

Acquired immunodeficiency syndrome に合併した クリプトコッカス網脈絡膜炎の1例

永田 洋一¹⁾, 藤野雄次郎²⁾, 松元 俊²⁾, 望月 學³⁾
岡 慎一⁴⁾, 木村 哲⁴⁾, 島田 馨⁴⁾, 若林 とも⁵⁾

¹⁾自衛隊中央病院眼科, ²⁾東京大学医学部付属病院分院眼科, ³⁾久留米大学医学部眼科学教室

⁴⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科, ⁵⁾東京大学医科学研究所病理学研究部

要 約

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に合併したクリプトコッカス網脈絡膜炎の1例を報告した。症例は血友病 A の 22 歳男性で、3 年前に human immunodeficiency virus 抗体陽性と判明し、内科的に治療を受けていた。発熱や咳のため入院。血液検査では CD 4/CD 8 リンパ球比は 0.01, CD 4 リンパ球数は $10/\text{mm}^3$ と著しく低下していた。入院時の眼科的検査では異常を認めなかったが、2 週間後には両眼の眼底に黄白色の小斑状病巣が散在してみられた。全身状態の悪化のため十分な検査もできないまま、約 1 か月後に死亡した。剖検にて脳、髄膜、肺など全身にクリプトコッカスの感染が認められた。眼球では、眼底の斑状病巣に一致して脈絡膜内に多数のクリプトコッカスを含む囊胞状病巣がみられたが、炎症反応はほとんどみられなかった。本報告は、AIDS に合併した例として、また眼球の病理組織学的研究を行った例としては、本邦では初めての報告である。(日眼会誌 97: 655-660, 1993)

キーワード: クリプトコッカス, クリプトコッカス網脈絡膜炎, 後天性免疫不全症候群, 病理組織学的検査

A Case of Cryptococcal Retinochoroiditis Associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Yoichi Nagata¹⁾, Yujiro Fujino²⁾, Shun Matsumoto²⁾
Manabu Mochizuki³⁾, Shinichi Oka⁴⁾, Satoshi Kimura⁴⁾
Kaoru Shimada⁴⁾ and Tomo Wakabayashi⁵⁾

¹⁾Eye Clinic, Self Defense Forces Central Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Branch Hospital, School of Medicine University of Tokyo

³⁾Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine

⁴⁾Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

⁵⁾Department of Pathology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Abstract

A case of cryptococcal retinochoroiditis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is reported. The patient was a 22-year-old man with hemophilia A. He was found seropositive for human immunodeficiency virus three years ago. He was admitted with complaints of fever and cough. CD 4/CD 8 ratio was 0.01 and CD4 lymphocyte count was $10/\text{mm}^3$. Two weeks later, ophthal-

別刷請求先: 154 東京都世田谷区池尻 1-2-24 自衛隊中央病院眼科 永田 洋一

(平成4年8月31日受付, 平成4年12月25日改訂受理)

Reprint requests to: Yoichi Nagata, M.D. Eye Clinic, Self Defense Forces Central Hospital.
1-2-24 Ikejiri, Setagaya-ku 154, Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form December 25, 1992)

mological examination revealed some yellowish white focal lesions at the posterior fundus. More detailed examinations were impossible because of his poor general condition. He died one month later. The autopsy showed disseminated cryptococcosis. Ocular histopathological examination revealed cryptococcal retinochoroiditis without any inflammatory reaction. This is the first report in Japan of this disease associated with AIDS and of a histopathological study of it. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 655-660, 1993)

Key words: Cryptococcus neoformans, Cryptococcal retinochoroiditis, Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Histopathological findings

I 緒 言

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)は、世界的に著しく増加してきており、1992年7月までに既に約50万人の患者が報告されている¹⁾。また、本邦でも1992年4月末現在AIDS発症者は473名と報告されている¹⁾。当初は血液凝固因子製剤による感染者が主体を占めていたが、最近では性行為による感染者が急増してきており、爆発的な増加が懸念されている。

Human immunodeficiency virus (HIV)感染者には経過中に多彩な眼症状がみられることが、これまでの多くの報告により明らかにされている。そのなかで日和見感染としては、サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎が代表的であるが、それ以外にも頻度は少ないものの、帯状ヘルペスウイルス (VZV) などのウイルスや、トキソプラズマなどの原虫、カンジダなどの真菌といった種々の病原体による眼感染症の報告がある²⁾。今回我々は、真菌の一種であるクリプトコッカスの網脈絡膜への感染が認められたAIDSの1例を経験したので報告する。本報告はAIDSに合併した例として、また眼球の病理組織学的研究を行った例としては、本邦では初めての報告である。

II 症 例

症例：22歳、男性。

初診：1989年11月27日。

既往歴：幼児期に血友病Aと診断され、以来血液凝固因子製剤などによる治療を受けていた。1987年にHIV抗体陽性と判明した。

家族歴：兄も血友病Aで、HIV抗体陽性。

現病歴：1989年6月、発熱や咳のため、東京大学医学研究所附属病院感染免疫内科を初診した。即日入院し、カリニ肺炎と診断され諸治療にて軽快した。同年8月に、非定型抗酸菌症と左下肢の帯状ヘルペスに

て再入院し諸治療にて軽快した。眼科的精査のため同院眼科を初診した。

初診時眼所見：視力は右0.3 (1.2×-1.5 D)、左0.3 (1.5×-2.0 D)。両眼とも、前眼部、中間透光体および眼底に異常を認めなかった (図1)。

経過：1990年1月より発熱が続くため、再入院し内科的に精査したが、発熱の原因は不明のまま退院となった。以後6月に見当識障害、7月に発熱や咳、食道潰瘍が出現し、入院退院を繰り返していた。眼科的には、5月に左眼の眼底周辺部に斑状の小出血が1個認められたが、経過と共に消退していき、2か月後には消失した。その後の定期的な眼科検査では異常はみられなかった。11月になり再び発熱や咳が続くため、11月26日再入院となった。血液検査では白血球3800/mm³ (分画：好中球91%、リンパ球6%、単球2%、好酸球1%)、リンパ球サブセットではCD4/CD8リンパ球比は0.10、CD4リンパ球数は10/mm³と著しく低下していた。同日の眼科的検査では異常はみられ

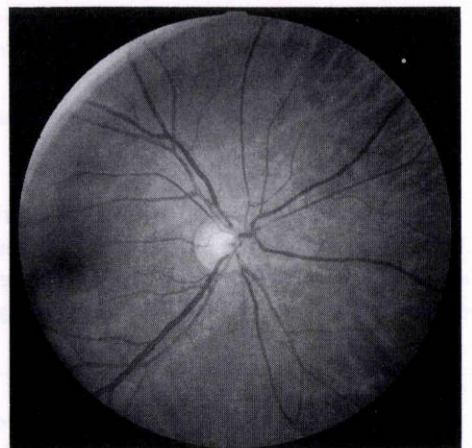


図1 初診時 (1989年11月27日) の左眼眼底写真。特に異常を認めない。

なかったが、12月10日の検査では、両眼の眼底後極部を中心に黄白色の小斑状病変が散在してみられた(図2)。全身状態が悪く蛍光眼底造影検査などの詳細な検査を行うことはできなかった。12月17日には、斑状病変はさらに眼底全体に広がってきていた。全身状態の悪化のため12月20日死亡した。全経過を通して、血清ウイルス抗体価に病的意義を認めなかった。血清クリプトコッカス抗原(ラテックス凝集反応)は、1989年6月と1990年2月には陰性であったが、以後は検査

を行っていなかった。死後、保存血清を用いてクリプトコッカス抗原を検査したところ、1990年11月26日以後の検体から、1,000倍以上ときわめて高値に検出された。

剖検所見：剖検は死後11時間で行われた。脳実質や髄膜を含め全身のほとんど全臓器に *Cryptococcus neoformans* の感染が認められた。肺には *C. neoformans* と CMV との混合感染が認められた。気管分岐部リンパ節および胃噴門部には結核病巣がみられた。

眼病理所見：眼球を摘出後、10%ホルマリンに固定し、パラフィン包埋にて薄切した後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。眼底後極部の黄白色の斑状病変に一致した部位の脈絡膜内に、直径5~10 μm の円形または卵円形をした細胞を多数含んだ囊胞状病巣がみられた。この酵母型細胞は、その形態的特徴から、髄膜や肺などに認められたものと同じ *C. neoformans* と診断された。網膜の層状構造は保たれていたが、部分的に視細胞層にもわずかに *C. neoformans* が認められた。感染病巣への炎症反応はきわめて乏しかった(図3, 4)。

III 考 按

クリプトコッカス症は、*Cryptococcus neoformans* により発症する亜急性あるいは慢性の感染症である。

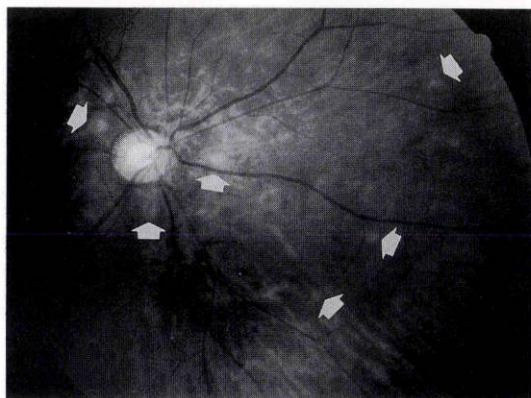


図2 1990年12月10日の左眼眼底写真。
矢印は黄白色の小斑状病巣を示す。

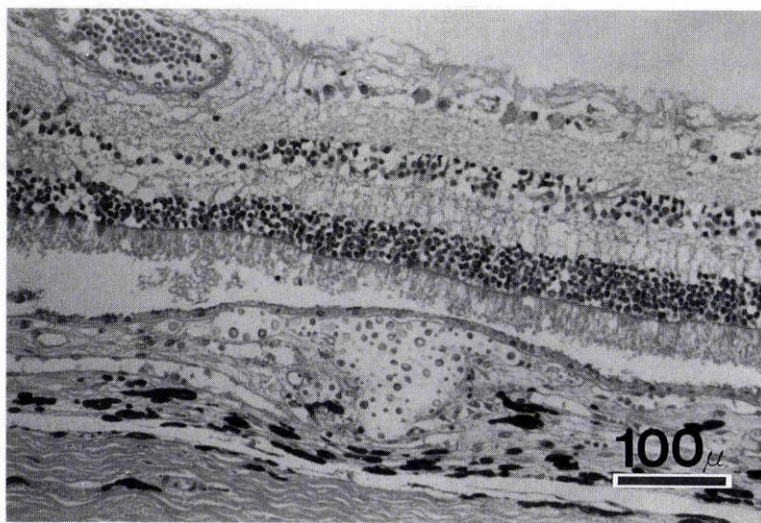


図3 眼底後極部の斑状病変に一致した部位の光学顕微鏡像。
脈絡膜内に多数の *Cryptococcus neoformans* を含んだ囊胞状病巣を認めるが、病巣への炎症反応はきわめて乏しい。
(ヘマトキシリン・エオジン染色)

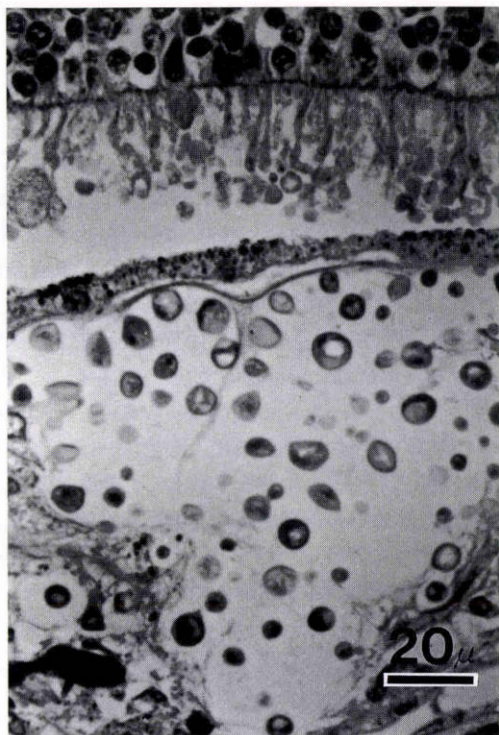


図4 図3の強拡大像。

脈絡膜内に円形あるいは卵円形の *Cryptococcus neoformans* がみられる。(ヘマトキシリン・エオジン染色)

C. neoformans は、厚い夾膜を有する円形または卵円形をした直径4～20 μm の酵母型真菌で、自然界に広く存在している。この真菌は鳩などの鳥の糞の中で増殖し、糞が乾燥するとともに大気中に浮遊し、それが塵埃と共に経気道的に吸引され人に感染する。肺に初感染巣を作った後、血行性に播種し皮膚や内臓に膿瘍や肉芽腫を作っていくが、特に中枢神経系に親和性をもち髄膜炎をきたすことが多い。基礎疾患として悪性リンパ腫や白血病、膠原病などを有し、特に副腎ホルモン剤や免疫抑制剤などを長期に投与して免疫抑制状態にされた患者に好発するが、時に健康人にも発症する^{3)～5)}。本邦での剖検例から検討した報告では、カンジダ症、アスペルギルス症に次いで多いものの、全剖検例に占める割合は約0.2%と比較的少ないとされている。しかし症例数は経年的に増加してきており、その中でも重篤な例が増えてきている⁵⁾⁶⁾。

中枢神経系へ感染した場合、その臨床症状としては頭痛が主体で、それに発熱や悪心、嘔吐などの症状が

加わる。さらに複視や視野障害などの脳神経症状、片麻痺や失語などの局所脳症状、不安や不眠などの精神症状もみることがあり、多彩な臨床症状をとりうる⁷⁾⁸⁾。診断には、血清クリプトコッカス抗原の検出や抗体価の測定、髄液検査が行われる。特に髄液検査における髄液の性状やクリプトコッカス抗原の検出、墨汁染色や培養による *C. neoformans* の証明が重要とされるが⁷⁾、診断が困難なことも多い。本症例においても、生前にはクリプトコッカス症との診断はなされておらず、剖検により初めて明らかにされ、保存血清による検索で、免疫能の著しく低下した末期において感染していたことが確認された。治療薬としてはアムホテリシン B やフルシトシン、フルコナゾールなどがあるが、治療効果や副作用の点でそれぞれ一長一短があるため、2剤併用療法が一般的に行われている⁷⁾⁹⁾。

AIDS では、感染防御免疫能の廃絶にともないCMV や非定型的好酸菌などの種々の日和見感染を発症するが、クリプトコッカスも例外ではない。Kovacs ら¹⁰⁾は、*C. neoformans* はCMV や *Pneumocystis carinii*、*Mycobacterium avium-intracellulare* について多くみられた感染症と報告している。クリプトコッカス症の発生頻度は一般人では0.15%であるのに対し、AIDS では約7%ときわめて高率に認められている^{10)～12)}。これはクリプトコッカスの感染に対する生体防御機構としては細胞性免疫が重要な役割を果たしており¹³⁾、そのため AIDS においては、特に併発しやすくなると考えられる。治療には、前述した抗真菌剤が使われるが、AIDS に合併した場合は再発率がきわめて高いため、一度治癒した後も年余にわたって投与を続けなければならないことが多い⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾。しかし副作用の点で問題が生ずることが多く、また AIDS との合併例ではアムホテリシン B とフルシトシンとの併用効果は低いという報告¹²⁾もあり、今後の検討が必要とされている。

クリプトコッカス症における眼合併症としては、これまでの報告を通覧すると、① 眼内への浸潤による網脈絡膜炎や眼内炎(眼内クリプトコッカス症)、② 視神経を含めた視路への浸潤による視力低下や視野欠損など、③ 視交叉部および視神経周囲のくも膜炎に伴う視神経症や外転神経麻痺など、④ 髄膜炎に随伴して起こる脳圧亢進による乳頭浮腫やマリオット盲点の拡大、視神経萎縮、外転神経麻痺など、の4種類に分類できると考えられる。Okun ら¹⁵⁾は、クリプトコッカス髄膜炎患者中、44%に何らかの眼症状がみられたこと

を報告している。しかし眼内クリプトコッカス症の報告は、1948年にWeissら¹⁶⁾により報告されて以来きわめて少なく、我々の調べた限りでは約30例ほどに過ぎない。これは網脈絡膜炎では一般に炎症症状に乏しいため、黄斑部を侵さないかぎり無症状であることが多く、眼科的検査が行われないことが多いためと考えられている¹⁷⁾。本邦においても眼合併症の報告は少なく^{18)~22)}、その中でも眼内クリプトコッカス症はわずか2例¹⁹⁾²²⁾にすぎず、いずれも病理組織学的検索は行われていない。AIDSに合併した眼内クリプトコッカス症の報告は、欧米においてもきわめて少なく^{23)~25)}いずれも詳細な記載はない。我々の知る限り、本報告は本邦では初めての、病理組織学的検討を行った詳細な症例報告である。

網脈絡膜炎としては、本症例にみられたように黄色から白色をした辺縁不鮮明な斑状病変が脈絡膜中に1個ないしは多数出現するのが特徴で、硝子体は通常透明であるが、重篤な場合には眼内炎に至ることもある。眼内への感染は、血行性、あるいは中枢神経系から視神経の髄膜鞘を介する経路が考えられている³⁾。きわめて稀な経路として、クリプトコッカス症の患者からの角膜移植により感染した例が報告されている²⁶⁾。CMVやトキソプラズマなどとは対照的に、まず脈絡膜に感染し、次いで網膜へ波及していくと考えられている²⁷⁾。鑑別診断としては、CMVやVZVなどのウイルスや、ヒストプラズマやカンジダなどの真菌、トキソプラズマなどの原虫による感染性網脈絡膜炎が挙げられ、またサルコイドーシスや転移性腫瘍などとの鑑別も必要とされる³⁾。診断は、眼内炎となった場合には硝子体生検が有効であるが²⁸⁾、一般には髄液や血液検査所見から間接的な診断にとどまることが多い¹⁸⁾。内科的にクリプトコッカス症と診断がついている症例に合併した眼病変の場合には、その診断は比較的容易であるが、眼症状からのクリプトコッカス感染の診断は困難と思われる。他の眼病変と診断され、その治療にもかかわらず眼病変が悪化し、硝子体手術³⁾や眼球摘出²⁷⁾に至って初めて明らかにされたという報告もある。本症例においても何らかの眼感染症を疑っていたが、全身状態の衰弱が著しく詳細な検査は行うことができなかった。クリプトコッカス髄膜炎に合併した眼病変がCMV網脈絡膜炎であった例²⁹⁾や、クリプトコッカスとCMVとの混合感染例³⁰⁾も報告されており、眼病変の診断にあたっては慎重に対処すべきものと考えられる。治療には、抗真菌剤の全身投与と共に、

アムホテリシンBなどの硝子体内注入も併用されている³⁾。

病理組織学的には、クリプトコッカスは主に脈絡膜、特に脈絡膜毛細血管内に認められ、時に網膜にもみられるが³⁰⁾、網膜だけに認められた報告³¹⁾もある。病巣への炎症反応は、ほとんどみられないものから肉芽性の反応を呈するものまで様々である。奥平⁵⁾は、新鮮な病巣では、組織融解性反応を示し細胞反応に乏しいのに対し、1か月以上の経過をもつ病巣では、組織球の増殖性反応や多核巨細胞の出現を伴う増殖性組織反応を呈してくると報告している。また直江ら³²⁾は、肉芽腫の形成にはT細胞の存在が重要で、T細胞が抑制されているような場合には、肉芽腫を作るよりも、菌の増殖のみで炎症細胞反応を伴わない囊胞状病変を形成していくとしている。本症例の組織像では炎症反応に乏しかったが、これは眼底病変が認められてからの経過がわずかに2週間余りと短かったこと、AIDSによる免疫能の極度の低下によるものと考えられる。

今後本邦においても、AIDSの増加にともない眼合併症を呈する患者も増えることと思われる。AIDSにクリプトコッカス症を合併することは少なくはなく、特にクリプトコッカス髄膜炎を発症した場合には、網脈絡膜炎などの眼合併症を常に念頭にいれ、定期的な眼科的検査が必要である。

文 献

- 1) WHO: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)—Data as at 1 July 1992. Weekly Epidemiologic Record 67: 201—203, 1992.
- 2) Schuman JS, Orellana J, Friedman AH, Teich SA: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Surv Ophthalmol 31: 384—410, 1987.
- 3) Henderly DE, Liggett PE, Rao NA: Cryptococcal chorioretinitis and endophthalmitis. Retina 7: 75—79, 1987.
- 4) 渡辺一功, 磯沼 弘: 真菌症の臨床—内科領域真菌症—クリプトコッカス症. 臨床と微生物 15: 318—323, 1988.
- 5) 奥平雅彦: Opportunistic Fungus Infectionの病理. 日病会誌 74: 61—91, 1985.
- 6) 直江史郎, 神田実喜男: クリプトコッカス症の病理—とくに剖検統計とクリプトコッカス性肉芽腫形成とその空洞化に関する一考察—. 真菌誌 22: 129—136, 1981.
- 7) 島田 馨, 米沢 毅: クリプトコッカス髄膜炎. 臨床科学 25: 921—926, 1989.
- 8) 渡辺一功: クリプトコッカス症の病像と診断—内科領域より—. 真菌誌 22: 148—154, 1981.

- 9) **Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al:** A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 301: 126—131, 1979.
- 10) **Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright WC, Gill VJ, Tuazon CU, et al:** Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103: 533—538, 1985.
- 11) **Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Kapila R:** Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 81: 19—23, 1986.
- 12) **Chuck SL, Sande MA:** Infections with cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321: 794—799, 1989.
- 13) 宮治 誠: 真菌感染と生体防御機構. *臨床科学* 26: 584—589, 1990.
- 14) **Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ:** Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 104: 234—240, 1986.
- 15) **Okun E, Butler WT:** Ophthalmologic complications of cryptococcal meningitis. *Arch Ophthalmol* 71: 86—91, 1964.
- 16) **Weiss C, Perry IH, Shevsky MC:** Infection of the human eye with cryptococcus neoformans (*torula histolytica*; *cryptococcus hominis*); a clinical and experimental study with a new diagnostic method. *Arch Ophthalmol* 39: 739—751, 1948.
- 17) **Church WH, Palace J, Dick DJ, Gould FK:** Cryptococcal choroidoretinitis and immunodeficiency. *Postgraduate Medical J* 63: 969—971, 1987.
- 18) 武田憲夫, 安達恵美子, 家里憲二: クリプトコッカス髄膜炎による乳頭浮腫の長期経過観察例. *眼臨* 85: 308—311, 1991.
- 19) 谷口慶児, 原田一道, 益山芳正: クリプトコッカス性ブドウ膜炎の一例. *臨眼* 28: 1013—1014, 1974.
- 20) 井街 譲, 可児一孝, 井出俊一: Cryptococcal Meningitisによる眼症状. *臨眼* 29: 669—674, 1975.
- 21) 井出俊一, 岡田 聡: Sarcoidosisに合併したCryptococcal meningitisのクモ膜及び、脳神経の病理組織学的所見. *日眼会誌* 80: 337—344, 1976.
- 22) 藤村和昌, 宮本 進, 西野知一, 白尾 裕, 白尾悦子, 米村大蔵: 両眼の眼内Cryptococcosisの1例. *眼臨* 79: 240—243, 1985.
- 23) **Newman NM, Mandel MR, Gullet J, Fujikawa L:** Clinical and histologic findings in opportunistic ocular infections; part of a new syndrome of acquired immunodeficiency. *Arch Ophthalmol* 101: 396—401, 1983.
- 24) **Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY:** Acquired immune deficiency syndrome; pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology* 92: 472—484, 1985.
- 25) **Jabs DA, Green WR, Fox R, Polk BF, Bartlett JG:** Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 96: 1092—1099, 1989.
- 26) **Beyt BE, Waltman SR:** Cryptococcal endophthalmitis after corneal transplantation. *N Engl J Med* 298: 825—826, 1978.
- 27) **Shields JA, Wright DM, Augsburger JJ, Wolkowicz MI:** Cryptococcal chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 89: 210—218, 1980.
- 28) **O'Dowd GJ, Frable WJ:** Cryptococcal endophthalmitis; diagnostic vitreous aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 79: 382—385, 1983.
- 29) **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* 90: 1577—1582, 1983.
- 30) **Doft BH, Curtin VT:** Combined ocular infection with cytomegalovirus and cryptococcosis. *Arch Ophthalmol* 100: 1800—1803, 1982.
- 31) **Khodadoust AA, Payne JW:** Cryptococcal (torular) retinitis, a clinicopathologic case report. *Am J Ophthalmol* 67: 745—750, 1969.
- 32) 直江史郎, 渋谷和俊, 若山 恵: 真菌症の病理学概説. *臨床科学* 25: 590—598, 1990.