

ヒト免疫不全ウイルス感染者における眼病変

上村 敦子¹⁾, 八代 成子¹⁾, 武田 憲夫¹⁾, 岡 慎一²⁾¹⁾国立国際医療センター眼科, ²⁾国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

要 約

目 的：ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者に生じる眼合併症の最近の傾向について調査し検討する。

方 法：2002年4月1日から2003年3月31日の1年間に国立国際医療センター眼科に初診となったHIV感染94例を対象として、診療録をもとに眼合併症の内訳について後ろ向き調査を行った。サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎と虹彩炎・硝子体炎については、多剤併用療法(HAART)導入の有無および末梢血中CD4陽性Tリンパ球数(CD4)との関連について検討した。

結 果：94例中31例に眼病変が認められた。内訳は網膜微血管障害が11例、CMV網膜炎が10例、陈旧性ぶどう膜炎を示唆する脈絡膜萎縮斑や非活動性硝子体混濁が6例、虹彩炎・硝子体炎が5例、視神経萎縮、視神経乳頭浮腫が各2例、結核性ぶどう膜炎、進行性網膜

外層壊死、結膜カポジ肉腫が各1例であった。CMV網膜炎はCD4が90/ μ lで発症した1例を除きすべて50/ μ l未満で発症した。虹彩炎・硝子体炎を合併した5例中4例はHAART導入後に発症し、3例はCMV網膜炎の既往がありimmune recovery uveitisが疑われた。

結 論：眼病変は対象患者の約3分の1に認められた。CMV網膜炎を発症した10例中3例はHAART導入後に虹彩炎・硝子体炎を生じ、immune recovery uveitisの可能性があった。(日眼会誌 110：698—702, 2006)

キーワード：ヒト免疫不全ウイルス、多剤併用療法、サイトメガロウイルス網膜炎、免疫再構築症候群、Immune recovery uveitis

Ocular Complications in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

Atsuko Uemura¹⁾, Shigeko Yashiro¹⁾, Norio Takeda¹⁾ and Shinichi Oka²⁾¹⁾International Medical Center of Japan, Department of Ophthalmology²⁾International Medical Center of Japan, AIDS Clinical Center

Abstract

Purpose : To evaluate the recent clinical manifestations of ocular complications in patients with human immunodeficiency virus(HIV) infection.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of 94 new HIV-positive patients examined at the International Medical Center of Japan between April 1, 2002, and March 31, 2003, and listed the details of ocular complications. The use of highly active antiretroviral therapy(HAART) and CD4 cell counts was also recorded in patients with cytomegalovirus(CMV) retinitis and iritis/vitritis.

Results : The following ocular complications were recognized in 31 patients : retinal microvasculopathy(11 cases), CMV retinitis(10 cases), inactive inflammatory changes(6 cases), iritis/vitritis(5 cases), optic nerve atrophy(2 cases), papilledema(2 cases), ocular tuberculosis(1 case), progressive outer retinal necrosis(1 case) and conjunctival Kaposi's sarcoma(1 case). In patients with CMV retinitis, the CD4 cell counts at the onset were lower than

50/ μ l except in 1 case. Iritis and/or vitritis were recognized in 5 cases, and the onset of 4 cases occurred after the beginning of HAART. Among the patients studied, immune recovery uveitis was suspected in 3 patients with a history of CMV retinitis.

Conclusions : Ocular complications were recognized in almost one third of the patients in our series. Immune recovery uveitis was suspected in 3 patients with iritis/vitritis who previously had CMV retinitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 698—702, 2006)

Key words : Human immunodeficiency virus, Highly active antiretroviral therapy, Cytomegalovirus retinitis, Immune reconstitution syndrome, Immune recovery uveitis

別刷請求先：162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療センター眼科 上村 敦子
(平成18年1月31日受付, 平成18年4月10日改訂受理)

Reprint requests to : Atsuko Uemura, M. D. Department of Ophthalmology, International Medical Center of Japan,
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

(Received January 31, 2006 and accepted in revised form April 10, 2006)

I 緒 言

ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus, HIV)感染症に対する多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy, HAART)が導入されて以来、HIV 感染者の免疫能は著明に改善した。その結果、後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)の発症や日和見感染症の合併頻度は激減し、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus, CMV)網膜炎の発症率も低下した¹⁾。さらに、免疫能の改善に伴い、抗 CMV 治療中止後も CMV 網膜炎は再燃せず^{2)~5)}、HAART そのものが CMV 網膜炎に対して画期的な治療法となった。その一方で、近年 HAART 導入後に発症する免疫再構築症候群、眼科的には immune recovery uveitis(IRU)^{6)~8)}が新たな問題として浮上しつつある。

わが国においては新規 HIV 感染者は 1996 年以降急増し、現在もなお増加傾向にある。2004 年 1 年間の新規 HIV 感染者数とエイズ患者数の報告数の合計は 1,165 件であり、初めて 1,000 件を超える報告数となった。特に日本国籍男性における増加が顕著で前年の報告数を大きく上回っている⁹⁾。これより一般眼科医が HIV 患者を診察する機会も増えつつあり、最近の眼病変の傾向について認識しておくことは重要である。

HIV 感染者における眼病変についての本邦での報告は、2001 年国立国際医療センターからの報告が最後であり¹⁰⁾、今回その後の調査を施行したので報告する。

II 対象と方法

対象は 2002 年 4 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日までの 1 年間に国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターおよび眼科初診となった HIV 感染者 94 例 188 眼である。診療録をもとに HAART 導入の有無、初診時末梢血中 CD 4 陽性 T リンパ球数(CD 4)、HIV 感染に関連した眼病変の有無とその内訳を後ろ向き調査した。尚、観察期間は 2002 年 4 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日の同期間とし、眼病変については期間中の受診時に認められたものについて検討した。CMV 網膜炎については発症時期と発症時の CD 4、病型と大きさおよび病変部位、発症時における HAART 導入の有無とその経過、抗 CMV 治療の有無について調査した。尚、発症時の CD 4 は発症時に最も近い日に測定した値を用い、初診時より発症していた症例は初診時 CD 4 とした。病変部位の分類は Holland らの提唱する zone 分類を用い、中心窩から 3,000 μm (2 乳頭径)もしくは視神経乳頭の辺縁から 1,500 μm 以内の領域を zone 1 とした¹¹⁾。虹彩炎や硝子体炎を生じた症例は、CMV 網膜炎の既往と HAART 導入の有無、投与中の薬剤について調査し、HAART 導入例については導入時および発症時の CD 4 について調査した。

III 結 果

1. 一般 データ

対象患者 94 例の内訳は男性が 85 例(90.4%)、女性が 9 例(9.6%)で、平均年齢は 37.7 ± 11.9 歳(21~70 歳)だった。国籍は日本が 87 例、タイ・ミャンマーがそれぞれ 2 例、米国・中国・ブラジルがそれぞれ 1 例であった。感染経路は同性間もしくは異性間の性的接触が 81 例、血液凝固因子製剤が 4 例、輸血が 1 例、海外での医療行為が 1 例、不明が 7 例であった。

2. HAART 導入の有無と初診時 CD 4

94 例中 16 例(17.0%)は初診時既に HAART または単剤による抗 HIV 療法が導入されていた。39 例(41.5%)は観察期間中に HAART 開始となった。初診時 CD 4 は $50/\mu\text{l}$ 未満が 29 例(30.8%)、 $50/\mu\text{l}$ 以上 $200/\mu\text{l}$ 未満が 26 例(27.7%)、 $200/\mu\text{l}$ 以上 $500/\mu\text{l}$ 未満が 33 例(35.1%)、 $500/\mu\text{l}$ 以上が 6 例(6.4%)だった。

3. HIV 感染に関連した眼病変の内訳とその頻度

(表 1)

94 例 188 眼中、HIV 感染に関連した眼病変は 31 例 51 眼にみられた。最多病変は網膜微小血管障害で 11 例 20 眼にみられ、次に CMV 網膜炎が 10 例 13 眼にみられた。その他、陳旧性ぶどう膜炎を示唆する脈絡膜萎縮斑や非活動性硝子体混濁が 6 例 10 眼、虹彩炎・硝子体炎が 5 例 6 眼、視神経萎縮が 2 例 4 眼、視神経乳頭浮腫が 2 例 3 眼、結核性ぶどう膜炎および進行性網膜外層壊死がそれぞれ 1 例 2 眼、結膜カポジ肉腫が 1 例 1 眼にみられた。6 眼は複数の眼病変を有していた。

4. CMV 網膜炎の内訳と CD 4(表 2)

CMV 網膜炎を発症した 10 例 13 眼のうち 3 例は両眼に発症した。発症時の病型は後極部血管炎型が 4 例 5 眼(38.5%)、周辺部顆粒型が 6 例 7 眼(53.8%)、混合型が 1 例 1 眼(7.7%)であり、樹氷状網膜血管炎型は認められなかった。病変の大きさは 8 例 10 眼(76.9%)が 1 象限以内に局限していたが、3 例 3 眼(23.1%)は 2 象限以上に病変が広がっていた。病変部位については 3 例 3 眼

表 1 HIV 感染者に合併した眼病変の内訳(重複あり)

眼病変	症例数(%)	眼数(%)
網膜微小血管障害	11(11.7)	20(10.6)
CMV 網膜炎	10(10.6)	13(6.9)
陳旧性ぶどう膜炎を示唆する脈絡膜萎縮斑や非活動性硝子体混濁	6(6.4)	10(5.3)
虹彩炎・硝子体炎	5(5.3)	6(3.2)
視神経萎縮	2(2.1)	4(2.1)
視神経乳頭浮腫	2(2.1)	3(1.6)
結核性ぶどう膜炎	1(1.1)	2(1.1)
進行性網膜外層壊死	1(1.1)	2(1.1)
結膜カポジ肉腫	1(1.1)	1(0.5)

HIV : human immunodeficiency virus

CMV : cytomegalovirus

表 2 CMV 網膜炎の内訳

症例	左右	病型	病変の 大きさ (象限)	病変部位 Zone 1	発症	発症時 CD 4 数 (/μl)	HAART 導入の有無		抗 CMV 薬の投与 の有無	CMV 網膜炎の経過	備考
							発症時	その後			
1	両	混合型	右：2	－	初診時	6.2	－	＋	＋	改善	死亡
		周辺部顆粒型	左：1	－							
2	両	周辺部顆粒型	右：1	－	経過中	32	－	－	＋	改善	死亡
		周辺部顆粒型	左：1	－							
3	両	後極部血管炎型	右：1	＋(黄斑近傍)	経過中	10	－	－	＋	改善	通院中断
		後極部血管炎型	左：1	－							
4	左	周辺部顆粒型	1	－	経過中	90	＋	＋	－	改善	
5	右	周辺部顆粒型	1	－	経過中	10	－	＋	＋	改善	
6	右	後極部血管炎型	1	－	経過中	26	－	＋	＋	改善	
7	左	後極部血管炎型	1	＋(黄斑近傍)	経過中	14	－	＋	＋	改善	
8	右	周辺部顆粒型	1	－	経過中	30	＋	＋	＋	改善	
9	左	周辺部顆粒型	4	＋(網膜全体)	初診時	2.3	＋	＋	＋	改善	
10	左	後極部血管炎型	2	－	初診時	12	－	＋	＋	改善	

HAART：highly active antiretroviral therapy

表 3 虹彩炎・硝子体炎の内訳

症例	左右	CMV 網膜 炎の既往	炎症細胞		HAART 導入の有無	CD 4 数(/μl)		併用薬剤	診断
			前房	硝子体		導入時	発症時		
8	右	＋	－	＋	＋	15	63		IRU
9	左	＋ (遷延性)	＋	＋	＋	不明	2.3		IRU または再燃
10	左	＋	＋	＋	＋	10	104	リファブチン	IRU または薬剤性
	右	－	＋ (前房蓄膿)	±	＋	3	48	リファブチン シドフォビル	薬剤性
11	右	－	＋	＋	＋	55	164	リファブチン	薬剤性
12	右	－	＋	－	－		175		原因不明虹彩炎

IRU：immune recovery uveitis

(23.1%)が zone 1 内に病変があった。初診時より CMV 網膜炎がみられた症例は 3 例で、その他は経過観察中に発症した。HAART 導入に関しては 3 例が発症時既に HAART が導入されており、5 例がその後導入となった。HAART が導入されなかった 2 例のうち 1 例は両眼発症の CMV 網膜炎に対し抗 CMV 治療が奏効したが、HAART 導入を待たずに死亡した。また、1 例は CMV 網膜炎の改善は確認できたが不法滞在のため通院中断となり、HAART 導入に至らなかった。CMV 網膜炎発症時の CD 4 は 2.3～90/μl(平均値 23.3±25.6/μl)であった。抗 CMV 療法は 9 例に対して施行した。1 例は CMV 網膜炎の発症時既に HAART が導入されており、発症時の CD 4 は 90/μl と比較的高く、病巣が鼻側で 1 乳頭径大と小さかったことから抗 CMV 療法は施行しなかった。本症例の CMV 網膜炎は速やかに改善し、その後も再燃や IRU を発症することはなかった。今回の調査では全例 CMV 網膜炎の改善が得られ、観察期間中に網膜剝離を生じた症例はなかった。

5. 虹彩炎・硝子体炎(表 3)

虹彩炎または硝子体炎は 5 例 6 眼にみられた。3 例 3

眼は CMV 網膜炎の既往があり、4 例は HAART 導入後に発症した。これら 4 例の HAART 導入時における CD 4 は不明の 1 例を除き 3～55/μl(平均値 20.8±23.4/μl)だった。一方、虹彩炎または硝子体炎発症時の CD 4 は 2.3～164/μl(平均値 94.8±51.9/μl)と HAART 導入時と比べ全例上昇していた。2 例は発症前にリファブチンまたはシドフォビルの投与歴があった。3 例 3 眼は IRU が疑われたが、明確に診断した症例は 1 例のみで、1 例は遷延性と、1 例は薬剤性との鑑別が困難だった。

IV 考 按

今回の調査で当センター初診 HIV 感染者における眼合併症は 33% にみられた。1990 年代後半、すなわち本邦に HAART が導入された直後に施行した当センターの調査で眼合併症は 16% にみられたと報告したが¹⁰⁾、今回の調査では当時を上回る結果となった。前回の報告の対象は 1997 年 7 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに当院眼科を受診した HIV 感染者であり、観察期間も同期間である。対象と観察期間が異なるため一概に比較はできないが、今回の報告で眼合併症を有する割合が多

かった理由として対象を初診患者に限定したことや、紹介患者が多く初診時平均 CD 4 数が $194.2 \pm 182.5/\mu\text{l}$ と免疫能が低下した患者が集まる当センターの特徴が関与していると考えられた。

眼病変の内訳は網膜微小循環障害が最多となり、次いで CMV 網膜炎が多かったことは前回の報告と一致した。その発症頻度は網膜微小循環障害が 11.7% と前回結果の 10.9% とほぼ一致したのに対し、CMV 網膜炎は 10.6% と前回結果の 5.3% と比べ高率であった。その理由として CMV 網膜炎は CD 4 が $50/\mu\text{l}$ 未満で高率に発症するとされている中、前回の調査では CD 4 が $50/\mu\text{l}$ 未満の患者は全体の 12.3% であったのに対し、今回の調査では 30.1% と高かったためより高率に CMV 網膜炎を合併したと考えられた。その他、原因不明の陈旧性ぶどう膜炎、虹彩炎・硝子体炎、視神経萎縮が今回新たに認められた。

HAART 時代の幕開けと共に CMV 網膜炎発症の背景の一部に変化がみられた。すなわち、HAART により免疫能が賦活化し、CD 4 が $100/\mu\text{l}$ 以上に上昇した後に CMV 網膜炎を発症した症例の報告もある¹²⁾。今回の調査でも HAART 導入直後、CD 4 が $90/\mu\text{l}$ と比較的高値まで上昇し免疫能が賦活化されたと考えられる症例に CMV 網膜炎が発症した。本症例の病巣は小さく鼻側網膜にみられた周辺部顆粒型であったことから、進行は緩徐で進行がみられても視力予後に影響しないと考えられたため、抗 CMV 療法を併用せず HAART を継続したところ CMV 網膜炎は改善し、現在まで再燃はみられない。

一方、近年 HAART 導入後に生じる IRU が問題となっている^{6)~8)}。IRU は、以前に治療された CMV 網膜炎を有する AIDS 患者において HAART 導入後、免疫能の回復時に眼内の炎症反応が認められる病態を示し、近年ではその後に出現する黄斑浮腫、黄斑上膜、白内障、増殖性硝子体網膜症なども広義の IRU の範疇に属する。その原因は未だ解明されていないが Nussenblatt らが提唱する仮説、すなわち HAART により CMV に特異的な T 細胞が増えると眼内に残存する CMV 抗原に対して炎症反応を生じ、硝子体炎として出現するとの仮説が一般に受け入れられている¹³⁾。IRU の発症因子として、① 不十分な抗 CMV 療法、② 大きな面積の CMV 網膜炎、③ 抗 CMV 治療薬の一つであるシドフォビル(本邦未認可)の投与などが挙げられる^{13)~15)}。抗 CMV 療法については CMV 産生を抑制できる閾値に免疫能が達するまで HAART 導入後も中止するべきではないとされている¹³⁾。しかし、今回の調査で抗 CMV 薬を投与しなかった 1 例については、IRU は発症しなかった。その理由として、① CMV 網膜炎の面積が小さかったこと、② HAART 後の免疫賦活化の過程で発症したため CMV 産生を抑制できる閾値まで速やかに達し

たことが考えられる。また、CMV 網膜炎の面積については今回の調査で病変が 2 象限以上に広がっていた症例は 10 例 13 眼中 3 例 3 眼であったが、そのうち 2 例 2 眼は IRU が疑われたことから大きな CMV 網膜炎は IRU 発症のリスクとなりうることが示唆された。今後、HAART による免疫能の賦活化の程度や CMV 網膜炎の面積、発症部位などを考慮し症例を選択すれば、不要な抗 CMV 治療に伴う骨髄抑制や腎障害などの副作用を避けることができる可能性がある。

IRU の初期病変は虹彩炎や硝子体炎といった炎症細胞の出現で始まることが多い。そのため、結核・梅毒など他の感染症によるぶどう膜炎の併発との鑑別が必要となる。また、CMV 網膜炎では硝子体混濁の出現頻度は低いとされているが、再燃時には比較的多くにみられ IRU との鑑別が困難となることもある。さらに、シドフォビルや非定型好酸菌症治療薬であるリファブチンは薬剤性ぶどう膜炎を生じることが知られており¹⁶⁾¹⁷⁾、これらは HAART 導入後も併用されることが多いため、CMV 網膜炎の既往がありこれら薬剤を使用中でもある患者に虹彩炎や硝子体炎がみられた場合、薬剤性ぶどう膜炎と IRU との鑑別が非常に困難となる。リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎は前房蓄膿を伴う前部ぶどう膜炎を呈することが多いとされ¹⁷⁾、症例 10 の右眼は CMV 網膜炎の既往がなくリファブチン投与中に前房蓄膿を伴うぶどう膜炎が認められたため、当初は薬剤性ぶどう膜炎と考えた。しかし、本症例の左眼については CMV 網膜炎の既往があったこと、また右眼についても受診時に既に沈静化していた未発見の CMV 網膜炎があった可能性も否定できず、最終的に IRU と薬剤性ぶどう膜炎とを鑑別することは困難であった。このような複雑な症例については、今後さらに症例数を重ねて検討していく必要がある。現在本邦では未認可のこれら薬剤が認可される際、特に HAART 導入前後においては内科医と連携をとりつつ注意深い経過観察を行う必要がある。

文 献

- 1) Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, Davey CC, Johnson MA, Emery VC, et al : Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14 : 1163—1170, 2000.
- 2) Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM : Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD 4⁺ counts. *Ophthalmology* 105 : 1259—1264, 1998.
- 3) Van den Horn GJ, Meenken C, Danner SA, Reiss P, de Smet MD : Effect of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in relation

- to CD 4⁺ lymphocyte responses in HIV+ patients. *Br J Ophthalmol* 82 : 988—990, 1998.
- 4) **Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG** : Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 126 : 817—822, 1998.
 - 5) 林 佳枝, 永田洋一, 藤野雄次郎, 望月 學, 岡慎一, 木村 哲, 他 : 抗 HIV 多剤併用療法にてサイトメガロウイルス網膜炎の沈静化を維持できた AIDS の 4 例. *眼紀* 51 : 782—786, 2000.
 - 6) **Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM** : Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 130 : 49—56, 2000.
 - 7) **Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA** : Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 129 : 634—639, 2000.
 - 8) **Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JI, Murphy RL, et al** : Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 133 : 48—61, 2002.
 - 9) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 2004 年 (平成 16) 年エイズ発生動向年報. 2006.
 - 10) 宮本千絵, 八代成子, 永田洋一, 長瀧重智 : エイズ治療・研究開発センターを受診したヒト免疫不全ウイルス感染者の眼病変. *日眼会誌* 105 : 483—487, 2001.
 - 11) **Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ** : A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy : use of standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 107 : 1759—1766, 1989.
 - 12) **Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, et al** : Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 349 : 1443—1445, 1997.
 - 13) **Nussenblatt RB, Lane HC** : Human immunodeficiency virus disease : changing patterns of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 125 : 374—382, 1998.
 - 14) **Karavellas MP, Azen SP, Macdonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, et al** : Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS. *Retina* 21 : 1—9, 2001.
 - 15) **Song MK, Azen SP, Buley A, Torriani F, Cheng L, Chaidhawangul S, et al** : Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 136 : 696—702, 2003.
 - 16) **Scott RA, Pavesio C** : Ocular side-effects from systemic HPMPC (Cidofovir) for a non-ocular cytomegalovirus infection. *Am J Ophthalmol* 130 : 126—127, 2000.
 - 17) **Bhagat N, Read RW, Rao NA, Smith RE, Chong LP** : Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 108 : 750—752, 2001.
-