

# 眼症状を契機にヒト免疫不全ウイルス感染が判明した サイトメガロウイルス網膜炎の1例

古川達也\*<sup>1</sup> 岩見久司\*<sup>1</sup> 細谷友雅\*<sup>1</sup> 夏秋 優\*<sup>2</sup> 日笠 聡\*<sup>3</sup> 五味 文\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> 兵庫医科大学眼科学教室 \*<sup>2</sup> 兵庫医科大学皮膚科学教室 \*<sup>3</sup> 兵庫医科大学内科学講座血液内科

A Case of Cytomegalovirus Retinitis Caused by Human Immunodeficiency Virus Infection, with Ocular Symptoms

Tatsuya Furukawa<sup>1)</sup>, Hisashi Iwami<sup>1)</sup>, Yuka Hosotani<sup>1)</sup>, Masaru Natsuaki<sup>2)</sup>, Satoshi Higasa<sup>3)</sup> and Fumi Gomi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine, <sup>2)</sup> Department of Dermatology, Hyogo College of Medicine,

<sup>3)</sup> Department of Hematology and Clinical Oncology, Hyogo College of Medicine

**緒言**：原因不明のぶどう膜炎患者の経過観察中に AIDS が判明したことで、サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎と診断された1例を経験したので報告する。 **症例**：67歳、男性。3週前からの右眼充血と眼痛で紹介受診。矯正視力右眼 (0.7)、左眼 (1.0)。右眼に角膜後面沈着物、前房内細胞を認めたが、眼底は軽度の滲出性変化のみであった。一般採血で異常なく、ツベルクリン反応陰性。前額部に皮疹があり、皮膚生検と胸部 X 線検査を行ったが、サルコイドーシスは否定された。その後網膜炎が増悪し、トリアムシノロン Tenon 嚢下注射を行ったが眼底所見はさらに増悪。皮膚科で口腔カンジダ症から免疫不全を疑い、HIV 抗原抗体陽性、CD4 陽性リンパ球減少を認め AIDS と診断された。血中 antigenemia 法と前房水 PCR から CMV 網膜炎と確定診断した。 **結論**：原因不明のぶどう膜炎は、潜在する免疫不全の可能性も念頭に置いて、HIV 感染を含めた精査を進める必要がある。

A 67-year-old male was referred to our hospital with chief complaint of hyperemia and mild pain in his right eye lasting more than 3 weeks. Best-corrected visual acuity of the eye was 0.7 ; cells in the anterior chamber with keratic precipitates (KPs) were observed. Fluorescein angiography showed mild vasculitis in the peripheral retina in the right eye, but there were no apparent changes in the left eye. General blood collection was within normal range and tuberculin skin test was negative. Subtenon's triamcinolone acetonid injection was performed due to increasing retinal vasculitis, but the condition worsened. Dermatologists suspected immunodeficiency on the basis of oral candidiasis ; HIV antigen antibody-positive and CD4-positive lymphocyte reduction was revealed. AIDS-associated cytomegalovirus (CMV) infection was confirmed from CMV antigenemia and PCR examination of the anterior chamber fluid. To avoid serious progression, the possibility of immunodeficiency background should be excluded in the treatment of uveitis of uncertain origin.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 35(5) : 671~675, 2018]

**Key words** : サイトメガロウイルス網膜炎, AIDS, HIV, ぶどう膜炎, サルコイドーシス, cytomegalovirus retinitis, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), human immunodeficiency virus (HIV), uveitis, sarcoidosis.

## はじめに

わが国のヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染者数および後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 発症患者数は、2007 年以降、合わせて年間 1,000 件を超えている<sup>1)</sup>。このうち HIV 感染に気づかずに、突然免疫不全症状を発症

し AIDS と診断される、いわゆる「いきなり AIDS」患者の割合が高まっており、約 3 割を占めている。他の先進国では新規 AIDS 患者の割合は減少傾向にあるのに対し、わが国で増加している理由として、保健所や自治体、あるいは医療機関で自発的に HIV 検査を受ける割合が少ないことがあげられる。

〔別刷請求先〕 古川達也 : 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学眼科学教室

Reprint requests : Tatsuya Furukawa, Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8501, JAPAN

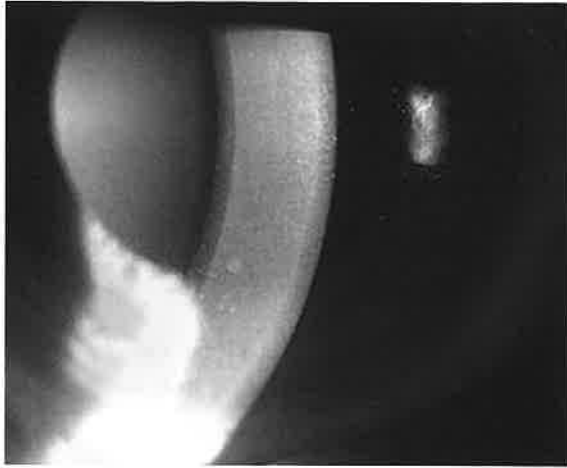


図1 初診時の前眼部細隙灯顕微鏡写真  
結膜毛様充血, 少量の small white KPs, 前房内細胞を認める.

AIDS の診断基準を満たす指標疾患は 23 疾患あるが, このうち日本国籍 AIDS 患者にもっとも多くみられるのはニューモシステリス肺炎で, ついでカンジダ症, サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染症となっている<sup>1)</sup>. なかでも CMV 網膜炎は CMV 感染症のなかでもっとも多くみられる代表的な疾患である.

今回, 原因不明のぶどう膜炎患者の経過観察中に AIDS が判明したことで, CMV 網膜炎と診断された 1 例を経験したので報告する.

## I 症 例

患者: 67 歳, 男性.

主訴: 右眼の充血と眼痛.

既往歴: 梅毒.

現病歴: 3 週前から右眼の充血と眼痛を自覚し, 近医を受診. ぶどう膜炎を疑われ, ベタメタゾン点眼が処方されたが改善を認めず, 兵庫医科大学病院眼科を紹介受診.

初診時所見: 視力は右眼 (0.7×sph-3.00D○cyl-1.25D

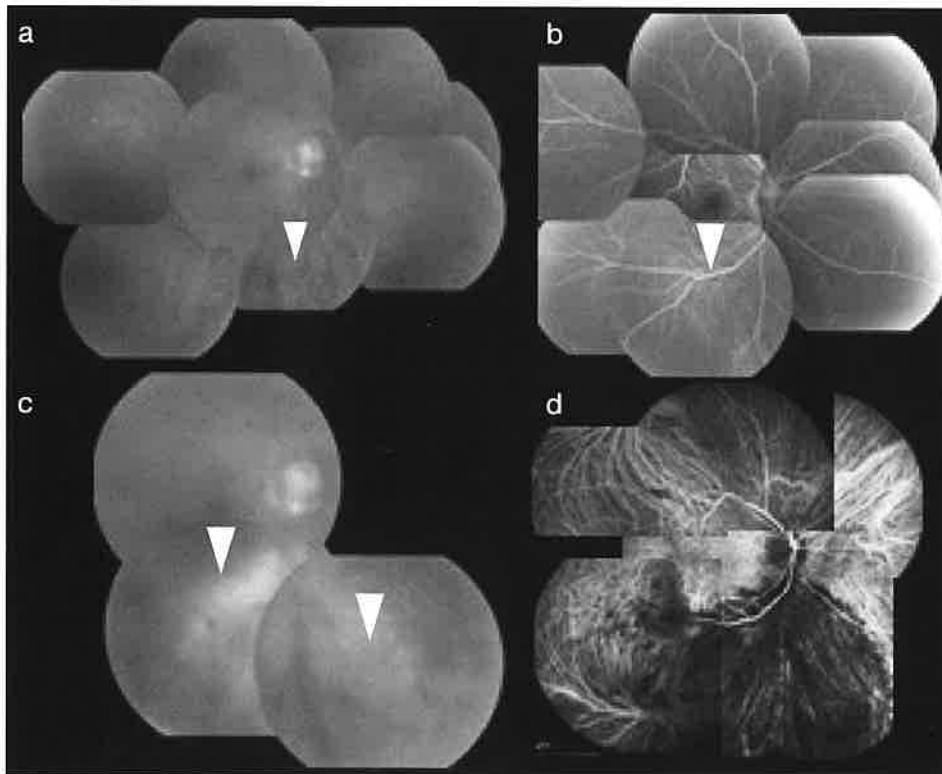


図2 右眼眼底写真および眼底造影写真

- a: 初診時眼底写真. アーケード血管外の網膜血管周囲にわずかに滲出性変化がみられる (▽).
- b: 初診時 FA 写真. 同部位の血管透過性亢進を認める (▽).
- c: 7 週後眼底写真. 下方網膜血管炎の増悪を認める (▽).
- d: 9 週後インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 脈絡膜循環障害と思われる低蛍光を認める (▽).

Ax100°), 左眼 (1.0×sph-3.00D○cyl-2.00D Ax90°), 眼圧は右眼 15mmHg, 左眼 17mmHgであった。細隙灯顕微鏡検査では, 右眼に結膜毛様充血, 少量の small white keratic precipitates (KPs), 前房内細胞を認めた (図 1)。右眼眼底の視神経乳頭下方, アーケード血管外の網膜血管周囲にわずかに滲出性変化 (図 2a) がみられ, フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA) では同部位の血管透過性亢進を認めた (図 2b)。左眼には異常を認めなかった。

全身所見 : 前額部と四肢に紅斑を認めたが, 全身症状はなかった。胸部 X 線検査では特記すべき異常所見はなかった。血液検査結果は白血球数 4,400/ $\mu$ l, 赤血球数 381 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, ヘモグロビン 11.4g/dl, ヘマトクリット 36.0%, 血小板数 21.6 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, CRP 0.27, 総蛋白 8.3g/dl, アルブミン 3.6g/dl, 総ビリルビン 0.4mg/dl, AST 19U/l, ALT 13U/l, LDH 256U/l, アルカリホスファターゼ 329U/l, クレアチンキナーゼ 54U/l, 尿素窒素 13mg/dl, クレアチニン 0.72mg/dl, ナトリウム 140mmol/l, カリウム 4.00mmol/l, 赤沈 (1h) 102mm, 梅毒トレポネーマ (TP) 抗体陽性, 梅毒脂質抗原 (RPR) 陰性, 補体 60 以上, 抗核抗体 40 倍, リウマチ因子陰性, IgG 2,264mg/dl, IgA 819mg/dl, IgM83mg/dl, アンギオテンシン変換酵素 6.7, HTLV-1 抗原陰性, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陰性, HCV 陰性であり, 血算, 生

化学所見に有意な異常所見は認めなかった。ツベルクリン反応は陰性であった。

経過 : small white KPs, 前房内炎症, 眼底の網膜血管周囲の滲出斑などの眼科所見と, 皮疹の存在, ツベルクリン反応陰転化からサルコイドーシスを疑った。皮膚科で皮疹の皮膚生検を施行したが, 病理所見ではリンパ球浸潤のみであり特徴的な類上皮肉芽腫を認めず, 紅斑は皮膚科で慢性湿疹ないしアレルギー性皮膚炎と診断され, この時点でサルコイドーシスは否定された。

初診時から7週後, ベタメタゾン点眼継続により前眼部炎症は改善傾向だったが, 眼底下方の網膜滲出斑の拡大 (図 2c) と, 右眼矯正視力 (0.5) と低下を認めた。眼底所見から CMV 網膜炎の可能性も考えられたが, 全身状態良好であり基礎疾患もないことからこの時点では否定的と考え, 原因不明のぶどう膜炎として, トリアムシロン Tenon 嚢下注射 (40mg) を施行した。9 週後 (注射 2 週後), 右眼の視力低下はなかったが, 網膜血管周囲の滲出性変化の拡大と網膜出血の出現を認めた。FA では下方網膜を中心に網膜色素上皮および静脈からの色素漏出を認め, インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography : IA) でも FA での漏出に一致し, 脈絡膜循環障害と思われる低蛍光を認めた (図 2d)。

眼底所見の悪化と同時期に口腔内白苔の出現を皮膚科で指

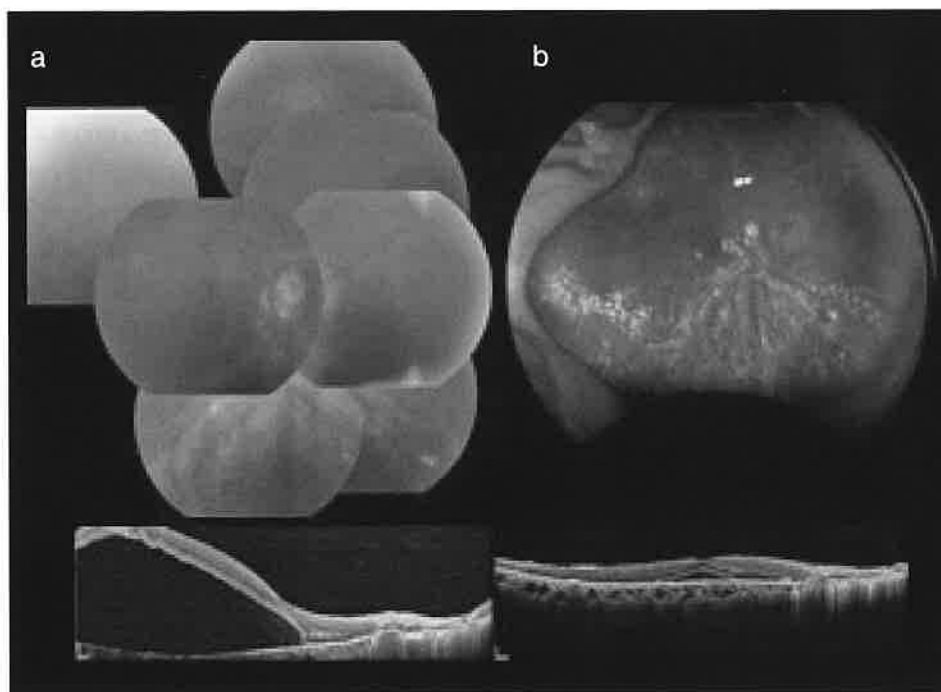


図 3 眼底写真および光干渉断層計像

- a : 抗ウイルス治療開始 3 週後。網膜動静脈血管炎は改善したが網膜剝離を認める。  
 b : 硝子体手術 8 週後。シリコンオイル下に網膜は復位し, 血管炎も改善しているが, 中心窩には網膜下液が残存している。

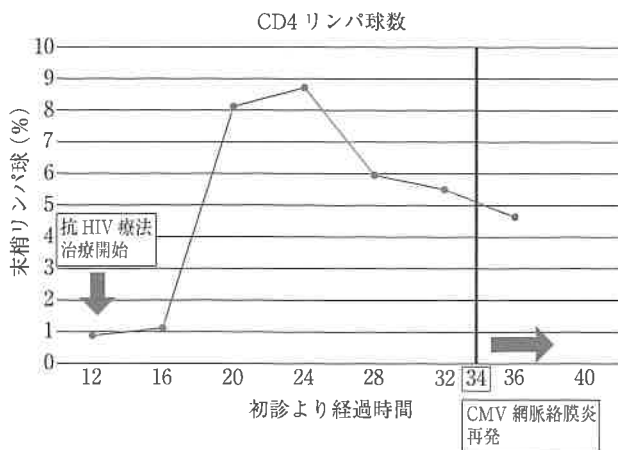


図4 抗 HIV 療法開始後の CD4 リンパ球数の推移

抗 HIV 療法開始後 CD4 リンパ球の増加を認めるが、網脈絡膜炎の再発時に明らかな急増は認めない。

摘され、同部位の培養から *Candida albicans* が検出された。免疫不全状態が疑われ、免疫電気泳動検査にて  $\gamma$  グロブリンの上昇、HIV 抗原・抗体陽性、かつ CD4 リンパ球が  $18.82/\mu\text{l}$  と著明な減少を認めたことより AIDS と診断された。免疫低下を鑑みて、改めて CMV 網膜炎を疑い、前房水を採取してウイルス DNA を polymerase chain reaction (PCR) 法で測定した結果、CMV DNA が検出され、採血にて血中 CMV antigenemia が陽性であり CMV 網膜炎と確定診断した。また、今回の CMV 網膜炎は IA で脈絡膜の循環障害を顕著に認めたことから、脈絡膜炎も伴う網脈絡膜炎と診断した。診断後速やかにバルガンシクロビル  $900\text{mg}/\text{日}$  内服とガンシクロビル硝子体注射を 4 日ごとに計 8 回施行 (1 回  $2\text{mg}$  を週 2 回) 施行した。

抗ウイルス治療開始 1 週 (初診時より 12 週) では眼底所見にほとんど変化は認めなかったが、徐々に滲出性変化の改善があり、抗ウイルス治療開始 8 週 (初診時より約 20 週) には網脈絡膜炎の鎮静化を認めた。しかしながら、脈絡膜炎を伴う網膜全層の炎症をきたしていたことから、下方の網膜に強い萎縮とその病変内に裂孔が生じ、網膜剝離が発生したことから (図 3a)、硝子体手術 (phacoemulsification and aspiration + pars plana vitrectomy + silicone oil 充填) を施行した (図 3b)。硝子体手術後 8 週 (初診時より約 30 週) ではシリコンオイル充填下で再剝離を認めず、病態が安定していたため、血中 CMV antigenemia が陰性になった時点で血液内科から処方されていたバルガンシクロビルの内服が中止となった。しかしながら、術後 12 週 (初診時より約 34 週) で右眼視神経乳頭鼻側とアーケード血管耳上側に網脈絡膜炎の再発を認めた。HIV 感染症に対しては血液内科にて診断後より抗 HIV 療法を開始し、血中 CD4 リンパ球の回復を認めており、このときの血中 CMV antigenemia は陰性を維持

していたが、網脈絡膜炎再発時には CD4 リンパ球の急激な上昇は認めなかったことから (図 4)、免疫回復ぶどう膜炎 (immune recovery uveitis : IRU) の発症ではなく、CMV 網膜炎の再燃と考え、再度バルガンシクロビル  $1,800\text{mg}/\text{日}$  の内服を行い、網脈絡膜炎は消退した。

## II 考 按

HIV 感染患者および AIDS 患者では死を迎えるまで約 30 % の確率で CMV 網膜炎が生じるとされており<sup>2)</sup>、United States Public Health Service and Infectious Diseases Society of America (USPHS/IDSA) によるガイドラインでは、CMV 網膜炎は AIDS 患者の CMV 臓器感染症のなかで腸炎や脳炎と同様に頻度の高い臨床病状といわれている。現在では HIV 感染者に対する多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) が治療として行われるようになったことにより、AIDS の発生頻度は 1980 年代と比べ  $1/4\sim 1/5$  程度に減っている<sup>3)</sup>。しかしながら、HIV 感染を知らない「いきなり AIDS」患者の増加に伴い、CMV 網膜炎も眼科医が初診で出会う機会が多くなっている可能性がある。

わが国では成人の約 80~90% は幼少期に CMV の不顕性感染を起こしているといわれており<sup>4)</sup>、AIDS 患者以外にも白血病、自己免疫疾患、臓器移植後の免疫低下時、糖尿病を基礎疾患にもつ免疫正常者や高齢者、内眼手術やステロイド局所注射などでも CMV 網膜炎を発症すると報告されている<sup>5~7)</sup>。しかし、CMV 網膜炎は、眼科初診で免疫不全を指摘されていない患者では診断がむずかしく、治療が遅れることがある。CMV 網膜炎は網膜全層の滲出と壊死を主体とし、前眼部や硝子体の炎症所見に乏しいといわれている。本症例では初診時には、片眼性の前眼部炎症所見が主体で網膜病変は軽微であり、一般的な CMV 網膜炎とは臨床像が異なっていた。吉永らは免疫正常者に発症する CMV 網膜炎は、免疫能が正常であるため、IRU 様の反応が起こり、虹彩炎、硝子体混濁などの炎症所見が多く認められ、通常の CMV 網膜炎と臨床症状が異なると述べている<sup>8)</sup>。本症例は免疫不全患者であったが、初診時の眼所見は免疫正常者の CMV 網膜炎所見に類似しており、免疫能がまだ比較的保たれていた可能性がある。眼底所見の進行により、一度は CMV 網膜炎を疑ったが、一般採血では免疫異常を看破できず、前眼部所見、ツベルクリン反応陰転化と前額部の皮疹所見からサルコイドーシスを疑った。そこでトリアムシノロンの Tenon 嚢下注射を施行したことで局所免疫能を急激に低下させ、典型的な CMV 網膜炎としての進行を促進させたと考えられる。皮膚生検でサルコイドーシスが否定された時点で、片眼性であることと特徴的な眼底所見から、改めて CMV 網膜炎の可能性を再検討すべきであったであろう。CMV 網膜炎の診断には、

前房水内ウイルス DNA の検索や採血項目の追加による全身再評価が必要である。CMV 網膜炎の治療は HIV 陽性、陰性にかかわらず抗ウイルス薬の全身投与が推奨される。これは全身状態の改善につながるうえに、患者の 3/4 近くが治療後に視力回復を認めるといわれているからである<sup>9)</sup>。

本症例の経験により、わが国での「いきなり AIDS」患者増加の実態が垣間みえた。AIDS 治療薬開発などのニュースにより HIV 感染への危機感が以前より少なくなり、それが HIV 検査受検率の低さ<sup>10)</sup>につながっている可能性も考えられる。原因不明のぶどう膜炎、とくに網膜炎をみた場合には、それが CMV 網膜炎である可能性も念頭に置いて、HIV 感染を含めた潜在する免疫不全の有無の精査を進める必要があると考える。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会：平成 27 年エイズ発生動向年報。(Available at : [http://api-net.jfap.or.jp/status/2015/15nenpo/15nenpo\\_menu.html](http://api-net.jfap.or.jp/status/2015/15nenpo/15nenpo_menu.html))
- 2) Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH et al : Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* **133** : 48-61, 2002
- 3) Jabs DA : AIDS and ophthalmology. *Arch Ophthalmol* **126** : 1143-1146, 2008
- 4) 八代成子：サイトメガロウイルス網膜炎. *眼科* **49** : 1189-1198, 2007
- 5) Saidel MA, Berreen J, Margolis TP : Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient. *Am J Ophthalmol* **140** : 1141-1143, 2015
- 6) Karkhaneh R, Lashay A, Ahmadrabi A : Cytomegalovirus retinitis in an immunocompetent patient : A case report. *J Curr Ophthalmol* **28** : 93-95, 2016
- 7) Downes KM, Tarasewicz D, Weisberg LJ et al : Good syndrome and other causes of cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients—case report and comprehensive review of the literature. *J Ophthalmic Inflamm Infect* **6** : 3, doi : 10.1186/s12348-016-0070-7. Epub 2016
- 8) 吉永和歌子, 水島由香, 精松徳子ほか：免疫正常者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎. *日眼会誌* **112** : 684-687, 2008
- 9) Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML et al : Long-term outcomes of cytomegalovirus retinitis in the era of modern antiretroviral therapy : Results from a United States Cohort. *Ophthalmology* **122** : 1452-1463, 2015
- 10) 健山正男, 比嘉 太, 藤田次郎：我が国における AIDS の発症動向—「いきなり AIDS」の問題. *日本医事新報* **4676** : 25-30, 2013

\* \* \*