

乳頭血管炎を伴った壊死性強膜炎の一症例

高野 俊之*, 沖坂 重邦**, 浜中 輝彦***, 石田 敬子***, 原 閏子***

*順天堂大学医学部眼科学教室, **防衛医科大学校眼科学教室, ***日赤医療センター眼科

要 約

リウマチ性多発筋痛症に罹患した66歳女性で、左眼に網膜中心動脈閉塞症発症後に壊死性強膜炎を惹起し、ステロイド治療にもかかわらず眼球摘出に至った症例を経験し、摘出眼球の組織病理学的検索を行った。毛様体、網膜周辺部の強膜深層に壊死性肉芽腫性変化を認めるとともに、リンパ球とプラズマ細胞、類上皮細胞が視神経乳頭上の網膜中心動脈に浸潤していた。ステロイド球結膜下注射によって、強膜壊死が誘発された可能性もあると考えられ、強膜炎が増悪した場合、全身的大量ステロイド療法が考慮されるべきである。(日眼会誌 94: 424-431, 1990)

キーワード: 壊死性強膜炎, 血管炎, リウマチ性多発筋痛症, ステロイド

A Case of Necrotizing Scleritis with Angiitis of Papilla

Toshiyuki, Takano*, Shigekuni Okisaka**, Teruhiko Hamanaka***, Takako Ishida*** and Junko Hara***

*Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

**Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

***Eye Clinic, Japanese Red Cross Medical Center

Abstract

A case of a 66-year-old woman suffering from polymyalgia rheumatica with necrotizing scleritis followed central retinal artery occlusion in the left eye was studied clinico-pathologically. The left eye was enucleated because of severe pain in spite of the steroid therapy, and was examined histopathologically. The necrotic granulomatous changes of the deep sclera in the ciliary body and peripheral fundus were observed. Lymphocytes, plasma cells and epithelioid cells infiltrated in the central retinal artery at the papilla. It seemed that subconjunctival injection of steroid had induced scleral necrosis. When scleritis is very severe, it might be suggested that systemic steroid should be given in large suppressive doses. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 424-431, 1990)

Key words: Necrotizing scleritis, Angiitis, Polymyalgia rheumatica, Steroid

I 緒 言

壊死性強膜炎は、慢性関節リウマチ^{1)~3)}、Wegener肉芽腫症^{4)~6)}、結節性動脈周囲炎⁷⁾⁸⁾などに合併して起

ることが知られている。また、上強膜炎、強膜炎は、全身疾患に合併することが多く、Lyne⁹⁾らは、強膜炎では、膠原病由来が45%、膠原病以外の他疾患が16%であり、上強膜炎では、膠原病由来が9%、他疾患が18%

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 高野 俊之
(平2年1月26日受付, 平成2年2月6日受理)

Reprint requests to: Toshiyuki Takano, M.D. Dept. of Ophthalmol., Juntendo Univ. School of Med.
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received January 26, 1990 and accepted February 6, 1990)

と報告している。壊死性強膜炎の病態として、1) コラーゲンに対する自己免疫反応による壊死性変化、2) 血管炎を基礎とする血管閉塞性壊死が考えられている。今回私達は、臨床的には、リウマチ性多発筋痛症に網膜中心動脈閉塞症と壊死性強膜炎を合併し、ステロイドの局所、全身投与にかかわらず著しい眼痛のために眼球摘出術を施行せざるを得なかった症例を経験した。摘出眼球の組織病理学的検索にて前眼部に壊死性肉芽腫、後眼部に血管周囲炎の所見を得たので、慢性関節リウマチの眼病変の多様性、治療法についてここに報告する。

II 症 例

患者：63歳，女性。

初診：1986年9月13日。

主訴：両眼痛，充血。

現病歴：1986年7月15日，左眼が急に見えなくなったことを主訴として近医を受診した。左網膜中心動脈閉塞症の診断を受け加療するも，左眼視力は光覚を消失した。同年9月上旬より，両眼痛，充血及び頭痛が出現したため，9月13日日赤医療センター眼科を受診した。

既往歴：高血圧症，完全房室ブロック。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：視力；右0.15 (0.8×+3.0D)，左 光覚(-)。眼位，眼球運動に異常なく，眼圧は両眼とも12mmHgであった。両眼の球結膜全体に浮腫，毛様充血を認め，輪部付近の角膜に，上皮から実質表層にかけての浸潤巣が数ヶ所みられた。前房の深さは正常で，炎症細胞や線維素は認められなかった。両水晶体皮質に軽度の混濁がみられたが，硝子体には混濁は認められなかった。眼底検査では左眼の視神経乳頭は萎縮の状態を呈し，網膜血管にも著明な交叉現象を認めた。

全身検査所見：血液検査；白血球8,000/mm³，赤血球355万/mm³，ヘモグロビン10.5g/dl，ヘマトクリット32.7%，赤血球沈降速度135mm/時間，白血球分画，好中球65%（桿状17%，分節48%）リンパ球21%，好酸球7%，単核球7%，肝，腎機能，正常。CRP 4+，ASLO，50単位，RA テスト，弱陽性，抗核抗体，陰性，単純ヘルペス抗体価32倍，帯状ヘルペス抗体価4倍以下，梅毒血清反応，陰性，ACE 7.8IU/l/37℃，心電図，完全房室ブロック，心拍数45/分，血圧120/60mmHg。胸部 X 線異常なし。眼窩 CT 強膜肥厚像なし，脳 CT，

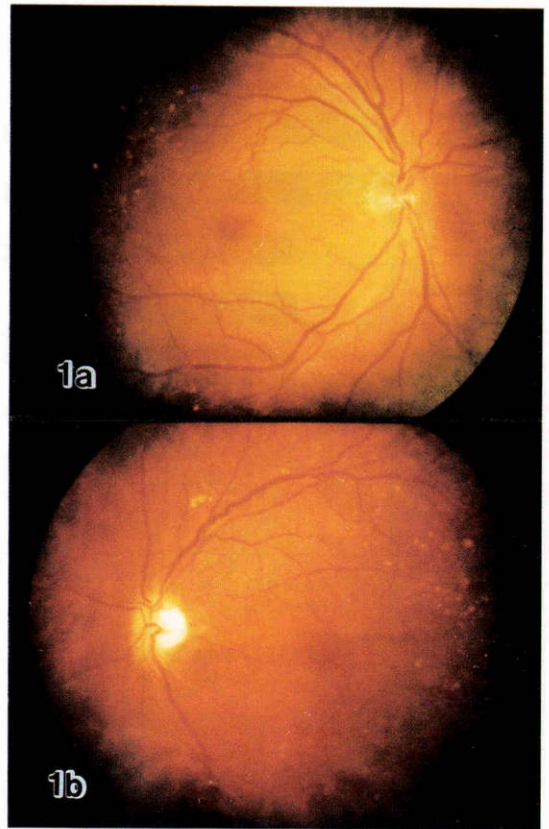


図1 初診時眼底写真。a) 右眼，b) 左眼，細動脈の口径不同，狭細，交叉現象を認める。左視神経萎縮を認める。

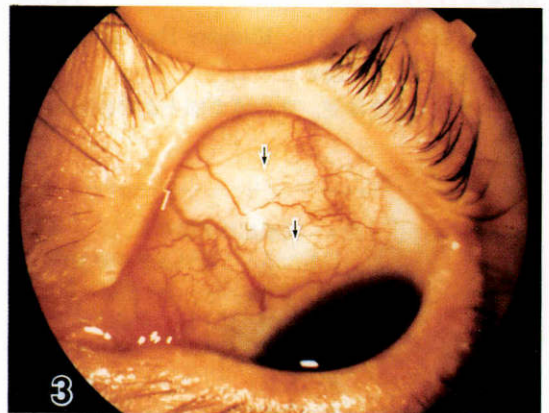


図3 左強膜炎再発時の前眼部写真。球結膜の毛様充血と強膜の一部に壊死性変化（矢印）を認める。

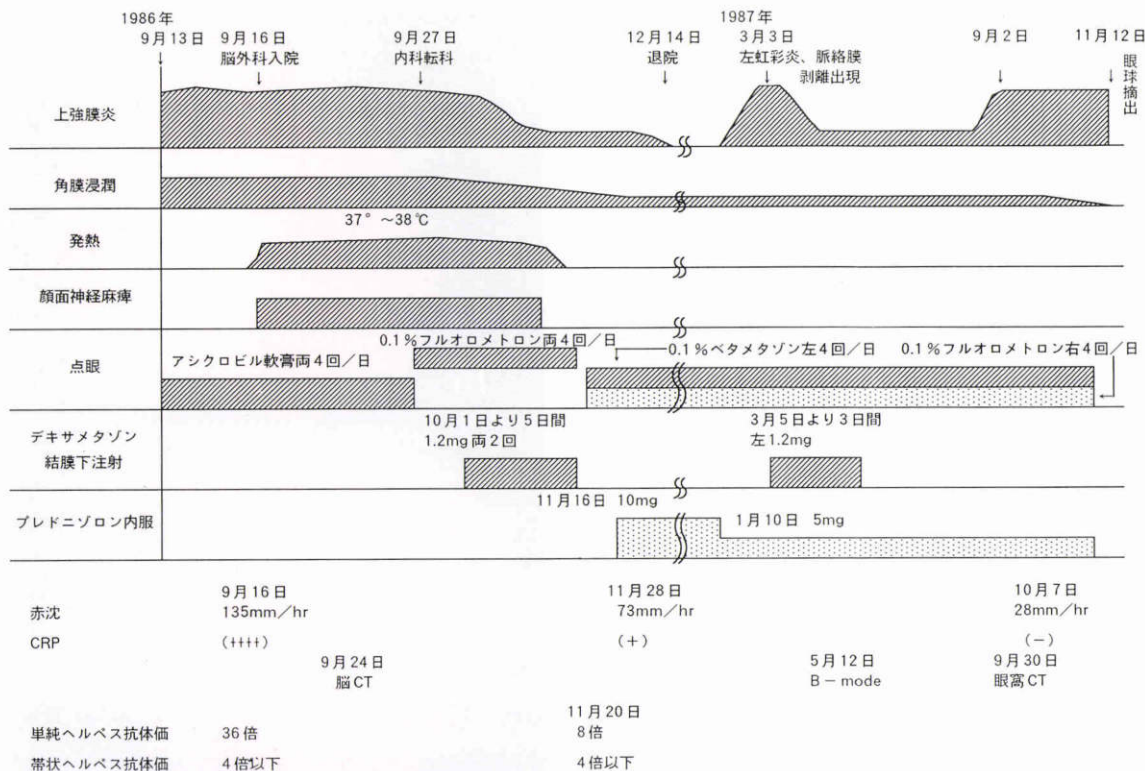


図2 初診より左眼球摘出までの臨床症状，治療，検査所見の経過を示す一覧表。

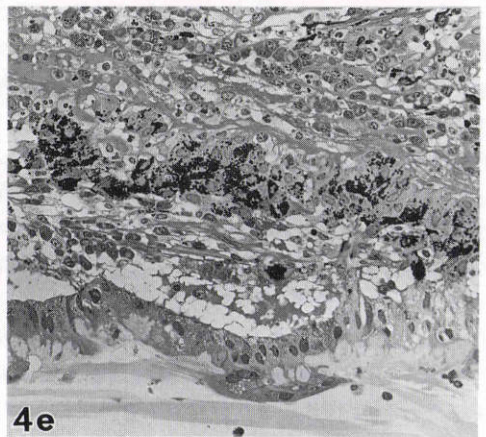
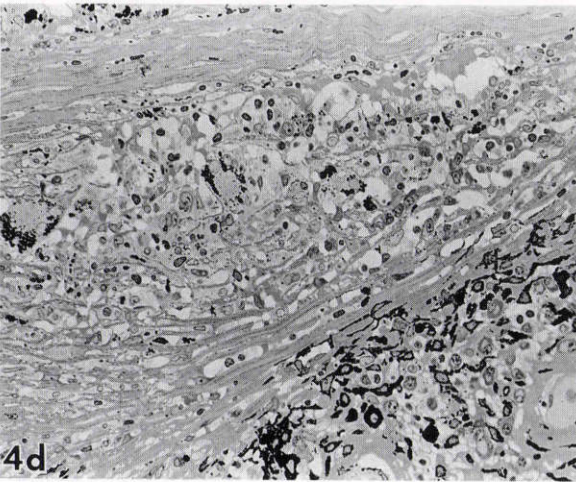
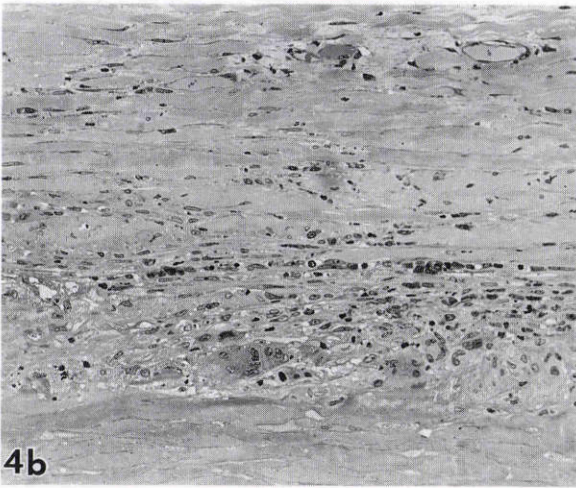
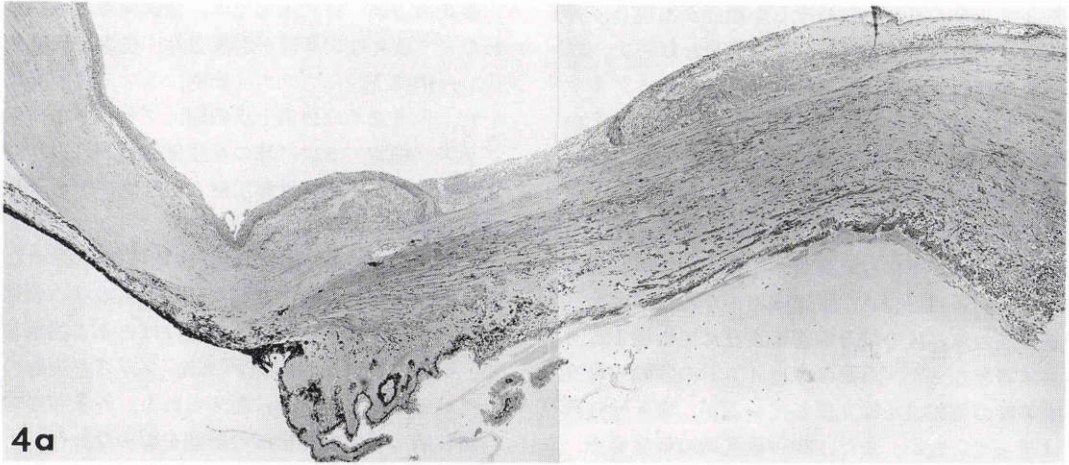
Ga シンチグラム異常なし，髄液所見：細胞数48/3，蛋白量42mg/dl，糖60mg/dl，骨髓生検：hypocellular bone marrow，悪性所見なし。

経過：初診時，ヘルペス性角膜浸潤の診断のもとに，アシクロビル眼軟膏が処方された，3日後，左顔面神経麻痺及び難聴，頭痛，軽度発熱が出現し，日赤医療センター脳外科を受診し，Ramsay-Hunt 症候群が疑われ，精査目的で入院となった。

9月26日，角膜浸潤，球結膜毛様充血の改善がみら

れないため，0.1%フルオロメトロン点眼が追加処方された。9月27日，内科に転科した。10月1日より連続5日間のデキサメタゾン球結膜下注射(1.2mg)によって，球結膜毛様充血は軽減した。全身的には，左顔面神経麻痺，左高音性難聴，頭痛，微熱，血沈亢進が持続した。リウマチ性多発筋痛症の診断のもとに，11月16日よりプレドニゾン10mg内服を開始した。微熱，頭痛および炎症性変化(CRP，赤血球沈降速度)が改善したため，12月14日退院となった。

図4 前眼部の光顕写真。a) 毛様体部の強膜は菲薄化し，周辺虹彩前癒着を起こしている。ぶどう膜は炎症細胞浸潤が中等度波及し，上皮細胞の変性，消失もみられる(HE染色，×30)。b) 強膜に類上皮細胞，巨細胞が浸潤し，膠原線維は変性，消失しているが，好中球の浸潤はわずかである(トルイジン青染色，×170)。c) 壊死性強膜炎の著明な所では，膠原線維の変性壊死部に好中球，マクロファージ，類上皮細胞が浸潤している(トルイジン青染色，×220)。d) 隅角線維柱帯部には，類上皮細胞，巨細胞が肉芽腫性結節を形成し，プラズマ細胞浸潤を伴った虹彩と癒着を起こしている(トルイジン青染色，×220)。e) 毛様体扁平部の実質には，プラズマ細胞，好中球の浸潤が著明で，色素上皮細胞はマクロファージに食食され，硝子体中にもマクロファージが浸潤している(トルイジン青染色，×170)。



翌年3月3日、再び左眼の激しい眼痛が出現し、日赤医療センター眼科を受診し、左強膜炎、虹彩炎、脈絡膜剝離が認められ、0.1%ベタメタゾン点眼とデキサメタゾン球結膜下注射にて一時的に軽減したが、その後再発を繰り返し、左強膜の一部に壊死性変化を認めた。同時に左白内障と硝子体混濁が増強し、4月上旬には左眼底透見不能となった。徐々に、ステロイドの反応が悪くなり、更に左眼痛著しくなったため、患者の希望にて同年11月12日左眼球摘出術が施行された。眼球摘出後の球結膜の縫合癒着も良好にて術後1カ月で義眼装着となった。右眼は3~4カ月の間隔で軽度から中等度の強膜炎を繰り返しているが、壊死性強膜炎には至っていない。また、視神経乳頭の軽度発赤、網膜細静脈の拡張と一部硝子体の混濁を認め、プレドニゾロン10mgの内服とデキサメタゾン点眼にて経過観察中である。全身的には発熱や関節炎は現在認められていない。

[眼球の組織病理学的所見]

摘出眼球は直ちに1.0%グルタルアルデヒド、2.5%ホルマリン(pH7.2燐酸緩衝液)にて固定し、切り出し、細切後、ツェロイジンパラフィン包埋、メサクリレート包埋およびエポキシ包埋ブロックを作成し、光学顕微鏡にて検鏡した。

球結膜：結膜下組織にプラズマ細胞、リンパ球を主とした炎症細胞浸潤を認めた。

強膜：臨床的に認められた壊死性強膜炎は、毛様体から眼底周辺部にもおよんでいた。強膜表層には壊死性変化はほとんどなく、深層ほど強く、ぶどう膜と一体となった壊死性変化がみられた。壊死の中心部では好中球が集簇し、膠原線維は強く壊死に陥り、その周囲をプラズマ細胞、リンパ球、類上皮細胞、巨細胞が取り囲んでいた。

毛様体扁平部：無色素上皮細胞はその構造を保っていたが、色素上皮細胞は破壊消失し、メラニンを貪食したマクロファージ、好中球、リンパ球、プラズマ細胞の浸潤が著明で、硝子体中に好中球、プラズマ細胞、マクロファージが浸潤していた。

毛様体ひだ部：無色素上皮細胞の破壊は認められなかったが、色素上皮細胞には一部炎症細胞浸潤による破壊を認めた。毛様体筋よりシュレム管外壁にかけて、リンパ球、プラズマ細胞、マクロファージの連続性細胞浸潤とともに、類上皮細胞と巨細胞よりなる肉芽腫を形成するところもみられた。

角膜：炎症細胞浸潤は認められなかった。

眼底周辺部：鋸状縁部では、強膜深層から脈絡膜にわたって壊死性肉芽腫が形成され、色素上皮細胞が消失し、網膜下腔にプラズマ細胞、リンパ球が浸潤していた。赤道部では色素上皮細胞、ブルッフ膜に対するプラズマ細胞、リンパ球の炎症細胞浸潤により、網膜下腔にはエオジン好性渗出液とマクロファージ浸潤が認められた。

眼底後極部：脈絡膜に炎症細胞浸潤を認めなかった。網膜内層の神経節細胞層、神経線維層の萎縮が著明であった。網膜細動脈の管腔はほとんど閉塞していた。網膜血管の周囲にリンパ球、プラズマ細胞の集簇しているところが一部に認められた。外顆粒層および内顆粒層に著明な組織液の貯留を認めた。

視神経：乳頭上の網膜中心動脈壁にはリンパ球、プラズマ細胞、類上皮細胞が浸潤し、内腔は血栓形成により狭窄していた。乳頭面に接する硝子体中にマクロファージの集簇がみられた。篩状板後方の網膜中心動脈には炎症細胞は認められなかったが、内腔には赤血球が充満していた。

III 考 按

本症例は、壊死性強膜炎の他に不明熱、Rumsay-Hunt 症候群類似症状(顔面神経麻痺、難聴)を呈し、全身的にリウマチ性多発筋痛症と診断されていた。さらに本症例の特徴として、強膜炎発症の2カ月前に両結膜充血と共に左網膜中心動脈閉塞症にて左眼の光覚を消失していたこと、不明熱の検索のため髄液穿刺を行いリンパ球の増多を認めたことなどである。眼科的には、強膜炎に対してステロイド療法を施行したにもかかわらず、徐々に壊死性強膜炎へ移行し、発症半年後にぶどう膜炎と脈絡膜剝離を併発した点が特徴である。

壊死性強膜炎の組織病理所見から原疾患を診断することはなかなか困難ではある。本症例の場合、毛様体ひだ部から眼底周辺部にかけて壊死性肉芽腫を認め、視神経乳頭の網膜中心動脈と一部後極部網膜血管の周囲にリンパ球、プラズマ細胞、類上皮細胞の集簇がみられた。臨床的には、赤沈亢進、CRP4+、貧血、血液像にて好酸球7%などを示し、Kielarが報告した多発性結節性動脈炎に強膜炎と浸出性網膜剝離を合併した症例¹⁰⁾に類似している。さらに本症例は顔面神経麻痺と髄膜炎といった神経症状も呈しているが、多発性結節性動脈炎に眼症状と末梢神経症、てんかんを合併したSheehanらの報告とも共通性がある¹¹⁾。Kielarは、

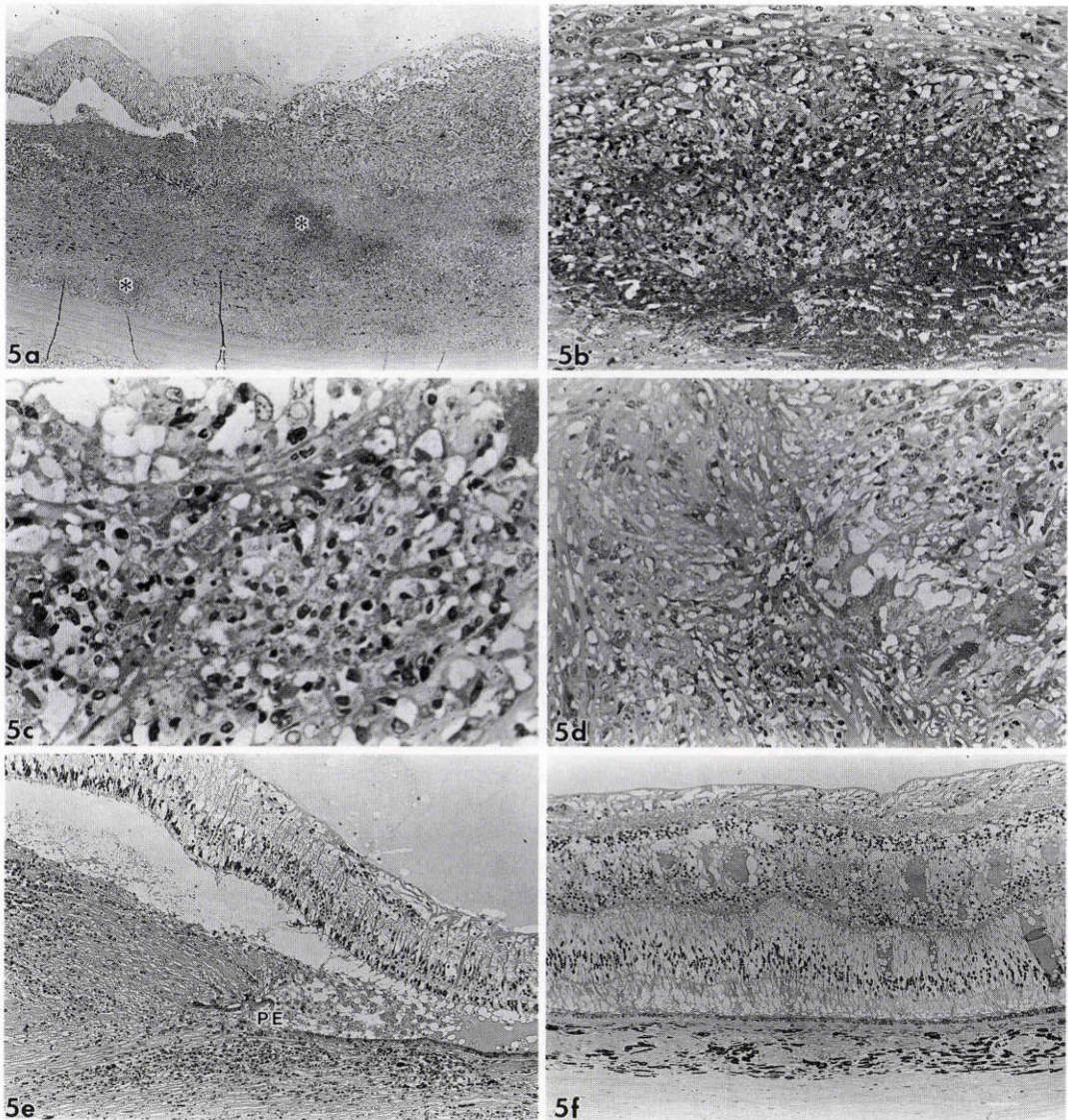


図5 後極部の光顕写真。a) 周辺部の強膜深層から脈絡膜にわたって壊死性肉芽腫(*)が形成され、硝子体中にも炎症細胞浸潤を認める(HE染色, $\times 25$)。b) 一d) 肉芽腫の中心の壊死融解部には、好中球が多数集簇している。肉芽腫の周辺部には、類上皮細胞、巨細胞の浸潤が著明である(トルイジン青染色, $\times 165$, $\times 415$, $\times 165$)。e) 赤道部では、脈絡膜の炎症細胞浸潤が色素上皮細胞(PE)を破壊し、網膜下腔におよび、網膜は剝離している(HE染色, $\times 65$)。f) 後極部では、神経線維層の菲薄化、神経節細胞の消失、内、外網状層への浸出液の貯溜が目立つが、脈絡膜に細胞浸潤を認めない(HE染色, $\times 65$)。

組織病理学的所見以外に腓腹筋の生検より血管周囲に炎症細胞浸潤をみとめて多発性動脈炎との確定診断を得ており、腓腹筋生検を本症例でも施行しておれば早期に診断が確定したかもしれない。鑑別診断として

Wegener肉芽腫症⁹⁾や、反復性多発性軟骨炎¹²⁾(relapsing polychondritis)も壊死性強膜炎を合併するが、本例では気管支、鼻中隔、腎臓に病巣を認めておらず、これらの疾患は考えにくいと思われる。

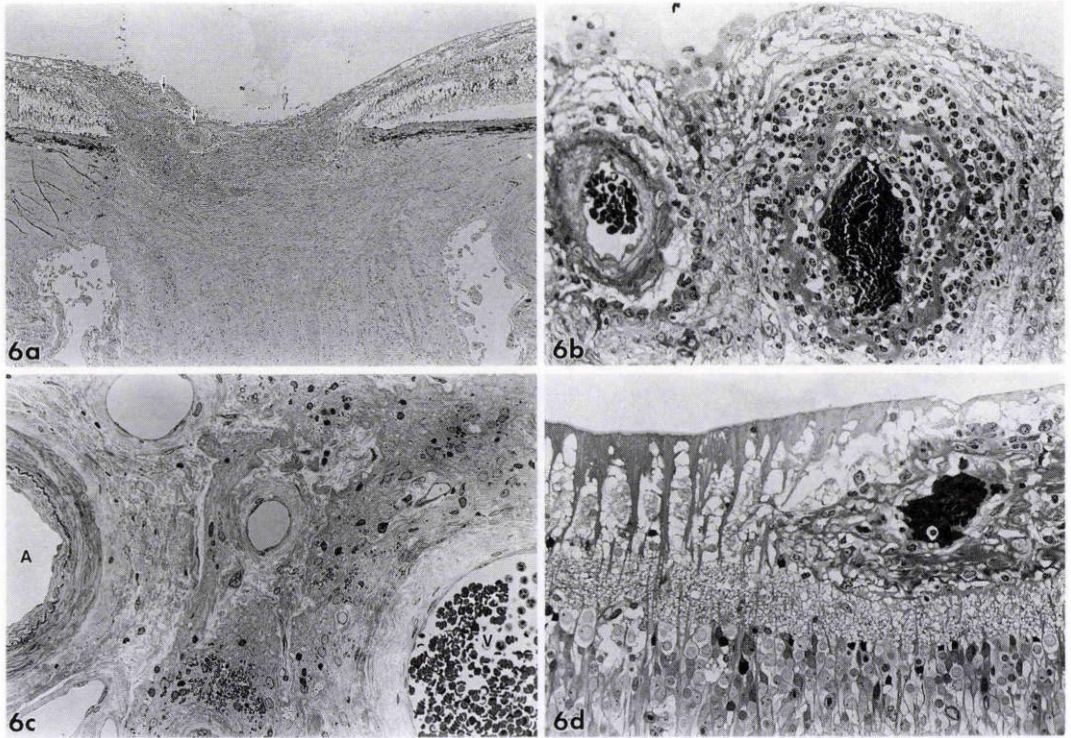


図6 視神経乳頭と隣接部の光顕写真. a) 乳頭の細動脈(矢印)を中心とした炎症細胞浸潤が硝子体中にも波及している(HE染色, $\times 25$). b) 乳頭の細動脈壁に, リンパ球, プラズマ細胞, 類上皮細胞が浸潤し, 血栓も形成され, 乳頭表面にはマクロファージが集簇している(トルイジン青染色, $\times 160$). c) 後篩状板部の網膜中心動脈(A)と静脈(V)には, 炎症細胞浸潤を認めない(トルイジン青染色, $\times 160$). d) 乳頭に隣接する網膜血管には血栓が形成され, 血管壁にプラズマ細胞, 類上皮細胞が浸潤している(トルイジン青染色, $\times 160$).

神島ら¹³⁾は, 慢性関節リウマチに網膜中心動脈閉塞症を合併した症例において, その蛍光眼底造影検査から血管炎の所見と視神経乳頭周囲の新生血管を認め, 血管炎に起因して網膜の広範な循環障害をきたしたものと結論づけている. 一方, Frayerら¹⁴⁾は, 壊死性強膜炎の組織所見より, 強膜および周辺角膜の壊死性変化は, 前毛様動脈の血管周囲炎による血管閉塞が原因であり類上皮細胞や巨細胞の集簇した肉芽腫性変化は自己免疫反応によると述べている. 逆に Wolterら¹⁵⁾は, 関節性リウマチに合併した穿孔性強膜軟化症での強膜炎は壊死を中心とした肉芽腫が主病変であったと報告している. 本症例では残念ながら蛍光眼底造影検査を施行していないが, その組織病理所見すなわち網膜の一部と視神経乳頭の細動脈壁にリンパ球, プラズマ細胞, 類上皮細胞の浸潤を認めており, 血管炎により網膜中心動脈閉塞症および顔面神経麻痺が発症した

ことも考えられる.

治療として, 本症例ではステロイドの点眼と球結膜下注射にて一時的に強膜炎は軽快したが, 再発を繰り返して壊死性強膜炎へと移行した. 狩野らは, 悪性関節リウマチに併発した壊死性強膜炎にデキサメタゾン16mg/日の漸減投与が奏効したと報告している¹⁶⁾. また Brubakerらは, Wegener肉芽腫症に合併した壊死性強膜炎に対して, プレドニゾン80mg/日と cyclophosphamide 250mg/日を併用して軽快したと述べている¹⁷⁾. Jampolらも同様の報告をしているが, cyclophosphamideの使用に際しては, 骨髄抑制, 脱毛などの副作用に注意しながら使用すべきと述べている¹⁸⁾. さらに, Watsonは, 強膜炎での結膜下のステロイド注射は無効であるばかりか, 壊死性変化を誘発するので止めるべきであり, 壊死性変化を認めたならば, 早期の強力な全身ステロイド療法か cyclophosphamide と

の併用療法を勧めている¹⁹⁾²⁰⁾。本症例では、ステロイドの局所投与とリウマチ性筋痛症の内科診断にてステロイド離脱困難をさけるため必要最小量プレドニゾン20mg/日を投与していたが、結局は壊死性強膜炎と移行したため、今回の治療の妥当性について反省せざるをえない。今後、こうした重篤な壊死性強膜炎に対しては、ステロイドの全身大量療法および cyclophosphamide などの免疫抑制剤との併用療法を施行し、その投与時期と投与量に十分な検討をすべきであると思われる。

文 献

- 1) **Ferry AP**: The histopathology of rheumatoid episcleral nodules. *Arch Ophthalmol* 82: 77-78, 1969.
- 2) **Mcgavin DM, Williamson J, Forrester JV**: Episcleritis and scleritis. *Br J Ophthalmol* 60: 192-226, 1976.
- 3) 松尾信彦: リウマチ性疾患における眼病変. *リウマチ* 19: 370-378, 1979.
- 4) **Straatsma BR**: Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 44: 789-799, 1957.
- 5) **Tyner GS**: Wegener's granulomatosis. A case report. *Am J Ophthalmol* 50: 1203-1207, 1960.
- 6) 沖坂重邦, 稲富 誠, 斎藤研一, 他: 強膜炎を伴う Wegener 肉芽腫症の剖検例. *眼紀* 32: 1568-1577, 1981.
- 7) **Goar EL, Smith LS**: Polyarteritis nodosa of the eye. *Am J Ophthalmol* 35: 1619-1625, 1952.
- 8) **Wise GN**: Ocular periarteritis nodosa. Report of two cases. *Arch Ophthalmol* 48: 1-11, 1952.
- 9) **Lyne AJ, Pitkeathley DA**: Episcleritis and scleritis. *Arch Ophthalmol* 80: 171-176, 1968.
- 10) **Kielar RA**: Exudative retinal detachment and scleritis in polyarteritis. *Am J Ophthalmol* 82: 694-698, 1976.
- 11) **Sheehan B, Harriman DG, Bradshaw JP**: Polyarteritis nodosa with ophthalmic and neurological complications. *Arch Ophthalmol* 60: 537-547, 1958.
- 12) 蔵並貴子, 小暮美津子, 若月福美, 他: 眼症状を伴った Relapsing Polychondritis の 1 例. *眼紀* 40: 1253-1257, 1989.
- 13) 神鳥高世: 慢性関節リウマチに合併した網膜中心動脈閉塞性病変の 1 例. *臨眼* 33: 359-365, 1979.
- 14) **Frazer WC**: The histopathology of perilimbal ulceration in Wegener's granulomatosis. *Arch Ophthalmol* 64: 58-64, 1960.
- 15) **Wolter JR, Bentley MD**: Scleromalacia perforans and massive granuloma of the sclera. *Am J Ophthalmol* 51: 71-80, 1961.
- 16) 狩野宏成, 高橋伸夫, 升田義次, 他: 悪性関節リウマチに併発した壊死性強膜炎の 1 例. *眼科* 29: 1421-1424, 1987.
- 17) **Brubaker R, Font RL, Shepherd EM**: Granulomatous sclerouveitis. *Arch Ophthalmol* 86: 517-524, 1971.
- 18) **Jampol LM, West C, Goldberg MF**: Therapy of scleritis with cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 86: 266-271, 1978.
- 19) **Watson PG, Hayreh SS**: Scleritis and episcleritis. *Brit J Ophthalmol* 60: 163-191, 1976.
- 20) **Watson PG**: The diagnosis and management of scleritis. *Ophthalmology* 87: 716-720, 1980.