

症例報告

骨髄非破壊的同種骨髄移植後にサイトメガロウイルス網膜炎を発症した成人T細胞白血病

多々良礼音¹⁾, 森 政樹¹⁾, 藤原慎一郎¹⁾,
 三好 拓児²⁾, 佐藤 一也¹⁾, 山本 千鶴¹⁾,
 松山 智洋¹⁾, 外島 正樹¹⁾, 大嶺 謙¹⁾,
 尾崎 勝俊¹⁾, 高德 正昭¹⁾, 永井 正¹⁾,
 小澤 敬也¹⁾, 室井 一男¹⁾

抄 録

症例は49歳女性。2004年10月、成人T細胞白血病急性型にて入院、プレドニゾロン投与後にサイトメガロウイルス腸炎を合併したがガンシクロビル投与にて改善した。2005年3月、寛解状態にてHLA一致同胞より骨髄非破壊的骨髄移植を行った。Grade IIの皮膚移植片対宿主病を認めプレドニゾロンを開始するもコントロールし難く、シクロスポリンとプレドニゾロンの投与を継続した。その後、霧視および視野狭窄が出現、サイトメガロウイルス抗原血症、および網膜血管周囲に出血を伴う白色の滲出斑を認めたためサイトメガロウイルス網膜炎と診断した。ホスカルネットにてアンチジェネーミアは速やかに陰性化するも眼底所見の改善はなく、ガンシクロビルに変更したところ、眼底の炎症所見は改善した。造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス網膜炎の診断や、治療における標準的指針は確立されていない。文献的検討を加えて報告する。

(キーワード：サイトメガロウイルス、網膜炎、成人T細胞白血病)

I 緒言

近年、移植前処置を弱め治療関連毒性を低減した骨髄移植 (reduced-intensity stem cell transplantation: 以下 RIST) が行われるようになり、成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: 以下 ATL) などの、進行が早く化学療法抵抗性の疾患においても、有効性が期待されている。しかし、RISTにおいても移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: 以下GVHD) や感染症などの合併症の頻度は骨髄破壊的骨髄移植と変わらない。一方、ATLでは原疾患の免疫不全状態によりサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: 以下 CMV) 等の感染症の頻度が高く注意を要する。RIST後にサイトメガロウイルス網膜炎 (cytomegalovirus retinitis: 以下 CMVR) を発

症したATL症例を経験したので報告する。

II 症例

患者：49歳、女性

主訴：視力障害、視野狭窄

既往歴：非活動性B型肝炎キャリア

家族歴：父 栃木県出身、母 佐賀県出身、
 兄 肝細胞癌にて死亡、姉 非活動性B型肝炎
 炎キャリア、抗HTLV-1抗体陽性

現病歴：2003年12月頃より全身に掻痒を伴う
 紅斑が出現し、2004年10月当科を受診した。頸
 部、腋窩にリンパ節腫大を認め、白血球22900/
 μ l (異型リンパ球49.5%) と増加を認めた。
 末梢血中に花弁様の異型リンパ球を認め、サ
 ザンブロット法にてHTLV-1 DNA 陽性を確認

1) 自治医科大学附属病院無菌治療部

2) 大阪医科大学第一内科

Table 1 Laboratory data on admission

<CBC>		<biochemistry>		<others>	
WBC	3400/ μ l	CRP	0.27mg/dl	CMV AG	10/150000WBC
Nuet.	64.0%	TP	5.6g/dl	CD4 + cell	29.4% (110/ μ l)
Eos.	6.0%	Alb	3.3g/dl	CD8 + cell	31.9% (120/ μ l)
Baso.	2.0%	BUN	12mg/dl	CD4/8	0.92
Mono.	17.0%	Cr	0.69mg/dl	IgG	892mg/dl
Lymp.	11.0%	T. Bil	0.89mg/dl	IgA	99mg/dl
RBC	192 \times 10 ⁴ / μ l	AST/ALT	20/7IU/l	IgM	41mg/dl
Hb	7.2g/dl	LDH	640IU/l	sIL-2R	2680U/ml
Ht	21.2%				
Plt.	3.0 \times 10 ⁴ / μ l				
Ret.	33%				

し、ATL急性型と診断した。入院後、腫瘍量の減量目的にプレドニゾロン (prednisolone : 以下PSL) 60mg/dayの内服を開始したが、鮮紅色の水様性下痢、腹痛が出現した。直腸粘膜生検にてCMV封入体を認め、CMV抗原血症を認め、CMV-DNA定量は 2×10^6 コピー/mlと高値でありCMV腸炎と診断した。ガンシクロビル (ganciclovir : GCV) 600mg/dayを投与したところ改善した。化学療法はLSG-15プロトコールを施行し、1コース終了時に寛解を確認した。2005年3月31日、姉 (HLA一致、ABO同型、抗HTLV-1抗体及びHBs抗原陽性) をドナーとするRISTを行った。前処置は、fludarabine 180mg/m², busulfan 8 mg/kg, 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) 4 Gyで、GVHD予防は短期methotrexateとシクロスポリン (cyclosporin : CSA) にて行い、輸注有核細胞数は 1.2×10^8 /kgであった。day 18に生着を確認した (骨髄穿刺はレシピエント比7.0%の混合キメラ)。Stage 2~3の皮膚GVHDを認め (Grade I~II) PSL 50mg/day (1 mg/kg/day) を開始したところ、皮疹は速やかに消失した。肝、消化管GVHD所見は認めず、PSL15mg/day投与継続のままday57に退院となった。入院中CMV抗原血症を頻回に認めたため、GCV投与したが陰性化しなかった。このため、ホスカルネット (foscarnet) に投与変更したところ、速やかに陰性化した。その後は抗原血症に対してfoscarnet投与にて対応したが、反応良好であり速やかに陰性化し、臨床

症状は認めなかった。一方、骨髄の回復は遅延し、退院後もG-CSF投与、血小板輸血を要した。2005年7月末頃より霧視が出現し、8月には視野狭窄も出現したため眼科を受診したところCMVRが疑われ、8月8日 (移植後day 130) 再入院となった。

入院時現症：身長160.5cm、体重54.3kg、体温37.5℃、満月様顔貌で結膜に貧血あり。口腔内は軽度乾燥するも潰瘍所見はなし。咽頭・扁桃に腫脹なくリンパ節は触知せず。軽度の吸気時肺雑音を聴取し、心雑音なし。腹部は平坦で、肝脾を触知せず。皮膚は全体に乾燥し、顔面を中心に散在性に濃色調紅斑が認められ、限局性慢性GVHDの所見であった。

入院時検査所見 (Table 1) : 末梢血ではWBC 3400/ μ l, RBC 192 \times 10⁴/ μ l, Hb 7.2g/dl, Plt 3.0 \times 10⁴/ μ lと貧血、および血小板減少を認めた。異型リンパ球は認めなかった。生化学ではCRPが0.27mg/dlと正常範囲内、LDHは640IU/lと高値もG-CSFの影響と考えられた。可溶性IL-2Rが2680U/mlと高値であったが、GVHDの活動性を反映していると考えた。IgG 892mg/dl, IgA 99mg/dl, IgM 41mg/dl, CD4 110/ μ l, CD8 120/ μ l, CD4/8=0.92と液性免疫、細胞性免疫ともに低下していた。CMV抗原血症を認めた。

眼底所見 (Fig.1) : 黄白色の顆粒状滲出斑、網膜浮腫を認め、トマトケチャップ状網膜出血、多発性の白斑を認めた。黄斑部は保たれており視力は維持していた。進行期のCMVRの

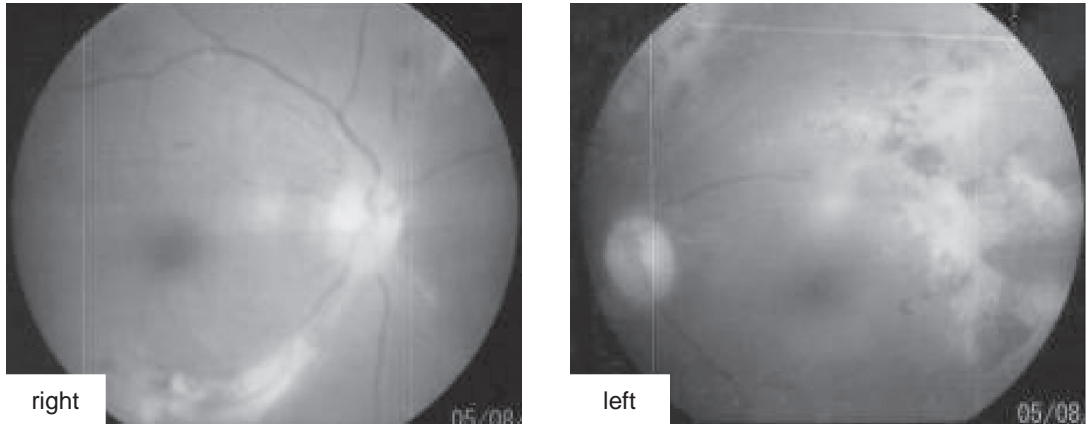


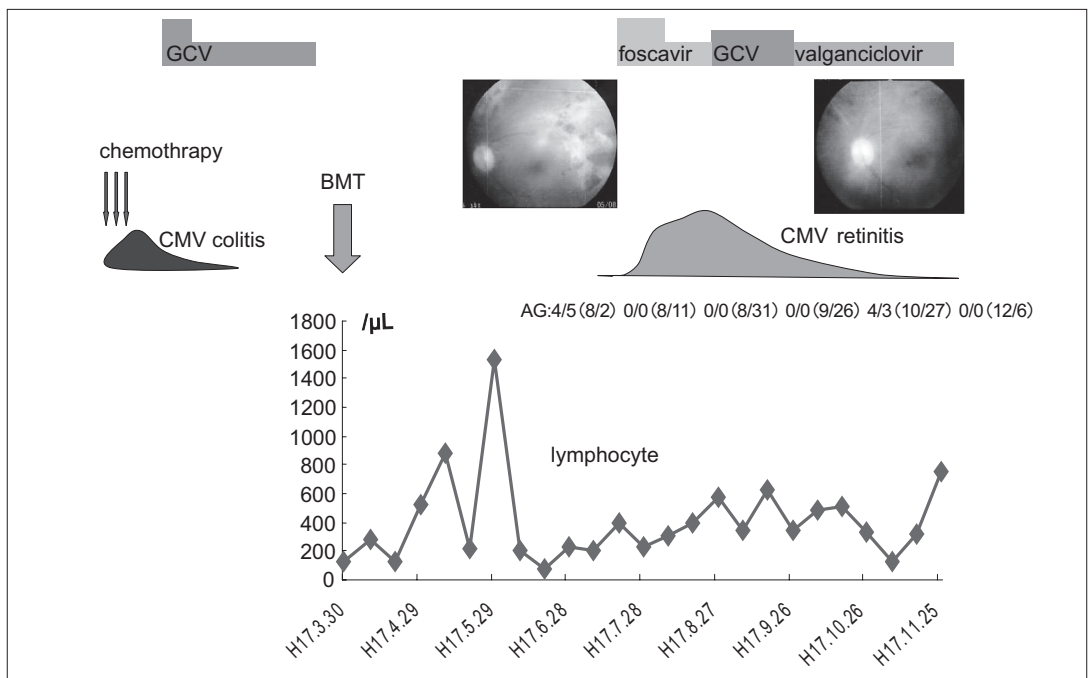
Figure 1 Fundus appearance on admission

Funduscopy of the day of onset. Paravascular whitish infiltrates with multiple hemorrhages can be seen.

所見であった。

臨床経過 (Fig. 2) : 入院後, 骨髄移植入院中の抗原血症時と同様に foscarnet 9 g/day (180mg/kg/day) の投与を開始した。第4病日にはCMV抗原は陰性化しCMV-DNA定量も陰性となったため有効と判断し投与を継続した。しかし眼底所見は徐々に増悪したため臨床

的には foscarnet は効果不十分と判断し, GCV (250mg/day) に変更したところ徐々に眼底所見の改善を認めた (fig. 3)。valganciclovir 内服維持療法 (900mg/day) に変更し, day191 (第66病日) に退院した。入院中 GCV による骨髄抑制を認め, G-CSF 連日投与, 頻回輸血を必要とした。



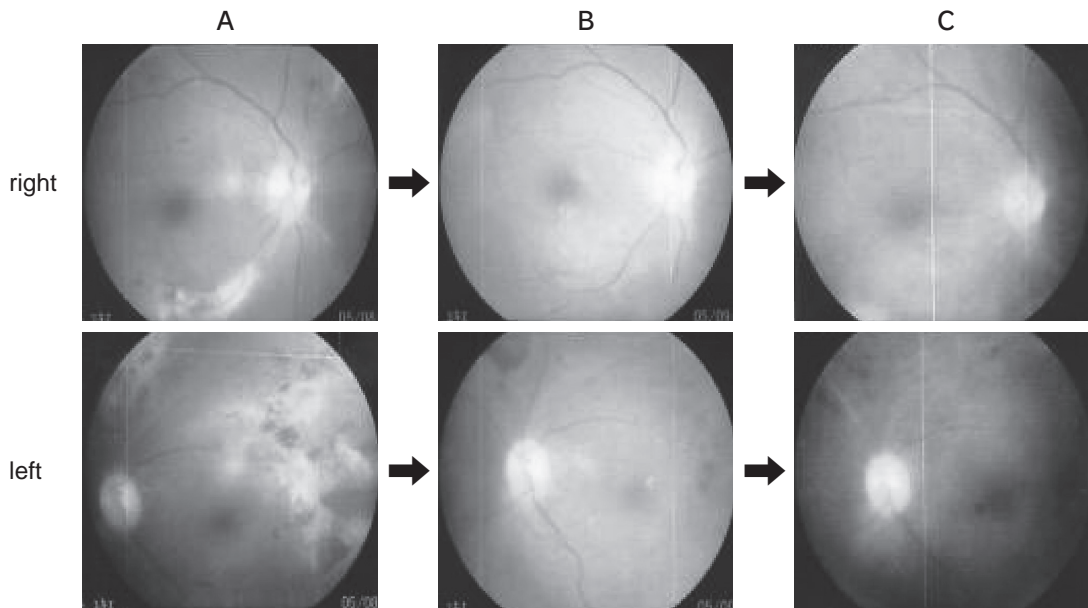


Figure 3 clinical course of fundus finding

(A) the day of onset. (B) one month after treatment. a few hemorrhages and exudates are still present. (C) three months later. a few hemorrhages are still present, but exudates and edema improved.

Ⅲ 考察

CMVR は、特徴的眼底所見、眼局所の CMV 感染の証明、全身性 CMV 感染の証明、免疫不全状態、の 4 点から総合的に診断する。さらに、特徴的眼底所見のみでも診断可能とされる¹⁾。ATL の眼合併症としては腫瘍浸潤や腫瘍細胞による腫瘍形成等が知られており鑑別を要するが、CMVR は血管の走行に沿って病変を認めることが特徴的である²⁾。

CMVR は、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: 以下 AIDS) 患者に多く認め、頻度は 15~35% 程度と報告されている^{2)~4)}。一方移植患者においては比較的稀な合併症であり、固形臓器移植患者における発症率は 2% 以下とされ⁵⁾⁶⁾、造血幹細胞移植術 (hematopoietic stem cell transplantation: 以下 HSCT) 後の患者においても発症率は 0.2~8% とされる²⁾⁷⁾。AIDS 患者に CMVR を多く認めるのは、CD4 陽性 T 細胞数減少による免疫能の低下が一因と考えられている。さらに、HIV が網膜血管の血管炎を惹起し血液-網

膜関門 (BRB) を破壊し、通常 BRB を通過しない CMV が直接、あるいは感染単核球を通じて網膜に侵入する機序が報告されている⁸⁾⁹⁾。CMVR が網膜血管の走行に沿って病変を形成するのはこのためと考えられる。HTLV-1/ATL 患者における CMVR については、いまだまとまった報告は無く、その頻度はあまり高くないと考えられてきた²⁾。ATL 患者に CMVR の報告が少ないのは、急速な経過をとる症例が多いことも原因と考えられる。しかし、近年 ATL に対して HSCT などの治療が試みられるようになり長期生存例も報告されている。ATL 患者は細胞性免疫能の低下を認めるが、移植に伴い更に重度の免疫不全状態となる。今後長期生存例の増加に伴い、CMVR 等の報告が増加する可能性がある。

HSCT 後の CMVR 発症のリスクファクターとして、① CMV 抗体陽性のドナー、レシピエントによる移植、② day100 以前の PCR の陽性化、抗原血症の既往、③ リンパ球生着の遅延 (CD4 リンパ球数 $\leq 100/\mu 1$ の遷延)、④ GVHD

の存在 (特に慢性 GVHD), ⑤非血縁者間移植症例などがあげられる⁷⁾。RIST 症例も通常の移植と発症率に有意差はない¹⁰⁾。本症例はリスクファクターとして①②③④をもつ高リスク症例であったため, 抗原血症を認めたときには早期治療として foscarnet 投与を行っていた。抗原血症は速やかに改善していたため, 全経過中 viremia の期間は短かったと考えられるが CMVR を発症した。HTLV-1感染患者においても HIV 同様, 網膜血管に血管炎を発症した症例が報告されている¹¹⁾¹²⁾。本症例は様々なリスクファクターを持つ高リスク症例であったことに加え, HTLV-1感染と移植に伴う前処置, 及び免疫抑制剤投与が血管障害のリスクを増大させ, CMVR 発症の誘因となった可能性がある。

CMV 活性化のモニタリングとして, 抗原血症が臨床上有用であるという報告もある一方で, PCR の方がより感度が高く, 病勢も正確に反映するとの報告もある¹³⁾¹⁴⁾。本症例では, 抗原血症の陽性細胞数が CMV 腸炎の活動性の指標として有用であったが, 霧視等の CMVR を疑う臨床症状は抗原陰性時に出現した。さらに, foscarnet 投与にて CMV-DNA 定量値も速やかに陰性化したにもかかわらず, 網膜所見は改善せず出血も拡大した。移植後の CMVR では抗原血症, PCR による DNA 定量ともに活動性の指標とならなかった。

CMVR は失明に至る事も多く, 患者の QOL に大きく影響することから, 正確で鋭敏なモニタリング方法の早期確立が望まれる。NASBA 法による CMV mRNA 定量法を指標として CMVR を治療した報告もあり¹⁵⁾, PCR 法に比較しても迅速かつ感度が高かった。症例数が少なく評価は確立されていないが, 臨床の有用性は期待がもてる。現時点では, 血清学的検索のみならず, 特に高リスク症例では定期的眼底検査が必要であると考え。さらに, 移植症例における GCV の予防投与は, 生存率を改善しない, 骨髄抑制の副作用を認める, 抗 CMV 特異的免疫反応再構築を遅延させ遅発性 CMV 感染症を増加させる, などの問題点が指摘されており, 現在は早期治療が主流であるが, 本症例のような高リスク症例の移植時には, 予防投与の

適応も考慮すべきである。今後, リスクにより層別化した, よりの確な予防治療法の確立が望まれる。

- 1) 永田洋一, 他: サイトメガロウイルス感染. あたらしい眼科. 20: 321-326, 2003
- 2) 岸川泰宏, 他: 成人 T 細胞白血病にみられたサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. 臨眼. 55: 1411-1415, 2001
- 3) Pertel P, et al.: Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr. 5: 1069-1074, 1992
- 4) Gallant JE, et al.: Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. J Infect Dis. 166: 1223-1227, 1992
- 5) Paul Ng, et al.: Ocular complications of heart, lung, and liver transplantation. Br J Ophthalmol. 82: 423-428, 1998
- 6) Guembel HO, Ohrloff C. : Opportunistic infections of the eye in immunocompromised patients. Ophthalmologica. 211 Suppl 1: 53-61, 1997
- 7) Crippa F, et al.: Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 32: 214-219, 2001
- 8) Glasgow BJ: Evidence for breaches of the retinal vasculature in acquired immune deficiency syndrome angiopathy. A fluorescent microsphere study. Ophthalmology. 104: 753-60, 1997
- 9) Glasgow BJ, Weisberger AK: A quantitative and cartographic study of retinal microvasculopathy in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol. 15: 46-56, 1994
- 10) Junghanss C, et al: Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following non-myeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood. 99: 1978-1985, 2002

- 11) Nakao K, Ohba N: Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated retinal vasculitis in children. *Retina*. 23: 197-201, 2003
- 12) Merle H, et al: Retinal vasculitis caused by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*. 49: 41-45, 2005
- 13) Weinberg A, et al: Comparison of PCR, Antigenemia Assay, and Rapid Blood Culture for Detection and Prevention of Cytomegalovirus Disease after Lung Transplantation. *J Clin Microbiol*. 38: 768-772, 2000
- 14) Solano C, et al: Qualitative plasma PCR assay (AMPLICOR CMV Test) versus pp65 antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus viremia and guiding preemptive ganciclovir therapy in allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 39: 3938-3941, 2001
- 15) Ohta H, et al: Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant*. 27: 1141-1145, 2001

CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS IN AN ADULT T-CELL LEUKEMIA PATIENT AFTER REDUCED-INTENSITY HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Raine Tatara, Masaki Mori, Shin-ichiro Fujiwara,
Takuji Miyoshi*, Kazuya Sato, Chizuru Kawano-Yamamoto,
Tomohiro Matsuyama, Masaki Toshima, Ken Ohmine,
Katsutoshi Ozaki, Masaaki Takatoku, Tadashi Nagai,
Keiya Ozawa, Kazuo Muroi

Abstract

A 49-year-old female was admitted for acute type adult T-cell leukemia in October, 2004. She developed CMV enterocolitis after treatment with prednisolone (PSL) for ATL eruption, and was then treated with ganciclovir and progressing favorably. She achieved complete remission through the LSG-15 protocol without PSL. She, therefore, received bone marrow transplantation with a reduced intensity-conditioning regimen from an HLA-matched sibling donor in March, 2005. We started medication with PSL and ciclosporin A (CSA) for acute skin GVHD (grade II), but both immunosuppressive therapies were needed for several weeks because we could not control it. When she noted blurring of vision in both eyes and narrowing of the visual field, CMV had been reactivated, and fundusoscopic examination revealed paravascular whitish infiltrates with multiple hemorrhages in both eyes. Based on these findings, we diagnosed her to have CMV retinitis. Although she was treated with foscarnet and her antigenemia became negative, her retinitis progressed. Finally, her retinitis improved due to the induction of ganciclovir. Reports on CMV retinitis after stem cell transplantation are few, therefore further accumulation of such cases is needed to further define the correct management.

Division of Cell Therapy, Jichi Medical University

* Department of Hematology, Osaka Medical College