症例報告

両側中間部ぶどう膜炎を合併した多発性硬化症の1例

中野　博人[1)]*　坂尻　顕一[1)]　新田　永俊[1)]
長田　　敦[2)]　高橋　利幸[3)]

要旨：患者は20歳女性．左眼の視力低下で発症し，眼科で左球後視神経炎を伴う両側中間部ぶどう膜炎を指摘された．MRIで両側側脳室周囲白質や脳梁膨大部，延髄，胸髄に非造影無症候性多発病変を認め，左視神経は腫大しており，当初は両側中間部ぶどう膜炎を伴った球後視神経炎と診断した．ステロイド治療にて左視力やぶどう膜炎は改善し，脳MRIで左視神経の腫大も軽快した．経口プレドニゾロン治療継続約1年後に脳MRIで新規病変を認め，多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）と診断した．ぶどう膜炎を合併したMS症例の報告は少なく，両側中間部ぶどう膜炎を合併したMSは本例が本邦第1例である．

（臨床神経 2015;55:716-721）
Key words：中間部ぶどう膜炎，球後視神経炎，多発性硬化症，ステロイド

はじめに

ぶどう膜炎を合併する多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）は，主に欧米で報告が多い[1)~3)]．本邦においては，これまでに7例[4)~10)]報告されているが，6例が汎ぶどう膜炎であり，中間部に限局したぶどう膜炎の合併例の報告はない．今回，我々は球後視神経炎に両側中間部ぶどう膜炎を合併し，ステロイド治療により視力障害の改善を認めたが，約1年後に脳MRIで無症候性の新規病変を認め，MSと診断した1例を経験したので報告する．

症　例

患者：20歳，女性
主訴：左視力低下
既往歴：特記事項なし．
家族歴：類縁疾患なし．

現病歴：2012年6月上旬から左視力低下と視野障害（左眼鼻側下1/4の視野に砂嵐がかかったように見える）を自覚し，同年6月下旬に当院眼科を受診した．視力検査では左視力低下を認め，眼底検査で両側中間部ぶどう膜炎を指摘された．脳MRIで左視神経の腫大に加えて，両側側脳室周囲白質，脳梁膨大部，延髄に多発病変を認めたため，同日当科に入院した．

入院時現症：身長153 cm，体重42 kg，血圧109/72 mmHg，脈拍82/分・整，体温36.2°C，その他，一般身体所見に明らかな異常はなかった．神経学的所見：意識清明．脳神経では対座法で左眼鼻側下の1/4盲を認めた．眼球運動は正常で，複視や眼振はなく，その他に明らかな異常は認めなかった．運動系では四肢に明らかな筋萎縮や筋力低下は認めず，感覚系は正常であった．腱反射は右膝蓋腱反射が亢進し，その他は正常，病的反射は両側陰性であった．協調運動系や歩行に明らかな異常は認めなかった．眼科的所見：視力検査で左視力低下（右矯正視力：1.5，左矯正視力：0.07）を認めた．細隙灯検査で前眼部，中間透光体は正常であった．眼底で視神経乳頭に異常を認めなかったが，両眼周辺部網膜に白色の結節病変を有し，蛍光眼底造影検査で造影剤の漏出を呈する血管炎を認めた（Fig. 1）．中心フリッカー値は右眼37 Hz，左眼10 Hzで，光干渉断層計（RS-3000，Nidek社）で平均網膜神経線維層厚（右眼/左眼）は86 μm（1%パーセンタイル以下）/89 μm（5%パーセンタイル以下）（正常値：95%パーセンタイル以上）であり，両眼で菲薄化を認めた．

検査所見：血液検査で血算・生化学・凝固系に異常はなく，TPHAやトキソプラズマ抗体価は陰性で，可溶性インターロイキン2受容体やアンギオテンシン変換酵素は正常範囲であった．HTLV-1（human T-cell leukemia virus-1）抗体や抗aquaporin-4（AQP-4）抗体は陰性であった．脳脊髄液検査は初圧120 mmH_2O，細胞数8/mm^3（単核球8/mm^3），蛋白18 mg/dl，糖77 mg/dlと正常で，IgG indexは1.21（基準値0.73未満）と

*Corresponding author: 国立病院機構金沢医療センター神経内科〔〒920-8650　石川県金沢市下石引町1番1号〕
1) 国立病院機構金沢医療センター神経内科
2) 国立病院機構金沢医療センター眼科
3) 東北大学医学部医学科神経内科学教室
（Received March 4, 2014; Accepted June 1, 2015; Published online in J-STAGE on August 18, 2015）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000582

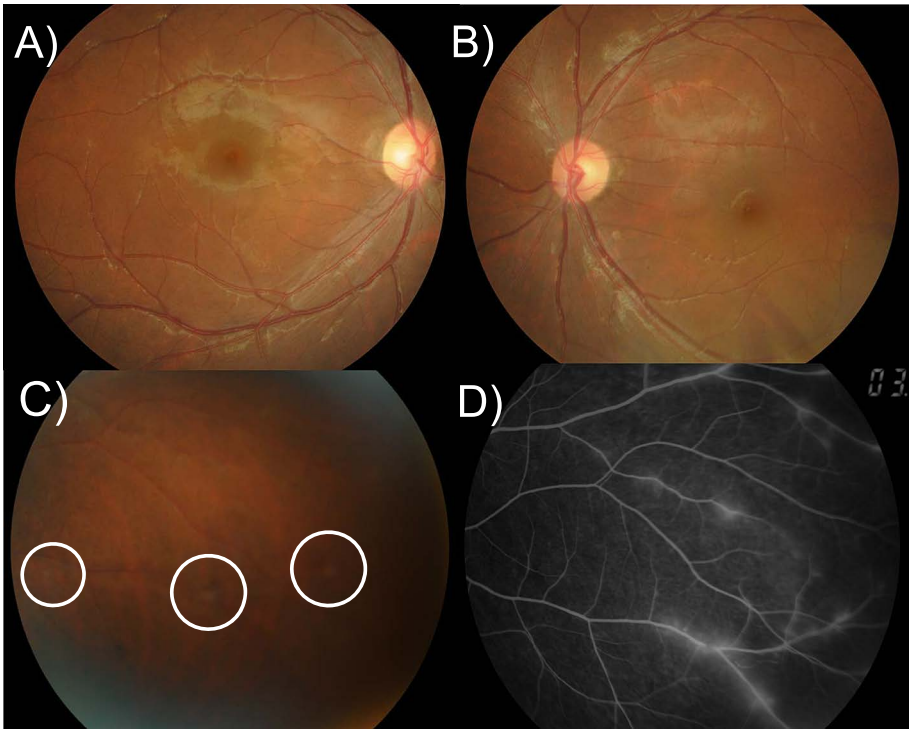

Fig. 1　Ophthalmoscopic examination.
Fundus images of the patient's eyes demonstrated a normal optic disc (A, B). However, multiple white nodules in the left peripheral retina were present (C, white circles). A fluorescein angiography image showed fuzzy retinal vessels with capillary leakage in the left eye (D).

上昇し，oligoclonal IgG bands（測定法：等電点電気泳動法）は陽性であった．胸部単純 X 線撮影で肺野に異常はなく，両側肺門部リンパ節腫脹は認めなかった．脳 MRI で両側側脳室周囲白質，脳梁膨大部，延髄に多発する T_2 強調画像（T_2 weighted image; T_2-WI）高信号病変（Fig. 2A～C），第 9 胸椎レベルの脊髄背側に長径約 20 mm（約 1 椎体分の長さ）の高信号病変（Fig. 2D）をそれぞれ認め，いずれも造影効果はなかった．左視神経は STIR（short T_1 inversion recovery）法で腫大を呈したが，造影効果はなかった（Fig. 2E）．視覚誘発電位（visual evoked potentials; VEP）では，右眼刺激時の P_{100} 頂点潜時の延長（160 ms）と振幅低下を認め，左眼刺激では有意な波形を認めなかった．

臨床経過：両眼の周辺部網膜で血管炎に加えて白色の結節病変を認めたことから肉芽腫性のぶどう膜炎に分類された．中枢神経病変を有し，肉芽腫性の中間部ぶどう膜炎を合併しうる疾患として，サルコイドーシス・Vogt-小柳 - 原田病・HTLV-1 関連ぶどう膜炎・眼トキソプラズマ症・結核・梅毒が鑑別に挙げられる [8)11)]が，いずれも臨床症状，眼科的所見及び検査結果から否定的であった．左球後視神経炎に加えて脳及び脊髄に T_2-WI 高信号病変を認め，脳脊髄液検査で IgG index 上昇，oligoclonal IgG bands 陽性を認めた点から MS を疑った．第 1 病日に左眼テノン嚢下ステロイド注射（トリアムシノロン 50 mg）を，第 4～6 病日にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/ 日 × 3 日間）を施行したところ，直後より左視覚障害の改善を認め，第 7 病日の視力検査で左矯正視力は 0.7 に回復した．その後，2 回のステロイドパルス療法とプレドニゾロン 40 mg/ 日の内服を行い，左矯正視力は 1.0 まで回復した．左眼の中心フリッカー値はステロイドパルス 1 クール後で 14 Hz，2 クール後 25 Hz，3 クール後 38 Hz と視力回復に伴って改善した．眼科的検査では，両眼の周辺部網膜における血管炎と結節病変は一部軽快していた．脳及び脊髄の再検 MRI で延髄，脊髄病変は改善し，左視神経の腫大も軽快した（Fig. 2F～H）．退院後，プレドニゾロンを 15 mg/ 日まで漸減して症状は安定していたが，約 1 年後に施行した脳 MRI で右内包に T_2-WI 高信号の新規病変を認め，2010 年改訂 McDonald 診断基準 [12)] を満たしたことから MS と診断した（Fig. 3A～C）．眼科受診で網膜血管炎及び結節病変は残存しているため，プレドニゾロン内服を継続している．

考　察

本例は両側中間部ぶどう膜炎を合併した MS と診断した．ぶどう膜炎は，様々な要因で虹彩・毛様体・脈絡膜もしくはぶどう膜の隣接組織（角膜・水晶体・硝子体・強膜・網膜）に炎症をきたす疾患である [13)]．ぶどう膜炎の原因疾患に関して，炎症部位（前部・後部・中間部・汎ぶどう膜炎），肉芽腫

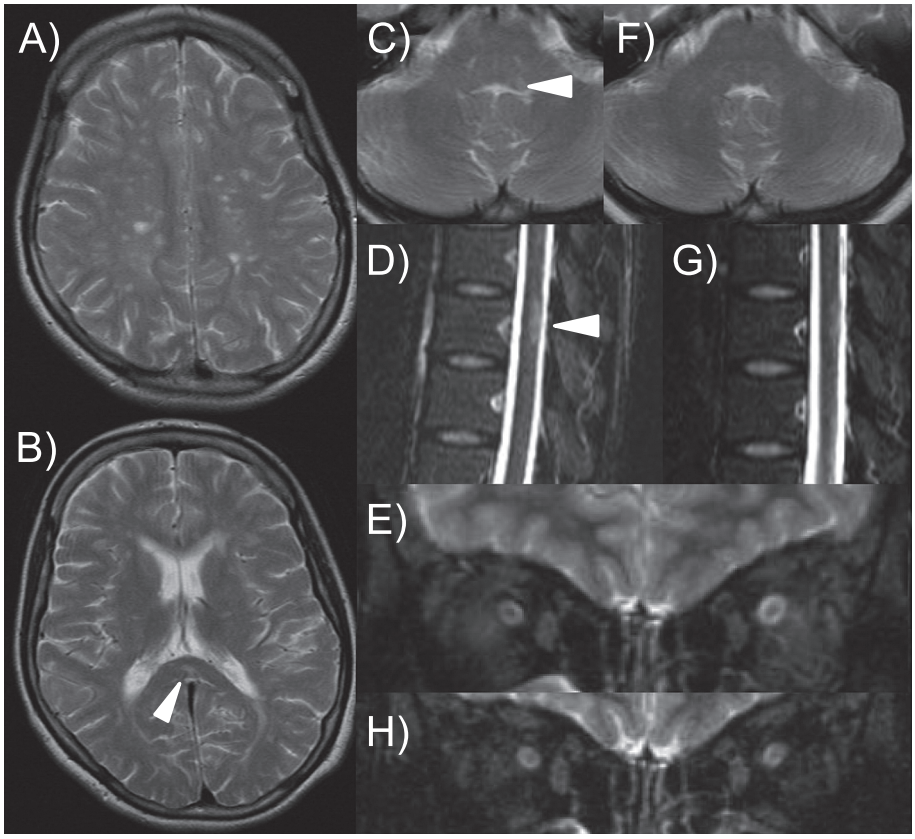

Fig. 2　Brain MR images, Thoracic MR images and Orbital MR images.
T_2-weighted MRI (Axial, 1.5 T; TR 3,060 ms, TE 99 ms) before the treatment showed high-intensity lesions in the bilateral periventricular region (A), splenium of corpus callosum (B, arrowhead) and dorsal area of the left medulla (C, arrowhead). A short T_1 inversion recovery (STIR) image (Sagittal and Coronal, 1.5 T; TR 6,600 ms, TE 70 ms) showed posterior spinal cord lesion at Th 9 level (D, arrowhead) and a swollen left retrobulbar optic nerve without enhancement (E). Immunosuppressive therapy lessened the lesion in medulla, spinal cord and left optic nerve (F, G, H).

性病変の有無，片眼性・両眼性などの特徴が鑑別に有用であるとされている[14]．本例では両眼周辺部網膜に血管炎と白色の結節病変を認めたため，肉芽腫性の両側中間部ぶどう膜炎に分類された．臨床症状，眼科的所見及び検査所見から中枢神経病変を有し，肉芽腫性の両側中間部ぶどう膜炎を合併しうる疾患を除外し，本例はMSに合併した両側中間部ぶどう膜炎と診断した．

ぶどう膜炎の炎症部位の頻度に関して，Barisaniら[15]，Jakobら[16]は海外において中間部ぶどう膜炎は全ぶどう膜炎症例のそれぞれ14.8%，22.9%と頻度は比較的少ないと報告している．本邦においても，木ノ内ら[17]，小池ら[18]が，中間部限局例はそれぞれ3%，6.3%と報告しており，世界的に中間部ぶどう膜炎は低頻度である．一方，MSでは0.4～28.5%[19]にぶどう膜炎を合併することが指摘されており，中でも中間部ぶどう膜炎が多いと報告されている[20]．ぶどう膜炎とMSの合併機序として，動物モデルにおいて血管内皮細胞に対する自己抗体の存在[21]や血管内皮細胞上の細胞表面マーカーの異常[22][23]が指摘されている．さらにMS患者において，中間部ぶどう膜炎の家族歴を有する症例の報告や遺伝的要因[24][25]，共通の免疫学的機序[26]も報告されており，類似症例の蓄積に基づく分析が求められる．

本邦におけるぶどう膜炎を合併したMSの7例の既報告[4]～[10]中，6例が汎ぶどう膜炎であり，本例が両側中間部ぶどう膜炎を合併したMSの本邦第1例である（Table 1）．本邦の7例の既報告では，女性，視神経炎・脊髄病変・大脳病変を有する，MSの発症がぶどう膜炎に先行した，という特徴を有する症例が多かった．視神経炎を有した4例のうち3例で片側性の視力低下を認めたが，ぶどう膜炎は両側性に発症した症例が多く，必ずしもぶどう膜炎と視神経炎で障害側は一致しなかった．ぶどう膜炎の臨床症状では4例が霧視を来し，視神経炎による臨床症状とは異なる主訴で発見された．治療は，5例でステロイド点眼薬及びステロイド内服の併用治療が実施され，視力・ぶどう膜炎の改善を認めた例が多かった．本例の眼科的検査において，ぶどう膜炎が周辺部網膜に限局していた点は本邦の既報告例と異なった．なおぶどう膜炎の発症時期および中枢神経症状がぶどう膜炎に先行した

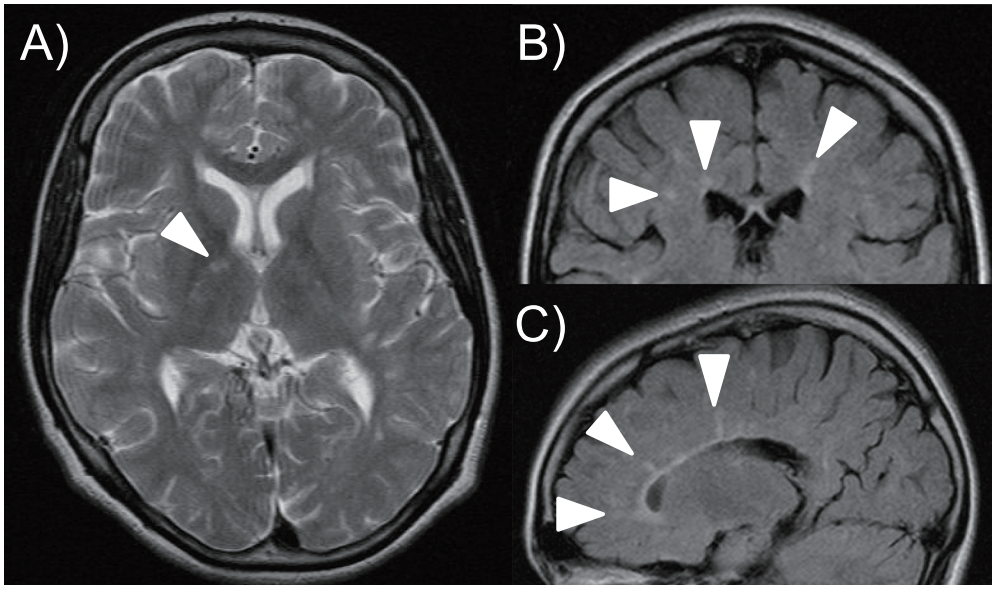

Fig. 3　Brain MR images.

A T_2-weighted MRI (Axial, 1.5 T; TR 3,060 ms, TE 99 ms) about 1 year after the treatment demonstrated a new high-intensity lesion in the right internal capsule (A, arrowhead). Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (Coronal and Sagittal, 1.5 T; TR 7,200 ms, TE 89 ms) demonstrated multiple high-intensity lesions in the bilateral periventricular region (B, arrowheads) and callososeptal region radiating from the lateral ventricles with a perpendicular orientation (C, arrowheads).

Table 1　Reported cases of multiple sclerosis with uveitis in Japan and current case.

Age (y.o.) /Sex	Age of onset of MS (y.o.)	Location of CNS lesions	Primary symptom of MS	Treatment of MS	Age of onset of uveitis (y.o.)	Location of uveitis	Symptom of uveitis	Treatment of uveitis	Clinical course	
									visual acuity	uveitis
45/F[4]	24	optic nerve (right) spinal cord, cerebrum	visual loss (right) diplopia	n.d.	45	pan uveitis (bilateral)	blurred vision (left)	corticosteroid eyedrops, oral PSL	recover	recover
45/F[5]	23	optic nerve (right) spinal cord, cerebrum	visual loss (right) diplopia	n.d.	45	pan uveitis (bilateral)	blurred vision (left)	corticosteroid eyedrops, oral PSL	recover	recover
69/M[6]	69	cerebrum	headache	oral PSL	69	n.d.	visual loss (bilateral)	corticosteroid eyedrops	n.d.	n.d.
35/F[7]	32	n.d.	hypesthesia	oral PSL	31	pan uveitis (bilateral)	blurred vision (left)	corticosteroid eyedrops, oral PSL	recover	recover
42/F[8]	39	optic nerve (bilateral) spinal cord	visual loss (bilateral) hypesthesia	oral PSL and CPA	42	pan uveitis (left)	visual loss (left)	corticosteroid eyedrops, oral PSL	no change	recover
50/M[9]	40	optic nerve (right) cerebrum	visual loss (right)	intravenous PSL	50	pan uveitis (left)	blurred vision (left)	corticosteroid eyedrops, intravenous PSL	recover	no change
65/F[10]	64	spinal cord	dysesthesia	n.d.	65	pan uveitis (bilateral)	none	corticosteroid eyedrops, oral PSL	recover	recover
current case 20/F	20	optic nerve (left) spinal cord cerebrum	visual loss (left)	oral and intravenous PSL	≦ 20	intermediate uveitis (bilateral)	none	subtenon cortico-steroid injection	recover	partially recover

MS: multiple sclerosis, CNS: central nerve system, M: male, F: female, n.d.: not described, PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide.

かは不明であった．また本例では左視神経炎によると思われる視力障害を認めたが，両眼のぶどう膜炎に伴う症状はなかった．一方，性別や視神経炎，脊髄病変，大脳病変を合併した点，ステロイド治療への反応性が良好であった点は本邦の既報告と一致していた．本例で認めたぶどう膜炎は眼底部に限局していたため，ステロイドパルス・内服に加えてテノン嚢下へのステロイド注射も併用し，視力・ぶどう膜炎の改善を認めた．

本邦におけるMSとぶどう膜炎の合併例の報告は少なく，既報告にはMSと中間部ぶどう膜炎を合併した症例はなかった．中間部ぶどう膜炎は霧視や飛蚊症などの非特異的な眼症状で初発し，さらに周辺部網膜や毛様体扁平部など診察が困難な部位に病変を有するため診断が難しい[27)28)]．診断率の低さから，本邦のMS症例の中に，中間部ぶどう膜炎が見逃されている症例が少なからずあるものと推察される．またぶどう膜炎を合併するMSでは，フィンゴリモドによる治療で黄斑浮腫をきたすリスクが高い[29)30)]と報告されており，眼科医の精度の高い診察によるぶどう膜炎の診断はMS診療において重要である．さらに本邦のMS患者で無症候性の汎ぶどう膜炎を合併した例[10)]もあり，定期的な眼科的検査が重要である．中間部ぶどう膜炎の診断率を上げ，蓄積される類似症例においてMSとぶどう膜炎の合併機序を検討することはMSの病態解明にもつながると考えた．今後，MS患者の診療にあたって眼科的検査を施行する際は，視神経の評価に加え，入念なぶどう膜炎の検索も重要であると考えた．

本症例の要旨は第134回日本神経学会東海北陸地方会で報告した．

謝辞：貴重な助言をいただきました国立病院機構　医王病院　神経内科　高橋和也先生に深謝いたします．

※本論文に関連し，開示すべきCOI状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Turner SJ, Dharmasena A, Deane J. Bilateral rubeosis iridis and rubeotic glaucoma due to peripheral occlusive vasculitis associated with multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm 2011;19:373-375.
2）Correnti AJ, Huang JJ. Choroiditis in a patient with multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm 2008;16:233-235.
3）Chebel S, Boughammoura A, Hizem Y, et al. Definite multiple sclerosis and uveitis: a two cases report. Eur J Neurol 2005;12:729-731.
4）森若文雄，田代邦雄，深澤俊行ら．肉芽腫性全ぶどう膜炎を合併した多発性硬化症の1例．臨床神経 1994;34:727-729.
5）寺山亜希子，笹木洋一，高村真理子ら．多発性硬化症に合併した肉芽腫性汎ぶどう膜炎の1例．眼臨医報 1995;3:338-339.
6）笠間尚喜，村山繁雄，塩田純一．脳腫瘍との鑑別困難なMRI画像を呈したいわゆる急性多発性硬化症の臨床病理学的検討．臨床神経 1999;39:327-332.
7）Inoue K, Numaga J, Joko S, et al. A case of multiple sclerosis with granulomatous uveitis in Japan—use of the anti-lipoarabinomannan (LAM)-B test in differential diagnosis. Am J Ophthalmol 2001;131:524-526.
8）鬼怒川雄一，若倉雅登，井上治郎．多発性硬化症に合併した重篤な網膜血管炎，ぶどう膜炎．あたらしい眼科学 2001;18:1327-1330.
9）斎藤　航，小竹　聡，笹本洋一ら．多発性硬化症に伴う肉芽腫性汎ぶどう膜炎の1例．日眼会誌 2002;106:99-102.
10）坂田栄美，新妻卓也，松原正男．多発性硬化症に合併した網膜静脈炎を主体とするぶどう膜炎の1例．臨床眼科 2007;2:233-236.
11）本田孔士，青木浩則，赤木忠道ら．目で見る眼疾患．第3版．東京：文光堂；2009. p. 112-115.
12）Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.
13）北市伸義．前部ぶどう膜炎．あたらしい眼科 2010;27:589-594.
14）大野重昭，鏑城俊克，北市伸義ら．Behçet病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン　第5章　ベーチェット病眼病変の診断・鑑別疾患．日眼会誌 2012;116:412-420.
15）Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, et al. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. Orphanet J Rare Dis 2012;7:57-64.
16）Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center—analysis of 1916 patients. J Rheumatol 2009;36:127-136.
17）木ノ内玲子，伊藤はる奈，吉田晃敏．内因性ぶどう膜炎の炎症部位別の病型頻度．日眼会誌 2010;114:1019-1024.
18）小池生夫，園田康平，有山章子ら．九州大学眼科における内因性ぶどう膜炎の統計．日眼会誌 2004;108:694-699.
19）Le Scanff J, Sève P, Renoux C, et al. Uveitis associated with multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:415-417.
20）Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. J Ophthalmol 2014;2014:565262.
21）Shikishima K, Lee WR, Behan WM, et al. Uveitis and retinal vasculitis in acute experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat : an ultrastructural study. Exp Eye Res 1993;56:167-175.
22）Flynn KM, Michaud M, Madri JA. CD44 deficiency contributes to enhanced experimental autoimmune encephalomyelitis: a role in immune cells and vascular cells of the blood-brain barrier. Am J Pathol 2013;182:1322-1336.
23）Wang C, Wang C, Dong H, et al. Immune-related GTPase Irgm1 exacerbates experimental auto-immune encephalomyelitis by promoting the disruption of blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier. Mol Immunol 2013;53:43-51.
24）Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. Ophthalmology 1993;100:818-824.
25）Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, et al. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. Neurology 1999;52:179-181.
26）Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. Br J Ophthalmol 2005;89:1254-1257.
27）福島高子，福地健郎，須田生英子ら．中間部ぶどう膜炎既往眼に生じた続発慢性閉塞隅角緑内障の1例．あたらしい眼科

2005;22:1561-1565.
28）Babu BM, Rathinam SR. Intermediate uveitis. Indian J Ophthalmol 2010;58:21-27.
29）Chui J, Herkes GK, Chang A. Management of fingolimod-associated macular edema. JAMA Ophthalmol 2013;131:694-696.
30）Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Ophthalmology 2013;120:1432-1439.

Abstract

A case of multiple sclerosis with bilateral intermediate uveitis

Hiroto Nakano, M.D.[1)], Kenichi Sakajiri, M.D., Ph.D.[1)], Eishun Nitta, M.D., Ph.D.[1)], Atsushi Nagata, M.D., Ph.D.[2)] and Toshiyuki Takahashi, M.D., Ph.D.[3)]

[1)]Department of Neurology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
[2)]Department of Ophthalmology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
[3)]Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

We describe a case of 20-year-old woman with visual impairment in her left eye. Her left visual acuity was 0.07 and an ophthalmoscopic examination demonstrated bilateral intermediate uveitis (IU). A neurological examination on admission revealed lower nasal quadrantanopsia in her left eye and an exaggerated right patellar tendon reflex. A T_2-weighted MRI showed multiple high-intensity lesions in the bilateral periventricular region, corpus callosum, medulla. A short T_1 inversion recovery MRI also showed a swollen left retrobulbar optic nerve and posterior thoracic cord lesion at Th 9 level. The latter longitudinal length was approximately 20 mm. Laboratory investigation demonstrated no abnormalities including an anti-aquaporin-4 antibody. A cerebrospinal fluid examination revealed an increased IgG-index (1.21) with oligoclonal IgG babds. Initially, a diagnosis of retrobulbar optic neuritis with IU was made. She received subtenon corticosteroid injection with intravenous methylprednisolone pulse and oral prednisolone therapy. An immediate improvement of her visual symptoms and MRI abnormalities was observed. Approximately 1 year later, a new high-intensity lesion in the right internal capsule was present on a follow-up T_2-weighted brain MRI, established a diagnosis of multiple sclerosis (MS) based on the McDonald criteria in 2010. Previous reports in Japan demonstrated few cases of uveitis in patients with MS and this is the first report of MS with IU in Japan.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:716-721)

Key words: intermediate uveitis, retrobulbar optic neuritis, multiple sclerosis, steroid