

原 著

東京女子医科大学眼科における強膜炎の検討

東京女子医科大学眼科

イズモ	レイコ	トヨグチ	ミツコ	シマカワ	マチコ
出雲	令子	豊口	光子	島川	眞知子
シノザキ	カズミ	タカムラ	エツコ	ホリ	サダオ
篠崎	和美	高村	悦子	堀	貞夫

(受理 平成23年11月2日)

Evaluation of Scleritis at Department of Ophthalmology in Tokyo Women's Medical University

Reiko IZUMO, Mitsuko TOYOGUCHI, Machiko SHIMAKAWA,
Kazumi SHINOZAKI, Etsuko TAKAMURA and Sadao HORI
Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To evaluate the association between clinical features and systemic disease of scleritis in our department and to describe our experience with scleritis treatment. **Design:** Retrospective chart review. **Method:** Medical records of 42 patients with scleritis between 2009 and 2010 were reviewed for associated systemic disease. **Results:** The average age of onset was 52.9 ± 15.8 years. There were 13 men and 29 women. This study involved 10 cases of episcleritis, 30 of anterior scleritis (16 of diffuse type, 7 of nodular type and 7 of necrotizing type) and 2 of posterior scleritis. Twenty cases (48%) had an inflammatory disorder of collagen disease etc., 8 cases (19%) had infectious disorders and 15 cases (36%) were of unknown cause. The distribution of inflammatory disorder was 9 rheumatoid arthritis cases, 4 MPO-ANCA associated vasculitis cases, 2 relapsing polychondritis cases. Among these, we diagnosed systemic disease from scleritis in 6 cases (14%). The infectious disorder cases were all herpes zoster ophthalmicus. Patients in all cases received steroid eye drop therapy, and in more serious cases, patients required systemic therapy of steroids or immunosuppressants. **Conclusion:** In this study, a systemic disease was evident in 28 cases (67%). There were serious cases of systemic disease from scleritis. Therefore, a close examination is important in the diagnosis and treatment of scleritis to find signs of a systemic disease.

Key Words: episcleritis, scleritis, systemic disease, ANCA associated vasculitis

緒 言

強膜炎は、軽症で自然軽快する上強膜炎の症例から、重篤で視力予後不良となる後部強膜炎の症例まで臨床像は多彩であり、日常診療において決して稀ではない疾患である。約25~50%に免疫関連の疾患がみられるといわれており¹⁾、強膜炎の病態には全身性の免疫応答が関与するものと考えられ、難治性の強膜炎においてはとくに潜在する全身疾患も念頭におき、診断・治療にあたる必要がある。

本邦における強膜炎の多数例の報告は、荒木ら²⁾の75例や黒坂ら³⁾の106例、伊東ら⁴⁾の170例、若山ら⁵⁾の59例がある。近年、ミエロペルオキシダーゼ抗好

中球細胞質抗体 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA) 関連の血管炎による強膜炎の報告が散見され^{6)~10)}、新たな原因疾患として注目される。今回、著者らは2009年4月から1年間の東京女子医大眼科における強膜炎の臨床像、全身疾患、治療について、MPO-ANCA関連血管炎の検索も含めて検討したので報告する。

対象および方法

2009年4月から2010年3月までに当科を受診した強膜炎42例を対象とした。これらの対象をWatsonの分類¹¹⁾に従い上強膜炎、前部強膜炎、後部強膜炎の3つに分類し、さらに前部強膜炎をびまん性、

Table 1 Type of scleritis and systemic disease

	Episcleritis	Anterior scleritis			Posterior scleritis
		Diffuse	Nodular	Necrotizing	
Inflammatory disorder 20 cases (48%)	2	7	4	6	1
Infectious disorder 8 cases (19%)	3	3	1	1	0
Unknown 14 cases (33%)	5	6	2	0	1
Total	10 (24%)	16 (37%)	7 (17%)	7 (17%)	2 (5%)

The number in () expresses the ratio for 42 scleritis cases.

結節性、壊死性強膜炎のタイプに分け、その症例数を算出した。また以下の4つの項目、①全身疾患の合併、②原因別にみた罹患眼、③原因別にみた再発率、④病型別にみた治療、について検討した。なお、再発率に関しては発症から1年以上経過観察可能であった36例を対象とした。また、2009年より原因不明の強膜炎症例にMPO-ANCA、プロテイナーゼ3抗好中球細胞質抗体 (proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody : PR3-ANCA) の測定を行った。さらに治療法からステロイド薬あるいは免疫抑制薬の点眼のみで治療可能であった症例を軽症例、点眼に加えてステロイド薬あるいは免疫抑制薬の全身投与を必要とした症例を重症例と区別した。

結 果

1. 発症年齢および性別

発症年齢は16~76歳で平均 52.9 ± 15.8 歳であった。男性13例、女性29例で男女比は1:2.2と女性が男性の約2倍であった。

2. 病型別の頻度

上強膜炎は10例(24%)、前部強膜炎は30例(71%)、後部強膜炎は2例(5%)であった。前部強膜炎30例をさらにタイプ別にみるとびまん性強膜炎16例(37%)、結節性強膜炎7例(17%)、壊死性強膜炎7例(17%)であった。病型別にみると前部強膜炎がもっとも多く、なかでもびまん性強膜炎が多くみられた(Table 1)。

3. 全身疾患の合併

強膜炎の原因と考えられた全身疾患の合併は、42例中28例に認められ強膜炎全体の67%であった。このうち膠原病などの炎症性疾患合併は20例(48%)、感染性疾患合併は8例(19%)、明らかな全身疾患を認めない原因不明の症例は14例(33%)であった。

炎症性疾患合併例20例の内訳は関節リウマチ9例(21%)、MPO-ANCA関連血管炎4例(10%)、再発性多発性軟骨炎2例(5%)、ほかWegener肉芽腫、強皮症、サルコイドーシス、IgA腎症、クローン病が各々1例であった。このうちMPO-ANCA関連血管炎4例、再発性多発性軟骨炎1例、Wegener肉芽腫1例の計6例(14%)は、強膜炎発症後に原因疾患の精密検査から全身疾患の診断にいたり、内科的治療を必要とした(Table 2)。ANCA(MPO-ANCA, PR3-ANCA)を測定し、陽性であった5例をみると、MPO-ANCA陽性の4例はMPO-ANCA関連血管炎と診断され、病型別にみると上強膜炎1例、前部結節性強膜炎1例、前部壊死性強膜炎1例、後部強膜炎1例であった。PR3-ANCA陽性であった1例は、Wegener肉芽腫と診断され、前部壊死性強膜炎であった。

感染性疾患合併例は8例全例が眼部帯状疱疹によるものであった。全例に、強膜炎を発症した眼と同側に三叉神経第1枝領域の皮疹を認めた。皮疹の出現とほぼ同時に強膜炎を発症したものが7例、約1ヵ月後に発症したものが1例であった。病型としては、前部強膜炎が5例と多く、さらにそのタイプ別にみると、びまん性強膜炎(3例)を発症しているものがもっとも多かった(Table 1)。

明らかな全身疾患を認めない症例は14例で、このうち上強膜炎は5例、前部強膜炎は8例であった。前部強膜炎をタイプ別にみるとびまん性強膜炎が6例と多かった。

4. 原因別にみた罹患眼

強膜炎が両眼に発症したのは19例、片眼に発症したのは23例でやや片眼性が多かった。炎症性疾患群は片眼性7例、両眼性13例と両眼性が多く、感染性疾患群は8例全例が片眼性であった。原因不明群は

Table 2 Distribution of scleritis associated inflammatory disorder

	Total	Cases of systemic disease from scleritis
Rheumatoid arthritis	9 (21%)	
MPO-ANCA associated vasculitis	4 (10%)	4 (10%)
Relapsing polychondritis	2 (5%)	1
Wegener's granulomatosis	1	1
Systemic sclerosis	1	
Sarcoidosis	1	
IgA nephropathy	1	
Crohn's disease	1	
Total	20 (48%)	6 (14%)

The number in () expresses the ratio for 42 scleritis cases.

Table 3 Infected eye and systemic disease

	Unilateral	Bilateral
Inflammatory disorder	7	13
Infectious disorder	8	0
Unknown	8	6
Total	23	19

片眼性8例, 両眼性6例と罹患眼に差はみられなかった. 炎症性疾患群は両眼発症が多く, 感染性疾患群は片眼性が多いという特徴がみられた(Table 3).

5. 原因別にみた再発率

発症から1年以上経過観察可能であった36例のうち, 炎症性疾患群では18例中5例(28%), 原因不明群では13例中4例(31%)に再発がみられ, いずれも30%前後の再発率であった. 感染性疾患群はすべて眼部帯状疱疹に関連していたが, 再発はみられなかった(Table 4).

6. 病型別にみた治療

全症例にステロイド薬の0.1%リン酸ベタメタゾンナトリウムあるいは0.1%フルオロメトロン点眼液が使用された. また, 免疫抑制点眼薬として0.05%シクロスポリン自家調剤を使用した.

炎症性疾患群20例のうち, 軽症例であるステロイド点眼薬のみで治療可能であったのは8例(40%), 免疫抑制点眼薬の併用例は6例(30%)であった. さらにステロイド薬あるいは免疫抑制薬(シクロホスファミド)を全身投与した重症例は6例(30%)であった. 感染性疾患群8例は全例が点眼のみで治癒した軽症例であり, 1例はステロイド点眼薬により短期に急激な眼圧上昇をきたしたステロイドレスポonderであったため, 0.05%シクロスポリン自家調剤を使用した. 原因不明群14例はステロイド点眼薬のみが9例(64%), 免疫抑制点眼薬併用例が3例

(22%)で, 軽症例が12例(86%)と多かった. ステロイド薬あるいは免疫抑制薬(メトトレキサート)を全身投与した重症例は2例(14%)であった(Table 5).

強膜炎の病型別に治療方法の分布をみると, 上強膜炎と前部びまん性強膜炎では, ステロイド薬あるいは免疫抑制薬の点眼のみで治癒した軽症のものが26例中24例(92%)と高率に認められた. 前部結節性強膜炎, 前部壊死性強膜炎と後部強膜炎では点眼薬のみで治癒した軽症例は16例中10例(63%)であった. ステロイド薬あるいは免疫抑制薬の全身投与を要した重症例が, 上強膜炎と前部びまん性強膜炎では2例(8%)に過ぎなかったが, 前部結節性強膜炎, 前部壊死性強膜炎と後部強膜炎では6例(37%)と多くみられた(Table 6).

考 察

今回当院における2009年4月から1年間に観察された強膜炎の臨床像についての検討結果を, 過去の本邦における強膜炎の報告と比較した. 臨床像について検討すると, 過去の報告では平均発症年齢は45.5~52.6歳²⁻⁵⁾であり, 本報告も平均52.9歳と同様の結果であった. 男女比は, 黒坂ら³⁾の報告による1.1:1のほぼ同数を除き, 2:3²⁾, 3:4⁴⁾, 1:1.57⁵⁾とやや女性に多く, 今回の検討でも1:2.2と男性より女性が約2倍と多い傾向を示した. これは女性に多い膠原病関連の炎症性疾患が原因として多く, とくに関節リウマチが21%と多いことに関連したと考えられる. 病型は前部びまん性強膜炎がもっとも多く, 過去の報告と同様であった²⁻⁵⁾.

全身疾患の合併は過去の報告では22.0%³⁾, 47.2%⁵⁾であったが, 今回の検討では67%と高い全身疾患合併率を示した. これは, 今回の検討を始めた2009年より原因不明で治療していた症例に

Table 4 Recurrent rate and systemic disease

	Recurrent cases/Observable cases	Recurrence rate
Inflammatory disorder	5/18	28%
Infectious disorder	0/5	0%
Unknown	4/13	31%
Total	9/36	25%

Table 5 Distribution of treatment method in scleritis associated systemic disease

	Inflammatory disorder	Infectious disorder	Unknown
Steroid eye drop only	8 (40%)	7 (87%)	9 (64%)
Steroid and immunosuppressant eye drop	6 (30%)	1 (13%)	3 (22%)
Steroid and/or immunosuppressant systemic therapy	6 (30%)	0	2 (14%)
Total	20 (100%)	8 (100%)	14 (100%)

Table 6 Distribution of treatment method in scleritis associated type of scleritis

	E · AD type	AN · N · P type
Steroid eye drop only	18 (69%)	6 (37%)
Steroid and immunosuppressant eye drop	6 (23%)	4 (26%)
Steroid and/or immunosuppressant systemic therapy	2 (8%)	6 (37%)
Total	26 (100%)	16 (100%)

E type: episcleritis, AD type: anterior diffuse scleritis, AN type: anterior nodular scleritis, N type: anterior necrotizing scleritis, P type: posterior scleritis.

MPO-ANCA, PR3-ANCA の測定を改めて行い、MPO-ANCA 関連血管炎と診断された症例が4例と増加したためと考えられる。炎症性疾患のうちもっとも多くみられたのは他施設と同様に関節リウマチであった。これまで関節リウマチは3.8~15.3%²⁾⁻⁵⁾と報告されているが、今回の検討では21%と多い結果となった。感染性疾患に関しては、過去の報告では結核性が多い³⁾⁻⁵⁾が、今回は全例が眼部帯状疱疹によるものであった。帯状疱疹は黒坂ら³⁾の5.7%の報告があるがほかの報告ではみられず、眼部帯状疱疹患者の経過においても強膜炎の合併に注意する必要があると思われる。今回、42例中6例(14%)が強膜炎発症後の精密検査から全身疾患が発見され診断にいたっている。このうちMPO-ANCA 関連血管炎が4例、Wegener肉芽腫が1例とANCAに関連したものが多くみられた。ANCA 関連血管炎は、小血管(細小動静脈, 毛細血管)の壊死性血管炎と高いANCA陽性率を示すことを特徴とする全身性血管炎疾患群である。代表的なものに顕微鏡的多発血管

炎(microscopic polyangitis: MPA), Wegener肉芽腫, Churg-Strauss症候群がある¹²⁾。MPO-ANCAはMPA, Churg-Strauss症候群で高率に検出され、PR3-ANCAはWegener肉芽腫の疾患標識抗体である。わが国ではMPAが多く、そのなかで腎病変が86%ともっとも高頻度であり、肺病変72%, 神経病変44%である¹²⁾。しばしば数週から数ヶ月の経過で急速に腎不全が進行する急速進行性糸球体腎炎症候群(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)を呈し、その治療開始後6ヶ月生存率は82.6%, 12ヶ月生存率は79.3%と報告され、1年以内の死亡率が約20%に及ぶ重篤な疾患である¹³⁾。肺病変としては血管炎によるびまん性肺胞出血と間質性肺炎が多く認められる。間質性肺炎は慢性的に経過するが、びまん性肺胞出血は予後不良な病態である¹⁴⁾。このようにANCA 関連血管炎は進行性の重篤な疾患で、早期に診断されないと致命的な経過をとることが少なくない。最近では腎障害だけでなく各臓器障害から早期に血管炎の存在が疑われ、ANCA

測定により診断が進められることも多くなっている¹²⁾。MPO-ANCA 関連血管炎と関連した強膜炎については、1999年にNarag⁶⁾が最初に報告している。本邦では2004年に長田らが、強膜炎を初発症状としMPO-ANCA 関連腎炎と診断され、ステロイド薬を全身投与されるも消化管出血、腎機能の悪化により死亡した症例を報告している⁹⁾。難治性の強膜炎患者では、常に全身疾患を念頭に治療にあたる必要がある。その際施行する血液検査として一般的な血算・生化学やリウマチ因子、抗核抗体などの自己免疫関連項目のほかにMPO-ANCA, PR3-ANCAの測定も非常に重要であると考えられる。

原因別にみた罹患眼と再発率について検討したが、炎症性疾患群は両眼性が多く、感染性疾患群は全例片眼性であった。今回の検討で感染性疾患群全例が片眼性であったことは、原因が眼部帯状疱疹であったことに起因していると考えられる。両眼性に炎症性疾患が多いことは治療および原因疾患を鑑別する上では注目すべき点と考えられた。黒坂ら³⁾は強膜炎の再発率を30%と報告しており、今回の検討でも約30%と、炎症性疾患群、原因不明群とも同様の再発率であった。感染性疾患群は、経過観察期間中に再発はみられなかった。

治療については、過去の報告では点眼治療はおもにステロイド薬によるものであったが、著者らは免疫抑制薬0.05%シクロスポリンの点眼を自家調剤し併用した。免疫抑制点眼薬を併用したのは、炎症性疾患群および原因不明群それぞれ30%と22%であった。ステロイド薬のみの治療で効果不十分な場合や、ステロイドレスポンダーのためステロイド点眼薬が使用できない場合、治癒率を向上させるため今後有効な治療方法と考えられた。全身疾患別に治療法の分布をみると、ステロイド薬あるいは免疫抑制薬の全身投与を要した重症例が炎症性疾患合併例では30%と多く、感染性疾患合併例および原因不明例では、ステロイド点眼薬のみで治療可能であった軽症例がそれぞれ87%、64%と大多数を占めていた。また強膜炎の病型別にみると、ステロイド薬あるいは免疫抑制薬を全身投与した症例が、上強膜炎と前部びまん性強膜炎では8%に過ぎなかったが、前部結節性強膜炎、前部壊死性強膜炎と後部強膜炎では37%で、難治症例が多くみられる傾向にあった。臨床像から重症度を考えるとき、炎症性疾患合併例や前部結節性強膜炎、前部壊死性強膜炎や後部

強膜炎のタイプでは全身投与を必要とする重症例が多いことから、点眼治療で治癒しない場合は内服治療への切り替えを念頭におき治療することが必要ではないかと考えられた。

結 語

今回、原因不明であった難治性の強膜炎患者にあらたにANCA 関連血管炎を精査することで、原因となる全身疾患の診断率が向上した。強膜炎の原因疾患を診断することは重要であり、強膜炎の経過や重症度を考えるうえでも、全身疾患の精査とともに強膜炎の病型を把握し、治療にあたる必要がある。

(本論文の要旨は、第44回眼炎症学会で発表した。)

文 献

- 1) Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT: Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* **3**: 219-226, 2007
- 2) 荒木かおる, 中川やよい, 多田 玲ほか: 最近11年間における強膜炎75例の解析. *臨眼* **41**: 1075-1078, 1987
- 3) 黒坂裕代, 村木康秀, 鈴木参郎郎: 慶應義塾大学眼科における強膜炎106例の検討. *日眼紀* **45**: 797-803, 1994
- 4) 伊東崇子, 園田康平, 有山章子ほか: 九州大学眼科における20年間の強膜炎の検討. *臨眼* **60**: 1213-1217, 2006
- 5) 若山久仁子, 堀 純子, 塚田玲子ほか: 日本医科大学付属病院眼科における強膜炎患者の統計的観察. *あたらしい眼科* **27**: 663-666, 2010
- 6) Narag RB Jr, Samuels AJ, Orlin SE et al: Polyarteritis nodosa complicated by severe progressive scleritis. *J Rheumatology* **26**: 1213-1214, 1999
- 7) 奥芝詩子, 竹田宗泰, 阿部法夫ほか: ミエロペルオキシダーゼ抗好中球抗体関連血管炎に伴う眼所見の検討. *日眼紀* **51**: 138-142, 2000
- 8) Matsuo T, Horikoshi T, Nagai C: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and scleritis in a patient with pANCA-positive systemic vasculitis. *Am J Ophthalmol* **133**: 566-568, 2002
- 9) 長田 敦, 篠田和男, 小林 顕ほか: MPO-ANCA 関連腎炎に併発した強膜炎の1例. *眼臨医報* **98**: 878-881, 2004
- 10) 松縄瑞穂, 小田井剛, 花岡亮輔ほか: 壊死性強膜炎を呈したMPO-ANCA陽性血管炎の1例. *関東リウマチ* **40**: 141-147, 2007
- 11) Watson PG, Hayreh SS: Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* **60**: 163-191, 1976
- 12) 佐田憲映: わが国のANCA 関連血管炎における臓器障害の頻度. *医のあゆみ* **236**: 761-764, 2011
- 13) 臼井丈一, 山縣邦弘: ANCA 関連血管炎による腎病変. *医のあゆみ* **236**: 777-782, 2011
- 14) 佐藤敬太, 本間 栄: ANCA 関連血管炎の肺病変. *医のあゆみ* **236**: 765-769, 2011