

抗網膜双極細胞抗体陽性の悪性黒色腫関連網膜症の 1 例

花谷 淳子¹⁾, 中村ヤス子¹⁾, 子島 良平²⁾, 宮田 和典²⁾
米良健太郎³⁾, 大黒 浩⁴⁾, 山本 修一⁵⁾

¹⁾鹿児島宮田眼科, ²⁾宮田眼科病院, ³⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感覚器病学講座皮膚科

⁴⁾札幌医科大学眼科学講座, ⁵⁾千葉大学大学院医学研究院眼科学

要 約

背景：悪性黒色腫関連網膜症に関する本邦からの報告はまれである。今回、抗網膜双極細胞抗体が陽性で、悪性黒色腫関連網膜症と確定診断した症例を経験したので報告する。

症 例：33 歳女性。2009 年 4 月に、左眼のチラチラ感、羞明、視力低下、夜盲を自覚し、同年 5 月に鹿児島宮田眼科を初診した。2007 年より左第 4 指の悪性黒色腫の治療中であった。初診時、矯正視力は右 1.5, 左 1.2, 細隙灯顕微鏡検査では異常所見はみられず、眼底は、左眼網膜動脈のわずかな狭細化以外に明らかな異常は認めなかった。Humphrey 視野検査で、左眼は中心 30 度の

範囲でほぼ全域に感度低下がみられた。網膜電図では、最大応答で、左眼は陰性型を呈した。免疫組織学的検討を行ったところ、抗網膜双極細胞抗体の存在が証明され、確定診断に至った。

結 論：悪性黒色腫関連網膜症の診断には、特徴的な自覚症状、Humphrey 視野検査、網膜電図が重要である。(日眼会誌 115 : 541—546, 2011)

キーワード：悪性黒色腫関連網膜症、血清抗網膜双極細胞抗体、陰性型網膜電図

Case Report of Melanoma-associated Retinopathy Associated with Positive Auto-antibodies against Retinal Bipolar Cells

Junko Hanaya¹⁾, Yasuko Nakamura¹⁾, Ryouhei Nejima²⁾, Kazunori Miyata²⁾
Kentarou Mera³⁾, Hiroshi Ohguro⁴⁾ and Shuichi Yamamoto⁵⁾

¹⁾Kagoshima Miyata Eye Clinic

²⁾Miyata Eye Hospital

³⁾Department of Dermatology, Field of Sensory Organology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

⁴⁾Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University

⁵⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Chiba University Graduate School of Medicine

Abstract

Background : We report a case of melanoma-associated retinopathy (MAR) associated with positive auto-antibodies against retinal bipolar cells, which has been rarely reported in Japan.

Case report : A 33 year-old woman noticed shimmering vision, photopsias, blurred vision, and night blindness OS in April 2009, and visited Kagoshima Miyata Eye Clinic in May 2009. She had been continuously treated for malignant melanoma on her left finger since 2007. At her initial visit, the corrected visual acuity was 1.5 OD and 1.2 OS, and slit-lamp examination revealed clear ocular media OU. Fundusoscopic examination showed normal appearance of the retina OU, except for a mild narrowing of the retinal arteries OS. Humphrey field

analyzer revealed a reduction of retinal sensitivity within the central 30 degrees OS. The maximum left eye response of electroretinogram (ERG) showed a negative waveform. The immuno-cytochemical test revealed antibodies against retinal bipolar cells, which confirmed the diagnosis of MAR.

Conclusion : Characteristic subjective symptoms, Humphrey field analyzer and ERG are useful for the diagnosis of MAR.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 541—546, 2011)

Key words : Melanoma-associated retinopathy, Serum auto-antibodies against retinal bipolar cells, Negative electroretinogram

別刷請求先 : 890-0046 鹿児島市西田 1—5—1 鹿児島宮田眼科 花谷 淳子 E-mail : hanaya@miyata-med.ne.jp
(平成 22 年 9 月 17 日受付, 平成 22 年 11 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to : Junko Hanaya, M. D. Kagoshima Miyata Eye Clinic. 1-5-1 Nishida, Kagoshima-shi 890-0046, Japan
(Received September 17, 2010 and accepted in revised form November 30, 2010)

I 緒 言

悪性黒色腫関連網膜症 (malignant melanoma-associated retinopathy : MAR) は、皮膚悪性黒色腫が網膜に対する自己抗体を産生することにより発症する自己免疫疾患であり、さまざまな悪性腫瘍に関連する癌関連網膜症 (carcinoma-associated retinopathy : CAR) とともに、傍腫瘍網膜症といわれている。CAR は悪性腫瘍の発見のきっかけになることが多いが、MAR は悪性黒色腫の発見後、転移の段階で発症することが多い。また、MAR では抗網膜双極細胞抗体が発症に関与するが、視細胞は保たれることから、視力が良好で眼底も特に異常を認めないことが多い¹⁾。このため自覚的に異常を訴えても、MAR の初期には検眼鏡で異常がみられないことが多く、また実際に遭遇する機会が少ないことから、異常なしと診断される可能性がある。しかし、ほとんどの症例で悪性黒色腫の既往を有することから、既往歴の聴取により診断の手がかりを得ることが可能である。

MAR に関する本邦からの報告はまれであり²⁾³⁾、これまでに確定診断された報告はない。今回、抗網膜双極細胞抗体が陽性で、MAR と確定診断した症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例は 33 歳女性であり、左眼のチラチラ感、視力低下、夜盲、羞明を主訴に、2009 年 5 月に鹿児島宮田眼

科を受診した。全身既往歴としては、2007 年 3 月に鹿児島大学病院皮膚科において、左上肢第 4 指爪床部の悪性黒色腫に対し、皮膚悪性腫瘍切除術(左第 4 指 PTP 関節切断)および左腋下リンパ節郭清術を施行されている (TNM 分類 pT4aN0M0)。その後、DAV-Feron 療法 (5 クール) 後、Feron 局注療法を受けていた。2009 年 4 月には、左肘部と左手背の転移巣切除とリンパ節郭清術 (TNM 分類 pT3bN3M0) を施行され、左上肢の温熱療法および Feron 局注療法を継続している。眼科既往歴としては、他院にて 2008 年 7 月に両眼の laser *in situ* keratomileusis (LASIK) を施行されている。

2009 年 4 月初め、左眼のチラチラ感、視力低下、夜盲、羞明を自覚した。LASIK を施行された前医眼科を受診し、4 月 26 日に左眼に 2 度目の LASIK を施行されたが、症状は改善しなかった。他の眼科も受診し、いずれも異常なしとのことであったが、上記主訴が持続するため、5 月 18 日に鹿児島宮田眼科を初診した。

初診時、視力は右 1.5 (矯正不能)、左 1.2p (1.2 × +0.25 D)。眼圧は右 7 mmHg、左 8 mmHg。細隙灯顕微鏡検査では異常所見はみられなかった。眼底所見は、両眼とも視神経乳頭の色調は正常であり、網膜の色調も周辺部まで正常で、左眼網膜動脈のわずかな狭細化以外に明らかな異常はみられなかった (図 1)。光干渉断層計による黄斑部断層像は両眼ともに正常であった (図 1)。Goldmann 視野検査では、右眼は鼻側階段が、左眼にはわずかな周辺部の狭窄と中間周辺部から中心にかけての

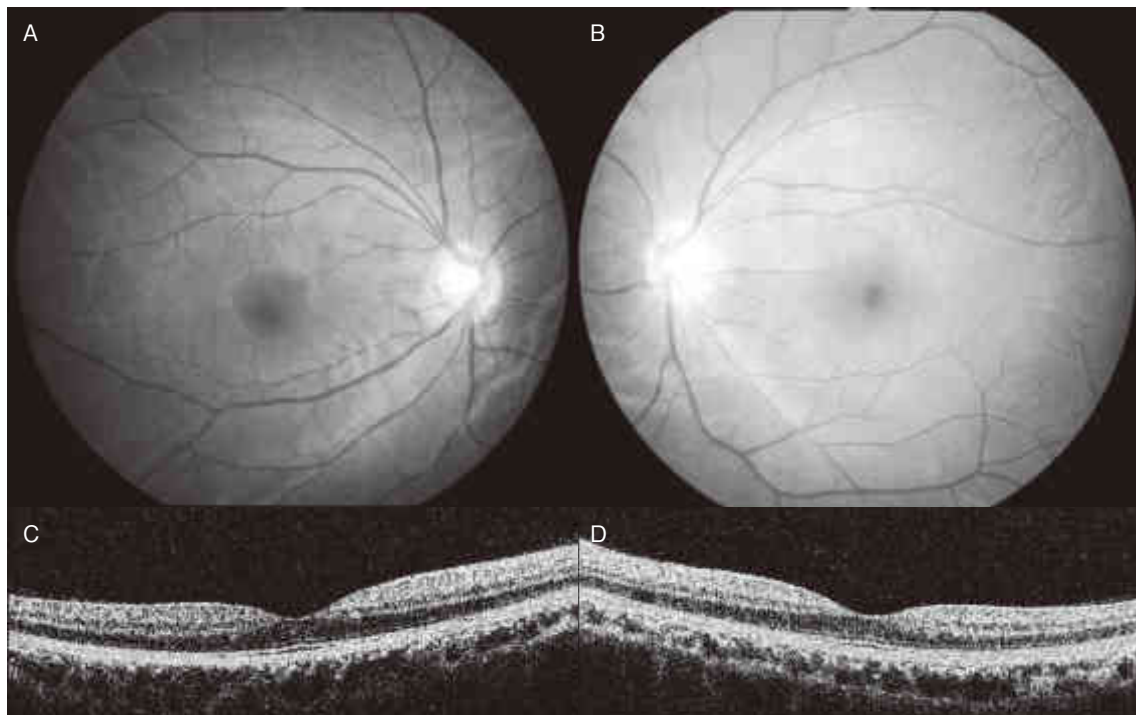


図 1 初診時の眼底写真 (A : 右眼, B : 左眼) と黄斑部の光干渉断層像 (C : 右眼, D : 左眼, スライス長 5 mm)。

左網膜動脈のわずかな狭細化以外に明らかな異常はなく、光干渉断層像にも左右差はみられなかった。

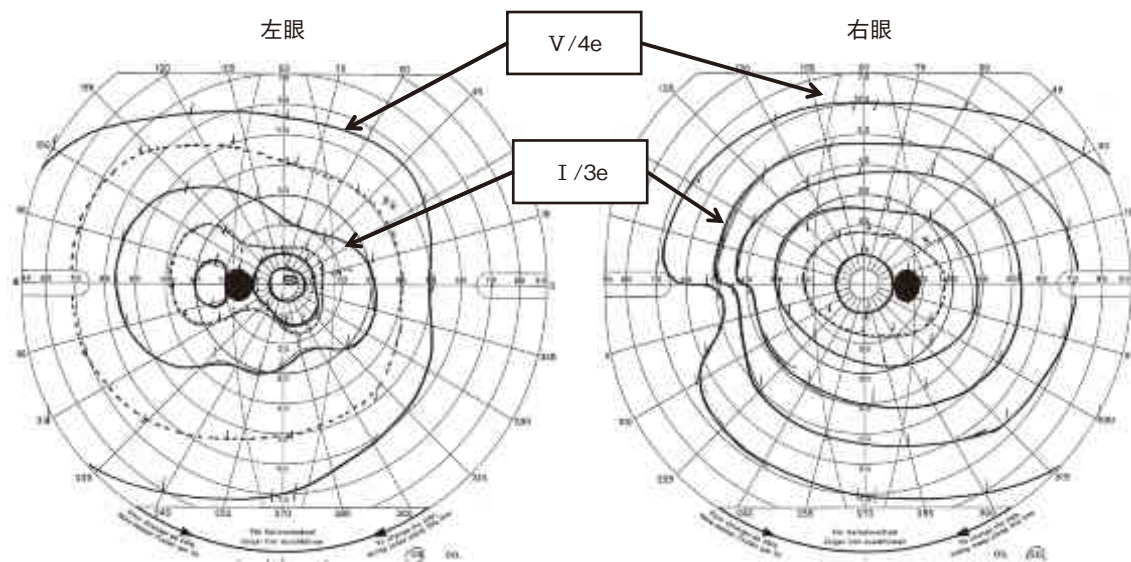


図 2 初診時の Goldmann 視野.

右眼に鼻側階段が、左眼にはわずかな周辺部の狭窄と中間周辺部から中心にかけての全体的な沈下がみられた。

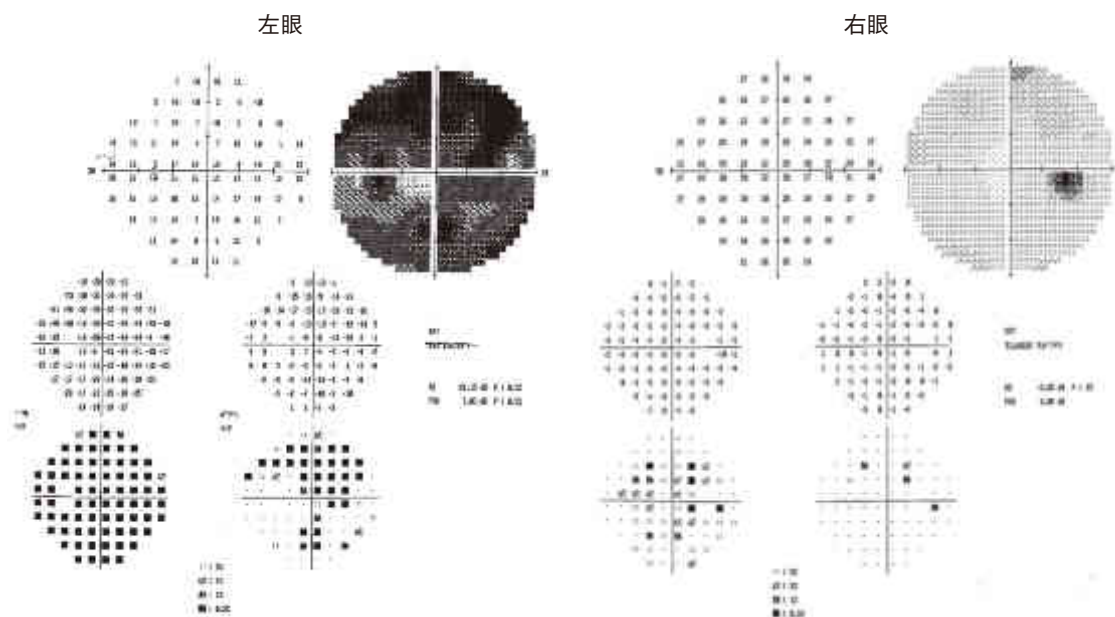


図 3 初診時の Humphrey 視野(中心 30 度).

右眼に軽度の感度低下(MD 値：-3.89 dB)が、左眼は全域にわたる感度低下(MD 値：-21.19 dB)がみられた。

全体的な沈下みられた(図 2)。Humphrey 視野検査で、左眼は中心 30 度の範囲で左眼のほぼ全域に感度低下(MD 値：-21.19 dB)がみられ、右眼にも軽度の感度低下(MD 値：-3.89 dB)がみられた(図 3)。中心フリッカ値は、右 41 cps、左 26 cps で、色覚は、石原色覚異常検査表、Panel D-15、SPP-1 表、SPP-2 表、東京医大式色覚検査表にて、両眼ともに正常であった。なお、フルオレセイン蛍光眼底造影検査は患者が希望せず施行していない。

全視野刺激の網膜電図(electroretinogram：ERG)は白色 LED を内蔵した電極を用いて記録した。最大応答では、右眼は律動様小波も記録されほぼ正常の波形であったが、左眼は a 波振幅は正常でありながら、b 波が著しく減弱した陰性型を呈し、また律動様小波は消失していた。杆体応答は、右眼では振幅が軽度低下していたが、左眼ではほぼ消失していた。錐体応答は、右眼はほぼ正常の反応であり、左眼では a 波と b 波の振幅はほぼ正常ながらも、a 波の平坦化と b 波の頂点潜時のわず

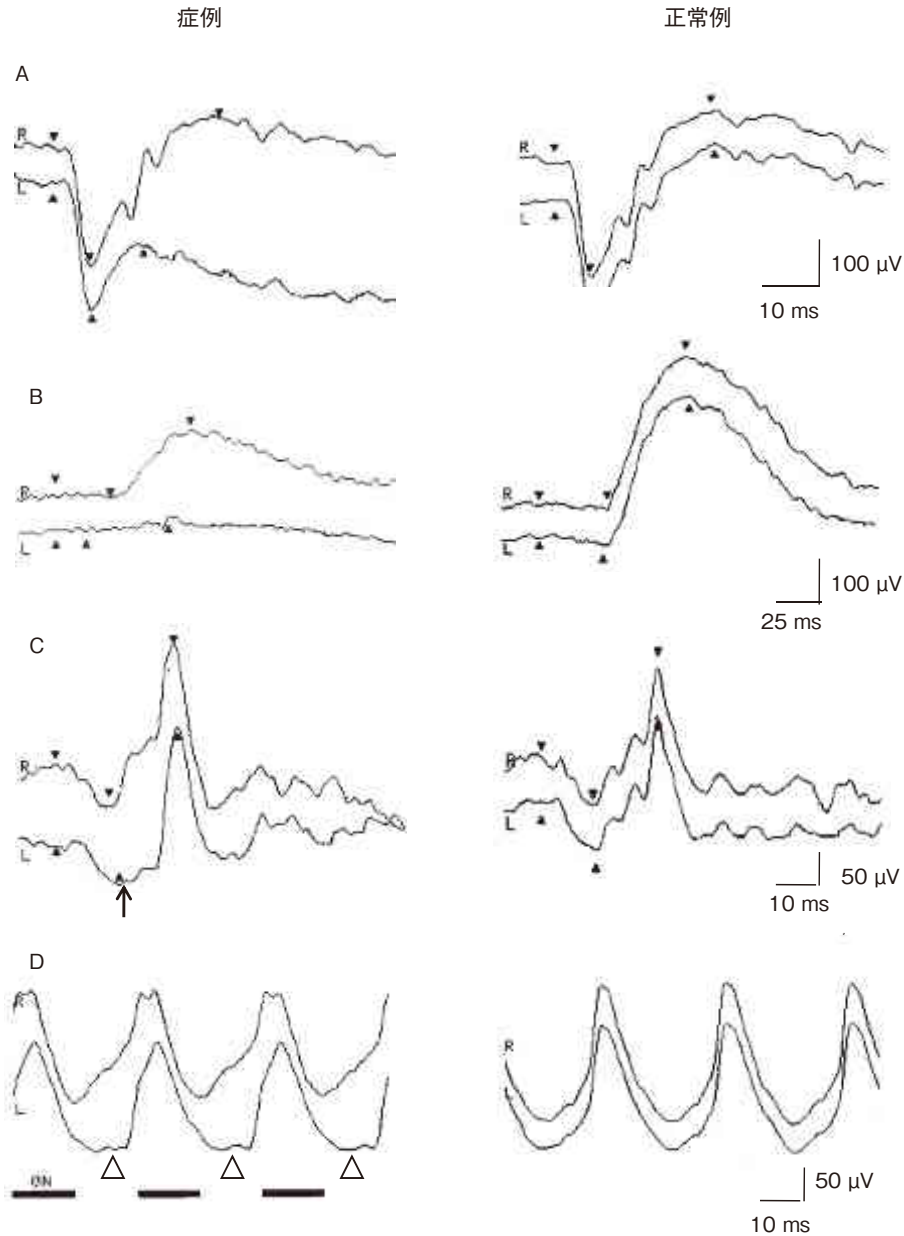


図 4 白色 LED 内蔵電極により記録した全視野刺激網膜電図(ERG)。

左列に本症例(上段が右眼, 下段が左眼)の, 右列に正常者の反応を示す. シングルフラッシュ ERG(A)は, 右眼では正常であったが, 左眼では陰性型を示し, 律動様小波は消失していた. 杆体応答(B)は, 右眼で軽度振幅低下, 左眼では消失していた. 錐体応答(C)は, 右眼で正常, 左眼では a 波の平坦化(矢印)と b 波の頂点潜時のわずかな延長がみられた. 30 Hz フリッカ ERG(D)では, 振幅の左右差はなかったが, 左眼では底部の平坦化(白抜き矢頭)とわずかな位相のずれがみられた.

かな延長がみられた. フリッカ刺激に対しては, 振幅の左右差はみられなかったが, 左眼では底部の平坦化とわずかな位相のずれがみられた(図4).

血液一般検査は異常なく, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体も正常範囲内であった. 皮膚悪性黒色腫の治療中に自覚症状が出現していること, ERG において陰性型を示したことから, MAR を疑い, 患者血清中の網膜自己抗体の検索を札幌医科大学眼科で行った. 1 回目の血清診断では免疫染色陰性であったが, 2 か月後の再検査で網膜内

顆粒層が特異的に染色されたことから, 抗網膜双極細胞抗体の存在を証明し(図5), MAR の確定診断に至った. 免疫組織学的検索においては, 未固定のラット網膜水薄切片を 3% ウシ血清アルブミン(BSA)でブロックし, 患者抗体(100 倍希釈)で 2 時間室温でインキュベートした後, 蛍光色素(シアニン 3)で標識した二次抗体である抗ヒト IgG により抗原抗体反応を検出した.

現在は悪性黒色腫の治療が継続されており, 眼科として MAR に対する治療は行わずに経過観察中である.

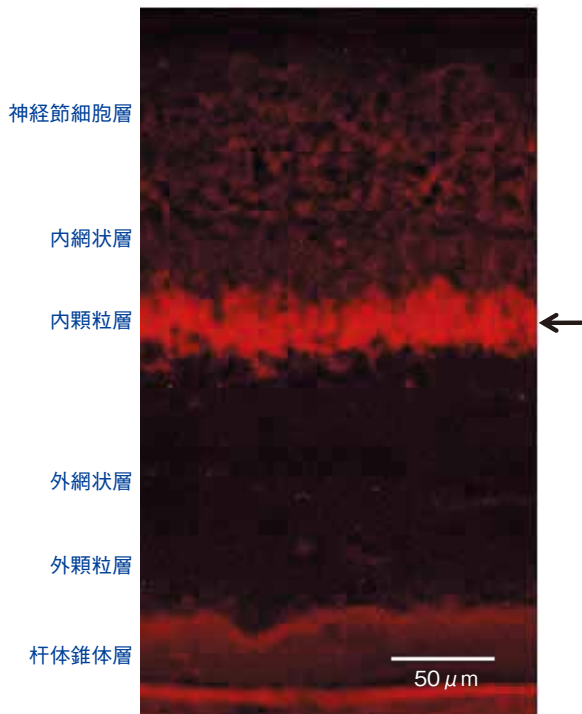


図 5 患者血清によるラット網膜の免疫組織化学染色。内顆粒層(矢印)が特異的に染色されている。

Ⅲ 考 按

MAR はまれな疾患であり、報告されている症例数も少ない。我々の検索範囲では、本邦からの報告は疑い例 2 例のみで、いずれも確定診断には至っていない^{2,3)}。今回経験した症例は、皮膚悪性黒色腫の治療中に、片眼のチラチラ感、視力低下、夜盲、羞明で発症し、ERG で典型的な陰性型を示し、また患者血清から抗網膜双極細胞抗体が検出されたことから MAR の確定診断に至った。なお本症例では、LASIK 後視神経症⁴⁾も鑑別疾患に挙げられるが、LASIK 直後ではなく施行から 9 か月後に発症していること、視力は良好であること、何よりも悪性黒色腫の既往を有することから否定された。

ERG は MAR の診断に非常に有用であり、錐体杆体の ON 経路すなわち脱分極双極細胞の選択的な機能障害を現す^{5,6)}。本症例の左眼では、シングルフラッシュ ERG では典型的な陰性型を示し、律動様小波は消失していた。杆体応答は消失し、錐体応答では a 波の平坦化がみられた。この錐体応答での a 波の平坦化は、長時間刺激錐体応答でみられる ON 応答である b 波が消失しており、本来は OFF 応答である d 波が b 波のような態度をとって上向き電位を形成するために生じる⁷⁾。

通常、MAR の症状は片眼の自覚症状が先行し、その数日後遅くても 2 か月以内に対側眼でも自覚症状が出現し⁸⁾、これまでに片眼のみの報告はきわめて少ない^{2,9)}。今回の症例では、右眼には自覚症状はなく、シングルフラッシュ ERG は陰性型を示していない。しかし、ERG

の杆体応答で振幅の軽度低下や、Goldmann 視野検査での鼻下側の狭窄、Humphrey 視野検査での軽度の感度低下がみられており、軽症の MAR である可能性を否定できず、今後注意深く経過観察する必要がある。

MAR では、血清中の抗網膜双極細胞抗体を証明することが確定診断になる。本症例では、初回の免疫染色では抗網膜自己抗体は検出されなかったが、2 か月後の再検査で抗網膜双極細胞抗体が証明された。CAR では、少なくとも 1 か月以上の間隔において 3 回採血することにより、ほとんどの症例で血清中に網膜自己抗体を確認できると報告されており¹⁰⁾、本症例も CAR 患者と同様に癌自体や癌の治療により免疫系に異常を来していることにより血清抗体価が変動している可能性がある。

MAR では抗網膜双極細胞抗体が発症に関与しているといわれているが、特異的な抗網膜双極細胞抗体は未だ同定されていない。近年 MAR の患者血清から、抗 transducin β 抗体¹¹⁾、抗 rhodopsin 抗体¹²⁾、抗 arrestin 抗体¹³⁾が発見されており、MAR はさまざまな腫瘍網膜抗原に対する免疫反応により修飾されていると考えられる。また、悪性黒色腫患者の 70% に抗網膜抗体が確認され、悪性黒色腫の病期が進行するほどその陽性率は高く、さらに腫瘍マーカーである S 100 との関連も報告されている¹⁴⁾。悪性黒色腫の患者では、ほとんどの患者は自覚症状を訴えていないにもかかわらず、90% に MAR を疑わせる何らかの眼科的所見がみられている¹⁵⁾。したがって、MAR の発症には相当数の網膜細胞の障害が必要であること、また報告されている以上に多くの MAR の患者が潜在的に存在している可能性がある¹⁵⁾。

MAR に対する治療としては、以前には副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤による治療例も報告されてきたが¹⁾、現在ではむしろ悪性黒色腫の悪化をもたらすために行われていない。現時点では、MAR を発症した転移性悪性黒色腫の治療は、まずは転移巣を切除し腫瘍細胞を取り除き、免疫療法を追加することが多い^{11,16)}。本症例では左肘リンパ節摘出標本の病理組織像で、マクロファージが異型メラノサイトを貪食している像が多数みられたことから、悪性黒色腫に対する自己免疫が活性化されていることがうかがわれ、自己免疫を低下させる化学療法は行われていなかった。現在も左上肢の温熱療法と Feron 局注療法が継続されている。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT: Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases

- and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol* 21 : 173—187, 2001.
- 2) 村山耕一郎, 田北博保, 清原祥夫, 清水禎彦, 土田哲也, 米谷 新 : 悪性黒色腫関連網膜症の臨床像と経過. *日眼会誌* 110 : 211—217, 2006.
 - 3) 八木橋朋之, 若林美宏, 中村一博 : 悪性黒色腫関連網膜症の1例. *眼臨* 101 : 376—379, 2007.
 - 4) Lee AG, Kohnen T, Ebner R, Bennett JL, Miller NR, Carlow TJ, et al : Optic neuropathy associated with laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 11 : 1581—1584, 2000.
 - 5) Alexander KR, Fishman GA, Peachey NS, Marchese AL, Tso MO : 'On' response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 477—483, 1992.
 - 6) Lei B, Bush RA, Milam AH, Sieving PA : Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retinal ON-response of the monkey ERG *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 262—266, 2000.
 - 7) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y : On- and off-responses in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Jpn J Ophthalmol* 31 : 81—87, 1987.
 - 8) Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH : Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 79 : 746—752, 1995.
 - 9) Janáky M, Pálffy A, Koložsvári L, Benedek G : Unilateral manifestation of melanoma-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 120 : 866—867, 2002.
 - 10) 横井由美子, 大黒 浩, 大黒幾代, 間宮和久, 石川太, 山崎仁志, 他 : 癌関連網膜症の血清診断. *あたらしい眼科* 21 : 987—990, 2004.
 - 11) Potter MJ, Adamus G, Szabo SM, Lee R, Mohaseb K, Behn D : Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 134 : 128—130, 2002.
 - 12) Hartmann TB, Bazhin AV, Schadendorf D, Eichmüller SB : SEREX identification of new tumor antigens linked to melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 114 : 88—93, 2005.
 - 13) Bazhin AV, Dalke C, Willner N, Abschütz O, Wildberger HG, Philippov PP, et al : Cancer-retina antigens as potential paraneoplastic antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 124 : 140—149, 2009.
 - 14) Ladewig G, Reinhold U, Thirkill CE, Kerber A, Tilgen W, Pföhler C : Incidence of antiretinal antibodies in melanoma : screening of 77 serum samples from 51 patients with American Joint Committee on Cancer stage I—IV. *Br J Dermatol* 152 : 931—938, 2005.
 - 15) Pföhler C, Haus A, Palmowski A, Ugurel S, Ruprecht KW, Thirkill CE, et al : Melanoma-associated retinopathy : high frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 149 : 74—78, 2003.
 - 16) Chan C, O'Day J : Melanoma-associated retinopathy : does autoimmunity prolong survival? *Clin Experiment Ophthalmol* 29 : 235—238, 2001.
-