

放射線視神経症が疑われた1症例

熱海 治, 桜庭 知己, 木村 聡, 成田 清美, 前田 修司

弘前大学医学部眼科学教室

要 約

放射線視神経症が疑われた1例を報告した。症例は37歳女性で昭和61年5月22日右眼窩腫瘍(腺様嚢胞癌)の摘出を受けたが、部分摘出であったため術後総線量64Gyのライナック放射線治療、癌化学療法が施行された。その後腫瘍再燃の兆候なく経過良好であったが昭和63年6月より徐々に右眼視力が低下し、**relative afferent pupillary defect**、中心暗点が出現した。前眼部、水晶体に異常はなく、右眼底には乳頭腫脹、蛍光眼底撮影では乳頭の部分的充盈欠損、造影後期に蛍光色素漏出、網膜毛細血管床の閉塞を認めた。眼窩部MRI検査では腫瘍の大きさは変わらず、全身的には鉄欠乏性貧血以外に異常を認めなかった。左眼は正常であった。副腎皮質ホルモン等にて治療を行い一時的に視機能の改善を得たが、その後徐々に悪化し網膜細動脈瘤の出現、細動脈の閉塞をきたし視神経乳頭は蒼白萎縮に陥った。(日眼会誌 95:504-510, 1991)

キーワード: 放射線視神経症, 視神経炎, 腺様嚢胞癌, 放射線網膜炎

A Case of Presumed Radiation Optic Neuropathy

Osamu Atsumi, Tomoki Sakuraba, Satoru Kimura

Kiyoharu Narita and Syuji Maeda

Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

A case of a 37-year-old woman with radiation optic neuropathy was reported. She had undergone subtotal removal of the right orbital tumor (adenoid cystic carcinoma) by frontal craniotomy, followed by radiation therapy (64Gy). She had been quite well until she noticed a gradual loss of vision in her right eye 18 months later. Her visual acuity was 0.2 in the right eye and 1.5 in the left eye with right relative afferent pupillary defect and dense central scotoma. Funduscopy revealed optic disc swelling with surrounding retinal edema and small hemorrhage in the right eye. Fluorescein angiography revealed a hypoperfusion area and obstruction of the small retinal vessels in the posterior pole, but this was not large enough to explain the dense central scotoma. Although prednisolone therapy gave temporary improvement, the visual function gradually deteriorated. (*Acta Soc Ophthalmol. Jpn* 95:504-510, 1991)

Key words: Radiation optic neuropathy, Optic neuritis, Adenoid cystic carcinoma, Radiation retinopathy

別刷請求先: 036 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 熱海 治
(平成2年1月8日受付, 平成3年1月8日改訂受理)

Reprint requests to: Osamu Atsumi, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University, School of Medicine.

5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Received January 8, 1990 and accepted in revised form January 8, 1991)

I 緒言

放射線による視神経障害は1956年 Forrest ら¹⁾が最初に報告しており、下垂体に radon seeds を植え込んだ進行癌27例中4例に視交叉部障害が出現したと述べている。その後1957年 Buys and Kerns ら²⁾が下垂体、視床下部の転移性癌に対し6,000~15,000radの放射線照射後に視神経障害をきたした2例を報告して以来欧米では約60例報告されている。本邦では放射線照射によって前部虚血性視神経症と視神経萎縮を起こした各1例が報告されている³⁾⁴⁾。本症は放射線照射後一定の潜伏期をおいて発症し不可逆的な障害を引き起こし、さらに確実な治療法がなく予後不良とされる疾患である。今回われわれは、涙腺腫瘍摘出後に放射線治療をうけ、約1年半後に照射側の視力低下と視神経乳頭腫脹をきたし、原因として放射線照射による視神経障害が考えられた症例を経験したので報告する。

II 症例

症例：37歳，女性。

主訴：右眼視力障害。

現病歴：昭和61年5月22日当院脳外科において右眼窩腫瘍（涙腺由来の腺様嚢胞癌）の摘出を受けたが、部分摘出であったため同年7月4日より約4カ月間総線量6,400radのライナック放射線治療（90°振り照射

法，図1），さらにシスプラチン等による癌化学療法が施行された。以後腫瘍再燃の兆候なく両眼視力1.0を維持していたが，昭和63年6月初め頃より右眼視朦感出現したため当科再来を受診した。

既往歴：11年前右眼中心性網膜炎。

眼科学的所見（昭和63年6月9日）：視力：右眼0.7，左眼1.5，右眼に relative afferent pupillary defect (RAPD)，および下方の中心暗点が検出され，右眼底には視神経乳頭の発赤，腫脹，蛍光眼底撮影では造影後期に乳頭からの蛍光色素漏出が認められた（図2A，B）。眼球突出度は右眼16mm，左眼14mm（Hertel 眼球突出度計による），眼痛はなく眼位，眼球運動は正常，眼窩縁に腫瘤は触知されなかった。

全身検査所見：高血圧，糖尿病，腎炎等は認められず，赤沈，CRP は正常，脳神経領域では視神経以外に異常はなかった。血液生化学検査では白血球6,800/mm³，赤血球418万/mm³，Hb 10.7g/dl，Ht 35.5%，Fe 17μg/dl（正常値60~200μg/dl）と血清鉄が減少し軽度の鉄欠乏性貧血を認めた。眼窩部 CT（昭和63年6月9日）では，右眼球後方に輪状の腫瘍陰影を認めたが，性状，周囲との関係は約2年前の術直後のものと同様で増大傾向，眼窩外への進展や骨破壊像はなく，また頭蓋内に占拠性病巣は認めなかった。

経過：昭和63年9月29日再来時右眼視力は0.2さらにその2週間後には0.02に低下し，視野異常も拡大し

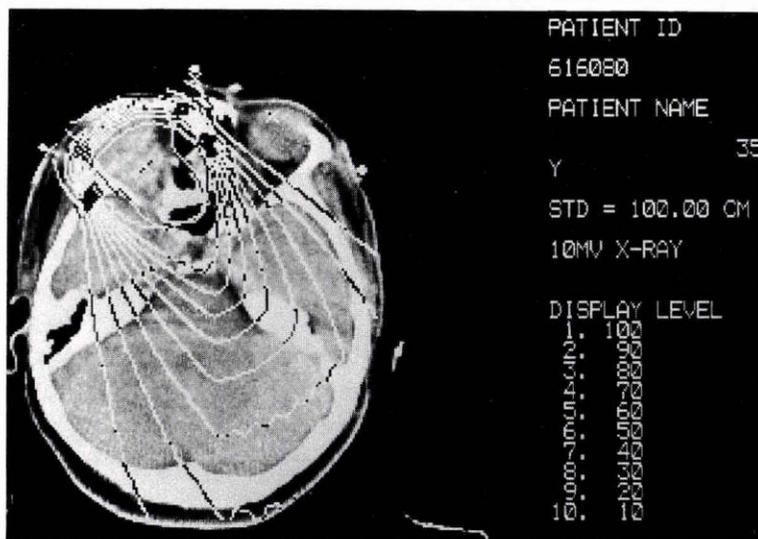


図1 本症例における放射線照射の等線量分布図。残存した腫瘍を目標に照射しているが右視神経乳頭にも6,400radの照射が100%及んでいる。

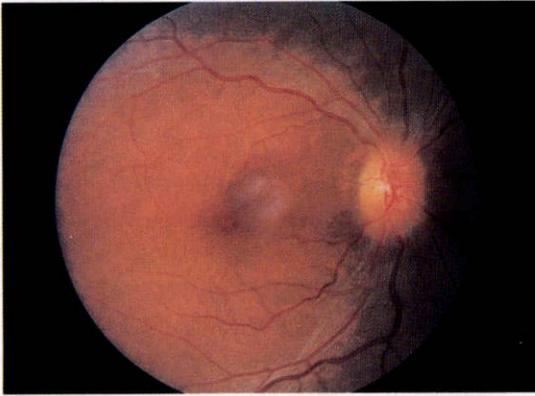


図 2A 昭和63年 6月 9日の右眼底。乳頭には発赤、腫脹を認める。

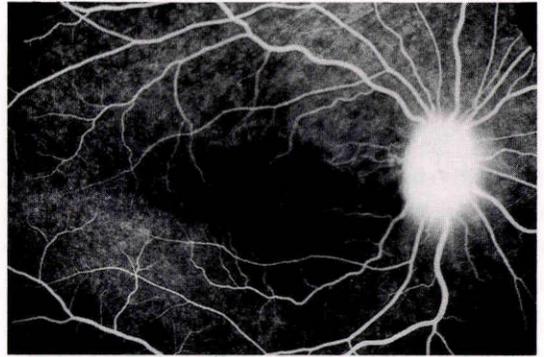


図 2B 同時期の蛍光眼底写真。乳頭より蛍光色素漏出がみられる。

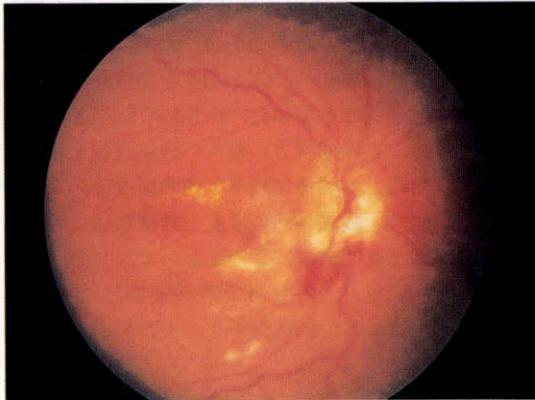


図 3A 昭和63年10月13日の右眼底。乳頭蒼白浮腫と出血、黄斑部に硬性白斑を認める。

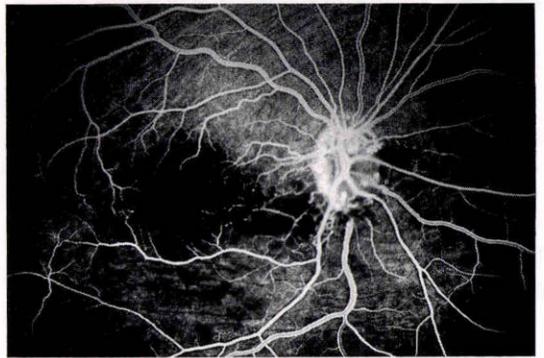


図 3B 同時期の蛍光眼底写真。造影早期に乳頭の一部に扇状の充盈欠損を認める。

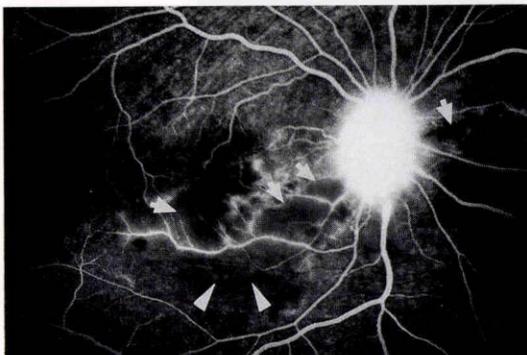


図 3C 造影後期、乳頭からのびまん性蛍光色素漏出、網膜静脈の充盈欠損(矢頭)および網膜毛細血管床の閉塞を認める(矢印)。

乳頭を含む盲点中心暗点となった。前眼部、水晶体には異常なかったが、右眼視神経乳頭の浮腫状混濁は増強し、周囲に網膜浮腫、出血、散在性の白斑を伴うようになり、さらに静脈系の怒張、蛇行、黄斑部には硬性白斑の集積を認めた(図 3A)。蛍光眼底撮影では乳頭は造影早期には一部に扇状の充盈欠損、後期には乳頭からびまん性の蛍光漏出がみられた。また耳側下方に静脈の充盈欠損、および乳頭の耳側下方と鼻側に限局性の網膜毛細血管床の閉塞を認めた(図 3B, C)。周辺部網膜に異常はなく、また放射線照射を受けていない左眼は正常であった。以上の所見と臨床経過より放射線照射による網膜視神経障害と診断し、同年11月28日当科入院、翌日より副腎皮質ホルモン(初回量プレドニゾロン100mg/日)を投与、7日目より抗血小板薬

としてアスピリン(60mg/日), さらに PGE₁(5μg/日), 貧血に対しては硫酸鉄(200mg/日)を投与し経過観察を行った(図4). その結果副腎皮質ホルモン投与後3日目より右眼視力は改善(0.02→0.2)し, 盲点中心暗点は縮小した(図5). しかし蛍光眼底撮影では乳頭鼻

側に新たな静脈の閉塞, 軽度の毛細血管閉塞域の拡大, 乳頭や血管壁からの蛍光色素の漏出増強などの悪化所見を認めた.

退院後は右眼視力0.1~0.2を維持しているが, 盲点中心暗点は拡大をきたし副腎皮質ホルモン再投与によ

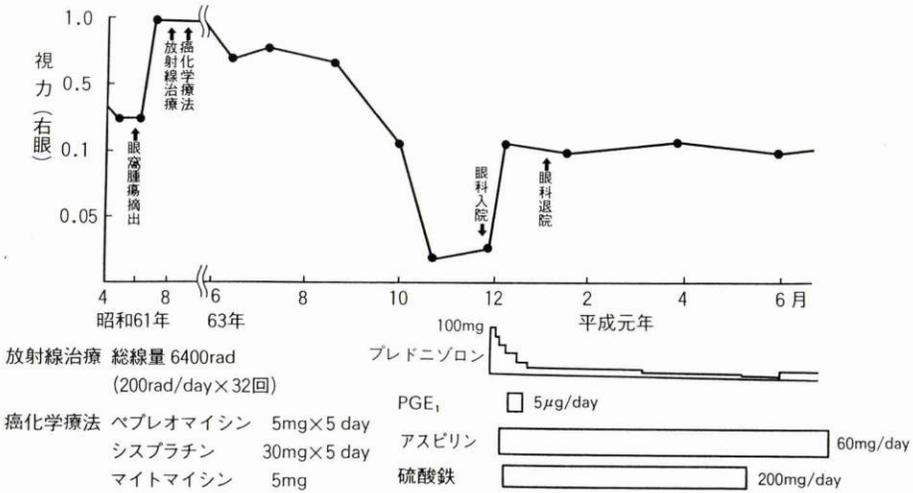


図4 臨床経過.

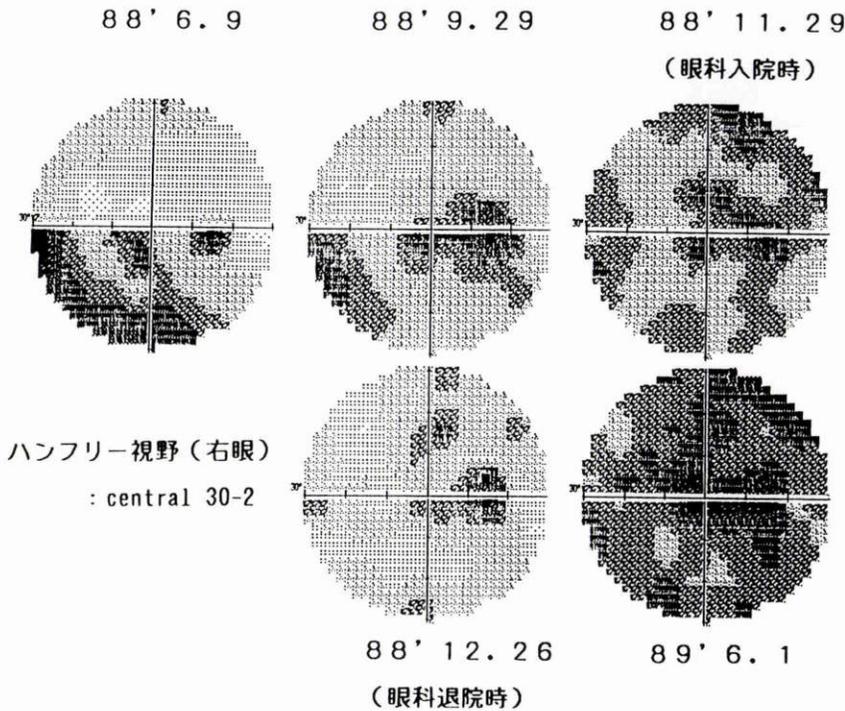


図5 右眼の視野経過.

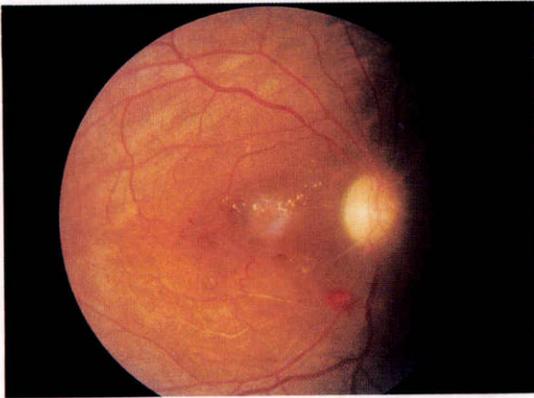


図6 平成元年10月21日の右眼底。網膜細動脈瘤、細動脈の白線化およびシャント血管を認め、乳頭は蒼白萎縮となる。



図7 昭和63年12月6日のMRI. 右眼球後方に輪状の腫瘍陰影を認めるが2年半前の術直後と比べ大きさ、性状に変化を認めなかった。

り一時的に改善したもののその後徐々に視野障害は進行、視神経乳頭は浮腫が生じてから約16カ月後蒼白萎縮に陥った(図6)。この時の右眼視力は0.1である。また黄斑部下方には動脈の白線化、シャント血管及び耳下方枝に形成された網膜細動脈瘤の破裂による軽度の硝子体出血が認められた。尚昭和63年12月6日および平成2年2月1日に施行した眼窩部MRIでは右眼球後方の腫瘍は術直後と比べ著変なく、視神経や周囲組織への腫瘍浸潤および再増殖の所見は認められず、眼球突出もみられなかった(図7)。

III 考 按

本症例の網膜視神経障害の原因を考えるうえで鑑別

診断上問題となるものに鉄欠乏性貧血に伴う乳頭浮腫や網膜病変、抗癌剤による中毒性視神経障害、眼窩内腫瘍の浸潤もしくは機械的圧迫による視神経障害が考えられる。貧血症に基づく眼底病変は通常Hb値が約50%以下になった場合に生じるとされ、また鉄欠乏性貧血での眼底病変の出現は他のタイプの貧血に比べ比較的稀とされている⁵⁾。本症例のHb値は10.7g/dlと軽度の低下であり、他眼には異常を認めないことより鉄欠乏性貧血による網膜病変は否定的である。また鉄欠乏性貧血でみられる乳頭浮腫は通常両眼性で鉄剤の投与により短期間に改善するといわれており⁵⁾、マリオット盲斑の拡大以外に視機能障害をほとんど認めないこともその理由としてあげられる。抗癌剤による神経障害は一般に深部反射の消失、知覚異常などの末梢神経障害が主であるが、中枢神経の視神経が障害されることも稀にあり、今回投与された薬剤のなかでシスプラチンによる視神経炎、乳頭浮腫の発生が数例報告されている⁶⁾⁷⁾。しかしその障害は基本的に可逆性で用量依存性であり早期に投与を中止することで殆どが眼症状の改善をみることからこれも本症の原因とは考え難い。本例では癌化学療法としてペブレオマイシン、マイトマイシンも同時に投与されているが、これらによる視神経障害は報告されていない。本症例では眼窩部CT、MRIにおいて右眼球、視神経に接する眼窩内腫瘍を認めることから、腫瘍による視神経障害が鑑別診断上もっとも重要であるが、腫瘍の大きさは術後約4年間変化はなく、再増殖や周囲への浸潤傾向を認めないこと、視神経以外に網膜の循環障害も合併していることから腫瘍のみでは一元的に説明がつかず否定的である。なお本腫瘍はその発育が比較的緩徐であるものの骨や神経周囲への浸潤増殖傾向が強く眼窩腫瘍中最も悪性度の高いもののひとつとされており、また術後の再発率も高いことから⁸⁾今後とも引き続き十分な経過観察が必要と考えられる。

本症例は乳頭耳側下方と鼻側に網膜毛細血管床の閉塞がみられたが、視野異常は下方の盲点中心暗点であり網膜の異常と一致せず視神経の障害も合併していることが推測される。実際蛍光眼底撮影で造影早期に認められた乳頭の一部の扇状充盈欠損と、後期における乳頭からのびまん性蛍光色素漏出はとりもなおさず前部虚血性視神経症の所見であり、視野の所見と合わせ篩板付近の視神経の梗塞が起きていることは確実と思われる。つまり本症例の障害部位は後極部網膜と前部視神経でありこれはとりもなおさずライナックによる

表1 放射線視神経症の臨床的特徴

1. 片眼あるいは両眼の急激な視力低下
2. 中心暗点, 両耳側半盲などの視神経および視神経交叉部障害を示す視野欠損の出現
3. 放射線治療後3年以内に発症(1~1.5年に多い)
4. CT上, 視神経および視路の圧迫病巣が存在しない
5. 検眼鏡的には視神経乳頭に発赤浮腫を認め, 周囲に網膜下液, 出血, 硬性白斑を伴う

振子照射法により最も多量の線量を受けた部位(図1)に一致することから, この一連の障害の原因としては放射線照射の可能性が非常に高いと推測される。

放射線視神経症 (radiation optic neuropathy; RON) の臨床的特徴として, Brown⁹⁾, Kline ら¹⁰⁾ は表1の如く報告している。本症の多くで乳頭浮腫を生じ通常数週から数カ月持続してみられるが, 後部視神経や視交叉部が主に照射された場合には乳頭浮腫を欠き, 当初は正常眼底像を呈することもある。しかし多くの場合, やがて乳頭は蒼白萎縮に陥り発症してから数週から数カ月後患者は重篤な視力障害をきたし失明することも稀ではない。Roden ら¹¹⁾ は4,500から7,200 rad の放射線照射を受け RON を発症した13例のうち眼前手動以下に視力が低下したものは10例で, そのうち2例が失明したと報告している。

RON の原疾患としては副鼻腔, 下垂体, 眼組織の悪性腫瘍が大部分を占め, 放射線治療により視神経を含めた領域が照射され発症している。発症線量については200rad/日以下, 総線量4,500rad 以下では視神経に対する損傷は比較的少なく許容線量とされているが, Fishman ら¹²⁾ は2,400rad で本症が出現した20歳の急性白血病病患者を報告し, また Shukovsky ら¹³⁾ は6,000~7,500rad の照射を受けた患者で実際に RON を発症したものはそのうち約10%であると述べている。さらに両眼照射されても片眼にのみ発症するケース, 糖尿病などの微小血管障害を有するものでは発症しやすいことが言われており, 単に線量の問題だけでなく患者の放射線感受性や局所の解剖学的差異などの関与も重要視されている。

RON では同時に多少の放射線網膜症を合併しているケースが多く, Brown ら⁹⁾ は RON 14眼のうち13眼で乳頭に接する網膜毛細血管床の閉塞等なんらかの網膜症を認め, 全く網膜症がみられなかったのは1例のみとしている。本例においても乳頭浮腫が発生してから約4カ月後蛍光眼底撮影で乳頭周囲網膜に毛細血管

床の閉塞, 毛細血管瘤, 静脈の充盈欠損, さらにその約1年後動脈の白線化, 網膜細動脈瘤などの網膜血管障害の合併を認めた。これは視神経と網膜が解剖学的に近接していることを考えれば, 放射線に対する感受性の違いにより発症時期に多少ずれがあるものの, 網膜の放射線障害が併発してもなんら不思議はないように思われる。

RON の成因については, 病理組織的に検索した Ross ら¹⁴⁾ は神経節細胞の消失, 神経線維層の萎縮, 視神経の脱髓化, 軸索消失などの神経自体の障害と同時に視神経内の血管内皮増殖やフィブリノイド壊死による血管壁肥厚, 管腔の狭細や閉塞などの血管障害を指摘している。また Crompton ら¹⁵⁾ も剖検例から視神経の虚血性脱髓化や閉塞性動脈内膜炎を報告している。一般に脳, 神経などの非再生組織では血管のほうが放射線感受性が高く先に血管障害が進行し, 二次的に実質組織が障害を受けるとされており, さらに同様の放射線網膜症ではその成因として従来報告より血管障害説が重要視されていることや RON の前駆症状として黒内障発作がみられることなどから本症においても血管閉塞に基づく循環障害が引き金となり発症するものと推測される。血管の放射線障害はまず内皮障害による透過性亢進ではじまり数十rad 以上から認められ, 3,000rad 以上の照射を受けるとさらに1~3カ月して再び血管透過性が亢進し線維素析出, 血管内膜の肥厚がはじまり, 6カ月もするとフィブリノイド変性, 線維性肥厚が出現, やがて血栓を形成し1~3年で血管閉塞が生じると言われており¹⁶⁾, それによる二次的な影響が視神経障害の主要な原因と考えると放射線照射終了後から本症発生までに一定の期間(潜伏期)が存在することも容易に理解される。

本症に対する確実な治療法は現在のところみられないが, 治療の試みとして Guy ら¹⁷⁾ は高尿酸素療法を行い, 4例中発症してから72時間以内に治療できた2例で視力, 視野の回復が得られたとし, Brown ら⁹⁾ も副腎皮質ホルモン投与と高尿酸素療法を行い視力障害が軽度であった2例を報告している。このような有効例から今回の症例でも副腎皮質ホルモンを投与したところ, 投与後3日目より視力, 視野ともに改善が認められ, その後5カ月間良好な状態を維持することができた。

放射線網膜症に対しての副腎皮質ホルモンの効果は疑問であるが視神経症に対しては確かに効果はあるようである。これは狭い視神経鞘の中で浮腫をきたし

らに循環障害が生ずる悪循環を浮腫を除去することにより神経線維、視神経内血管に働く絞扼を取り除き、それらを賦活化する働きによるものと考えられる。しかし本症例はその後乳頭萎縮に陥り視機能が低下していることから本症の発生には血管障害のみならず視神経の脱髄化、軸索消失などの神経自体の障害も影響していることが十分に推測される¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。副腎皮質ホルモンが有効であったもののそれだけでは本症の進行を阻止することはできないようであり今後新しい治療法の確立が待たれるところである。

稿を終えるにあたりご校閲を賜った松山秀一教授に深謝いたします。なお本論文の要旨は第27回日本神経眼科学会にて発表した。

文 献

- 1) **Forrest APM, Broun DAP, Morris SR, et al:** Pituitary radon implant for advanced cancer. *Lancet* 270: 399—401, 1956.
- 2) **Buyts NS, Kerns TC:** Irradiation damage to the chiasm. *Am J Ophthalmol* 44: 483—486, 1957.
- 3) 望月昭彦, 湯田兼次: 放射線照射後前部虚血性視神経症の1例. *眼臨* 80: 993—994, 1986.
- 4) 矢野真理, 井上博隆, 井伊みどり, 他: 放射線治療後にみられた視神経萎縮の1症例. *眼臨* 76: 1755—1757, 1982.
- 5) 田中良則, 堀ヤエ子: 鉄欠乏性貧血に伴った両側性乳頭浮腫の1例. *眼科* 29: 253—257, 1987.
- 6) **Urba S, Forastiere AA:** Retrobulbar neuritis in a patient treated with intraarterial cis-dichlorodiammineplatinum (II) and neck cancer. *Cancer (US)* 62: 2094—2097, 1988.
- 7) **Ostrow S, Hahn D, Wiernik PH, et al:** Ophthalmologic toxicity after cis-dichlorodiammineplatinum (II) therapy. *Cancer Treat Rep* 62: 1591—1594, 1978.
- 8) 田中 洋, 前田修司, 石井正三: 涙腺由来と思われる眼窩 Adenoid Cystic Carcinoma の1例. *眼紀* 28: 1720—1729, 1977.
- 9) **Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al:** Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 89: 1489—1493, 1982.
- 10) **Kline LB, Kim JY, Ceballos R:** Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 92: 1118—1126, 1985.
- 11) **Roden D, Bosley TM, Fowble B, et al:** Delayed radiation injury to the retrobulbar optic nerves and chiasm. *Ophthalmology* 97: 346—351, 1990.
- 12) **Fishman ML, Bean SC, Cogan DG:** Optic atrophy following prophylactic chemotherapy and cranial irradiation for acute lymphocytic leukemia. *Am J Ophthalmol* 82: 571—576, 1976.
- 13) **Shukovsky LJ, Fletcher GH:** Retinal and optic nerve complication in a high dose irradiation technique of ethmoid sinus and nasal cavity. *Radiology* 104: 629—634, 1972.
- 14) **Ross HS, Rosenberg S, Friedman AH:** Delayed radiation necrosis of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 76: 683—686, 1973.
- 15) **Crompton MR, Layton DD:** Delayed radiation necrosis of the brain following therapeutic X-radiation to the pituitary. *Brain* 84: 86—101, 1961.
- 16) 永井輝男, 新部英男: 臨床腫瘍学. 2—4, 講談社サイエンティフィック, 東京, 1981.
- 17) **Guy J, Schatz NJ:** Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. *Ophthalmology* 93: 1083—1088, 1986.