

## 非血縁臍帯血移植後にサイトメガロウイルス網膜炎の治療中に 免疫回復ぶどう膜炎を生じた1例

東京女子医科大学眼科

ウチムラ エイコ トヨグチ ミツコ ソノベ アイ サンノミヤ ヒトミ ホリ サダオ  
内村 英子・豊口 光子・園部 愛・三宮 瞳・堀 貞夫

(受理 平成23年11月10日)

### A Case of Immune Recovery Uveitis Associated with Cytomegalovirus Retinitis in a Patient after an Unrelated Cord Blood Transplant

Eiko UCHIMURA, Mitsuko TOYOGUCHI, Ai SONOBE,  
Hitomi SANNOMIYA and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

**Purpose:** To report a case of successfully treated immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus (CMV) retinitis that developed after an unrelated cord blood transplant. **Case:** A 52-year-old man developed graft-versus-host disease (GVHD) after an unrelated cord blood transplant for acute myelocytic leukemia. After increasing an immune suppressor because of GVHD, intravenous treatment of ganciclovir (GCV) was conducted following positive hematology for the blood CMV antigen. He had blurred vision at the first visit to our clinic. Granulomatous iritis with mutton-fat keratic precipitates, vasculitis with hemorrhage and exudates, and inflammatory cells in vitreous were revealed in the left eye. Visual acuity was 20/20 in the left eye. A diagnosis of viral retinitis was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) of the aqueous humor tap. CMV-DNA was diagnosed as positive by PCR; then CMV retinitis was diagnosed. Intravitreal injection of GCV was effective for CMV retinitis. After stopping treatment with the immune suppressor, retinal vasculitis recurred as frosted branch angiitis. The number of lymphocytes increased during post-immune suppressor therapy. We diagnosed immune recovery uveitis. Immune recovery uveitis was improved by intravitreal injection of GCV and steroid instillation. The visual acuity in the left eye maintained 20/20 throughout the course of the pathology. **Conclusion:** Immune recovery uveitis occurred with systemic immune reconstitution. Immune recovery associated with an increase in the number of lymphocytes from the condition of immune suppression was achieved with an immune suppressor. Vasculitis is a complication that can result from inflammation related to immune reconstitution after discontinuing treatment with the immune suppressor.

**Key Words:** cytomegalovirus retinitis, immune recovery uveitis, immune recovery vitritis

### 緒 言

サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎は、後天性免疫不全症候群の患者や臓器移植後に免疫抑制薬を使用している患者に高頻度に見られるが<sup>1)</sup>、白血病や悪性リンパ腫に対する骨髄移植や臍帯血移植後の患者に CMV 網膜炎が発症した報告は少ない。ガンシクロビル (GCV) の点滴やバルガンシクロビル (VGCV) の内服は、骨髄抑制をきたし、さらに免疫

状態を低下させるため、CMV 網膜炎の治療においては全身の免疫状態を考慮して治療を検討する必要がある。また一方で、HIV 患者や臓器移植後患者では、免疫能が低下している状態から免疫能が回復する過程において、細菌感染症、ウイルス感染症などの日和見感染症や腫瘍性疾患が発症、再発、再増悪する、免疫再構築症候群が報告されている<sup>2)</sup>。眼科領域においては免疫回復ぶどう膜炎として報告されて

おり<sup>3)~5)</sup>, CMV 網膜炎の治療においても免疫が低下した状態から回復期における免疫再構築の状態を考慮し, 抗ウイルス薬とステロイド薬を使い分ける必要がある。

今回, 急性骨髄性白血病に対する非血縁臍帯血移植後に graft-versus-host disease (GVHD) を発症し, 免疫抑制薬の増量中にサイトメガロウイルス網膜炎を発症し, その治療経過中に眼炎症が再燃して, 免疫回復ぶどう膜炎をきたしたと考えられる症例を経験したので報告する。

### 症 例

**患者:** 52 歳, 男性。

**主訴:** 左眼の霧視。

**既往歴:** 急性骨髄性白血病。

**現病歴:** 2008 年 7 月初旬, 急性骨髄性白血病に対し, 当院血液内科で非血縁臍帯血移植を施行された。移植後より, 免疫抑制剤タクロリムス (FK506) が開始されていた。8 月中旬に移植片の生着が確認されたが, 4 日後に両側の足背や大腿部に皮疹が出現し GVHD と診断された。FK506 内服を増量し, 血液中 FK506 値をコントロールしながら加療していた。8 月下旬, 血液中 CMV 抗原 (C7HRP) が検出され, FK506 内服量を減量したが CMV 抗原が陰性化せず, 9 月初旬に当院血液内科で予防的に GCV 250 mg/日の点滴が開始された。同時期に, HIV 抗体 (EIA) を検査したが陰性であった。血球減少に注意しながら GCV を 500mg/日に増量し, CMV の C7 HRP 陽性細胞が減少してきたため, 9 月中旬には GCV を 250mg/日に減量した。その後, 血液中 CMV 抗原の値と血球減少に応じて, GCV の全身投与の休薬と再開を繰り返していた。CMV 抗原が陰性化せず, 12 月初~中旬に, ホスカルネットナトリウムの全身投与を行ったが, 12 月末より, 再度 GCV 500mg/日に変更となった。2009 年 1 月初旬, 左眼の霧視を自覚し CMV 網膜炎および GVHD の眼病変の精査のために, 当院血液内科より紹介され当科を初診した。

**初診時眼所見:** 視力は Vd=0.15 (1.2×-1.75 DC-0.75DA90°), Vs=0.1 (1.2×-1.5D) で, 眼圧は右眼 12mmHg, 左眼 6mmHg であった。右眼の前眼部, 中間透光体, 眼底には特記すべき所見は認めなかった。左眼は前眼部に豚脂様角膜後面沈着物を認め, 前房内炎症細胞 (1+), 前房内フレア (2+) で肉芽腫性ぶどう膜炎の臨床所見がみられた (Fig. 1)。隅角は開放隅角で, 虹彩前癒着や虹彩結節, 隅角結節は認めなかった。眼底は視神経乳頭, 黄斑部には

異常は認めず, 鼻側後極網膜に広範囲に網膜出血と白色滲出斑を認め, 白色樹枝状の血管炎が周辺部にかけて認められた (Fig. 2)。網膜に近い硝子体にびまん性の硝子体混濁がみられたが網膜剝離は認めなかった。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では, 左眼の鼻側網膜に出血によるブロックと, 血管炎による蛍光漏出が広範囲にみられた (Fig. 3)。

**全身検査所見:** 血液生化学所見は白血球数 4,410/μl (好中球数 3,043/μl, 好酸球数 176/μl, 好塩基球数 44/μl, 単球 287/μl, リンパ球数 816/μl), 赤血球数 365×10<sup>4</sup>/μl, 血色素量 10.6g/dl, ヘマトクリット 33.7%, 血小板数 14.7×10<sup>4</sup>/μl, 総蛋白量 6.7g/dl, AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 33U/l, ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 17U/l, 尿素窒素 12.0mg/dl, クレアチニン 0.70 mg/dl, CRP (C 反応性蛋白) 0.60mg/dl であり, 血液中のリンパ球数は減少していた。

**経過:** 初診時, ウイルス性網膜炎が考えられたため前房水を採取し, polymerase chain reaction (PCR) により herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), CMV の PCR-DNA を検索したところ, HSV および VZV-DNA は陰性で, CMV-DNA が検出され, 特徴的な眼所見から CMV 網膜炎と診断した。

治療は血液内科と相談し 2009 年 1 月初旬より GCV の点滴を 500mg/日に増量し, 免疫低下が増悪因子と考えられたため, FK506 内服が漸減された。眼局所治療として虹彩炎に対し, 0.1% ベタメタゾン 6 回/日, トロピカミド 2 回/日の点眼を開始し, CMV 網膜炎が遷延していたため (Fig. 4A), GCV 2,000μg/0.08ml の硝子体注射を 1 月中旬~2 月中旬まで, 週 2 回, 合計 6 回行った。

治療開始より 1 ヶ月後の 2009 年 2 月には前房内炎症細胞も減少し, 周辺部の白色滲出斑や血管炎も改善傾向にあった (Fig. 4B)。1 月末には血液中 CMV 抗原が陰性化したため, 2 月中旬には FK506 の投与も中止となり, リンパ球数もそれに伴い改善傾向にあった (Fig. 5)。GCV の点滴, 硝子体注射を中止し, 点眼も 0.1% ベタメタゾン 4 回, トロピカミド 1 回と漸減していた。3 月中旬, リンパ球数は 2,155/μl まで増加し細胞性免疫状態が回復していく過程で, 網膜の樹枝状血管炎が増悪し再燃を認めた (Fig. 4 C)。再度, GCV の点滴および硝子体注射を行った。局所治療として, GCV 2,000μg/0.08ml の硝子体注射を週 2 回で行い, 眼底出血は吸収され, 鼻側の血管

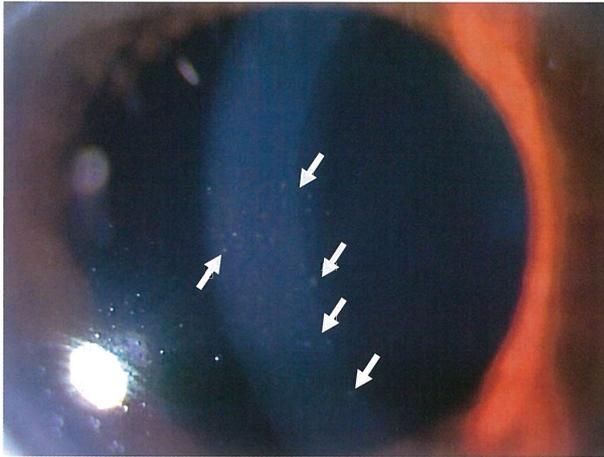


Fig. 1

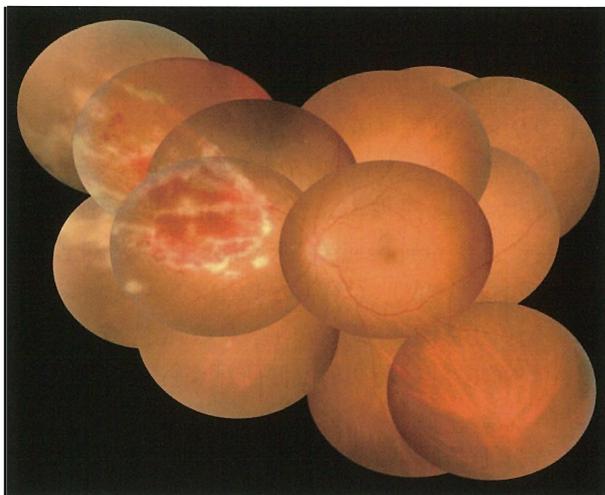


Fig. 2

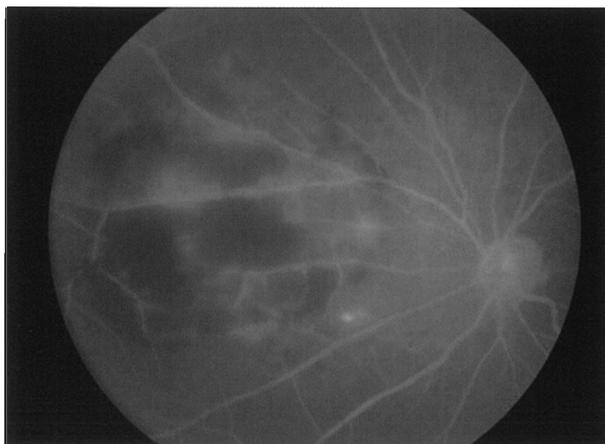


Fig. 3

**Fig. 1** An anterior segment photograph of the left eye on the initial visit  
Mutton-fat keratic precipitates are observed (arrows).

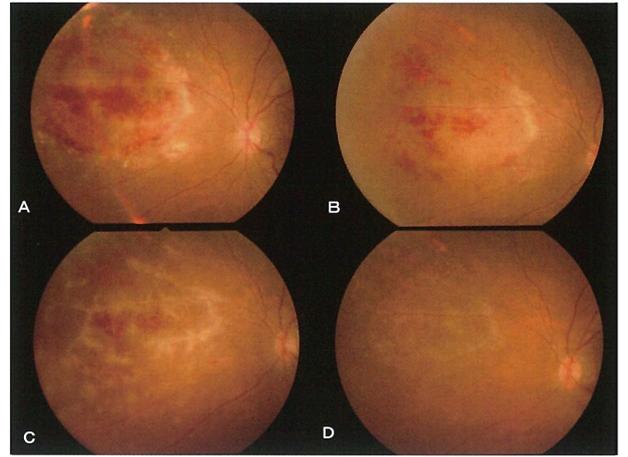


Fig. 4

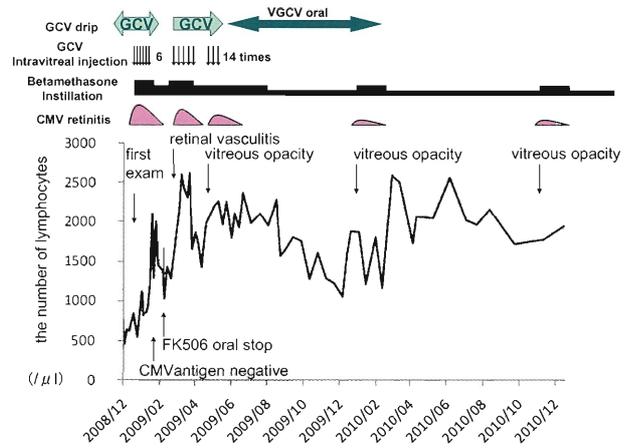


Fig. 5

**Fig. 2** Fundus photograph of the left eye on the initial visit

There is 6-disc diameter retinal bleeding at the nasal posterior pole and vasculitis with white exudate, and dispersed white exudate is observed in the surrounding area.

**Fig. 3** Fundus photograph of fluorescein angiography of the left eye on the initial visit

Block of fluorescein caused by bleeding in the retina in the nine o'clock direction, extensive fluorescein diapedesis from vasculitis in the region, and retinal edema at the center of posterior pole are observed.

**Fig. 4** Chronological changes of fundus observations

- A: January 2009. Initial medical examination.
- B: February 2009. Retinitis has improved, and retinal bleeding and white exudates are gradually subsiding.
- C: March 2009. Frosted branch angiitis occurs.
- D: August 2009. Retinitis has almost subsided, and retinal bleeding and white exudates are absorbed.

**Fig. 5** Trend of the number of lymphocytes and therapeutic course

CMV: cytomegalovirus, GCV: ganciclovir, VGCV: valganciclovir, FK506: tacrolimus.

周囲の病巣は癒痕化したため、4月中旬に硝子体注射を中止した。その後、CMV 網膜炎の再燃はみられなかったが、4月下旬に、飛蚊症と霧視が悪化し硝子体中に炎症細胞(1+)を認めた。このとき、血液検査では白血球数4,510/ $\mu$ l、リンパ球数1,827/ $\mu$ lと、細胞性免疫状態が改善してきており、免疫再構築症候群によるぶどう膜炎と考えられた。治療として、0.1% ベタメタゾンの点眼を4回/日を継続し、4月末よりGCVの点滴投与を週2回行った。硝子体混濁の減少がみられたが、周辺部の白色顆粒状病変が増加したため、5月中旬からGCV 1,000 $\mu$ g/0.04mlの硝子体注射を週1回行った。2009年5月にVGCVの臓器移植後(造血幹細胞移植を含む)の患者への投与が厚生省に認可されたことより、6月初旬にGCVの全身投与と硝子体注射を終了し、その翌日よりVGCV(450mg)2T/1 $\times$ 内服とした。網膜炎は徐々に改善し、8月には網膜出血はほぼ吸収されて、白色滲出斑も全体的に淡く癒痕化した(Fig. 4D)。その後も、左眼に軽度の虹彩炎の再燃を繰り返していたため、0.1% ベタメタゾン2~3回/日の点眼は継続していた。細胞性免疫状態も安定していたが、2010年1月に再度硝子体混濁を生じた。その後、網膜炎の病巣が沈静化したため、2010年2月初旬にVGCVの内服を中止し、ベタメタゾンの点眼のみで硝子体混濁は徐々に減少していった。2010年4月、11月にも硝子体混濁の再燃を認めたが、抗ウイルス療法は再開せず、0.1% ベタメタゾンの点眼を4回/日に増加したところ軽快した。2011年7月の時点で、視力はVd=(1.2 $\times$ -1.50DC-0.50DA90 $^\circ$ )、Vs=1.2(矯正不能)である。左眼の虹彩炎は消退しており、眼底の鼻側の感染巣は癒痕化して活動性はなく、その一部に増殖組織を認める状態で治癒している。

### 考 察

サイトメガロウイルスは日本人成人の約90%に抗体陽性であり、ほとんどの人が保有していると考えられている。サイトメガロウイルス網膜炎は健全な免疫状態では発症せず、後天性免疫不全症候群<sup>9)</sup>、血液疾患、悪性腫瘍や臓器移植で長期に免疫抑制剤を投与されている症例に発症することが報告されている日和見感染症である<sup>1)</sup>。

後天性免疫不全症候群において多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy : HAART)療法導入により、低下していたCD4陽性Tリンパ球数が上昇し、免疫能が回復する過程で、細菌感染症、ウイルス感染症、腫瘍性疾患などの日和見感染症が

発症、再発、再増悪が生じることが報告され、免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS)もしくはimmune reconstitution syndrome : IRS)と呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。眼科領域においては、CMV網膜炎既存眼に硝子体混濁が出現したimmune recovery vitritis (IRV)が1998年から報告されるようになり<sup>3)-5)</sup>、後に黄斑浮腫などの続発病変も含めて免疫回復ぶどう膜炎(immune recovery uveitis : IRU)と呼ばれ、虹彩炎、白内障、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、硝子体炎、硝子体混濁、黄斑円孔、樹氷状血管炎、増殖硝子体網膜炎、網膜新生血管、視神経乳頭炎等のさまざまな眼病変が報告されている<sup>2)</sup>。IRUの病態は、免疫再構築により、潜伏しているCMV抗原などに対する免疫応答が急激に回復するため生じると考えられている<sup>2)</sup>。IRUは免疫能回復後にも長期に視力予後に影響を及ぼす点で問題となった<sup>7)-10)</sup>。後天性免疫不全症候群の患者に多剤併用療法の過程で生じる例が代表的であり、骨髄移植や臍帯血移植後にIRUが生じた症例の報告は少なく<sup>11)</sup>、本邦では文献検索の結果、報告はなかった。

本症例では、急性骨髄性白血病に対し、非血縁臍帯血移植を施行し、免疫抑制薬FK506の投与が開始され、細胞性免疫が抑制の状態となっていた。移植後に起きるGVHDは、移植片中に含まれているリンパ球が、レシピエントの組織や細胞を異物と認識して免疫反応を起こすことで発症する。症状としては皮疹、黄疸、下痢が特徴であり、本症例では、GVHDの症状として皮疹が発症した。慢性のGVHDでは乾性角結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑等の眼病変が生じることがあるが、本症例ではGVHDによる眼病変は認めなかった。本症はGVHDを抑制するためFK506内服量を増加し、細胞性免疫が強く抑制された状態により、日和見感染症として知られるCMV感染症が生じた。眼科初診時に、すでに当院血液内科でGCVの全身投与が行われており、GCVの点滴量を増量するのが困難であった。そのため、眼に対するGCVの硝子体注射を行い、約1ヵ月後には軽快した。その後、血液中のCMV抗原は陰性化し、FK506も中止され細胞性免疫の改善に伴い、リンパ球数が急速に回復してきた時期に血管炎が増悪した。この炎症の再燃は免疫再構築に伴って生じた免疫回復ぶどう膜炎と考えられた。血管炎の病態は初診時の網膜炎と異なり、過去に報告されたことのある免疫回復ぶどう膜炎の眼病変<sup>2)</sup>である樹氷状血管炎の

形態をとっていた。免疫再構築症候群は硝子体混濁で発症してくることが多いが、本症例では樹氷状血管炎で生じており、本邦において樹氷状血管炎で報告された症例は稀である。その後も、細胞性免疫が安定した後に、再度、硝子体混濁を生じて炎症の再燃がみられた。これも免疫回復ぶどう膜炎による炎症と考えられた。炎症細胞の浸潤による硝子体混濁をきたすような免疫回復ぶどう膜炎の治療には、ステロイド薬の点眼、内服、Tenon 嚢下注射、非ステロイド系抗炎症薬の点眼などが行われる。本症例では、樹氷状血管炎が生じたときに GCV の全身投与と硝子体注射を再度行い炎症は軽快した。その後に生じた硝子体混濁は、ステロイド薬の点眼のみにより炎症が軽快した。本症例では CMV 網膜炎と免疫再構築によって生じた炎症に対する治療が奏功し、非常に良好な経過を得た。

### 結 論

免疫低下状態における CMV 網膜炎等の眼感染症においては、免疫状態を把握しながら治療を行う必要がある。治療の経過中に炎症の再燃がみられた場合に、病原体に対する抗ウイルス剤などの感染症に対する治療を行うか、ステロイド剤などの炎症に対する治療を行うかについては、免疫回復ぶどう膜炎の可能性を念頭に置いて治療を選択していく必要がある。

### 文 献

- 1) 竹内 大：ウイルス性内眼炎(ぶどう膜炎)。あたらしい眼科 28：363-370, 2011
- 2) 武田憲夫：まれな眼感染症も覚えておこう 免疫回復ぶどう膜炎について教えて下さい。あたらしい

眼科 26：123-125, 2010

- 3) Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C et al: Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. Arch Ophthalmol 116: 169-175, 1998
- 4) Van den Horn GJ, Meenken C, Danner SA et al: Effects of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in relation to CD4+ lymphocyte responses in HIV+ patients. Br J Ophthalmol 82: 988-990, 1998
- 5) Zegans ME, Walton RC, Holland GN et al: Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 125: 292-300, 1998
- 6) Friedman AH, Freeman WR, Orellana J et al: Cytomegalovirus retinitis and immunodeficiency in homosexual males. Lancet 1 (8278): 958, 1982
- 7) Karavellas MP, Plummer DJ, MacDonald JC et al: Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 179: 697-700, 1999
- 8) Cassoux N, Lumbroso L, Bodaghi B et al: Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy. Br J Ophthalmol 83: 47-49, 1999
- 9) Robinson MR, Reed G, Csaky KG et al: Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 130: 49-56, 2000
- 10) Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC et al: Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae and treatment outcomes. Retina 21: 1-9, 2001
- 11) Baker ML, Allen P, Shortt J et al: Immune recovery uveitis in an HIV-negative individual. Clin Experiment Ophthalmol 35 (2): 189-190, 2007