

骨髓異形成症候群に脈絡膜結核腫と脈絡膜粟粒結核を同時にみられた 1 例

青松 市子¹⁾, 砂野 和子¹⁾, 飯塚 修三¹⁾, 森 俊雄²⁾, 大原 博美³⁾, 石井 康雄⁴⁾

¹⁾明和病院眼科, ²⁾明和病院内科, ³⁾大手前病院眼科, ⁴⁾総合新川橋病院眼科

要 約

背景：近年、易感染性宿主における結核の発症が注目されている。

症 例：骨髓異形成症候群(MDS)を基礎疾患にもつ 52 歳の男性が肺結核を発症した。当科初診時(1996 年 6 月 22 日),右眼黄斑部に 1 乳頭径大の黄白色の脈絡膜病変があり,その 1 か月後には右眼視神経乳頭上方部にも同様の病変が出現した。抗結核療法が行われていたにもかかわらず,脈絡膜病変はそれぞれ拡大傾向を示し,同年 11 月にはそれらの周囲に新たな小脈絡膜病変が出現した。さらに,両眼底に白斑や出血が出現・消退を繰り返す

ようになった。1997 年 4 月 6 日死亡,眼摘出標本で脈絡膜にラングハンス巨細胞があり,今回の脈絡膜病変は結核性ぶどう膜炎であると判断した。

結 論：本症例は脈絡膜結核腫と脈絡膜粟粒結核を同時に呈し,治療に抵抗性であった。治療に反応しなかったのは MDS により全身の免疫が破壊されていたためと考えられた。(日眼会誌 104:183—188, 2000)

キーワード：脈絡膜結核腫,脈絡膜粟粒結核,貧血性網膜症,結核,骨髓異形成症候群

A Case of Tuberculous Uveitis Complicated by Myelodysplastic Syndrome

Ichiko Aomatsu¹⁾, Kazuko Isano¹⁾, Shuzo Iizuka¹⁾, Toshio Mori²⁾

Hiromi Mori Ohara³⁾ and Yasuo Ishii⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Meiwa Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Meiwa Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Otemae Hospital

⁴⁾Department of Ophthalmology, Shinkawabasi General Hospital

Abstract

Background : Recently, the incidence of tuberculosis in compromised hosts has increased.

Case : A 52-year-old man suffering from myelodysplastic syndrome (MDS) had pulmonary tuberculosis. On June 22, 1996, we found a disc-sized choroidal lesion with milky appearance on the paramacular in his right eye. After 1 month, a similar choroidal lesion was found near the disc in the same eye. In spite of chemotherapy for MDS and antituberculosis medications, those choroidal lesions gradually enlarged. In November, satellite lesions were found around them. Some retinal exudates and hemorrhage were also detected in both eyes. He died on

April 6, 1997. We found Langhans' giant cells in the choroid on the specimen of his eyes. So we judged the choroidal lesions to be tuberculous uveitis.

Conclusion : This case showed choroidal tuberculosis and choroidal miliary tuberculosis in the same eye that were resistant to medications. We thought resistance to medication was due to destruction of the immune system by MDS. (J Jpn Ophthalmol Soc 104:183—188, 2000)

Key words : Choroidal tuberculoma, Choroidal miliary tuberculosis, Anemic retinopathy, Tuberculosis, Myelodysplastic syndrome

I 緒 言

1998 年 9 月に厚生省から発表された結核発生動向調査によれば,1997 年の新規登録患者数は 42,715 人と,前

年の 42,472 人に比べて 38 年ぶりに増加している。人口 10 万人当たりの新規患者数を示す結核罹患率も前年の 33.7~33.9 と,43 年ぶりに増加に転じており,結核は過去の病気とはいえなくなっている。また近年,耐性結

別刷請求先：543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31 大阪警察病院眼科 青松 市子

(平成 11 年 5 月 20 日受付,平成 11 年 9 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Ichiko Aomatsu, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Police Hospital, 10-31 Kitayama-cho, tennouji-ku, Osaka 543-0035, Japan

(Received May 20, 1999 and accepted in revised form September 13, 1999)

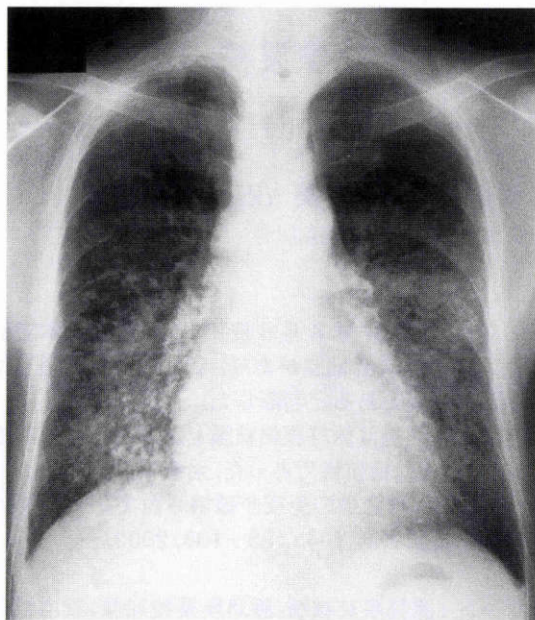


図1 初診時胸部X線写真。
両中・下肺野に粟粒陰影がみられる。

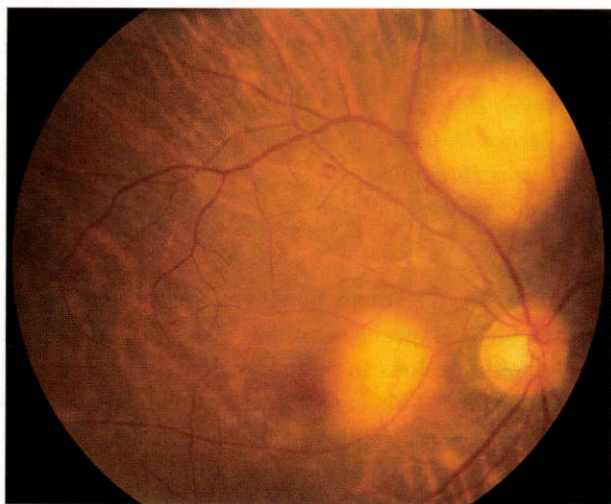


図2 1996年7月23日、右眼眼底写真。
黄斑部と視神経乳頭上方部に黄白色の脈絡膜病変、小出血斑の散在がみられる。

核菌の出現が確認され、さらに糖尿病、後天性免疫不全症候群(AIDS)などの基礎疾患をもつ、いわゆる易感染性宿主(compromised host)における結核菌感染の増加も注目されている¹⁾²⁾。

今回、我々は骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)を基礎疾患にもつ患者に脈絡膜結核腫と脈絡膜粟粒結核が同時に観察され、さらに、貧血性網膜症がみられた1例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者：52歳、男性。

初 診：1996年6月22日。

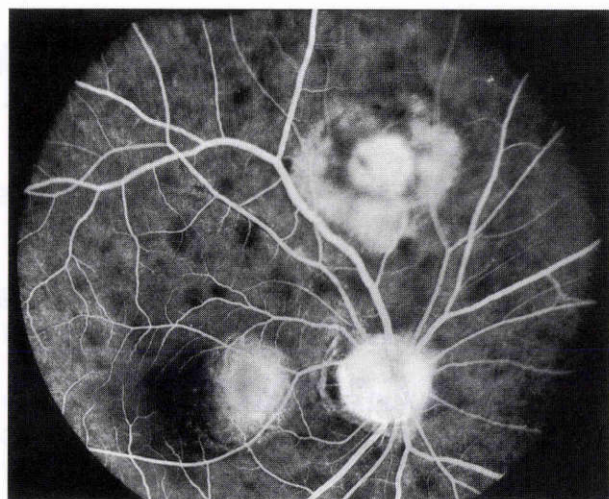


図3 1996年7月23日右眼蛍光眼底造影。
過蛍光部位と低蛍光部位がドーナツ状に混在している。
脈絡膜に小円形状の低蛍光部位の散在がみられる。

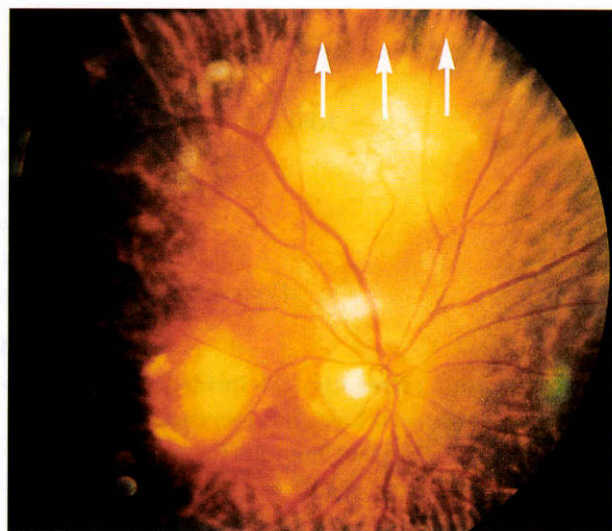


図4 1996年11月1日右眼眼底写真。
脈絡膜病変の増大、新たな小脈絡膜病変の出現、小出血斑の散在がみられる。

主 訴：エタンプトールの副作用検査。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1995年11月頃から、全身倦怠感が出現し、1996年1月某大学病院内科でMDSと診断され、化学療法を受けた。その後、肺結核を発症し、同年6月当院内科に転院となり、抗結核療法[リファンピシン(RFP)450 mg、イソニアジド(INH)400 mg、エタンプトール(EB)750 mg、ピラジナミド(PZA)1.2]が開始され、6月22日当科に紹介された。なお、前院入院中にステロイドパルス療法が行われており、当院転院時にはプレドニゾン20 mg投与中であつたため、当院でも引き続きプレドニゾンが投与された。

入院時内科所見：体温37.0℃。赤沈1時間値30 mm、2時間値67 mm。血液像RBC $327 \times 10^4 / \text{mm}^3$, WBC 8,100/

mm³, PLT 22.1×10⁴/mm³, Hb 10.0 g/dl, Ht 32.7%. CRP 11.52 mg/dl. 喀痰結核菌(-). 胸部 X 線写真左右の中・下肺野に粟粒陰影がみられた(図 1).

初診時眼科所見: 視力は右眼 1.0, 左眼 1.0. 眼圧は右眼 13 mmHg, 左眼 10 mmHg. 中心限界フリッカ(CFF)値は右眼 37 Hz, 左眼 37 Hz であった. 前眼部, 中間透光体に異常はなかった. 右眼眼底後極部に 1 乳頭径大の黄白色の脈絡膜病変があったが, 左眼眼底に異常はなかった.

治療および経過: 右眼視力低下を訴え, 同年 7 月 23 日当科を受診した. 右眼の矯正視力は 0.2 と著明に低下し, 右眼視神経乳頭上方部に, 後極部と同様の 1.5 乳頭径大の脈絡膜病変と, 数個の小出血斑の散在を新たにみられた(図 2). 左眼は矯正視力 1.0 であり, 眼底を含め明らかな異常はなかった. 蛍光眼底造影検査では, 右眼の脈絡膜病変に過蛍光部位と低蛍光部位が同心円状に分布していた. また, それとは別に, 脈絡膜に小円形状の低蛍光部位が散在し, 同部位は後期になっても低蛍光のままであった(図 3). この頃に行ったツベルクリン反応は, 12×12 mm であり, 注射部に硬結はなかった.

抗結核療法は当院入院時から行われており, ステロイドも入院時から投与されていたが, 眼病変は治療に反応せず, その後も右眼脈絡膜病変は増大傾向を示した. さらに, 11 月 1 日にはその周辺を取り囲むように小円形状の脈絡膜病変が出現し, 両眼底に小出血や小白斑がみられ

た(図 4). このときの矯正視力は右眼 0.1, 左眼 1.2. 血液像は RBC 201×10⁴/mm³, WBC 900/mm³, PLT 3.9×10⁴/mm³, Hb 6.4 g/dl, Ht 19.7% と汎血球減少が著明であった. さらに, 喀痰検査でも結核菌(Gaffky 2 号)が検出された.

さらに, 白血病化がみられ, 11 月 5 日からクリーンルームに入ることとなった. 以後, プレドニゾロンは 60 mg まで増量され, 抗腫瘍剤, 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与が追加され, 輸血治療も開始された. その後, 左眼黄斑部に網膜前出血が出現・消退を繰り返した. 1997 年 4 月 6 日死亡し, 眼球摘出および全身解剖が行われた.

眼球摘出後, 直ちに 10% 中性ホルマリン液に浸漬固定し, 病理組織標本を作製した. 後極部の病変では 50 μm ごとに 10 枚の連続切片を作り, ヘマトキシリン・エオジン, パラ・アミノサリチル酸(PAS), マッソントリクローム, チールニールゼン, 渡銀染色により光学顕微鏡で観察した. また, 採取した組織の一部は, 2.5% グルタルリン酸緩衝液 pH 7.4 で再固定し, 通常の電子顕微鏡試料作製法に準じて標本を作製した後, トルイジンブルー染色し光学顕微鏡で観察した.

後極部の病変部を連続切片作製後, マッソントリクロームおよびヘマトキシリン・エオジン染色した結果を示す(図 5, 6). 脈絡膜に小円形のリンパ球や類上皮と思われる細胞の浸潤がみられ, 肉芽腫を形成し, その奥にラ

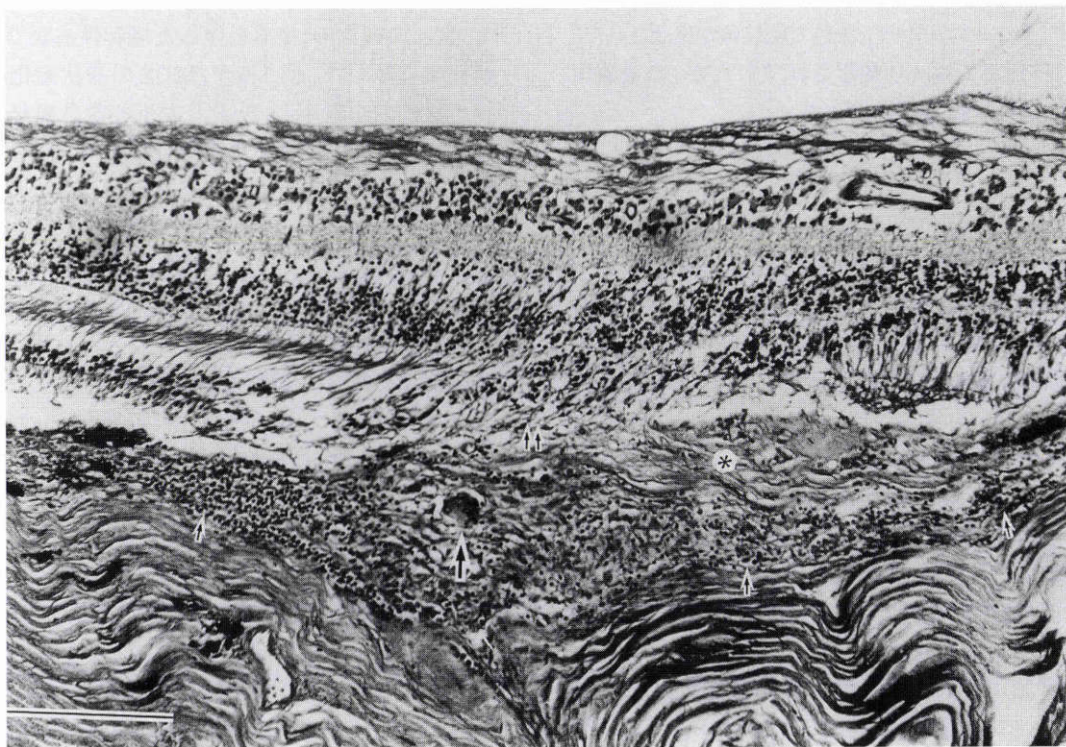


図 5 眼摘出標本(マッソントリクローム染色).

後極部脈絡膜内に肉芽腫性変化がみられ, リンパ球主体に類上皮やラングハンス型巨細胞が散見される. 大矢印: ラングハンス巨細胞, 小矢印: リンパ球浸潤, *: 膠原線維. バーは 100 μm



図6 眼摘出標本(ヘマトキシリン・エオジン染色).

大矢印：ランゲハンス巨細胞. ↑↑：増殖した色素上皮細胞. ↑↑↑：変性した色素上皮細胞. バーは100 μm

ングハンス型巨細胞も散在していた.肉芽腫形成部の網膜下では,視細胞は消失し,膠原線維により置換されている.同部を抗酸菌を染める目的で,多数の切片にチールニールゼン染色を行ったが,菌は検出されなかった.

肺摘出標本では,乾酪性肉芽腫およびランゲハンス巨細胞がみられ,チールニールゼン染色で結核菌が確認された.

ちなみに,本症例ではEB使用されていたが,経過観察中EBによる視神経障害はなかった.

III 考 按

本症例は,その眼底所見と肺結核を発症していたこと,眼摘出標本にランゲハンス巨細胞が証明されたことから,結核性の眼病変と診断した.さらに,汎血球減少の増悪に伴い,両眼底に小出血や小白斑が出現しており,結核性眼病変と同時に貧血性網膜症も呈したものと考えられる.

ところでMDSとは,前白血病性格と治療不応性の末梢血球減少を示す後天的造血障害であり,従来は不応性貧血とか前白血病状態などと呼ばれていた.造血幹細胞異常疾患の一つで,異常な幹細胞から異常クローンの血球が作られる.この異常なMDSクローンの血球は形態のみならず,分化や機能の欠陥があり,骨髓内で十分に成熟できず死滅しやすい³⁾.MDSによる眼病変としては,網膜出血などの貧血性網膜症を呈する⁴⁾.

一方,結核性眼病変は,フリクテン,強膜炎,角膜炎,虹彩毛様体炎などの前眼部病変や脈絡膜粟粒結核,脈絡膜結核腫,網膜静脈炎,眼内炎などの後眼部病変といった多

彩な病変を示す⁵⁾.これらは感染した結核菌の毒力と個体の抵抗力・免疫能との相互関係により決定され,例えば,脈絡膜粟粒結核は結核菌に対する免疫反応をほとんど起こせない個体に生じる.本症例は,はじめはまだ個体の抵抗力もあったため,結核菌に対して強く反応を起こし,数乳頭径大の,出血を伴った隆起性病変である脈絡膜結核腫を呈した.ところが,MDSの病状悪化に伴って個体の抵抗力が低下し,色素上皮で数乳頭径分の1ほどにしかならない脈絡膜粟粒結核という軽微な局所反応しか示せなくなったと考えられる.また,血液所見は汎血球減少を呈しており,そのためと思われる出血斑や白斑を両眼底にみている.

眼結核の診断方法には,①眼球からの結核菌の検出,②他臓器結核の確認,③ツベルクリン結膜下反応,④抗結核剤投与による治療的診断などがある.①について,芝原ら⁶⁾の報告でも,脈絡膜結核腫の切片標本から結核菌は検出されず,結核菌の検出は難しいとしているが,今回の眼切片標本からも結核菌は検出されなかった.本症例では,②は肺において確認された.③に関しては,ツベルクリン液に対して病巣反応が起り,眼病変を悪化させてしまう可能性がある⁷⁾ので,今回は施行しなかった.それに比し安全な方法として,④があるが⁷⁾⁸⁾,本症例では当科初診時にはすでに抗結核剤が投与されており,その後も薬剤に反応することはなく,むしろ悪化の様相をみせた.これは,MDSにより全身の反応が崩れていたためと考えられる.その他,結核の診断のためにツベルクリン皮内テストを行うが,全身的にステロイドが必要で

あったり、眼結核の場合は初診時からステロイド投与が行われていることが多く、陰性に出やすいので本症例のような場合には臨床的有用性は低い。我々は今回の症例について、臨床経過、全身の剖検所見および脈絡膜にランゲハンス巨細胞をみたことから、本症例が結核性ぶどう膜炎であると判断した。また、今回は施行していないが、最近、眼内液および眼脂の結核菌塗抹、培養に加え、結核菌の DNA を polymerase chain reaction (PCR) 法によって増殖させて検出する方法が確立されている⁹⁾¹⁰⁾ので、状況によっては今後実施されるべき検査法である。

眼結核に対する治療は、抗結核剤やステロイドの投与であるが、本症例は眼科初診時には、すでに全身の抵抗力が弱っている状態であり、今回これらに関しては内科から投与されていたので、さらなるステロイド追加によって新たな細菌や真菌の感染を起こすことを恐れ、当科からは投与しなかった。網膜静脈炎がみられたり、今回のような脈絡膜結核腫の増大傾向がみられる場合には、病状により光凝固術を施行することもある¹¹⁾¹²⁾。今回は、初診時すでに脈絡膜病変は黄斑部にかかっており、増大傾向はあったものの、非常に緩やかであり、しかも、全身状態が悪化したので光凝固術は施行しなかった。脈絡膜結核腫に対し、可能であれば、経強膜的に腫瘍を摘出する方法もある⁶⁾。

本症例のような脈絡膜腫瘍との鑑別すべき疾患としては、脈絡膜結核腫の他、サルコイドーシス、悪性腫瘍などが挙げられる。このうちサルコイドーシスについては、本症例の血中血清アンギオテンシン転換酵素 (ACE) 値が 7.1 IU/L と正常値 (8.3~21.4 IU/L) であり、胸部 X 線写真で両側肺門部リンパ節腫脹もないことから、否定的である。また、悪性腫瘍についても、蛍光眼底造影検査で早期に顆粒状、斑状の蛍光染色がみられるのが悪性腫瘍の特徴であるとされるが、本症例は過蛍光部位と低蛍光部位が同心円状に並ぶ脈絡膜病変を示し、否定的であると考えられる。また、脈絡膜に小円形状の低蛍光部位が散在しているが、これは脈絡膜局所における血流障害の影響であるといえよう。

本症例では、同一の眼底に脈絡膜結核腫と脈絡膜粟粒結核を同時にみることができたが、これらはいずれも稀な病像であり¹³⁾、我々の知り得る限り、本症例のように、治療に抵抗して脈絡膜結核腫と脈絡膜粟粒結核が同時に存在したという報告はかつてなく、非常に貴重な症例であったと考える。本症例は、基礎疾患としての MDS により細胞性免疫が障害されているうえに、ステロイドや抗腫瘍剤の投与が加わり、抗結核剤の投与にもかかわらず結核病巣が進展していき、肺および眼科領域に活動性結核病巣をみる粟粒結核を発症したものと考えられる。最近では、細胞性免疫が低下しているヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者における結核性眼病変の報告もすでになされてきており¹⁴⁾¹⁵⁾、今後このような症例の増加が予想

される。

今回の症例は肺結核を発症している患者に眼病変をみたが、結核性ぶどう膜炎において、胸部の活動性病変を示すものは少ないといわれている¹⁶⁾。一般に粟粒結核の診断は、内科的には困難なことが多く、眼病変で発見されることも多い。また、本症例は当院入院時にすでにステロイドが投与されていたが、ステロイド投与例における結核発症の頻度について、1 日投与量がプレドニゾロン 10 mg/日以上患者では結核症に注意すべきであるという報告¹⁷⁾がある。Compromised host あるいはステロイドなどの免疫抑制剤服用中の患者にみられるぶどう膜炎については、胸部 X 線で異常がみられなくても直ちには結核を否定せず、念頭におきながら精査・加療をすすめることが重要と思われる。

本論文の要旨は、第 52 回日本臨床眼科学会で発表した。

文 献

- 1) Richard RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136: 570—574, 1987.
- 2) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 穴戸春美, 倉島篤行, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者における結核. *日本胸疾会誌* 35: 267—272, 1997.
- 3) 吉田弥太郎: 骨髄異形成症候群. 杉本恒明, 他編: 内科学第六版, 朝倉書店, 東京, 1711—1713, 1995.
- 4) 宮本和明: 骨髄異形成症候群. 白井正彦編: 眼科診療プラクティス 25 眼と全身病ガイド, 文光堂, 東京, 156, 1996.
- 5) 湯浅武之助: 結核. 白井正彦編: 眼科診療プラクティス 8 ぶどう膜炎診療のしかた, 文光堂, 東京, 120—123, 1993.
- 6) 芝原隆博, 近藤義之, 高塚忠広: 孤立性脈絡結核の 1 例. *眼紀* 40: 1372—1376, 1989.
- 7) 鈴木一作, 高橋茂樹, 斉藤 仁, 村田正敏: 粟粒結核の治癒 30 年後に眼結核が再発した 1 例. *臨眼* 44: 1962—1967, 1990.
- 8) 松田 彰, 小竹 聡, 笹本洋一, 吉川浩二: 広範な網膜硝子体出血を伴った結核性汎ぶどう膜炎の 1 例. *臨眼* 48: 1509—1512, 1994.
- 9) 堀田喜裕, 横山利幸, 小林千博, 木村泰朗, 早川むつ子, 金井 淳: 結核菌と単純ヘルペスウイルスの二重感染によると思われる牽引性網膜剥離を合併した両眼内炎の 1 例. *眼臨* 85: 2884—2889, 1991.
- 10) 種元桂子: 眼脂および胃液から polymerase chain reaction 法により抗酸菌が検出された強膜炎の 1 例. *日眼会誌* 101: 97—101, 1997.
- 11) 片山寿夫, 草加あゆみ, 大槻美紀, 滝川 泰, 大本佐和子, 藤原久子: 結核性ぶどう膜炎の診断について. *眼臨* 85: 246—250, 1991.
- 12) Jabbour NM, Faris B, Trempe CL: A case of pulmonary tuberculosis presenting with a choroidal

- tuberculoma. *Ophthalmology* 92: 834—837, 1985.
- 13) 下村嘉一, 多田 玲, 湯浅武之助: 結核症患者にみられた眼疾患. *眼紀* 30: 1973—1978, 1979.
- 14) Croxatto JO, Mestre C, Puente S, Gonzalez G: Nonreactive tuberculosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 102: 659—660, 1986.
- 15) Blodi BA, Johnson MW, McLeish WM, Gass JDM: Presumed choroidal tuberculosis in a human immunodeficiency virus infected host. *Am J Ophthalmol* 108: 605—607, 1989.
- 16) Duke Elder: *System of Ophthalmology*. Vol. 9, 246—285, Henry Kimpton, London, 1967.
- 17) Millar JW, Horne NW: Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1: 1176—1178, 1979.
-