

緑内障を伴って健常成人に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の1例

堀 由起子 望月 清文

岐阜大学医学部眼科学教室

A Case of Cytomegalovirus Retinitis with Secondary Glaucoma in an Immunocompetent Patient

Yukiko Hori and Kiyofumi Mochizuki

Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine

全身疾患の既往のない52歳、男性の左眼に、高眼圧を伴う網膜炎がみられた。PCR (polymerase chain reaction) 法により前房水中のサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) DNA が検出され、CMV 網膜炎と診断した。ガンシクロビルおよびステロイド薬投与を行い眼圧下降および網膜炎の消失が得られた。現在まで再発はなく、全身検索にて HIV (human immunodeficiency virus) 抗体も陰性で特記すべき異常は認めていない。健常成人に発症した緑内障と前眼部炎症を伴った網膜炎では、PCR 法による前房水中のウイルス検索を行う際に、CMV を含めたヘルペスウイルスの検討が重要である。

A 52-year-old healthy male without human immunodeficiency virus infection developed cytomegalovirus (CMV) retinitis concurrent with raised intraocular pressure (IOP) in his left eye. Initially he received intravenous acyclovir therapy, on suspicion of acute retinal necrosis ; however, his symptoms failed to improve. After polymerase chain reaction disclosed CMV DNA in the aqueous humor, we changed the antiviral therapy from acyclovir to ganciclovir. The patient responded well to intravenous ganciclovir ; reactivation of the CMV retinitis has not been observed. Intraocular DNA identification of herpes virus, including CMV, is recommended in healthy individuals with such ocular findings as in this patient.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 25(9) : 1315~1318, 2008]

Key words : 健常人, サイトメガロウイルス網膜炎, 続発緑内障, immunocompetent individual, cytomegalovirus retinitis, secondary glaucoma.

はじめに

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 網膜炎が、悪性腫瘍、臓器移植後、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患あるいは後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) などの免疫不全状態において生ずることはよく知られており¹⁾、CMV 感染により続発緑内障を発症することはまれである²⁾と考えられていた。今回、健常成人に高眼圧を伴って発症した CMV 網膜炎の1例を経験したので報告する。

I 症 例

患者 : 52 歳, 男性.

初診日 : 2002 年 4 月 22 日.

主訴 : 左眼霧視.

既往歴 : 特記事項なし.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2002 年 4 月 20 日頃より左眼霧視を自覚していたが改善しないため、同年 4 月 22 日に近医眼科を受診した。左眼ぶどう膜炎および続発緑内障と診断され、同日に中濃厚生病院眼科へ紹介された。

〔別刷請求先〕 望月清文 : 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1 岐阜大学医学部眼科学教室

Reprint requests : Kiyofumi Mochizuki, M.D., Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu-shi 501-1194, JAPAN

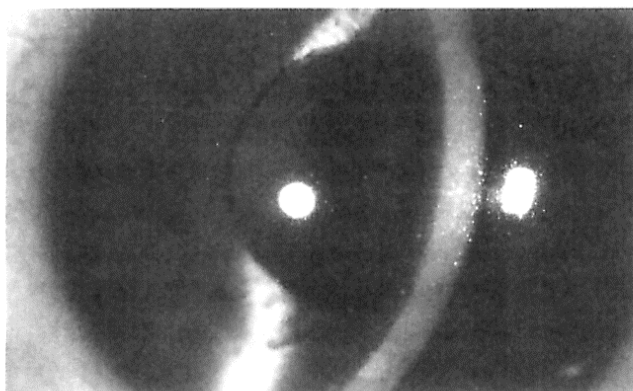


図1 初診時前眼部写真(左眼)
豚脂様角膜後面沈着物を認める。

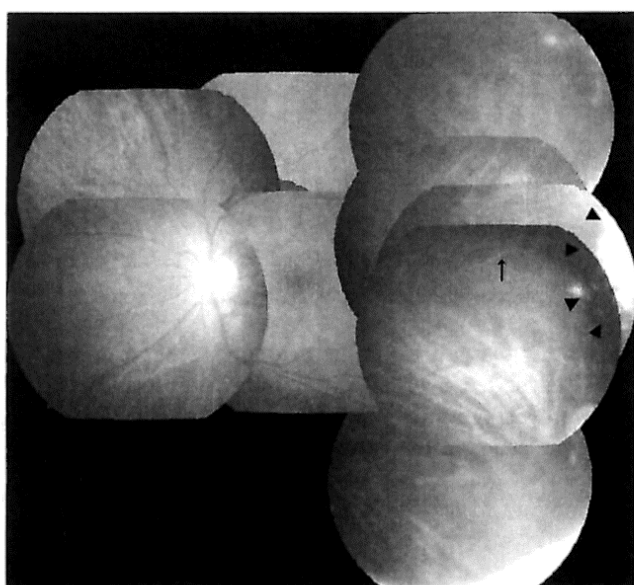


図2 初診時眼底写真(左眼)
↑は白鞘化した血管、耳側周辺部網膜に顆粒状の白色滲出斑(▲)を認める。

初診時眼科的所見：視力は右眼 0.1 (1.2×-0.75D○cyl-1.75D Ax100°), 左眼 0.06 (0.7×-0.75D○cyl-0.50D Ax100°), 眼圧は右眼 20mmHg, 左眼 48mmHg であった。左眼球結膜に充血はほとんどみられず、角膜に豚脂様角膜後面沈着物(KP)を認めた(図1)が、前房内炎症細胞は軽微で隅角結節は認めなかった。左眼の前部硝子体に炎症細胞が軽度に見られ、耳側周辺部網膜には動脈の白鞘化と顆粒状の白色滲出斑を認めた(図2)。蛍光眼底造影(FAG)では白色滲出斑がみられる部位に血行の途絶を認めた(図3)。右眼には明らかな異常はみられなかった。動眼的視野および網膜電図には特に異常を認めなかった。

画像検査所見：眼窩および頭部CT(コンピュータ断層撮影)、MRI(磁気共鳴画像)では特に異常を認めず、胸部X

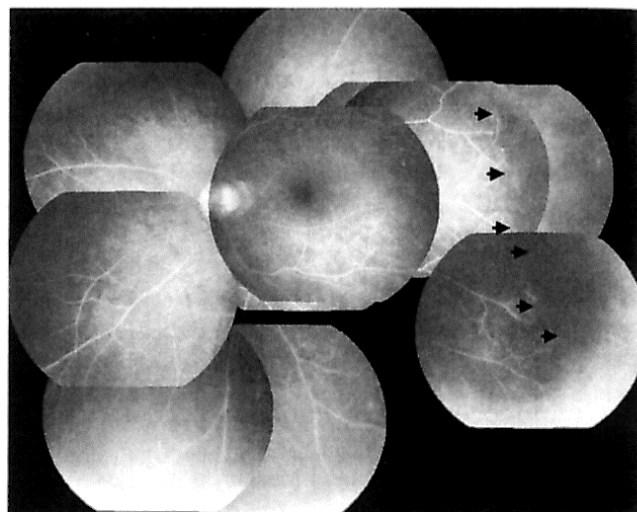


図3 初診時蛍光眼底写真(左眼)
滲出斑部の血行の途絶(▲)を認める。

線写真でも異常所見はなかった。

血液検査所見：WBC(白血球) 8,200/ μ l, RBC(赤血球) 411×10⁴/ μ l, Hb(ヘモグロビン) 13.8g/dl, Ht(ヘマトクリット) 41.4%, Plt(血小板) 57.8×10⁴/ μ l, CRP(C反応性蛋白) 0.1mg/dl, RA 44.4IU/ml, TP(総蛋白) 6.7g/dl, Alb(アルブミン) 4.0g/dl, BUN(血中尿素窒素) 11.5mg/dl, Cr(クレアチニン) 0.7mg/dl, T-Bil(総ビリルビン) 0.2mg/dl, AST(アスパラギン酸・アミノ基転移酵素) 26IU/l, ALT(アラニン・アミノ基転移酵素) 26IU/l, γ -GTP(γ グルタミル・トランスペプチダーゼ) 49IU/l, T-cho(総コレステロール) 249mg/dl, TG(トリグリセライド) 102mg/dl, 随時血糖 104mg/dl, 抗核抗体 40倍未満, 血清補体価 45U/l, 血清蛋白分画 A/G(アルブミン-グロブリン) 比 1.7, アルブミン 62.4%, α_1 -グロブリン 3.5%, α_2 -グロブリン 11.2%, β -グロブリン 9.5%, γ -グロブリン 13.4%, Ig(免疫グロブリン) G 1.010mg/dl, IgA 144mg/dl, IgM 95mg/dl, IAP 612 μ g/ml, 可溶性 IL-2 レセプター 193U/ml, ACE(アンギオテンシン変換酵素) 7.1IU, リゾチーム 6.6 μ g/ml, TPHA(梅毒トレポネマ血球凝集反応)(-), ツベルクリン反応 1.5mm×1.5mm.

ウイルス学的検索：単純ヘルペスウイルス(HSV)-1 32倍(ウイルス中和反応 neutralization test: NT), HSV-2 4倍(NT), 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) 4倍(補体結合反応 complement fixation test: CF), CMV 16倍(CF), Epstein-Barrウイルス(EB) 抗VCA IgG 640倍↑(蛍光抗体法 fluorescent antibody: FA), EB 抗EBNA(EBウイルス関連特異核抗原) 80倍(FA), インフルエンザウイルスA型パナマ/2007/99 1,280倍(赤血球凝集抑制反応, hemagglutination inhibition: HI), HTLV(ヒトT細胞白血病ウイ

ルス)-1 抗体 16 倍未満 (ゼラチン粒子凝集反応: PA)。

HLA タイピング: HLA (ヒト白血球抗原) A24 (9), B70, Cw7, DR4, DR9。

経過: 眼底の滲出斑は特徴的ではなかったものの、他の眼所見および上記の検査結果から当初は左眼急性網膜壊死 (acute retinal necrosis: ARN) と診断し、即日入院のうえで加療を開始した。全身的には抗ウイルス薬 (アシクロビル: ACV) 1,500 mg およびプレドニゾロン 40 mg/日点滴を行い、循環改善薬 (カリジノゲナーゼ) および抗血小板薬 (アスピリン) 内服を併用した。眼圧下降薬として 1% ドルゾラミドおよび 0.5% チモロール点眼を、消炎目的に 0.1% リン酸ベタメサゾン、1% アトロピンおよびレボフロキサシン点眼を開始した。また、 γ グロブリン製剤 2.5 g を 5 日間投与した。前眼部の炎症は徐々に改善し、入院 2 日後には眼圧は 12 mmHg 前後と低下した。入院時に前房水を採取し、一部を PCR (polymerase chain reaction) 法による VZV および HSV の DNA 検索に供し残りを -80°C にて凍結保存した。4 月 28 日 (入院 7 日目) に滲出斑の後極側に網膜光凝固術を施行した。KP も消失し前眼部所見が改善したので、ステロイド薬を漸減し、5 月 6 日 (入院 15 日目) から ACV を内服に変更した。ところが 5 月 10 日 (入院 19 日目) 頃から KP の増加および滲出斑の拡大傾向がみられたので、ACV 1,500 mg およびプレドニゾロン 40 mg/日点滴を再開した。前房水からの VZV および HSV DNA 検索結果はともに陰性であったが、顆粒状白色滲出斑がやや拡大傾向にあり、ACV 耐性の VZV による ARN の可能性が高いと考え 5 月 14 日 (入院 23 日目) より抗ウイルス剤をガンシクロビル (GCV) 500 mg/日点滴に変更した。その一方で、健常人における網膜炎ではあるが CMV 網膜炎も否定できないと考え、前回採取した前房水を用いて EB および CMV の DNA 検索を行ったところ、CMV DNA が検出された。全身的な検索において CMV 感染は認められなかった (CMV 抗原 C10, C11 陽性細胞は認めず) が、眼所見および前房水からのウイルス DNA 検出より本症例を CMV 網膜炎と診断した。GCV 初期投与量 500 mg/日点滴を 2 週間続行したところ眼底所見の著明な改善がみられ、その後は維持量 300 mg/日点滴を継続しながらステロイド薬を漸減した。さらに 6 月に入ってから抗 CMV 抗体高力価 γ グロブリン製剤 2.5 g の投与を追加した。顆粒状白色滲出斑は消退傾向を示し、ステロイド薬を中止したうえで GCV 3,000 mg/日内服として 6 月 10 日退院とした。顆粒状白色滲出斑の消失を確認して 10 月 4 日に GCV 内服を中止した。2007 年 7 月現在、矯正視力は右眼 1.2, 左眼 1.0, 眼圧は右眼 10 mmHg, 左眼 11 mmHg で再燃を認めていない。

HIV (human immunodeficiency virus) 感染の有無に関して、同意を得たうえで検査を 2 度施行したが、2 度とも陰性

であった。CD4 陽性 T リンパ球および CD8 陽性 T リンパ球ともに異常はなかった。なお、右眼には全経過を通じて異常所見はみられなかった。

II 考 按

続発緑内障を伴って健常成人に発症した CMV 網膜炎に対して GCV およびステロイド薬投与を行い眼圧下降および網膜炎の消失が得られた。CMV 網膜炎は一般に顆粒状白色滲出病変と萎縮巣や出血の混在する眼底病変が特徴的である¹⁾。AIDS や悪性腫瘍などの基礎疾患を有する患者では、免疫抑制状態の存在および眼底所見から診断は比較的容易である¹⁾。本症例では臓器移植、ステロイド療法あるいは癌などの全身疾患がなく、血液検査でも CD4 陽性細胞数の減少など免疫機能の低下を示唆する所見を認めず、血液中 CMV ウイルス抗原も陰性で全身的 CMV 感染は否定的であった。さらに HIV 抗体は、経過中に施行した 2 回とも陰性であり、全身的に免疫機能の低下を示唆する所見はなかった。しかしながら PCR 法による前房水中のヘルペスウイルス DNA 検索から CMV DNA が検出され、抗 CMV 薬である GCV により眼底病変が沈静化したことから、眼底所見と合わせ本症例を CMV 網膜炎と診断した。

わが国において健常成人に発症した CMV 網膜炎の報告は本症例を含め 5 例である (表 1)³⁻⁶⁾。平均年齢は 46 歳で、全例男性であった。患側は両眼 1 例で、他は右眼および左眼それぞれ 2 例であった。発症時視力は 1 例を除き良好であった。本症例ならびに北ら⁶⁾ の症例において発症時に高眼圧を呈していた。全例で顆粒状白色滲出病変を特徴とし、3 例に虹彩炎を認めた。PCR 法による前房水中の CMV DNA の検索は 4 例で行われ、うち 3 例で陽性であった。陰性であった 1 例では CMV ウイルス抗原が血液中から検出された³⁾。未施行であった 1 例では眼底所見と GCV の治療効果から本疾患と診断している⁴⁾。HIV 抗体は検査を施行した 4 例すべてで陰性であった。治療には全例で GCV が使用され、うち 1 例では硝子体内投与のみで改善がみられた⁶⁾。全例でステロイド薬の全身投与が施行されていた。硝子体手術は 2 例で、網膜光凝固術は 2 例で行われていた。5 例中 3 例で CD4 陽性細胞数や CD8 陽性細胞数の低下など一過性の軽度免疫不全状態がみられた。したがって、健常成人で眼底の顆粒状白色滲出病変に遭遇した際には、HIV 抗体および CD4 陽性細胞数などの全身検索を行うと同時に前房水など眼内液を用いた CMV DNA の検索が必要と考えられた。加えて、CMV 網膜炎と診断され直ちに GCV の局所あるいは全身投与が開始されれば、予後は比較的良好と思われた。

一般に CMV 感染に併発した続発緑内障の報告はまれである²⁾と考えられていた。しかし、Chee ら⁹⁾ が CMV による角膜内皮炎 10 例 12 眼で軽度のぶどう膜炎と眼圧上昇が全例

表 1 わが国において健常成人に発症した CMV 網膜炎の報告

| 報告者 (報告年) | 年齢 (歳) | 性別 | 患眼 | 矯正視力 | | | | 初診時眼圧 (mmHg) | | 所 見 | CMV DNA (PCR 法) | CMV 抗体価 (CF) | CMV antigenemia | HIV 抗体価 (EIA) |
|-----------------------------|-----------|----|----|----------|----------|---------|---------|-----------------|----|-------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| | | | | 初診時 右 | 初診時 左 | 最終 右 | 最終 左 | 右 | 左 | | | | | |
| 二宮ら ³⁾ (1993) | 32 | 男 | 左 | 1.5 | 0.1 | 不明 | 0.2 | 不明 | 不明 | 顆粒状白斑 網膜出血 増殖膜 硝子体出血 | 前房水 (-) 硝子体液 (-) | 不明 | (+) | HIV-1 (-) HIV-2 (-) |
| 前谷ら ⁴⁾ (1994) | 39 | 男 | 両 | 1.2 | 1.0 | 不明 | 0.9 | 12 | 14 | 虹彩炎 硝子体混濁 白色滲出斑 | 未施行 | 16 倍 | 不明 | HIV (-) |
| 高橋ら ⁵⁾ (1998) | 66 | 男 | 右 | 1.2 | 1.2 | 不明 | 不明 | 12 | 13 | 限局性の滲出斑 軽度の斑状出血 | 前房水 (+) | 64 倍 | 不明 | HIV-1 (-) HIV-2 (-) |
| 北ら ⁶⁾ (2005) | 42 | 男 | 右 | 0.01 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 45 | 17 | 虹彩炎 顆粒状白色滲出斑 | 前房水 (+) | #IgG : 10.3 IgM : 0.35 | 不明 | 不明 |
| 本症例 (2007) | 52 | 男 | 左 | 1.2 | 0.7 | 1.0 | 1.0 | 20 | 48 | 虹彩炎 顆粒状白色滲出斑 | 前房水 (+) | 16 倍 | (-) | HIV-1 (-) HIV-2 (-) |

| 報告者 (報告年) | 治 療 | その他 |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|
| 二宮ら ³⁾ (1993) | ステロイド全身投与, Mono Ab, PC, GCV, VIT (2 回) | CD4 陽性細胞数減少 |
| 前谷ら ⁴⁾ (1994) | ステロイド全身投与, GCV, VIT | — |
| 高橋ら ⁵⁾ (1998) | ステロイド全身投与, ACV, GCV | CD8 一過性低下 |
| 北ら ⁶⁾ (2005) | GCV 硝子体内投与 | BRVO に対する硝子体手術後 CD4 陽性細胞数一過性減少 |
| 本症例 (2007) | ステロイド全身投与, ACV, GCV, PC | — |

ACV : アシクロビル, GCV : ガンシクロビル, Mono Ab : 抗 CMV ヒトモノクローナル抗体, Poly Ab : 抗 CMV 抗体高力価 γ -グロブリン, PC : 網膜光凝固術, VIT : 硝子体切除術, BRVO : 網膜静脈分枝閉塞症, # : 酵素免疫低療法による。

にみられたと報告するなど、近年 CMV 感染が眼圧上昇を起こすことがはっきりとしてきた。de Schryver⁷⁾ は免疫不全を認めずしかも網膜壊死を伴わない CMV による前部ぶどう膜炎 5 例全例で続発緑内障がみられたと報告した。また、van Boxtel⁸⁾ は健常者にみられた CMV による片眼性の慢性あるいは再発性の前部ぶどう膜炎 7 例を報告し、うち 6 例で続発緑内障がみられたという。本症例では KP を伴う続発緑内障がみられた。よって免疫不全のない患者においても CMV が他のヘルペスウイルスと同様の前眼部炎症を惹起し続発緑内障を併発する症例に注意が必要と考えられる⁶⁾。両報告とも長期にわたるバルガンシクロビル内服が前部ぶどう膜炎の再燃を抑えたという。本症例でも GCV 内服を長期に使用したことが網膜炎および前眼部炎症の再燃予防に効果的

であったと考えられる。本症例の経験から、健常成人に緑内障および前眼部炎症を伴って網膜炎が発症した場合には、全身的な免疫能のチェックを進めるとともに PCR 法により前房水中の HSV および VZV DNA のみならず CMV DNA の検討も忘れてはならない。

文 献

- 1) 箕田 宏 : サイトメガロウイルス網膜炎. 眼科 **46** : 1548-1554, 2004
- 2) 日比野佐和子, 山本修士 : ウイルス性ぶどう膜炎による続発緑内障の診断と治療. 眼科 **44** : 947-961, 2002
- 3) 二宮久子, 小林康彦, 田中 稔ほか : 健康な青年にみられたサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. あたらしい眼科 **10** : 2101-2104, 1993
- 4) 前谷 悟, 中西清二, 松浦啓太ほか : 健常人に発症したサイトメガロウイルス網膜炎と思われる 1 例. 眼紀 **45** : 429-432, 1994
- 5) 高橋健一郎, 藤井清美, 井上 新ほか : 健常人に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. 臨眼 **52** : 615-617, 1998
- 6) 北 善幸, 藤野雄次郎, 石田政弘ほか : 健常人に発症した著明な高眼圧と前眼部炎症を伴ったサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. あたらしい眼科 **22** : 845-849, 2005
- 7) de Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N et al : Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* **90** : 852-855, 2006
- 8) van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J et al : Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* **114** : 1358-1362, 2007
- 9) Chee S-P, Bacsal K, Jap A et al : Corneal endothelitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* **114** : 798-803, 2007