

## 多彩な眼病変を示した急性リンパ芽球性白血病の 1 例

吉田 史子<sup>1)</sup>, 岡本 紀夫<sup>1)</sup>, 細谷 友雅<sup>1)</sup>, 上田 美子<sup>1)</sup>  
海田 勝仁<sup>2)</sup>, 小川 啓恭<sup>2)</sup>, 三村 治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>兵庫医科大学眼科学教室

<sup>2)</sup>兵庫医科大学血液内科学教室

### 要 約

**背景:** 急性リンパ芽球性白血病に多彩な眼科所見を認めた 1 例を経験した。

**症 例:** 27 歳女性の急性リンパ芽球性白血病の患者に、眼底検査で右眼の眼底に Roth 斑と漿液性網膜剝離を認めた。フルオレセイン蛍光眼底造影では明らかな漏出点を認めなかった。その後、漿液性網膜剝離は消失したが、初診 4 か月後にサイトメガロウイルス網膜炎を発症し、さらに Graft-versus-Host Disease による角結膜障害と漿液性網膜剝離を再発し、その 4 か月後に死亡した。

**結 論:** 白血病患者の経過中に漿液性網膜剝離を合併

する症例は死亡例が多いとの報告がある。本症例は漿液性網膜剝離後にサイトメガロウイルス網膜炎と Graft-versus-Host Disease による角結膜障害を発症し、初診 8 か月後に死亡していることから、白血病患者に漿液性網膜剝離をみたときは眼症状消失後も定期的な眼科検査が必要である。(日眼会誌 114 : 28—33, 2010)

**キーワード:** 急性リンパ芽球性白血病, 漿液性網膜剝離, サイトメガロウイルス網膜炎, Graft-versus-Host Disease, 角結膜障害

## A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia with Variable Appearance

Fumiko Yoshida<sup>1)</sup>, Norio Okamoto<sup>1)</sup>, Yuka Hosotani<sup>1)</sup>, Yoshiko Ueda<sup>1)</sup>  
Katsuji Kaida<sup>2)</sup>, Hiroyasu Ogawa<sup>2)</sup> and Osamu Mimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

### Abstract

**Background:** A case of acute lymphoblastic leukemia in which a variety of ophthalmic findings were observed.

**Case:** A 27-year-old woman with acute lymphoblastic leukemia. Ocular findings were Roth's spot and serous retinal detachment. Fluorescein angiography revealed no clear leak point. Subsequently, the serous retinal detachment disappeared. Within 4 months after the initial diagnosis, cytomegalovirus (CMV) retinitis occurred, and further keratoconjunctivitis and serous retinal detachment recurred due to Graft-versus-Host Disease (GVHD), thus resulting in death 4 months later.

**Conclusions:** Cases in which patients with leukemia complicated by serous retinal detachment during

the course often result in death. In the present case, CMV retinitis and keratoconjunctivitis occurred due to GVHD after serous retinal detachment, thus resulting in death 8 months after the initial diagnosis, therefore if serous retinal detachment is observed in a leukemia patient, it is necessary to perform periodical ophthalmologic examinations even after the ocular symptoms disappear.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 28—33, 2010)

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, Serous retinal detachment, Cytomegalovirus retinitis, Graft-versus-Host Disease, Keratoconjunctival disturbance

別刷請求先: 663-8501 西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学眼科学教室 三村 治 E-mail: mimu@hyo-med.ac.jp  
(平成 21 年 3 月 25 日受付, 平成 21 年 8 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Osamu Mimura M.D., Ph.D. Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken 663-8501, Japan

(Received March 25, 2009 and accepted in revised form August 11, 2009)

## I 緒 言

白血病による眼底所見では、網膜出血、Roth 斑が知られているが<sup>1)</sup>、後極部の漿液性網膜剝離 (serous retinal detachment 以下:SRD) を来すことはまれである<sup>2)~17)</sup>。今回、著者らは、急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia 以下:ALL) の再発期に片眼の SRD を発症し、造血幹細胞移植後、全身状態の悪化に伴いサイトメガロウイルス網膜炎と Graft-versus-Host Disease (以下:GVHD) による角結膜障害を併発し、両眼の SRD の発症と消失を繰り返した 1 例を経験したので報告する。

## II 症 例

症例:27 歳, 女性。

主訴:眼底精査。

現病歴:某病院内科にて、2005 年 9 月に血液検査にて白血病細胞を認め、発症。骨髓検査にて precursor B lymphoblastic leukemia (前駆 B リンパ芽球性白血病) (FAB 分類にて L1) の診断に至る。化学療法にて寛解となり、以後化学療法を 3 コース施行された。2006 年 4 月に非血縁ドナーからの同種骨髓移植を施行された。合併症なく経過するも、2006 年 9 月に白血病が再発した。化学療法を施行するも無効であった。2007 年 2 月 20 日に ALL が再発したので造血幹細胞移植目的にて兵庫医科大学血液内科に入院した。2007 年 2 月 23 日に造血幹細胞移植前の眼底精査目的にて当科を受診した。視力低下などの自覚症状はない。

既往歴:特記すべきことなし。

家族歴:特記すべきことなし。

初診時視力は右 1.5, 左 0.3 (1.2×S-0.50 D)。眼圧右 10 mmHg, 左 11.5 mmHg。前眼部・中間透光体に異常を認めなかった。眼底検査で右眼の黄斑部に点状出血を認めた。

経過:2 月 28 日よりエトボシド 100 mg/日の投与が開始された。3 月 2 日の眼底検査にて右眼に SRD の出現を認めた (図 1)。そのときの末梢血液像は赤血球  $239 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 血小板  $3.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 白血球  $14.7 \times 10^2/\mu\text{l}$  (好中球 0%, リンパ球 16%, 単球 0%, 好酸球 0%, 好塩基球 0%, 白血病細胞 84%) であった。3 月 7 日の光干渉断層計でも明らかな SRD が認められた (図 2)。しかし、フルオレセイン蛍光眼底造影 (以下:FA) では window defect を認めた (図 3)。幹細胞移植の前処置として、3 月 11 日よりシタラピン 400 mg/日, メチルプレドニゾロン 40 mg/日, リン酸フルタラピン 40 mg/日の投与が開始された。3 月 23 日の眼底検査では SRD はほぼ消失していた [末梢血液像は赤血球  $175 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 血小板  $5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 白血球  $0.7 \times 10^2/\mu\text{l}$  (好中球 0%, リンパ球 25%, 単球 0%, 好酸球 0%, 好塩基球 0%, 白血病

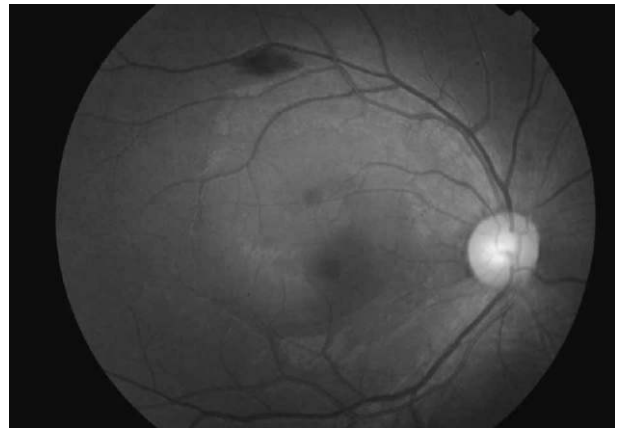


図 1 眼底写真 (2007 年 3 月 2 日).  
右眼の黄斑部に漿液性網膜剝離と Roth 斑を認める。

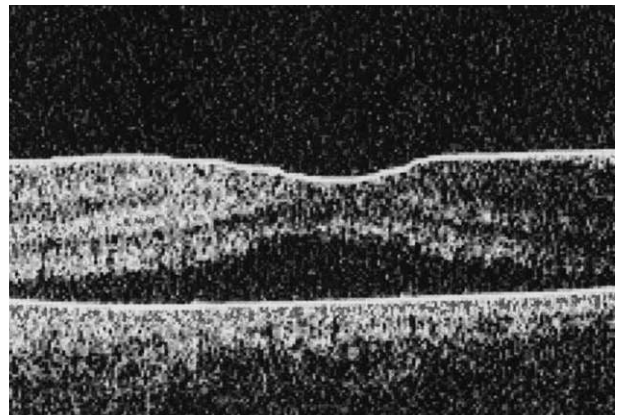


図 2 光干渉断層計像 (2007 年 3 月 7 日).  
漿液性網膜剝離を認める。

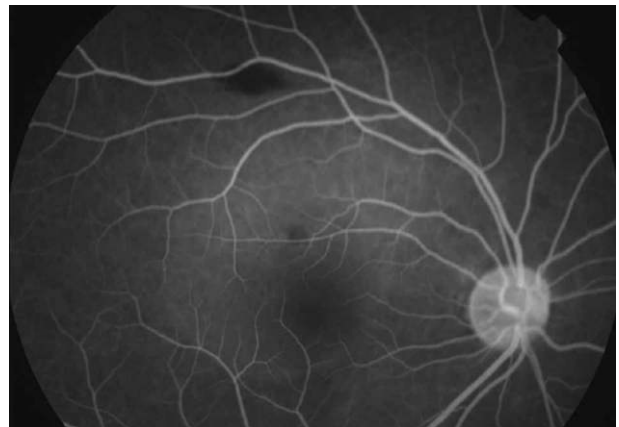


図 3 フルオレセイン蛍光眼底造影写真 (7 分 13 秒)  
(2007 年 3 月 7 日).  
明らかな漏出を認めない。

細胞 75%)]. 3 月 29 日からタクロリムス水和物 0.5 mg/日の投与が追加された。4 月 2 日に同種末梢造血幹細胞移植が施行されたが、白血病の寛解を得られず、6 月 8 日

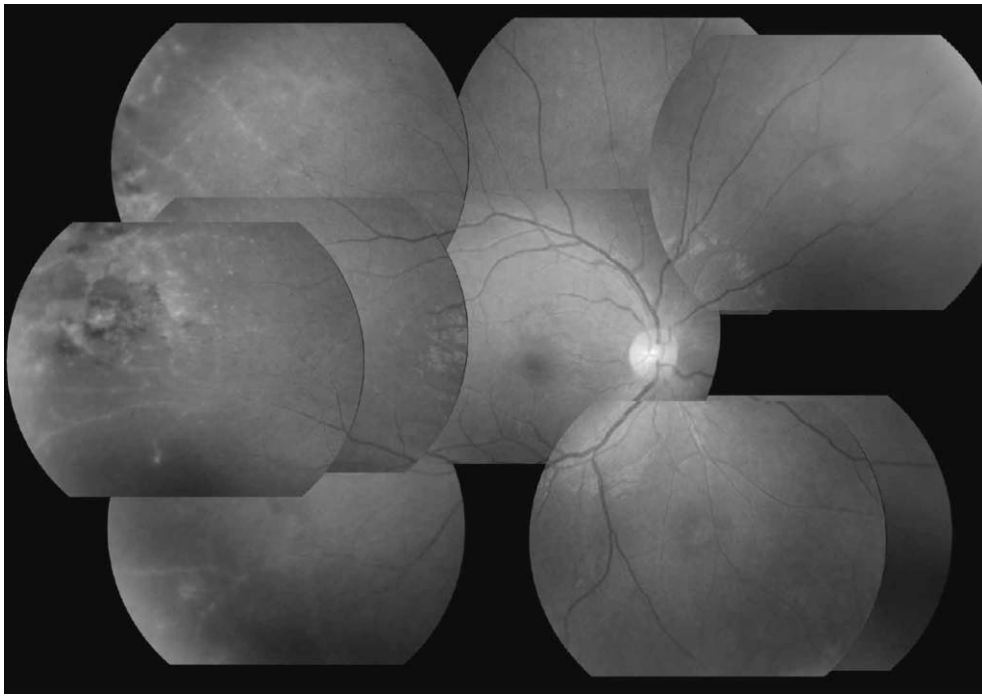


図 4 サイトメガロウイルス網膜炎(2007年7月17日).  
右眼の耳側周辺部に出血を伴った黄白色の網膜滲出病変を認める.

に臍帯血移植が施行された。7月10日ごろより右眼の霧視を自覚し、7月17日に当科を再診した。その際の眼底検査で右眼の耳側周辺に出血を伴った黄白色の網膜滲出病変と網膜血管の白鞘化を認めた。末梢血液像は赤血球  $254 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板  $2.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、白血球  $28.6 \times 10^2/\mu\text{l}$  (好中球 75.5%、リンパ球 9.0%、単球 12.5%、好酸球 1.5%、好塩基球 0%) で、CD3 陽性リンパ球  $109/\mu\text{l}$ 、CD8 陽性リンパ球  $68/\mu\text{l}$ 、CD4 陽性リンパ球  $56/\mu\text{l}$ 、CD4/8 比 0.8、CMV-C7 陽性であったことからサイトメガロウイルス網膜炎と診断した(図4)。内科で7月15日よりホスカーネット 2,400 mg/日の点滴が開始されていたので経過観察とした。その後、白血病の寛解を得るも、2007年7月31日にサイトメガロウイルス網膜炎の病巣拡大と移植後のクレアチニン上昇を認めたので8月6日よりガンシクロビル 200 mg/日の点滴へ変更したところ、徐々に病巣が縮小した。その頃より、下痢が続き、8月13日大腸内視鏡検査を施行し、GVHDと診断された。9月14日に両眼の痛みを訴え眼科を受診し、両眼の角膜上皮欠損と偽膜性結膜炎を認めた。角膜上皮欠損は約1か月で改善したが、偽膜は再発が続き、糸状角膜炎、ドライアイによる角結膜上皮障害の増悪と改善を繰り返した。2007年10月16、17日にHLA不適合ドナーより同種末梢血幹細胞移植を施行した。10月29日病室往診にて眼底検査を行ったところ、両眼の黄斑部に約1.5乳頭大のSRDとその周囲に点状出血を数個認めた。そのときの白血球数は造血回復のためか  $46.4 \times 10^2/\mu\text{l}$  と正常範囲であった。その後、移植早期合

併症としての肺胞出血による呼吸不全により11月17日に死亡した。経過中に白血病の中樞神経への移行は認めなかった。剖検は施行されなかった。SRD発症から死亡時までの白血球数の変化を図5に示す。

### Ⅲ 考 按

大越<sup>18)</sup>は白血病患者の視機能と生命予後について本邦で初めて報告した。小児白血病78例の眼症状を4型に分類し白血病の予後を比較検討した結果、Ⅰ型は眼組織浸潤、Ⅱ型は網膜出血とその他の出血、Ⅲ型はうっ血乳頭と神経麻痺、Ⅳ型は感染症と白血病治療の副作用と分類されており、Ⅳ型が最も多かったが、Ⅱ型も24.4%あったと述べている。5年生存率はⅢ型が最も不良であったと報告している。

白血病にSRDを合併した報告は少なく、著者が本邦における白血病とSRDの合併を調べた結果では17例にすぎない<sup>2)-17)</sup>(表1)。なかでも尾塚ら<sup>14)</sup>は同様に国内外の白血病にSRDを認めた18例について検討している。彼らはALLの患者は高頻度にSRDを合併しやすく、両眼性が多く、SRDを発症した患者の生命予後は不良であると述べているが、本症例も同様であった。慢性骨髄性白血病ではSRDの発症は白血病発症の数年後が多く、一方の急性骨髄性白血病では1例を除き1年以内であった。SRDを合併した白血病症例のSRD以外の眼底病変について検索したところ、急性網膜壊死の1例と網膜中心静脈閉塞症の2例であった<sup>5)12)16)</sup>。また、造血幹細胞移植の治療例が少数であるためかGVHDの発症は

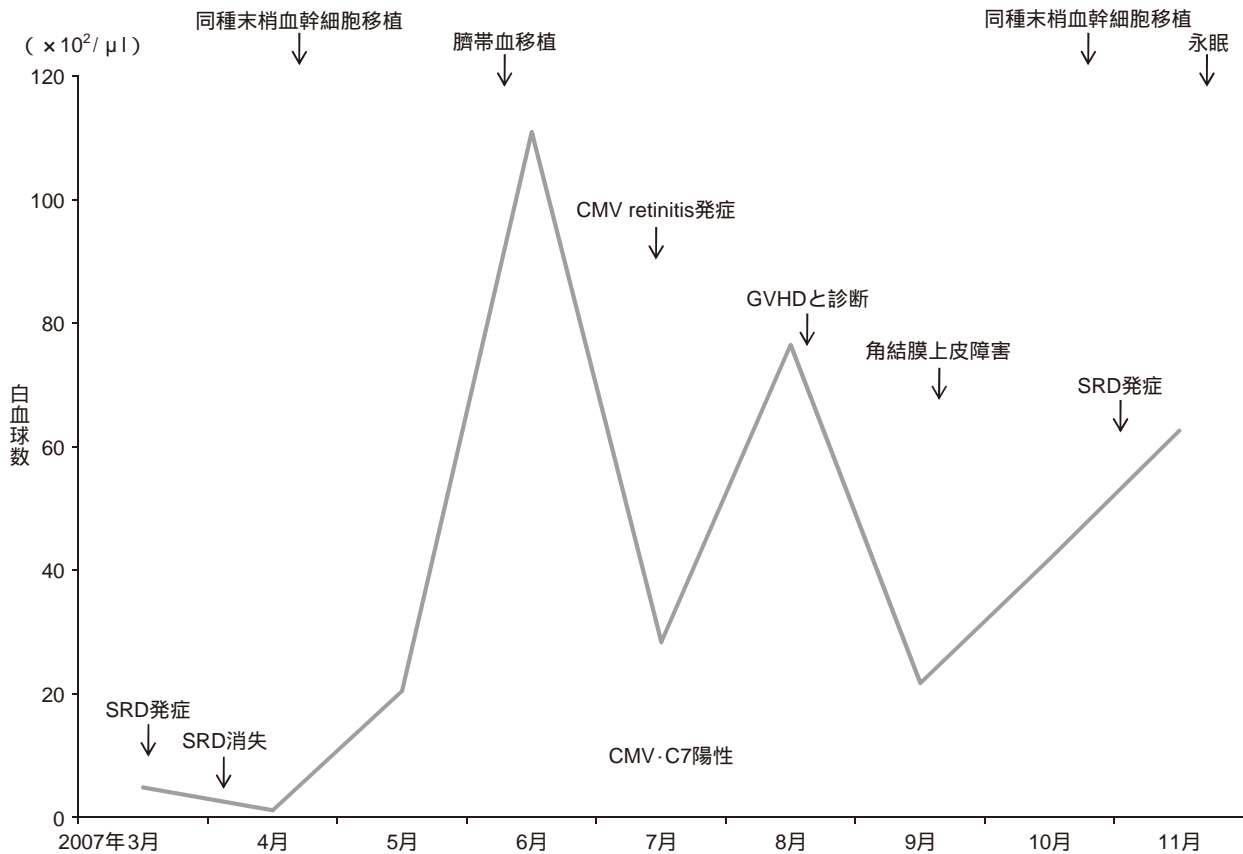


図 5 SRD 発症時から死亡時までの白血球数の変化.

SRD : 漿液性網膜剝離, GVHD : Graft-versus-Host Disease, CMV retinitis : サイトメガロウイルス網膜炎.

1 例のみであった。Coskuncan ら<sup>19)</sup>は骨髄移植を施行された 397 例を後ろ向きに検討し 2 例に SRD が認められたと報告していることから、骨髄移植後の SRD の発症は非常にまれであることが分かった。さらに Fawzi ら<sup>20)</sup>は骨髄移植後に SRD がみられる症例は生命予後が不良であると述べている。

Kincaid ら<sup>1)</sup>の報告で、白血病に SRD を認めた症例は白血病細胞の脈絡膜浸潤による脈絡膜循環障害により網膜色素上皮が障害されて発生するという仮説がある。しかし、大越ら<sup>10)</sup>によれば剖検眼の 40% に脈絡膜浸潤がみられることから上記の説明だけでは無理であり、脈絡膜への浸潤がなくても SRD が起こりうるという説を述べている。また、尾裕ら<sup>14)</sup>は白血病細胞の浸潤以外に白血病細胞の毒性でも SRD が起こりうることを示唆している。一方、Fawzi ら<sup>20)</sup>は GVHD に SRD がみられた症例は GVHD により脈絡膜の透過性亢進が生じた結果、SRD が引き起こされたと述べている。郡山ら<sup>15)</sup>によれば白血球の著しい増加により大量の腫瘍細胞が脈絡膜へ浸潤したために網膜色素上皮障害を来し SRD が生じたと推測している。また、本症例の 2007 年 3 月の SRD は白血球の再発時の白血球数は減少しているが、白血球分画をみると白血病細胞が占める割合が 84% と高い。ゆえに白血病細胞の浸潤もしくは毒性、さらに抗癌剤、免

疫抑制剤、副腎皮質ステロイド薬の投与が複雑にからみあって網膜色素上皮障害を来した可能性があると考えている。また、2007 年 10 月の SRD は移植後の GVHD 治療に副腎皮質ステロイド薬の投与を行っており、SRD の発症に影響を及ぼした可能性は否定できない。

本症例は経過観察中に SRD を認めたことから原田病と鑑別が必要である<sup>15)20)~22)</sup>。本症例は片眼性で、経過中に難聴を認めず、その後の経過観察で夕焼け様眼底にならなかったことより原田病は否定された。

これまで ALL にサイトメガロウイルス網膜炎を発症した報告は、骨髄移植後・完全寛解期である。後天性免疫不全患者では CD4 陽性リンパ球は 50/μl 以下になるとサイトメガロウイルス網膜炎を発症し、100/μl 以下で発症のリスクが上がる<sup>23)</sup>。本症例のサイトメガロウイルス網膜炎発症時の CD4 陽性リンパ球は 56/μl と低値で、免疫機能低下を示唆する所見があった。報告が少ない理由としては SRD が一過性であるために、その間に眼科受診をしていない、もしくは白血病の悪化により眼科診察ができず見逃されている可能性がある。

造血幹細胞移植後に、ドナー由来の免疫担当細胞がレシピエントの各臓器を攻撃してしまう反応が GVHD である。眼に GVHD による病変を来すことは珍しくなく、60~90% の患者に認められる<sup>24)</sup>。涙液減少型ドライアイ

表 1 本邦における白血病と漿液性網膜剝離の合併例

症例	年齢	性別	白血病型	罹患眼	白血病発症から SRD 発症までの 期間(か月)	白血病以外の 眼底病変	眼所見出現から 死亡までの期間 (か月)	白血病に対する 治療法	その他
向井ら	18	男	AML	両眼	5		4	化学療法	
中山ら	49	男	ATL	両眼	0		9	化学療法	
木村ら	50	男	AML	両眼	36		6	化学療法	
木村ら	12	女	ALL	左眼	0		不明	化学療法	
藤井ら	26	男	CML	左眼	36	CRVO	不明	化学療法	
福井ら	7	男	ALL	右眼	9		3	放射線療法, 化学療法	
杉ら	49	男	ALL	左眼	0		5	化学療法	
田坂ら	9	男	ALL	左眼	0		不明	化学療法	
尾関ら	41	女	AML	両眼	0		5	化学療法	
大越ら	43	男	CML	両眼	48		1	化学療法	
寺西ら	25	女	ALL	両眼	0		10	化学療法	
奥田ら	21	男	ALL	両眼	19	急性網膜壊死	不明	化学療法, 骨髄移植, 放射線療法	
渡辺ら	41	男	AML	両眼	0		1	化学療法	
尾塚ら	68	女	ALL	左眼	-2		13	化学療法	
郡山ら	57	男	CML	両眼	84		1	化学療法	
村上ら	58	女	ALL	両眼	0	CRVO	不明	臍帯血移植	GVHD 発症 角膜障害不明
Miyamoto ら	17	男	ALL	右眼	不明		不明	なし	
本症例	27	女	ALL	右眼	18	CMV retinitis	8	造血幹細胞移植, 臍帯血移植	角膜障害

AML: 急性骨髄性白血病, ALL: 急性リンパ芽球性白血病, ATL: 成人 T 細胞白血病, CML: 慢性骨髄性白血病, CMV retinitis: サイトメガロウイルス網膜炎, CRVO: 網膜中心静脈閉塞症.

いは最も多く認められ, 造血幹細胞移植後患者の 40~76% に発症する<sup>24)</sup>. ドライアイの重症度は全身の GVHD の重症度と相関すると報告されている<sup>25)</sup>. 澤田らは GVHD 後のドライアイにおける原疾患の内訳で ALL が 20 例中 9 例 (45%) と他の白血病より多いと報告している<sup>25)</sup>. 本症例も原疾患は ALL であり, ドライアイによる角結膜上皮障害が認められた. 次いで多く認められる GVHD による病変は偽膜性結膜炎であり, 炎症が強くなると角膜上皮にも障害が及び, 角膜上皮欠損や角膜穿孔を生じる症例もある. Jabs ら<sup>26)</sup> は急性 GVHD の 12%, 慢性 GVHD の 11.1% に結膜病変が認められたと述べており, 結膜病変をその重症度に応じて 4 段階に分類している. Grade I は結膜充血のみ, Grade II は結膜浮腫, Grade III は偽膜性結膜炎, Grade IV は偽膜性結膜炎に角膜上皮病変を伴うものと分類されており, Grade III が最も多かったが, Grade IV も 27% あったと述べている. 本症例は角膜上皮欠損を伴っており, Grade IV に分類される. Auw-Haedrich らは Grade III, IV の症例は Grade I, II に比較して生命予後が不良であると述べており<sup>27)</sup>, 今回の症例も死亡の転機をたどったことから, 角膜上皮欠損を認めた場合は生命予後不良の所見として

注意が必要である.

本症例は, 原疾患である ALL やその後の造血幹細胞移植, 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤の全身投与が, 多彩な眼病変を引き起こした可能性は否定できない. 今後, さらなる症例の蓄積が必要である.

## 文 献

- 1) Kincaid M, Green WR, Kelly JS: Acute ocular leukemia. Am J Ophthalmol 87: 698—702, 1979.
- 2) 向井利寛, 加納正昭: 興味のある眼症状を呈した急性骨髄性白血病の 2 症例. 眼臨 68: 1003—1008, 1974.
- 3) 中山 正, 森 礼子, 上野脩幸: 成人 T 細胞性白血病に見られた続発性漿液性網膜剝離の 1 症例. 眼紀 33: 795—801, 1982.
- 4) 木村早百合, 竹田宗泰, 竹田 眞, 田辺裕子: 網膜色素上皮病変の臨床的検討, その 2. 漿液性網膜神経色素上皮剝離を伴った白血病の 2 症例. Therapeutic Res 1: 447—452, 1984.
- 5) 藤井正満, 古瀬なな子, 渋谷勇三, 瀬戸川朝一, 山本 敏: 白血病性網膜症の 1 例. 眼臨 79: 1525—1528, 1985.
- 6) 福井和幸, 高橋茂樹: 放射線療法が有効と思われた

- 急性リンパ球性白血病の眼内浸潤の 1 例. 臨眼 40 : 942—943, 1986.
- 7) 杉 隆洋, 箕田健生 : 漿液性網膜剥離を初発症状とした急性リンパ球性白血病の 1 例. 眼臨 82 : 950—955, 1988.
  - 8) 田坂彰子, 高橋寛二, 山岸和矢, 西村哲哉, 宇山昌延, 中道 明 : 原田病様眼底で発症した小児白血病の症例. 眼臨 85 : 1579—1584, 1991.
  - 9) 尾関年則, 馬嶋昭生, 朝岡 力, 荒井加代子 : 眼症状を初発とした急性単球性白血病の 1 例. 臨眼 46 : 1036—1037, 1992.
  - 10) 大越貴志子, 山口達夫, 松葉裕美, 草野良明, 神吉和男 : Blastic crisis に伴い両眼性漿液性網膜剥離をきたした慢性骨髄性白血病の 1 例. 臨眼 46 : 488—489, 1992.
  - 11) 寺西千尋, 五十嵐幸子, 古暮弘之, 幸田久平, 辻彰子 : 黄斑部の漿液性網膜剥離を主たる初発症状とした急性リンパ性白血病の 1 例. 眼紀 45 : 463—466, 1994.
  - 12) 奥田由香理, 磯村悠宇子, 伊東由紀子, 村井まき子, 北折健次郎, 三宅養三 : 骨髄移植前後に再発性の乳頭浮腫と漿液性網膜剥離を呈した急性リンパ性白血病の 1 例. 臨眼 50 : 1075—1078, 1996.
  - 13) 渡辺美江, 西岡木綿子, 川野庸一, 石橋達朗 : 漿液性網膜剥離を初発症状とした急性骨髄性白血病の 1 例. あたらしい眼科 14 : 1567—1570, 1997.
  - 14) 尾裕雅博, 真田彰郎, 尾裕扇子, 立花和也, 岡野正 : 漿液性網膜剥離を初発症状とした急性リンパ性白血病の 1 例. 眼臨 94 : 1153—1158, 2000.
  - 15) 郡山昌敬, 松永裕史, 高橋寛二, 松村美代 : 原田病様眼底を示した慢性骨髄性白血病の 1 例. 臨眼 55 : 673—677, 2001.
  - 16) 村上 晶, 井上順治, 設楽幸治, 平塚義宗, 横山利幸 : 漿液性網膜剥離が初発症状と考えられた急性リンパ性白血病の 1 例. 眼臨 98 : 971—974, 2004.
  - 17) Miyamoto K, Kashii S, Honda Y : Serosus retinal detachment caused by leukemic choroidal infiltration during complete remission. Br J Ophthalmol 84 : 1318—1319, 2000.
  - 18) 大越貴志子 : 小児白血病の眼症状に関する臨床研究. 日眼会誌 92 : 1787—1796, 1988.
  - 19) Coskuncan NM, Jabs DA, Dunn JP, Haller JA, Green WR, Vogelsang GB, et al : The eye in bone marrow transplantation. VI. Retinal complications. Arch Ophthalmol 112 : 372—379, 1994.
  - 20) Fawzi AA, Cunningham ET Jr : Central serous chorioretinopathy after bone marrow transplantation. Am J Ophthalmol 131 : 804—805, 2001.
  - 21) Tang RA, Vila-Coro AA, Wall S, Frankel LS : Acute leukemia presenting as a retinal pigment epithelium detachment. Arch Ophthalmol 106 : 21—22, 1998.
  - 22) Stewart MW, Gitter KA, Cohen G : Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment. Retina 9 : 110—114, 1989.
  - 23) Nussenblatt RB, Whitcup SM : Acquired immunodeficiency syndrome. Uveitis-Fundamentals and clinical practice, Third edition. Mosby, Philadelphia, 185—200, 2004.
  - 24) Anderson NG, Regillo C : Ocular manifestations of graft versus host disease. Curr Opin Ophthalmol 15 : 503—507, 2004.
  - 25) 澤田憲治, 堀 裕一, 高 静花, 井上智之, 前田直之, 田野保雄, 他 : 造血幹細胞移植後の Graft-versus-Host Disease (GVHD) によるドライアイ症例の検討. 眼紀 58 : 668—671, 2007.
  - 26) Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R : The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. Arch Ophthalmol 107 : 1343—1348, 1989.
  - 27) Auw-Haedrich C, Potsch C, Böhringer D, Mittelviefhaus H, Maier P, Reinhard T, et al : Histological and immunohistochemical characterisation of conjunctival graft vs host disease following haematopoietic stem cell transplantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245 : 1001—1007, 2007.