

全身性エリテマトーデスに合併したサイトメガロウイルス網膜炎に対し ガンシクロビル硝子体注射療法の著効した1例

加治 優一, 藤野雄次郎

東京大学医学部眼科学教室

要 約

両眼にサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎を発症した全身性エリテマトーデス(SLE)の患者に対して, 骨髄抑制と腎機能低下のために抗ウイルス剤のガンシクロビルの全身投与が困難であったため, ガンシクロビル硝子体注射療法を行った。400 μ g/50 μ lの量の硝子体注射を局所麻酔下で両眼に6週間でそれぞれ計9回ずつ行ったところ, 眼症状は著明に改善した。10か月後に死亡したが, その期間中CMV網膜炎の再発はみられなかった。後

天性免疫不全症候群(AIDS)以外でCMV網膜炎を発症した患者の中には全身的な問題で経静脈的にガンシクロビルを投与できない者がいる。そのような患者に対しても, ガンシクロビル硝子体注射は有用な治療法であると考えられた。(日眼会誌 101:525-531, 1997)

キーワード: サイトメガロウイルス, ガンシクロビル, 硝子体注射, 全身性エリテマトーデス

Use of Intravitreal Ganciclovir for Cytomegalovirus Retinitis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Yuichi Kaji and Yujiro Fujino

Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine

Abstract

A patient with systemic lupus erythematosus (SLE) developed bilateral cytomegalovirus (CMV) retinitis and was treated with a total of 9 intravitreal ganciclovir injections at a dose of 400 μ g/50 μ l in each eye under topical anesthesia. She was unable to receive systemic antiviral therapy because of bone marrow suppression and renal failure. The condition of both eyes improved after the intravitreal injections. Recurrence of CMV retinitis was not seen until death. Intravitreal injections of

ganciclovir are useful even for the non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) immunocompromised patients with CMV retinitis when the patients can not receive intravenous medications because of systemic complications. (J Jpn Ophthalmol Soc 101:525-531, 1997)

Key words: Cytomegalovirus, Ganciclovir, Intravitreal injection, Systemic lupus erythematosus

I 緒 言

サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎は免疫不全状態の患者, すなわち, 後天性免疫不全症候群(AIDS)^{1)~3)}, 悪性腫瘍や臓器移植後の免疫抑制剤使用中の患者^{4)~6)}などに多く認められる日和見感染で, 最近我が国においても症例数が増えてきているが, 自己免疫疾患患者での報告は稀である。

CMV網膜炎の治療法としてはガンシクロビル^{3)7)~12)}, フォスカーネット¹³⁾などの抗ウイルス剤や抗CMV抗体

がある¹⁴⁾。ガンシクロビルについては, 全身投与のみならず, 硝子体注射療法がこれまで多数報告^{12)15)~20)}されており, 我々も全身的に他臓器のCMV感染のみられないAIDS患者で, 骨髄抑制などの理由で全身投与のできない者に対し硝子体注射療法を行い, その有用性を報告¹⁵⁾した。硝子体注射療法は, AIDSに伴うCMV網膜炎に対して行われているのがほとんどであり, AIDS以外の原疾患を持つ患者に生じたCMV網膜炎に対しては, 先天性免疫不全患者で全身投与と併用した1例報告²¹⁾があるのみである。

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 加治 優一
(平成8年8月12日受付, 平成9年1月24日改訂受理)

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

(Received August 12, 1996 and accepted in revised form January 24, 1997)

今回、我々は自己免疫疾患の1つである全身性エリテマトーデス(SLE)の患者に生じたCMV網膜炎に対して、ガンシクロビル硝子体注射を行い良好な結果を得たので報告する。

II 症 例

症 例：45歳、女性。

初 診：1995年1月13日。

主 訴：両眼の視力低下および視野欠損。

当科初診：1995年1月13日。

既往歴：1973年(24歳)、手関節痛と蝶形紅斑を生じ、精査の結果SLEと診断された。同年11月～翌年4月まで入院治療を受け、入院中に眼底出血を指摘されていたが、現病に伴うものとして眼科で定期観察されていた。1982年、1984年にもSLEの悪化に伴い入院治療を受けたが、その後もプレドニゾロン7.5～15mg/dayを内服し続けていた。視力に関しては、裸眼視力で両眼1.0以上保たれていた。

現病歴：1994年9～12月に腎機能低下・汎血球減少などの進行に伴い入院した。入院中、原因不明の高熱が続いたため、10月7日からステロイドパルス療法が施行された。症状はやや軽快したため、徐々にステロイドを減量し退院となった後はプレドニゾロン30mg/dayで経過観察されていた。退院直後から両眼の視野欠損を自覚し、視野欠損の範囲は徐々に拡大していった。眼科を受診したところ、両眼の広範な網膜炎を指摘されたため、1995年1月13日、当科紹介受診、即日入院となった。

初診時所見：視力は右眼0.04(矯正不能)、左眼0.3(矯正不能)。眼圧は右眼14mmHg、左眼15mmHg、両眼とも角膜には下方に細かい後面沈着物を認めた。前房水中に細胞と蛋白を認め、レーザーフレアセルメーターの値も高値を示した(図1)。水晶体には後嚢下白内障があり、前部硝子体にも細胞が認められた。隅角は下方に色素沈着を認めるのみで、結節、虹彩前癒着、前房蓄膿などはみられなかった。眼底に両眼ともに広範な網膜滲出斑、網膜出血、網膜血管炎がみられ、また、硝子体混濁は左眼よりも右眼により強く認められた(図2A, B)。

血液検査結果は赤血球(RBC)数 $217 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板 $10.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球(WBC) $4,800/\text{mm}^3$ 〔Seg 63%、Stab 2%、Lym 14%(CD4 $181/\text{mm}^3$ 、CD8 $296/\text{mm}^3$)〕で、汎血球減少、特にCD4陽性T細胞の減少が認められた。腎機能の検査結果は血液尿素窒素(BUN)34mg/dl、クレアチニン(Cre)3.1mg/dlで、またクレアチニンクリアランス(Ccr)は9～11ml/minで正常の1/10程度まで著明に機能低下していた。

治療と経過：眼底所見からCMV網膜炎が最も疑われた。前房水を採取してpolymerase chain reaction法でウイルスDNAの検出を試みたところ、CMVのDNAが陽性であった。さらに、末梢血液中にはCMV感染の指

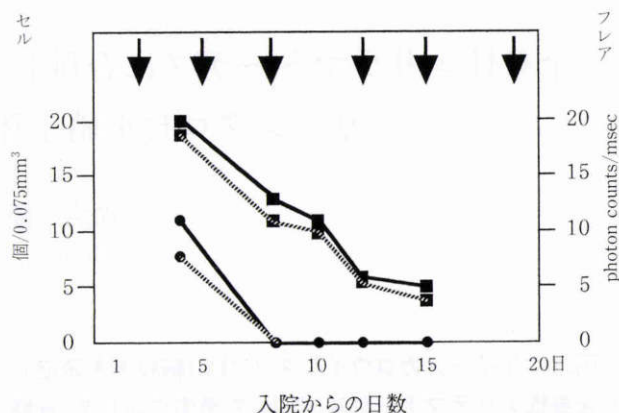


図1 フレアセルメーターによる前房水中の細胞数と蛋白濃度の推移。

早期に前房水中の細胞数と蛋白濃度が減少している。

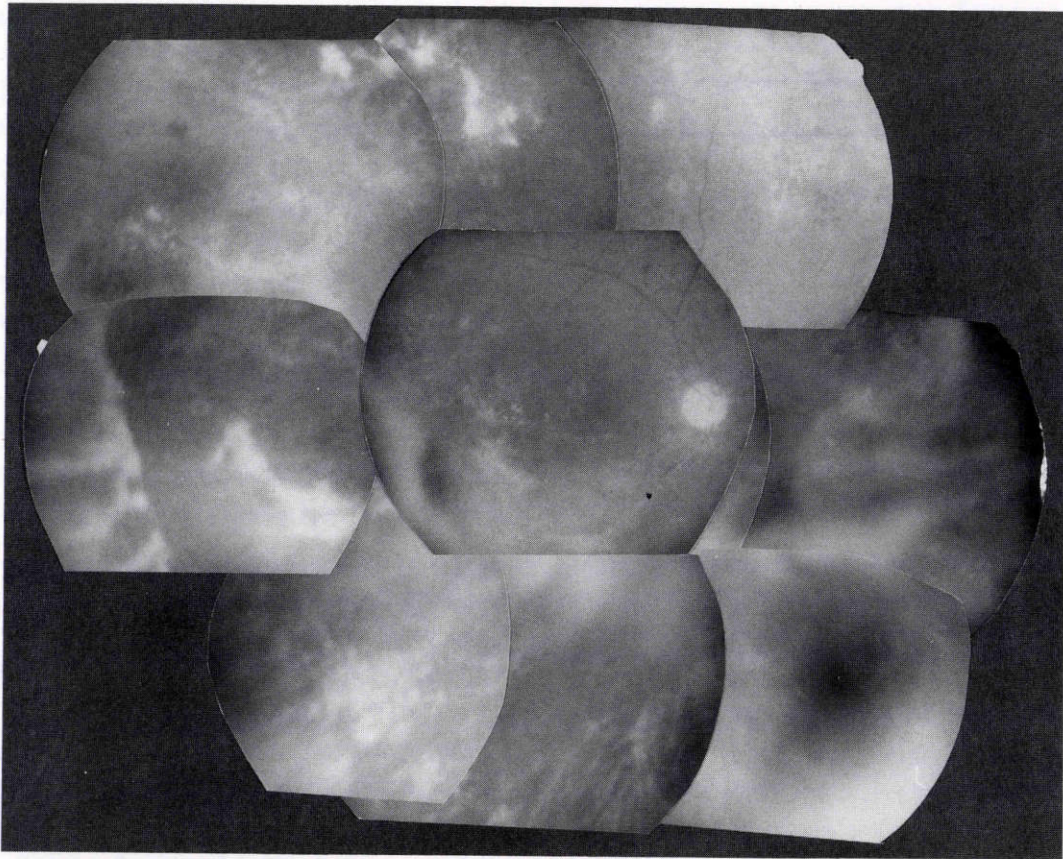
■—■：右フレア値、□—□：左フレア値、●—●：右セル値、○—○：左セル値、↓：ガンシクロビル硝子体注射。

標となる antigenemia が、末梢血の白血球 30 万個当たり 30 個陽性であったことから、CMV 網膜炎と診断された。

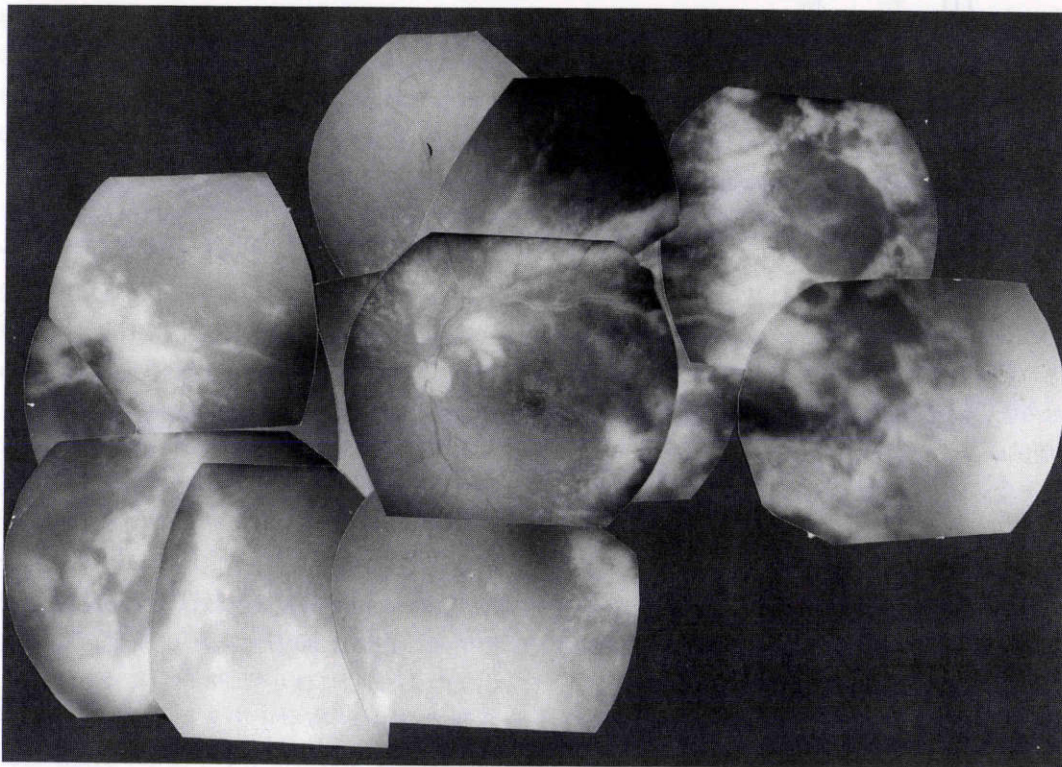
ガンシクロビルを全身的に投与することが考慮され、内科医を交えて協議したところ、腎機能低下が著明であり、ガンシクロビルによる腎機能障害は例え軽度であったとしても致命的になり得るので、全身投与は困難であると判断された。そこで、入院時において CMV 感染症の症状は網膜炎以外には特に認められなかったことから、ガンシクロビル硝子体注射を行うこととした。

硝子体注射は、以下の通りに行った。まず、ガンシクロビル(500mg含有、デノシン®、シンテックス—田辺)を生理食塩水に溶解して8mg/mlの溶液を用意した。キシロカインで表面点眼麻酔を行った後、眼部を消毒した。開瞼器で開瞼した後、角膜輪部から4mm離れた位置から30G針を刺入し、50μlの溶液、すなわちガンシクロビルに換算して400μgを硝子体内に注射した。硝子体注射後には眼底検査を行い、網膜剝離および硝子体出血がないことを確認した。硝子体注射を、初めの3週間は週2回、次の3週間は週1回、合計で両眼にそれぞれ6週間9回ずつ行った。その間に網膜剝離予防として、網膜瘢痕病巣とその周囲に対して網膜光凝固術を両眼にそれぞれ2回に分けて行った。入院中はリンデロン®0.1%(塩野義)および抗菌剤の点眼を行った。

ガンシクロビル硝子体注射を2回終えた頃から眼底所見に改善傾向がみられ、視力も急速に改善されていった(図3)。また、前房内の炎症も硝子体注射により著明に改善していった(図1)。ガンシクロビル硝子体注射を9回終えたころには網膜炎の病巣はほぼ瘢痕化した(図4A, B)。初診から54日目においてはWBC $5,100/\text{mm}^3$ 〔Seg 83%、Stab 3%、Lym 5%(CD4 $74/\text{mm}^3$ 、CD8 $99/\text{mm}^3$)〕で、汎血球減少が軽微化し、腎機能も改善した。



A



B

図2 初診時の両眼の眼底写真。
両眼とも広範な網膜炎が認められ、硝子体混濁もみられる。

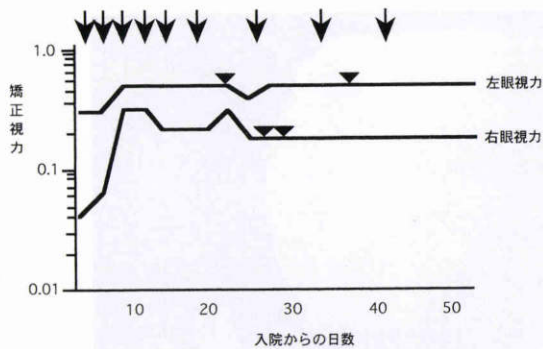


図3 ガンシクロビル硝子体注射に伴う視力の変化。
硝子体注射後早期に両眼の視力の改善が認められている。
↓：ガンシクロビル硝子体注射，▼：網膜光凝固術。

mm³)であった。初診から63日目に退院したが、その時の視力は右眼は0.2、左眼は0.5で、初診時(右眼0.03、左眼0.3)に比べ改善していた。

退院となった後はステロイドの点眼治療のみで外来通院で経過をみていたが、初診時から10か月経過した時点でもCMV網膜炎の再発は認められなかった。しかし、SLEのコントロールは思わしくなく、初診から272日目に腎不全と脳出血により死亡した。剖検は行われなかった。

III 考 按

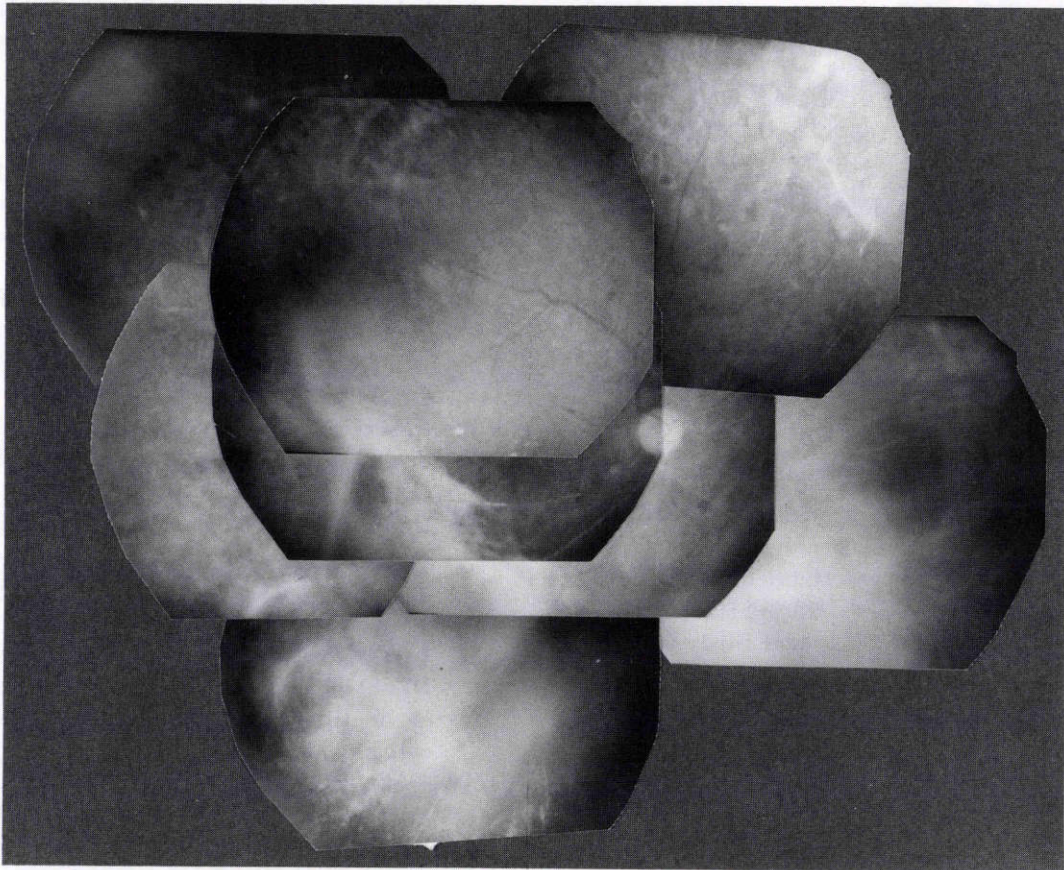
SLEは病気そのもので生じる汎血球減少や治療薬の免疫抑制剤により免疫能低下が生じるため感染症を合併することが多く²²⁾、CMV感染症も発症することがある。これまでの報告では肺炎や腎炎などの報告が多く、網膜炎の報告は我が国で2例²³⁾²⁴⁾、海外で1例²⁵⁾の報告があるのみで少ない。本症例では汎血球減少があり、細胞性免疫の指標であるCD4陽性T細胞も191/mm³と減少していたものの、AIDS患者ではほとんどの症例でCMV網膜炎発症時のCD4陽性T細胞数が50/mm³以下であることと比べると、本症例でのCD4陽性T細胞数はかなり多い。本症例のリンパ球機能は調べていないので、確かなことはいえないが、ステロイドによるリンパ球の機能低下は一般に知られたことである²⁵⁾。本症例ではステロイド治療が長期間行われていたこと、また、ステロイドパルス療法が感染症の引き金となるという報告²⁷⁾もあるが、本症例でもCMV網膜炎発症の直前に原因不明の発熱に対してステロイドパルス療法が行われていたことを考えると、本症例では、原疾患によるCD4陽性T細胞数の低下とともにリンパ球自体の機能低下が存在したために極度の免疫能低下が生じ、CMV網膜炎が発症したと考えられる。

CMV網膜炎の治療法にはガンシクロビル^{3)7)~12)}、フォスカーネット¹³⁾、抗CMVモノクローナル抗体¹⁴⁾などがあるが、現在我が国で認可されている薬剤はガンシクロ

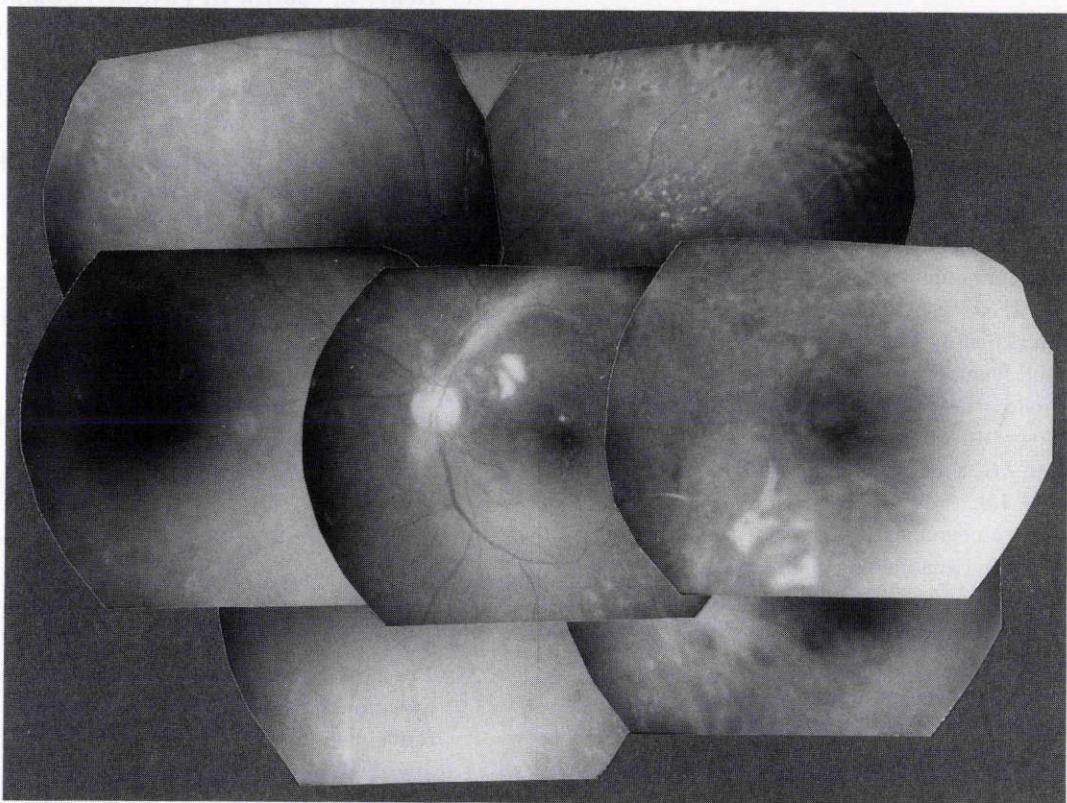
ビルのみである。一般的な投与方法は5 mg/kgを1日2回、10~20日間点滴投与であるが、副作用として骨髄抑制(汎血球減少)^{3)7)~10)}、腎機能低下による高窒素血症、吐き気、肝機能異常、下痢、けいれん、頭痛など¹¹⁾があげられる。ガンシクロビルは体内ではほとんど代謝されず腎臓から排泄され、その排泄はCcrと比例する²⁸⁾。Ccrの低下している患者では、その程度に従って用量および投与間隔を決める必要があり、さもないと血清中の濃度が上昇し危険である。本症例ではSLEによる骨髄抑制と高度の腎機能低下が認められ、特に腎機能はBUN 34~36 mg/dl、Cre 3.1~3.3 mg/dl、Ccr 9~11 ml/minと著明に低下していたため、全身投与は非常に困難であった。幸い、CMV感染症の網膜炎以外の症状である肺炎、消化管の潰瘍などは生じていなかったため、ガンシクロビルの全身投与ではなく、硝子体注射を行うこととした。

活動性のCMV網膜病変に対するガンシクロビル硝子体注射の効果については、平均6.6回の注射で活動性病変の消失、すなわち鎮静化が得られたとする報告²⁹⁾、また我々の10例のAIDS患者での経験では3~7回の注射で鎮静化が得られており¹⁵⁾、それらに比べると、今回の症例では鎮静化まで9回の注射を要したが、本症例は初診時すでに網膜炎がほぼ網膜全域に及んでおり、その点を考慮すると、十分効果があったと考えられる。これまで、AIDS患者以外でのCMV網膜炎に対しガンシクロビル硝子体注射を行った報告は、先天性免疫不全患者に全身投与と同時に1例報告²¹⁾のみで、本症例のようにガンシクロビル硝子体注射療法単独で治療された報告はなく、本治療がAIDS患者以外の症例でも効果のあることを示した初めての報告と考える。ただし、硝子体注射により網膜剝離や眼内炎が発生し得ること¹⁵⁾¹⁶⁾²⁰⁾³⁰⁾、さらに、薬理効果が眼局所のみで留まるので全身的には効果がないということから、注射時の細心の注意と注意深い全身管理が必要である。本症例では注射による眼合併症もなく、また入院中および退院後を通じてCMV感染に伴う全身症状は現れなかった。

本症例では死亡時までCMV網膜炎の再発はみられなかった。AIDSに伴うCMV網膜炎は、治療により寛解しても治療を中止すると再発する例がほとんどである¹⁶⁾。本症例では、CMV感染症の指標の1つとされる末梢血のantigenemia陽性細胞数は³¹⁾³²⁾、初診から13日目には末梢血の白血球30万個当たり30個、硝子体注射療法中止後の47日目には0個、88日目には10個、243日目には0個であり、治療中止後も陽性の時期があった。また、CD4陽性細胞数も治療中止後は74/mm³で、治療前よりむしろ減少していた。これらの結果からは、本症例はCMV網膜炎治療中止後も免疫能はかなり低下した状態にあったと推測される。本症例で再発をみなかった原因は不明であるが、近年、CMV網膜炎の再発と血液中のCMVウイルス量と関係があるとする報告³³⁾があり、



A



B

図4 ガンシクロビル硝子体注射後の両眼の眼底写真。
両眼とも網膜炎の病巣は癒痕化している。左眼視神経乳頭耳側の白色病巣は原疾患に伴う軟性白斑である。硝子体滑濁は軽度残っている。

CMV 網膜炎の発症の指標としては、この方法の方がより優れている可能性がある。

CMV 網膜炎は日和見感染症の1つであるので全身状態の悪い患者が多く、そのためガンシクロビルの全身投与の困難な症例が存在する。そのような患者に対して、ガンシクロビル硝子体注射は有効な投与方法であると考えられる。

なお、本論文は第32回日本眼感染症学会で発表した。

文 献

- 1) **Palstine AG, Rodrigues MM, Macher AM, Chan CC, Lane HC, Fauci AS, et al:** Ophthalmic involvement in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 91: 1092-1099, 1984.
- 2) **Buhles WC Jr, Mastre BJ, Tinker AJ, Strand V, Koretz SH:** Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromized patients. *Rev Infect Dis* 10(Suppl 3): S495-S506, 1988.
- 3) **Collaborative DHPG Treatment Study Group:** Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(13-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immune deficiencies. *N Engl J Med* 314: 801-805, 1986.
- 4) **Gottesdiener KM:** Transmitted infections: Donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 110: 1001-1016, 1989.
- 5) **Rubie H, Attal M, Campardou AM, Gayet-Mengelle C, Payen C, Sanguignol F, et al:** Risk factors for cytomegalovirus infection in BMT recipients transfused exclusively with seronegative blood products. *Bone Marrow Transplant* 11: 209-214, 1993.
- 6) **南嶋洋一:** 臓器移植とサイトメガロウイルス感染. *臨床と研究* 69: 2119-2123, 1992.
- 7) **Jabs DA, Newman C, De Bustros S, Polk BF:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmology* 94: 824-830, 1987.
- 8) **Orellana J, Teich SA, Friedman AH, Lerebours F, Winterkorn J, Mildvan D, et al:** Combined short- and long-term therapy for the treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmology* 94: 831-838, 1987.
- 9) **Palestine AG, Stevens G Jr, Lane HC, Masur H, Fujikawa LS, Nussenblatt RB, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with dihydroxy propoxymethyl guanine. *Am J Ophthalmol* 101: 95-101, 1986.
- 10) **Holland GN, Sidikaro Y, Kreiger AE, Hardy D, Sakamoto MJ, Frenkel LM, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94: 815-823, 1987.
- 11) **Drew WL:** Antiviral therapy of CMV infection. *AIDS Reader* 3: 99-104, 1993.
- 12) **箕田 宏, 山内康行, 薄井紀夫, 柏瀬光寿, 後藤 浩, 坂井潤一, 他:** AIDS患者に合併したサイトメガロウイルス網膜炎患者に対するガンシクロビル硝子体注射療法の有用性. *眼科* 38: 333-338, 1996.
- 13) **Lehoang P, Grigitte G, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matherone S, et al:** Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 96: 865-874, 1989.
- 14) **Masuo Y, Matsumoto Y, Sugano T, Fujinaga S, Minamishima Y:** Human monoclonal antibodies neutralizing human cytomegalovirus. *J Gen Viral* 68: 1457-1461, 1987.
- 15) **藤野雄次郎, 永田洋一, 三好 和, 小野綾子, 岡 慎一, 岩本愛吉, 他:** AIDS患者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎に対するガンシクロビル硝子体注射療法. *日眼会誌* (印刷中).
- 16) **Robert E, Engstrom Jr, Holland GN:** Local therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Am J Ophthalmol* 120: 376-385, 1995.
- 17) **Henderly DE, Freeman WR, Causey DM, Rao NA:** Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94: 425-434, 1987.
- 18) **Ussery FM III, Gibson SR, Conklin RH, Piot DF, Stool EW, Conklin AJ:** Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 95: 640-648, 1988.
- 19) **Cantrill HL, Henry K, Melroe NH, Knobloch WH, Ramsay RC, Balfour HH Jr:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. *Ophthalmology* 96: 367-374, 1989.
- 20) **Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr:** Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 103: 17-23, 1987.
- 21) **山下 悟, 宮川 茂, 森嶋直人, 赤澤嘉彦, 前田浩利, 長沢正之:** 先天性免疫不全症児の骨髄移植後に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の2例. *あたらしい眼科* 12: 661-665, 1995.
- 22) **石々坪良明, 福島孝吉, 谷 賢治, 千葉 純, 加藤清, 松永敬一郎, 他:** SLEに合併する感染症—日本病理剖検時報からの解析—. *感染症誌* 57: 212-218, 1983.
- 23) **山口敏行, 柳原克紀, 山本善裕, 大野英明, 小川和彦, 神近真理子, 他:** SLE治療中に発症したサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎の1例. *感染症誌* 69: 361-362, 1995.
- 24) **平岡孝浩, 渡邊亮子, 関根康生, 白杵祥江, 仁科秀崇, 清水郁子, 他:** 全身性エリテマトーデス(SLE)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* 13: 101-105, 1996.
- 25) **Bowness P, Davies KA, Norsworthy PJ, Athanassiou P:** Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 87: 455-464, 1994.
- 26) **Brown SL, Blalock JE:** Steroid hormone effects on leukocytes. *Immunophysiology*. Ed by Oppenheim JJ, Shevach EM, 314, 1990.
- 27) **武田 智, 武田 昭, 益山純一, 畠山政男, 溝口義明,**

- 隅谷護人, 他: パルス療法後サイトメガロウイルス感染症を合併した全身性エリテマトーデスの1例. 日臨免会誌 8: 207-213, 1985.
- 28) **Sommadossi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, et al:** Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 3(Suppl 10): 507-514, 1988.
- 29) **Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, et al:** Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 98: 1348-1355, 1991.
- 30) **Freeman WR, Henderly DE, Wan WL, Causey D, Trousdale M, Green RL, et al:** Prevalence, pathophysiology and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 103: 527-536, 1987.
- 31) **花房秀次, 松田文子, 田中葉子, 上杉妙子, 太田俊彦, 佐藤敏美, 野守裕明, 他:** AIDSに合併したサイトメガロウイルス(CMV)感染症の早期診断及び治療効果判定におけるCMV抗原検索の有用性. *感染症誌* 68: 1105-1111, 1994.
- 32) **権藤久司, 原田実根, 峰松俊夫, 明司浩一, 林真, 谷口修一, 山崎和夫, 他:** 同種骨髄移植後に合併した胸部異常陰影の鑑別診断におけるサイトメガロウイルス抗原検索の有用性. *臨床血液* 34: 1438-1443, 1993.
- 33) **Bowen EF, Wilson P, Cope A, Sabin C, Griffiths P, Davey C, et al:** Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients: Influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival. *AIDS* 10: 1515-1520, 1996.