

AIDS 患者に発症したサイトメガロウイルス 関連免疫再構築症候群の劇症例

八代 成子¹⁾, 武田 憲夫¹⁾, 植村 明弘¹⁾, 中村 洋介¹⁾
笠置 晶子¹⁾, 芳田奈津代¹⁾, 菊池 嘉²⁾, 岡 慎一²⁾

¹⁾国立国際医療研究センター病院眼科, ²⁾国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

要 約

背 景：免疫再構築症候群 (IRS) は、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者において多剤併用療法 (HAART) 導入後にみられる免疫機能の再構築が引き起こす新たな合併症を指す。今回、両眼にサイトメガロウイルス (CMV) 関連 IRS を発症し、片眼は重篤な視力低下に至った 1 例について報告する。

症 例：37 歳男性。AIDS と診断後 HAART を開始したが自己中断し、HAART 再開 2 週目に両眼に CMV 網膜炎を発症、3 日後には両眼の急激な硝子体混濁を、6 日後には左眼視神経障害を合併し視力は (0.06) まで低下した。CD 4 陽性 T リンパ球 (CD 4) 数は HAART 前

後で 39 から 118/ μ l へと上昇がみられたため IRS と診断し、HAART の中断と抗 CMV 療法、副腎皮質ステロイド全身投与により病変は鎮静化したが、左眼視力は改善しなかった。

結 論：CD 4 数が低値の患者に HAART を導入する際は、時に重篤な IRS を惹起する症例があることを念頭におく必要がある。(日眼会誌 115 : 34—40, 2011)

キーワード：免疫再構築症候群、免疫回復ぶどう膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、多剤併用療法、後天性免疫不全症候群

A Severe Case of Cytomegalovirus-associated Immune Reconstitution Syndrome in AIDS

Shigeko Yashiro¹⁾, Norio Takeda¹⁾, Akihiro Uemura¹⁾, Yosuke Nakamura¹⁾
Akiko Kasagi¹⁾, Natsuyo Yoshida¹⁾, Yoshimi Kikuchi²⁾ and Shinichi Oka²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hospital, National Center for Global Health and Medicine

²⁾AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

Abstract

Background : Immune reconstitution syndrome (IRS) is a complication caused by reactivation of the immune system that can occur after starting highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Severe IRS associated with cytomegalovirus (CMV) in both eyes who had lost his left vision is reported.

Case : A 37-year-old man with AIDS who had started HAART discontinued his medication. Two weeks after the re-induction of HAART, he suffered CMV retinitis OU. Vitreous opacity OU appeared 3 days later, and optic neuritis OS appeared 6 days after the onset ; and visual acuity OS decreased to 0.06. As the number of CD 4 positive T lymphocytes (CD 4) increased from 39 to 118/ μ l in both the pre- and- post HAART, we diagnosed IRS and started anti-

CMV and systemic steroid therapy and discontinued the HAART. The focus of CMV retinitis was improved ; however, visual acuity OS did not improve.

Conclusion : Severe IRS with visual loss induced by CMV retinitis after HAART needs to be considered in low CD 4 level patients during the induction phase.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 34—40, 2011)

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

別刷請求先：162-8655 東京都新宿区戸山 1—21—1 国立国際医療研究センター病院眼科 八代 成子

(平成 22 年 3 月 1 日受付, 平成 22 年 6 月 23 日改訂受理) E-mail : syashiro@m4.dion.ne.jp

Reprint requests to : Shigeko Yashiro, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Hospital, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

(Received March 1, 2010 and accepted in revised form June 23, 2010)

I 緒 言

1998 年, Karavellas らは後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 患者に対し多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) 導入後, 鎮静化したサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 網膜炎既存眼に硝子体混濁が出現したことを報告し¹⁾, これを immune recovery vitritis と命名した. 同時期に同様の報告が相次ぎ²⁾³⁾, その後黄斑浮腫を代表とする続発病変も含め免疫回復ぶどう膜炎 (immune recovery uveitis : IRU) と呼ばれるようになり, 免疫能回復後にも長期にわたり視力予後に影響を及ぼす疾患として問題となった^{4)~7)}. さらに内科領域でも急激な免疫能の改善に伴う既存の日和見感染症の悪化や新たな病変の出現が問題となり, 免疫再構築症候群 (immune reconstitution or recovery syndrome : IRS, 別名 immune reconstitution or restoration disease : IRD, immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれるようになった^{8)~12)}.

今回, HAART 導入後両眼に CMV に関連した IRS を発症し, 片眼は視神経障害を合併し著明な視力低下を来した AIDS の 1 例を経験したので報告する.

II 症 例

症例 : 37 歳, 男性.

家族歴 : なし.

生活歴 : 機会飲酒のみ.

既往歴 : 31 歳, 急性 B 型肝炎, 34 歳時に赤痢の既往があり.

現病歴 : 2005 年 2 月, 発熱・関節痛が出現し, 3 月に咳が出現, その後呼吸困難を来した. 下痢の精査により

5 月にヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 陽性が判明し, 5 月 18 日, 肺炎のため国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センターに入院となり, 20 日にスクリーニングのため当センター眼科初診となった.

入院時眼所見 : 視力は右 0.02 ($1.2 \times -6.0 \text{ D} \text{ cyl} -0.5 \text{ D Ax } 45^\circ$), 左 0.02 ($1.2 \times -4.75 \text{ D} \text{ cyl} -0.5 \text{ D Ax } 180^\circ$) で, 眼圧・前眼部・中間透光体に異常はなく, 両眼後極部網膜には白斑を認めた (図 1).

入院時全身所見 (表 1) : CD4 陽性 T リンパ球 (CD4) 数は $78/\mu\text{l}$ と低値を示し, 貧血はなく C-reactive protein (CRP) 上昇がみられた. treponema pallidum hemagglutination test (TPHA) は 320 倍, トキソプラズマ抗体は 32 倍だった. HIV-RNA 量は $3.4 \times 10^5 \text{ copies/ml}$, CMV-IgG は陽性で, 胸部 X 線上, 左中・下肺野に浸潤影がみられた.

経過 (図 2) : 肺病変はニューモシスチス肺炎と診断し, 治療を開始したところ入院 1 か月後には肺炎は改善し, 白斑は完全消失した. 抗 CMV 療法を行わずに白斑は完全消失したことから, これらは網膜微小循環障害による HIV 網膜症と診断した. その後退院となり外来で HAART を導入した. しかし, 7 月からの半年間通院を自己中断し, 翌年 3 月 27 日, CD4 数は $39/\mu\text{l}$, HIV-RNA 量は $7.3 \times 10^4 \text{ copies/ml}$ に至り, HAART 再開となった. HAART 再開時の視力は右 (1.0), 左 (1.5) で, 眼圧・前眼部・中間透光体に異常はみられず, 左眼網膜に小さな HIV 網膜症がみられただけであった (図 3). しかし, HAART 再開後 2 週目に左眼視力は (0.2) まで低下し, 前眼部・中間透光体に異常はなかったものの, 右眼は半乳頭径大, 左眼は 2 乳頭径大の滲出斑が乳頭近傍のアーケード血管内に出現した (図 4). 臨床像より

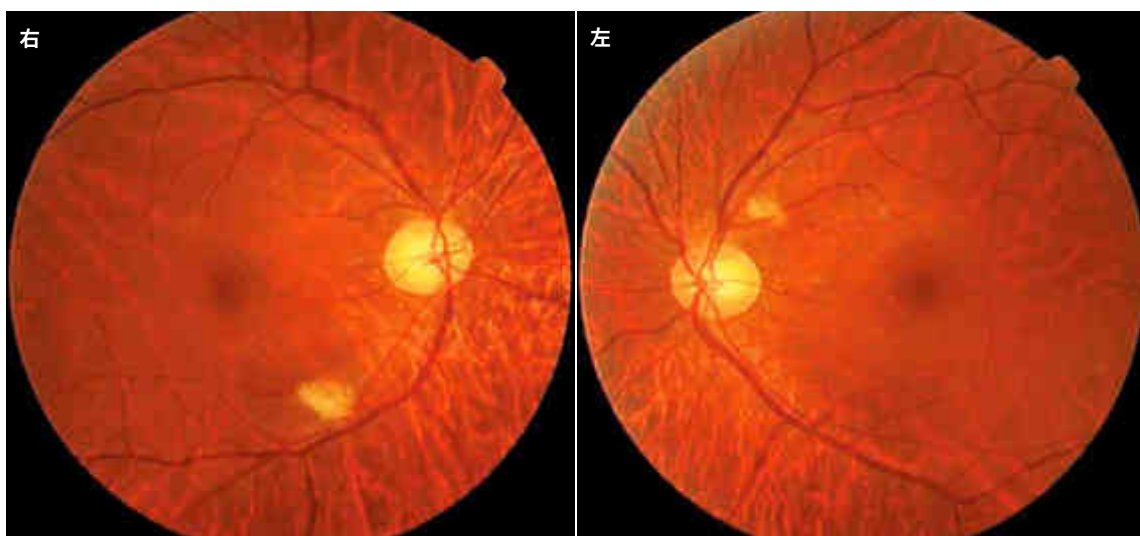


図 1 初診時眼底所見.

両眼後極部網膜に網膜微小循環障害による白斑がみられる.

CMV 網膜炎, 進行性網膜外層壊死, 真菌性・細菌性眼内炎, 結核性ぶどう膜炎, 悪性リンパ腫などが鑑別にあ

表 1 入院時全身所見

血液	白血球	6,800/ μ l
	CD 4	78/ μ l
	赤血球	5.04×10^4 / μ l
	ヘモグロビン	13.9 g/dl
	血小板	20.0×10^4 / μ l
生化学	AST	37 U/l
	ALT	14 U/l
	尿素窒素	14.7 mg/dl
	クレアチニン	0.71 mg/dl
	CRP	3.47 mg/dl
免疫	梅毒 RPR 定量	<1 倍
	梅毒 TPHA 定量	320 倍
	トキソプラズマ抗体	32 倍
	赤痢アメーバ抗体	100 倍未満
ウイルス	HIV-RNA	3.4×10^5 copies/ml
	CMV-IgG	陽性
胸部 X 線	心胸郭比 50% 以下	
	左中・下肺野に浸潤影	
	胸肋骨骨角 鋭	
胸部 CT	特記すべき所見なし	

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, CRP: C-reactive protein, RPR: rapid plasma reagin, TPHA: treponema pallidum hemagglutination test, CMV: サイトメガロウイルス.

がり, 緊急入院下にて精査を開始すると同時に進行性網膜外層壊死のリスクを回避するため, ガンシクロビル 5 mg/kg $\times$ 2 とホスカルネット 120 mg/kg $\times$ 1 の併用導入療法を開始した. しかし, 発症後 3 日目には後極部病巣近傍の硝子体に強い混濁が出現し, 周辺部網膜には血管炎と小円型滲出斑が出現した(図 5). 急激に出現した強い硝子体炎と, CD 4 数が 118/ μ l と急上昇したことより, CMV に関連した IRS と考え, 翌日より HAART を中断した. 発症後 6 日目, 左眼は相対的瞳孔求心路障害陽性となり何らかの視神経障害と診断し, プレドニゾロン 60 mg 投与を開始した. 左眼は前房水炎症細胞も出現したため, 前房水を採取し, 細胞診と CMV-DNA 量の測定を行った. 経過中追加の検査結果を表 2 に示す. 抗酸菌胃液 polymerase chain reaction は陰性で, 血液と髄液中の単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) および水痘・帯状ヘルペスウイルス (varicella zoster virus: VZV) の DNA 量はともに 200 copies/ml 未満だった. 前房水と髄液の細胞診はクラス II と異型リンパ球がわずかにみられる程度で, 血中と前房水中の CMV-DNA 量はともに 2.0×10^3 copies/ml で, 髄液中からは検出されなかった. その他, 頭部 MRI では左副鼻腔粘膜の肥厚と貯留嚢胞がみられた.

発症後 11 日目に左眼視力は (0.06), 中心フリッカ値も 19 Hz まで低下したため鼻性視神経症の合併も考慮し, クラリスロマイシン 800 mg の内服も開始した. 13 日目には硝子体混濁はびまん化したものの, 周辺部の病

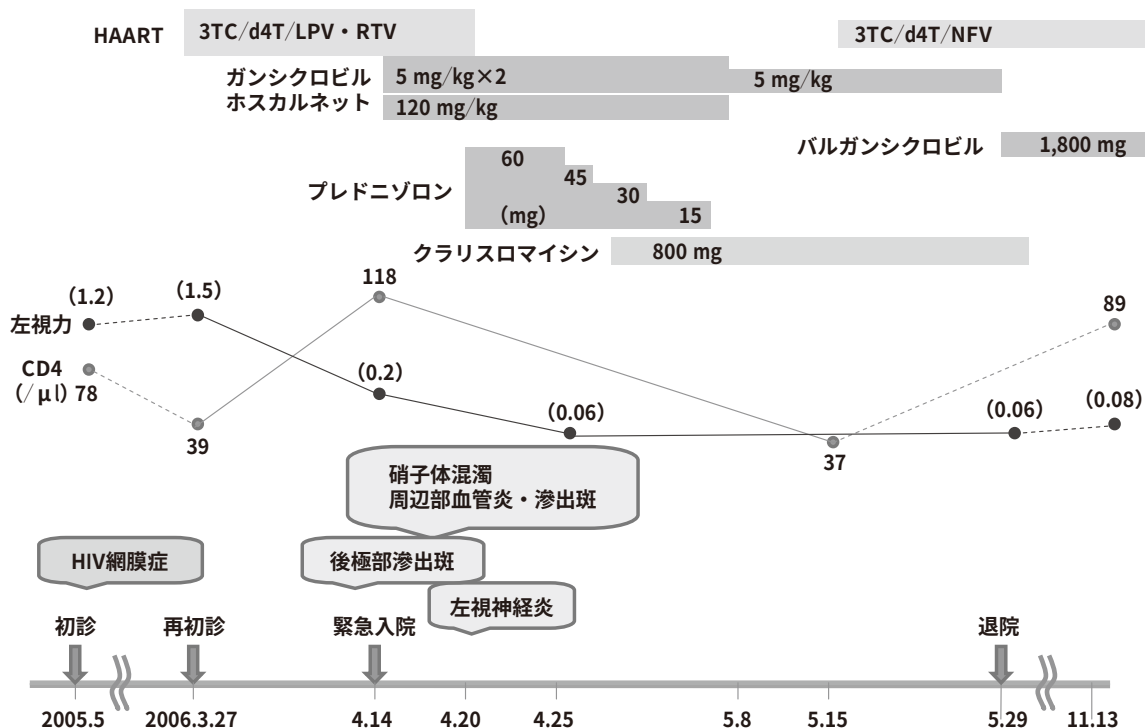


図 2 初診からの経過.

3 TC: ラミブジン, d4T: サニルブジン, LPV・RTV: ロピナビル・リトナビル, NFV: ネルフィラビル.

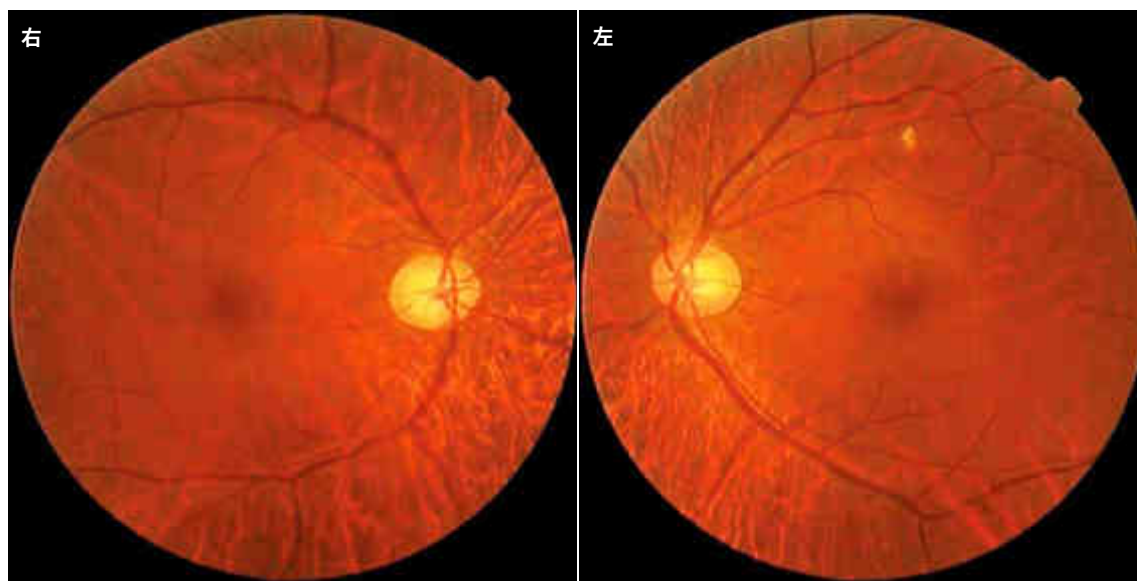


図 3 多剤併用療法 (HAART) 再開時の眼底所見.
左眼に小さな HIV 網膜症がみられる.

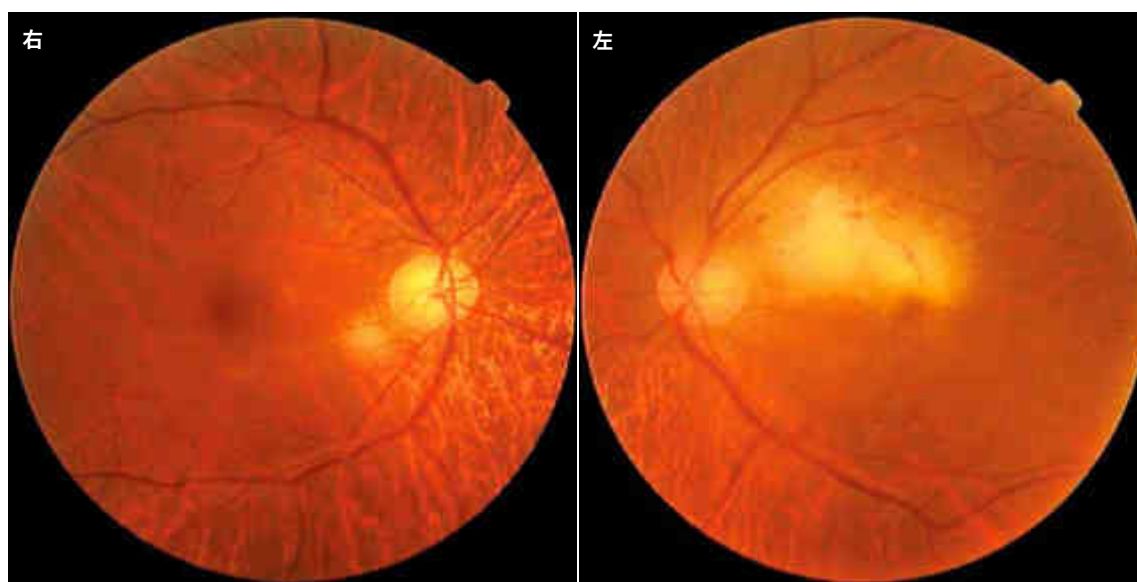


図 4 HAART 再開後 2 週目の眼底所見.
右眼は半乳頭径大, 左眼は 2 乳頭径大の滲出斑がアーケード血管内に出現している.

巢や血管炎は改善しはじめた. 24 日目, 左中心フリッカ値は 30 Hz まで上昇し, 両眼の前房内炎症細胞も消失したが, 左副鼻腔粘膜の肥厚は改善しなかった. 硝子体混濁も消退し, 後極の病巣も鎮静化したためホスカルネットを中止し, ガンシクロビル単独の維持療法に切り替え, プレドニゾロンは漸減し中止とした. 発症後 4 週目, CD 4 数 $37/\mu\text{l}$ の時点で HAART を再開, その後順調に推移し 6 週目にはバルガンシクロビル 1,800 mg 内服に切り替え退院となった. 発症後 6 か月の時点で左眼視力は (0.08) にとどまり, 途中施行した Goldmann 視野検査では左眼下方 1/2 の中心暗点がみられたが, 網膜に

は萎縮巣を残すのみで新たな病変はみられなかった (図 6).

Ⅲ 考 按

IRU の発症機序はいまだ解明されていないが, 免疫能の回復後もわずかに複製されている CMV や残存 CMV 抗原により生じる免疫反応, すなわち HAART により CMV 特異的 T 細胞の反応が回復すると, 既に鎮静化した CMV 網膜炎病巣辺縁の細胞内に存在する CMV 抗原がぶどう膜炎を顕在化させることにより生じる疾患とされている¹⁾. 現段階で CMV 網膜炎における

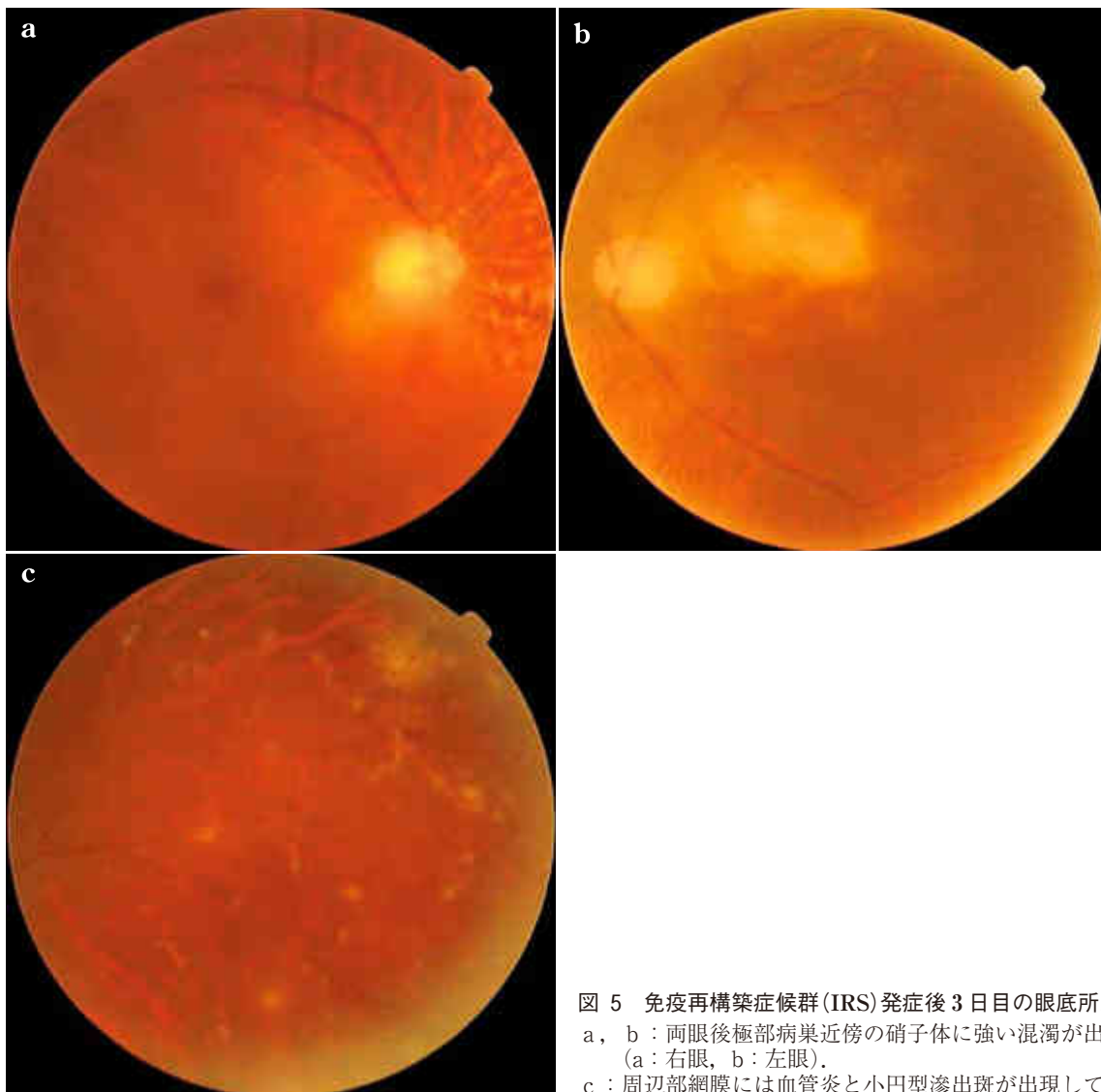


図 5 免疫再構築症候群 (IRS) 発症後 3 日目の眼底所見.

a, b : 両眼後極部病巣近傍の硝子体に強い混濁が出現している (a : 右眼, b : 左眼).

c : 周辺部網膜には血管炎と小円型滲出斑が出現している (左眼).

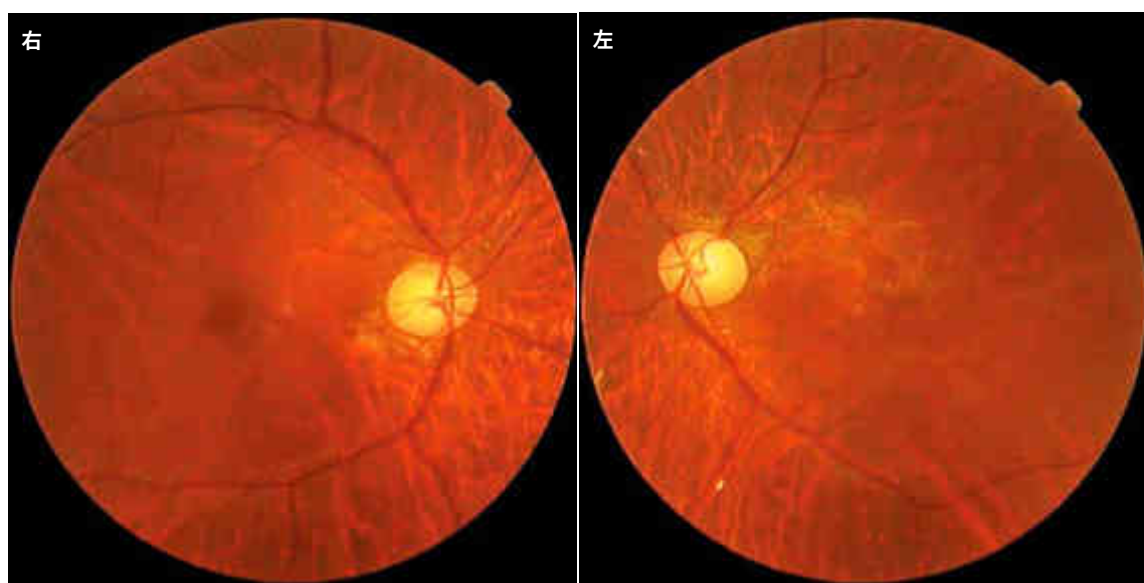


図 6 IRS 発症後 6 か月目の眼底所見.

右眼は軽度の, 左眼は一部黄斑部に波及する網膜萎縮巣を形成し, 新たな病変はみられない.

表 2 経過中の全身所見

免疫 ウイルス	抗酸菌胃液 PCR 陰性 HIV-RNA 4.4×10^5 copies/ml CMV-DNA 2.0×10^3 copies/ml HSV-DNA <200 copies/ml VZV-DNA <200 copies/ml
胸部 CT	結核・リンパ腫様所見なし
腹部 CT	肝両葉に小低吸収域
頭部 MRI	頭蓋内異常なし 左副鼻腔粘膜肥厚・貯留嚢胞
PET	感染巣・悪性リンパ腫なし
前房水	細胞診 Class II CMV-DNA 2.0×10^3 copies/ml
髄液	細胞診 Class II FTA-ABS <2 倍 トキソプラズマ PCR(-) CMV・HSV・VZV-DNA <200 copies/ml

PCR: polymerase chain reaction, HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘・帯状ヘルペスウイルス,
PET: positron emission tomography, FTA-ABS: fluorescent treponemal antibody-absorption test.

IRU と IRS の明確な疾患定義は存在しない¹³⁾。そのため既存の陳旧性 CMV 網膜炎が存在し、HAART 導入後 CD 4 数の急激な上昇とともに硝子体炎を主体とした合併症を発症したものを IRU、既存の病変が存在せずに HAART 後新規に発症した一部の CMV 網膜炎を IRS と分類しているのが現状である。しかし、既存の陳旧性 CMV 網膜炎が存在しない IRS も、HAART 導入以前から眼底検査で発見されないレベルの CMV 網膜炎が存在していた可能性、すなわち CMV 抗原が網膜に潜伏していた可能性が考えられる。これらが HAART 導入により活性化したと推測するならば IRS の発症機序は IRU と同様であり、本来なら両者は同じ clinical entity として扱われるべき疾患で、今後明確な疾患定義を確立する必要がある。

本症例は HIV 網膜症を除き眼病変のなかった AIDS 患者に HAART を導入したところ、2 週間後両眼後極部網膜に滲出斑が出現し、その 3 日後に強い硝子体混濁や周辺部病変を生じたため、CMV に関連した IRS と診断した。一般に IRS は HAART を導入した HIV 患者の 15~25% に生じるとされ¹⁴⁾、また IRU は 0.109~0.83/人年と報告により差があるものの¹⁵⁾¹⁶⁾、近年の多施設研究の結果によれば約 20% 程度とされており¹⁷⁾、IRS と同程度と考えられている。IRS は HAART 導入後 8~16 週の間に最も多く出現するとされているが¹³⁾、IRU には急性期炎症が消退した後に惹起される白内障などもその範疇に属するため、平均 13.5 か月の間に 63% の症例に発症するとの報告もある¹⁶⁾。本症例は HAART 導入後 2 週目と IRS の中でも比較的早期に発症した。

視神経乳頭新生血管は IRU の範疇に属するが、視神

経炎との記載はない。本症例は副鼻腔炎を合併していたため、鼻性視神経症も否定できずにクラリスロマイシン投与を併用した。しかし中心フリッカ値の上昇がみられた投与後 2 週目に、副鼻腔粘膜の肥厚は改善しておらず、鼻性視神経症の可能性は低いと考えた。また、HIV の視神経への直接浸潤や¹⁸⁾ HAART 休薬中にヒトヘルペスウイルス 6 による球後視神経炎を発症した症例も報告されており¹⁹⁾、本症例も HAART 中断により増殖した HIV による視神経障害や、その他の感染症を合併していた可能性は否定できない。しかし、HAART 中断後半年間は何の症状もみられず、CMV 網膜炎に伴う IRS 発症後 6 日目という比較的急性期に視神経障害を生じたことや、網膜病巣は視神経乳頭に隣接していたことから、視神経障害自体も CMV 感染症に由来する IRS の一病型の可能性が高いと推測した。

IRU の重症度は、軽度の硝子体混濁で自然に寛解するものから、黄斑浮腫や網膜上膜を生じて重篤な視力低下を来すものまでさまざま存在する。本症例は HAART 再開後、急激な CD 4 数の増加とともに新規 CMV 網膜炎が両眼に出現し、通常の CMV 網膜炎では考えられないほど強い硝子体炎を引き起こした。HAART を中断し副腎皮質ステロイド全身投与を開始したにもかかわらず 6 日目には左眼視神経障害を来し、最終的に著明な視力低下を残した。CD 4 数が低値の患者に HAART を導入する際は、導入前の眼底検査において CMV 網膜炎がみられなくても導入後に CMV 網膜炎を発症し、時に重篤な IRS を惹起し視力低下に至る症例を念頭におく必要がある。

IRS は AIDS の出現により広く認知されるようになった。近年では臓器移植後の患者や出産後の女性、好中球減少症や腫瘍壊死因子拮抗薬治療中の患者など HIV 陽性患者以外の免疫抑制状態にある患者にも、免疫能が回復する過程において IRS が発症することが報告されている²⁰⁾。原因不明の炎症性眼疾患の根底に何らかの微生物が存在し、炎症惹起に宿主の免疫状態の推移、すなわち広義の IRS が関与している可能性があると考ええると、IRS は眼科医にとっても非常に興味深い疾患概念である。

なお、本稿は平成 22 年度国際医療研究開発費(22 指 120)を用いて行い、要旨は第 43 回日本眼炎症学会(大阪)で発表した。

文 献

- 1) Karavellas MP, Lowder CY, MacDonald JC, Avila Jr. CP, Freeman WR: Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: A new syndrome. Arch Ophthalmol 116: 169-175, 1998.
- 2) Van den Horn GR, Meenken C, Danner A, Reiss P,

- de Smet MD, Kijlstra A : Effects of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in reaction to CD 4⁺ lymphocyte responses in HIV positive patients. *Br J Ophthalmol* 82 : 988—990, 1998.
- 3) Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnel JJ, Jacobson MA, Margolis TP : Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 125 : 292—300, 1998.
 - 4) Karavellas MP, Plummer DJ, MacDonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, et al : Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 179 : 697—700, 1999.
 - 5) Cassoux N, Lumbroso L, Bodaghi B, Zazoun L, Katlama C, LeHoang P : Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 83 : 47—49, 1999.
 - 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) Karavellas MP, Azen SP, Macdonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, et al : Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS : clinical predictors, sequelae and treatment outcomes. *Retina* 21 : 1—9, 2001.
 - 8) Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al : Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351 : 252—255, 1998.
 - 9) Shelburne SA III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al : Immune reconstitution inflammatory syndrome : emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 81 : 213—227, 2002.
 - 10) Shelburne SA III, Hamill RJ : The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5 : 67—79, 2003.
 - 11) French MA, Price P, Stone SF : Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 18 : 1615—1627, 2004.
 - 12) Lawn SD, Bekker LG, Miller RF : Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 5 : 361—373, 2005.
 - 13) Otti-Sengeri J, Meenken C, Gerardus J, Kempen JH : Ocular immune reconstitution inflammatory syndromes. *Cur Opin HIV AIDS* 3 : 432—437, 2008.
 - 14) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al : Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 1 : 107—115, 2000.
 - 15) 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.
 - 16) Karavellas MP, Song M, MacDonald JC, Freeman WR : Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 130 : 57—64, 2000.
 - 17) Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, et al : Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 113 : 684—694, 2006.
 - 18) Sadun AA, Pepose JS, Madigan MC, Laycock KA, Tenhula WN, Freeman WR : AIDS-related optic neuropathy : a histological, virological and ultrastructural study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233 : 387—398, 1995.
 - 19) Mechai F, Boutleau D, Manceron V, Gasnault J, Quertainmont Y, Brosseau JP, et al : Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient : Response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J Med Virol* 79 : 931—934, 2007.
 - 20) Sun HY, Singh N : Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 22 : 394—402, 2009.
-