

早急な治療により視力改善が得られた癌関連網膜症(CAR)の1例

高橋 政代¹⁾, 平見 恭彦²⁾, 佐久間圭一郎³⁾, 三尾 直士³⁾, 川越 直顕²⁾
万代 道子¹⁾, 三嶋 理晃³⁾, 吉村 長久²⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部, ²⁾京都大学大学院医学研究科眼科学教室

³⁾京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教室

要 約

目 的：癌関連網膜症(cancer-associated retinopathy; CAR)は進行が早く高度の視機能障害に陥るが、治療困難である。急速な視力低下と視野狭窄の発症から肺癌を発見し、早期治療により視力回復を得た CAR の1例を報告する。

症 例：70歳男性、2005年6月急峻な視力低下、視野狭窄で受診した。同年5月の矯正視力は両眼1.2であったが、6月の初診時は右指数弁、左0.7に低下していた。視野は高度に狭窄し夜盲を自覚、網膜電図が平坦化し網膜色素変性様所見を呈していたが、網膜に色素沈着はなく網膜血管の狭細化があるものの明らかな変性はなかった。既往歴として突発性難聴があった。経過から

CARを疑い胸部の腫瘍検索にて、肺に直径約1.2cmの小細胞癌が発見された。初診後1週で視力は両眼手動弁に低下したため、緊急入院し、肺癌の化学・放射線療法とともにステロイドパルス療法を施行した。矯正視力は右0.4、左0.3に改善し、肺腫瘍も画像上消失した。

結 論：CARが強く疑われる症例には早急なステロイドパルス治療と原疾患の治療によって視力回復を得られる場合がある。(日眼会誌 112:806—811, 2008)

キーワード：癌関連網膜症, paraneoplastic syndrome, ステロイドパルス治療, 自己免疫

A Case of Cancer-associated Retinopathy in which Immediate Treatment Succeeded

Masayo Takahashi¹⁾, Yasuhiko Hiram²⁾, Keiichiro Sakuma³⁾, Tadashi Mio³⁾, Naoaki Kawagoe²⁾
Michiko Mandai¹⁾, Michiaki Mishima³⁾ and Nagahisa Yoshimura²⁾

¹⁾Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Kyoto University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : Cancer-associated retinopathy (CAR) leads to progressive loss of visual functions and a small number of reports have described effective treatment for the disease. We herein report a case of a CAR patient whose visual acuity improved with corticosteroid and a radical treatment of the tumor.

Case : A 70-year-old man with rapidly progressive loss of visual acuity and visual field was referred to our clinic. The visual acuity of the patient had decreased to finger count OD and 20/30 OS at the initial visit, though visual acuity three weeks before the initial visit was 20/16 in both eyes. The patient suffered from night blindness, Goldmann perimetry revealed ring-like scotoma, and the electroretinogram was negative. Fundus examination showed only attenuation of the vessels but no apparent sign of retinal degeneration. Chest computed tomography (CT) revealed a small cell carcinoma in the lung of

1.2 cm diameter. One week after the initial visit, as the visual acuity in both eyes decreased to hand motion, the patient was treated with chemotherapy, radiation, and corticosteroid pulse therapy. After the treatment, the visual acuity of the patient improved to 20/50 OD and 20/67 OS, but the visual field of the patient did not improve. The tumor in the lung was disappeared on CT.

Conclusion : Corticosteroid treatment for CAR patients may be effective when performed rapidly after clinical symptoms appear.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 806—811, 2008)

Key words : Cancer-associated retinopathy, Paraneoplastic syndrome, Corticosteroid pulse therapy, Autoimmune response

別刷請求先：650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2-3 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター網膜再生医療研究チーム 高橋 政代 E-mail: mretina@cdb.riken.jp

(平成19年10月4日受付, 平成20年4月30日改訂受理)

Reprint requests to: Masayo Takahashi, M. D. Laboratory for Retinal Regeneration, Center for Developmental Biology, RIKEN, 2-2-3 Minatogima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan

(Received October 4, 2007 and accepted in revised form April 30, 2008)

I 緒 言

癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy ; CAR) は進行性の視力低下, 視野狭窄, 夜盲を特徴的な症状とし, 視細胞に特異的な蛋白質が腫瘍細胞に発現して視細胞に対する自己免疫反応が起こり網膜視細胞が傷害されることがその原因と考えられている^{1)~3)}. 副腎皮質ステロイド薬投与や免疫グロブリン投与が視力改善に有効であったという報告^{4)~6)}があるが, いまだ治療法は確立されておらず, 本邦での治療有効例の報告はない. 今回我々は, 臨床所見より CAR が疑われたため全身検索を行い, その結果肺小細胞癌が発見され, 早期の肺癌治療と副腎皮質ステロイド薬投与により視力改善が得られた 1 症例を経験したので報告する.

II 症 例

70 歳, 男性.

現病歴: 2005 年 5 月 15 日, 突然両眼の見えにくさを自覚. 翌 16 日, 高松赤十字病院眼科を受診したが矯正視力両眼とも (1.2) であり, 眼底所見に異常なしとして経過観察されていた. その後自覚症状が悪化し, 再診したところ右眼矯正視力 (0.1) と低下しており, 網膜電図 (electroretinogram ; ERG) の平坦化および Goldmann 視野検査にて輪状暗点を認め, 精査目的にて 6 月 9 日, 京都大学医学部附属病院 (以下, 当院) 眼科を紹介受診した.

既往歴: 1970 年左騒音性難聴, 2002 年右突発性難聴, 高血圧, 高脂血症, 耐糖能異常, 前立腺肥大, 閉塞性動脈硬化症.

生活歴: 喫煙歴: 20 本/日 (22~68 歳), 職業: 過去に水産試験場技師.

初診時所見: 矯正視力は右 30 cm 指数弁, 左 0.7 であった. 対光反射は両眼直接, 間接とも減弱. 眼圧は右

15 mmHg, 左 17 mmHg であった. 角膜に古い色素沈着が存在したが, 前房は清澄であった. 水晶体は軽度白内障があり, 右眼硝子体中に星状硝子体症 (asteroid hyalosis), 左眼硝子体には軽度の細胞浮遊を認めた. 眼底は両眼とも網膜に色素沈着はなく, 検眼鏡的に網膜血管の狭細化と網膜色素上皮の軽度の色むらはあるものの色素沈着, 色調の変化などの顕著な変性所見はなかった (図 1). 視神経乳頭, 黄斑部にも異常なし. Goldmann 視野検査では輪状暗点を認めた (図 2). ERG 波形は a 波 b 波ともに平坦化していた (図 3).

初診時に採血した患者血清を用いてサル網膜蛋白質に対する抗体を Western blotting で検出したところ, 20 kD および 37 kD の位置にバンドを認めた (図 4). 精製リカバリン蛋白質を吸着させたプレートを用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で患者血清中の抗リカバリン抗体を測定したが陰性であった.

経過: 視野および ERG 所見, 網膜血管の狭細化が網膜色素変性様であるにもかかわらず色素沈着や明らかな変性所見がなく, 症状の進行が急速であることから CAR を疑い胸腹部の computed tomography (CT) を施行したところ, 左肺上葉に直径約 1.2 cm の腫瘤影を認め, 肺癌が疑われた. 初診 1 週間後には両眼とも視力は手動弁に低下し, 精査加療目的で 6 月 16 日当院呼吸器内科へ緊急入院となった. この時点では既にあった高度難聴に加えて視機能の低下を来したため患者との意思の疎通ができず, 再度の視野検査, 蛍光眼底造影, 頭部 CT などは施行困難であった.

肺癌治療をすぐに予定したが数週間後開始であることから, 呼吸器内科担当医と相談のうえ副腎皮質ステロイド薬治療を先行させても問題なしと判断した. 患者と家族に対しては, CAR には標準的な治療がないものの急激な視力低下に対しては副腎皮質ステロイド薬治療により視機能の改善が得られる可能性があることと副腎皮質

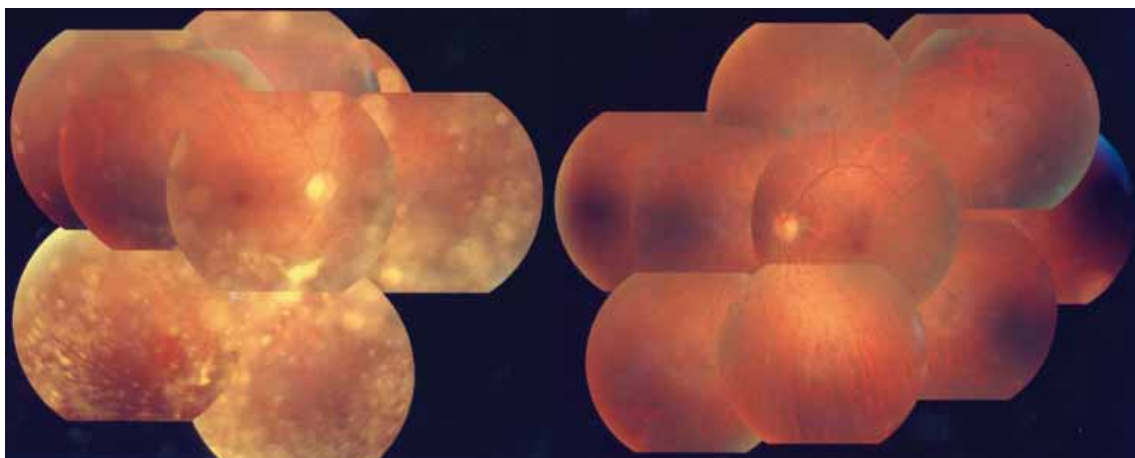


図 1 症例のパノラマ眼底写真 (左: 右眼, 右: 左眼).

網膜血管の狭細化と網膜色素上皮の軽度の色むらはあるものの色素沈着, 色調の変化などの顕著な変性所見はなかった. 右眼には星状硝子体症を認める.

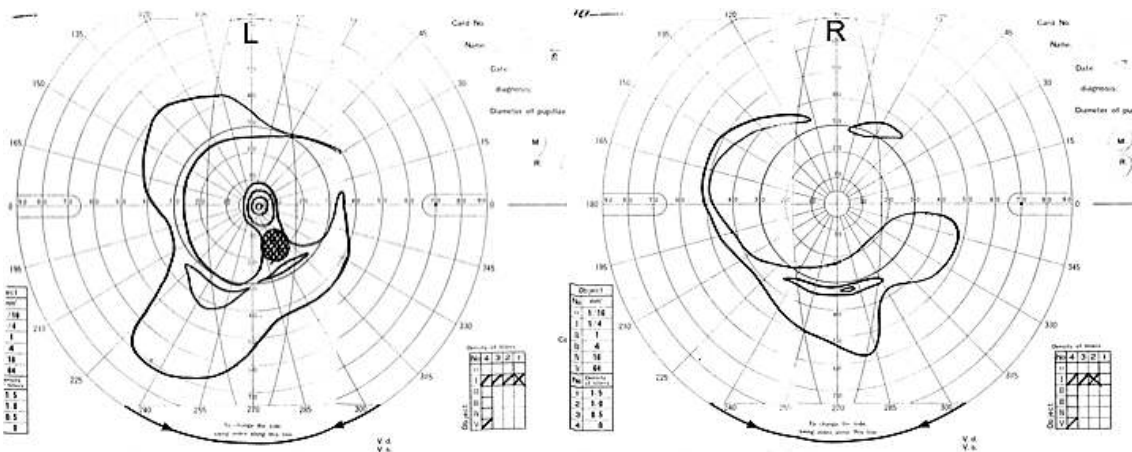


図 2 症例の Goldmann 視野(左:左眼, 右:右眼).

全体の視野狭窄とともに右眼は大きな中心暗点, 左眼は輪状暗点を呈している.

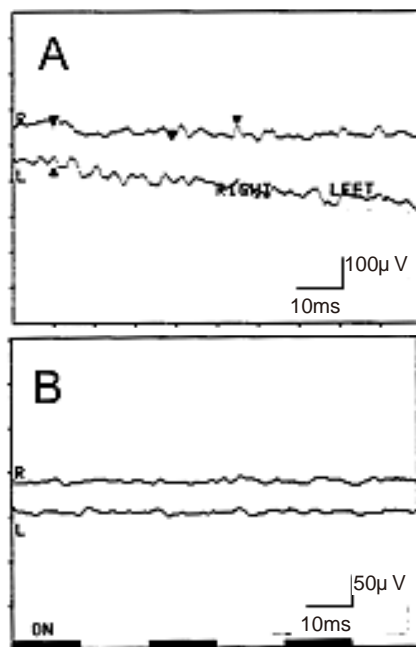


図 3 症例の網膜電図(ERG).

A: フラッシュ ERG. 暗順応 15 分後, 20 J 0.2 秒の白色標準刺激光を用いた. a 波 b 波ともに平坦化していた. B: フリッカー ERG. 明順応下に標準刺激光で 30 Hz の頻度で刺激し記録した. 平坦化していた.

ステロイド薬大量投与による合併症の危険性および嚴重な全身状態の管理の必要性を説明し, 本人および家族の同意を得たうえで, 同日よりステロイドパルス療法(ソルメドロール® 1g/日, 3日間)を施行, その後 6月 19 日よりプレドニン® 60 mg/日の内服を開始した. 6月 22 日には左眼矯正視力は(0.01)へ若干の改善があったため, 6月 28 日より再度ステロイドパルス療法(ソルメドロール® 1g/日を 3日間)施行, その後プレドニン® 60 mg/日内服から漸減した(図 5). 8月 30 日には矯正視力は両眼(0.2)まで回復した.

気管支鏡検査および全身検索にて肺小細胞癌

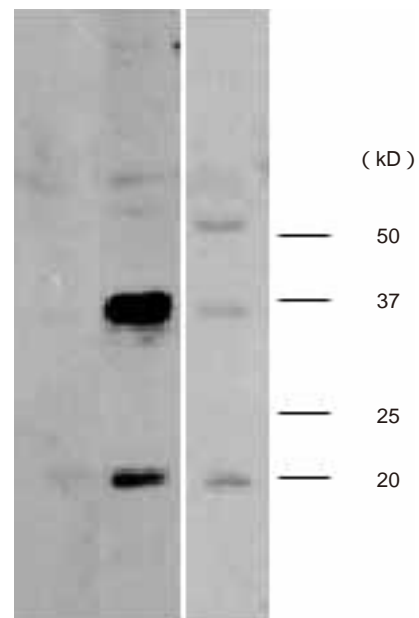


図 4 サル網膜蛋白質を用いた患者血清の Western blotting.

20 kD と 37 kD の位置にバンドが検出された. 左から正常ヒト血清, 1 回目採血(副腎皮質ステロイド薬治療前), 2 回目採血(副腎皮質ステロイド薬治療後).

(T1N1M0)と診断された. 8月 17 日から 9月 23 日にかけて放射線療法(2 Gy, 25 回)施行. 8月 22 日から 24 日にかけて化学療法(カルボプラチン+エトポシド)を施行, 腫瘍の縮小が得られたため, 9月 12 日~14 日, 10月 6 日~8 日, 10月 27 日~29 日の計 4 回, 化学療法を施行した結果, 肺門部および縦隔リンパ節の病巣は CT 上ほぼ消失した(図 6). 10月 25 日の矯正視力は右(0.4), 左(0.3)であった. 視野に関しては視機能が最も低下したときの視野検査結果がないため比較ができないが, 右眼では初診時と比べても中心視野が回復していた(図 7). ERG 波形は平坦化のままであった.

転帰: 患者は京都大学病院退院後, 近医で経過観察し

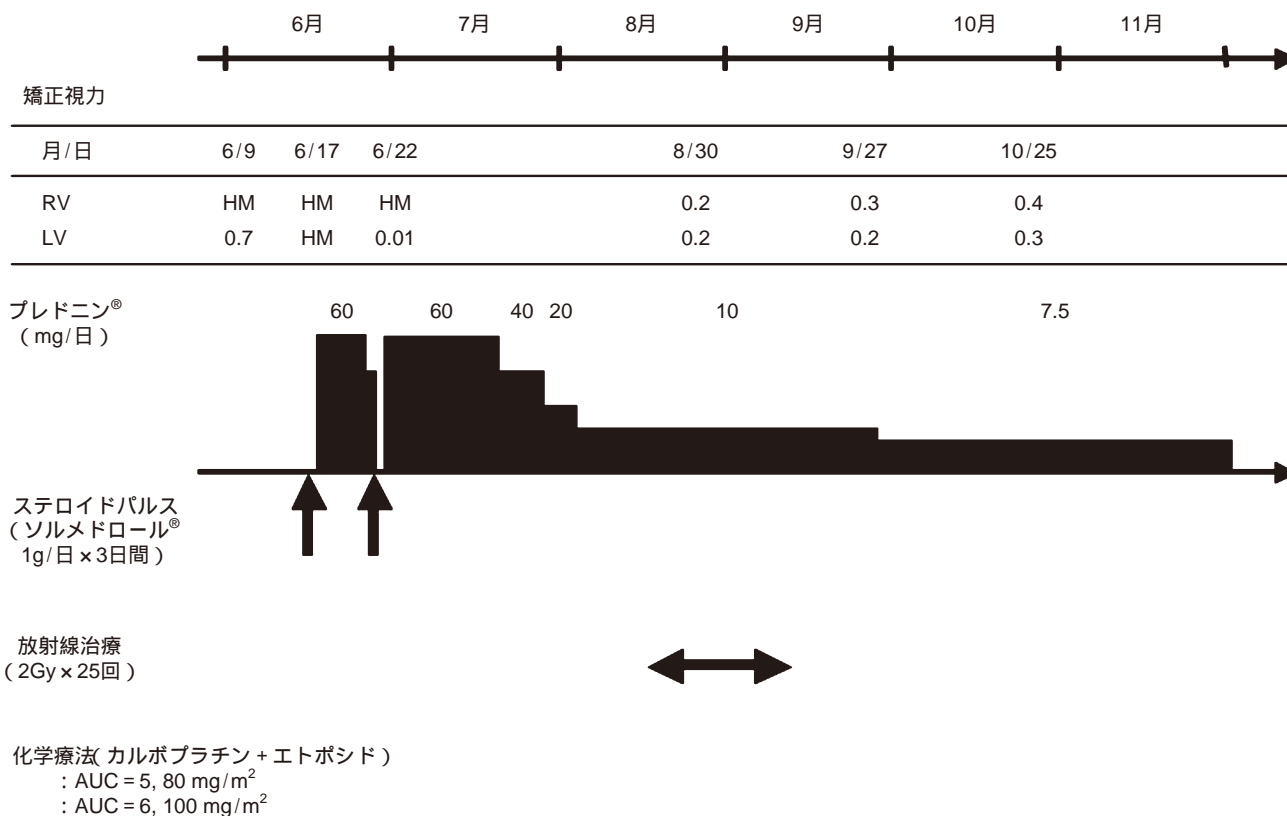


図 5 治療経過および視力の変化.

RV : 右眼矯正視力, LV : 左眼矯正視力, HM : 眼前手動弁, AUC : 薬物血中濃度—時間曲線下面積.

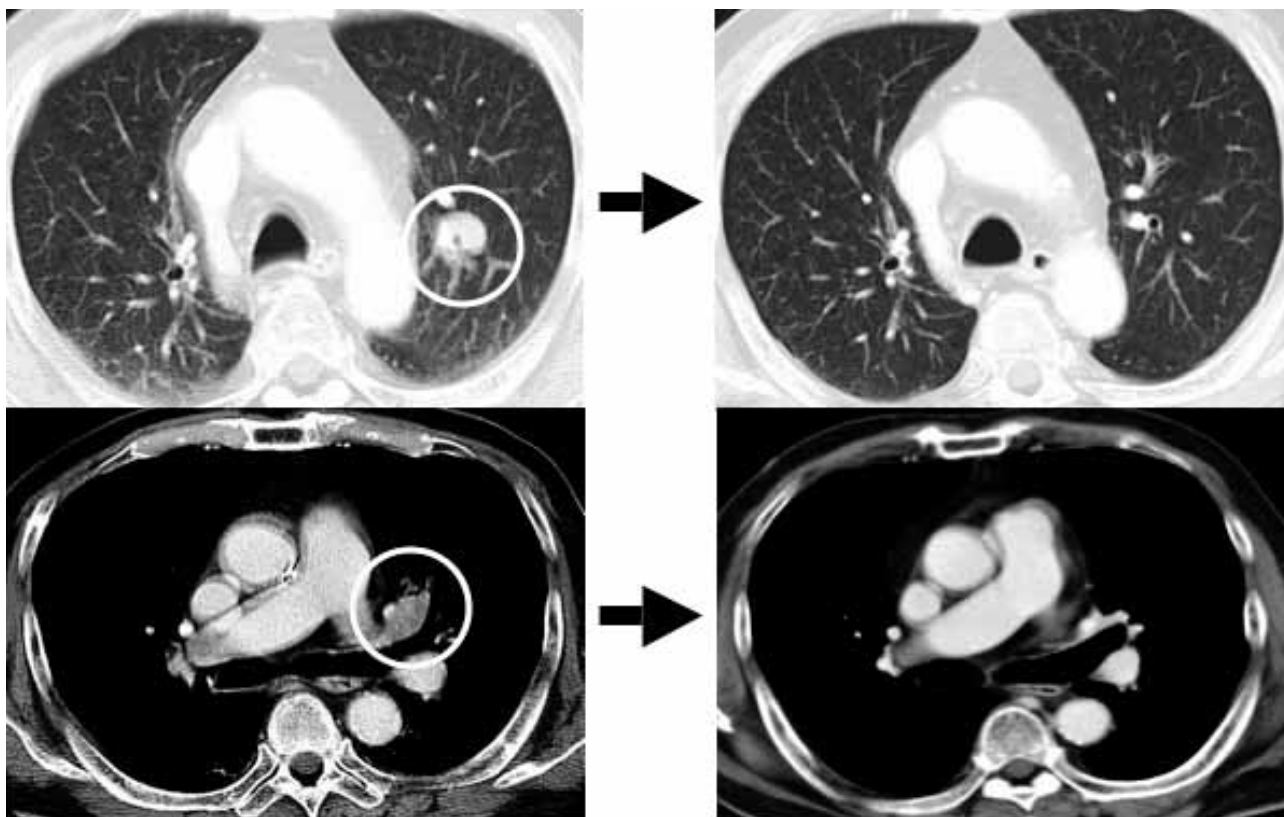


図 6 化学・放射線治療前後の胸部 CT 像.

左上：治療前の肺上葉. 直径約 1.2 cm の腫瘤影を認める (○印). 右上：治療後の肺上葉. 原発巣の腫瘤影はほぼ消失している. 左下：治療前の肺門部. 肺門部リンパ節に転移巣が存在した (○印). 右下：治療後の肺門部. 腫瘍はほぼ消失している.

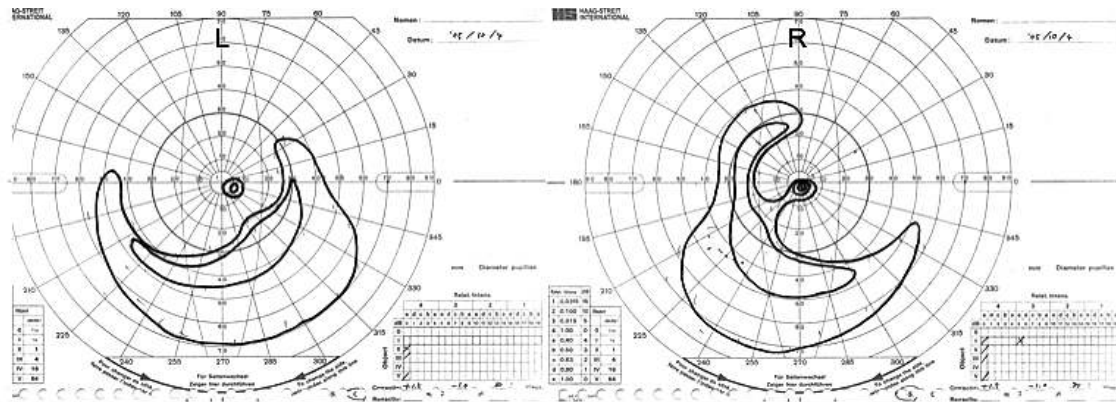


図 7 症例の退院時 Goldmann 視野(左:左眼, 右:右眼).
右眼の中心視野が回復している。

ていたが、退院後4か月の2006年2月に肺炎により死亡した。その際、原疾患の肺癌の再発は認めず、視機能の低下もなかった。

Ⅲ 考 按

CARは夜盲、視野の輪状暗点、ERGの平坦化など網膜色素変性様の臨床症状を示す。一方、網膜色素変性と比べ、進行が急速で眼底の臨床所見に乏しいのが特徴である¹⁾。また、羞明が伴うことも多い。本症例では発症後数週間で視力低下が進行しているにもかかわらず眼底所見に乏しく、また視野は輪状暗点で、ERGは平坦化していた。これらの臨床所見からCARが強く疑われ、胸腹部のCTを施行したところ肺癌が疑われる腫瘍影を認め、またWestern blottingにおいてサル網膜に対する抗体を検出したため、CARと診断した。

CARは網膜視細胞特異的な蛋白質が癌細胞に異所性に発現し、この異所性蛋白質が抗原と認識され、自己抗体が産生されることが網膜視細胞の傷害および変性に関係すると考えられており²⁾³⁾、患者血清中から抗リカバリン抗体が検出されることが多い。リカバリンは約23 kDのカルシウム結合蛋白質で、網膜視細胞においてはロドプシンをリン酸化するロドプシンキナーゼの活性をカルシウム濃度依存性に調節する働きをもつ⁷⁾⁸⁾。このリカバリンが腫瘍細胞になぜ発現し、どういう働きをしているかは不明である。また、抗リカバリン抗体以外にも α エノラーゼ(46 kD)⁹⁾、熱ショック蛋白質(65 kD)¹⁰⁾、tubby-like protein 1 (TULP 1) (70 kD)¹¹⁾に対する自己抗体がCARの患者血清で検出されたとの報告がある。本症例では患者血清中の抗リカバリン抗体は検出されなかったが、サル網膜蛋白質を用いたWestern blottingにおいて20 kDおよび37 kDの位置にバンドを認めた。

本症例では、右耳の突発性難聴が先行しているが、最近では突発性難聴の原因の一つにも自己免疫が考えられている。本症例が自己免疫を起こしやすい免疫学的性質を有しており、網膜とは別に内耳の特異的蛋白質に対す

る自己抗体を産生していたか、あるいは網膜と内耳に共通の蛋白質に対する自己抗体を産生してparaneoplastic syndromeを引き起こしていた可能性も考えられる。例えば、網膜色素変性と感音性難聴を来すUsher症候群の原因遺伝子蛋白質(ミオシン7aなど)に対する自己抗体を産生していれば、理論上Usher症候群と同様に網膜色素変性様症状と突発性難聴を来す可能性がある。しかし、本症例では突発性難聴が視力低下より3年先行しており、腫瘍関連自己免疫の影響は網膜だけで、難聴は全く別の要因で起った可能性も高い。または自己免疫が網膜と内耳と両者に影響していたが難聴は早くから自覚されたのに対し、網膜症状は視野狭窄、視力低下が高度になってはじめて自覚された可能性もある。ステロイドパルス治療により、家族は難聴の軽快(治療前聞こえなかったテレビの音が聞こえるようになった)を話していたが、聴覚検査では明らかな改善は認めなかった。本症例において発見された腫瘍はその後の精査により肺小細胞癌と診断された。肺小細胞癌はCARの原疾患としてしばしば報告されており¹²⁾、その他にもCARの原疾患として胸腺腫、胃癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌¹³⁾などが報告されている。CARの発症は腫瘍そのものの発見に先行することが多く¹⁴⁾、本症例においてもCARを疑い至急に全身検索を行ったことで腫瘍を早期に発見することができ、化学放射線治療により腫瘍は消失に至った。

CARの自然経過は急速な悪化であり、無治療で回復した症例の報告は皆無である。自己免疫による網膜視細胞の変性が原因であるので、治療には血清中の自己抗体の除去により視細胞の傷害を防ぐことが有効と考えられ、過去においては副腎皮質ステロイド薬投与⁴⁾、血漿交換療法と副腎皮質ステロイド薬の併用⁵⁾あるいは免疫グロブリンの静脈内投与⁶⁾などの報告がある。過去のCARに関する報告の中で加療された症例19例のうち治療により一時的にせよ視機能が改善したのは12例であったが、大幅な視力の向上は5例に認めるのみである。列挙すると副腎皮質ステロイド薬60あるいは80

mg 投与(症例 1: 矯正視力右 20/80, 左 20/200 から右 20/25 左 20/25. 症例 2: 矯正視力右 20/25, 左 20/200 から右 20/20, 左 20/20. 症例 3: 矯正視力右 20/40, 左 20/40 から右 20/20, 左 20/25)⁴⁾, 血漿交換療法と副腎皮質ステロイド薬 100 mg の併用(矯正視力右指数弁, 左 20/40 から右 20/200, 左 20/25)⁵⁾あるいは免疫グロブリンの静脈内投与(矯正視力両眼手動弁から右 20/25, 左 20/40)⁶⁾である.

治療効果のあった症例を検討すると, まず治療開始時の視力が比較的良好な例が多く, 唯一免疫グロブリン投与による症例のみは本症例同様, 両眼手動弁という高度な視機能低下を来していたが視力が大幅に回復した.

また, 治療に反応するもう一つの因子として, 自己免疫反応により網膜視細胞が不可逆的に傷害されてしまうと視機能の回復は困難と考えられ, 治療開始までの期間が重要と推測される. 実際, 免疫グロブリンの投与によっても, 視力低下後 1 か月以上経過した症例では効果を認めなかった⁶⁾. 本症例では視力が高度に低下していたが, 治療によって右(0.4), 左(0.3)まで回復し, 免疫グロブリン投与と同等の効果を得ることができた. 視力が手動弁に低下後 1 週間という早期に CAR の診断に至り, 網膜視細胞が不可逆的に傷害される前に治療を開始できたことが, 治療が奏効した要因の一つであると考えられる.

さらに, 副腎皮質ステロイド薬投与に一時的に反応するが, 速やかに再増悪する症例報告が多い. これは原疾患の治療が不完全であることが要因として考えられる. 本症例では, 原疾患の治療も早急で, 腫瘍像の消失まで加療ができたため良好な視力を持続できたのであろう.

今回, 我々は臨床所見から CAR と疑われた症例で無症候性の肺癌を発見し, ステロイド療法を早期に施行することにより視力の改善が得られた. 急速な視力低下, 視野狭窄, ERG の平坦化を示す症例では CAR を疑い全身検索を行う必要があり, CAR の診断に至れば早急にステロイドパルス治療と原疾患の治療を併用することにより一過性でない大幅な視力改善が得られる可能性が示された.

文 献

- 1) Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL : Cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 105 : 372—375, 1987.
- 2) Adamus G, Guy J, Schmied JL, Arendt A, Hargrave PA : Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 34 : 2626—2633, 1993.
- 3) Polans AS, Witkowska D, Haley TL, Amundson D, Baizer L, Adamus G : Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 9176—9180, 1995.
- 4) Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM : Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 110 : 48—53, 1992.
- 5) Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr : Paraneoplastic retinopathy : a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. J Neuroophthalmol 17 : 77—83, 1997.
- 6) Guy J, Aptsiauri N : Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin : report of 3 cases. Arch Ophthalmol 117 : 471—477, 1999.
- 7) Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, Niemi G, Spencer M, Brolley D, et al : Recoverin : a calcium sensitive activator of retinal rod guanylate cyclase. Science 251 : 915—918, 1991.
- 8) Kawamura S : Rhodopsin phosphorylation as a mechanism of cyclic GMP phosphodiesterase regulation by S-modulin. Nature 362 : 855—857, 1993.
- 9) Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, Heckenlively J, Flannery J, Hargrave PA : The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy. Clin Immunol Immunopathol 78 : 120—129, 1996.
- 10) Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, Maeda A, Maruyama I : Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc 70 antibodies *in vivo*. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 : 3160—3167, 1999.
- 11) Kikuchi T, Arai J, Shibuki H, Kawashima H, Yoshimura N : Tubby-like protein 1 as an autoantigen in cancer-associated retinopathy. J Neuroimmunol 103 : 26—33, 2000.
- 12) Thirkill CE, Keltner JL, Tyler NK, Roth AM : Antibody reactions with retina and cancer-associated antigens in 10 patients with cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111 : 931—937, 1993.
- 13) Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, et al : Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. Am J Ophthalmol 137 : 1117—1119, 2004.
- 14) Keltner JL, Thirkill CE : Cancer-associated retinopathy vs recoverin-associated retinopathy. Am J Ophthalmol 126 : 296—302, 1998.