

免疫能正常者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎

吉永和歌子, 水島 由佳, 精松 徳子, 中尾久美子, 坂本 泰二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座視覚疾患学研究分野

要 約

背景: サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎は通常、免疫能が低下した患者に発症するが、免疫能が正常な状態で CMV 網膜炎を発症した 2 例を報告する。

症 例: 症例 1 は 65 歳男性で、左眼の霧視、飛蚊症を自覚して 2 週後に当科を受診した。角膜後面沈着物、前房混濁、硝子体混濁があり、上耳側網膜動脈の白鞘と、黄白色網膜病変を認めた。症例 2 は 63 歳男性で、2 週間前からの左眼の霧視を主訴に当科を受診した。角膜後面沈着物、前房混濁、硝子体混濁があり、上耳側周辺部に黄白色網膜病変を認めた。2 例とも前房水から CMV DNA が検出され、CMV 網膜炎と診断した。網膜病変

は活動性が低く、抗ウイルス薬治療なしに 1 か月で寛解した。いずれも糖尿病以外は全身的な異常はなく、免疫能の低下はなかった。

結 論: 免疫能正常で発症した CMV 網膜炎は前眼部や硝子体の炎症反応が強く、抗ウイルス薬治療が不要であった。CMV 網膜炎の発症に糖尿病の関与が推測された。(日眼会誌 112 : 684—687, 2008)

キーワード: サイトメガロウイルス網膜炎, 免疫能正常, 糖尿病, Immune recovery uveitis

Cytomegalovirus Retinitis in Immunocompetent Patients

Wakako Yoshinaga, Yuka Mizushima, Noriko Abematsu, Kumiko Nakao and Taiji Sakamoto

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Background: Cytomegalovirus (CMV) retinitis usually affects severely immunosuppressed individuals. We report two immunocompetent patients who developed CMV retinitis.

Cases: Case 1 was a 65-year-old man who was referred to us with blurred vision and floaters of 2 weeks duration in his left eye. Slit-lamp biomicroscopy showed keratic precipitates, aqueous cells, and vitreous opacity in his left eye. Funduscopic examination revealed yellow-white retinal lesions with arterial sheathing in the superotemporal midperiphery. Case 2 was a 63-year-old man who presented with a 2-week history of blurred vision in his left eye. Ophthalmologic examination of the left eye showed keratic precipitates, aqueous cells, vitreous opacity, and yellow-white lesions in the superotemporal peripheral retina. In both cases, CMV DNA was detected in the aqueous humor and therefore the diagnosis was CMV

retinitis. CMV retinitis in both cases was indolent and was resolved in one month without treatment with antiviral drugs. Although both patients had diabetes mellitus, the results of their laboratory examinations were unremarkable and they were immunocompetent.

Conclusions: Unlike CMV retinitis in immunocompromised patients, CMV retinitis in immunocompetent patients had significant anterior and vitreous inflammation but did not require antiviral treatment. A possible association between CMV retinitis and diabetes mellitus was suggested.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 684—687, 2008)

Key words: Cytomegalovirus retinitis, Immunocompetent, Diabetes mellitus, Immune recovery uveitis

別刷請求先: 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座視覚疾患学研究分野 吉永和歌子 E-mail: wakako-y@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp (平成 20 年 1 月 7 日受付, 平成 20 年 3 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Wakako Yoshinaga, M.D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan

(Received January 7, 2008 and accepted in revised form March 13, 2008)

I 緒 言

サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎は、通常、免疫能の低下した患者に日和見感染として発症する。網膜の壊死性変化は無治療では進行性で、免疫不全状態の改善、あるいは抗ウイルス薬による適切な治療が行われなければ、予後不良である¹⁾。最近では、免疫能正常者で副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) の硝子体内注射後に CMV 網膜炎を発症した症例が報告され、全身的に免疫能が正常でも、眼局所の免疫能が低下することにより CMV 網膜炎が発症する可能性が示唆されている^{2)~4)}。著者らは、全身的に免疫能が正常な状態で、かつステロイドの眼局所注射もされていない状態で CMV 網膜炎を発症し、抗ウイルス薬の投与なしに寛解した症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例 1: 65 歳, 男性。

主訴: 左眼の霧視, 飛蚊症。

既往歴: 糖尿病があり内服治療中。HbA1c は 6.8% とコントロールは比較的良好であった。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2006 年 5 月初旬に左眼の霧視と飛蚊症を自覚し、5 月 17 日に近医を受診した。左眼のぶどう膜炎と、32 mmHg の高眼圧を指摘され、ステロイド点眼と眼圧下降薬点眼を処方され、5 月 19 日に当科を紹介受診した。

初診時所見: 視力は右 1.0 (1.5 × +0.75 D ⊂ cyl -1.0 D Ax 40°), 左 0.9 (1.0 × +0.5 D) で、眼圧は右 16 mmHg, 左 19 mmHg と左眼圧は正常範囲内に下降していた。右眼は前眼部・中間透光体に異常なく、眼底には糖尿病による点状網膜出血を少数認めた。左眼は微塵状角膜後面沈着物、前房混濁 2+, 微塵状硝子体混濁 1+ があり、眼底には上耳側網膜動脈に白鞘、その周囲に少量の網膜出血を伴う黄白色の顆粒状網膜病変がみられた (図 1 A)。

経過: 眼底所見からウイルス性網膜炎を疑い、左眼の前房水を採取してウイルス DNA を polymerase chain reaction (PCR) 法で検索した結果、CMV DNA が検出され、単純ヘルペスウイルス DNA および帯状疱疹ウイルス DNA はいずれも確認されなかった。CMV 網膜炎と診断し、発症の背景となる免疫能異常や全身疾患がないかを検索した。末梢血液像は、赤血球 $540 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血小板 $19.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, 白血球 $5,800/\mu\text{l}$ (分葉好中球 65%, リンパ球 28%, 単球 3%, 好酸球 3%, 好塩基球 1%) で、CD 4 陽性 T リンパ球 $318/\mu\text{l}$, CD 8 陽性 T リンパ球 $129/\mu\text{l}$ と正常範囲内であった。血清の CMV IgG 抗体 31 (基準値 4.0 未満), CMV IgM 抗体 0.05 (基準値 0.70 未満) で、血中 CMV 抗原は陰性であった。抗 hu-

man immunodeficiency virus (HIV) 抗体も陰性であった。

網膜病変は黄斑部から離れており、活動性に乏しいこと、また免疫能が正常であることから抗ウイルス薬の投与は行わず、ステロイド点眼治療のみで経過観察したところ、前房混濁、硝子体混濁は 1 週間で消失し、黄白色網膜病変も徐々に退縮して 1 か月後には萎縮変性巣となった (図 1 B)。10 か月の経過観察中、CMV 網膜炎の再発はなく、左眼最終視力は (0.9) であった。全身的にも著変なかった。

症例 2: 63 歳, 男性。

主訴: 左眼の霧視, 視力低下。

既往歴: 糖尿病があり内服治療中。HbA1c 5.6% とコントロールは良好であった。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2007 年 3 月上旬、左眼霧視と視力低下を自覚して近医を受診した。視力は右 (1.0), 左 (0.4) で、左眼黄斑部に浮腫があり、糖尿病黄斑症の診断で経過観察されていた。4 月末から霧視が増強してきたため 5 月 14 日近医を再診し、左眼のぶどう膜炎を指摘され、5 月 16 日当科を紹介受診した。

初診時所見: 視力は右 0.1 (1.2 × -3.5 D ⊂ cyl -0.5 D Ax 95°), 左 0.06 (0.3 × -3.75 D), 眼圧は右 17 mmHg, 左 25 mmHg と左眼圧は上昇していた。右眼は前眼部・中間透光体に異常なく、眼底に糖尿病網膜症による点状網膜出血がみられた。左眼は白色の角膜後面沈着物、前房混濁 2+, 硝子体混濁 2+ があり、眼底には上耳側赤道部から周辺部に黄白色顆粒状の網膜病変、網膜動脈の白鞘、網膜静脈に顆粒状混濁の付着がみられた (図 2)。

経過: 眼底所見から CMV 網膜炎を疑い、左眼の前房水を採取してウイルス DNA を PCR 法で検索した結果、CMV DNA が検出され、CMV 網膜炎と診断した。末梢血液像は、赤血球 $429 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血小板 $20.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, 白血球 $5,110/\mu\text{l}$ (分葉好中球 52.9%, リンパ球 39.7%, 単球 3.5%, 好酸球 3.1%, 好塩基球 0.8%) で、CD 4 陽性 T リンパ球 $377/\mu\text{l}$, CD 8 陽性 T リンパ球 $255/\mu\text{l}$ と正常範囲内であった。血清の CMV IgG 抗体 23 (基準値 4.0 未満), CMV IgM 抗体 0.13 (基準値 0.70 未満) で、血中 CMV 抗原は陰性であった。抗 HIV 抗体も陰性であった。

症例 1 と同様に、網膜病変が周辺部にあつて活動性が低いこと、免疫能が正常なことから、ステロイド点眼治療のみで経過観察した。1 週後の再診時には前房混濁は消失し、硝子体混濁は軽減し、網膜病変は縮小し始め、1 か月後には網膜病変は消滅した。黄斑浮腫のため左視力は (0.6) までしか改善していないが、7 か月間の経過観察中、CMV 網膜炎の再燃はなく、全身状態にも変化はなかった。

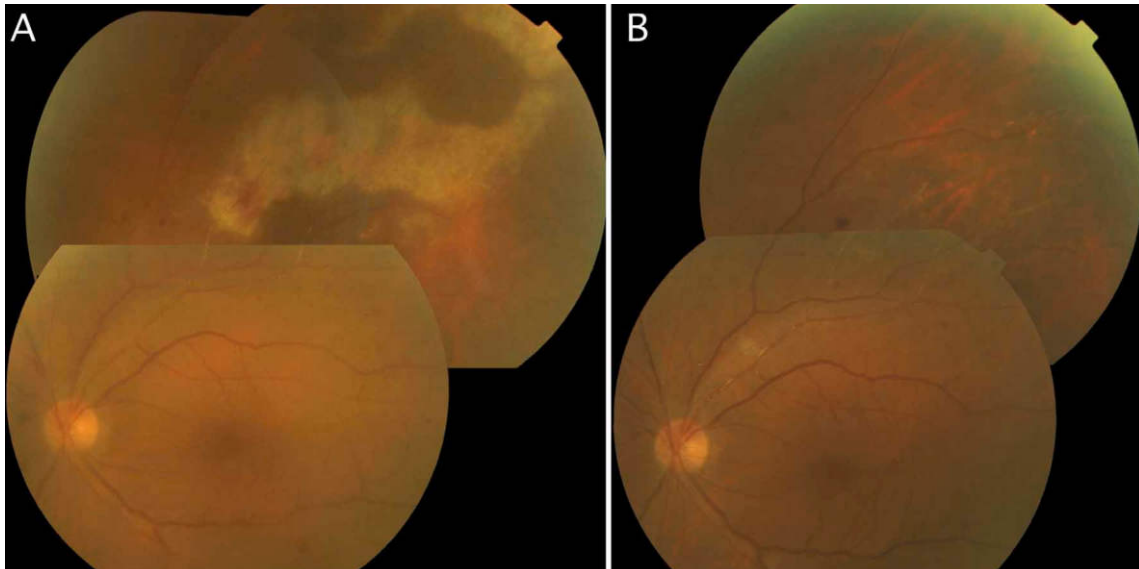


図 1 症例 1 の左眼眼底写真。

A：初診時。上耳側網膜動脈に白鞘，その周囲に黄白色の顆粒状網膜病変を認める。
B：1 か月後。黄白色網膜病変は退縮し，萎縮変性巣となっている。

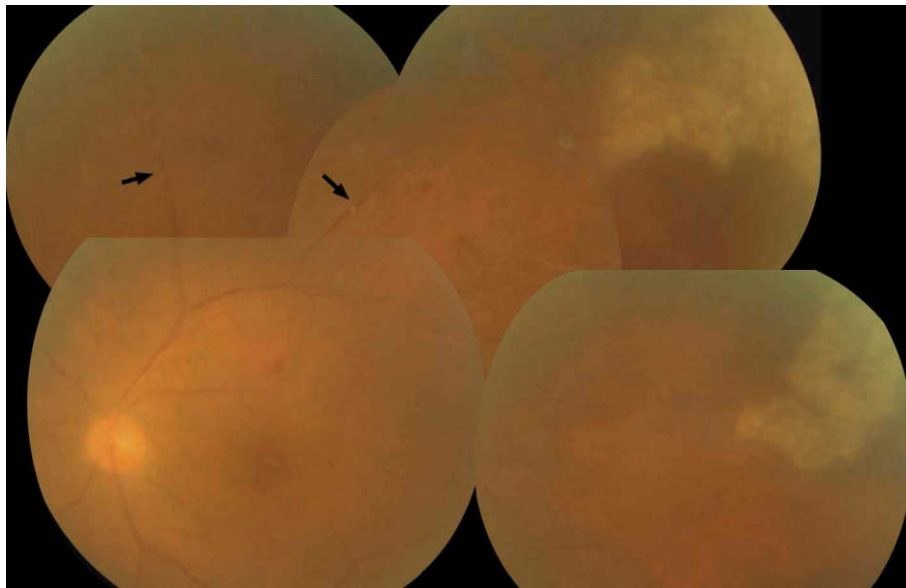


図 2 症例 2 の初診時左眼眼底写真。

上耳側赤道部から周辺に黄白色顆粒状の網膜病変，網膜動脈の白鞘，網膜静脈(矢印)に顆粒状混濁の付着を認める。

Ⅲ 考 按

我々が報告した 2 症例は免疫能が正常で，全身的な CMV の再活性化のない状態で CMV 網膜炎を発症した。この 2 例にみられた CMV 網膜炎は，免疫能が低下した患者に発症する典型的な CMV 網膜炎の臨床像とは異なり，前眼部や硝子体の炎症反応が強く，高眼圧を伴っていた。免疫能が正常なために，いわゆる immune recovery uveitis⁵⁾のような反応が同時に起こり，前房混濁や硝子体混濁が強く生じたものと推測される。また，CMV 網膜炎は眼底所見により，後極部に発症して進行

の早い後極部血管炎型と周辺部に発症して緩徐に進行する周辺部顆粒型に大別されるが¹⁾，2 例とも周辺部顆粒型で，自覚症状がでてから 2 週間後という比較的早い時期に眼科を受診していたにもかかわらず，網膜病変の活動性は低く，既に退縮しつつあるような様相を呈していた。病変は赤道部から周辺部にあったので，硝子体混濁を生じて症状を自覚するまでに時間が経過して網膜病変の活動性が既に低下していた可能性も考えられるが，症例 2 は自覚症状が出現する 2 週間前の定期検査では糖尿病網膜症以外に病変はなかったことから，発症後に時間が経過して活動性がなくなっていたというより，正常な

免疫反応のためにはじめから典型的な CMV 網膜炎の網膜病変とは異なる様相を呈していた可能性も考えられる。

現在までに、免疫能が正常で、かつステロイドの眼局所注射もされていない状態で CMV 網膜炎を発症し、眼内液に CMV DNA が確認された症例が 5 例報告されている^{6)~10)}。我々の症例と同様、42~75 歳(平均 61 歳)と比較的高齢者が多く、全例で前房や硝子体の炎症反応が強く、3 例が高眼圧を伴っていた。全身的にも CMV 再活性化がみられた 1 例は両眼性で網膜病変が後極部にみられたが、残りの 4 例は片眼性で網膜病変は周辺部にみられた。我々の症例と異なり、5 例とも治療に抗ウイルス薬投与を要していたが、いずれも CMV 網膜炎の診断がつく前にステロイドの全身投与が行われており、このために網膜病変が拡大して抗ウイルス薬治療が必要になった可能性も考えられる。免疫能正常でも CMV 網膜炎が発症することに留意し、臨床所見から CMV 網膜炎が疑われる場合は前房水を採取してウイルス DNA の検索を行い、適切に診断することが重要であると思われる。我々の症例では前房や硝子体の炎症所見はステロイド点眼で寛解し、網膜病変は抗ウイルス薬治療をせずに自然に寛解したことから、免疫能正常者に発症した CMV 網膜炎では、全身的な CMV の再活性化がなければ抗ウイルス薬の全身投与は必ずしも必要ないと考えられる。

なぜ免疫能が正常な状態で CMV 網膜炎を発症したのかは不明であるが、我々の 2 例とも糖尿病であったことは興味深い。また、免疫能正常で CMV 網膜炎を発症した既報の 5 例のうちの 1 例⁷⁾、硝子体内にステロイド注入後に CMV 網膜炎を発症したと報告された 4 例のうちの 3 例が糖尿病であった²⁾³⁾。糖尿病では、白血球変形能の低下、網膜血流減少による灌流圧低下、網膜血管内皮細胞の接着分子の発現亢進などにより、網膜血管に白血球の接着が増加し、網膜微小循環に捕捉されやすいということが報告されている¹¹⁾¹²⁾。CMV は骨髄の CD 34⁺/CD 33⁺、CD 14⁺、CD 15⁺の表面マーカーをもつ骨髄球系前駆細胞や末梢血の CD 4⁺ monocyte 系細胞に潜伏感染していることが明らかになっており¹³⁾¹⁴⁾、糖尿病では CMV の潜伏感染している白血球が網膜微小循環に捕捉されやすいため、CMV 網膜炎を発症しやすい可能性が推測される。捕捉された白血球に潜伏感染していた CMV がサイトカインなどの何らかの影響により網膜局所で再活性化し、CMV 網膜炎を発症するのかもしれない。

文 献

- 1) **Cunningham ET, Pepose JS, Holland GN** : Cytomegalovirus infections of the retina. In : Ryan SJ (Ed) : Retina. Mosby, St Louis, 1558—1575, 2001.
- 2) **Saidel MA, Berreen J, Margolis TP** : Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient. *Am J Ophthalmol* 140 : 1141—1143, 2005.
- 3) **Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, Aouizerate F, Korobelnik JF** : Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone : report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand* 85 : 681—683, 2007.
- 4) **Ufret-Vincenty RL, Singh RP, Lowder CY, Kaiser PK** : Cytomegalovirus retinitis after fluocinolone acetonide (RetisertTM) implant. *Am J Ophthalmol* 143 : 334—335, 2007.
- 5) **Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP Jr., Freeman WR** : Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis : a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 116 : 169—175, 1998.
- 6) **高橋健一郎, 藤井清美, 井上 新, 池田俊英** : 健康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.
- 7) **松永睦美, 阿部 徹, 佐藤直樹, 櫻木章三** : 糖尿病患者に発症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* 15 : 1021—1024, 1998.
- 8) **北 善幸, 藤野雄次郎, 石田政弘, 竹内 忍** : 健康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.
- 9) **Michael WS, James PB, Julio CM** : Cytomegalovirus retinitis in an immunocompetent patient. *Arch Ophthalmol* 123 : 572—574, 2005.
- 10) **Voros GM, Pandit R, Snow MS, Griffiths PG** : Unilateral recurrent acute retinal necrosis syndrome caused by cytomegalovirus in an immunocompetent adult. *Eur J Ophthalmol* 164 : 484—486, 2006.
- 11) **Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y** : *In vivo* demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2190—2194, 1998.
- 12) **Nozaki M, Ogura Y, Hirabayashi Y, Saishin Y, Shimada S** : Enhanced expression of adhesion molecules of the retinal vascular endothelium in spontaneous diabetic rats. *Ophthalmic Res* 34 : 158—164, 2002.
- 13) **Taylor-Wiedeman J, Sissons JGP, Borysiewicz LK, Sinclair JH** : Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 72 : 2059—2064, 1991.
- 14) **Khaiboullina SF, Maciejewski JP, Crapnell K, Spallone PA, Dean Stock A, Pari GS, et al** : Human cytomegalovirus persists in myeloid progenitors and is passed to the myeloid progeny in a latent form. *Br J Haematol* 126 : 410—417, 2004.