在、0.1% リン酸ベタメタゾンの点眼を継続し、軽度の前房炎症と網膜全周の血管炎があるが、矯正視力は右眼 0.08(矯正不能)、左眼(1.2×-1.0 DCyl-0.5 DA 160°)を保っている。

III 考 按

MS に合併するぶどう膜炎は 1944 年 Rucker¹¹⁾の網膜静脈炎の合併の報告以来、欧米では多数の報告があり、眼合併症の一つとして認識されている。網膜静脈炎、pars planitis は古くから報告があり、その中でも網膜静脈炎の報告は多く、MS 患者の 8.5~27%^{2)~5)12)~14)}にみられる。Pars planitis は MS 患者の 1.9~2.4%⁴⁾⁵⁾の頻度に見られ、Malinowski ら¹⁵⁾は 54 例の pars planitis 患者のうち 8 例(14.8%)が後に MS を合併したと報告し、MS と pars planitis の強い関連を報告している。ぶどう膜炎の発症頻度は報告により様々であるが、この理由は地域により MS の人口比が異なること、MS やぶどう膜炎の診断基準や分類が確立する以前の研究、また、MRI や自己抗体が発達する以前の研究では、ぶどう膜炎を合併する種々の神経炎症性疾患が MS と誤診されたためと考えられる。1985 年 Bachman ら⁶⁾は肉芽腫性ぶどう膜炎の合併を初めて報告し、以後計 23 例が報告^{6)~8)16)~19)}されている。これらの症例の特徴は、23 例全例が女性であること、ステロイド点眼のみで炎症は改善し視力予後良好であること、MS の神経学的症状が先行することが多い(73.9%)こと、が挙げられる。MS の性比は約 1:2 と女性の方がやや多い²⁰⁾にもかかわらず、肉芽腫性ぶどう膜炎を合併する患者は本症例以外全例女性であることは興味深い事実であるが、理由は不明

である。本症例は男性であること以外ステロイド点眼治療のみで良好な視力を保っていること、MS が先行したことも今までの報告と一致するが、閉塞性網膜血管炎による網膜新生血管を発症した症例¹⁸⁾もあることから、今後網膜静脈炎の増悪に注意し、必要ならステロイドの内服も考慮すべきである。

本邦においてぶどう膜炎の合併の報告は少なく、寺山⁸⁾、Inoue ら⁹⁾が肉芽腫性汎ぶどう膜炎の症例を報告しているのみである。日本人に少ない理由は不明であるが、MS は人種により有病率および臨床像に差がある疾患であり、例えば我が国の MS 疾患群は欧米と比べ有病率は著しく低く²¹⁾、その臨床像も特異的である²²⁾。これは HLA を含めた人種による体質因子や環境因子、および免疫応答の違いがあると考えられる。これらの違いにより、ぶどう膜炎の発症も欧米と比べ日本人には少ないのかも知れない。

本症例は肉芽腫性汎ぶどう膜炎を呈していることから、鑑別疾患はサルコイドーシス、HTLV-1 associated uveitis(HAU)、結核、梅毒、フォクト-小柳-原田病(原田病)などが挙げられる。サルコイドーシスは血清リゾチウムが上昇した以外は、ツベルクリン反応、血清 ACE、胸部 X 線、BAL、TBLB に異常がないこと、HAU は HTLV-1 抗体が陰性であること、結核は胸部 X 線および全身に結核の所見がないこと、梅毒は梅毒血清反応が陰性であること、原田病は難聴、皮膚の白斑などの眼外症状がないこと、急性期に視神経乳頭腫脹および後極部網膜に滲出性網膜剝離がなく、後に夕焼け状眼底を示さなかったことから否定できる。

MS に合併するぶどう膜炎と HLA の相関は、pars planitis を伴う患者に関して Malinowski ら²³⁾は HLA-DR-2 が有意に相関することを報告しているが、肉芽腫性ぶどう膜炎患者における HLA の報告はない。当患者も HLADR-2 が陽性であるが、経過中を通し硝子体混濁は軽度で、炎症は網膜血管炎が主体である。

当患者は MS の初発症状から 10 年遅れてぶどう膜炎を発症しているが、Biousse ら²⁴⁾は MS にぶどう膜炎を合併した 28 例の患者のうち、16 例(57.1%)が MS の神経学的初発症状が発症後、11 例(39.3%)が初発症状の発症前、1 例(3.6%)が同時に発症し、初発症状からぶどう膜炎の発症まで平均 9 年の遅れがあったと述べている。MS の初発症状とぶどう膜炎の発症の時期にずれが生じる理由は不明であるが、今までの報告からぶどう膜炎の発症時神経学的症状が同時に起こっていない場合が多いので、ぶどう膜炎の発症には神経学的症状とは違う機序が働いているのかも知れない。以上から、MS では経過中ぶどう膜炎の合併にも注意を払わねばならないだけでなく、肉芽腫性ぶどう膜炎患者では MS も鑑別診断に入れ、長期間にわたり経過をみていく必要があることを示している。

文 献

- 1) **Poser CM, Alter M, Sibley WA, Scheinberg LC** : Demyelinating diseases. In : Rowland LP (Ed) : Meritt's Textbook of Neurology, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 593—611, 1984.
- 2) **Porter R** : Uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 56 : 478—481, 1972.
- 3) **Graham EM, Francis DA, Sanders MD, Rudge P** : Ocular inflammatory changes in established multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 : 1360—1363, 1989.
- 4) **Breger BC, Leopald IH** : The incidence of uveitis in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 62 : 540—545, 1966.
- 5) **Bamford CR, Ganley JP, Sibley WA, Laguna JF** : Uveitis, perivenous sheathing and multiple sclerosis. *Neurology* 28 : 119—124, 1978.
- 6) **Bachman DM, Rosenthal AR, Beckingsale AB** : Granulomatous uveitis in neurological disease. *Br J Ophthalmol* 69 : 192—196, 1985.
- 7) **Lim JI, Tessler HH, Goodwin JA** : Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology* 98 : 142—145, 1991.
- 8) 寺山亜希子, 笹本洋一, 高村真理子, 小竹 聡, 森若文雄 : 多発性硬化症に合併した肉芽腫性汎ぶどう膜炎の1例. *眼臨* 89 : 338—339, 1995.
- 9) **Inoue K, Numaga J, Joko S, Izumi S, Kato S, Kawashima H**, et al : A case of multiple sclerosis with granulomatous uveitis in Japan-use of the antilipoarabinomannan (LAM)-B test in differential diagnosis. *Am J Ophthalmol* 131 : 524—526, 2001.
- 10) **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC**, et al : New diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines for research protocols. *Ann Neuro* 113 : 227—231, 1983.
- 11) **Rucker CW** : Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *Staff Meet Mayo Clin* 19 : 176—178, 1944.
- 12) **Moller PM, Hammerberg PE** : Retinal periphrebitis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 39 : 263—269, 1963.
- 13) **Younge BR** : Fluorescein angiography and retinal venous sheathing in multiple sclerosis. *Can J Ophthalmol* 11 : 33—36, 1976.
- 14) **Arnold AC, Pepose JS, Helper RS, Foos RY** : Retinal periphrebitis and retinitis in multiple sclerosis, I. Pathologic characteristics. *Ophthalmology* 91 : 255—262, 1984.
- 15) **Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE, Folk JC** : Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 100 : 818—824, 1993.
- 16) **Meisler DM, Tomsak RL, Khoury S, Hanson MR, Schwab IR, Ransohoff RM** : Anterior uveitis and multiple sclerosis. *Cleve Clin J Med* 56 : 535—538, 1989.
- 17) **Acar MA, Birch MK, Abbott R, Rosenthal AR** : Chronic granulomatous anterior uveitis associated with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 166—168, 1993.
- 18) **Vine AK** : Severe periphlebitis, peripheral retinal ischemia, and preretinal neovascularization in patients with multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 113 : 28—32, 1992.
- 19) **Wolf-Dietrich Lagreze, Jurgen Gerling, Lutz Hansen** : Granulomatous posterior uveitis in multiple sclerosis. *German J Ophthalmol* 4 : 65, 1995.
- 20) **Acheson ED** : The epidemiology of multiple sclerosis. In : Matthews WB, et al (Eds) : McApine's multiple sclerosis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1—46, 1985.
- 21) 柴崎 浩 : 多発性硬化症の疫学. *神経進歩* 33 : 778—789, 1989.
- 22) 糸山泰人 : 多発性硬化症-診断と治療の進歩-2) 診断とその問題点. *臨床神経* 35 : 1496—1497, 1995.
- 23) **Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE, Brown CK, Folk JC** : The association of HLA-B 8, B 51, DR 2 and multiple sclerosis in pars planitis. *Ophthalmology* 100 : 1199—1205, 1993.
- 24) **Biousse V, Trichet C, Broch-Michel E, Roullet E** : Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 52 : 179—181, 1999.