

後天性免疫不全症候群以外の患者に発症した サイトメガロウイルス網膜炎5例の臨床的検討

島崎晴菜 高山 圭 菅岡晋平 竹内 大

防衛医科大学校眼科学教室

Clinical Analysis of Five Cases of Cytomegalovirus Retinitis Complicated with Immunosuppressive Disease Except Acquired Immunodeficiency Syndrome

Haruna Shimazaki, Kei Takayama, Shinpei Sugaoka and Masaru Takeuchi

Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

目的：後天性免疫不全症候群（AIDS）以外の原疾患を有するサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の臨床所見と特徴を検討した。**対象および方法**：2010年4月～2019年2月に防衛医科大学校病院眼科を受診し、AIDS以外の原疾患がありCMV網膜炎と診断した5例8眼（全例男性）の発症時年齢、原因疾患、CMV網膜炎のタイプ、白血球数、好中球数、発症時と寛解期の矯正視力、視神経乳頭炎の有無、網膜剥離の有無、硝子体手術の実施、転帰について後ろ向きに調査した。**結果**：発症時平均年齢は59.8±10.1歳、平均観察期間は20.9±32.2カ月、4例が悪性リンパ腫で1例が糖尿病だった。平均視力は炎症寛解後も改善せず、視力予後が良好だったのは1例2眼のみで、2例3眼はCMV網膜炎が再発し、2例は原疾患（ともに悪性リンパ腫）により死亡した。**結論**：AIDS以外の免疫能低下状態の患者に生じたCMV網膜炎は視力予後が不良である可能性が示唆された。

Purpose : To evaluate the clinical findings and characteristics of cytomegalovirus (CMV) retinitis complicated with basic immunosuppressive disease except acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Cases and Methods** : This retrospective review study involved 8 eyes of 5 consecutive male patients (mean age : 59.8±10.1 years) diagnosed with CMV retinitis between April 2010 and February 2019 at the National Defense Medical College Hospital. Age at onset, sex, basic disease, type of CMV retinitis, visual acuity (VA) in the acute phase and remission phase, presence of retinal detachment and optic disc edema, implementation of vitreous surgery, and prognosis were evaluated. **Results** : Mean LogMAR VA was 0.64±1.03 in the acute phase and 0.83±1.38 in the remission phase. Relapse occurred in 3 eyes of 2 cases, and VA improved in only 2 eyes of 1 case. Two patients died due to basic disease. **Conclusion** : CMV retinitis complicated with basic immunosuppressive disease, except AIDS, is a poor prognosis of VA and life.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 37(5) : 609~614, 2020]

Key words : 網膜炎, サイトメガロウイルス, 悪性リンパ腫, retinitis, cytomegalovirus, malignant lymphoma.

はじめに

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) は日和見感染をきたすウイルスとして知られ、CMVの再活性化により免疫抑制状態の患者でCMV網膜炎を発症させることがある¹⁾。CMV網膜炎は前眼部炎症や硝子体炎などの炎症所見が乏しいが、眼底病変は特徴的な所見があり、臨床的には周辺部顆粒型、後極部劇症型、樹氷状血管炎型の3病型に分

類される。周辺部顆粒型は網膜周辺部に出血をほとんど伴わず、白色顆粒状の病変が扇形に集積する。病巣は次第に癒合・拡大しながら進行し、活動性病巣の周辺には白色の顆粒状病変が散在するのが特徴であり、進行は3病変のなかでは一番緩徐である。後極部劇症型は後極部の血管に沿って網膜出血と浮腫を伴う黄白色滲出斑が出現し、病巣部の網膜は壊死しており出血を伴い速やかに進行し、黄斑浮腫や視神経へ

〔別刷請求先〕 高山 圭 : 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2 防衛医科大学校眼科医局

Reprint requests : Kei Takayama, M.D., Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, JAPAN

の炎症進展により急激な視力低下が起きる。樹氷状血管炎型は血管壁の顕著な白鞘化と閉塞性血管炎をきたす²⁾。

CMV 網膜炎は後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 患者に発症することが多いが、化学療法中の血液疾患の患者、コントロール不良の糖尿病患者にも発症する³⁾。近年、医療の進歩・社会の超高齢化・糖尿病患者の増加などにより AIDS 以外の患者における CMV 網膜炎の発症が増加傾向と報告されているが^{4,5)}、それらの眼底所見や視力予後の報告は少ない。今回、AIDS 以外の原疾患を有する患者に発症した CMV 網膜炎の臨床所見や予後と比較し、その特徴について検討した。

I 対象および方法

2010年4月～2019年2月に防衛医科大学校病院眼科(以下、当科)を受診し、CMV 網膜炎と診断された症例の診療録を後ろ向きに調べた。CMV 網膜炎の診断は既報と同様に、採血検査による CMV IgG, CMV IgM, 特徴的な眼底所見、前房水か硝子体液からの polymerase chain reaction (PCR) test による CMV DNA の検出をもって確定診断とした。3 病型(周辺部顆粒型、後極部劇症型、樹氷状血管炎型)の分類と病変部位 (Zone 1: 視神経乳頭周囲 1,500 μ m または中心窩周囲 3,000 μ m, Zone 2: Zone1 の外側から赤道部までの領域, Zone 3: 赤道部から鋸状縁までの領域) の分類および視神経炎の有無についてはぶどう膜炎専門医 2 名(竹内, 高山) がそれぞれ検眼鏡の所見より判断した。CMV 網膜炎と診断した後、入院しガンシクロピルの経静脈投与による治療を開始し、必要と判断した際には硝子体手術を施行した。炎症が寛解したのち、バルガンシクロピルの内服に切り替えて退院、外来で経過観察した。

発症時年齢、性別、原疾患、白血球数、好中球数、CMV 網膜炎の病型と病変部位、発症時と寛解期の矯正視力(統計処理のため logMAR に変換した)、視神経乳頭炎の有無、網膜剝離の有無、硝子体手術の有無、転帰を調べた。

〔症例 1〕 67 歳, 男性。

左眼に霧視が出現し近医を受診したところ、左眼に網膜浮腫と周辺部血管炎があり当科に紹介となった。既往歴として、diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) と診断されて当院血液内科で化学療法中だった。初診時、矯正視力は右眼 1.2・左眼 0.9、眼圧は右眼 12.0 mmHg・左眼 10.0 mmHg、左眼は前房内に炎症細胞の浸潤、両眼に軽度の白内障、星状硝子体症、眼底は下方の網膜血管炎とその周囲に網膜浮腫と点状出血があり、周辺部に顆粒状の小滲出斑があった(図 1a)。同日施行した光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: OCT) 検査で黄斑部網膜に浮腫があった(図 1b)。血液検査では可溶性 IL-2 レセプターが 735 U/ml と高値であり、IgG 277 mg/dl, IgA 13 mg/dl, IgM 4 mg/dl と低下し、

白血球数は 4,300/uI (好中球数 2,021/uI, リンパ球 1,785/uI, 好塩基球 494/uI) と低下していた。CMV 抗体 (CF 法) は陰性だった。

眼底所見および DLBCL に対する化学療法中であることから CMV 網膜炎・周辺部顆粒型と診断し、ガンシクロピル点滴 600 mg/日を開始した。治療開始後、左眼矯正視力は初診日を Day0 として Day13 に 1.0 と改善し、眼内の炎症が寛解したため点滴を終了し、バルガンシクロピル塩酸塩 1,800 mg/日の内服治療に切り替えた。Day17 には左眼矯正視力 1.2、中心窩下方の網膜下浮腫と視細胞内節/外節ラインの欠損は残存するが(図 1c)、白色病変は縮小して中心部の出血が減少した(図 1d)。Day53 には左眼矯正視力は 1.5、眼底の白色病変は消失し血管炎も消失したため内服加療を終了した。しかしながら、Day96 に左眼歪視が出現して矯正視力は 0.3 に低下し、左眼の黄斑部下方に白色病変と周辺部耳側に点状出血が再度出現した。CMV 網膜炎の再発と診断し、点滴加療・内服加療を再開した。Day133 にて左眼の炎症は寛解したが矯正視力は 0.5 だった(図 1e, f)。

〔症例 2〕 76 歳, 男性。

近医眼科で増殖糖尿病網膜症にて経過観察をしていたが、糖尿病は HbA1c が 9~11% と管理不良だった。左眼視力低下で近医を受診したところ、左眼の高眼圧と前房内炎症があり当科に紹介となった。初診時、矯正視力は右眼 1.2・左眼指数弁、眼圧は右眼 14.0 mmHg・左眼 36.0 mmHg、左眼は前房内の炎症細胞浸潤と虹彩および隅角に新生血管があり、眼底は硝子体出血のため透見不能だった。血液検査では HbA1c 9.6%, 血糖 411 mg/dl と高値であり、白血球数は 8,500/uI (好中球数 5,049/uI, リンパ球 2,839/uI, 好塩基球 612/uI) だった。ベバシズマブ 0.05 ml を術前に硝子体内投与して硝子体手術を施行したが、黄斑部に黄白色滲出斑と周辺部の点状出血があった(図 2)。また、術中採取した硝子体検体から CMV-DNA が検出され (4.37 \times 10⁴ copy)、眼底所見と合わせて CMV 網膜炎・後極部劇症型と診断した。初診日を Day0 として Day8 よりガンシクロピル点滴 600 mg/日を開始したところ網膜血管炎とフィブリンが改善し、Day41 にバルガンシクロピル塩酸塩 900 mg/日内服治療に切り替えて Day46 に治療終了とした。Day100 に右眼の歪視が出現し、右眼眼底に網膜血管の白線化と黄斑部耳側の黄白色病変があった(図 3)。右眼の前房水からも PCR にて CMV-DNA が検出 (4.20 \times 10⁴ copy) されたため、右眼にも CMV 網膜炎・後極部劇症型が発症したと診断した。バルガンシクロピル塩酸塩の内服加療で炎症が寛解し、網膜病変が消失したので内服加療を終了して経過観察とした。しかし、Day284 に右眼に再度炎症が出現したため内服加療を再開したが、病変周囲の網膜色調が悪化して網膜剝離が出現したため、Day 317 に右硝子体手術・網膜復位術を施行した。経過中も血糖

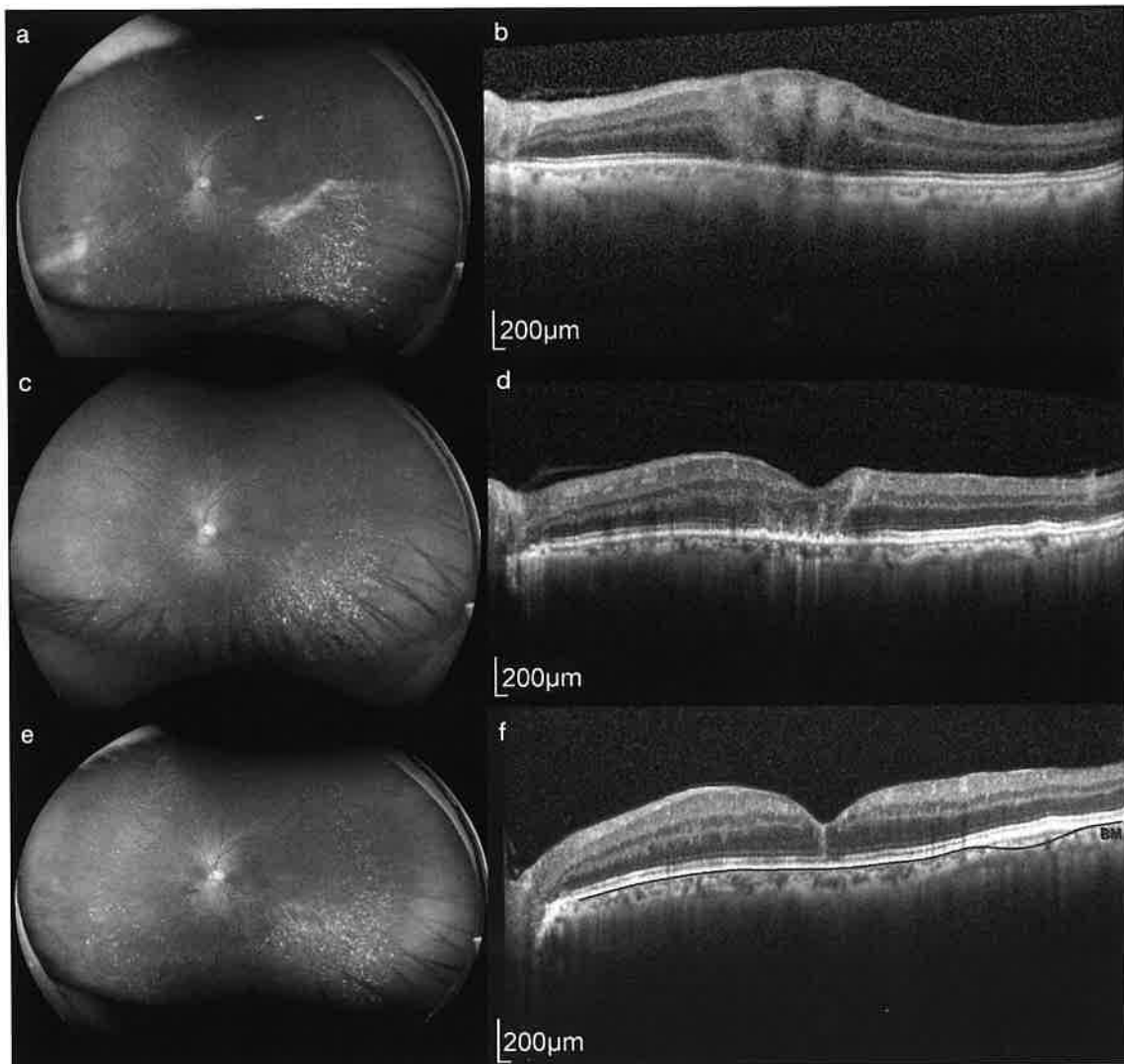


図1 症例1の左眼の眼底所見と光干渉断層計 (OCT) 所見

初診時、左眼底に血管炎および周囲の網膜浮腫と点状出血、および周辺部に顆粒状の小滲出斑、星状硝子体症があり (a)、OCTで黄斑部に網膜浮腫があった (b)。Day17にて、白色病変中心および周辺部に認めていた出血が改善し病変も縮小した (c)。OCTでは視神経細胞内節/外節ラインの障害は残存するものの、黄斑部の網膜浮腫は改善した (d)。最終受診時 (Day133)、血管炎は寛解し点状出血が消失、黄斑部網膜浮腫は消失した (e) が視神経細胞内節/外節ラインは欠損したままであった (f)。

管理は9~11%と管理不良のままだった。

II 結 果

5例の発症時平均年齢は59.8±10.1歳、全例男性で平均経過観察期間は20.9±32.2カ月だった。原疾患は化学療法中の悪性リンパ腫4例、コントロール不良の糖尿病1例であった。平均白血球数は4,460±2,399/u/l、平均好中球数は2,532±1,390/u/l、平均リンパ球数は1,832±1,171/u/lだった (表1)。

血液検査結果はCD4Tリンパ球を測定したのは5例中3例であり、そのうちリンパ球数まで測定したのは1例のみで

あった。CMV抗原陽性が5例中2例、CMV抗体測定は検査を実施したのは5例中2例であり、IgG陽性が1例、IgM陽性が1例であった (表2)。

CMV網膜炎の病型は後極部劇症型が6眼、周辺部顆粒型が2眼だった。病変部位はZone 1が3眼、Zone 2が3眼、Zone 3が2眼だった。視神経乳頭炎は後極部劇症型の病巣部位がZone 1の1例1眼を除いた5例7眼で生じており、網膜剝離は後極部劇症型の病巣部位がZone 3だった1例1眼だった (表3)。

寛解期に視力が改善したのは2例3眼のみであり、視力が不変だったのは2例2眼、悪化した症例は3例3眼だった。

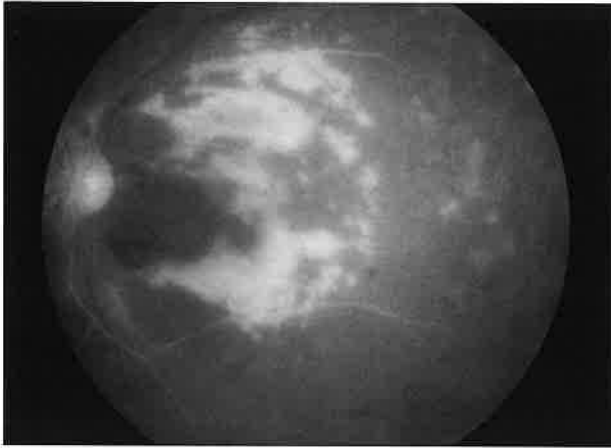


図2 症例2の左眼の眼底写真
黄斑部に黄白色滲出斑と周辺部の点状出血があった。



図3 症例2の右眼の眼底写真
網膜血管の白線化と黄斑部耳側に黄白色病変があった

表1 各症例の年齢・性別・経過観察期間・原疾患および免疫状態

症例	年齢(歳)	性別	経過観察期間(月)	原疾患	白血球数(/ μ l)	好中球数(/ μ l)	リンパ球数(/ μ l)
1	75	男	5	マントル細胞リンパ腫	4,400	2,700	1,800
2	76	男	36	糖尿病	8,500	5,000	3,600
3	50	男	84	悪性リンパ腫	1,800	930	580
4	67	男	11	濾胞性リンパ腫	2,300	1,700	2,600
5	57	男	3	濾胞性リンパ腫	5,300	2,200	580

表2 各症例の血液検査および前房水PCR検査結果

症例	CD4T細胞(%/ μ l)	CMV抗原	CMV IgG	CMV IgG	前房水中のCMV-DNA	PCR結果
1	7.5/-	陽性	-	-	陽性(左 - 右 2.91×10^6)	
2	22.4/-	陰性	陰性	陽性	陽性(左 4.27×10^4 右 4.20×10^4)	
3	-/-	陰性	-	-	陰性	
4	5.9/120	陰性	-	-	-	
5	-/-	陽性	陽性	陰性	-	

表3 各眼の病型・病変部位と所見・小数視力

症例	病眼	病型	病変部位	視神経乳頭炎	網膜剝離	発症時視力	寛解期視力
1	右	後極部劇症型	Zone 3	有	有	0.1	0.2
	左	後極部劇症型	Zone 2	有	無	0.4	0.8
2	右	後極部劇症型	Zone 2	有	有	0.9	0.05
	左	後極部劇症型	Zone 1	有	無	指数弁	光覚弁なし
3	右	後極部劇症型	Zone 1	無	無	0.5	1.2
	左	後極部劇症型	Zone 2	有	無	1.0	1.0
4	右	周辺部顆粒型	Zone 1	有	無	0.9	0.2
	左	周辺部顆粒型	Zone 3	有	無	0.5	0.5

表4 増悪時・寛解時の平均logMAR

	全体	Zone1	Zone2	Zone3
発症時	0.64±1.03	0.50±0.96	0.15±0.18	0.65±0.35
寛解時	0.83±1.38	0.76±1.55	0.47±0.59	0.50±0.20

表5 硝子体手術の有無と転帰

症例	病眼	硝子体手術	転帰
1	右	実施せず	Day190 原疾患で死亡
	左	実施せず	
2	右	再発後実施	CMV 網膜炎が再発し、急性網膜壊死に近い状態となったため硝子体手術を施行した
	左	実施せず	炎症は寛解するが視力改善せず
3	右	実施せず	経過良好
	左	実施せず	経過良好
4	右	実施せず	Day96 CMV 網膜炎が再発した
5	左	実施せず	Day261 原疾患で死亡した

発症時平均 logMAR は 0.64±1.03, 寛解期平均 logMAR で 0.83±1.38 と有意な変化はなかった。病型別にみると、後極部型の発症時平均 logMAR は 0.02±0.88 で、寛解期 logMAR は 0.15±1.32 であり、周辺部顆粒型の発症時平均 logMAR は 0.17±0.13, 寛解期 logMAR は 0.06±0.24 だった。部位別にみると、Zone 1 の発症時平均 logMAR は 0.50±0.96, 寛解期 logMAR は 0.76±1.55, Zone 2 の発症時平均 logMAR は 0.15±0.18, 寛解期 logMAR は 0.47±0.59, Zone 3 の発症時平均 logMAR は 0.65±0.35, 寛解期 logMAR は 0.50±0.20 だった(表4)。

2例は原疾患により死亡し、2例3眼のCMV網膜炎はいったん治療によって寛解したが治療を終了すると平均1.8カ月(1.1~3.2カ月)で再発し、そのうち1例1眼は再発時に網膜剥離が生じたため硝子体手術を施行した。寛解期視力および生命予後が良好だったのは1例2眼だった(表5)。

III 考 察

今回、AIDS以外の原疾患による免疫能低下でCMV網膜炎をきたした5例8眼の臨床所見や予後をまとめた。全例男性で病型は後極部劇症型が3例6眼、周辺部顆粒型が2例2眼であり、視力改善例は1例2眼(原疾患はDLBCL)のみで5眼中3眼はCMV網膜炎の治療が終了すると炎症が再燃して視力は不良となり、2例は原疾患により死亡した。

AIDS患者でのCMV網膜炎は主要な合併症であり、1996年に登場した多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy: HAART)導入以前にはAIDS患者の37%に発症し⁶⁾、AIDS患者最大の失明原因とされた⁷⁾。HAARTにより、AIDS患者におけるCMV網膜炎の発症率は導入前の10~20%になったと報告されている⁸⁾。濱本らは、HAARTを

施行したAIDS患者261例のうちHAART導入前に23例、導入後に16例にCMV網膜炎をきたし、最終視力0.2以下は7眼(15%)であったこと、HAART導入後に発症した症例のほうが導入前発症例に比べて軽症例が多く視力予後が良かったことを報告している⁹⁾。本研究では寛解期視力が0.2以上だったのは1例2眼(25%)であり、4例6眼(75%)は最終視力が0.2未満だった。AIDSは治療によって免疫能が改善するが、AIDS以外の原疾患は治療自体がむずかしく免疫能賦活化が困難なために、CMV網膜炎が悪化・再燃しやすい可能性が示唆される。

病巣と正常網膜の境界部分にみられる顆粒状の病変はgranular borderとよばれる。滲出斑は徐々に拡大するが病巣の中心部は萎縮傾向を示し、約20%の症例で網膜剥離を併発する⁴⁾。また、CMV網膜炎の視力障害は、Zone1では黄斑部と視神経の障害、Zone3では網膜剥離が生じることが原因であると報告されている¹⁰⁾。今回、Zone1の3眼中1眼は視力が改善して治療後も炎症の再燃がなく経過良好だったが、2眼は治療後に炎症が再燃して視力予後が不良だった。Zone2の3眼中2眼は視力が改善したが1例は原疾患により死亡した。Zone3の2眼中2眼は2例とも治療後も視力が改善せず原疾患により死亡した。5例8眼中、Zone3の1眼(12.5%)でのみ網膜剥離が生じたが、この結果はStewartの報告⁶⁾と矛盾しなかった。

5例中1例は内服加療を終了すると患眼だけでなく健眼にもCMV網膜炎が発症した。CMV網膜炎は通常片眼性で発症するが、未治療または治療が奏効しないと両眼に発症すると報告がある¹⁰⁾。AIDSではHAARTにより白血球数が回復して免疫能も改善するが^{1,6,7)}、今回のようにAIDS以外の原疾患による免疫能低下状態でCMV網膜炎が発症した症例

は免疫状態が初発時も再発時も抑制状態であり、原疾患の治療を中断すると健眼も含めCMV網膜炎が再燃する可能性がある。症例2は、一般的には免疫能が改善しやすい糖尿病が原疾患であるが、経過中の血糖管理がHbA1cが9~11%台と一貫して不良であり、そのため免疫能が改善しなかったことが再燃の原因と考えられる。しかしながら本研究の症例数は少なく、今後多くの症例数を対象とした検討が必要と考えられる。

IV 結 論

AIDS以外の原疾患に合併したCMV網膜炎5例8眼の臨床所見と特徴について検討した。AIDS以外の免疫能低下状態の患者に生じたCMV網膜炎は治療後も再燃が多く、生命予後のみならず視力予後も不良である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 柳田淳子, 燕城俊克, 田中理恵ほか: 近年のサイトメガロウイルス網膜炎の臨床像の検討. *あたらしい眼科* **32**: 699-703, 2015
- 2) 園田康平, 川島秀俊, 大黒伸行ほか: ヘルペス感染によるぶどう膜炎, 所見から考えるぶどう膜炎(園田康平, 後藤浩), p175-202, 医学書院, 2013
- 3) 関本慎一郎, 村上 昌, 今村 周ほか: 後天性免疫不全症

候群(AIDS)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* **19**: 1359-1362, 2002

- 4) Takayama K, Ogawa M, Mochizuki M et al: Cytomegalovirus retinitis in a patient with proliferative diabetes retinopathy. *Ocular Immunol Inflamm* **21**: 225-226, 2013
- 5) Yamasaki S, Kohno K, Kadowaki M et al: Cytomegalovirus retinitis in relapsed or refractory low-grade B cell lymphoma patients treated with bendamustine. *Ann Hematol* **96**: 1215-1217, 2017
- 6) Vrabec TR: Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* **49**: 131-157, 2004
- 7) Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Am J Ophthalmol* **124**: 141-157, 1997
- 8) Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M et al: Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology* **117**: 2152-2161, 2010
- 9) 濱本亜裕美, 建林美佐子, 上平朝子ほか: ヒト免疫不全ウイルス(HIV)患者のHAART導入前後の眼合併症. *日眼会誌* **116**: 721-729, 2012
- 10) Stewart MW: Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* **4**: 285-299, 2010

* * *