

発症初期から経過観察できたサイトメガロウイルス網膜炎の1例

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

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾東京大学医学部病理学教室, 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症研究部, ⁵⁾東京大学医科学研究所附属病院検査部

要 約

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に合併したサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎について、発症初期から経過観察できた1例を報告した。症例は血友病Aの40歳男性で、カリニ肺炎などを合併しAIDSを発症していた。定期的な眼科検査では、両眼の眼底に綿花状白斑が一過性にみられた。その後、右眼の視神経乳頭と中心窩との間に、白色の点状病変が出現した。病変は徐々に拡大していき、CMV網膜炎が疑われたが、全身状態が不良で十分な検査を行うことはできなかった。眼底の点状病変の出現から約5か月後に死亡した。剖検

て肺や食道などにCMVの感染がみられた。眼球の病理組織学的検査でCMV網膜炎と診断された。CMV網膜炎は、まず、白色の点状病変として出現し、それが綿花状白斑に類似した斑状病変へと拡大し、さらに、出血を伴いながら周囲に広がっていきと考えられた。(日眼会誌98:1147-1152, 1994)

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、綿花状白斑、病理組織学的検査、サイトメガロウイルス

Early Cytomegalovirus Retinitis

Yoichi Nagata¹⁾, Hiroto Obata¹⁾²⁾, Yujiro Fujino¹⁾, Shun Matsumoto¹⁾, Manabu Mochizuki³⁾,
 Shinichi Oka⁴⁾, Satoshi Kimura⁴⁾, Kaoru Shimada⁴⁾,
 Teruaki Okada²⁾ and Tomo Wakabayashi⁵⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

²⁾Department of Pathology, University of Tokyo School of Medicine

³⁾Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine

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

⁵⁾Laboratory Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Abstract

We report the clinical course of cytomegalovirus (CMV) retinitis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) from the initial onset. The patient was a 40-year-old human immunodeficiency virus antibody-positive male with hemophilia A. He was diagnosed as having AIDS on the basis of *pneumocystis carinii* pneumonia. Ophthalmoscopic examination disclosed a small white punctate lesion at the macular area in his right eye. Because the lesion enlarged gradually with hemorrhages, it was suspected to be CMV retinitis. However, further examination was impossible due to his severe general condition. He died five months later and the autopsy disclosed disseminated CMV infection. Ocu-

lar histopathological examination revealed CMV retinitis. The earliest sign of CMV retinitis is supposed to be a white punctate retinal lesion, which becomes a small white patchy lesion resembling a cotton-wool spot. It may gradually progress to diffuse retinal involvement, frequently associated with hemorrhages. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1147-1152, 1994)

Key words: Cytomegalovirus retinitis, Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Cotton-wool spot, Histopathological findings, Cytomegalovirus

別刷請求先：113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 永田 洋一
 (平成6年6月1日受付, 平成6年8月10日改訂受理)

Reprint requests to: Yoichi Nagata, M.D. Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received June 1, 1994 and accepted in revised form August 10, 1994)

I 緒 言

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者には、免疫能の低下に伴い、カリニ肺炎やトキソプラズマ症などの日和見感染が多発する。眼科領域においても、ウイルス、細菌、真菌、原虫などの種々の病原体の日和見感染による網脈絡膜炎や角結膜炎が報告されている。その中ではサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎が最も代表的で、AIDS 患者の 10~30% と高頻度に発症する^{1)~3)}。

CMV 網膜炎は、一旦発症すると進行性で、放置しておけば失明に至る可能性が極めて高い⁴⁾。近年、内科的治療法の進歩により、human immunodeficiency virus (HIV) 感染者の生命予後がかなり改善してきているため、CMV 網膜炎による失明は AIDS 患者の quality of life (QOL) の点から重大な問題となる。したがって、HIV 感染者に対しては、定期的な眼科検査を行い、眼病変の早期発見・早期治療に努め、視機能をできる限り良好に維持していくことが重要である²⁾³⁾。

ところが、これまでは患者が視力低下や視野欠損などの何らかの自覚症状を訴えてから眼科を受診し、そこで初めて CMV 網膜炎が発見されていたことがほとんどであったため、その段階での眼底所見は既にかかなり進行していた時期のものであり、発症初期の病変についてはあまり知られていなかった。今回、CMV 網膜炎の発症以前から定期的に眼科検査を行っていたことにより、CMV 網膜炎のきわめて初期から経過観察することができ、剖検における眼球の病理組織学的検査により確定診断できた 1 例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：40 歳，男性。

既往歴：血友病 A で血液凝固因子製剤による治療を受けていた。1985 年に HIV 抗体が陽性であることを指摘された。

家族歴：弟も血友病 A であったが、17 歳の時に事故で死亡した。

現病歴：1990 年 1 月に口内カンジダ症、3 月に発熱や咳嗽などの症状が出現し次第に悪化してきたため、4 月 6 日に東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科を受診し、同日入院した。入院時の血液検査では、白血球 $1,900/\mu\text{l}$ 、CD 4/CD 8 リンパ球比 0.21、CD 4 陽性リンパ球 $44/\mu\text{l}$ と著しく減少していた。カリニ肺炎を合併しており AIDS と診断された。また、肝硬変も併発していた。眼科的精査のため 4 月 26 日当科を初診した。

初診時眼所見：視力は右眼 0.2 (1.2×-2.5 D)、左眼 0.3 (1.0×-1.5 D)。前眼部や中間透光体、眼底に異常はみられなかった (図 1 a)。

経 過：カリニ肺炎はペンタミジン点滴などの治療に

より軽快した (第 1 回入院 1990 年 4 月 6 日~6 月 2 日)。退院後は全身状態は安定しており、3 か月毎の眼科検査でも異常はみられなかった。1991 年 6 月下旬になり夜間の発熱や咳嗽などの症状が出現してきたため、7 月 2 日再入院となったが、血液検査では白血球 $1,300/\mu\text{l}$ 、CD 4/CD 8 リンパ球比 0.03、CD 4 陽性リンパ球 $12/\mu\text{l}$ と、前回入院時よりもさらに低下していた。血清の CMV 抗体価 (EIA 法) は、IgG は 4,800 倍以上、IgM は陰性、トキソプラズマ抗体は陰性であった。貧血に対し輸血などを行い、全身状態は改善した。7 月 8 日の眼科検査で、両眼の眼底後極部に数個の綿花状白斑や、点状あるいは斑状の網膜小出血が数個散在してみられた。1 週間毎に眼科検査を行ったが、1 か月後には白斑や出血は消失した (第 2 回入院 1990 年 7 月 2 日~30 日)。9 月になり再び発熱が続くようになったため再入院となった。非定型抗酸菌症や貧血、肝硬変による腹水などを合併していたが、抗結核薬の内服や輸血などにより全身状態は改善した。眼科的には、9 月 3 日に右眼の視神経乳頭と中心窩との間の網膜のやや深層に、白色の小さな点状病変がみられた (図 1 b)。2 週間毎に検査していたところ、徐々に大きくなっていき、2 か月後の 11 月 11 日には綿花状白斑に類似した辺縁不整な白色顆粒状の斑状病巣となった (図 1 c)。AIDS の末期において、病変の大きさが拡大してきており、顆粒状を呈していることなどから、単なる綿花状白斑ではなく、何らかの感染症や悪性腫瘍などが疑われた。しかし、本人と家族の希望により自宅で療養することとなったため、精査を行うことはできなかった (第 3 回入院 1991 年 9 月 11 日~11 月 11 日)。退院後、徐々に腹水が増加して体動が困難となってきたため、12 月 9 日再び入院した。肝硬変に対する対症療法を中心に行っていたが、12 月下旬には AIDS 脳症によると考えられる痴呆症状が出現してきた。右眼の病変は、4 か月後の 1992 年 1 月 13 日には小出血を伴った約 1 乳頭径大の大きさになっており、5 か月後の 2 月 10 日にはさらに拡大して約 2 乳頭径大の大きさになっていた (図 1 d)。全経過を通じて硝子体混濁は認められなかった。CMV 網膜炎が疑われたが、全身状態が悪く、また、痴呆症状も悪化していたため、詳細な検査は行わなかった。全身状態の悪化のため 2 月 11 日死亡した (第 4 回入院 1991 年 12 月 9 日~1992 年 2 月 11 日)。

剖検所見：死後 6 時間で剖検が行われた。主要な所見としては、① AIDS 脳症、② 非定型抗酸菌症 (肺、大腸、肝、脾、副腎、脾、骨髄)、③ CMV 感染症 (肺、食道、大腸、副腎、顎下腺)、などがみられた。

眼球病理標本の作製：剖検時に右眼球を摘出し、10% ホルマリンに 30 分間固定後、角膜輪部に切開を入れ前眼部と後眼部とに分けた。視神経乳頭と中心窩との間にある病変部の中央で半々に切り出し、一方の組織は光学顕微鏡標本作製のため、4% パラホルムアルデヒド (0.1 M

リン酸緩衝液 pH 7.4) に固定後、型どおりの方法でパラフィン包埋、薄切後に、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行った。また、連続切片に対し、抗CMVモノクローナル抗体(ダコ・ジャパン、京都)を用いて、酵素抗体法(ストレプトアビジン・ビオチン法)による免疫染色を行った。もう片方の組織は電子顕微鏡標本作製のため、2.5%グルタルアルデヒド(0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4)に前固定し、さらに、1%オスミウム酸に後固定した後、型どおりの方法でエポキシ樹脂に包埋した。ウルトラミクロームで超薄切片を作製後、酢酸ウラニルとクエン酸鉛により電子染色を行い、透過型電子顕微鏡(日本電子 1200 EX)で観察した。

眼病理所見: HE 染色では、病変部の網膜はほぼ全層にわたって壊死に陥り、層構造は破壊されていた。その中に両染色性の核内封入体や好酸性の細胞質内封入体を含む巨大な細胞が多数観察された(図2a)。この大きな封入体は、核膜との間に暈輪を有し、CMV 感染細胞に特徴的な「ふくろうの眼(owl's eye)」と呼ばれる所見であった(図2b)。病変部網膜内には、部分的に網膜色素上皮の増生がみられたが、色素上皮細胞内に封入体を有するものはみられなかった。Bruch 膜は正常であった。病変部の網膜下の脈絡膜には、反応性と考えられるリンパ球浸潤がみられた。免疫染色では、封入体を有する細胞のほぼすべてに、抗CMVモノクローナル抗体に対する陽性所見がみられた(図3)。透過型電子顕微鏡による観察では、核内や細胞質内に直径約100 nm のウイルス粒子が多数観察された(図4)。

III 考 按

CMV は世界的に広く侵淫しているウイルスであり、日本人の多くは出生時の産道感染や生後の母乳感染などにより感染し、その後は潜伏感染の状態となっている。悪性腫瘍に対する化学療法、あるいは骨髄や腎臓などの臓器移植後に免疫抑制薬を使用している場合などで、極度の免疫抑制状態となった際に、体内に潜伏していたCMV が再活性化したり、あるいは輸血や移植された臓器を介して新たにCMV に感染したりすることにより、肺炎や腸炎などの感染症が引き起こされる⁹⁾。網膜炎を合併することはきわめて稀であったが、内科的な治療法の進歩により免疫抑制薬を使用する機会が増えるにつれて、その報告が増えてきていたところであった。

HIV 感染者においては、免疫能の低下とともに、日和見感染としてのCMV 感染症が多発する。肺や食道、胃、腸、脳、副腎などが標的臓器となるが、網膜炎を発症することが多く、AIDS 患者の10~30%と高頻度に合併する^{1)~3)}。そのため、AIDS 患者の増加とともに、CMV 網膜炎を発症する患者が著しく増えてきており、本邦においても必ずしも稀な疾患ではなくなっている^{9)~10)}。

これまでのCMV 網膜炎に関する報告では、患者が視

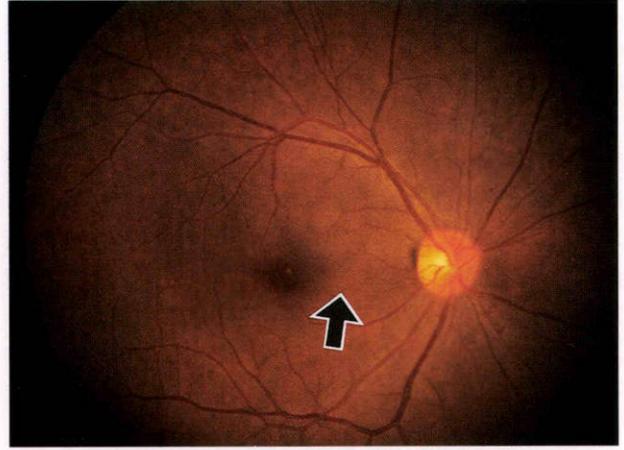
力低下や視野欠損などの眼症状を訴えてから初めて眼科を受診しているため、病変が既にかかなり進行した状態でみつけられていたものがほとんどであり、発症初期から経過を追って観察できた報告はきわめて少ない。de Venecia ら¹¹⁾は腎移植後に発症したCMV 網膜炎の臨床経過について詳細に報告しており、初期には散在する白色点状病変、または顆粒状の白色斑状病変として現れ、周囲の網膜血管には不規則な白化がみられたことを示している。また Egbert ら¹²⁾は、心臓や腎臓の移植後、あるいは悪性リンパ腫の患者において定期的に眼科検査を行うことにより、14例21眼において発症初期から経過観察を行っている。初期病変としては、辺縁不整な、ほぼ円形の白色顆粒状の斑状病変が出現したと報告しており、このうちの1例では、1×2 mm の大きさの初期病変が3か月後に6 mm の大きさに拡大したことが示されている。AIDS に合併したCMV 網膜炎の初期病変も同様であり、本症例にみられたような限局した白色斑状病変として始まり、網膜浮腫や黄白色顆粒状の浸出斑、血管炎などが生じ、周囲に拡大していく¹³⁾。

このような初期病変と鑑別診断すべき眼病変としては綿花状白斑がある。これは、HIV 感染者に最もよくみられる眼症状の一つであり、局所的な網膜の虚血により網膜視神経線維層の軸索流が障害されて生じた微小血管障害で、特定の病原体との関連は証明されていない¹⁴⁾。一過性のもので、視機能障害を来すことなく、数週間の経過で自然に消失するため、重篤な視機能障害をもたらすCMV 網膜炎との鑑別はきわめて重要である。その鑑別点としては、①綿花状白斑は羽毛状、CMV 網膜炎は顆粒状を呈していることが多い、②綿花状白斑は網膜表層、CMV 網膜炎は深層にあることが多い、③綿花状白斑は後極部に起こり、周辺部に起こることはほとんどない、④綿花状白斑は一過性で自然に消失していくのに対し、CMV 網膜炎は経過とともに拡大していく、⑤綿花状白斑には出血を伴うことは少ない、などが挙げられる¹⁵⁾。本症例においては、最初に右眼後極部の視神経乳頭と中心窩との間に白色の小さな点状病変が出現したが、その時点ではCMV 網膜炎は疑っていなかった。しかし、網膜のやや深層に顆粒状を呈しており、経過とともに拡大していったことから、単なる綿花状白斑とは異なり、CMV 網膜炎などの何らかの感染症もしくは悪性腫瘍を疑った。AIDS 脳症などで全身状態が不良なため精査は行わなかったが、最終的に死後に摘出した眼球の病理組織学的検査によりCMV 網膜炎と診断されたものである。

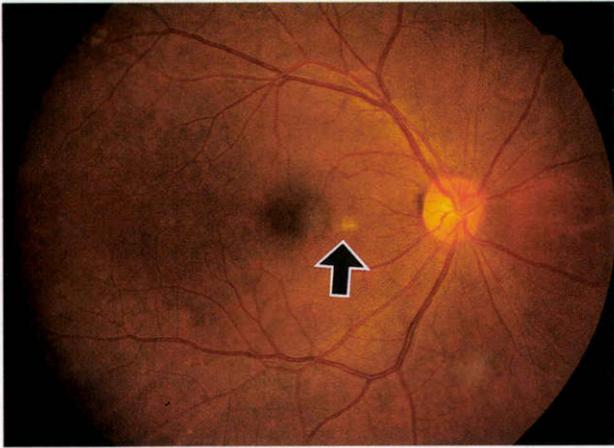
CMV 網膜炎は、後極部の網膜血管に沿って、綿花状白斑に類似した白色の濃厚な浸出斑が生じ、網膜出血を伴いながら次第に周囲に拡大していく型(後極型)と、眼底周辺部に白色の顆粒状混濁として発症して、周囲に拡大していく型(周辺型)との2種類に分類されるが、両



a: 1990年4月26日, 特に異常を認めない.



b: 1991年9月30日, 視神経乳頭と中心窩との間に点状の病変(矢印)がみられる.

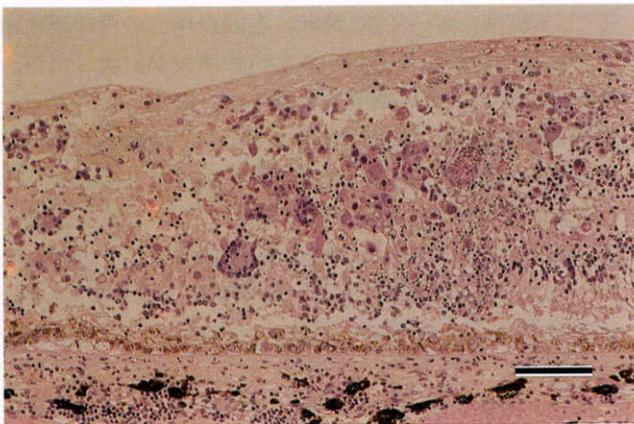


c: 1991年11月11日, 病変はやや拡大し, 斑状の病変(矢印)となっている.

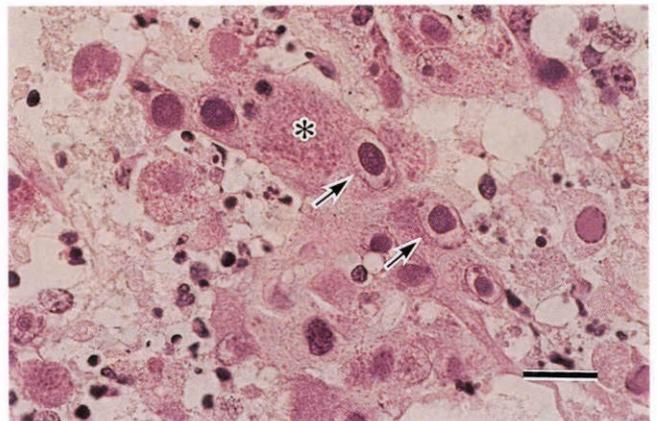


d: 1992年2月10日, 約2乳頭径大に拡大している.

図1 右眼の眼底写真.



a: 弱拡大像. 網膜の層構造は失われており, 特徴的な封入体を有する細胞が多数観察される. バーは10 μm



b: 強拡大像. 感染細胞には, 「ふくろうの眼」と呼ばれる特徴的な核内封入体(矢印)と細胞質内封入体(*)が観察される. バーは20 μm

図2 病変部の光学顕微鏡写真(ヘマトキシリン・エオジン染色).

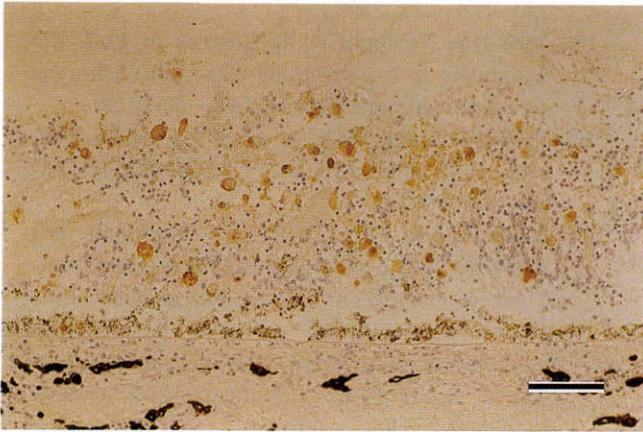


図3 病変部の抗サイトメガロウイルス・モノクローナル抗体を用いた免疫染色写真。
封入体を有する細胞に茶褐色の陽性反応がみられる。バーは100 μm

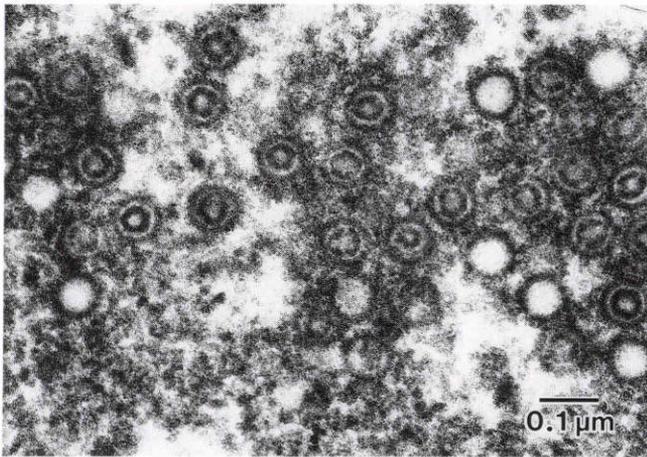


図4 透過型電子顕微鏡写真。
核内や細胞質内に多数のウイルス粒子が観察される。

者ともに無治療であれば急速に進行していくとされている¹⁶⁾。Toら¹⁷⁾は、黄斑部に初発したが、無治療にもかかわらず9か月もの間ほとんど進行しなかった症例を報告している。本症例では、発症から2か月間で点状の病変が斑状の病変と拡大し、5か月後に約2乳頭径大の大きさまで拡大していったが、その進行速度は我々が経験した他のCMV網膜炎と比較してもきわめて遅いものであった。黄斑部に初発した場合は、後極型や周辺型とは異なり、進行の遅い型として、別に分類することも考えられる。

CMV網膜炎がAIDSの発症初期に起こることは比較的少なく、末梢血中のCD4陽性リンパ球数が $50/\mu\text{l}$ 以下に著しく低下した末期にみられることが多い¹⁸⁾。Butlerら¹⁹⁾は、HIV感染者においてCMV網膜炎の発症を予測する指標として、CD4/CD8リンパ球比が最も適しており、その比が0.11以下に低下した場合に発症の可能性が高くなると報告している。時には、全身的な日和見

感染や悪性腫瘍などがみられず、CMV網膜炎の発症によりAIDSと診断されることもあり、Sisonら²⁰⁾はAIDS患者の約1.8%においてCMV網膜炎がAIDSの初発症状となると推測している。本症例では、初診時には既にCD4/CD8リンパ球比は0.21、CD4陽性細胞数は $44/\mu\text{l}$ と著しく低下し、カリニ肺炎などを発症していたが、眼科的には異常はみられず、その後の眼科検査でも、一過性に綿花状白斑と網膜小出血がみられただけであった。しかし、CD4陽性リンパ球がさらに低下した末期においてCMV網膜炎が発見された。これは、自覚症状がなくても定期的に眼科検査を継続して行っていたことにより、早期に発見できたものであり、全身状態が良ければガンシクロビルなどによる治療の対象となったものと考えられる。CMV網膜炎では、黄斑部や視神経が侵されると視力低下や視野欠損などの自覚症状を訴えるが、それ以外の部分に限局している場合には、全く症状を自覚しないことがほとんどである。したがって、HIV感染者やAIDS患者においては定期的な眼科検査を行い、上述したような病変がみられた場合には、慎重に経過を観察していき、適切な診断に基づき、早期に治療を開始することができるようにし、良好なQOLの維持に努めるべきである。

稿を終えるにあたり、電子顕微鏡標本作製にあたり御協力を頂きました東京大学医学部病理学教室の岩坂 茂技官に感謝いたします。

文 献

- 1) Schuman JS, Orellana J, Friedman AH, Teich SA: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Surv Ophthalmol* 31: 384-410, 1987.
- 2) 永田洋一, 松元 俊, 藤野雄次郎, 西マウロ, 中島俊輔, 望月 學, 他: Human immunodeficiency virus 抗体陽性者の眼症状. *日眼会誌* 97: 253-259, 1993.
- 3) Nagata Y, Fujino Y, Matsumoto S, Nishi M, Ono A, Mochizuki M, et al: Ocular manifestations in Japanese patients with human immunodeficiency virus infection. *Jpn J Ophthalmol* 37: 275-281, 1993.
- 4) Jabs DA, Enger C, Bartlett JG: Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 107: 75-80, 1989.
- 5) 千葉峻三: サイトメガロウイルス感染症の診断と治療. *日本臨床* 47: 440-445, 1989.
- 6) 稲垣 稔, 小佐野満, 太田俊彦, 田中 稔, 中島 章: HIV感染症におけるサイトメガロウイルス網膜炎. *エイズジャーナル* 1: 253-258, 1988.
- 7) 岸 茂, 細木敬三, 林 英憲, 玉井嗣彦, 新谷憲治, 岩原義人, 他: Ganciclovirによる cytomegalovirus 網膜炎の治療. *臨眼* 44: 227-231, 1990.
- 8) 宮崎朋子, 林田康宏, 永谷 学, 杉原いつ子, 栗本晋二: Human immunodeficiency virus 感染血友病患者に合併したサイトメガロウイルス網膜炎の1例. *あたらしい眼科* 9: 1949-1953, 1992.

- 9) 秋澤尉子, 高原真理子, 松原明子, 相楽裕子, 新田義明, 高橋 学: 網膜光凝固治療を行った AIDS によるサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. 臨眼 47: 76-80, 1993.
- 10) 藤井ゆかり, 永田茂樹, 判治康彦, 粟屋 忍: AIDS に伴うサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. 臨眼 47: 1707-1710, 1993.
- 11) **de Venecia G, Zu Rhein GM, Pratt MV, Kissen W**: Cytomegalic inclusion retinitis in an adult. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study. Arch Ophthalmol 86: 44-57, 1971.
- 12) **Egbert PR, Pollard RB, Gallagher JG, Merigan TC**: Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. II. Ocular manifestations. Ann Intern Med 93: 664-670, 1980.
- 13) **Hennis HL, Scott AA, Apple DJ**: Cytomegalovirus retinitis. Surv Ophthalmol 34: 193-203, 1989.
- 14) **Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY**: Acquired immune deficiency syndrome. Ocular manifestations. Ophthalmology 90: 859-873, 1983.
- 15) **de Smet MD**: Differential diagnosis of retinitis and choroiditis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 92 (suppl 2A): 17S-21S, 1992.
- 16) **Jabs DA, Newman C, de Bustros S, Polk BF**: Treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. Ophthalmology 94: 824-830, 1987.
- 17) **To KW, Nadel AJ**: Atypical presumed CMV retinitis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 227: 535-537, 1989.
- 18) **Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, et al**: Correlation between CD4+ 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.
- 19) **Butler GA, Friedman AH**: Screening indices for cytomegalovirus retinitis in patients with human immunodeficiency virus. Mt Sinai J Med 59: 61-65, 1992.
- 20) **Sison RF, Holland GN, MacArthur LJ, Wheeler NC, Gottlieb MS**: Cytomegalovirus retinopathy as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 112: 243-249, 1991.