

急速に失明に至り，特異な対光反射を示した悪性腫瘍随伴網膜症

尾辻 太, 精松 徳子, 中尾久美子, 坂本 泰二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座視覚疾患学研究分野

要 約

背景:ぶどう膜炎様所見で発症し，急速に失明に至った悪性リンパ腫に伴う悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR) を報告する。

症 例:54 歳女性，両眼の霧視を自覚して 7 日後に当科を受診した。初診時視力は両眼ともに光覚なく，角膜後面沈着物および前房混濁，微塵状の硝子体混濁を認めた。両眼底には明らかな炎症所見はなく，網膜動脈の狭細化と非活動性の糖尿病網膜症を認めた。網膜電図は消失型を示し，光干渉断層計では網膜外層が菲薄化していた。全身精査で腹部の悪性リンパ腫が発見され，血清中抗リカバリン抗体が陽性であり，CAR と診断した。ステロイドパルス療法を行ったが，視力は改善しなかつ

た。経過観察期間中，光覚はないにもかかわらず，強く長い光刺激に対し緩徐に反応して持続する縮瞳反応がみられた。

結 論:CAR には急速に進行して失明に至る症例がある。本症例にみられた緩徐で持続性の対光反射は，障害されていない網膜内層に存在するメラノプシン含有網膜神経節細胞を介する反応と考えられた。(日眼会誌 115: 924—929, 2011)

キーワード:悪性腫瘍随伴網膜症，対光反射，メラノプシン，悪性リンパ腫，ぶどう膜炎

A Case of Cancer-associated Retinopathy Rapidly Leading to Blindness with a Unique Pupillary Light Reflex

Futoshi Otsuji, Noriko Abematsu, Kumiko Nakao and Taiji Sakamoto

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Background: We herein report a case of cancer-associated retinopathy (CAR) associated with malignant lymphoma, beginning with uveitis and rapidly leading to blindness.

Case: A 54-year-old woman presented with a seven-day history of bilateral progressive vision loss. She had no light perception OU. She had keratic precipitates, anterior chamber cells and fine vitreous opacities OU. Fundus examination showed no signs of inflammation, but both a narrowing of the retinal arterioles and non-active diabetic retinopathy were observed. The electroretinogram was extinguished, and optical coherence tomography showed thinning of the outer retinal layer. Systemic examination revealed malignant lymphoma. Anti-recoverin antibody was detected in the patient's serum. Based on these observations, the patient was diagnosed as having CAR. She was treated with steroid pulse

therapy, but her visual acuity did not improve. Although she had no light perception, her pupils showed slow and persistent constriction in reaction to strong and long light stimulation during the follow-up period.

Conclusions: In certain circumstances CAR can progress rapidly and lead to blindness within a few days. We observed a delayed, slow, and persistent pupillary light reflex in a CAR patient with no light perception, presumably due to the intrinsic photoactivation of the melanopsin-containing retinal ganglion cells in the uninvolved inner retina.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 924—929, 2011)

Key words: Cancer-associated retinopathy, Pupillary light reflex, Melanopsin, Malignant lymphoma, uveitis

別刷請求先: 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座視覚疾患学研究分野 尾辻 太 E-mail: ottimomo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

(平成 23 年 1 月 28 日受付, 平成 23 年 5 月 25 日改訂受理)

Reprint requests to: Futoshi Otsuji, M.D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi 890-8520, Japan

(Received January 28, 2011 and accepted in revised form May 25, 2011)

I 緒 言

傍腫瘍性神経症候群の一つである悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy : CAR) は悪性腫瘍の遠隔効果による後天性網膜変性症で、腫瘍細胞が産生する異常蛋白質と正常網膜蛋白質との交差抗原性に起因する一種の自己免疫疾患である。1976 年に Sawyer らが原因不明の網膜変性によって視力障害を来した担癌患者 3 例を報告し、その疾患概念を提唱した¹⁾。1980 年代に視細胞内の蛋白質、特にリカバリンを抗原とする自己抗体が同定され、疾患として確立された^{2)~4)}。これまでに多数の CAR 症例が報告され、その臨床像や病態が明らかになってきている。原因腫瘍としては、肺小細胞癌が最も多く、消化器系および婦人科系の癌や、リンパ腫を含む血液の悪性疾患も報告されている。眼症状としては光過敏症、視野狭窄、夜盲、視力低下などがみられ、進行性に網膜が変性して網膜血管は狭細化し、網膜電図 (electroretinogram : ERG) は減弱あるいは消失し、視野検査で輪状暗点や中心暗点が検出される⁵⁾。このように網膜色素変性と類似した症状や眼所見を呈するが、網膜色素変性と異なり病気の進行が速いのが特徴である。進行速度は症例によりさまざま、亜急性に進行して眼科初診時に既に著明な視力低下を来している症例もあれば^{6)~8)}、長期にわたり緩徐に進行する症例もある⁹⁾。我々は、原因腫瘍としては比較的めずらしい悪性リンパ腫に伴って CAR を発症し、急速に進行して症状を自覚してから 7 日以内に失明に至り、特異な対光反射を示した症例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：54 歳、女性。

主訴：両眼の霧視、視力低下。

全身既往歴：2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、右下肢の血栓性静脈炎、脳梗塞の既往があり、内服治療中。

眼既往歴：44 歳頃に両眼糖尿病網膜症に対して汎網膜光凝固術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004 年 3 月から、近医眼科で糖尿病網膜症、高眼圧症と診断され、ラタノプロスト点眼治療で経過観察されていた。2008 年 1 月 12 日の定期検査時には自覚的、他覚的に両眼とも著変なく、視力は右(1.2)、左(1.0)であった。同年 1 月 21 日に両眼の霧視を自覚し、3 日後に同院を再診した。視力は右(0.6)、左(0.5)で、両眼に毛様充血、角膜後面沈着物および前房混濁を認め、両眼前部ぶどう膜炎の診断で点眼治療(ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 6×両/日、アトロピン硫酸塩 1×両/日、ミドリン P® 3×両/日)を開始したが、翌日の 1 月 25 日には右(0.2)、左(0.4)とさらに視力が低下してきたため、1 月 28 日に当科へ紹介された。

初診時所見：視力は両眼ともに光覚がなく、眼圧は右 17 mmHg、左 19 mmHg であった。眼位は正位で眼球運動に制限はなかった。瞳孔は両眼ともアトロピン点眼で散瞳しており、対光反射は判定できなかった。両眼ともに角膜後面沈着物、前房混濁 1+、微塵状の硝子体混濁がみられた。眼底は両眼とも硝子体混濁のため透見は不良で、視神経乳頭は色調がやや不良で腫脹はなく、網膜動脈の狭細化がみられたが、網膜および網膜血管に明らかな炎症所見はなかった。また、汎網膜光凝固術後の糖尿病網膜症は活動性がなく、黄斑浮腫も認めなかった(図 1 A)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では、腕-網膜時間が 14 秒で造影剤の流入遅延はみられなかった。両眼とも後極部の網膜静脈からごく軽度の色素漏出がみられ、網膜血管の閉塞所見はみられなかった。視神経乳頭にも特に異常所見はみられなかった(図 1 B)。

経過：以上の眼所見では光覚なしという著明な視力低下を説明することができないため、視神経および頭部の異常を疑って頭部の磁気共鳴画像検査を行ったが、陳旧性の脳梗塞所見を認める以外、視神経の腫脹や異常信号はなく、頭蓋内および眼窩内に視力障害の原因となる異常所見はみられなかった。髄液検査でも異常はみられなかった。血液検査では貧血、肝機能および腎機能異常、高尿酸血症、高脂血症、高血糖、C-reactive protein (CRP) 上昇がみられた。抗カルジオリピン抗体は陰性であった。貧血の精査のため便潜血、骨髓検査を行ったが、貧血の原因は不明であった。

後部虚血性視神経症を発症している可能性を考え、1 月 30 日から当科入院のうエステロイドパルス療法を行った。副腎皮質ステロイド治療開始後すみやかに前房混濁および硝子体混濁は消退したが、視力改善はみられず光覚なしのままであった。光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) では、黄斑部網膜の外層が菲薄化している所見を認めた(図 1 C)。また、ERG 検査を行ったところ、フラッシュ ERG、フリッカ ERG とも消失型を示した(図 2)。これらの所見より CAR を疑い、副腎皮質ステロイド内服治療を継続しながら全身精査を行い、血清の抗リカバリン抗体検査を依頼した。胸部から腰部の造影コンピュータ断層撮影で、腹部傍大動脈領域に累々と腫大したリンパ節が多数描出され、胃小弯部、肝十二指腸間膜にも同様な所見を認めた。超音波内視鏡検査では、十二指腸球部を圧排するように腫瘍性病変を認め、同部位に対して胃壁より生検を行った結果、中型から大型で濃染性の円形ないし多形の核を持つ異型リンパ球がみられ、免疫染色により CD 56 陽性で natural killer 細胞の性質を持つ lymphoma cells の浸潤が確認され、aggressive natural killer cell lymphoma と病理診断された。その後、血清中抗リカバリン抗体が陽性であることが判明し、悪性リンパ腫に伴う CAR と診断を確定した。当院内科へ転科して 3 月 13 日より化学療法、

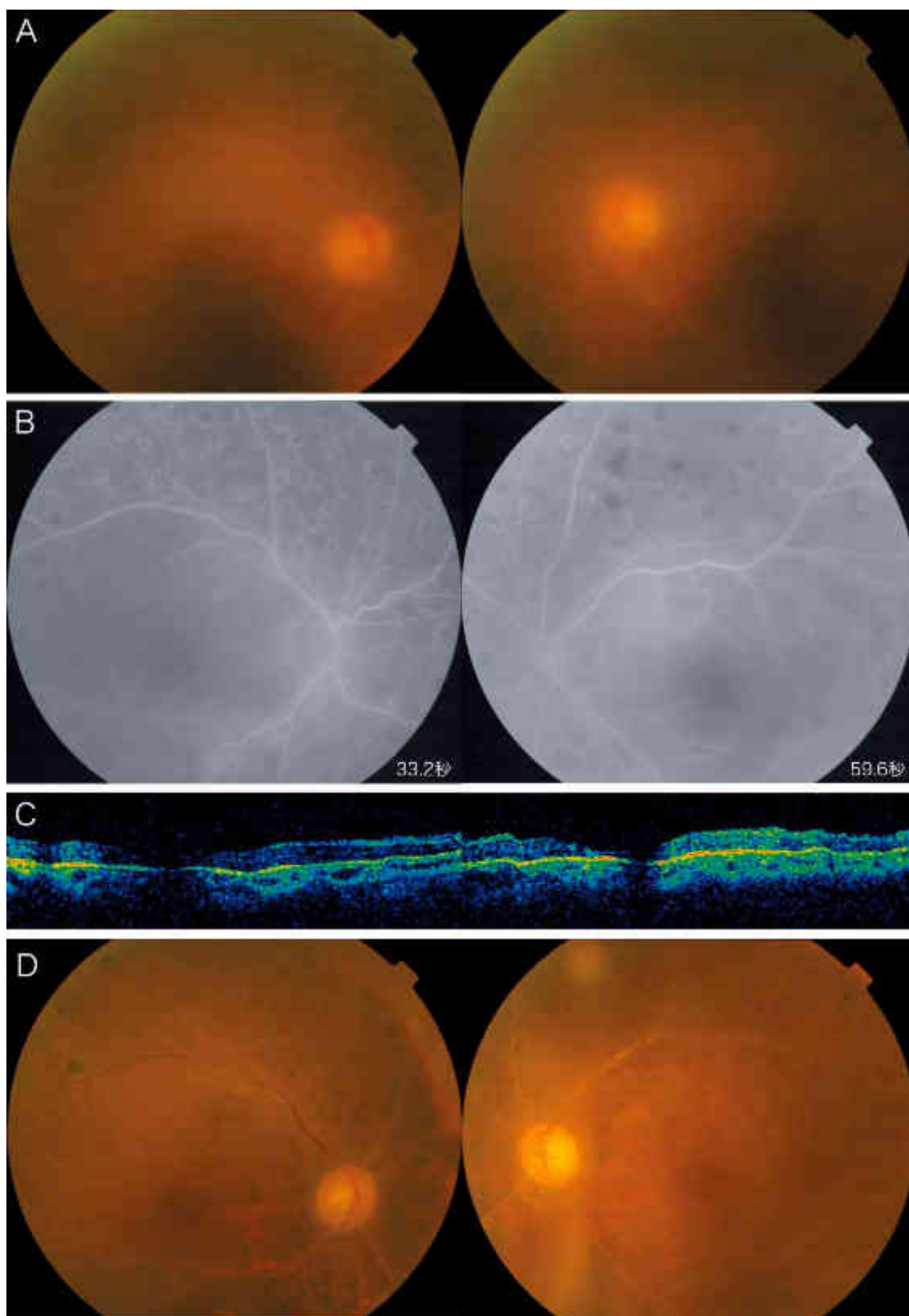


図 1.

- A : 初診時眼底写真. 両眼ともに硝子体混濁のため眼底の透見は不良である. 視神経乳頭の色調がやや不良で, 網膜動脈の狭細化を認める. また, 糖尿病網膜症は網膜光凝固されており活動性はなく, 黄斑浮腫も認めない.
- B : 初診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真. 両眼ともに後極部の網膜静脈からごく軽度の色素漏出がみられる.
- C : 光干渉断層計所見. 中心窩を含む 6 mm 水平断. 網膜外層の菲薄化を認める.
- D : 眼症状発症後 3 か月眼底写真. 両眼ともに視神経乳頭は蒼白化し, 網膜の色調も不良で, 網膜動脈は白線化している.

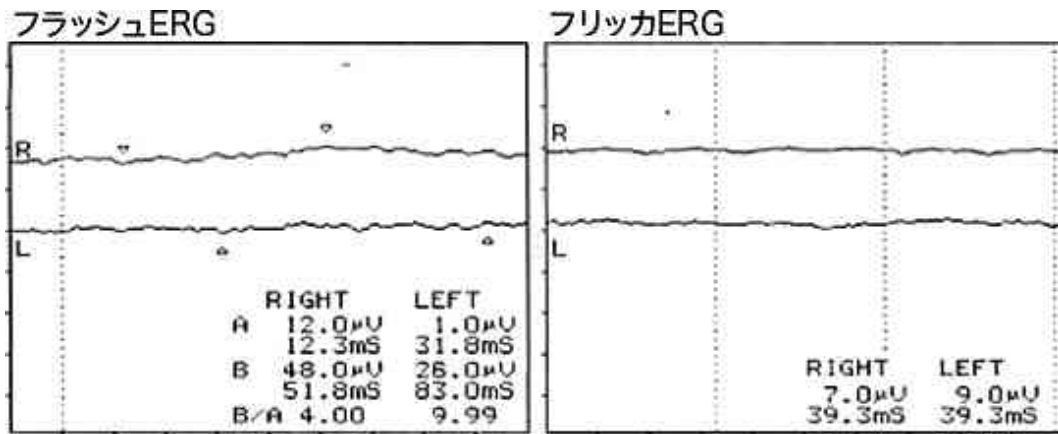


図 2 網膜電図(ERG)所見.

両眼ともにフラッシュ ERG, フリッカ ERG で消失型を示している.

放射線療法を行ったが, 視機能の改善はみられず, 徐々に網膜の色調は不良となり, 眼症状を発症してから3か月後には両眼ともに視神経乳頭は蒼白化し, 網膜動脈は白線化した(図 1D). ただし, 光覚はないにもかかわらず, 細隙灯顕微鏡で光を長く当てていると非常にゆっくりと縮瞳し, いったん縮瞳したら数分以上縮瞳した状態が持続する特異な対光反射が観察された. この対光反射は2008年5月28日の最終診察時まで観察された. その後も内科で治療を継続したが, 悪性リンパ腫は寛解せず同年9月に死亡した.

III 考 按

本症例は霧視を自覚して7日目に当科を受診したが, その時点で既に視力は両眼とも光覚がなくなっていた. 両眼に軽度の前房混濁, 硝子体混濁がみられ, 網膜や視神経乳頭には明らかな変化はみられなかったが, 網膜動脈の狭細化がみられ, ERGは消失しており, OCTで網膜外層の菲薄化がみられた. その後の全身検査で腹部傍大動脈領域および胃小弯部, 肝十二指腸間膜に悪性リンパ腫が発見され, 血清の抗リカバリン抗体が陽性であることが判明したことからCARと診断を確定した. 悪性リンパ腫にぶどう膜炎様所見がみられる場合, 悪性リンパ腫の眼内浸潤も鑑別すべき疾患であるが, 本症例の前房混濁と硝子体混濁は副腎皮質ステロイド全身投与だけですみやかに消退したこと, その後開始した化学療法や放射線治療に悪性リンパ腫自体はほとんど反応しなかったにもかかわらず, ぶどう膜炎所見の再発はみられなかったことから否定的である. ぶどう膜炎様所見はCARに伴って比較的よくみられる所見であり⁵⁾¹⁰⁾, また, CARで検出される網膜自己抗原であるリカバリンの抗原性は非常に高く, ラットに接種すると実験的ぶどう膜炎を惹起しうることが報告されている¹¹⁾.

本症例で特筆すべき点は, 症状を自覚してからわずか7日以内に失明してしまうほど急激に網膜変性が進行し

たことである. CARでは進行性に網膜が変性するが, その進行速度は症例によってさまざまで, 急速に進行して眼科初診時には手動弁や光覚弁まで視力低下している症例もあれば^{6)~8)}, ゆっくり進行して11年経過しても視力はあまり低下していない症例も報告されている⁹⁾. 我々が調べた範囲で, 急速に進行した症例としては, 症状を自覚してから18日後に光覚弁になり, 2か月後には光覚がなくなった肺大細胞癌の症例⁶⁾, 2週間で手動弁になり, 2か月後には光覚がなくなった肺小細胞癌の症例⁷⁾, 3日で手動弁になり, 2~4週間で光覚弁になった広範囲の転移を伴う子宮癌の症例があり⁸⁾, 本症例は今まで報告されたCAR症例の中で最も急速に進行した症例と思われる. ラットの視細胞を使った実験によると, 抗リカバリン抗体は量と時間に依存して視細胞の障害を起こすことが報告されており¹²⁾, 症例によって産生されている抗リカバリン抗体の量が異なるために, CARの進行が異なる可能性が考えられる. 11年経過しても視力が良好に保たれた症例は原因となる腫瘍がかなり小さく, しかも数個の癌細胞のみがリカバリン抗原を発現していただけであり, このことが網膜症の進行が遅いことと関連しているのではないかと推測されている⁹⁾. 本症例の悪性リンパ腫はきわめて悪性度が高く, 急速に進行して予後の非常に悪いaggressive natural killer cell lymphomaで¹³⁾, しかもかなり進行した状態で発見されており, このことが非常に急激なCARの進行と関連していたかもしれない. また, 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固術により既に医原性の網膜障害があったことも網膜変性の進行の速さに関連していた可能性が考えられる.

本症例でもう一つ注目されたのは, 光覚がないにもかかわらず, 細隙灯顕微鏡検査で光を当てていると緩徐に縮瞳して, その後縮瞳状態が数分以上持続する特異な対光反射がみられたことである. CAR患者の瞳孔反応について記載している報告はあまり多くないが, 2~4週間で光覚弁になった症例でかすかな対光反射がみられた

という記載や⁸⁾, CAR 8 例についての報告で, 視力が両眼とも手動弁の症例で amaurotic pupils, 右眼視力 20/50, 左眼視力 20/60 の症例で左眼に afferent defect がみられ, その他 6 例は瞳孔に異常なかったという記載などがあり¹⁴⁾, ある程度視力や視野が保たれている症例ではほぼ正常の対光反射がみられ, 視力が手動弁や光覚弁に低下した症例や, 視野障害が著明な症例では, 対光反射の遅鈍化や消失がみられた. 本症例と同様に光覚もなくなった症例で対光反射について記載している報告が 1 例あるが, 自覚症状発症から 9 週で失明し, 13 週の時点での検査で対光反射はなかったと記載されており¹⁵⁾, 本症例と同じような対光反射はみられていない.

病理組織学的に, CAR では網膜外層が著明に障害されているのに対し, 網膜内層はほとんど障害されていないことが報告されている¹⁵⁾. 網膜内層には, メラノプシンを含有した神経節細胞が存在し¹⁶⁾, この細胞は視細胞からのシナプス入力があったくなくても, また, 網膜から単離した場合にも, 光刺激に対して脱分極性の応答を示すことが明らかにされている¹⁷⁾. また, このメラノプシンによる内因性光応答は, 時間経過が緩徐で空間分解能も低く, 閾値も高いという特徴を持ち, 光刺激に対してゆっくりと立ち上がり, 刺激終了後も長時間続く持続性の脱分極応答であることが示されている¹⁸⁾. 本症例でみられた, 強く長い光刺激に対してゆっくりとした時間経過で生じる持続性の縮瞳反応は, その特徴から障害されていない網膜内層に存在するメラノプシン含有神経節細胞に由来する内因性光応答を反映していたものと考えられる. 本症例が急速に進行して, 網膜外層は障害されていても網膜内層は障害されていなかったと推測されるのに対し, 前述の光覚がなくなり対光反射がなかったと記載されていた症例では, 剖検時(発症 16 週後)に摘出された眼球の網膜組織像で網膜外層が消失しているだけでなく, 網膜内層の構造も乱れて炎症細胞も存在しており¹⁵⁾, 神経節細胞も障害されていたために本症例と同様な対光反射がみられなかったのではないかと考えられる. 本症例の特異な対光反射は発症 4 か月後の眼科最終診察時まで観察されたが, 以後, 全身状態が悪化したため眼科的検査は継続困難となり, その後の対光反射の有無については不明である. 傍腫瘍性神経症候群にみられる瞳孔異常として, 肺小細胞癌患者で合併することの多い, 神経細胞の核蛋白質に対する自己抗体である抗 Hu 抗体による亜急性感覚性ニューロパチーで瞳孔緊張症を伴うことが報告されているが^{19)~21)}, 本症例は瞳孔径に左右差はなく, いったん縮瞳すると縮瞳状態がしばらく持続するものの, ゆっくりもとの瞳孔径に回復しており, 瞳孔緊張症の所見はみられなかった.

CAR の治療としては, 副腎皮質ステロイドの全身投与, アザチオプリンなどの免疫抑制剤の投与, 免疫グロブリンの大量投与, 血漿交換などの報告があり, 一部の

症例で視力や視野の改善がみられるが, 多くの症例では視機能は改善しないか悪化しており, 決定的な治療法は確立していない⁵⁾. なかには, 症状を自覚してから 1 か月後, 視力が手動弁まで低下して 8 日後にステロイドパルス療法を開始し, 4 か月後には 0.4 に視力回復した症例もあり, 早期に治療を開始することで視機能が回復する可能性が示唆されている²²⁾. 本症例では自覚症状出現から 9 日目にステロイドパルス療法を開始したが, 既に網膜変性が進行していたため, 視機能の改善はみられなかった. 網膜が完全に変性してしまっただけではどんな治療も効果がないので, 本症例のように急激に進行する症例もあることに留意し, できるだけ早く診断して治療を開始することが, 視力予後を少しでも良くするために必要と思われる.

利益相反: 利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF: Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 81: 606—613, 1976.
- 2) Keltner JL, Roth AM, Chang RS: Photoreceptor degeneration, possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 101: 564—569, 1983.
- 3) Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL: Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 105: 372—375, 1987.
- 4) Polans AS, Buczyłko J, Crabb J, Palczewski K: A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J Cell Biol* 112: 981—989, 1991.
- 5) Chan JW: Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol* 48: 12—38, 2003.
- 6) 森田 大, 松倉修司, 中川喜博, 河合憲司, 大橋秀記, 柴久喜れいし, 他: 肺大細胞癌に伴う CAR 症候群の 1 例. *臨眼* 60: 1467—1470, 2006.
- 7) Kornguth SE, Klein R, Appen R, Choate J: Occurrence of anti-retinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1289—1293, 1982.
- 8) Guy J, Aptsiauri N: Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin. Report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 117: 471—477, 1999.
- 9) Saito W, Kase S, Ohguro H, Furudate N, Ohno S: Slowly progressive cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 125: 1431—1433, 2007.
- 10) Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, et al: Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinop-

- athy. *Am J Ophthalmol* 137 : 1117—1119, 2004.
- 11) **Gery I, Chanaud NP 3rd, Anglade E** : Recoverin is highly uveitogenic in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 3342—3345, 1994.
 - 12) **Adamus G, Machnicki M, Seigel GM** : Apoptotic retinal cell death induced by autoantibodies of cancer associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 283—291, 1997.
 - 13) **Imamura N, Kusunoki Y, Kawa-Ha K, Yumura K, Hara J, Oda K, et al** : Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma : report of four cases and review of the literature. *Br J Haematol* 75 : 49—59, 1990.
 - 14) **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.
 - 15) **Adamus G, Guy J, Schmied JL, Hargrave PA** : Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 2626—2633, 1993.
 - 16) **Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD** : A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 20 : 600—605, 2000.
 - 17) **Berson DM, Dunn FA, Takao M** : Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295 : 1070—1073, 2002.
 - 18) **Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, et al** : Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 433 : 749—754, 2005.
 - 19) **Maitland CG, Scherokman BJ, Schiffman J, Harlan JW, Galdi AP** : Paraneoplastic tonic pupils. *J Clin Neuroophthalmol* 5 : 99—104, 1985.
 - 20) **Bruno MK, Winterkorn JM, Edgar MA, Kamal A, Stubgen JP** : Unilateral Adie pupil as sole ophthalmic sign of anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J Neuroophthalmol* 20 : 248—249, 2000.
 - 21) **Wabbles BK, Elflein H, Lorenz B, Kolling G** : Bilateral tonic pupils with evidence of anti-Hu antibodies as a paraneoplastic manifestation of small cell lung cancer. *Ophthalmologica* 218 : 141—143, 2004.
 - 22) **高橋政代, 平見恭彦, 佐久間圭一郎, 三尾直士, 川越直顕, 万代道子, 他** : 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. *日眼会誌* 112 : 806—811, 2008.
-