特集・眼底出血

血液疾患と眼底出血*

松井 瑞夫**

Key words: anaemia, leukemia, polycythemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, macroglobulinemia.

まえがき

血液疾患と眼底出血という編集部から与えられた課題を考えてみると、たしかに血液疾患にみられる眼底病変のうちで出血という所見は重要なものではあるが、眼底出血がその原因疾患と第一義的な関係があるとはいえない。すなわち、他の疾患における眼底出血と同様、血液疾患にみられる眼底出血にも、いろいろな発生機序が考えられているのである。たとえば、血液粘性の亢進を原因とする網膜静脈系の還流障害を主要因とする眼底出血もあれば、毛細管の透過性亢進を主要因とする出血もある。したがって、ここでは、眼底出血を来す病態も含めて、血液疾患と眼底出血という問題を考えてみたいと思う。また、いくつかの血液疾患に共通した眼底所見もないことはないが、さきにも述べたような、眼底出血を示す病態を考えるという趣旨からは、各疾患ごとに眼底所見をまずのべていくのがよいと思う。

I. 貧血

まず貧血の患者に網膜出血がなぜ発生するかという問題について、最近の見解を紹介してみよう。この問題も、なお十分な解明がなされたとはいえず、網膜出血の発生病理についての見解を紹介するのみに止まらざるをえないのが現状といえよう。たとえば、Ballentyne (1970) は、その成書の中で、病理組織学的には、何等

網膜出血を説明できるような根拠はえられず、血液の質的变化にもとづく毛細管壁の透過性亢進による漏出であろうとのべている。

Rubenstein ら (1968) は、血小板減少症・貧血・網膜出血との関連性を調査し、貧血あるいは血小板減少のいずれも単独では網膜出血の原因とはならず、両者が共存すると網膜出血の出現頻度が高くなるという結果を発表している。すなわち、血小板減少症、Cooley 貧血 (thalassemia) および血友病では網膜出血の頻度は 0、他の形の貧血では 10% であるのに対し、両者が共存すると 39 例中 17 例 44% に、重症な貧血と重症な血小板減少症が共存すると 10 例中 7 例 70% に眼内出血がみられたという。以上の結果から、Rubenstein らは、貧血症にみられる網膜出血においても、血小板減少が重要な因子となっているであろうと結論した。また、両者いずれも単独では網膜出血の頻度が小である理由は、なお不明であるが、以下のように推論している。「貧血による anoxia があっても、十分な血小板があって、毛細管内皮が本来の機能を維持しているかぎり、網膜出血は出現しないものと考えられる。逆に、血小板の数あるいは機能の低下があっても anoxia が存在しない限り、出血はおこらないと考えることができよう。後者の場合、網膜出血はなくても皮膚には出血がみられるが、これには第 3 の因子として、外傷を考えるべきであろう。すなわち、皮膚はたえず外傷にさらされているが、網膜は硝子体・脈

* Blood diseases and retinal hemorrhages.

** 駿河台日本大学病院眼科, Mizuo MATSUI: Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine, Tokyo, Japan.

絡膜、強膜などが外傷に対する cushion として働いていると考えることができよう。

Forster (1970) も、重症貧血症（血色素量 35% 以下）144 例の眼底検査を行い、鉄欠乏性貧血では 76 例中 1 例（1.3%）にのみ網膜出血がみられたが、nutritional megaloblastic anemia では、61 例中 22 例（36%）に網膜出血をみとめたと報告している。そして、この両者の網膜出血の頻度の差は、血小板減少の有無に起因するものと考えたと述べている。

以上のように、貧血症における網膜出血の出現には、貧血という因子に加え、血小板減少という因子が大きな役割を果しているというのが、現在の大方の見解である。

次に貧血症の種類によって、網膜出血をはじめとする眼底病変の出現頻度等がどのように異なるかについての調査を紹介しておく。

高血色素性貧血 hyperchromic anemia では、血色素量が著明に低下しないと眼底出血は出現しないといわれている。たとえば、Marshall (1959) は、網膜出血が必ず出現するのは、血色素量が 35% 以下に低下したときであると述べている。Tassman (1950) は 40%、Ballentyne & Michaelson (1962) は 50% という値をあげている。このような重症例では、眼底後極部の出血がもっとも一般的な所見である。出血の大きさ、形としては、小形の線状あるいは火焰状の出血が多く、時に円形の深在性の出血もみられる。まれに、大きな網膜出血がみられることがある。

悪性貧血 pernicious anemia では、出血斑の中心が白色を示す形のものがみられることがある。このような出血斑が悪性貧血に特徴的であるとされていたが、現在では、どの形の貧血にもみられ、その頻度はむしろ白血病に多いことが明らかにされている。

低血色素性貧血 hypochromic anemia では、他の形の貧血にくらべて、出血、白斑等の眼底所見の出現はまれである。12 指腸虫の寄生で、血色素量が 3.0 gr % 以下になると網膜出血が発生するという報告がある (Marshall, 1959)。

再生不良性貧血 aplastic anemia 家族性特発

性の hypoplastic anemia (Fanconi) では、網膜出血および網膜前出血が、25% の症例にみられたという報告がある (Gelli & Toselli, 1959)。特発性再生不良性貧血 (Ehrlich) でも、多発性の網膜出血がみられ、続発性再生不良性貧血でも、網膜出血がしばしばみられ、時に大出血のこともある。Massa (1966) は、脈絡膜出血とそれに続発した網膜剝離を報告している。

II. 赤血球過多症 polycythemia

本症でも、網膜静脈、ときに網膜動脈の拡張と蛇行、視神経の充血あるいは浮腫、網膜血柱色調の変化、網膜動脈あるいは静脈閉塞症、網膜動脈攣縮など、いろいろな眼底所見がみられるが、高血圧症を伴った続発性赤血球過多症の症例をのぞくと、網膜出血・白斑等の網膜実質の病変をみることはまれであるという。すなわち、Wagener ら (1948) の調査によると、185 例の赤血球過多症のうち、網膜チアノーゼ cyanosis retinae・うっ血乳頭以外の網膜変化のみられた症例は 17 例 9% であり、このうち高血圧症あるいは動脈硬化症をともなっていない症例は 4 例のみであったという。

III. 白血病 leukaemia

いずれの病型の白血病においても、眼底病変がみられるが、その病変には、病型による特徴といったものはみられない。眼底病変として、網膜静脈の蛇行・拡張、網膜出血、乳頭浮腫等がみられ、さきに述べた貧血のときにみられる眼底変化と大きな差異はない。

さて、網膜出血は、白血病の眼底にしばしばみられるが、Cullar (1950) によると、144 症例中 69 症例 48% に認められ、急性骨髄性白血病でもっとも頻度が多く、慢性単球性白血病で低いという。

出血は通常、火焰状で小型で散在性である。眼底後極部およびその周辺に出現することが多い。しかし、時に大出血をみ、網膜前出血の形をとり、さらには硝子体中に破れることもある (Stock, 1906)。

網膜出血の特殊な形のものとして、出血斑の

表 1 白血病における網膜出血の頻度
(杉山, 1963)

急性白血病 57例	骨髄性 45例 60%	眼底出血 +32例 -13例
	リンパ性 12例 16%	眼底出血 + 4例 - 8例
慢性白血症 18例	骨髄性 16例 21.3%	眼底出血 + 9例 - 7例
	リンパ性 2例 2.7%	眼底出血 + 0例 - 2例

中央が白色を示すものがある。これが白血病に特徴的であるか否かの論議があり、一般に貧血より白血病に多くみられるとされている。いずれにしろ、このような出血斑を眼底にみとめたときには、まず原因を血液病にもとめるべきであるということは記憶にとどめておいてよい。これは、grayish-white colour at the center of the haemorrhage, haemorrhage with pale center 等と表現されている。Gibson (1938) は、中央の白色部は白血球の破壊産物の集塊であると、Wagener および Rucker (1948), Marshall (1959) は、未熟白血球の集塊にもとづく毛細管閉塞(限局性乏血), Trevor-Roper (1958) および Ballentyne 等 (1963) は、白血球そのものの集塊であると述べている。しかし、現在では、第2の限局性乏血という見解が妥当とされている。

白血病における網膜出血の出現頻度については、杉山 (1963), Cullar (1950) をはじめ、多くの調査がある。

杉山の調査結果は表1に示すとおりであり、白血病全体として75例中45例、60%という結果を述べている。なお、杉山の検索によると、白血病では概して、急性型、骨髄性、10才以下のもの、血清蛋白グロブリン分画の増加を示すものに、眼底病変が高率にみられるという。

Cullar によると(表2)、白血病全体(144例)でみると、網膜出血の発生頻度は48%であったが、急性骨髄性白血病では71%の症例に網膜出血がみられたという。

白血病における網膜出血の発生機序について

表 2 白血病病型と眼底病変の関係
(Cullar, 1950)

病 型	症例数	出 血	結 節	出血の百分率
急性リンパ性	20	8	1	40
慢性リンパ性	37	17	3	46
急性骨髄性	21	15	3	71
慢性骨髄性	33	14	3	42
急性単球性	28	14	1	50
慢性単球性	5	1	0	20
計	144	69	11	48

は、やはり本症に発生する血小板減少症やその他の凝血因子の障害によると考えられている。しかし、白血病では白血病細胞浸潤による血管周囲炎の存在も組織的に証明されているので、出血の発生機転として、この点も考慮に入れる必要があろう。

最近にいたり、白血病に対する治療の進歩により、眼症状の様相も変化してきたことが、Hamard (1966) により指摘されている。すなわち、急性白血病の経過が改善され、髄膜障害が増加してきたことを反映して、眼所見としては、乳頭浮腫、眼球運動障害、ことに外転神経麻痺といった神経眼科学的所見の重要性がましてきたとしている。

IV. 血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura

本症は、細小血管異常性溶血性貧血 micro-angiopathic hemolytic anemia に属する疾患であり、熱発・血小板減少性紫斑病・溶血性貧血・神経症状・腎不全を5主徴とする。原発性病変は全身の毛細血管や細小動脈の血栓形成、すなわち、disseminated intravascular coagulopathy であり、このため不必要な凝固による凝固障害 consumption coagulopathy という病態が発生し、血小板減少を来し、著明な出血傾向が発生すると考えられている。

Percival (1970) は本症182症例の眼症状を調査し、表3にみるような結果を報告している。表にみるように、47例26%の症例に網膜出血がみとめられている。この47例中17例の

表 3 Moschocowitz 病 182 症例の眼所見と
眼症状 (Percival, 1970)

霧 視	21 例	12%
皮 質 盲	20 例	11%
頭 痛	77 例	43%
一過性複視	8 例	4%
眼 振	9 例	5%
共同偏視	7 例 } 4 例 }	6%
動眼神経麻痺	3 例 }	4%
外転神経麻痺	5 例 }	
三叉神経麻痺	7 例	4%
顔面神経麻痺	34 例	19%
瞳孔不同症	13 例	7%
両眼性散瞳	7 例	4%
網膜出血	47 例	26%
両眼性乳頭浮腫	12 例	7%
急性網膜浮腫	3 例 }	3%
両眼性滲出性網膜剝離	3 例 }	
網膜中心血管不全	2 例	1%
結 膜	25 例	14%
眼窩周囲浮腫	11 例	6%

網膜出血は、腎性あるいは高血圧性網膜症によるものであり、他の症例の出血は血小板減少によるものであろうと述べている。

なお、一般の紫斑病では、結膜下出血はしばしばみられるが、網膜出血の出現頻度は少ないとされている。たとえば、Post (1930) は 165 例中わずか 2 例に網膜出血をみとめたという。同様に、血友病でも網膜出血がまれであるとされている。これらは、いずれも貧血の項で述べたように、網膜血管が結膜・皮膚等の血管にくらべると外傷をうけがたいという理由によるものと考えることができよう。

V. Macroglobulinaemia (Waldenström's syndrome)

血液あるいは血清の粘性が亢進すると、眼底には、静脈の怒張・蛇行、出血、白斑、毛細血管瘤が出現する。これは網膜静脈の切迫閉塞症の検眼鏡所見と一致する。すでに述べた赤血球過多症や白血病のときにも、静脈の拡張がみられるが、この所見もやはり、血液粘性の亢進に

よるものと考えられる。一方、血清の粘性亢進を来す疾患には、cryoglobulinaemia や hyperglobulinaemia があるが、macroglobulinaemia で、もっとも著明である。本項では、この macroglobulinaemia の眼底所見を述べるのであるが、その眼底所見が網膜静脈切迫閉塞症によく似ていることは先に述べた。そこで、まず網膜静脈切迫閉塞症の発生病理に関する最近の考え方を紹介してみたいと思う。

網膜静脈系が他の部位の静脈系にくらべて、還流障害を比較的容易に来すことはよく知られた事実であるが、このことを理解するには、眼内循環系には眼内圧が加わっている関係上、生理的状态にあっても、網膜静脈系の圧勾配を保つための機構が働いていることに、注目する必要がある。網膜中心静脈が乳頭へ入り、強膜飾状板をつらぬき、球後約 1 cm のところで視神経を出るために、ほぼ直角に屈曲しているが、この部位に圧勾配を維持するための絞り機構があると考えられている。すなわち、この部では視神経中を動脈と接して走行しており、しかも直角に屈曲しているということが、静脈還流に抵抗を与えているのは、充分に理解できると思う。このような機構があるために、他の臓器であれば問題とならないような血液粘性の亢進によっても、還流障害をまねき、うっ滞血栓の形成をきたしやすいのである (Behrmann, 1962)。

さて、うっ滞血栓の形成その他により、網膜中心静脈系に還流障害が発生すると、網膜静脈では拡張、蛇行などの所見があらわれ、また毛細血管床には stasis がおこり、毛細血管の拡張・血管瘤の形成、さらには網膜出血が静脈に沿って発生してくる。このような病態のものを切迫閉塞 impending occlusion とよんでいるのである。

Macroglobulinaemia は 1944 年 Waldenström が記載したが、このときすでに眼所見がみとめられたことが述べられている。本症では、血液中に分子量の非常に大きい 19 S macroglobulin が増量し、全身衰弱、粘膜からの出血、肝脾腫、リンパ節腫大等をきたす。リンパ節と骨髓にはリンパ球様の単核細胞の増殖があ

るが、末梢血液像には特異な変化はみられない。

1954年 Hecke が本症で網膜静脈血栓症を来した症例を報告したが、以後、網膜静脈閉塞症の合併が数多く報告されている。したがって、本症にみられる網膜出血は網膜静脈閉塞症あるいはその前段階である切迫閉塞症によるものであると考えらるることができる。

本症の眼球の病理組織学的検索は、Spalter (1959), Offret at Damas(1959), Coyle et al. (1961), Carr and Henkind (1963), Berneaud-katz & Liebegot (1963), Ashton et al. (1963) により行われている。もっとも特徴的な所見は、毛細血管およびそれに続く細静脈の拡張である。そして、これらの血管には硬化あるいは炎症はみられず、管腔には異常蛋白の沈着を示すPAS染色陽性の物質がみられるという。さらに、網膜の外顆粒層には、これと同じ物質が血管から漏出して沈着している所見がみとめられるという。Ahton は、網膜周辺部に、基底膜の変性を伴った、多数の毛細血管瘤をみとめた1症例を報告している。

本症における眼症状の出現頻度は高く、Cagianut (1958) は、20例中13例にみとめたと述べている。そして、眼所見は概して後期になって発生し、突然1眼の視力障害を来し、急速に進行して、通常0.1以下の視力となると述べている。眼所見としては、多数の深在性の円形出血が、主として静脈本幹にそって発生し、その静脈はうっ滞が著明で、時には乳頭浮腫もみとめられる。

ま と め

以上、各種血液疾患にみられる眼底所見について、網膜出血を中心に、発生機序、発生頻度等について述べてきた。網膜出血の発生機序については、まえがきの項においても述べたよう

に、それぞれの疾患について相異があるが、1, 2の共通した因子を指摘することができる。第1は、網膜静脈系の還流障害のretinal manifestationとしてのうっ滞に起因する出血であり、第2は、血小板減少に基づく網膜出血である。ほとんどの血液疾患にみられる網膜出血は、この2つの因子のいずれか、あるいは両者によるものであり、他に白血病細胞の血管壁への浸潤による出血がある。また、血管脆弱性を基盤とする出血が、網膜においては皮膚、粘膜におけるより外界の刺激を受け難いという事情から少いことも、記憶に止めてよいと思う。

文 献

- 1) Duke-Elder : System of Ophthalmology, Vol. X. Diseases of the retina, Henry Kimpton, London, 1967.
- 2) Ballentyne, A. J. and Michaelson, I. C. : Textbook of the fundus of the eye, 2nd Ed. Livingstone, London, 1970.
- 3) 松井瑞夫 : 全身疾患の眼底所見, 東京医学社, 東京, 1972.
- 4) Holt, J. M. and Gordon-Smith, E. C. : Retinal abnormalities in diseases of the blood, Br. J. Ophth., **53**; 145, 1969.
- 5) Rubenstein, R. A., et al. : Thrombocytopenia, anemia and retinal hemorrhage. Am. J. Ophth. **65**; 435, 1968.
- 6) Percival, S. P. B. : The eye and Moschcowitz' disease (Thrombotic thrombocytopenic purpura) : A Review of 182 cases. Tr. Ophth. Soc. U. K., **90**; 375, 1970.
- 7) Auvert, B., Hurel, G. and Theron, H. P. : Ocular manifestations of acuta leukemias. Ann. Ocul., **200**; 1115, 1968. (Year book of Ophth. (1970) p. 306, 1970).
- 8) 杉山伸子 : 白血病の眼症状についての統計的観察. 日眼, **67**; 1593, 1963.