

慢性ぶどう膜炎に対する診断学的硝子体手術

南後 健一¹⁾, 西村 哲哉¹⁾, 日下 佳苗¹⁾, 岡村 明治²⁾, 宇山 昌延¹⁾

¹⁾関西医科大学眼科学教室, ²⁾関西医科大学中央検査部病理部

要 約

ぶどう膜炎の原因診断は、その眼科所見や全身所見により行われるのが一般的であるが、なかには確定診断が困難で、治療に抵抗する難治のものがある。今回、我々は難治で診断が困難な慢性ぶどう膜炎に対し、視力の改善と硝子体生検をかねて硝子体手術を行い、採取した硝子体を病理組織学的に検討した。対象は、1991年1～12月の間に当科にて硝子体手術、細胞診を行った症例4例6眼である。全例とも視力の改善を得ることができ、また病理組織学的には、サルコイドーシスが1例、悪性リンパ腫が1例で、他の2例は反応性リンパ性過形成と考えられた。このように難治のぶどう膜炎に対して硝子体手術は有効で、視力の向上を得ることができ、また免疫組織化学染色を用いることで、細胞診はより精度を高めることができた。特に悪性リンパ腫が疑われる時は、早期に硝子体手術を行い診断を確定するのがよいと考えられた。(日眼会誌 97:1211-1219, 1993)

キーワード：硝子体生検、慢性ぶどう膜炎、硝子体手術、眼内悪性リンパ腫、反応性リンパ性過形成

Diagnostic Vitrectomy for Chronic Uveitis

Ken-ichi Nango¹⁾, Tetsuya Nishimura¹⁾, Kanae Kusaka¹⁾,
Akiharu Okamura²⁾ and Masanobu Uyama¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

²⁾Department of Pathology, Kansai Medical University

Abstract

Uveitis is diagnosed by ophthalmologic and systemic examination, but it may be difficult to diagnose accurately in some chronic cases. We performed diagnostic and therapeutic vitrectomy for chronic uveitis in 6 eyes of 4 patients, and examined vitreous specimens with immunohistochemical staining. Visual acuity improved in all cases due to clearing up of the vitreous cells. One patient had sarcoidosis, one had B cell malignant lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma), and two had reactive lymphoid hyperplasia. Vitrectomy for chronic uveitis is useful for diagnosis and improvement of vision, and we recommend immunohistological staining of vitreous specimens. Particularly, when intraocular lymphoma is suspected, vitrectomy must be performed early. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1211-1219, 1993)

Key words: Vitreous biopsy, Chronic uveitis, Vitrectomy, Intraocular malignant lymphoma, Reactive lymphoid hyperplasia

別刷請求先：570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 南後 健一

(平成5年3月31日受付, 平成5年3月31日改訂受理)

Reprint requests to: Ken-ichi Nango, M.D. Department Ophthalmology, Kansai Medical University.

1 Fumizone-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received March 31, 1993 and accepted in revised form March 31, 1993)

I 緒 言

一般的にぶどう膜炎の原因診断は、その眼科所見や全身所見で総合的に行われる。しかし、ぶどう膜炎のなかには特徴的な眼所見を示さず、全身的にも、また種々の検査によっても異常がなく確定診断が困難な症例がある。また、慢性の経過を示すぶどう膜炎のなかには、濃厚な硝子体混濁のため、視力の低下が著しいものも多く、ステロイドなどの治療にも抵抗する難治性のもも含まれる。一方、硝子体手術や硝子体吸引による硝子体生検はぶどう膜炎、特に悪性リンパ腫によるぶどう膜炎の確定診断に有効とされている^{1)~5)}。今回、我々は硝子体混濁が濃厚な慢性のぶどう膜炎に対して硝子体手術を行い視力の改善を計るとともに、硝子体内容物を病理組織学的、免疫組織学的に検討を行い、診断確定に用いたので報告する。

II 対象と方法

1991年1~12月までの1年間に、視力の改善と硝子体生検を目的として硝子体手術を行った、診断不明の難治の慢性ぶどう膜炎4例6眼を対象とした。いずれも硝子体混濁が濃厚で視力不良であり、1年以上にわたるステロイド投与を含む治療に抵抗した症例である。

採取した硝子体内容物を含む灌流液を遠沈し、スライドグラスに塗抹、エタノールにて固定後、パバニコロ染色を行った。1例はホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行った。全例ABC法にて免疫組織化学染色を行った。

III 結 果

1. サルコイドーシスの症例

症例1:55歳、女性。

初診:1990年7月17日。

現病歴:1990年5月末、両眼の視力低下を自覚、ぶどう膜炎として他院でステロイドの内服、結膜下注射が行われていた。

初診時所見:視力は右0.4(矯正0.6)、左0.5(矯正0.6)であり、両眼に濃厚な硝子体混濁を伴い、網膜には両眼に赤道部の網膜表層に血管炎を伴う滲出斑を多数認めた。全身所見ではツベルクリン反応は陰性、血清アンギオテンシン変換酵素(ACE)正常(10.1)、胸部X線写真、中枢神経系には異常をみなかった。

経過:サルコイドーシスを疑ったが確定診断には至

らず、1年間ステロイド内服を行った。しかしながら硝子体混濁は増強し、1991年7月9日には右眼視力眼前指数弁と低下したので、8月7日に右眼に硝子体手術を行った。硝子体混濁は除去され、術後視力矯正0.4まで回復した。その後、約1年4か月間硝子体混濁の再燃はみえていない。

図1は硝子体内容物のHE染色である。比較的豊かな胞体を有するマクロファージと、小型の核を持つリンパ球系の細胞が混在しており、マクロファージ様細胞が所々で類上皮細胞様配列を示して集塊となっている。これらの類上皮細胞様配列を示す細胞は、抗マクロファージ抗体陽性であった(図2)。また、リンパ球はほとんどが抗T抗体陽性であった。リンパ球に異型がなく、浸潤細胞も多様性を示しており、サルコイドーシスによるぶどう膜炎と診断した。

2. 悪性リンパ腫の症例

症例2:50歳、女性。

初診:1991年10月3日。

現病歴:両眼のサルコイドーシスによるぶどう膜炎が疑われ、1年間ステロイドの内服、結膜下注射が行われたが軽快せず、当科へ紹介された。

初診時所見:視力は右0.5(矯正0.7)、左15cm指数弁(矯正0.01)であり、両眼に著明な硝子体混濁が見られ、網膜下に大小の滲出斑を多数認めた。全身所見ではツベルクリン反応陰性、ACE正常(14.4)、胸部X線写真は異常なく、脳梗塞の既往があった。

経過:臨床経過、眼底所見から悪性リンパ腫を疑って10月9日に左眼硝子体手術を行った。その後、両眼に放射線療法(40Gy)を行い、左眼視力は矯正0.8まで回復した。その後、約1年間硝子体混濁や網膜の滲出斑の再発はみえていない。白内障のため、視力は矯正0.5まで低下している。

図3,4は硝子体内容物のパバニコロ染色であるが、核が大きく、隆起を持ち、核小体の明瞭な異型の強いリンパ球を認めた。核のクロマチンも粗造で、有糸分裂も伴っていた。異型リンパ球は、抗B抗体陽性(図5)、抗T抗体陰性(図6)であり、さらに抗 κ 抗体陽性(図7)、抗 λ 抗体陰性(図8)であった。よって、この症例はB-cell, κ typeの大細胞型悪性リンパ腫によるぶどう膜炎で、いわゆる眼内細網肉腫 reticulum cell sarcoma と診断した。

3. 反応性リンパ性過形成の症例

症例3:54歳、男性。

初診:1991年8月20日。

現病歴：両眼の虹彩炎と硝子体混濁があり、近医にて1年間ステロイドの内服を行われたが軽快せず、当科へ紹介された。

初診時所見：視力は右0.5(矯正1.0)、左0.3(矯正0.4)であり、両眼に著明な硝子体混濁をみたが、網膜に滲出斑をみなかった。全身所見では、ACE正常(9.8)、胸部X線写真、中枢神経系には異常をみなかった。

経過：ステロイド投与にもかかわらず、硝子体混濁は次第に増強し、視力は右眼も矯正0.4まで低下した。悪性リンパ腫を疑って11月22日に左眼、12月6日に右眼の硝子体手術を行った。術後視力両眼(矯正1.0)まで回復し、1年後の現在も前眼部に軽度の炎症を認めるが硝子体混濁の再燃はなく、両眼とも矯正視力1.0を保っている。

図9は硝子体内内容物である。クロマチンが粗造でやや大型の異型リンパ球を認め、核小体が明瞭な細胞もみられるが、核異型は軽度で有糸分裂は認めず、悪性リンパ腫とは診断しにくい所見であった。抗B抗体、抗T抗体による免疫組織化学染色においても特定の所見が得られず、悪性リンパ腫は否定的で、反応性リンパ性過形成(reactive lymphoid hyperplasia)と考えた。

症例4：72歳、男性。

初診：1991年2月12日。

現病歴：1990年8月近医にて左眼白内障(IOL)手術を受けた。その後、次第に両眼の視力障害が進行し、当科受診した。

初診時所見：視力は右0.1(矯正0.3)、左0.1(矯正不能)であり、両眼に著明な硝子体混濁をみたが、網膜に滲出斑はみられなかった。全身所見ではACE正常(10.9)、胸部X線写真、中枢神経系には異常を認めなかった。

経過：ぶどう膜炎の診断にてステロイドの点眼、結膜下注射を行った。糖尿病のため内服は行わなかった。7か月間治療したが無効なので、9月13日に左眼の、12月6日に右眼の硝子体手術を行った。右眼には白内障手術(IOL)も行い、両眼とも術後視力(矯正1.0)まで回復した。1年後の現在も前眼部に軽度の炎症をみるが、硝子体混濁の再燃はなく、矯正視力右0.6、左0.4を保っている。図10は硝子体内内容物だが、核が大きく核小体が明瞭な細胞も散見されたが、異型性はあまり強くなく、悪性リンパ腫とは診断し難い所見であった。また免疫組織化学染色においても、T細胞と

B細胞が混在しており反応性リンパ性過形成と思われた。

IV 考 按

ぶどう膜炎に対する硝子体手術あるいは硝子体生検は、ぶどう膜炎の確定診断、特に悪性リンパ腫によるぶどう膜炎の診断に有用であるとされている^{1)~5)}。一般に硝子体の細胞診はパパニコロ染色、HE染色などによって行われているが、最近では免疫組織化学染色も用いられている¹⁾⁵⁾⁶⁾。

一般のぶどう膜炎では浸潤細胞はT細胞、特にヘルパーT細胞が主体であると言われており¹⁾⁶⁾、Davisら¹⁾は、硝子体中の炎症細胞は、ヘルパーT細胞が主体でHLA-DR陽性細胞が高率に含まれていたことから、これらの炎症細胞は、ぶどう膜炎の発症に免疫学的に活発に関与していると述べている。悪性リンパ腫については、硝子体生検による診断は困難という報告もあるが⁷⁾⁸⁾、Charら²⁾は眼・中枢神経系を原発とする眼内リンパ腫に硝子体生検を行い、3例が複数回の硝子体生検を必要としたが、20例中19例に診断がついたと述べている。Davisら¹⁾も4例のB細胞眼内リンパ腫を報告しており、硝子体の細胞診は悪性腫瘍の診断に有用であるが、原発性のリンパ腫においては炎症細胞の浸潤をその背景に持つと悪性細胞が異型性リンパ球と見誤ることがあり、免疫細胞化学染色を用いることによって確定診断を確実にできると述べている。

今回の我々の症例においては、症例1では細胞学的にはマクロファージ様の細胞の類上皮細胞様配列やリンパ球の浸潤がみられ、サルコイドーシスを疑わせる所見で、免疫組織化学染色においても、抗マクロファージ染色や抗T抗体陽性であった。症例2においては、細胞学的に悪性リンパ腫が強く疑われ、免疫組織化学染色においても、B-cell, κ typeの大細胞型悪性リンパ腫と診断された。

症例3、4においては、大型のリンパ球がみられたが、異型はそれほど著明ではなく、免疫組織化学染色においても単一性の染色を示さず、病理組織学的には悪性リンパ腫ではなく、反応性リンパ性過形成と考えられた。臨床的には症例3、4ともに前眼部の軽度の炎症と濃厚な硝子体混濁が特徴的であり、網膜には滲出斑をみなかった。また、ステロイドには抵抗性であるが、硝子体手術後は放射線治療なしでも視力予後は良好であり、臨床的にも悪性リンパ腫は否定的であった。ぶどう膜の反応性リンパ性過形成についてはいく

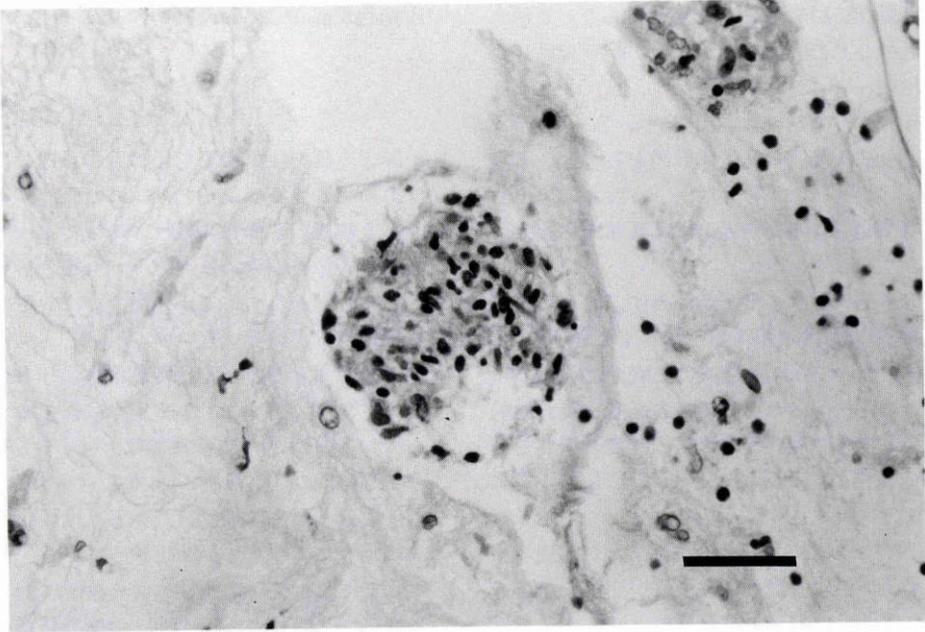


図1 症例1の硝子体細胞。

比較的豊かな胞体と不規則で明瞭な核を有するマクロファージ、および小型で濃染された核を持つリンパ球系の細胞が混在しており、マクロファージ様細胞は所々で類上皮細胞様配列を示す集まりを示している。(HE染色, バーは20 μ m)

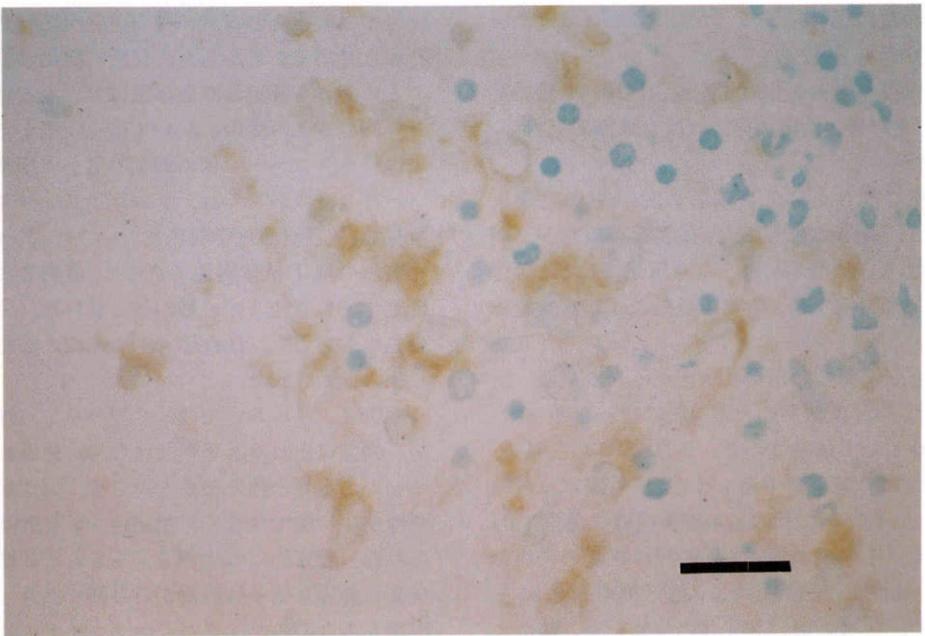


図2 症例1の硝子体細胞。

免疫組織化学的にもこれらの細胞は抗マクロファージ抗体 (CD-68) 陽性であった。(バーは10 μ m)

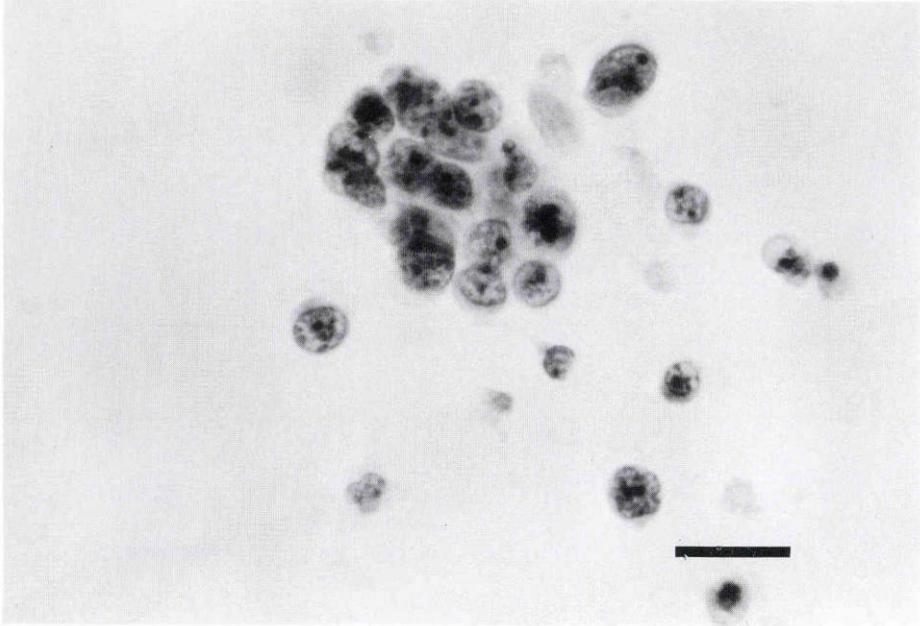


図 3

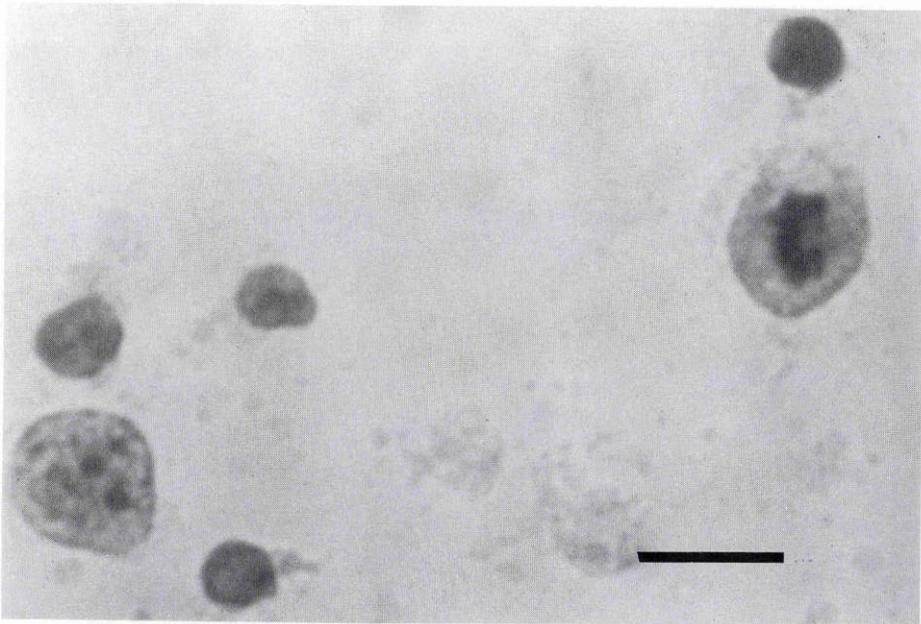


図 4

図 3, 4 症例 2 の硝子体細胞.

核が大きく、隆起を持っており、核小体も明瞭な異型の強いリンパ球をみる。核のクロマチンも粗造で、有糸分裂を伴っている。(パバニコロ染色、a:バーは10 μ m、b:バーは5 μ m、油浸)

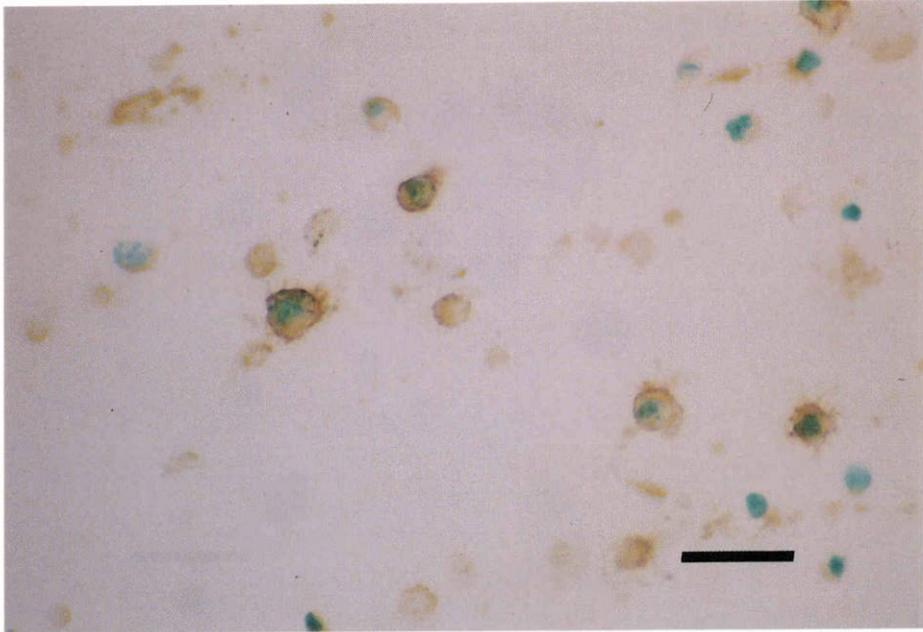


図5 症例2の硝子体細胞。
これらの異型リンパ球は抗B抗体(L-26)陽性であった。(バーは10 μ m)

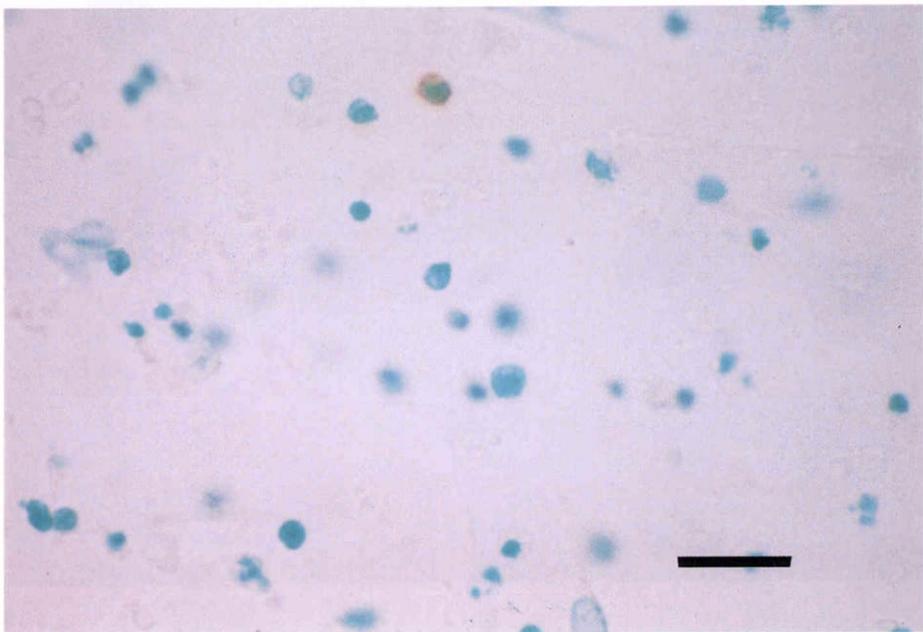


図6 症例2の硝子体細胞。
抗T抗体(UHCL-1)は陰性であった。(バーは10 μ m)

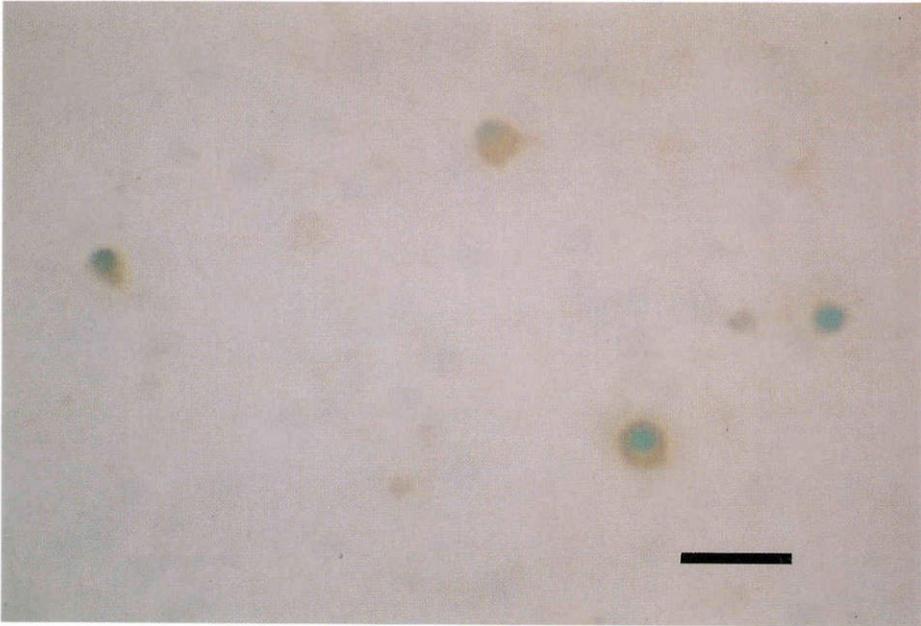


図 7 症例 2 の硝子体細胞。
抗 κ 抗体は陽性であった。(バーは 10 μm)

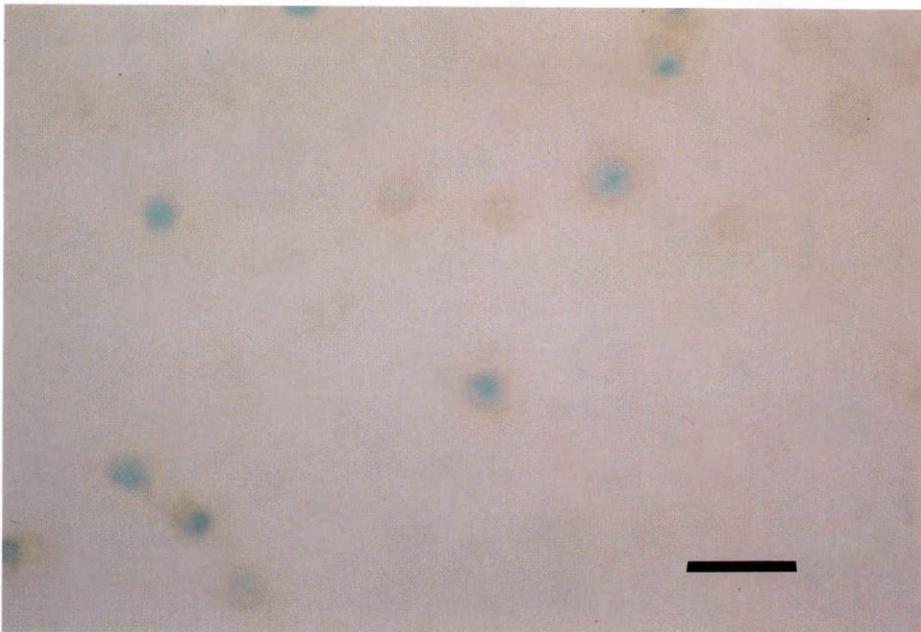


図 8 症例 2 の硝子体細胞。
抗 λ 抗体は陰性であった。(バーは 10 μm)

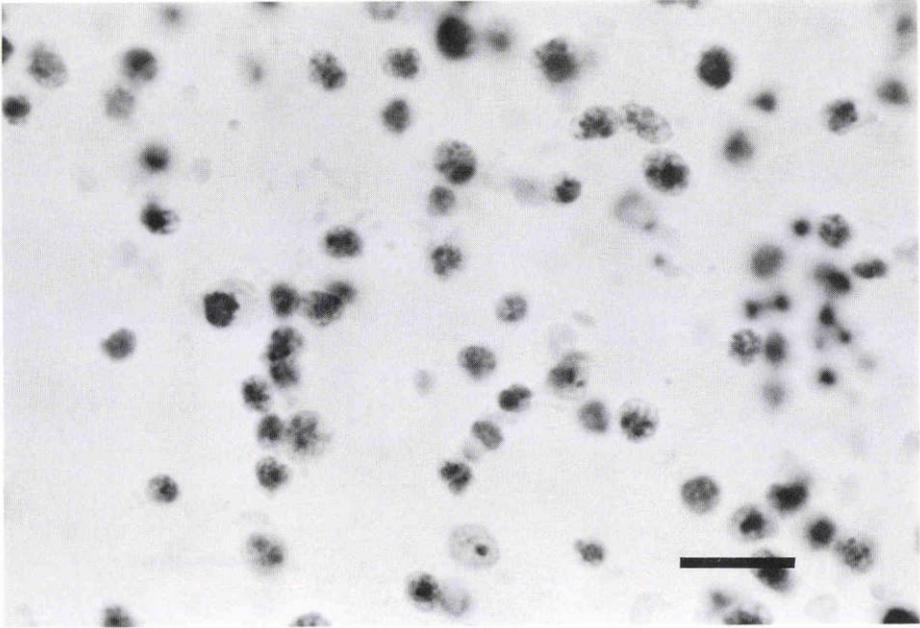


図9 症例3の硝子体細胞.

クロマチンが粗造でやや大型の異型リンパ球を認め、核小体が明瞭な細胞が見られるが、核異型は軽度で有糸分裂は認めない。抗 B 抗体、抗 T 抗体においても特定の所見が得られず、反応性リンパ性過形成と診断した。(パバニコロ染色、バーは 10 μm)

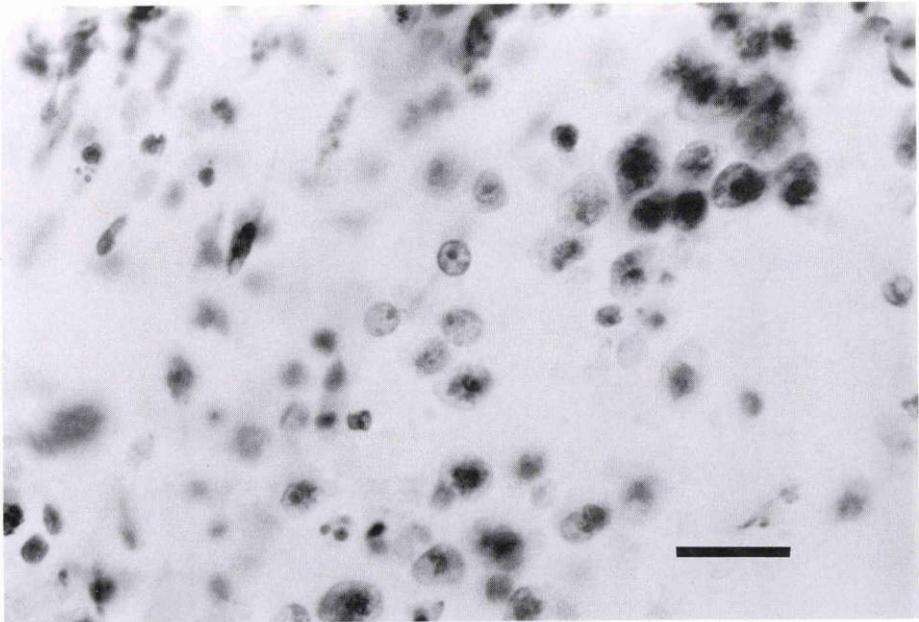


図10 症例4の硝子体細胞.

核が大きく核小体が明瞭な細胞も散見されるが、異型性はあまり強くなく、また免疫染色においても、T 細胞と B 細胞が混在しており反応性リンパ性過形成と診断した。(パバニコロ染色、バーは 10 μm)

つかの報告があるが^{9)~11)}、硝子体の反応性リンパ性過形成の報告はない。しかし、眼内悪性リンパ腫が硝子体に初発する場合もある¹²⁾¹³⁾ことを考えると硝子体の反応性リンパ性過形成の発症も考えられる。ただ、ぶどう膜の反応性リンパ性過形成は非常に low-grade の B 細胞悪性リンパ腫という報告もある¹¹⁾。今回の症例においては、免疫組織化学染色で B 細胞単一の染色は示さなかったが、明らかに正常のリンパ球の浸潤とは異なっており、全身的精査を含めた経過観察が必要であり、また更に症例を増やし、検討していく必要があると思われた。

ぶどう膜炎に対する硝子体手術の適応は手術成績の向上に従い次第に広がってきている^{14)~16)}。柯沢型ぶどう膜炎¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾や真菌性眼内炎¹⁴⁾¹⁸⁾には積極的に行うという見解が主流であるが、その他のぶどう膜炎に対しては一定の見解がない¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。しかし、難治のぶどう膜炎に対する硝子体手術は有効で、硝子体混濁の除去および視力の向上を得ることができた。しかも手術によって硝子体細胞の除去後は再燃がなく、少なくとも約1年は硝子体の透明性を保っていた。また、硝子体手術による細胞診は非常に有用で、特に免疫組織化学染色を加えることにより、より精度が高まると考えられた。特に臨床所見から悪性リンパ腫が疑われる時は、早期に硝子体手術を行い診断を確定するのが治療上よいと考えられた。

本論文の要旨は、第58回日本中部眼科学会(1992年10月9日、大阪)において南後が報告した。なお、組織標本作成に御協力いただきました中央検査部細胞診の方々へ深謝致します。

文 献

- 1) Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan C-C: Immunocytochemical staining of vitreous cells. —indications, techniques, and results—. *Ophthalmology* 99: 250—256, 1992.
- 2) Char DH, Ljung B-M, Miller T, Phillips T: Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma)—diagnosis and management—. *Ophthalmology* 95: 625—630, 1988.
- 3) Engel HM, Green WR, Michels RG, Rice TS, Erozan YS: Diagnostic vitrectomy. *Retina* 1: 121—149, 1981.
- 4) Carrel DM, Franklin RM: Vitreous biopsy in uveitis of unknown cause. *Retina* 1: 245—241, 1981.
- 5) 大島浩一, 曾我部由香, 清水慶一, 松尾信彦, 元井信: 眼内液生検により診断し得た B 細胞性眼内悪性リンパ腫. *眼紀* 40: 1943—1949, 1989.
- 6) Fujikawa LS, Haugen JP: Immunopathology of vitreous and retinohoroidal biopsy in posterior uveitis. *Ophthalmology* 97: 1644—1653, 1990.
- 7) Blumenkranz MS, Ward T, Murphy S, Mieler W, Williams GA, Long I: Applications and limitations of vitreoretinal biopsy techniques in intraocular large cell lymphoma. *Retina* 12: 64—70, 1992.
- 8) 神園純一, 松橋正和, 気賀沢一輝, 小沢博子, 三方淳男, 秋山健一: 後部ぶどう膜炎を初発症状とする眼・中枢神経系悪性リンパ腫の4例. *臨眼* 40: 455—460, 1986.
- 9) Ryan SJ, Zimmerman LE, King FM: Reactive lymphoid hyperplasia. An unusual form Intraocular pseudotumor. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76: 652—671, 1972.
- 10) Jakobiec FA, Sacks E, Kronish JW, Weiss T, Smiss M: Multifocal static creamy choroidal infiltrates. An early sign of lymphoid neoplasia. *Ophthalmology* 94: 397—406, 1987.
- 11) Ben-Ezra D, Sahel JA, Harris N, Hemo I, Albert DM: Uveal lymphoid infiltrates: Immunohistochemical evidence for a lymphoid neoplasia. *Br J Ophthalmol* 73: 846—851, 1989.
- 12) Gass JDM, Sever RJ, Grizzard WS, Clarkson JG, Blumenkrazy M, Wind CA, et al: Multifocal pigment epithelial detachment by reticulum cell sarcoma: A characteristic funduscopic picture. *Retina* 4: 135—143, 1984.
- 13) Gass JDM, Trattler HL: Retinal artery obstruction and atheromas associated with non-Hodgkin's large cell lymphoma. (reticulum cell sarcoma). *Arch Ophthalmol* 109: 1134—1139, 1991.
- 14) 内海 通, 関 文治, 井上 博, 藤田浩司, 土方聡, 竹内 大, 他: ぶどう膜炎に対する硝子体手術成績. *臨眼* 44: 714—715, 1990.
- 15) 沖波 聡, 荻野誠周, 松村美代, 小椋祐一郎, 砂川光子, 新井一樹, 他: ぶどう膜炎に対する硝子体手術の成績. *臨眼* 44: 1363—1367, 1990.
- 16) 武藤 勉, 玉井 信: 内因性ぶどう膜炎に対する硝子体手術の検討. *臨眼* 45: 1777—1780, 1991.
- 17) 戸倉敬雄, 西村哲哉: 柯沢型ぶどう膜炎の手術治療成績. *眼臨* 86: 1938—1942, 1992.
- 18) 西村哲哉: 真菌性眼内炎. *臨眼* 44: 413—416, 1990.