

下垂体腫瘍術後の放射線療法により視神経障害を生じた1例

吉井 大¹⁾, 沖坂 重邦¹⁾, 柳川 洋一²⁾, 瀧口 博司²⁾¹⁾防衛医科大学校眼科学教室, ²⁾防衛医科大学校脳神経外科学教室

要 約

下垂体腫瘍摘出後の放射線療法により視神経障害を生じた1例を報告した。症例は、69歳女性で、1990年に下垂体腫瘍が発見されたため、下垂体腫瘍亜全摘術を受け、術後1か月にわたって総線量45Gyの放射線照射を受けたことがある。放射線療法から7か月後、突然右眼痛と視野障害を生じ、当科を受診した。受診時、矯正視力は両眼とも1.0であったが、右眼視野は著明な狭窄を示していた。右眼の相対的求心性瞳孔反応は陽性であった。ガンツフェルド刺激による網膜電図に左右差を認めなかったが、パターン視覚誘発電位は左眼片眼刺激の場合と比較して、右眼片眼刺激において著明な振幅低下と潜

時の異常が認められた。その結果、再び磁気共鳴画像法(MRI)検査を施行したところ、右眼視神経に一致して、放射線療法直後の検査で確認されなかった Gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid (Gd-DTPA) による造影効果が認められた。残存した下垂体腫瘍が視交叉部で視神経を圧迫している所見は得られなかった。(日眼会誌 99:739-744, 1995)

キーワード：放射線視神経症、下垂体腫瘍、パターン視覚誘発電位、ガンツフェルド網膜電図、磁気共鳴画像法

A Case of Radiation Optic Neuropathy after Resection of a Pituitary Adenoma

Masaru Yoshii¹⁾, Shigekuni Okisaka¹⁾, Youichi Yanagawa²⁾ and Hiroshi Takiguchi²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, National Defence Medical College²⁾Department of Neurosurgery, National Defense Medical College

Abstract

A case of optic neuropathy after postoperative radiation therapy is reported. A 69-year-old woman had a partial resection of a pituitary adenoma in 1990 and was treated with 45Gy of irradiation to the postoperative pituitary lesion for one month. Seven months later she had sudden right visual field loss. Goldmann perimetry examination revealed remarked visual field defect in her right eye with visual acuity of 1.0. The right relative afferent pupillary defect was positive. The value of critical flicker fusion for her right eye was reduced and the amplitude of steady-state pattern-reversal visually evoked cortical potential was significantly less for the right monocular stimulation than that for the fel-

low eye stimulation, but Ganzfeld electroretinograms were normal for both eyes. Magnetic resonance imaging using Gadolinium-diethylene triaminepenta-acetic acid revealed enhancement on the right optic nerve, which had not been recognized immediately after the radiation therapy, without any suggestion of right optic nerve compression by the residual pituitary adenoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:739-744, 1995)

Key words: Radiation optic neuropathy, Pituitary adenoma, Pattern visually evoked potential, Ganzfeld electroretinogram, Magnetic Resonance Imaging

I 緒 言

下垂体腫瘍摘出術後に腫瘍の再増殖を予防する目的で

行われる放射線療法は、一般に、1回2Gyの照射量で総線量50Gy以下であれば安全域であるという見解から施行されることも多い。しかしながら、下垂体腫瘍に対

別刷請求先：359 埼玉県所沢市並木3-2 防衛医科大学校眼科学教室 吉井 大

(平成6年8月15日受付, 平成7年2月1日受理)

Reprint requests to: Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama-ken 359, Japan

(Received August 15, 1994 and accepted revised form February 1, 1995)

する放射線療法自体の効果が不確実な上、効果の発現に時間を要し、下垂体機能低下症、照射後脳壊死、照射野における悪性腫瘍の発生、腫瘍の壊死による empty sella 症候群、髄液漏、視力障害¹⁾などの合併症のため、治療としては選択されないという考え方もある。本邦においては、過去に放射線視神経症が疑われた3例が報告^{2)~4)}されているが、視神経病変を電気生理学的検査と磁気共鳴画像法 (MRI) 検査により診断した報告は少ない。

今回、我々は、下垂体腫瘍摘出術後の放射線療法から7か月後に突然生じた視野異常が、MRI と視覚電気生理学的検査により視神経障害に起因するものと考えられた1例を経験したので報告する。

II 症 例

症 例：67歳、女性。

主 訴：右視野異常。

現病歴：1990年10月22日、末端肥大症のため当院内科に入院中、精査のため当科に依頼となったが、視野検査を含めて異常所見は認められなかった。その後、成長ホルモン産生下垂体腺腫と診断され、同年12月に下垂体全摘手術、1992年3月16日から4月17日までの間、放射線治療（総線量 45 Gy）を受けた。同年11月10日から、視野の欠損を自覚したため、3週間後に当科を受診した。

既往歴：特記すべき所見なし。

眼科学的所見（1992年11月30日）、視力は右眼 0.5 ($1.0 \times -0.25 D \text{ Cyl} -0.50 D \text{ Ax } 110^\circ$)、左眼 0.7 ($1.0 \times +0.50 D$)、眼位は正位で、眼球運動に異常所見を認めない。右眼の relative afferent pupillary defect

(RAPD) が陽性であった。眼圧は両眼とも 16 mmHg、前眼部および中間透光体には両眼とも異常所見を認めなかった。右眼黄斑部 (図 1 A) に 1/2 乳頭径大の脱色素斑

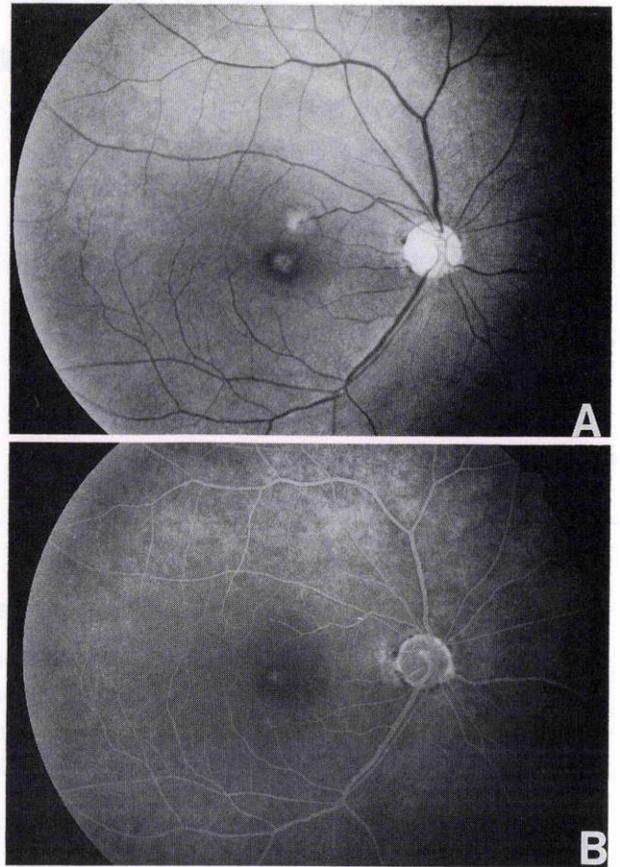


図 1 A：右眼底写真，B：右蛍光眼底写真。
右黄斑部に脱色素斑を認めるが、window defect であり、出血・白斑を認めない。

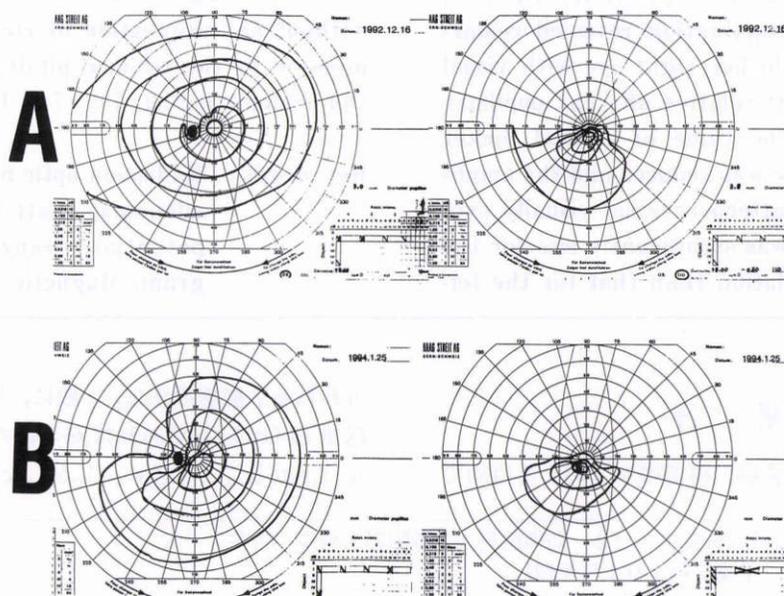


図 2 Goldmann 視野。

A：初診時（1992年11月30日）、B：1994年1月25日測定。

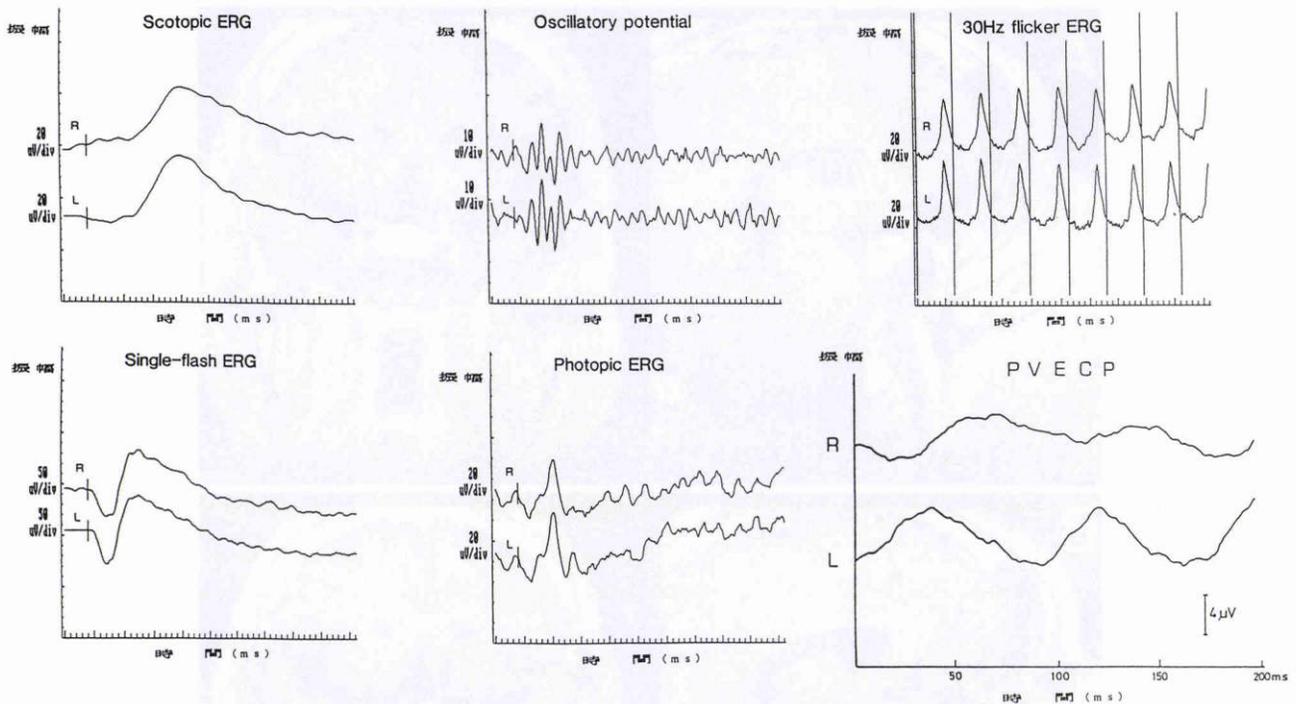


図3 パターン視性誘発脳波 (VECP) およびガンツフェルド網膜電図 (ERG).

ERGの横軸は5 msec/DIV. ガンツフェルド ERG に左右差を認めないが、右片眼刺激によるパターン VECP 振幅は、左眼片眼刺激と比較して、低振幅で潜時の異常もみられる。

を認めたが、すでに術前から同様の所見を確認していた。蛍光眼底撮影 (図1B) では、右眼黄斑部に window defect を確認した以外に異常所見は得られなかった。フリッカー値は、右眼 30 Hz、左眼 38 Hz であった。Goldmann 視野検査では、図2A (上段) に示すごとく、右眼視野は全体に感度が低下し、上方から耳側にかけて大きな視野欠損がみられたが、左眼視野には内部イソプターの沈下以外に異常所見は認められなかった。

電気生理学的所見 (図3) : 網膜電図 (ERG) は、LKC社製の視覚刺激装置 (UTAS-E 2000) を用いて記録した。国際臨床視覚電気生理学学会によって提唱された刺激・記録条件⁵⁾に可能な限り準拠して記録された Scotopic ERG, Single-flash ERG, Photopic ERG および flicker ERG には左右差を認めなかった。しかしながら、steady-state 刺激 (10 rev/s のパターン反転刺激) によるパターン視覚誘発脳波 (P-VECP) 検査では、右眼矯正視力が 1.0 であるにもかかわらず、右眼片眼刺激により得られた P-VECP 振幅 (3.0 μ V) は、左眼片眼刺激により得られた P-VECP 振幅 (5.7 μ V) より著明な低下を示し、潜時の異常 (28.3 ms の差) も認められた。そのため、再度 MRI 検査が施行されることになった。なお、P-VECP の刺激条件は、平均輝度 55 cd/m²、コントラスト 90%、チェックサイズ視角 48 分、反転頻度 10 rev/s、記録条件は、100 回平均加算、highcut filter 100 Hz、lowcut filter 0.3 Hz、解析時間 200 ms に設定した。

画像診断学的所見 (図4) : 放射線治療直後に施行された頭部コンピューター断層撮影 (CT) および MRI 検

査 (図4A) において、残存する下垂体腫瘍は認められたものの、腫瘍が視路を圧迫する所見は得られず、視神経にも異常所見は認められなかった。しかしながら、右眼視野障害が生じてから1か月後の1992年12月に再度施行されたMRI検査 (図4B) では、右眼視神経の部位に一致して Gadolinium-diethylenetriaminepenta acetic acid (Gd-DTPA) による造影効果を認めた。

経過 : 図5に示すように、薬物療法に抵抗して右眼視力・視野は徐々に悪化したが、1年後には、視力が 0.05 ながら進行はほぼ停止している。当初、内部イソプターの沈下以外に異常が認められなかった左眼視野も、自覚症状発現から約5か月後の視野検査において、上耳側周辺部の視野欠損が認められるようになった。1993年6月7日に残存している下垂体腫瘍に対し、全摘手術を施行した。右側よりも遅れて異常を示した左眼は、1994年3月において、視力 0.8 で視野も上耳側領域に一部欠損がみられるものの、それ以上視野欠損が拡大しない状態で経過している (図2B)。この頃実施されたMRI検査では、左視神経の異常は検出できなかった。また、フリッカー値は、視力と視野の変化とほぼ並行していた。

III 考 按

脳は放射線に対して耐容性が高いと考えられてきたが、最近の研究によると、視神経と視交叉は放射線に対し感受性が高いことが明らかになっている¹⁾。Forrestら⁶⁾は、ラドンを脳下垂体に埋め込んだ後、1~4か月後に視路の障害を示唆する視野欠損の4例を初めて報告し

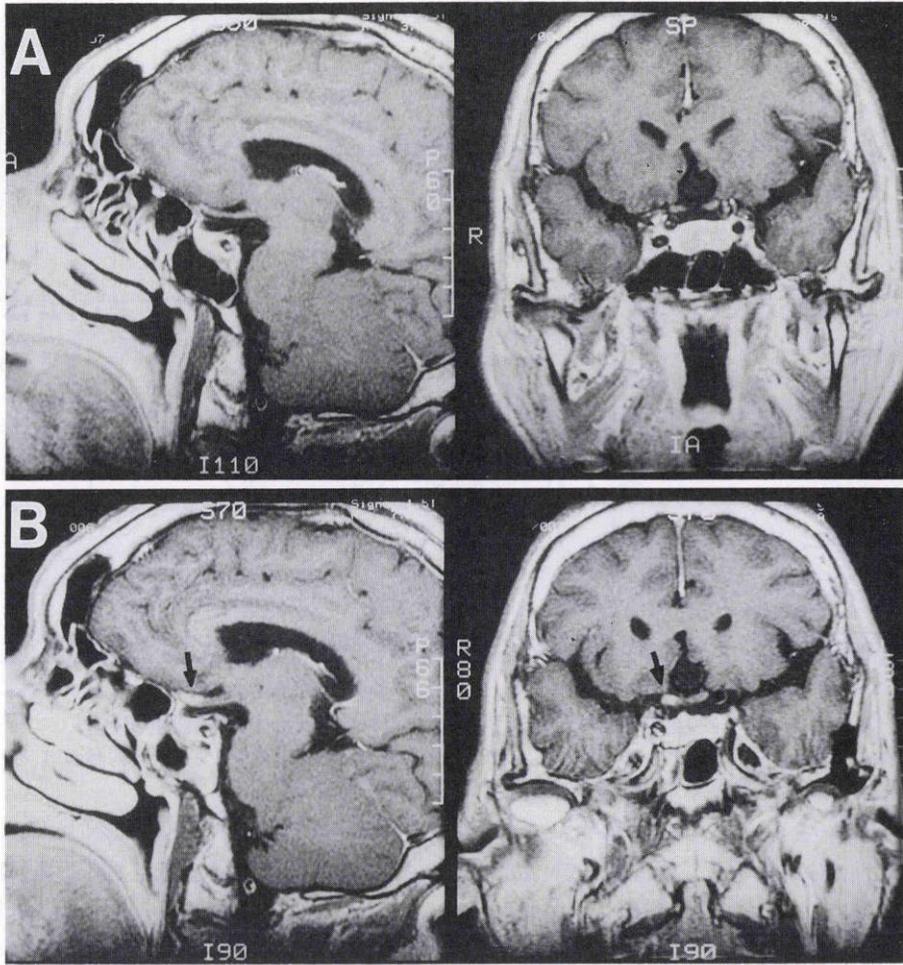
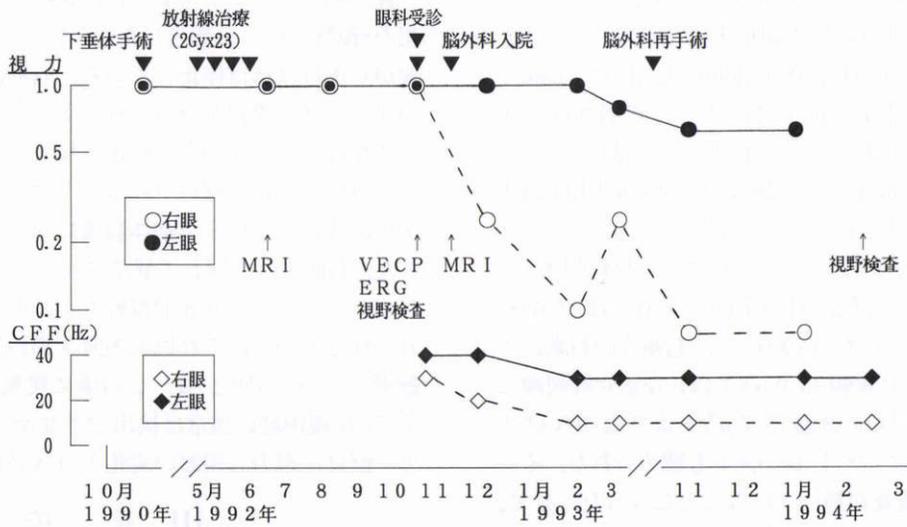


図4 Ggadolinium-diethylenetriaminepenta acetic acidによる磁気共鳴画像(MRI).
 A:放射線療法終了直後(1992年5月13日), B:右眼症状発現直後(1992年12月6日).放射線療法終了から7か月後の右MRIで,右視神経に一致して,造影効果が認められる(矢印).



治療
 メチルグルタミン酸
 1g/day x3
 ヴァリン
 20000U/day x7
 ワーファリン
 5mg/day

図5 臨床経過.

た。Kline ら⁷⁾は、5年間における放射線による視神経障害の4例を報告し、その診断基準を、①急性視力障害(片眼または、両眼)、②視神経や視交叉の異常を示唆する視野欠損、③視神経乳頭浮腫の欠如、④一般に、治療から3年以内の発症、⑤CT上、視路の圧迫性病変がないことを挙げている。本症例は、放射線治療後7か月で急激な右視力障害が生じていること、中心暗点ではなかったが、相対性瞳孔求心路障害(RAPD)を呈する右眼に図2のような視野異常が認められたこと、眼底検査や蛍光眼底造影においても視神経乳頭に異常所見は認められなかったこと、CT検査および放射線治療直後のMRIでは不明であった(図4A)が、放射線治療7か月後のMRIにより残存する下垂体腫瘍は認められたものの、腫瘍が視路を圧迫する所見はなく、右眼視神経に一致してGd-DTPAによる造影効果が確認された(図4B)ことから、彼らの診断基準を満足するものと考えられた。なお、放射線による網膜症では、急性期には網膜血管の狭細化と一過性の網膜蒼白化、滲出性白斑、出血がみられ、晩期には網膜動脈硬化を伴う網脈絡膜萎縮、視神経萎縮がみられ⁸⁾、蛍光眼底造影検査で無血管野が認められる場合には網膜光凝固治療が有効であったという報告⁹⁾がある。本症例では現在までに、検眼鏡的にも電気生理学的にもそのような変化はみられていない。また、放射線照射が残存している下垂体部に行われているので、左眼の視野異常が右眼視野異常と同時期に出現したわけではないが、後になって左視神経の一部に障害が起きたことも否定できない。しかしながら、左視野異常が出現してから後に施行されたMRI検査では、左視神経病変は検出されていない。

視覚誘発脳波は、黄斑部から視覚領に至る視路の状態を反映するものと考えられており、特に、片眼性の病変に対しては、それぞれ左右の片眼刺激により得られた誘発脳波の左右差を比較することにより、球後の病変を推定するのに役立つ。しかしながら、視覚誘発脳波は個人差が大きいため、正常範囲は一般に設定することは困難である。同一個人内での両眼の左右差を比較することは意義があると考えられる¹⁰⁾。MRIにより視神経障害が確認された症例の中で、現在までにMRI¹¹⁾とP-VECPの両者の所見が同時に報告された文献は見当たらない。頭蓋内の病変におけるGd-DTPAによる造影効果は、一般に非特異的であり、感染性または非感染性の炎症、転移性腫瘍や腫瘍の髄腔内播種などでも認められるというが、放射線による視神経障害では、血管内皮細胞の増殖・硝子化・血栓の存続により血液脳関門が破壊され、その結果として視神経の虚血が生じてGd-DTPAが視神経に集積すると推察されている⁷⁾¹¹⁾。

放射線障害による線量については、総線量のみならず、1回の分割線量にも関係する⁹⁾。1回の分割線量が2.5 Gyを越えると頭蓋咽頭腫や下垂体腺腫の症例で視力障

害が起こる¹²⁾ことが報告されている。一般的には、1日2 Gy以下¹³⁾で4.5~5.5週間かけて総線量50 Gyまでの照射条件は、視神経障害がほとんど生じない許容線量と考えられている¹³⁾¹⁴⁾が、放射線に対する感受性は個々の症例で異なり、特に糖尿病¹⁵⁾や化学療法を受けている症例¹⁶⁾ではより感受性が高いと考えられている。Brownら¹⁵⁾は、糖尿病を有する患者に対し、総線量35 Gyでの治療後に視神経障害を来したと報告した。また、Fishmanら¹⁶⁾は、急性リンパ性白血病の2例に、化学療法とそれぞれ総線量24 Gyと25 Gyの放射線治療を併用したところ、8~10か月後に視神経障害を生じたと報告した。他方、神経腫腫の300例に対し総線量55~60 Gyまでの治療を行っても、わずか1例にだけ視神経障害が観察されたという報告¹⁷⁾もある。

Shelineら¹⁸⁾は、放射線による視神経障害の発生機序として、放射線照射が血管周囲のリンパ球浸潤を来し、その結果、硝子化を起し、内皮細胞が損失するために血栓や線維化が惹起されるためと考えている。この考え方は、細小血管症である糖尿病患者が放射線に対し感受性が高いという報告と矛盾しない。したがって、副腎皮質ホルモン療法、高圧酸素療法¹⁹⁾や抗凝固剤の使用などが治療方法として報告されているが、実際にはいずれも決定的な治療法とはなっていない¹⁷⁾²⁰⁾。Guyら²¹⁾は、発症72時間以内に高圧酸素療法を行った2例にその有効性を報告しているが、反対にRodenら¹⁹⁾は高圧酸素療法とステロイド剤を併用しても有効ではなかったと報告している。本症例では、右眼視野異常自覚後1か月以内にステロイドパルス療法を施行し、ヘパリン¹⁷⁾などによる抗凝固療法を併用したが、治療開始後1年以上経過した時点において、両視野に異常が認められているものの、進行は停止もしくは緩徐になっていると判断される。したがって、放射線視神経症に対する治療方針として、Shelineら¹⁸⁾の発症病理の考え方に基づいて治療しても誤りとはいえず、不確実ではあるが、限られた治療法であるステロイド療法や抗凝固療法は、全身状態に問題なければ試みてよい方法であると考えられる。

糖尿病もなく、化学療法も受けていなかった本症例は、総線量、1回の線量や期間ともに安全性が高いと考えられている従来の方法に沿って放射線治療が行われたにもかかわらず、視神経障害を発症した。必ずしも照射期間や照射線量だけでは、視神経障害の有無を完全に予測することは不可能であるが、確実な治療方法がない現段階においては、Heplerら²⁰⁾が主張しているように、まず、許容線量を一応の基準として視神経障害の予防法に徹し、慎重に経過を観察してゆくことが必要であろう。さらに、許容線量以下でも放射線治療後3年以内(1年から1年半後が多い)²²⁾に急激に視神経障害が起きる可能性のあること、さらに、視神経障害が発生すると治療が困難であることなどを含めて、放射線治療に十分なイン

フォームドコンセントを行うことが重要であると考え
る。

本症例の一部について、第10回関東眼科学会(東京)にお
いて発表した。

文 献

- 1) **Rush SC, Kupersmith MJ, Lerch I, Cooper P, Ransohoff J, Newall J**: Neuro-ophthalmological assessment of vision before and after radiation therapy alone for pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 72: 594—599, 1990.
- 2) **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.
- 3) **矢野真理, 井上博隆, 井伊みどり, 藤野 貞**: 放射線治療後に見られた視神経萎縮の1症例. *眼臨* 76: 1755—1757, 1982.
- 4) **熱海 治, 桜庭知己, 木村 聡, 成田清美, 前田修司**: 放射線視神経症が疑われた1症例. *日眼会誌* 95: 504—510, 1991.
- 5) **Marmor MF, Arden GB, Milsson SEG, Zrenner E**: Standard for clinical electroretinography. *Arch Ophthalmol* 107: 816—819, 1989.
- 6) **Forrest APM, Brown DAP, Moris SR, Illingworth CFW**: Pituitary radon implant for advanced cancer. *Lancet* 270: 399—401, 1956.
- 7) **Kline LB, Kim JY, Ceballos R**: Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 92: 1118—1126, 1985.
- 8) **沖坂重邦**: 眼底疾患の鑑別. 沖坂重邦(編): 眼病理アトラス, 文光堂, 東京, 377—383, 1992.
- 9) **正田美穂, 湯沢美都子, 松井瑞夫, 金子明博**: 放射線網膜症の2例. *眼科* 34: 777—781, 1992.
- 10) **築島謙次**: 視覚誘発脳波. 若倉雅登(編): 視覚情報処理, メジカルビュー社, 東京, 127—136, 1994.
- 11) **Guy J, Mancuso A, Beck R, Moster ML, Sedwick LA, Quisling RG, et al**: Radiation-induced optic neuropathy: A magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 74: 426—432, 1991.
- 12) **Crompton MR, Layton DD**: Delayed radionecrosis of the brain following therapeutic X-radiation of the pituitary. *Brain* 84: 84—101, 1961.
- 13) **Harris JR, Levene MB**: Visual complications for lowing irradiation for pituitary adenomas and craniopharingiomas. *Ther Radiol* 120: 167—171, 1976.
- 14) **Schatz N, Lichtenstein S, Corbett JJ**: Delayed radiation necrosis of the optic nerves and chiasm. In: Glaser JS, et al (Eds): *Neuro-ophthalmology VIII*, CV Mosby, St. Louis, 131—139, 1975.
- 15) **Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsberger JJ, Savino PJ, Schatz NJ**: Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89: 1494—1501, 1982.
- 16) **Fishman ML, Bean SC, Cogan DG**: Optic atrophy following prophylactic chemotherapy and cranial radiation for acute lymphocytic leukemia. *Am J Ophthalmol* 82: 571—576, 1976.
- 17) **Kupersmith MJ**: Vascular optic neuropathies. In: *Neurovascular neuroophthalmology*. Springer-Verlag, Berlin, 235—238, 1993.
- 18) **Sheline GE, Wara WM, Smith V**: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1215—1228, 1980.
- 19) **Roden D, Bosley TM, Fowble B, Clark J, Savino PJ, Sergott RC, et al**: Delayed radiation injury to the retrobulbar optic nerves and chiasm. *Ophthalmology* 97: 346—351, 1990.
- 20) **Hepler RS**: Miscellaneous optic neuropathies. In: Albert DM, Jakobiec FA, et al (Eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*, Vol 4, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2613—2615, 1994.
- 21) **Guy J, Schatz NJ**: Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. *J Ophthalmol* 93: 1083—1088, 1986.
- 22) **能勢晴美, 本村幸子**: 放射線障害による眼障害. *眼科* 34: 1107—1113, 1992.