

後天性免疫不全症候群患者にみられた脈絡膜結核腫の 1 例

島川真知子

東京女子医科大学眼科学教室

要 約

背景：抗結核療法導入後、我が国では典型的な脈絡膜結核腫をほとんどみることはない。後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) では細胞性免疫の低下に伴って結核を発症する危険が高くなる。

症例：30 歳のマレーシア人男性は咳が 6 か月間持続することから、肺粟粒結核と結核性脊椎炎がみつきり、同時にヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性から AIDS と診断された。

所見：右眼眼底には境界鮮明な黄白色の脈絡膜の隆起性病変があり、結核腫と思われた。3 か月の抗結核療法と抗 HIV 療法で、全身および眼所見は顕著に改善した。

結論：AIDS 患者の増加とともに結核症合併例が増えていることから、眼結核症の認識が重要である。(日眼会誌 104: 437—441, 2000)

キーワード：脈絡膜結核腫, 後天性免疫不全症候群, 粟粒結核

Choroidal Tuberculoma in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Machiko Shimakawa

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Abstract

Background : In Japan, since the introduction of antituberculosis chemotherapy, the typical choroidal tuberculoma has been considered uncommon. A patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), because of the suppression of cell mediated immunity, faces the risk of tuberculous infection.

Case : A 30-year-old Malayan man had continuous cough for six months. He was diagnosed as having miliary tuberculosis of the lung and spine. Because the serum test of human immunodeficiency virus (HIV) was positive, he was also diagnosed as having AIDS.

Findings : Fundus examination showed a yellow white swollen lesion of the choroid with distinct bor-

der in his right eye, probably caused by tuberculosis. After three months of therapy with antituberculosis and anti HIV drugs, his systemic and ocular findings were markedly improved.

Conclusion : Because of the recent increase in the incidence of tuberculosis with the epidemic of HIV prevailing in the world, the recognition of ocular tuberculosis is important. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 437—441, 2000)

Key words : Choroidal tuberculoma, Acquired immunodeficiency syndrome, Miliary tuberculosis

I 緒 言

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: 以下, HIV) に感染すると、やがて免疫力の低下とともに様々な日和見感染が起こることが知られている。その一つである結核症が今世界中で増加傾向にある。眼結

核症も報告されはじめているが^{1)~6)}、日本では長年典型的な脈絡膜結核腫は報告されていない。今回、肺粟粒結核を発症し、併せて後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: 以下, AIDS) と診断された患者の脈絡膜に孤立結節があり、脈絡膜結核腫と診断された症例を報告する。

別刷請求先: 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学眼科学教室 島川真知子
(平成 11 年 8 月 17 日受付, 平成 12 年 1 月 13 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 Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received August 17, 1999 and accepted in revised form January 13, 2000)

II 症 例

症 例：30 歳，マレーシア人男性。

初 診：1997 年 2 月 27 日。

主 訴：眼科精査。

既往歴：特記することはない。1993 年に来日し就労していたが、HIV 感染の機会是不明である。

現病歴：1996 年 6 月頃から咳が持続し、11 月からは食欲不振、1997 年 1 月には発熱と体重減少のため、近医を受診し、肺結核の疑いで国立国際医療センター内科に紹介された。2 月 1 日内科に入院し胸部 X 線写真で肺野全領域に粒状陰影があり、肺粟粒結核および肺門リンパ節結核と診断された。喀痰標本からも Gaffky 6 号の結核菌が検出された。また、背部痛があり、脊椎の骨髄生検で肉芽腫形成がみられ結核性脊椎炎も診断された。若い男性の結核症としては病勢が強いことから、HIV 抗体検査を行ったところ陽性と判明し、AIDS と診断された。この時の CD4 陽性 T リンパ球数は 101 個/ μ L (正常 700~1,300 個/ μ L) であった。また、ヘモグロビン 5.7 g/dl の鉄欠乏性貧血があった。この他の日和見感染や腫瘍などはみられず、サルコイドーシスのような肉芽腫性病変を推測する所見もなく、梅毒血清反応も陰性であった。2 月 6 日から抗結核療法をイソニアジド (INH) 400 mg/日、エタンブトール (EB) 750 mg/日、リファンピシン (RFP) 450 mg/日で開始し、アジドチミジン (AZT) 400 mg/日による抗 HIV 治療も導入された。HBe 抗原が陽性で 2 月 13 日には GOT 661, GPT 568 と肝機能障害が強くなり、抗結核療法は一時中断された。特に本人に自覚症状はなかったが、眼科精査のため同センター眼科に受診した。

初診時眼科所見：矯正視力は両眼とも 1.2 で、眼位、眼球運動に異常なく、眼圧は両眼 17 mmHg。両眼ともに前房中に軽度の細胞がみられたが、温流があり、flare や線維素析出はなかった。角膜・虹彩・水晶体に異常所見はなく、硝子体混濁もなかった。右眼底検査により視神経乳頭の上方に 1.5 乳頭径大の境界鮮明な円形の黄白色病変が網膜よりも深層にみられた。病巣によって網膜は網膜血管とともに盛り上がり、中心部に小さな表層出血があった。しかし、眼底には浮腫などの炎症所見はほとんどなかった。この他、両眼ともに網膜に Roth 斑が多数散在していた (図 1)。Goldmann 視野検査では病変部に一致した比較暗点があった。

経 過：ステロイド剤の点眼で前房中の細胞は 1 週間で消失した。3 月 10 日に肝機能が GOT 69, GPT 232 と改善したのでイソニアジド、エタンブトールを再開し、ストレプトマイシン (SM) 1 g/日が追加された。3 月 20 日頃に Roth 斑が消失した。3 月 28 日には内科から許可が出て蛍光眼底検査を行った。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では、造影早期から病変部の輪郭を縁取るようなリング状の過蛍光があった (図 2)。時間の経過とともに病

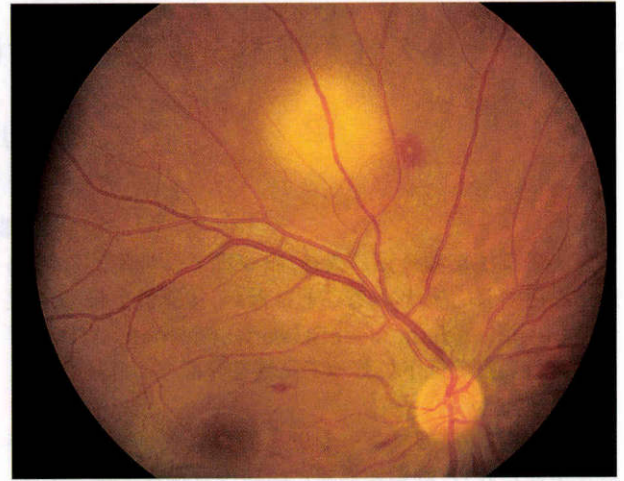


図 1 初診時右眼底 (2 月 27 日)。

視神経乳頭上方に、1.5 乳頭径の境界鮮明な円形の黄白色病変が網膜深層にみられる。中心部に小さな表層出血があるが、浮腫などの炎症所見はほとんどない。Roth 斑も散在している。

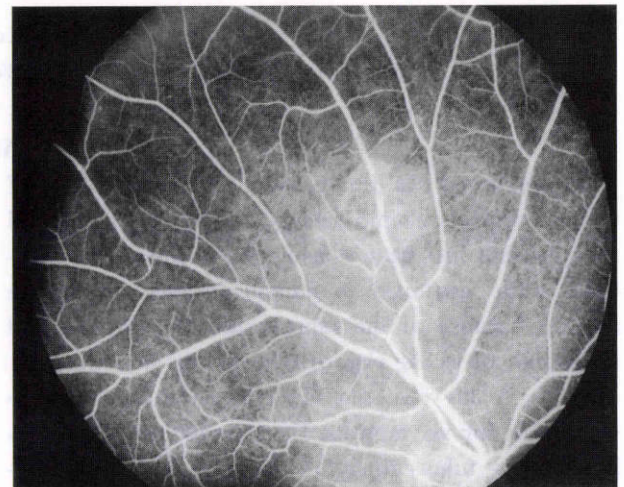


図 2 フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (早期)。

造影早期には病変部の輪郭を縁取るようなリング状の過蛍光がある。

巣は周辺に halo を伴ってさらに過蛍光になったが、中央部には staining はなかった (図 3)。また、網膜血管には特に異常はなかった。インドシアニンググリーン (ICG) 蛍光眼底造影検査では、病変部に一致して脈絡膜造影は終始ブロックされ低蛍光を示した (図 4)。これらの結果から、この病変は脈絡膜にあること、病変部の輪郭にリング状にフルオレセイン染色がみられるが内部は染色されないこと、この時点では新生血管や網膜血管の異常はないことがわかった。孤立性隆起性病変であることから、トキシカラ症をも疑い、房水および血清のトキシカラ抗体 (ELISA 法) を調べたが陰性であった。

以上の結果と肺粟粒結核があったことから、脈絡膜結核腫と臨床診断したが、すでに内科から抗結核薬が導入

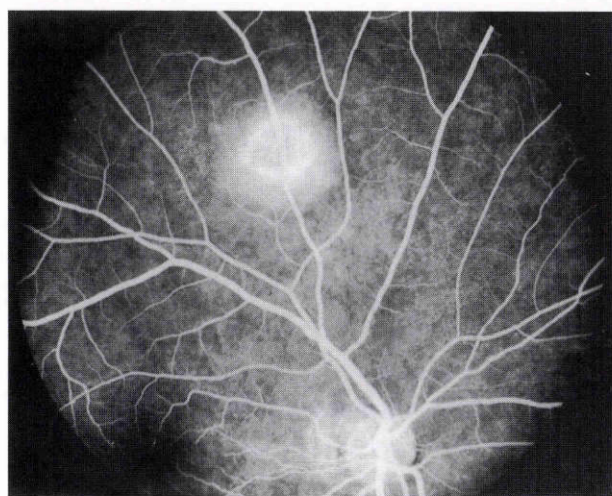


図3 フルオレセイン蛍光眼底造影検査(後期).
時間の経過とともに病巣部は周辺に halo を伴ってさらに過蛍光になったが,中央部には staining はない.

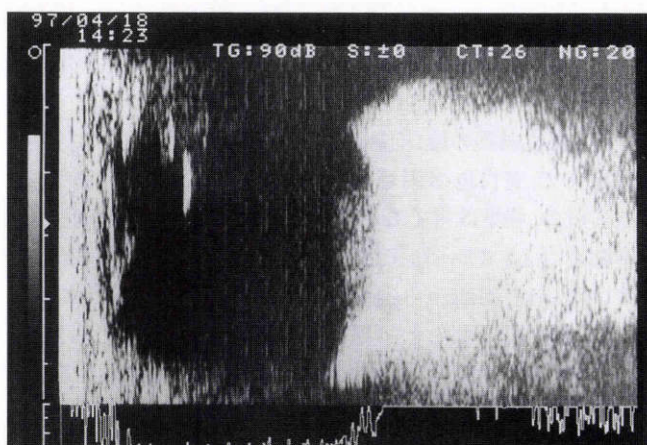


図6 超音波 B モード検査.
後極部上方には硝子体側へ非可動性の約 3 mm の隆起がある.



図4 インドシアニングリーン(ICG)蛍光眼底造影検査.
病変部の脈絡膜造影は終始ブロックされ低蛍光である.

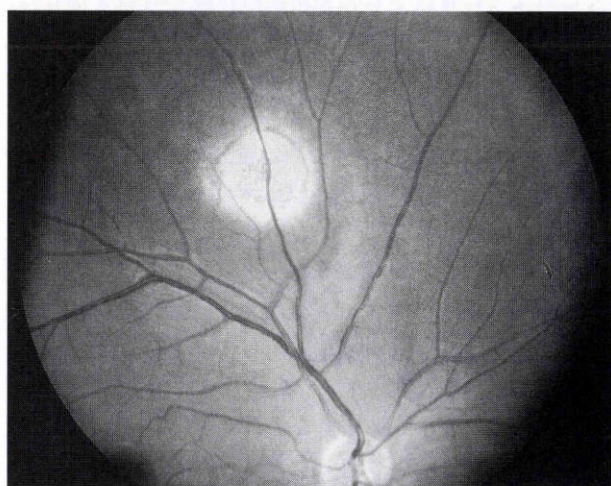


図7 右眼眼底(5月20日).
腫瘤は輪郭が鮮明に縁取られてほぼ1乳頭径大となり,漿液性網膜剥離はなく変色のみが残っている.

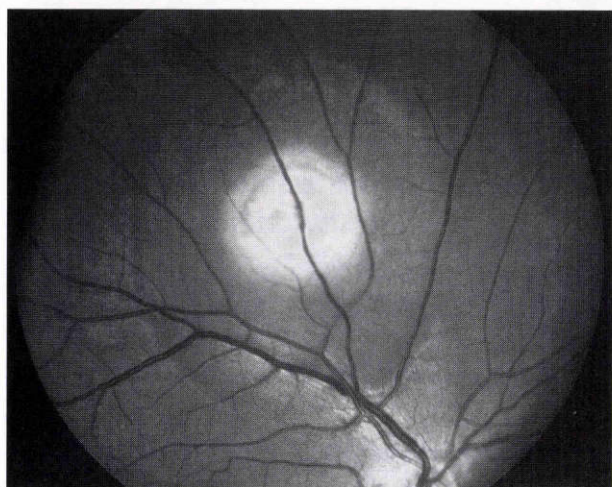


図5 右眼眼底(4月18日).
腫瘤は2乳頭径となり,その周囲には直径5乳頭径大の漿液性網膜剥離を伴っている.

されていたので,そのまま経過観察とした.腫瘤は徐々に膨隆し,4月18日には2乳頭径となり,その周囲には直径5乳頭径の漿液性網膜剥離があった(図5).このときの超音波Bモード検査の結果でも約3mmの隆起があった(図6).しかし,その後は毎日に腫瘤が縮小し瘢痕化傾向を示し,5月20日には病変は輪郭が鮮明に縁取られたほぼ1.5乳頭径大となり,漿液性網膜剥離も吸収された(図7).5月末には結核菌の排菌がなくなり,抗HIV療法が奏効しCD4陽性Tリンパ球数も200個/ μ L以上に増加したため,母国での治療継続が可能であることを確認して帰国した.

III 考 按

脈絡膜結核腫の診断は病巣からの菌の証明や組織診断像で確定するが,これらは生体においては実際には不可

能であることから、① 孤立結節の臨床像、② 他の原因が否定される、③ 全身結核、特に肺結核の確認、④ 抗結核療法が有効、などの項目が揃えば診断できるとされている¹¹⁾。孤立結節の臨床像は、1/4 から数乳頭径まで大きさは様々で、黄白色の円形隆起性病変として色素上皮下にみられる。病巣は古くなると漿液性剥離を伴い、色素沈着が強くなる。フルオレセイン蛍光造影所見は確立されてはいないが、初期から過蛍光で後期には染色がみられるが、病巣が古くなると早期の過蛍光がなくなると報告²⁾されている。1951年、生井⁸⁾は剖検例から、脈絡膜毛細管板が障害され、網膜色素上皮細胞は色素顆粒が減少し、著しく退行変性すると報告している。さらに、脈絡膜の炎症が強いと、病変は網膜を障害し網膜静脈炎を起こして出血するとされている。

本症例の病変は脈絡膜にみられる境界鮮明な黄白色の結節様病変で、徐々に増大するとともに漿液性剥離を伴い、これまでに報告された脈絡膜結核腫の特徴を示した。フルオレセイン蛍光造影では病変部の輪郭をリング状に囲む過蛍光を、後期にはその部に染色がみられていた。また、病初期にはその中心部に小さな網膜表層出血がみられていたが、肝機能障害のために蛍光造影検査し得たのは初診から1か月経過していたため網膜血管の異常は検出されなかった。

次に、同様に脈絡膜結核様病変を来すトキノカラ症、サルコイド肉芽腫、梅毒性ゴム腫、転移性悪性腫瘍などとの鑑別が必要であるが、全身検索からこれらは否定された。肺野に粟粒結核と肺門リンパ節結核があり、喀痰標本で結核菌 Gaffky 6号であったこと、脊椎骨にも肉芽腫病変がみつき、全身結核があった。肝機能障害から一時抗結核療法が中断されてやや時間がかかったが、抗結核療法が奏効した。以上のことから、上記の①～④の特徴的な臨床所見が揃っていたので脈絡膜結核腫と診断した。さらに、初診時にはこれ以外に、両眼に Roth 斑が散在していた。HIV 感染症の眼症状の一つに、網膜の微小循環障害に関連すると思われる可逆性の小出血斑や軟性白斑とともに、Roth 斑がみられる場合⁹⁾がある。この時、患者は高度な貧血もあり、いずれの機序による Roth 斑かは明らかではなかったが、これらはいずれもすぐに消失した。

結核症は、1950年代に抗結核療法が開発されて以来世界中で著減し、我が国ではこの生井⁸⁾の病理報告以降ほんの数例散見されるのみである。その臨床像も、脈絡膜粟粒結核、散在性網脈絡膜炎、結核性ぶどう膜炎などで、脈絡膜結核腫はほとんどない¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、近年 AIDS の蔓延しはじめている地域では、確実に結核症が増加しており、AIDS 患者における発症率は健常人の 300～500 倍といわれ、アメリカ合衆国のある施設では結核患者の 46% が HIV 抗体陽性と報告²⁾されている。これら HIV 感染者にみられる活動性結核は、ほとんどがそれまで潜在していた一次結核の内因性再燃によって惹き起こされる二次

結核であることが明らかになっている¹²⁾。一般には初感染で生体内に入った結核菌は体液の流れによって所属リンパ節に到達する。ここで結核菌感作 T リンパ球がクローン性に増殖し、これが流出して全身のリンパ性臓器に分布定着して結核免疫が成立する。この初感染から年月を経て二次結核を発症するが、それには内因性再燃説と外因性再感染説がある²⁾。HIV 感染者では初感染巢内に増殖抑制状態で封じ込められていた菌が、宿主の抵抗力の低下に伴い増殖を開始し活動性結核病巣が成立する。結核免疫には、T リンパ球が主役を演じることから、CD4 陽性 T リンパ球が減少する HIV 感染者には、他の日和見感染に先んじて早期のうちから結核の発症がみられることは納得できる¹²⁾。

一方、HIV 感染者にみられる様々な日和見感染症の臨床像は、免疫能低下のため炎症反応が乏しくて非典型的となることを日常経験する。例えば、同じ帯状疱疹ウイルス感染でみられる網膜壊死でも、健康成人に起こってくる急性網膜壊死 (acute retinal necrosis) では、眼痛、虹彩炎、硝子体混濁などの炎症反応が強いのに比し、AIDS のような免疫不全状態で起こってくる進行性網膜外層壊死 (progressive outer retinal necrosis) では、これら炎症反応はほとんどないまま網膜壊死に進展する¹³⁾。また、最近 immune recovery vitritis という新たな病態が報告¹⁴⁾¹⁵⁾された。これは免疫能の低下した AIDS 患者に起こったサイトメガロウイルス網膜炎が沈静化した後に、抗 HIV 療法が奏効し体の免疫能が復するとともに硝子体混濁などの炎症が起こるといふ。サイトメガロウイルス網膜炎の活動性はなく、ただ炎症反応だけがみられる。これも同様に、AIDS 患者で免疫能が著しく低下した状態では炎症を起こすことすらできないことを反映して興味深い。

結核症の場合は、AIDS 患者においては以下のように病態が修飾される。すなわち、結核腫とは体内に入った結核菌をマクロファージとリンパ球とが取り囲み、このマクロファージが類上皮細胞やラングハンス型多核巨細胞に転化し、肉芽組織を形成したものである¹²⁾。本症例にはまだ 101 個/ μL もの CD4 陽性 T リンパ球があったので、このように結核が形成されたが、さらにこのリンパ球数が激減した末期の AIDS 患者ではこのような肉芽腫を作ることさえできず、典型的な脈絡膜結核腫がみられなくなる³⁾という。また、肺病変についても、AIDS 患者で典型的な二次結核の病変がみられるのはごく早期だけで、CD4 陽性 T リンパ球数の低下とともに、本症例のようにまるで初感染の進展例にみられるような肺粟粒結核や肺門リンパ節炎を呈してくる。その上、通常は結核症の 96% が肺病変であるのに、HIV 感染者では肺病変は僅か 39% だけで、骨、髄膜、脳、眼などの肺外病変の方が多いという特徴^{4)～6)}もある。

かつて、死亡原因の第一位を結核症が占めて亡国病といわれていた頃と比べ、我々は脈絡膜結核腫に遭遇する

機会はほとんどなかった。しかし、近年我が国でも確実に結核患者が増加しだしており、AIDS 発見のきっかけにもなることから、結核症の臨床像を把握することが重要であると考えらる。

稿を終えるに当たり、症例につきご教示いただきました国立国際医療センター呼吸器科豊田恵美子先生、エイズ治療・研究開発センター岡 慎一先生、青木 眞先生、源河いくみ先生に深謝いたします。また、ご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。

本稿の要旨は第 31 回日本ぶどう膜炎・眼免疫研究会で発表した。

文 献

- 1) Bouza E, Merino P, Munoz P, Sanchez-Carrillo C, Yanez J, Cortes C: Ocular tuberculosis. *Medicine* 76:53-61, 1997.
- 2) Helm CJ, Holland GN: Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 38:229-256, 1993.
- 3) Croxatto JO, Mastre C, Puente S, Gonzalez G: Nonreactive tuberculosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 102:659-660, 1986.
- 4) Muccuoli C, Belfort R: Presumed ocular and central nervous system tuberculosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 121:217-219, 1996.
- 5) Barne PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 324:1644-1650, 1991.
- 6) Biswas J, Badrriinath SS: Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. *Int Ophthalmol* 19:293-298, 1995.
- 7) 矢地通子: 第 3 章 肺外病変 眼結核, 「結核」. 久世文幸, 他(編): 第 2 版. 医学書院, 東京, 218-219, 1995.
- 8) 生井 浩: 眼結核の病理と治療に関する研究. *日眼会誌* 55:1079-1109, 1951.
- 9) Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY: Acquired immune deficiency syndrome. Ocular manifestations. *Ophthalmology* 90:859-873, 1983.
- 10) 芝原隆博, 近藤義之, 高塚忠宏: 孤立性脈絡膜結核の一例. *眼紀* 40:1372-1376, 1989.
- 11) 森由貴子, 浜本順次, 船田雅之, 長田正夫, 玉井嗣彦, 西村哲弘: 脈絡膜粟粒結核の 2 例. *眼紀* 42:432-440, 1991.
- 12) 徳永 徹, 久世文幸, 泉 孝英: 第 1 章 結核診療の基礎知識, 「結核」. 久世文幸, 他(編): 第 2 版, 医学書院, 東京, 15-39, 1995.
- 13) 島川眞知子, 佐藤信祐: AIDS に併発した進行性網膜外層壊死の 1 例. *日眼会誌* 103:137-143, 1999.
- 14) Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald JC, Avila CP, Freeman WR: Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: A new syndrome. *Arch Ophthalmol* 116:169-175, 1998.
- 15) Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'nonnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP: Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 125:292-300, 1998.