

ONE POINT MEMO No.210

臨床検査ひとくちメモ

Q

ウイルスに起因する難治性ぶどう膜炎にはどのようなものがありますか？

A

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 眼科学
高瀬 博

はじめに

ぶどう膜炎は眼内炎症性疾患の総称であり、その原因は多岐にわたるが、大きくは感染性および非感染性疾患に大別される。感染性ぶどう膜炎の原因には、ウイルス、細菌、真菌、結核菌、寄生虫などさまざまなものがあるが、その中でもウイルスを原因とするぶどう膜炎が最も頻度が高く、その原因として挙げられるものに単純ヘルペスウイルス (HSV) 1型および2型、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV) などのヘルペスウイルス属、次いでヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1) がある。^{1,2)} HTLV-1により生じるぶどう膜炎は慢性再発性の経過を辿る事が多いが、一般的にステロイド薬の局所または全身投与に良好に反応する。^{3~5)} 一方、ヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎は治療抵抗性の事が多く、その予後はしばしば不良となる。本稿では、ウイルスに起因する難治性ぶどう膜炎として、ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎について概説する。

I. ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎の臨床像と治療

ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎は、ウイルスの種類およびそれらの眼内における感染部位 (図1) によって臨床像、経過、予後が大きく異なる。ここでは、ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎の臨床像と治療について述べる。

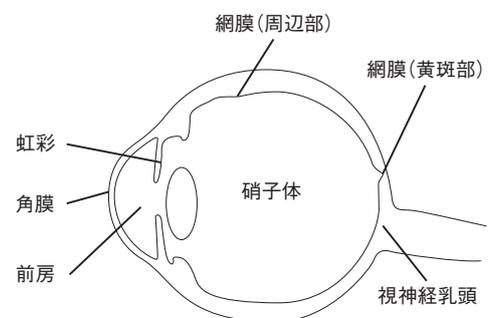


図1 眼球の解剖図

ヘルペスウイルスによるぶどう膜炎は、角膜・虹彩に感染する前部ぶどう膜炎と、網膜に感染する後部ぶどう膜炎に分類される。前房水や硝子体液からは、ヘルペスウイルスの遺伝子または特異的抗体が検出される。

1. ヘルペスウイルス性前部ぶどう膜炎

ヘルペスウイルスが角膜、虹彩、毛様体などの眼球前部に感染を生じると、片眼性に前部ぶどう膜炎と呼ばれる臨床像を呈する。細隙燈顕微鏡検査により角膜浮腫、角膜後面沈着物(図2)、前房への炎症細胞浸潤などが観察され、また、しばしば治療抵抗性の高眼圧を生じる。⁶⁻⁹⁾ 発症初期には他の原因の前部ぶどう膜炎との鑑別が難しく、治療が遅れると続発緑内障、水疱性角膜症などにより不可逆的な視力低下を生じる。HSV, VZV, CMVのいずれのヘルペスウイルスも前部ぶどう膜炎の原因となるが、原因ウイルスによってその治療は異なる。HSV, VZVによる前部ぶどう膜炎にはバラシクロビルの内服やアシクロビル眼軟膏の点入を行う。一方、CMVはアシクロビルやバラシクロビルに対しては感受性を有さないため、ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルを眼局所または全身に投与する必要がある。しかし、これらの局所投与薬は本邦では承認されておらず、全身投与薬の保険適応もない。そのためわれわれの施設では、院内の倫理審査委員会の承認のもとにガンシクロビルの硝子体内注射や自家調整点眼薬の投与を行っている。

2. 急性網膜壊死

HSVやVZVが網膜に感染すると、急性網膜壊死と呼ばれる劇症のぶどう膜炎を生じる。¹⁰⁾ 基本的に片眼性であるが、まれに両眼性に生じる。初期には前部ぶどう膜炎と同様の眼所見を呈するが、同時に

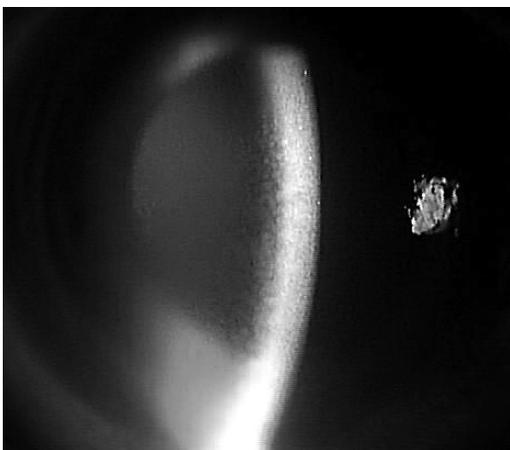


図2 VZV虹彩炎患者の前眼部写真
角膜後面に斑状の角膜後面沈着物を多数見られる。

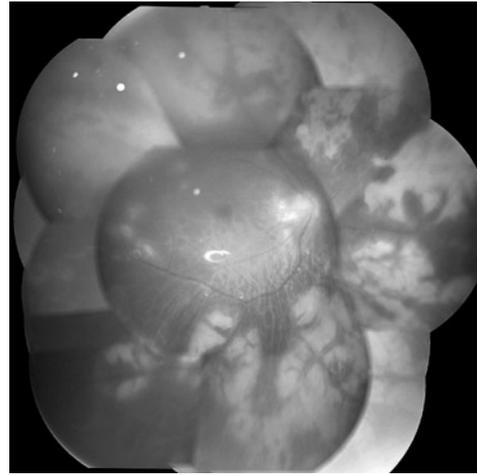


図3 急性網膜壊死患者の右眼眼底写真

網膜周辺部から後極部に伸びる境界明瞭な網膜白色病変が見られる。写真の症例は硝子体手術を施行され、シリコンオイルが注入されている。

眼底では網膜の周辺部から壊死病巣が生じ、徐々に視力を司る眼底後極部に進展する(図3)。また、視神経乳頭や網膜動脈も強い炎症を生じる。本症は患者の健康状態とは無関係に生じ得るが、その臨床像、特に眼内への炎症細胞浸潤やそれにより生じる中間透光体混濁の程度は、患者の免疫状態により異なる。ウイルス感染により壊死した網膜のちに裂孔原性網膜剥離を生じ、また視神経乳頭は炎症による萎縮を生じる。そのため、本症は発症から数カ月の経過で高率に失明に至る。¹¹⁾ 急性網膜壊死による失明を確実に防ぐ有効な治療法は未だ確立されておらず、極量のアシクロビル点滴投与を如何に早期に開始できるかのみがその予後を左右する要因となる。そのため、眼科医は本症の臨床的特徴を理解し、疑わしい症例に対しては後述する眼内液検査を施行するとともに、疑いの段階でも治療の開始を検討する必要がある。

3. サイトメガロウイルス網膜炎

CMVは、AIDS患者や抗がん剤治療を受けている患者など、免疫低下状態の患者に日和見感染症として網膜炎を生じる事がある。片眼性が多いが、時に両眼に生じる。特に末梢血中のCD4陽性T細胞数が $50/\text{mm}^2$ 未満で高率に発症するとされている。前房炎症、硝子体混濁などは存在しない、またはごく軽微なことが多いが、網膜にはウイルス感染による白色病巣と出血、網膜動脈炎などを生じる(図4)¹⁰⁾。



図4 サイトメガロウイルス網膜炎患者の右眼底写真

視神経乳頭から上耳側方向に扇形に広がる網膜白色病変と網膜出血が見られる。上耳側網膜動脈(矢印▶)は炎症により白線化している。

治療はガンシクロビル点滴静注またはバルガンシクロビルの内服を行うが、これらの全身治療が骨髄抑制、腎機能障害などにより困難な場合は、ガンシクロビルの硝子体内注射を行う。治療が早期に行われれば病巣は癒痕治療するが、時に網膜剥離を生じる予後不良例も存在する。本性の予後向上のために早期の診断、抗ウイルス治療開始が重要である事はもちろんだが、最も重要な事は原疾患の治療とそれによる免疫状態の改善である。

II. ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎の診断

感染性疾患の診断には感染微生物の存在を証明する必要がある。しかし、日本人の多くはHSV, VZV, CMVなどのヘルペスウイルスに対する既感染を生じており、血清学的検査の診断的意義は低い。そのため、眼内局所におけるヘルペスウイルスの感染を証明するには、前房や硝子体(図1)から採取される眼内液に対して、ポリメラーゼ鎖反応(PCR)による遺伝子検査、または抗体率の算出を行う必要がある。

1) 眼内液の遺伝子検査

PCRは、前房水または硝子体液が約50～100 μ lあれば可能であり、迅速な検査が可能である。マルチプレックスPCRを用いれば、HSV, VZV, CMVを含めた8種のヘルペスウイルス属を同時検査する事が可能である。^{12, 13)} ウイルス性難治性ぶどう膜炎

が疑われる症例については、眼内液に対するPCRが平成26年より先進医療として認められている。

2) 眼内液の抗体検査

眼内液からヘルペスウイルス特異的抗体が検出されれば眼内における感染成立が疑わしいものとなるが、末梢血中に存在する抗体が眼内に流入した可能性も否定する事はできない。そのため、眼内局所における感染の成立を証明するには、抗体率を算出する必要がある。抗体率は、同日に採取した眼内液および血清それぞれについて総IgG量(総IgG)と病原体特異的IgG量(特異的IgG)を測定し、以下の式で計算する。すなわち、抗体率=(眼内液特異的IgG/眼内液総IgG)/(血清特異的IgG/血清総IgG)となり、その結果が6以上であれば病原微生物に対する眼内局所における抗体産生を生じていると判断される。しかし、感染成立から抗体産生までには数日を要するため、抗体率の結果は眼内液採取時期に留意して解釈する必要がある。¹⁴⁾

おわりに

本邦のウイルスに起因する代表的な難治性ぶどう膜炎は、ヘルペスウイルスによる前部ぶどう膜炎または網膜炎である。前部ぶどう膜炎は慢性・再発性の経過をたどり、一方網膜炎は短期間に失明に至る可能性が高い。いずれの場合も正確な診断に基づく特異的な治療を早期に開始する事が必要であるが、そのためには眼内局所におけるウイルスの存在を証明する事が不可欠であり、難治性ぶどう膜炎の眼内液を用いたPCRが先進医療に加わった意義は大きい。これによる本疾患の診断率および予後の向上に期待したい。

文 献

- 1) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 432-435.
- 2) Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 41-44.
- 3) Takahashi T, Takase H, Urano T, et al. Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 235-241.
- 4) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 557-561.

- 5) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol* 2012 ; **3** : 270.
- 6) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. *Br J Ophthalmol* 2014.
- 7) Takase H, Kubono R, Terada Y, et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. *Jpn J Ophthalmol* 2014 ; **in press**
- 8) Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008 ; **145** : 834-840.
- 9) Koizumi N, Suzuki T, Uno T, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008 ; **115** : 292-97 e3
- 10) Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994 ; **117** : 663-667.
- 11) Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, et al. Acute retinal necrosis : factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol* 2013 ; **57** : 98-103.
- 12) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2008 ; **92** : 928-932.
- 13) Sugita S, Ogawa M, Shimizu N, et al. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. *Ophthalmology* 2013 ; **120** : 1761-1768.
- 14) Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retin-ochoroiditis. *J Clin Microbiol* 2009 ; **47** : 2131-2135.