

眼症状からのサルコイドーシスの診断

吉川 浩二, 小竹 聡, 笹本 洋一, 市石 昭, 松田 英彦

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

サルコイドーシスを組織学的に診断された56症例(組織診断群), 臨床所見より診断された59症例(臨床診断群)およびサルコイドーシスが疑われたが確定診断にいたらなかった16症例(非確定群)について, 眼科的所見ならびに全身的検査所見に違いがみられるかどうか検討した。その結果, 組織診断群と臨床診断群の間には眼科的所見にも全身的検査所見にも差は認められなかった。また, 非確定群は組織診断群に比し低年齢傾向がみられたが, 罹患眼, 眼病変, 眼合併症および視力予後には差はなかった。全身所見では, 血清リゾチーム上昇とツ反陰性率には非確定群と他の2群に差がみられなかったが, 両側肺門リンパ節腫脹, ^{67}Ga シンチ, 気管支肺胞洗浄液所見, 血清アンジオテンシン変換酵素上昇の陽性率は非確定群では他の2群と比較し低率であった。以上より, 非確定群の中に発病初期あるいは軽症例で全身的所見には乏しいため本症診断のできない症例が含まれていることが示唆された。しかし, 3群間で眼科的所見に差は認められず, 非確定群を眼科的所見のみからサルコイドーシスかどうか鑑別することは困難であり, 注意深い経過観察が必要と考えられた。(日眼会誌 96:501-505, 1992)

キーワード: サルコイドーシス, ぶどう膜炎, 組織診断, 臨床診断

The Diagnosis of Sarcoidosis based on Ocular Manifestations

Koji Yoshikawa, Satoshi Kotake, Yoichi Sasamoto,
Akira Ichiishi and Hidehiko Matsuda

Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

Abstract

A total of 131 patients with typical ocular manifestations of sarcoidosis were studied. From systemic examinations, 56 cases were confirmed histologically as sarcoidosis, 59 cases were clinically diagnosed as sarcoidosis and 16 cases were not diagnosed as sarcoidosis. There were no differences among the three groups in terms of laterality of eye involvement, sex distribution, ocular findings and prognosis. The only difference was that the age of patients not diagnosed as sarcoidosis was lower than the other two groups. In systemic examinations, patients diagnosed as sarcoidosis histologically or clinically had higher ratios of positive findings of bilateral hilar lymphadenopathy, ^{67}Ga scanning, bronchoalveolar lavage fluid and serum angiotensin converting enzyme than patients who were not diagnosed as sarcoidosis. Some cases of the third group may be diagnosed as sarcoidosis in the future by repeated systemic examinations. The difficulty of diagnosis of sarcoidosis from ocular findings alone was discussed. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:501-505, 1992)

Key words: Sarcoidosis, Uveitis, Histological diagnosis, Clinical diagnosis

別刷請求先: 060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部眼科学教室 吉川 浩二

(平成3年8月19日受付, 平成3年10月14日改訂受理)

Reprint requests to: Koji Yoshikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

(Received August 19, 1991 and accepted in revised form October 14, 1991)

I 緒 言

サルコイドーシスによるぶどう膜炎患者の中には全身症状を合併することもあるが、発病初期には必ずしも全身症状を伴っているわけではなく、また眼症状を初発とすることが少なくなく、早期に診断をつけるのが困難な場合がある。本来サルコイドーシスは病理組織学的所見に基づいて命名された疾患であり、その確定診断は生検あるいは剖検による組織学的診断が必要である。近年、経気管支肺生検(TBLB)の普及によって組織診断がより少ない侵襲で可能となり、生検による組織診断が高い確率で得られるようになってきた。その中でいまだに特徴的な眼症状からサルコイドーシスが強く疑われても、組織学的に診断がつかず、また臨床的に全身検査を行っても診断の得られない症例が存在している。特徴的な眼症状のみられるこれらの症例を眼サルコイドーシスとする報告^{1)~4)}もあるが、まだ統一された見解はない。今回、眼科的症状でサルコイドーシスを強く疑われた症例において、組織学的に確定診断のついた症例、臨床的全身検査で診断された症例、全身症状がなくサルコイドーシスの診断のつかなかった症例のこれらの3群の間で、眼科的所見および全身的検査所見に違いがあるかを検討した。

II 対象と方法

対象は、1984年から1990年までの7年間に北海道大学医学部附属病院眼科ぶどう膜炎外来を初診し、眼科的にサルコイドーシスを強く疑われた131症例である。すなわち、表1に示すように岩田⁹⁾の病型分類を基にサルコイドーシスに特徴的と考えられる所見を、豚脂様角膜後面沈着物または虹彩結節、隅角結節または周辺虹彩前癒着、微塵状硝子体混濁または塊状硝子体混濁、網膜血管炎、網脈絡膜滲出斑の5つに分類し、2つ以上の所見をもつ症例を対象とした。これを生検により組織学的にサルコイドーシスと診断された患者56例(組織診断群)、臨床所見より診断された患者59例(臨床診断群)およびサルコイドーシスが疑われ精査したがサルコイドーシスの診断の得られなかった患者16例(非確定群)の3群に分けて臨床症状を比較検討した。最初非確定群に含まれていた患者で、経過中に他の疾患によるぶどう膜炎と診断された症例は除外した。なお、臨床診断群については1972年厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班の診断の手引きに基づいて診断した。また、統計学的有意差検定の方法と

して平均年齢の比較にはWelchのt検定を、その他には χ^2 検定を用いた。

III 結 果

1. 性・年齢

組織診断群は男性18例、女性38例で男女比は1:2.1、臨床診断群は男性17例、女性42例で男女比は1:2.5、非確定群は男性4例、女性12例で男女比は1:3.0で、3群の間で性差に有意の差はみられなかった。年齢は組織診断群は13~85歳、平均41.5歳、臨床診断群は14~82歳、平均34.1歳、非確定群は7~61歳、平均30.5歳であり、非確定群は組織診断群と比較すると有意の年齢差が認められた($p < 0.05$) (表2)。

2. 罹患眼

組織診断群は両眼性50例、片眼性6例、臨床診断群は両眼性54例、片眼性5例、非確定群は両眼性12例、片眼性4例であり、非確定群で片眼性が多い傾向がみられたが、有意の差ではなかった(表3)。

3. 各眼病変の出現頻度

3群とも虹彩毛様体炎はほとんどの例にみられ、豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節、虹彩後癒着、隅角結節、周辺虹彩前癒着、微塵状硝子体混濁、塊状硝子体混濁、網膜血管炎、網脈絡膜滲出斑が比較的多く認められた。また、乳頭浮腫、硝子体出血、網脈絡膜肉芽

表1 サルコイドーシスの特徴的眼病変

1. 前房炎症	豚脂様角膜後面沈着物 虹彩結節
2. 隅角所見	隅角結節 周辺虹彩前癒着
3. 硝子体炎症	微塵状硝子体混濁 塊状硝子体混濁
4. 網膜血管炎	
5. 網脈絡膜滲出斑	

表2 性・年齢

	男女比	年齢分布 (平均年齢)
組織診断群(56例)	1:2.1	13~85 (41.5*)
臨床診断群(59例)	1:2.5	14~82 (34.1)
非確定群 (16例)	1:3.0	7~61 (30.5*)

* $p < 0.05$

表3 罹患眼

	両眼性	片眼性
組織診断群	50例(89.3%)	6例(10.7%)
臨床診断群	54例(91.5%)	5例(8.5%)
非確定群	12例(75.0%)	4例(25.0%)

表4 眼病変の出現頻度

	組織診断群 (106眼)	臨床診断群 (113眼)	非確定群 (28眼)
虹彩毛様体炎	102(96.2%)	107(94.7%)	28(100%)
豚脂様角膜後面沈着物	41(38.7%)	50(44.2%)	11(39.3%)
虹彩結節	36(34.0%)	42(37.2%)	12(42.9%)
虹彩後癒着	26(24.5%)	26(23.0%)	7(25.0%)
隅角結節	37(34.9%)	27(23.9%)	7(25.0%)
周辺虹彩前癒着	46(43.4%)	44(38.9%)	6(21.4%)
微塵状硝子体混濁	44(41.5%)	44(38.9%)	13(46.4%)
塊状硝子体混濁	47(44.3%)	59(52.2%)	16(57.1%)
網膜血管炎	55(51.9%)	58(51.3%)	10(35.7%)
網脈絡膜滲出斑	73(68.9%)	71(62.8%)	18(64.3%)
乳頭浮腫	11(10.4%)	15(13.3%)	4(14.3%)
硝子体出血	1(0.9%)	10(8.8%)	0(0%)
網脈絡膜肉芽腫	2(1.9%)	0(0%)	0(0%)

表5 眼合併症

	組織診断群 (106眼)	臨床診断群 (113眼)	非確定群 (28眼)
併発白内障	5(4.7%)	21(18.6%)	3(10.7%)
一過性眼圧上昇	7(6.6%)	10(8.8%)	0(0%)
続発緑内障	6(5.7%)	4(3.5%)	0(0%)
囊胞様黄斑浮腫	4(3.8%)	1(0.9%)	0(0%)
黄斑変性	6(5.7%)	1(0.9%)	1(3.6%)
網膜剥離	0(0%)	1(0.9%)	0(0%)

腫も少数例に認められた。これらの所見については3群の間で特に差はみられなかった(表4)。

表6 視力予後

	組織診断群 (106眼)	臨床診断群 (113眼)	非確定群 (28眼)
1.0以上	70(66.0%)	87(77.0%)	23(82.1%)
0.5~0.9	24(22.6%)	18(15.9%)	4(14.3%)
0.2~0.4	5(4.7%)	4(3.5%)	1(3.6%)
0.1以下	7(6.6%)	4(3.5%)	0(0%)

表7 特徴的眼病変の出現数

	組織診断群 (106眼)	臨床診断群 (113眼)	非確定群 (28眼)
3項目以上	66(62.3%)	64(56.6%)	16(57.1%)
2項目以下	40(37.7%)	49(43.4%)	12(42.9%)

4. 眼合併症

併発白内障が3群とも多くみられた。一過性眼圧上昇は主に隅角結節によるものであるが炎症の消退とともに数日から数か月で正常眼圧となった。その他、続発緑内障、囊胞様黄斑浮腫、黄斑変性および網膜剥離が認められた。これらについても3群間の出現頻度に有意の差は認められなかった(表5)。

5. 視力予後

3群とも0.5以上の視力を保っている例がほぼ9割を占めていた。組織診断群に視力不良例がやや多くみられたが有意の差ではなかった(表6)。

6. 特徴的眼病変の出現数

表1のサルコイドーシスに特徴的と考えられる5項目のうち、各症例がいくつの所見を持つかを調べた。その結果、3項目以上の所見を持つものは組織診断群では66眼62.3%、臨床診断群では64眼56.6%、非確定群では16眼57.1%であり、有意差はみられなかった(表7)。

表8 全身検査所見

	組織診断群	臨床診断群	非確定群
BHL陽性	32/51(62.7%)*	34/46(73.9%)†	0/16(0.0%)*†
⁶⁷ Gaシンチ陽性	29/38(76.3%)*	30/31(96.8%)†	1/15(0.7%)*†
BALF所見陽性	22/29(75.9%)*	15/15(100.0%)†	0/8(0.0%)*†
ACE上昇	24/49(49.0%)*‡	27/45(60.0%)†	1/16(6.3%)*‡
血清リゾチーム上昇	16/29(55.2%)	4/11(36.4%)	2/8(25.0%)
ツ反陰性	35/45(77.8%)	24/37(64.9%)	8/16(50.0%)

(陽性例数/検査例数)

*p<0.005 †p<0.005 ‡p<0.01

7. 全身的検査所見

両側肺門リンパ節腫脹 (BHL), ^{67}Ga シンチ, 気管支肺胞洗浄液所見 (BALF), 血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE), 血清リゾチームの陽性率およびツベルクリン反応 (ツ反) の陰性率を調べた. BALF については総細胞数・リンパ球の増加, OKT 4/8 上昇を陽性所見とした. BHL, ^{67}Ga シンチ, BALF および ACE については組織診断群, 臨床診断群とも非確定群に比べ有意の高頻度で認められた. 血清リゾチームは有意の差ではなかったが非確定群で多少低い傾向がみられた. ツ反陰性は3群の間で全く差がなかった (表8).

IV 考 按

1960年サルコイドーシス国際会議 (ワシントン) では, 生検所見あるいは Kveim 反応陽性所見から診断された症例のみをサルコイドーシスとして取り扱い, 臨床所見のみによるものは疫学的研究のような特殊な場合に限ってサルコイドーシスの範疇に含めるべきであると提案している. 本邦においても, 1972年厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班および1989年厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による診断基準において臨床診断群と組織診断群に分けており, 後者の診断基準では組織診断群を確実, 臨床診断群をほぼ確実なものとして分類している. また, 1972年の診断基準では眼症状と明らかな BHL があれば臨床診断が可能であったが, 1989年の診断基準では眼症状や BHL があっても, ツ反陰性, γ -グロブリン上昇, 血清 ACE 上昇, 血清リゾチーム上昇および ^{67}Ga 集積像陽性の5項目のうちツ反陰性または血清 ACE 上昇を含む3項目以上陽性でなければ臨床診断ができなくなり, 臨床診断がより精度の高いものになっている. さらに, BHL はなくとも眼症状があり, 上記5項目の検査所見のうち3項目陽性であれば臨床診断することができ, その意味では臨床検査所見をきわめて重視している.

しかし, これらの全身検索を行っても組織学的にも臨床的にも陽性所見の得られないことがあり, その場合は現在のところサルコイドーシスと診断することはできない. そこで近年, 眼症状のみのサルコイドーシスが存在するかどうかの問題になっているが¹¹⁻¹⁴⁾, 今回は眼症状のみのサルコイドーシス (今回の非確定群) が真のサルコイドーシス (今回の組織診断群) とどのような違いがあるかを, またサルコイドーシス疑い例 (今回の臨床診断群) との違いについても検討した.

その結果, 非確定群では若年者に多く, 片眼性のものが比較的多くみられたが, これらの症例は発症初期でありいまだに病変が全身的に波及してはず, 今後両眼性になったりサルコイドーシスと診断されていく可能性があると考えられた. あるいは他の疾患と診断されるものも含まれている可能性がある. その他, 眼病変の出現頻度, 特徴的眼病変の出現数, 合併症および視力予後については3群の間で明らかな傾向は認められず, また以前の臨床統計と比較しても大きな変化は見られなかった⁶⁾. サルコイドーシスに最も特徴的と考えられる隅角結節についても差は見られなかった. なお, 今回は繊維柱帯部の結節様にみえる病変をすべて隅角結節と判定した. 隅角結節は他の疾患でも見られることがあり⁷⁾, それだけでサルコイドーシスと診断することは出来ない. やはり眼科的所見のみから最終診断を予測することは不可能と考えられた.

全身検査所見では, BHL, ^{67}Ga シンチおよび BALF については胸部病変を直接反映していることから組織診断群および臨床診断群で陽性率が高かったことは当然の結果であった. ACE は内因性ぶどう膜炎のなかではサルコイドーシスのみが特異的に高値を示すことが報告されているが⁹⁾, 今回の非確定群においては高値を示したものは1例のみであった. しかし, 血清中の本酵素は主として肺の血管内皮細胞に由来しており胸部病変の活動性の有無を反映していると考えられていることから⁹⁾, 非確定群においてはいまだに胸部病変が出現していないために ACE が低かった可能性が推察された. 血清リゾチームについては, サルコイドーシスに対する特異性は低いが進行悪化症例で高値となり¹⁰⁾, BHL や ^{67}Ga シンチ陽性患者は陰性患者に比し有意の高値を示すことが報告されている¹¹⁾. 今回の3群の陽性率に有意の差は見られなかったが, 非確定群で多少低い傾向が認められた. ツ反陰性については3群の間で全く差が見られなかったが非確定群においても全身的に細胞性免疫能の低下をきたしている症例も存在していると考えられた. 組織診断群と臨床診断群の間には眼所見, 検査所見ともまったく差は認められなかった.

今回の症例からは除外してあるが, 最初サルコイドーシスを疑って内科的精査を行っているうちに他の疾患と診断された症例も経験した. はじめ急性の片眼の肉芽腫性虹彩毛様体炎であったが, 後に限局性の虹彩萎縮が出現し, ヘルペス性虹彩毛様体炎と診断されたり, 慢性の両眼性汎ぶどう膜炎の患者で精査中

シェーグレン症候群と診断された例もみられた。シェーグレン症候群の眼所見は乾燥性角結膜炎が主であるが、ぶどう膜炎を伴うこともあり、両眼性で慢性の経過をとり、前部および後部ぶどう膜に炎症を生じ、強い網脈絡膜炎は起こさないことを特徴としている¹²⁾。しかし、眼所見のみからはサルコイドーシスとの鑑別は困難である。さらに、両眼の前部ぶどう膜炎で発症し、小児科で急性間質性腎炎と診断された10代の女性を経験した。急性間質性腎炎に合併したぶどう膜炎については、肉芽腫性あるいは非肉芽腫性前部ぶどう膜炎がみられ、時に後部ぶどう膜炎もみられるとされている¹³⁾。最近注目を集めているライム病、HTLV-1によるぶどう膜炎も鑑別を要する。ライム病は *Borrelia burgdorferi* というスピロヘータによって起こり眼症状としてぶどう膜炎も報告されている¹⁴⁾。HTLV-1によるぶどう膜炎は肉芽腫性虹彩毛様体炎を特徴とし綿花様白斑など網膜微細血管の変化を伴っていることもある¹⁵⁾。また、24歳の女性で、最初片眼の前部ぶどう膜炎と硝子体出血で発症しツ反陰性以外サルコイドーシスを示唆する所見がなかったが、後に両眼の前部ぶどう膜炎、虹彩結節および隅角結節が出現して、再び内科的精査を行ったところ TBLB で10カ所生検し1カ所のみ陽性所見が得られサルコイドーシスと診断された例も経験した。

以上より、今回の非確定群の中にも今後サルコイドーシスと診断されたり、あるいは他の疾患と診断される例が混在していると考えられる。やはり眼症状の類似性のみからサルコイドーシスを診断するのは適当でないと考えたい。原因不明のぶどう膜炎では注意深い経過観察とくり返し内科的精査が必要と考えられた。

文 献

- 1) 沖波 聡, 松村美代, 砂川光子, 他: 全身所見を伴わないサルコイド性ぶどう膜炎は存在するであろうか. 日眼会誌 86: 519—524, 1982.
- 2) 井上 透, 猪俣 孟: 眼症状を主徴とするサルコ

イドーシスについて. 臨眼 39: 107—111, 1985.

- 3) 土屋義明, 吉野久美子, 若倉雅登, 他: 眼サルコイドーシスの臨床的検討. 臨眼 12: 2214—2219, 1985.
- 4) 大原國俊, 宮澤敦子, 龍井哲夫, 他: 眼病変のみを臨床症状とするサルコイドーシス. 臨眼 40: 1231—1235, 1986.
- 5) 岩田和雄: サルコイドーシスにおける眼病変の診断基準と治療. 内科 40: 972—977, 1977.
- 6) 根路銘恵二, 大野重昭, 竹内 勉, 他: 北大眼科におけるサルコイドーシスの臨床統計. 臨眼 75: 606—609, 1981.
- 7) 沖波 聡, 砂川光子: 隅角に結節様病変を伴うぶどう膜炎の統計的観察. 日眼会誌 89: 895—900, 1985.
- 8) 大野重昭, 根路銘恵二, 竹内 勉, 他: 内因性ぶどう膜炎患者における血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)の検索. 日眼会誌 84: 1085—1091, 1980.
- 9) Caldwell PR, Seegal BC, Hsu KC: Angiotensin-converting enzyme: Vascular endothelial localization. Science 191: 1050—1051, 1976.
- 10) 木村郁郎, 中田安成: サルコイドーシス. 日本臨牀 48(増刊号): 361—367, 1990.
- 11) 皆川知紀, 浅野美佐子, 平賀洋明, 他: サルコイドーシス患者血清中及びリンパ節抽出液中に検出される IFN- γ と血清 ACE, リゾチームとの相関について. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成元年度研究報告書, 164—167, 1990.
- 12) James TR, Robert MB: Chronic anterior and posterior uveitis and primary Sjögren's syndrome. Am J Ophthalmol 104: 346—352, 1987.
- 13) 阿曾香子, 若倉雅登, 小林 豊, 他: 急性間質性腎炎に伴ったぶどう膜炎 (Renal-ocular syndrome). 臨眼 40: 35—39, 1986.
- 14) MiriPark OD: Ocular manifestations of Lyme disease. J Am Opt Ass 60: 284—289, 1989.
- 15) Nakao K, Ohba N, Matsumoto M, et al: Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. Jpn J Ophthalmol 33: 472—481, 1989.