

AIDS に併発した進行性網膜外層壊死の 1 例

島川真知子¹⁾, 佐藤 信祐²⁾¹⁾東京女子医科大学・医学部医学科眼科学教室, ²⁾国立国際医療センター眼科

要 約

背景: 後天性免疫不全症候群(AIDS)では, 日和見感染により網膜病変が起こることがある. 進行性網膜外層壊死(progressive outer retinal necrosis, PORN)がその一つとして注目されている.

症 例: 46 歳女性が 2 年前に肺結核に罹患し, 再発を繰り返していた. 右三叉神経領域に帯状疱疹が生じ, AIDS と診断され, 眼科を紹介された.

所 見: 両眼の網膜深層に黄白色混濁が多発していた. 前房と硝子体中には著変はなかった. Polymerase chain reaction(PCR)法による房水検査で帯状疱疹ウイルスが検出された. ガンシクロビルとアシクロビルの全

身投与は無効で, 網膜病変は全周に広がって全層壊死となり, 両眼とも 11 日以内に多発裂孔性網膜剥離となった. 臨床経過は急性網膜壊死とは異なり, PORN 特有の所見であった.

結 論: 本症例は, AIDS の合併症として PORN が起こり得ることを示している. (日眼会誌 103:137-143, 1999)

キーワード: 進行性網膜外層壊死, 壊死性ヘルペス性網膜症, 急性網膜壊死, 後天性免疫不全症候群

A Case of AIDS Complicated by Progressive Outer Retinal Necrosis

Machiko Shimakawa¹⁾ and Nobutaka Sato²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, International Medical Center of Japan

Abstract

Background: The retina may be involved in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Progressive outer retinal necrosis (PORN) is a liability.

Case: A 46-year-old female had repeated exacerbations of pulmonary tuberculosis since two years before. Herpes zoster developed in her right trigeminal nerve area two weeks before, leading to a diagnosis of AIDS. She was referred to us for ophthalmological evaluation.

Findings: Both eyes showed numerous yellowish white patches in the deeper retinal layers. The anterior chamber and the vitreous were almost intact. Herpes zoster virus was identified in the aqueous by the polymerase chain reaction (PCR) method. Sys-

temic acyclovir or ganciclovir failed to prevent rapid extension of fundus lesions, resulting in whole-layer necrosis of the retina. Retinal detachment with multiple breaks developed in both eyes within eleven days after the patient was first seen by us. The clinical course was different from acute retinal necrosis and was characteristic of PORN.

Conclusion: This case illustrates that PORN may develop in patients affected by AIDS. (J Jpn Ophthalmol Soc 103:137-143, 1999)

Key words: Progressive outer retinal necrosis, Necrotizing herpetic retinopathy, Acute retinal necrosis, Acquired immunodeficiency syndrome

I 緒 言

進行性網膜外層壊死(progressive outer retinal necrosis, PORN)症候群は, 免疫能の著しく低下した後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome,

AIDS)患者にみられる視力予後の悪い眼日和見感染症の一つとして注目されている. 帯状疱疹ウイルス(VZV)感染が関与するが, 健康人にみられる急性網膜壊死¹⁾(acute retinal necrosis, ARN)症候群とは異なった臨床経過をとることが報告²⁾⁻¹¹⁾されている. 今回, 我々は

別刷請求先: 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学・医学部医学科眼科学教室 島川真知子
(平成 8 年 12 月 13 日受付, 平成 10 年 8 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Machiko Shimakawa, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 8-1 Kawada-cho Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received December 13, 1996 and accepted in revised form August 27, 1998)

AIDS 患者の両眼にみられた VZV に起因する進行が急速電撃的な網膜壊死の 1 例を経験し、PORN 症候群の臨床経過の特徴を示したので報告する。

II 症 例

症 例：46 歳，女性。

主 訴：左眼視野狭窄。

初 診：1996 年 2 月 29 日（国立国際医療センター眼科）。

現病歴：1986 年から全身随所に帯状疱疹が生じ、その度にアシクロビルの全身投与を受けていた。1994 年から難治性肺結核のため他院に 4 回の入退院を繰り返していた。1996 年 2 月 13 日、右三叉神経第一枝領域に帯状疱疹が出現し、アシクロビル 750 mg/日の点滴を 1 週間受けた。この時、角結膜病変は認められていない。種々の感染症が持続するため 2 月 25 日、国立国際医療センターのエイズ治療・研究開発センター専門外来を紹介され、human immunodeficiency virus (HIV) 抗体検査が陽性であることから AIDS と診断された。CD4 リンパ球数は 24 個/ μ l と極めて低下しており、ただちに精査のため同病院眼科を紹介された。本人は、そういえばこの数日軽度の左眼視野狭窄を自覚するという程度で、充血や眼痛は全くなかった。この時、患者血清のウイルス抗体は、酵素標識免疫測定法 (ELISA) で VZV とサイトメガロウイルス (CMV) の両者に対する Ig-G が陽性で、Ig-M は陰性であった。

既往歴：1982 年乳癌の手術を受け、術後輸血による C 型肝炎に罹患。

初診時眼科所見：視力は右眼 0.04 (1.0 \times -10.5 D)、左眼 0.07 (0.6 \times -7.0 D)。角膜は透明で両眼とも前房にわずかな細胞がみられた。湿流があり、フレアや線維素析出はなく毛様充血もない。虹彩や水晶体に異常はなく、眼圧は左右眼ともに 10 mmHg で、硝子体混濁もなかった。この時の眼底を図 1, 2 に示す。両眼ともに網膜深層からと思われる黄白色滲出性病変が孤立性に点状、斑状もしくは乳頭大に多数みられていた。周辺部ではこれらが融合して境界不鮮明に連続し、網膜表層部に及んでいた。これら滲出性病変部を走行する網膜静脈に一部白鞘化と出血があった。網膜病変は視野狭窄の自覚のある左眼ではすでに全周にみられ、自覚のない右眼にも鼻側には広範囲にみられていた。同日の蛍光眼底写真を図 3, 4 に示す。検眼鏡でみられた黄白色滲出性病変に一致して、または検眼鏡では明らかでなかった部からも蛍光色素の漏出がみられた。後極部にある点状の漏出は網膜深層からのもので、網膜血管の走行とは関連していない。網膜動脈とともに明らかな血管炎の所見はなく、静脈の白鞘化した部からのみわずかな蛍光色素の漏出と出血に一致してブロックがみられるだけであった。

経 過：Polymerase chain reaction (PCR) 法によるウ

イルス同定に前房水を提出すると同時に、まず CMV 網膜炎を疑い、ガンシクロビルの硝子体内注射を隔日毎に行った (2.0 mg/0.08 ml)。病変の進行が速く、多発する網膜深層病変の所見が CMV 網膜炎よりもむしろ VZV による網膜壊死と思われたため、4 日目からアシクロビル 1,500 mg/日の静注を追加したが、滲出性病変は急激に拡大した。初診後 6 日目の眼底所見を図 5, 6 に示す。左眼では滲出性病変が融合拡大して後極部をわずかに残すのみで、網膜浮腫も顕著に増加していた。病変部内の網膜静脈からの出血がみられるが、血管自体の変化は少ない。右眼はこの時点でも本人の自覚症状はないものの、滲出性病変は明らかに広がっていた。両眼とも、病変は周辺部から後極部へと進展した。また、はじめは網膜深層からの点状、斑状の滲出で、これらは徐々に融合拡大するとともに網膜全層に及ぶ様相を呈していた。この全層に病変が及んだ後にはその中を走行する網膜静脈にのみ白鞘化や出血がみられ、経過からこれらは二次的な変化と思われた。また、左眼耳側や右眼鼻側の周辺部では一部網膜の血管に添った部位は滲出斑がなく、正常網膜に近い色調を呈していた。

その後、周辺部網膜はあたかも融解したかのように多発裂孔を生じ、左眼は初診後 8 日目に、右眼は同じく 11 日目に網膜全剥離となり、両眼とも視力は光覚弁に低下した。この間、両眼ともにごく軽度の虹彩炎のみで硝子体混濁はみられず、患者は視力の急激な低下を訴えるのみで、痛みや充血などの炎症症状は全くなかった。初診時に検査センターへ依頼した前房水 PCR 法の結果、VZV-DNA のみが陽性で、CMV および単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA は陰性であったことが 3 月 14 日に判明した。その後、3 週間で光覚もなくなり、徐々に眼球癆に陥った。2 年を経過した現在、抗 HIV 剤として逆転写酵素阻害剤である AZT, ddC に加え、新しく導入されたプロテアーゼ阻害剤 indinavir の三剤併用療法が奏功し、CD4 リンパ球数は 150~200 個/ μ l と増加し、他の日和見感染もなく小康状態を保っている。

III 考 按

PORN 症候群は免疫能の低下した AIDS 患者にみられる新たな眼日和見感染症として欧米を中心に数十例の報告^{2)~7)}があるが、我が国では 1 例報告⁸⁾をみるのみである。まだ診断基準はないが、その特徴は以下の通りとされている。VZV の感染と考えられ、①眼底病変に先行して皮膚の帯状疱疹がみられる、②多発性の網膜外層病変で網膜血管炎がない、③眼痛がなく、虹彩炎や硝子体混濁などの眼内炎症所見が少ない、④いずれの治療にも抵抗し、短期間に全網膜壊死に陥り、視力予後は極めて不良、などである。

本報告例は前房水中の VZV が PCR 法で陽性で、①網膜病変のみみられる 2~3 週間前に右三叉神経第一枝領域

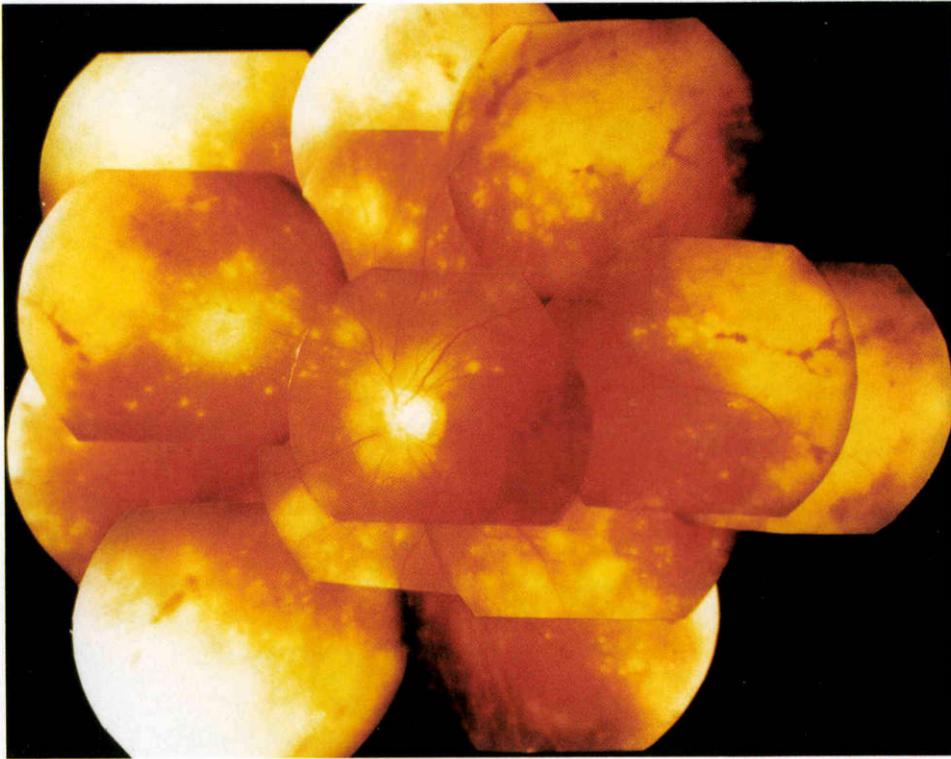


図 1 初診時の左眼底写真.

点状, 斑状, 乳頭大の網膜深層からの黄白色滲出性病変が多数みられる. 周辺部ではこれらは融合し網膜表層にも病変がみられ, その部を走行する網膜静脈の一部白鞘化と出血がある.

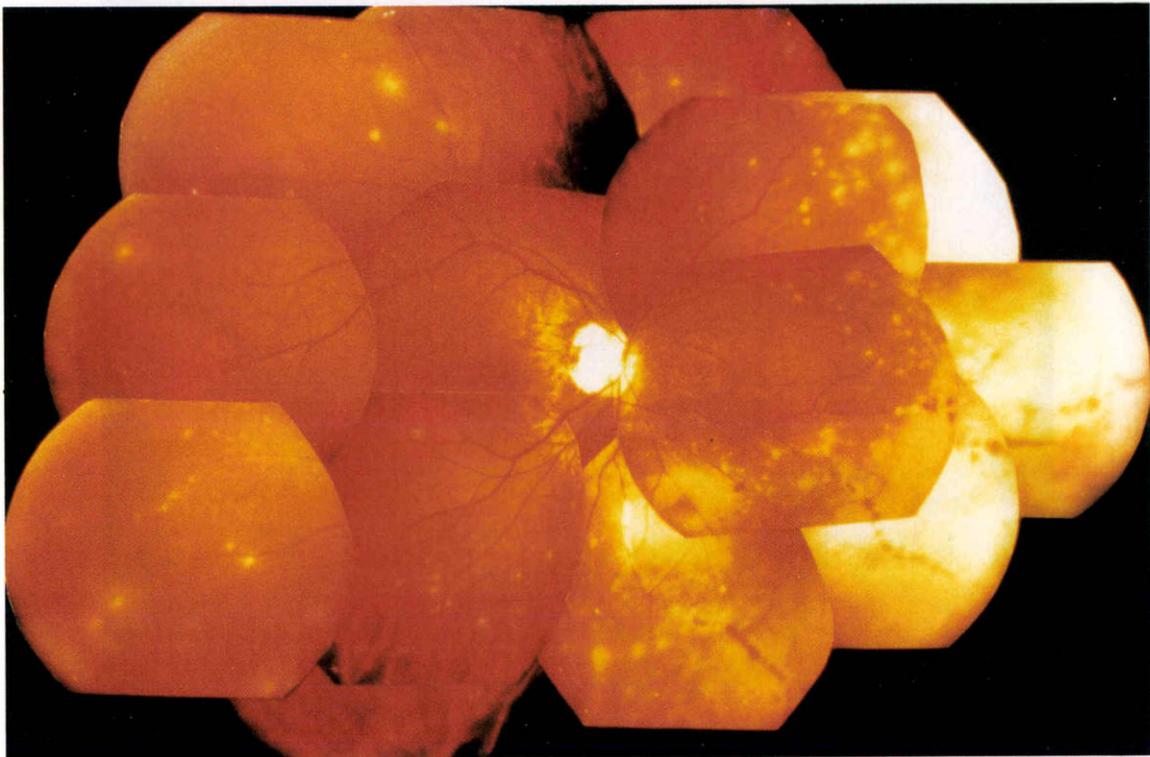


図 2 初診時の右眼底写真.

鼻側周辺部に黄白色滲出性病変がある. 病変部内を走行する一部網膜静脈の白鞘化と出血を認める. この時本人に自覚症状はない.

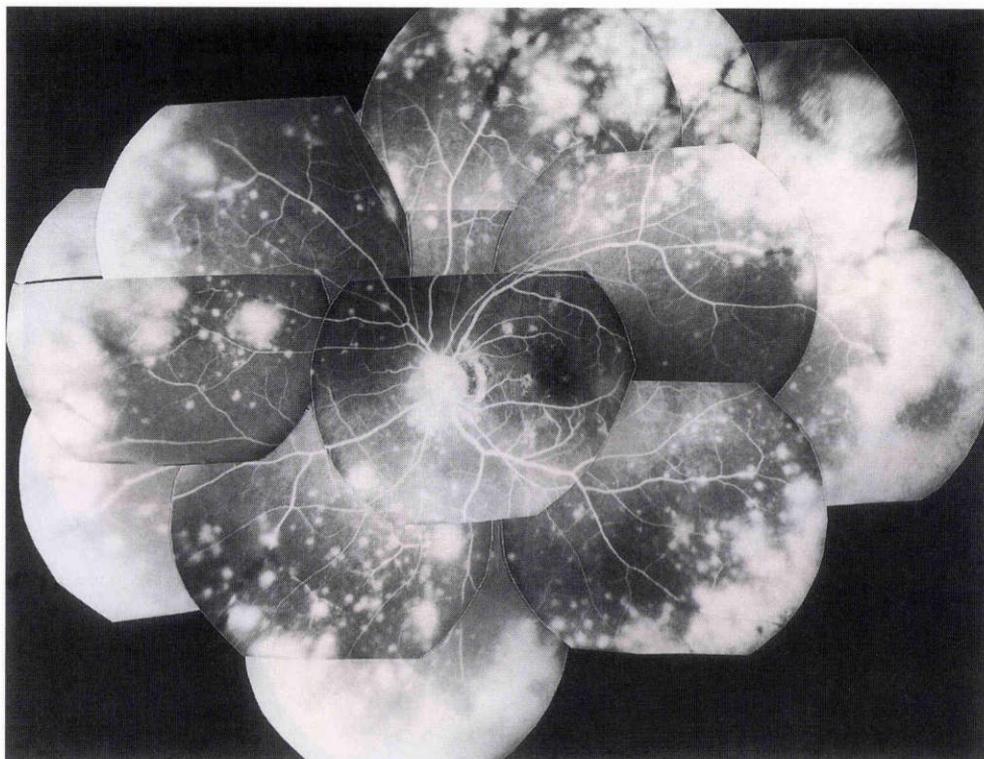


図3 初診時の左蛍光眼底写真.

眼底の滲出性病変に一致して、もしくはさらに広範囲に網膜深層からの蛍光色素の漏出がある。網膜血管自体からの漏出はほとんどない。

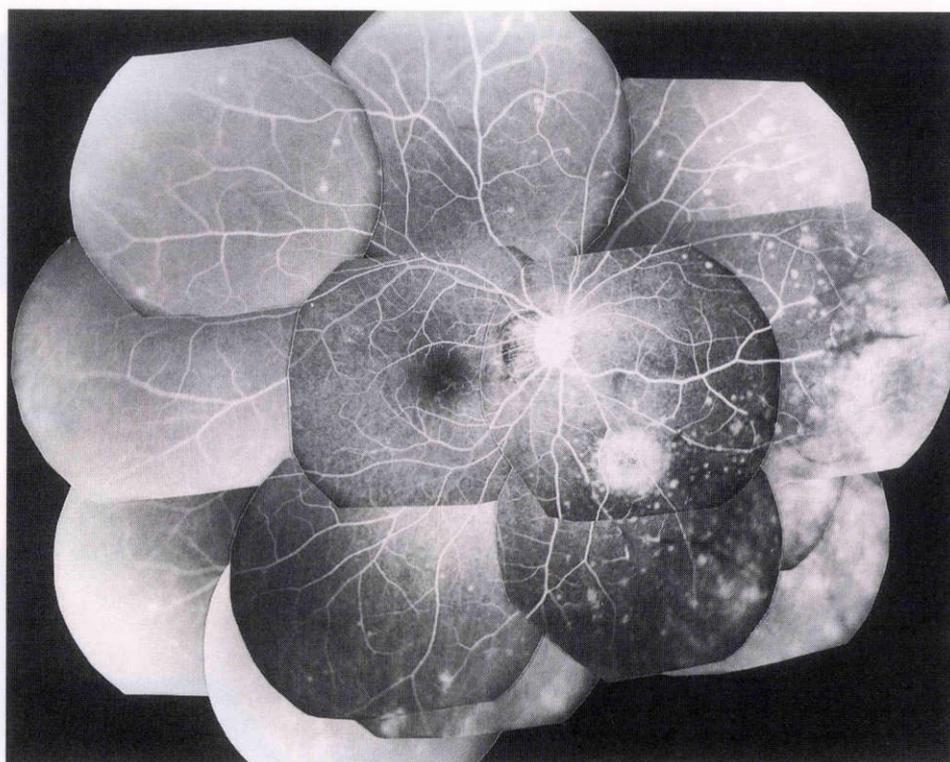


図4 初診時の右蛍光眼底写真.

網膜深層からの蛍光色素漏出の部位は網膜血管の走行とは関連しない。

に帯状疱疹が出現しており、②初発病変は網膜深層からの多発性孤立性滲出病変で網膜血管炎はみられず、③ご

く軽度の虹彩炎のみで硝子体混濁はなく、かつ眼痛などの炎症症状がなかった、④ガンシクロビルの硝子体内注

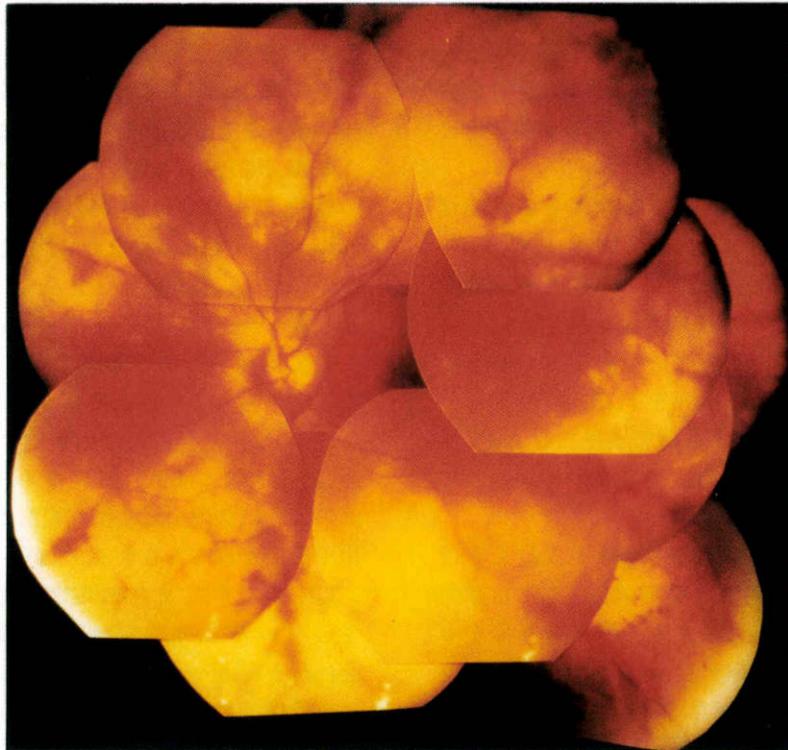


図 5 6 日目の左眼底写真.

滲出性病変は融合拡大して後極部を残すのみである. 浮腫も増強している. 周辺部では網膜血管に添って白濁のない正常色調に近い網膜がみられている. この 2 日後に周辺部網膜に多発裂孔が生じた.

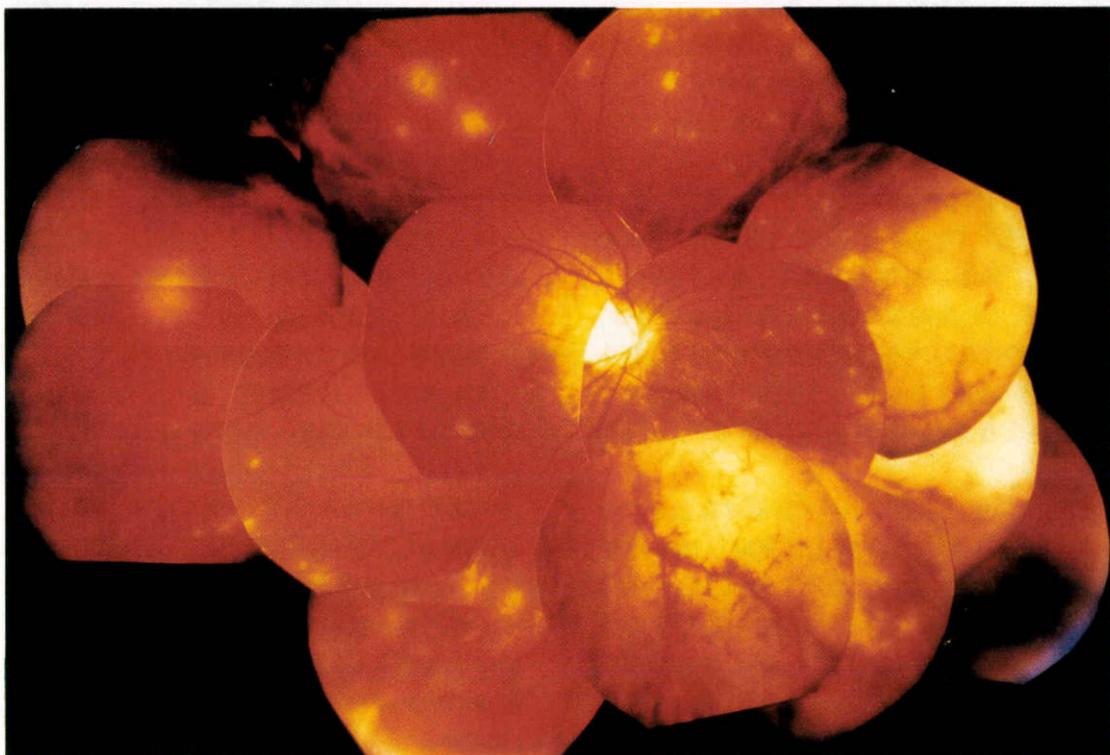


図 6 6 日目の右眼底写真.

図 2 よりは明らかに病変部が拡大し, 網膜静脈からの出血があるが滲出性病変のない部の血管には異常はない. 鼻下側周辺部で, 血管周囲には滲出性病変がぬけて茶褐色の色調の網膜がみられる.

射やアシクロピルの点滴治療には全く反応せず, 網膜病変は極めて急性進行性で, 8~11 日以内に両眼とも多発

裂孔を伴う網膜全剥離に至った, という PORN 症候群の特徴をそなえていた. この他, 本症に特異的なものとし

て、網膜血管の周囲には一見網膜病変がみられない sparing of perivenous retina という²⁾もので、病態は不明ながら血管周囲の浮腫や壊死組織片の早期の消退などと想定されているが、本症例にも経過中、一部であるが周辺部にこのような所見がみられていた。

従来から同じ VZV もしくは HSV に起因する網膜壊死は ARN 症候群として広く知られている。近年 AIDS 患者の増加に伴い、今まで健康成人にみられた典型的な ARN 症候群とはやや異なった臨床所見を呈する症例報告⁹⁾¹⁰⁾がみられはじめた。1990 年 Forster ら²⁾が AIDS 患者にみられたこのような網膜壊死を PORN 症候群として報告して以来、VZV に起因する網膜壊死でも ARN 症候群とは別な新しい clinical entity の存在が提案されてきた^{3)~7)}。

そこで、これら疾患の病態の今後の解明と混乱をさけるために、1994 年アメリカぶどう膜炎学会 (AUS) は新たな診断基準¹⁾を設けた。それによると、「例え病原体が不明でも、また病変の特徴が CMV retinitis や ARN 症候群などような明確にされた診断基準をすべて満たさなくとも、ヘルペス属ウイルス (HSV, VZV, CMV) のいずれかに起因すると思われる網膜病変を "necrotizing herpetic retinopathy" とする。これは atypical ARN や limited ARN 症候群などにとってかわる言葉として使うべきである。ARN 症候群という言葉を使う時の診断基準は、次の臨床的特徴をもつものに限る。① 周辺網膜にある網膜壊死性病変、② 抗ウイルス療法なしでは急速に進展する、③ 周囲へ拡大する、④ 閉塞性血管病変、⑤ 硝子体、前房中の顕著な炎症反応、の 5 項目を満たすもので、網膜病変の広さや宿主の性、年齢、人種や免疫状態などには規定されない。臨床所見と経過だけを基本とし、眼内から分離されたウイルスによって診断は影響されない。逆に眼内から VZV が分離されても臨床的診断基準を満たさなければ、ARN 症候群とは呼ばない。」などが主な骨子である。さらに、将来的に名称が確立するであろう PORN 症候群についても、患者の免疫背景が診断に関与しないことも付記されている。

このように宿主の免疫状態によって診断は左右されないうが、実際は ARN 症候群は健康成人に発症し HIV 陽性患者に生じて、免疫能の非常に低下した AIDS の例では稀である。一方 PORN 症候群は、AIDS を主とする免疫不全状態の症例⁴⁾¹¹⁾にしかみられていない。これらの臨床症状の相違は、一つには PORN 症候群では病原体を排除する宿主の免疫力低下のために炎症反応が起こりにくいのではないかと考えられている⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾。しかし、ARN 症候群と PORN 症候群はいずれも、AUS のいう necrotizing herpetic retinopathy の中の一つの variant であるので、免疫状態いかんでこれらを除外するよりも眼科的臨床症状を有するすべての患者について検討する方が意義があり、Margolis ら⁴⁾の免疫能が VZV retinopathy の臨

床所見を変化させるのではないかという仮説を前進させている¹⁾。すなわち、宿主の免疫力の低下とともに、これら両者の移行型が存在するはずで、そういう atypical typeこそが病態解明の糸口になると考えられる。

実際、PORN 症候群として報告されている中に、前記の特徴以外にいくつかのばらつきがある。Sparing of perivenous retina, すなわち「静脈に沿う網膜部に病変がない」という特異的所見がみられるものと^{2)~4)7)}、はっきりしないもの⁸⁾、黄斑部に cherry-red spot 様の病変が生じて周辺へ広がっていくものと⁴⁾⁶⁾⁷⁾、本症例のように周辺からはじまり後極に及ぶもの²⁾³⁾⁸⁾が混在していること、時には炎症反応の強い症例がみられること⁷⁾¹¹⁾¹³⁾。また、網膜血管には何ら所見なく経過するもの²⁾⁴⁾と、本症例のように網膜全層壊死病変を走行する網膜静脈に白鞘化や出血がみられるもの³⁾⁴⁾⁶⁾があることなどである。

以上のように、まだ PORN 症候群の診断基準が確定していないので、本症例はその特徴を示した necrotizing herpetic retinopathy とみなすべきである。また、本症例は血管閉塞性病変が主体でない点、わずかな虹彩炎のみで硝子体混濁、眼痛などの炎症症状が全くなかった点などは、ARN 症候群の診断基準を満たさず、網膜病変の特徴は CMV 網膜炎とも明らかに異なっていた。

PORN 症候群の治療については、VZV に本来有効なアシクロビルが無効で、フォスカネット⁵⁾やガンシクロビル¹²⁾¹³⁾、ソリブジン¹⁴⁾がやや有効などの報告があるが、一度障害されはじめた網膜壊死に有効な手段は現在のところわかっていない。アシクロビルについては、PORN 症候群を発症するような多くの AIDS 患者では本症例と同様にすでに用いられており、VZV に耐性株ができてくるから無効なのであろうと考えられている⁵⁾。一方、ほとんどの例で短期間に網膜剥離が発症するので、その予防に光凝固¹⁵⁾、硝子体手術¹¹⁾などの試みがあるが、いずれにしても、現在のところ視力予後は極めて不良である。

本症例のように電撃的に進行した PORN 症候群の報告例には VZV 脳炎への移行例があり、生命予後も悪い⁶⁾。しかし、プロテアーゼ阻害剤の登場により抗 HIV 療法の選択肢が増えて、本症例ではその後 CD4 リンパ球数が増加して日和見感染が抑えられ、両眼失明状態であるが、元気に外来通院を行っている。初診時の自覚症状がごく軽い視野狭窄のみであったにも拘わらず、すでに広範に網膜病変があったことから、早期発見すれば比較的予後の良い CMV 網膜炎との鑑別を含めて、これら necrotizing herpetic retinopathy の認識は重要と考える。

稿を終えるに当たり、御校閲いただきました東京女子医科大学眼科学教室堀 貞夫教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第 30 回日本ぶどう膜炎・眼免疫研究会で発表した。また、本研究は財団法人国際協力医学研究振興財団の研究助成金によって行った。

文 献

- 1) **Holland GN, Executive Committee of the American Uveitis Society** : Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 117 : 663—667, 1994.
- 2) **Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT, Liggett PE, Rao NA** : Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 110 : 341—348, 1990.
- 3) **Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindkey JI, Belfort R, et al** : The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology* 101 : 1488—1502, 1994.
- 4) **Margolis TM, Lowder CY, Holland GN, Spaide RF, Logan AG, Weissman SS, et al** : Varicella-zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 112 : 119—131, 1991.
- 5) **Holland GN** : The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Int Ophthalmol* 18 : 163—165, 1994.
- 6) **Kuppermann BD, Quiceno JI, Wiley C, Hesselink J, Hamilton R, Keefe K, et al** : Clinical and histopathologic study of varicella zoster virus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 118 : 589—600, 1994.
- 7) **Pavesio CE, Mitchell SM, Barton K, Schwartz SD, Towler HM, Lightman S** : Progressive outer retinal necrosis (PORN) in AIDS patients : A different appearance of varicella-zoster retinitis. *Eye* 9 : 271—276, 1995.
- 8) **忍足和浩, 有本華子, 鈴木参郎助, 小口芳久** : 後天性免疫不全症候群患者に合併した急性進行性網膜外層壊死の 1 例. *日眼会誌* 98 : 1141—1146, 1994.
- 9) **Chess J, Marcus DM** : Zoster-related bilateral acute retinal necrosis syndrome as presenting sign in AIDS. *Ann Ophthalmol* 20 : 431—438, 1988.
- 10) **Hellinger WC, Bolling JP, Smith TF, Cambell RJ** : Varicella-zoster virus retinitis in a patient with AIDS-related complex : Case report and brief review of acute retinal necrosis syndrome. *Clin Infect Dis* 16 : 208—212, 1993.
- 11) **Duker JS, Shakin EP** : Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 111 : 255—256, 1991.
- 12) **Laby DM, Nasrallah FP, Butrus SI, Whitmore PV** : Treatment of outer retinal necrosis in AIDS patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 271—273, 1993.
- 13) **Morley MG, Duker JS, Zachs C** : Successful treatment of rapidly progressive outer retinal necrosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 117 : 264—265, 1994.
- 14) **Pinnolis MK, Foxworthy D, Kemp B** : Treatment of progressive outer retinal necrosis with sorivudine. *Am J Ophthalmol* 119 : 516—517, 1995.
- 15) **Cooper HN, Beer PM** : Spontaneous regression and successful laser prophylaxis in progressive outer retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 121 : 723—724, 1996.