

サイトメガロウイルス網膜炎の病理組織学的検討

柏瀬 光寿¹⁾²⁾, 山内 康行¹⁾²⁾, 佐多徹太郎²⁾, 永田 洋一³⁾, 薄井 紀夫¹⁾, 望月 學⁴⁾
藤野雄次郎⁵⁾, 岩崎 琢也²⁾, 佐藤 由子²⁾, 倉田 毅²⁾, 臼井 正彦¹⁾

¹⁾東京医科大学眼科学教室, ²⁾国立感染症研究所感染病理部, ³⁾東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

⁴⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科視覚応答調節学, ⁵⁾東京厚生年金病院眼科

要 約

目的: サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者の剖検眼を病理組織学的に検討し, 網膜内における CMV の感染様式について解析した。

対象と方法: 剖検摘出眼球をホルマリン固定後パラフィン包埋切片とし, ヘマトキシリン・エオジン染色および免疫組織化学染色を行い, その病理組織所見と検眼鏡所見とを比較検討した。

結果: 網膜壊死部には CMV 抗原が, 比較的網膜構造が保たれた部位の網膜内層や血管周囲の細胞には CMV の前初期抗原が多く観察された。また, 活動性網膜炎に隣接し検眼鏡的には正常と思われた部位でも CMV 前

初期抗原が確認された。

結論: 検眼鏡的に正常に見える部分の網膜でもすでに CMV 感染が生じていた。血行性に網膜内層へ感染した CMV は神経細胞やグリア細胞を伝わって病変を水平方向に拡大し, さらに網膜の支持組織であるミュラ細胞を介して垂直方向に感染を広げていくと考えられた。

(日眼会誌 108 : 415-422, 2004)

キーワード: サイトメガロウイルス網膜炎, 後天性免疫不全症候群 (AIDS), 病理組織, ヘマトキシリン・エオジン染色, 免疫組織化学染色

Histopathological Findings in Cytomegalovirus Retinitis

Mitsutoshi Kashiwase¹⁾²⁾, Yasuyuki Yamauchi¹⁾²⁾, Tetsutaro Sata²⁾, Yoichi Nagata³⁾
Norio Usui¹⁾, Manabu Mochizuki⁴⁾, Yujiro Fujino⁵⁾, Takuya Iwasaki²⁾
Yuko Sato²⁾, Takeshi Kurata²⁾ and Masahiko Usui¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

²⁾Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

³⁾Division of Infectious Diseases, The Advanced Clinical Research Center,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

⁴⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

⁵⁾Department of Ophthalmology, The Tokyo Kosei Nenkin Hospital

Abstract

Purpose: We examined eyeballs collected from auto-
psied acquired immunodeficiency syndrome patients
with cytomegalovirus (CMV) retinitis, and analyzed
the precise pathogenesis of CMV retinitis.

Material and Methods: Eyeballs were fixed with
10% buffered formalin embedded in paraffin. CMV
antigens were investigated by histopathological
and immunohistochemical analyses. Histopathologi-
cal findings were compared with funduscopy images.

Results: CMV antigens remained in the necrotic
area of the retina and many CMV immediate early
antigens existed in intact parts of the inner retina
showing almost intact structure, and around retinal
vessels.

Conclusions: The results suggest that CMV infects
the inner retina first via the retinal vessels, although
funduscopy examination may appear normal. It extends
through the neuronal cells and glial cells horizontally
and Müller cells vertically. CMV severely damages
the retinal structure.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol
Soc 108 : 415-422, 2004)

Key words: Cytomegalovirus retinitis, Acquired im-
munodeficiency syndrome (AIDS), His-
topathology, Hematoxylin eosin stain,
Immunohistochemistry

別刷請求先: 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 柏瀬 光寿
(平成 15 年 6 月 2 日受付, 平成 16 年 2 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Mitsutoshi Kashiwase, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University,
6-7-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received June 2, 2003 and accepted in revised form February 13, 2004)

I 緒 言

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus, CMV)網膜炎は、後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)を含め、著しく免疫能が抑制された患者に発症する重篤な眼疾患である。近年、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus, HIV)に対する highly active antiretroviral therapy (HAART)により宿主免疫能の改善とともにCMV網膜炎の発症率が減少してきているが^{1)~4)}、依然としてAIDS患者においては重要な眼疾患であることに変わりはない。そのために病態の解明および治療法の確立が求められているが、ヒトCMVは種特異性が高く動物実験が困難なため、病態を解明する上で基礎となるCMV網膜炎の詳細な病理組織学的検討は十分には行われていない^{5)~10)}。さらに、他の組織と異なり生検が困難であるため活動期のCMV網膜炎の病理組織学的検索は限られている。一方、眼球はCMV感染病変を直接観察できる数少ない臓器であり、臨床的に早期からCMV感染を把握し、さらに、経時的な観察も可能である。今回、臨床的にCMV網膜炎を発症したAIDS患者の剖検眼を用いて病理組織学的検索を行い、臨床所見と対比した病理像を明らかにするとともに、網膜内におけるCMVの感染様式について解析したので報告する。

II 実験方法

1. 対 象

1991年から1997年までに東京大学医科学研究所附属病院でAIDSの経過観察中にCMV網膜炎を発症し、死亡後に病理解剖で眼球摘出した12例20眼を対象とした(表1)。両眼性が8例、片眼性が4例であった。発症年齢は27~58歳(平均42.7歳)であった。HIVの感染

原因は、血友病Aに対する血液凝固因子製剤によるものが2例、性的接触によるものが10例(同性間性的接触3例、異性間性的接触7例)であった。全例HAART療法が本邦に導入される以前の症例であるため、抗HIV治療としてはジドブジン、ジダノシン、ザルシタピンの1剤ないし2剤の投与が行われていた。CMV網膜炎発見時の末梢血中CD4陽性Tリンパ球数は2~36個/ μ l(平均15個/ μ l)であった。CMV抗原血症検査を行った6例は全例陽性であった。CMV網膜炎発症後の経過観察期間は10日~17か月間(平均8か月)であった。CMV網膜炎のタイプとしては、眼底後極部の病変が急速に進行拡大するfulminant/edematous型¹¹⁾が10眼、眼底周辺部に発症し比較的緩徐に進行するindolent/granular型¹¹⁾が10眼であった。なお、経過観察中に網膜剝離となった症例はなかった。CMV網膜炎に対する治療としては、ガンシクロビルまたはホスカルネットの全身投与、あるいはガンシクロビル硝子体内注射を行った。また、1例では両眼にガンシクロビル徐放剤の眼内留置を行った。なお、全身の病理解剖では9例で脳や肺、副腎などにもCMV感染があった(表2)。

2. 方 法

摘出した眼球を10%緩衝ホルマリン溶液で固定し、上直筋を目印として視神経と黄斑部が同一切片で観察できるように眼球を水平断面で切り出し、パラフィンに包埋した。薄切標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、ならびにCMVに対する免疫組織化学染色を行った。免疫染色の一次抗体として、CMV前初期蛋白(immediate early, IE)のexon 5の遺伝子産物を認識するマウス単クローン抗体¹²⁾と、CMVのウイルス粒子抗原を認識するウサギ血清¹²⁾を用い、それぞれavidin-biotin-complex法によりdiaminobenzidine(DAB)を基質として発色した。CMVの遺伝子は前初期(IE)、初

表 1 対象症例

症例	年齢	性別	感染因子	CD 4 (個/ μ l)	CMV 抗原血症	治療(HIV)	治療(CMV)
1	33	男	血液凝固因子製剤	2		AZT	ガンシクロビル(iv, vit)
2	33	男	異性間性的接触	14		AZT, ddI	なし
3	45	女	異性間性的接触	7		AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit)
4	50	男	同性間性的接触	2		AZT	ガンシクロビル(iv, vit)
5	27	女	異性間性的接触	23		AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit), ホスカルネット(iv, po.)
6	58	男	同性間性的接触	24	13	AZT, ddI	ガンシクロビル(iv)
7	35	男	血液凝固因子製剤	14	63	AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit, 徐放剤の眼内留置)
8	49	男	異性間性的接触	10	19	AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit)
9	47	男	異性間性的接触	20	1	AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit), ホスカルネット(iv)
10	35	男	異性間性的接触	36		AZT, ddI	ガンシクロビル(iv), ホスカルネット(iv)
11	46	男	同性間性的接触	14	272	AZT, ddI	ガンシクロビル(iv, vit), ホスカルネット(iv)
12	45	男	異性間性的接触	2	48	AZT, ddC	ガンシクロビル(iv, vit, po.)

年齢, CD 4, CMV 抗原血症はすべて発見時のものである。

CMV: サイトメガロウイルス, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, AZT: ジドブジン, ddI: ジダノシン, ddC: ザルシタピン, CMV に対する治療で iv: 点滴静注, vit: 硝子体内注射, po: 内服。

表 2 剖検における眼球以外の日和見感染

症例	CMV	CMV 以外
1	なし	カリニ肺炎
2	副腎	悪性リンパ腫(脳), トキソプラズマ(脳, 下垂体, 骨髄, 脾臓), カリニ肺炎
3	肺, 皮膚, 脾臓, 肝臓, 副腎	アスペルギルス(脳), トキソプラズマ(骨髄), 口腔内カンジダ
4	なし	悪性リンパ腫(脳, 大腿), カポジ肉腫(胃, 十二指腸, 皮膚, リンパ節), MAC 感染症(脾臓, 小腸, リンパ節), アスペルギルス(肺)
5	なし	AIDS 脳症, 悪性リンパ腫(肺, 胃, 肝臓, 副腎), MAC 感染症(脳, 肺, 肝臓, 脾臓, 骨髄, リンパ節), 食道カンジダ
6	脳, 副腎	カポジ肉腫(肺), クリプトスポリジウム(脳, 肺, 肝臓, 大腸), トキソプラズマ(脳),
7	脳, 副腎	膿胸(MRSA, 緑膿菌), HCV, カンジダ(口腔, 食道)
8	脳, 口蓋扁桃, 肺, 心臓, 脾臓, 副腎, 大腸	悪性リンパ腫(脳), クリプトコッカス髄膜脳炎, 敗血症, AIDS 脳症
9	脳, 大腸	HIV 脳症, 敗血症(骨髄, リンパ節, 脾臓, 肝臓, 副腎, 大腸, 直腸), カンジダ(腎)
10	脳, 肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎	なし
11	肺, 胆嚢, 大腸, 副腎, リンパ節	悪性リンパ腫(脳), MAC 感染症, カリニ肺炎, 真菌症(肛門)
12	脳, 肺, 副腎	悪性リンパ腫(肺), アスペルギルス(肺), MAC 感染症

MAC：非定型抗酸菌症, AIDS：後天性免疫不全症候群, MRSA：メチシリン耐性黄色ぶどう球菌, HCV：C型肝炎ウイルス

期, 後期の 3 群に分けられ, 順次に転写, 翻訳されつつウイルス蛋白を産生し, 増殖サイクルは 36~48 時間と考えられている¹³⁾. 抗 CMV-IE 抗体で陽性所見が多数ある部位はウイルスの増殖が盛んな病変, つまり, 感染早期病変を, 一方, IE 抗体に染まる部位に比し抗ウイルス構造蛋白抗体で優位に染色される部位は, 感染後期の病変を示している¹²⁾¹³⁾. また, 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV)¹⁴⁾ や水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV)¹⁵⁾, ヒトヘルペスウイルス 6 [human herpes virus type 6, HHV-6(P101, Chemicon, 米国)] のウイルス構造蛋白を認識する抗体を用いた免疫組織化学染色に加え, 真菌を検出する目的で periodic acid-Schiff stain (PAS) 染色も行った.

検眼鏡所見と病理組織像を対比するため, 剖検施行時に最も近い時期に撮影された眼底写真を参考とし, 病理組織所見との比較検討を行った. また, 眼内におけるウイルス感染経路について検討するために, CMV 網膜炎の病理組織所見およびウイルスの感染状態, CMV の脈絡膜感染と網膜病変との関係, さらに, 視神経への感染の有無についても解析した.

III 結 果

1. 病理組織所見(HE 染色)

1) 網膜

網膜病変の程度を HE 染色所見から 3 段階に分類した(図 1). すなわち, 網膜構造が完全に崩壊している部位を壊死病変, 壊死病変に隣接し破壊はみられるが比較的網膜構造の保たれている部位を移行帯病変, そして移行帯病変に隣接し網膜の構造が完全に保持されている部位を正常構造病変とした. また, 網膜の 10 層構造を, 網膜内層(内境界膜~内網状層), 中間層(内顆粒層と外網状層), 外層(外顆粒層~視細胞層), さらに, 網膜色

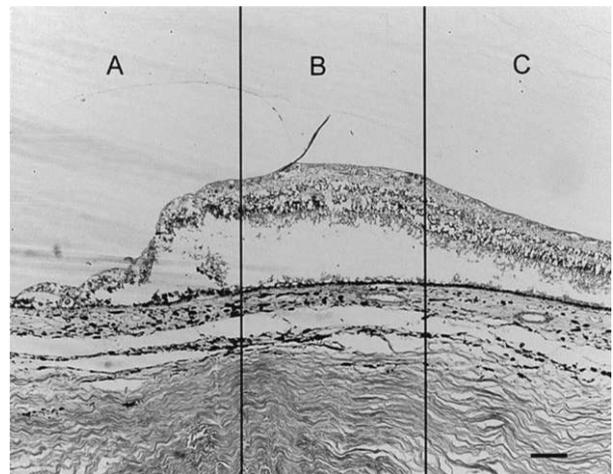


図 1 サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎の病理像. 左側(壊死病変): 網膜は壊死に陥り, 構造破壊が生じている. 中央部(移行帯病変): 正常構造部との移行帯で, 多くの感染細胞がみられる. 右側(正常構造病変): 網膜構造は保たれているものの感染細胞が確認される. 網膜剥離はアーチファクトである. バーは 150 μ m ヘマトキシリン・エオジン染色

素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)の 4 つに分類し感染細胞の局在を検討した.

検眼鏡所見で, 壊死病変は CMV 網膜炎の初発病変部位で活動性を有する白色混濁病変か萎縮巣の存在する部位に相当していた. 病理学的には神経線維層から視細胞層に至る全層の網膜壊死があり, 著しい線維性変化と残存した網膜が入り混じって菲薄化していた. 残存した網膜の細胞や RPE には核内あるいは細胞質内に封入体をもつ CMV 感染に特徴的な感染細胞がみられた. しかし, 網膜内の好中球やリンパ球などの炎症性細胞浸潤は僅かであった. なお, 内境界膜は層構造破壊の程度にかかわらず全例とも保たれていた. 移行帯病変は, 検眼鏡



図 2 Granular border 部の病理像。

移行帯に核内や細胞内に封入体を有する感染細胞が多くみられる。網膜剥離はアーチファクトである。バーは 100 μm ヘマトキシリン・エオジン染色

的には CMV 網膜炎が活動性を有する顆粒状の白色混濁病変が散在する辺縁領域 (granular border) に相当した。病理学的には網膜壊死と正常網膜との境界部位である移行帯で、神経節細胞層や網膜外層に CMV 感染細胞が多くみられた (図 2)。正常構造病変は検眼鏡的には僅かな白色の混濁が存在するか正常と考えられた部位である。HE 染色では網膜構造は完全に保たれていたが、神経線維層から内網状層の網膜内層に封入体を有する巨細胞が確認された。

2) 脈絡膜

4 例 7 眼において CMV の脈絡膜感染がみられたが、リンパ球などの炎症性細胞浸潤はほとんどみられなかった。5 眼では脈絡膜血管や脈絡膜毛細管板の内皮細胞に感染細胞がみられた (図 3)。また、脈絡膜と網膜の境界である Bruch 膜は 7 眼中 5 眼で保たれ、脈絡膜の構造も保持されていた (図 3)。脈絡膜感染部位の直上にある網膜炎の程度は、壊死病変が 5 眼と最も多く、移行帯病変と正常構造病変が 1 眼ずつであった。

3) 視神経乳頭

検眼鏡的に CMV 網膜炎が視神経に波及したのは 7 例 12 眼であった (図 4 A) が、病理学的には 9 例 14 眼で感染が確認された (図 4 B)。12 眼で篩状板を越えて篩板後部にまで感染細胞が広がっていたが、他の部位と同様に炎症性細胞の浸潤はなかった。全例で視神経乳頭周囲の網膜に感染細胞がみられ、網膜の破壊程度については、壊死病変が 9 眼、移行帯病変が 2 眼、正常構造病変が 3 眼であった。

4) その他

全症例を通じて、角膜や水晶体、虹彩、毛様体、硝子体、強膜などに CMV 感染細胞はなく、また、炎症性細胞の浸潤もみられなかった。

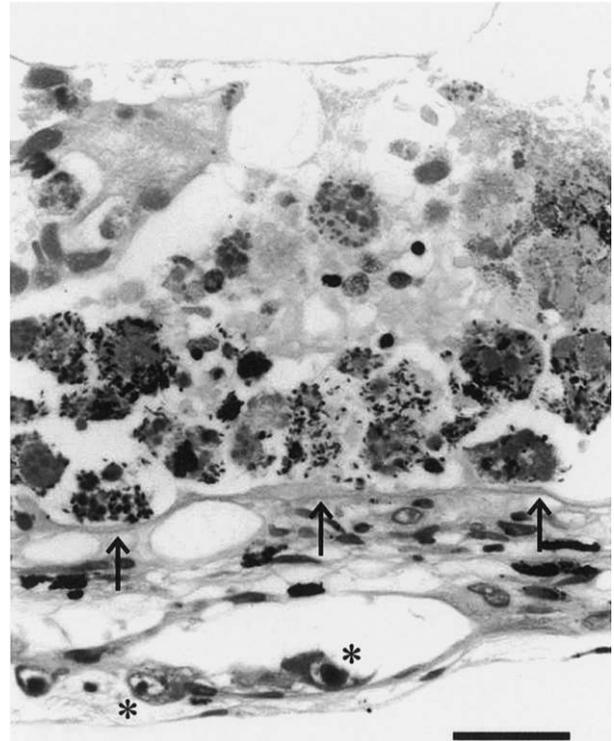


図 3 脈絡膜感染。

脈絡膜血管の内皮細胞に感染細胞 (*) がみられる。脈絡膜構造や Bruch 膜 (矢印) は保たれているが、網膜は著しい構造破壊を生じている。バーは 30 μm ヘマトキシリン・エオジン染色

2. 免疫組織化学染色

HE 染色で核内ないし細胞質内に両染色性の封入体をみる CMV 感染細胞では、核内や細胞質内に後期抗原が検出され、一部で核内に IE 抗原が陽性であった。一方、CMV 感染に特徴的な形態変化を示さない細胞にも核内に IE 抗原の陽性細胞が観察された。

壊死病変から正常構造病変まで連続して観察できる感染部位を 11 か所選び、網膜病変と発現しているウイルス抗原の種類について検討した。壊死病変では、残存した網膜から RPE にかけて IE 抗原、後期抗原がともに観察された。移行帯病変では IE 抗原、後期抗原ともに網膜外層を中心としてみられたが、後期抗原は網膜内層に至るまで検出された。正常構造病変では、RPE を除く網膜全層において IE 抗原、後期抗原がみられた (表 3, 4)。

次に、網膜炎がみられず検眼鏡的に正常と思われる部分の網膜を観察したところ層構造は正常であったが、神経線維層から神経節細胞層に存在する血管の内皮細胞や周皮細胞に IE 抗原陽性細胞が観察された (図 5)。また、神経節細胞層から内顆粒層に孤立性に分布した感染細胞はほとんどが IE 抗原陽性であったが、HE 染色では封入体はみられなかった (図 6)。さらに、神経線維層から外境界膜へ垂直方向に向かって IE 抗原がみられた (図

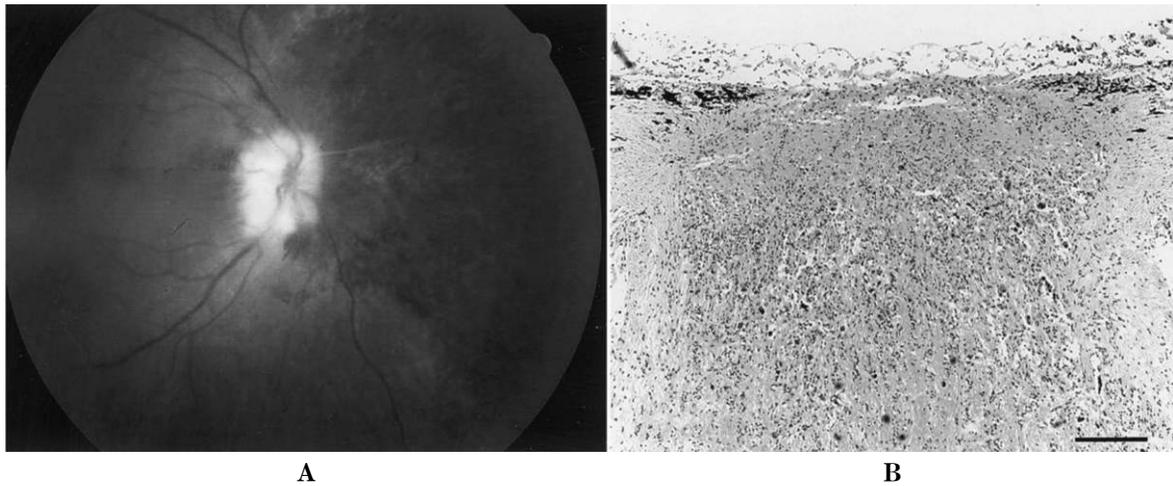


図 4 視神経浸潤.

A：鼻側から発症した CMV 網膜炎が拡大し、視神経にまで及んでいる。
 B：病理学的検索では篩状板を越えて感染細胞が広がっている。網膜は壊死に陥り、菲薄化している。バーは 50 μm ヘマトキシリン・エオジン染色

表 3 CMV-IE 抗原陽性細胞

網膜層	壊死病変*	移行帯病変	正常構造病変
内層	3	0	1
中間層	3	0	1
外層	3	10	6
網膜色素上皮	7	1	0
染色(-)	1	0	3

* 壊死病変は網膜内層，中間層，外層を含むと考えられる。IE：免疫組織染色

表 4 CMV 後期抗原陽性細胞

網膜層	壊死病変*	移行帯病変	正常構造病変
内層	5	1	2
中間層	5	2	1
外層	5	8	3
網膜色素上皮	6	0	0
染色(-)	0	0	5

* 壊死病変は網膜内層，中間層，外層を含むと考えられる。

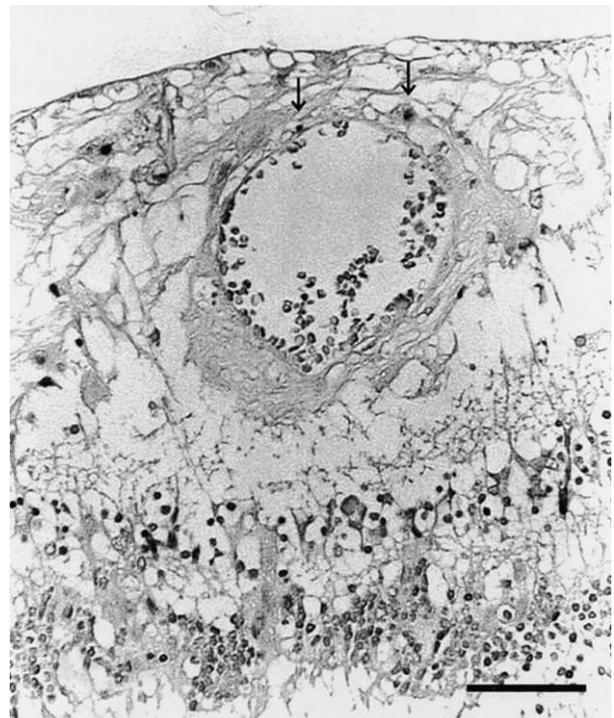


図 5 血管内皮細胞や周皮細胞に発現した CMV 前初期抗原(矢印).

バーは 25 μm 免疫組織化学染色

7).

なお HSV や VZV, HHV-6 に対する免疫組織化学染色や PAS 染色では，全例陰性であった。

また，両眼の CMV 網膜炎に対しガンシクロビル徐放剤の眼内留置が行われ，死亡に至るまでの 1 年 4 か月間再燃がみられなかった症例 7 の病理像では，網膜構造の破壊はみられたが感染細胞は検出されず，免疫組織化学染色でも IE 抗原やウイルス後期抗原は全くなかった。

IV 考 按

AIDS 患者にみられる眼日和見感染症としては，CM-

V 網膜炎の他，HSV や VZV による壊死性網膜炎，ヒトヘルペスウイルス 8 による眼瞼，結膜のカポジ肉腫，トキソプラズマ，クリプトコッカス，カリニによる網脈絡膜炎などがある¹⁶⁾。その中でも代表的な CMV 網膜炎は，末梢血中 CD 4 陽性 T リンパ球数が 50 個/μl 以下になると高率に発症する¹⁷⁾¹⁸⁾。臨床的には軽度の前房および硝子体内の炎症を伴い，網膜浅層の白色病変としてはじまり周辺に広がっていくと病変部分の網膜は壊死，

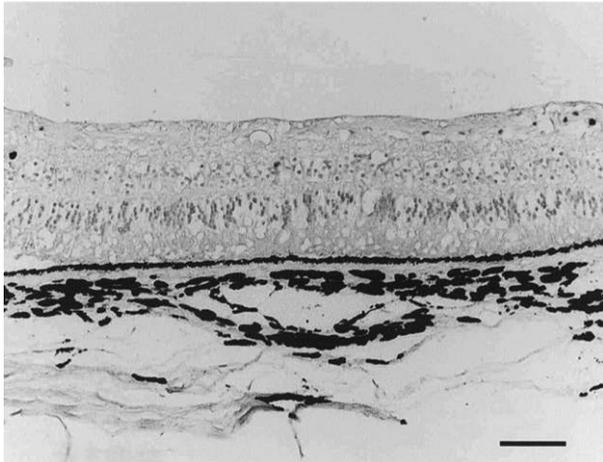


図 6 網膜内層への感染。

神経節細胞層や内顆粒層に CMV 前初期抗原がみられる。網膜構造は正常である。

バーは 100 μm 免疫組織化学染色

菲薄化し、裂孔を生じて網膜剥離に至ることもある¹⁹⁾。CMV 網膜炎の典型的な病理像では、正常網膜と壊死網膜に明瞭な移行帯があり、部分的に構造が崩壊した網膜に核内、細胞質内封入体を有する巨細胞が観察される^{5)~7)}。電子顕微鏡や免疫組織化学染色で CMV のウイルス粒子や抗原が、網膜全層および RPE 細胞に散在している CMV 感染細胞の中にもみることができ^{7)~10)}。

臨床的に CMV 網膜炎は網膜血管周囲の比較的浅層に白色混濁病変として発症し、ときに出血を伴う¹⁹⁾ことから、網膜における最初の標的細胞は血管内皮細胞であると推測されている⁹⁾¹⁰⁾。また、血管壁への免疫グロブリンの沈着が血管内皮細胞の障害を生じ、虚血や軟性白斑、さらには CMV 網膜炎の感染拡大を惹き起こす、と考えられている⁷⁾。今回の検索において、検眼鏡的には正常にみえる網膜の血管内皮細胞に IE 抗原が観察された。また、IE は神経網膜の最内層である神経線維層や神経節細胞層、内網状層に存在していた。組織学的に網膜中心動静脈の細動静脈は神経節細胞層や内顆粒層に分布している。これらのことから、血行性に網膜へ播種した CMV は、まず網膜の血管内皮細胞に感染し、次に、傷害を受けた血管壁を通過した後、アストロサイトなどのグリア細胞や神経細胞に感染していくと考えられた。さらに、図 7 より IE 抗原は視細胞層から内境界膜まで突起を伸ばすミュラ細胞に発現していると思われることから、CMV は神経網膜の支持要素であるミュラ細胞を介して網膜の内層から外層、RPE に広がり、最終的に網膜細胞が完全に消失するまで感染と増殖を続けていくと考えられた。同時に、網膜構造破壊のみられない部位での CMV 抗原の分布から、網膜内層で増殖した CMV は水平方向にも細胞から細胞へと感染を拡大させていくと考えられた。

一方、今回の対象症例のうち 7 眼に CMV の脈絡膜感

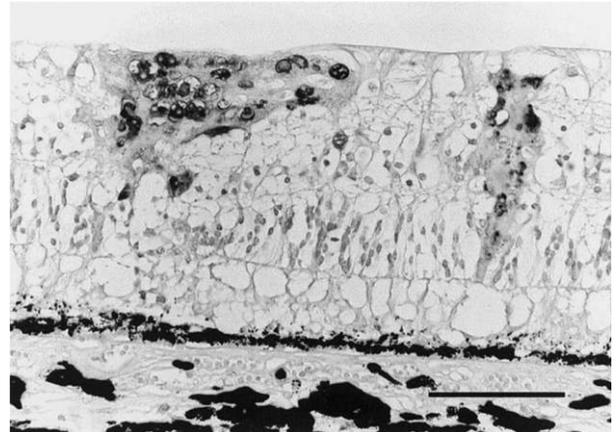


図 7 免疫組織染色。

CMV 前初期抗原が網膜内層で増殖し、その隣では垂直方向に感染している。バーは 100 μm

染が確認された。このうち脈絡膜構造が破壊された 2 眼では、網膜の構造破壊も激しく、Bruch 膜も破れていたが、5 眼では網膜の構造破壊の激しさにもかかわらず、網膜との境界である Bruch 膜および脈絡膜の構造は保たれていた。このことから、脈絡膜における CMV 感染は網膜炎からの広がりというより、脈絡膜での独立した感染である可能性が考えられた。この結果については過去の報告で同様の考えが示されている^{6)~8)}。

CMV 網膜炎発症例の 4% にみられる視神経乳頭炎²⁰⁾は、急激な視力低下を来し予後不良である^{20)~22)}。本症例の検眼鏡所見では 60% と極めて高率に視神経乳頭へ CMV 感染が波及したが、病理組織学的には 70% に確認された。それらは、篩板前部から篩板部、そして篩板後部にかけて広範囲に感染細胞が存在していた。

ガンシクロビル徐放剤の眼内留置は、持続的に薬剤が放出されるため眼内での薬物濃度を高く保てる。そのため CMV 網膜炎に対する効果は高く、さらに、全身的な副作用のために抗 CMV 剤の全身投与の困難な症例には極めて有用である²³⁾²⁴⁾。症例 7 は、経過中にジドブジンの副作用と思われる貧血や白血球減少がみられたためその投与を中止したところ、CMV 網膜炎が両眼に発症した。ここで、副作用として骨髄抑制の生じるガンシクロビルの全身投与は困難と判断し硝子体内注射を行った。しかし、効果が乏しかったため、ガンシクロビル徐放剤を両眼に眼内留置した。その結果、CMV 網膜炎は徐々に鎮静化し、死亡までの 1 年 4 か月間に再発はみられなかった。病理学的検索では、以前の網膜炎による網膜壊死は観察されたがウイルス抗原は全く検出されず、ガンシクロビル徐放剤が CMV の再活性化を完全に抑制していることが明らかとなった。

今回の検討から、検眼鏡的には正常な網膜でも血流を介して網膜内層で CMV 感染が生じていることが明らかになった。また、いったん網膜に感染した CMV はグリ

ア細胞やミュラ細胞などを介して細胞から細胞へと感染していくこと、また脈絡膜への感染は網膜とは別に発生していることが考えられた。

HAART 療法により AIDS 患者の免疫不全状態の改善が可能となった現在において、CMV 網膜炎の発症例は少なくなっている。しかし、未だヒト CMV の動物実験系が確立していないこと、今後、抗 HIV 薬や抗 CMV 薬に対する耐性ウイルスが出現する可能性のあることを考慮すると、病理組織学的検索を含めたさらなる検討が必要であろう。今回の病理組織学的解析が、臨床の現場における CMV 網膜炎の病態の把握に寄与することを望む。

文 献

- 1) Casado JL, Perez-Elias MJ, Marti-Belda P, Antela A, Suarez M, Ciancas E, et al : Improved outcome of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients after introduction of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19 : 130—134, 1998.
- 2) Mitchell SM, Membrey WL, Youle MS, Obi A, Worrell S, Gazzard BG : Cytomegalovirus retinitis after the initiation of highly active antiretroviral therapy : A 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol* 83 : 652—655, 1999.
- 3) Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavelas MP, Reed JB, Freeman WR : Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD 4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 177 : 1182—1187, 1998.
- 4) 林 佳枝, 永田洋一, 藤野雄次郎, 望月 學, 岡慎一, 木村 哲, 他 : 抗 HIV 多剤併用療法にてサイトメガロウイルス網膜炎の鎮静化を維持できた AIDS の 4 例. *眼紀* 51 : 782—786, 2000.
- 5) Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY : Acquired immune deficiency syndrome : Ocular manifestations. *Ophthalmology* 90 : 859—873, 1983.
- 6) Rodrigues MM, Palestine A, Nussenblatt R, Masur H, Macher AM : Unilateral cytomegalovirus retinochoroiditis and bilateral cytoid bodies in a bisexual man with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 91 : 1577—1582, 1984.
- 7) Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY : Acquired immune deficiency syndrome : Pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology* 92 : 472—484, 1985.
- 8) Bachman DM, Rodrigues MM, Chu FC, Straus SE, Cogan DG, Macher AM : Culture-proven cytomegalovirus retinitis in a homosexual man with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 89 : 797—804, 1982.
- 9) Rao NA, Zhang J, Ishimoto S : Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96 : 111—126, 1998.
- 10) Read RW, Zhang JA, Ishimoto SI, Rao NA : Evaluation of the role of human retinal vascular endothelial cells in the pathogenesis of CMV retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 7 : 139—146, 1999.
- 11) Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, Kaplan HJ : A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy Study Group. *Arch Ophthalmol* 107 : 1759—1766, 1989.
- 12) Maeda A, Sata T, Sato Y, Kurata T : A comparative study of congenital and postnatally acquired human cytomegalovirus infection in autopsy infants : Lack of expression of viral immediate early protein in congenital cases. *Virchows Arch* 424 : 121—128, 1994.
- 13) 南嶋洋一 : サイトメガロウイルス. 新村眞一, 他 (編) : ヘルペスウイルス感染症. 中外医学社, 東京, 100—106, 1996.
- 14) Takebe N, Yokoyama A, Akasaka Y, Ishii H, Miyaguchi S, Sata T, et al : Fatal herpes simplex hepatitis type 2 in a post-thymectomized adult. *Gastroenterol Jpn* 28 : 304—311, 1993.
- 15) Okuno T, Yamanishi K, Shiraki K, Takahashi M : Synthesis and processing of glycoproteins of varicella-zoster virus (VZV) as studied with monoclonal antibodies to VZV antigens. *Virology* 129 : 357—368, 1983.
- 16) Cunningham ET Jr, Margolis TP : Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 339 : 236—244, 1998.
- 17) Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Matthews WC, Fullerton SC, Rickman LS, et al : Correlation between CD 4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 115 : 575—582, 1993.
- 18) Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, et al : Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 114 : 821—827, 1996.
- 19) Forrester JV, Okada AA, Ben Ezra D, Ohno S : Cytomegalovirus retinitis. In : Posterior segment intraocular inflammation. Guidelines. Kugler publications, Netherlands, 66—70, 1998.
- 20) Gross JG, Sadun AA, Wiley CA, Freeman WR : Severe visual loss related to isolated peripapillary retinal and optic nerve head cytomegalovirus

- infection. *Am J Ophthalmol* 108 : 691—698, 1989.
- 21) **Marmor MF, Egbert PR, Egbert BM, Marmor JB** : Optic nerve head involvement with cytomegalovirus in an adult with lymphoma. *Arch Ophthalmol* 96 : 1252—1254, 1978.
- 22) **Mansour AM, Li HK** : Cytomegalovirus optic neuritis : Characteristics, therapy and survival. *Ophthalmologica* 209 : 260—266, 1995.
- 23) **Anand R, Font RL, Fish RH, Nightingale SD** : Pathology of cytomegalovirus retinitis treated with sustained release intravitreal ganciclovir. *Ophthalmology* 100 : 1032—1039, 1993.
- 24) **Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD** : Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 337 : 83—90, 1997.
-