

学会トピックス

第 47 回 日本眼炎症学会

会長：福島 敦樹（高知大学医学部眼科）

iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の免疫抑制能
解析

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPS 細胞) は、多種類の細胞・組織に分化することが可能な細胞として注目され、現在、ヒト iPS 細胞由来の網膜色素上皮細胞 (retinal pigment epithelial cells : RPE) の臨床試験が取り組まれ始めている。網膜疾患への RPE 移植時の問題の一つに拒絶反応があり、以前の報告では T 細胞免疫がその炎症の機序に深く関与していることが報告されている。今回、その iPS 細胞由来 RPE (iPS-RPE) の免疫学的抑制能について検討した。

同意の得られた網膜疾患患者または健康人の皮膚組織から線維芽細胞を採取し、エピソームベクターを用いてプラスミド遺伝子導入 (OCT3/4, SOX2, KLF4 など 6 因子) して iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞に RPE 分化・誘導分子と特殊な培地を用いて RPE を樹立した。また標的細胞には健康人由来の活性化した T 細胞を用いた。iPS-RPE の T 細胞抑制は細胞増殖試験 (BrdU, CFSE 取り込み) およびサイトカイン産生能 (ELISA, flow cytometry) で検討した。iPS-RPE の transforming growth factor beta (TGF β) 発現は、flow cytometry, ELISA, 免疫染色、定量 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) で検討した。また、TGF β 発現抑制に siRNA 遺伝子導入した iPS-RPE を使用した。

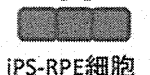
その結果、樹立したヒト iPS-RPE は *in vitro* で活性化 T 細胞 (ヘルパー CD4 陽性 T 細胞, 細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞) を有意に抑制した。iPS-RPE と共培養した CD4 陽性 T 細胞は細胞増殖の低下や活性化マーカーの発現の低下がみられた。また、iPS-RPE と共培養した CD8 陽性 T 細胞は細胞傷害物質 グランザイム B の産生能が低下していた。iPS-RPE は構成的に TGF β 1, β 2, β 3 を発現しており、iPS-RPE に曝露された T 細胞は TGF β receptor や Smad2/3 (TGF β 関連転写因子) を発現していた。siRNA 遺伝子導入により TGF β 発現抑制した iPS-RPE はその T 細胞抑制能が明らかに減弱していた。加えて、リコンビナント TGF β 蛋白質は濃度依存的かつ有意に活性化 T 細胞を抑制した。

以上の結果から、iPS 細胞由来 RPE は TGF β を介して T 細胞を抑制していることが判明した (図)。以前に我々は、正常 RPE (primary cultured RPE) が同様に T 細胞を抑制することを報告している¹⁾。近い将来ヒトに移植される予定の iPS 細胞から分化・誘導した RPE は強い免疫学的抑制能力を有する細胞であることが示された。

拒絶による炎症を制御

CD4⁺ or CD8⁺ T cells

活性化 T 細胞

TGF- β 

iPS-RPE 細胞

図 ヒト iPS 由来の網膜色素上皮細胞 (iPS-RPE) による T 細胞抑制。

文 献

- 1) Sugita S, Streilein JW : Iris pigment epithelium expressing CD86 (B7-2) directly suppresses T cell activation *in vitro* via binding to cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. J Exp Med 198 : 161-171, 2003.

杉田 直, 高橋 政代

(理化学研究所発生・再生科学総合研究センター網膜再生医療研究開発プロジェクト)

Vogt-小柳-原田病の慢性化に関する因子の
解析

Vogt-小柳-原田 (VKH) 病は適切に加療すればほとんどの症例で良好な予後が得られる疾患であるが、なかには通常どおりの治療を行っても再発する症例が一定数存在し、慢性化した症例はさまざまな合併症を伴い重度の視機能低下を来す。我々は VKH 病の予後の向上を目指して、病態を理解するとともに、より良い投薬法を検討する目的で、VKH 病の臨床データや末梢血リンパ球の解析を行ってきた。その一環として、2012 年度の日本眼科学会総会および日本臨床眼科学会では、VKH 病の年齢や病型 (漿液性網膜剝離型と視神経乳頭炎型) と相関する因子について報告した。そのなかで、年齢、病型、および慢性化は互いに相関する因子であり、またその他にも発症から治療開始までの期間も経過と関連が強いことを報告した。

しかしながら、VKH 病の慢性化の危険因子を検討す

るためには、年齢や病型など互いに相関している各因子の影響を考慮する必要がある。そこで今回我々は、2001年から2011年までに東京医科大学眼科で診断、加療し、半年間以上経過観察を行った連続104例について、ロジスティック多重回帰分析を行い、慢性化に関与する因子を解析した。年齢、性別、病型、発症から治療開始までの日数、髄液細胞数、加療前視力(logMAR)、臨床所見の重症度(前房炎症、漿液性網膜剝離、視神経乳頭炎、脈絡膜鄒曈)、加療開始後1か月以内の体重1kgあたりの副腎皮質ステロイド薬投与量について検討を行った。軽症例も含めて約35%の症例を慢性化と判断した。慢性化を目的変数とし、また年齢、性別、発症から治療開始までの期間および病型を説明変数としてロジスティック多重回帰分析を行ったところ、年齢のみが独立して慢性化と関連していた。

今回の解析結果を理解するうえでの注意点としては、軽度な前房炎症の再発も含めて慢性化と定義したため、大きな視機能障害がない症例も慢性化に含まれている。慢性化を真の治療抵抗性の症例に限定すれば、また違った結果となる可能性は否定できない。

VKH病において、年齢は慢性化の独立した危険因子であることが今回の解析で示された。VKH病患者の治療にあたっては、年齢が高いほど慢性化しやすいことに注意する必要がある。

奥貫 陽子¹⁾、臼井 嘉彦¹⁾、松本 知沙²⁾、
毛塚 剛司¹⁾、後藤 浩¹⁾

(¹⁾東京医科大学眼科学教室、²⁾Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School)

急性網膜壊死のあたらしい診断基準の作成

急性網膜壊死(ARN)はヘルペスウイルスの眼内感染により生じるが、ウイルスの関与を考慮した診断基準はこれまでに作成されていない。我々は厚生労働科学研究費の助成を受けて本研究班を立ち上げ、診断基準(案)を作成した。次に、2009年1月から2011年12月の間に研究班員所属施設を受診したARN患者46名および対照患者(サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、Behçet病、結核、梅毒、眼内リンパ腫)409名について、臨床所見と経過、眼内液ウイルス検査結果について後方視的調査研究を行い、その調査結果を診断基準(案)に当てはめ算出した診断パラメータをもとに診断基準を改訂した。

その結果、初期眼所見項目(1a. 前房細胞または豚脂様角膜後面沈着物, 1b. 周辺部網膜の網膜黄白色病変, 1c. 網膜動脈炎, 1d. 視神経乳頭発赤, 1e. 炎症による硝子体混濁, 1f. 眼圧上昇)、経過項目(2a. 病巣は急速に円

周方向に拡大, 2b. 網膜裂孔・網膜剝離, 2c. 網膜血管閉塞, 2d. 視神経萎縮, 2e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応)ならびに眼内液検査〔単純ヘルペスウイルス(HSV)-1, HSV-2, 帯状疱疹ウイルス(VZV)のいずれかが陽性〕を組み合わせ、確定診断群(1aと1b, 経過項目の1項目, 眼内液検査を満たす)、臨床診断群(眼内液検査は陰性または未施行だが、初期眼所見項目のうち1aと1bを含む4項目, 経過項目の2項目を認め、他疾患を除外できるもの)からなる診断基準を作成した。

本診断基準の診断パラメータは、感度89%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率99%と、高いものとなった。本診断基準の妥当性をさらに多施設、多症例で行うために全国調査研究を実施中である。

高瀬 博¹⁾、大黒 伸行²⁾、岡田アナベルあやめ³⁾、
後藤 浩⁴⁾、園田 康平⁵⁾、富田 誠⁶⁾、
南場 研一⁷⁾、水木 信久⁸⁾、望月 學¹⁾；
急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究班

(¹⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学、
²⁾大阪厚生年金病院眼科、³⁾杏林大学医学部眼科学教室、
⁴⁾東京医科大学眼科学教室、⁵⁾山口大学大学院医学系研究科眼科学、
⁶⁾東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター、
⁷⁾北海道大学大学院医学研究科眼科学分野、
⁸⁾横浜市立大学大学院医学研究科眼科学教室)

新しい Behçet 病ぶどう膜炎の活動性スコアによる評価の再現性の検討

これまで Behçet 病ぶどう膜炎の活動性を評価する指標として、眼発作回数や医師の主観的評価、矯正視力などが用いられてきたが、いずれもぶどう膜炎の活動性を定量化する指標としては不十分な点がある。今回、新しい Behçet 病ぶどう膜炎の活動性を定量化する指標として Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS24) を作成し、その医師間での再現性を検討した。

BOS24 は、眼発作が起きるたびに発作眼について、新たにみられた炎症所見を点数化するものである。片眼につき前房炎症(最大4点)、硝子体混濁(最大4点)、網膜周辺部病変(最大8点)、後極部網膜病変(最大4点)、中心窩病変(最大2点)、視神経病変(最大2点)について炎症所見の程度を数値化し、最大24点で評価することとした。今回、50回分の眼発作の診療録について、ぶどう膜炎専門家5名がBOS24と主観的重症度(1~10点)を用いて別々にスコアをつけ、それぞれの方法での医師間の評価の再現性を検討した。

5人の医師による主観的重症度の平均値とBOS24スコアの平均値の間には高い相関性がみられた($p < 0.0001$, Spearman's rank-correlation coefficient test)。一方、主観的重症度およびBOS24による5名の評価の変動係数

はそれぞれ $19.9 \pm 9.7\%$, $11.1 \pm 10.1\%$, 最大誤差率は $48.3 \pm 24.9\%$, $24.1 \pm 22.8\%$ であった。いずれも BOS24 では主観的重症度と比べて有意にばらつきは少なかった ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Student's paired t-test)。BOS24 による評価が主観的重症度よりも医師間のばらつきが少なかった理由としては BOS24 では評価のポイントが明確であることが推測された。

今回の結果から、BOS24 は主観的重症度と高い相関性を有しつつ、かつ医師間のばらつきが少ないことから、Behçet 病ぶどう膜炎の評価法として優れている可能性が示唆された。

蕪城 俊克¹⁾, 南場 研一²⁾, 園田 康平³⁾,
毛塚 剛司⁴⁾, 慶野 博⁵⁾, 福原 崇子²⁾⁶⁾,
鴨居 功樹⁷⁾, 中井 慶⁸⁾ ;

Ocular Behçet Disease Research Group of Japan

(¹⁾東京大学大学院医学系研究科眼科学教室, ²⁾北海道大学大学院医学研究科眼科学分野, ³⁾山口大学大学院医学系研究科眼科学, ⁴⁾東京医科大学大学院医学研究科眼科学教室, ⁵⁾杏林大学大学院医学系研究科眼科学教室, ⁶⁾九州大学大学院医学研究院眼科学分野, ⁷⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学, ⁸⁾大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室)

免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例

A case of necrotizing retinitis caused by varicella-zoster virus in a pediatric patient of the immunocompromised state

窪野玲央^{1*}・高瀬 博¹・横井 匡²・仁科幸子²・東 範行²・望月 學¹

Reo Kubono^{1*}・Hiroshi Takase¹・Tadashi Yokoi²・Sachiko Nishina²・Noriyuki Azuma²・Manabu Mochizuki¹

【要約】 背景：高度な免疫抑制状態の小児に生じた、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)による壊死性網膜炎の一例を報告する。

症例：11歳男児が右眼の視野異常で受診した。骨髄移植後にタクロリムスを長期間内服しており、受診4ヵ月前に帯状疱疹を発症していた。受診時の矯正視力は両眼とも1.5であったが、右眼に軽度の虹彩炎、多発裂孔を伴う網膜剥離を認めたが、明らかな網膜滲出斑や動脈炎所見はなかった。受診後5日目には剥離は黄斑部に達し、硝子体手術を施行した7日目には全剥離に至っており復位は得られなかった。硝子体液からVZVが検出され、VZVによる壊死性網膜炎と診断した。

結論：ウイルス性の壊死性網膜炎は、免疫抑制状態では強い炎症を伴わずに急激に進行した。また小児では症状の自覚から受診までに時間がかかることがあり、注意を要する。

【キーワード】 壊死性網膜炎、小児、免疫抑制、水痘帯状疱疹ヘルペスウイルス

緒言

ヒトヘルペスウイルス属は、様々な免疫状態の宿主に眼内感染症を生じる。中でも単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、HSV-2、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は免疫健全者の網膜に感染し、急性網膜壊死などの急性かつ重篤な壊死性網膜炎を生じる。

ヘルペスウイルスによる網膜炎は、小児では成人に比

べると報告は少ない。小児の急性網膜壊死の特徴としては、罹患眼は片眼発症が1割弱と成人とほぼ同等の割合であること¹⁾、免疫不全などの基礎疾患を有している患児では両眼発症の報告が多いこと²⁻⁴⁾、成人に比べて網膜剥離の合併率が低く、視力予後も良いことなどが報告されている^{1,5,6)}。しかし、未熟児に生じた例や、急性骨髄性白血病の加療中に生じたものなど、全身状態不良例や高度な免疫不全状態に生じた場合は予後不良であることが報告されている^{2,4,7)}。また一方で、進行性網膜外層壊死の報告は小児においても散見される。成人同様に、HIV陽性例⁸⁾のみならず急性骨髄性白血病に対する骨髄移植後に生じた例⁹⁾も報告されており、いずれも急速に網膜剥離に至り視力予後は極めて不良である。

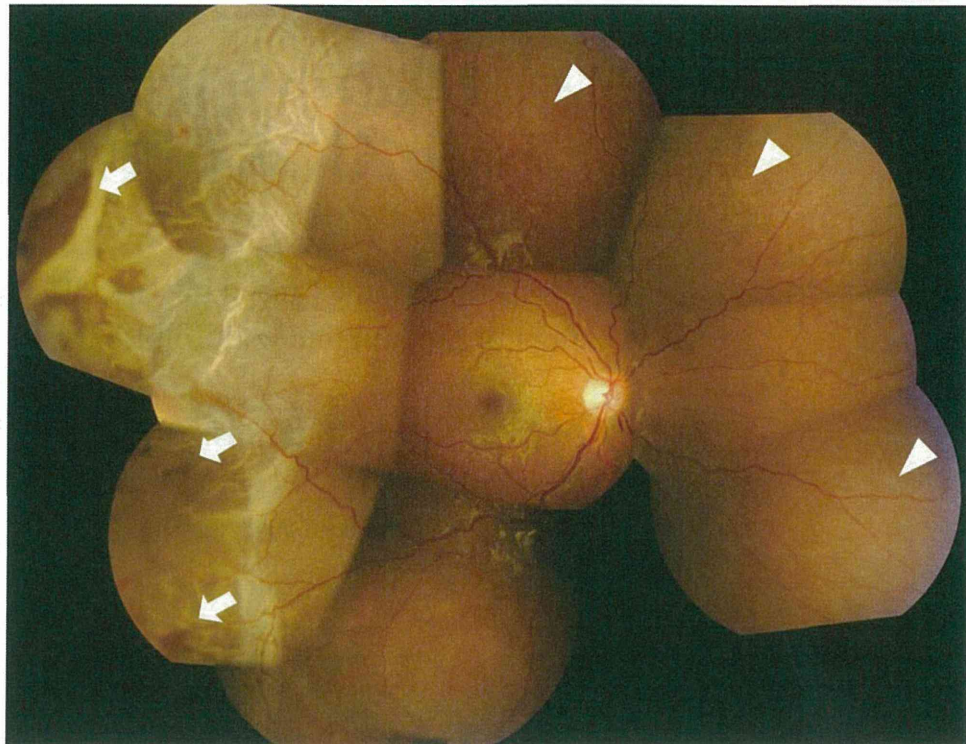
今回、免疫抑制状態の小児に生じ、矯正視力良好に保ったまま壊死網膜から多発網膜裂孔を生じ、急速に網膜全剥離に至った予後不良な一例を経験した。

1 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学 Department of Ophthalmology & Visual Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

2 国立成育医療研究センター眼科 Department of Ophthalmology, National Center for Child Health and Development

*別刷請求先：152-0023 東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学 窪野玲央
(2013年1月28日受理)

図1 初診時の右眼眼底所見
耳側網膜の周辺部に、大小の多発網膜裂孔(矢印)と、皺襞を伴う網膜剥離を生じている。非剥離網膜の中間周辺部には、小斑状病変が散在している(矢頭)。網膜動静脈は蛇行している。視神経乳頭下方には、線状の網膜出血がみられる。



症例

【症例】 11歳、男児。

【主訴】 右眼の視野異常。

【既往歴】 2008年2月(10歳時)に急性骨髄性白血病を発症し、同年7月に臍帯血移植を施行した。2009年2月に顔面および大腿に帯状疱疹を発症した。同年3月に白血病が再発したため骨髄移植を施行し、その後はタクロリムス1日2mgの内服を継続している。

【現病歴】 2009年1月にスクリーニング目的で当科を受診した。その際の視力は右1.0(矯正不能)、左1.2(矯正不能)で、前眼部、中間透光体、眼底に異常はなかった。同年6月10日に右眼の視野異常を自覚したが、眼科受診はせず経過をみていた。しかし、その後徐々に症状が増悪したため、1週間後の2009年6月17日に当科を受診した。

【2009年6月17日の受診時所見】 視力は右0.9(1.5×-0.50D)、左1.5(矯正不能)、眼圧は右14mmHg、左15mmHgだった。右眼の前房に1+の細胞浸潤がみられた。右眼の眼底には皺襞形成を伴う胞状網膜剥離を耳側網膜に認め、その周辺部に大小不同の多発網膜裂孔が形成されていた。剥離網膜は白色調だったが、明らかな滲

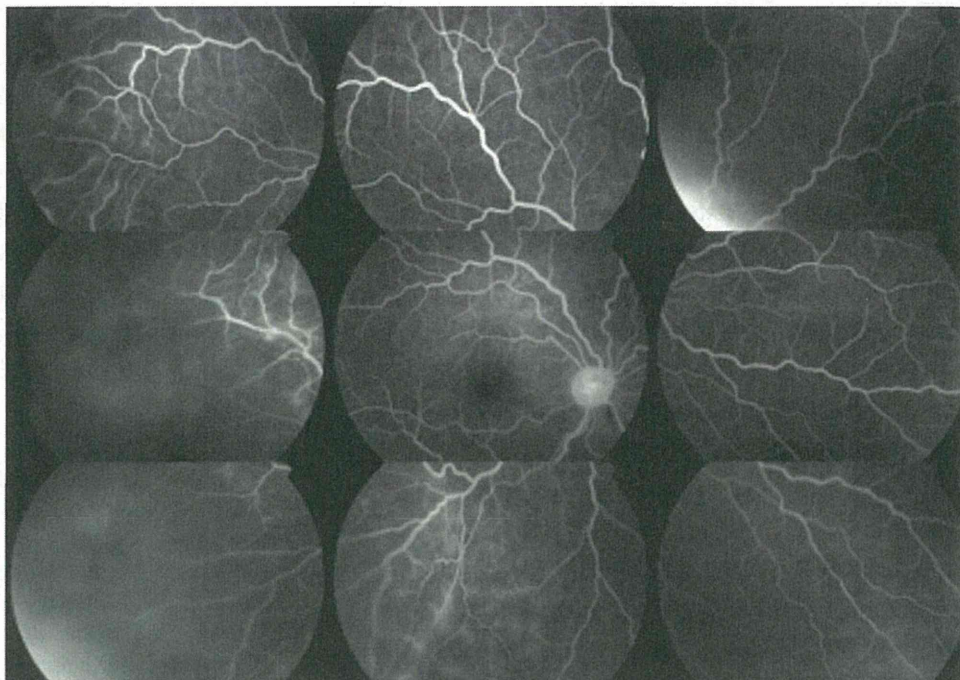
出性病変はなかった。しかし、鼻上側および下方網膜にはわずかに斑状病変が散在していた(図1)。フルオレセイン蛍光眼底造影では、網膜剥離部位の低蛍光とその辺縁に相当する耳上側および下方網膜静脈からの蛍光漏出が観察されたが、明らかな動脈炎所見はみられなかった(図2)。

【血液検査】 白血球数は4,000/ μ L、免疫グロブリンは690mg/dLとそれぞれ軽度低下しており、またクレアチニンが1.21mg/dLと腎機能も低下していた。リンパ球サブセットではCD4陽性T細胞が23個/ μ L、CD8陽性T細胞が18個/ μ Lと低く、高度な免疫低下状態であった。血清中の炎症性蛋白の上昇はなく、CMVアンチゲネミアも陰性であった。

【治療および経過】 軽度ではあるが前房炎症があり、網膜の一部に滲出性病変もある多発網膜裂孔所見から、急性網膜壊死などのヘルペス性網膜炎を疑った。両親の希望により、精査加療目的で6月22日に国立成育医療研究センター眼科を受診し、6月24日に診断的治療目的で硝子体手術を施行した。全身麻酔導入後の眼底検査では、網膜は既に全剥離となっていた。手術の際は、ヘルペス感染症を想定し、アシクロビル40 μ g/mLを灌流液に混合した。術中の眼底観察では耳側網膜がレース状に菲薄化しており、広範囲にわたって網膜壊死が生じてい

図2 初診時のフルオレセイン蛍光眼底造影所見

耳側～下方の網膜静脈から、蛍光漏出を生じている。網膜剥離部に一致した部位では網膜は低蛍光となっている。網膜中間周辺部の小斑状病変に一致した部位は、低蛍光となっている。



ることが明らかになった(図3)。眼内は有形硝子体が密であり、液化は生じていなかった。硝子体基底部からその後方にかけて生じていた壊死網膜は、有形硝子体と強固に接着していた。そのため硝子体切除に伴い、新規裂孔が網膜壊死部に広範囲に多数形成された。液空気置換の後にシリコンオイルを注入し手術を終了したが、術後、シリコンオイル下で増殖膜の牽引により、網膜剥離を生じ、最終的に網膜復位を得ることができなかった。

手術開始時に採取した硝子体液に対して各種病原微生物を標的とした Multiplex PCR¹⁰⁾ を施行したところ、VZV 遺伝子が検出され、HSV、CMV などの他の病原ウイルスは陰性だった。VZV 遺伝子に対する定量 PCR では、ウイルス量は 7.6×10^7 コピー/mL であった。

以上より本症例を急性網膜壊死と診断し、術翌日の6月25日からアシクロビルの点滴投与を開始した。腎機能が不良であることを鑑み、投与量は体重あたり5mgにとどめた。高度な免疫低下状態であったため、ステロイド薬の投与を行わなかった。点滴は8月6日まで継続し、以後はバラシクロビル 500mg/day の内服に変更した。その後、患眼は徐々に眼球癆に移行し、2010年3月2日当科受診時には光覚を喪失した。現在まで僚眼には病変は出現していない。

図3 硝子体手術中の眼底所見

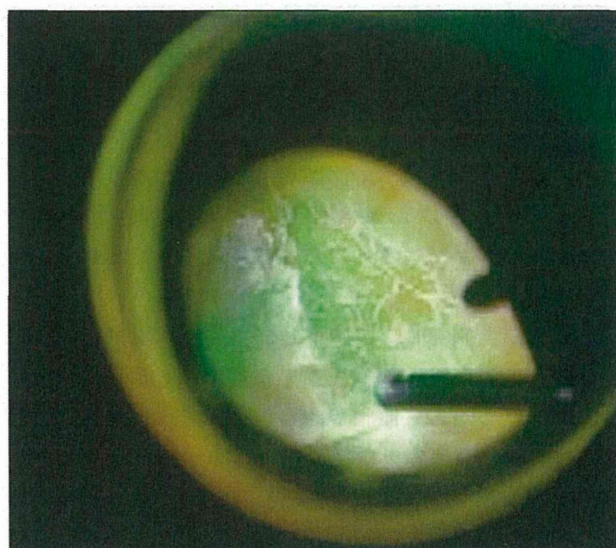


図3 硝子体手術中の眼底所見
網膜はレース状に菲薄化しており、術中に多数の新規裂孔が形成された。全身麻酔導入後にフルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行したため、硝子体は黄緑色に染色されている。

考按

本症例は、免疫抑制状態の小児に生じたVZVによる壊死性網膜炎であり、受診から短期間で網膜全剥離に至った。片眼性の視野異常を自覚してから1週間後に眼

科受診したが、その際の前房炎症は軽微であり、硝子体混濁はなく、網膜血管炎も周辺部の静脈にわずかにみられるのみだった。しかし、わずかながらも周辺部網膜に斑状病変があり、多発網膜裂孔から網膜剝離を生じたこと、そしてVZV遺伝子が硝子体内から検出されたことから、本症例は免疫不全を背景に潜在的に進行したVZV感染による壊死性網膜炎と考えられた。

VZVの眼内感染に伴う壊死性網膜炎には、急性網膜壊死と進行性網膜外層壊死がある。急性網膜壊死はほとんどの場合で免疫健全者に生じ、約9割が片眼性である⁵⁾。その臨床像は1994年にAmerican Uveitis Societyにより提唱された急性網膜壊死の診断基準¹¹⁾に示されており、a) 周辺部網膜に境界明瞭な1ヵ所あるいは複数の壊死病巣を認める、b) 抗ウイルス薬の未施行例では病変が急速に進行する、c) 病変は円周方向に拡大する、d) 動脈を含む閉塞性血管炎を認める、e) 硝子体および前房に強い炎症反応がみられる、の5つの項目が診断に必須となる。一方、進行性網膜外層壊死は後天性免疫不全症候群などの高度な免疫不全状態に生じ、病変はほとんどが両眼性である。前房や硝子体中の炎症は軽微であり、眼底は周辺部の網膜深層から白色の点状病変が多発性に生じ、1～2週間の間に各病変が急速に拡大、癒合し、周辺部全体の黄白色病変となる。その後病変は血管周囲から退色し、菲薄化した網膜から多発性裂孔を生じるようになる¹²⁾。この2つの疾患概念は同一線上にあり、患者の免疫状態に応じてそれぞれ異なる臨床像を呈するものと考えられる¹³⁾。

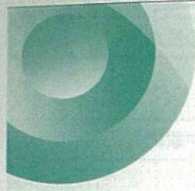
本症例は耳側網膜に円周状に生じた網膜壊死部に多発裂孔が生じており、軽微ながらも血管炎と前房炎症を生じていた。しかし、眼科受診した時点では明らかに活動性をもつ網膜壊死病巣や閉塞性血管炎、硝子体混濁などの所見はなかったため、急性網膜壊死の診断基準は満たしていない。本症例は末梢血中のCD4陽性T細胞は23個/ μ Lと高度に減少している免疫抑制状態があり、眼症状の発症前に帯状疱疹に罹患していた。視野欠損の自覚症状から約2週間で網膜全剝離に至るという急激な経過をたどり、硝子体手術にもかかわらず網膜復位には至らなかった。本症例は、片眼性であり、網膜黄白色病変の癒合・拡大などは確認できなかったが、VZVによる

壊死性網膜炎としては、進行性網膜外層壊死に近い病態を呈したものであったと推察される。

本症例は免疫抑制状態が背景にあったため眼内炎症は軽微にとどまり、視野欠損を自覚した後も矯正視力は良好に保たれた。さらに患者が11歳の小児であったことが、眼科受診を遅らせる要因となったと考えられる。長期の免疫抑制状態にある小児に対しては定期的な眼科受診を推奨すべきであり、また網膜剝離などの眼底病変に対しては感染性疾患を第一に疑い迅速な診断と加療を行うべきであると考えられる。

文献

- 1) 岩味未央, 都築欣一: 本邦における小児急性網膜壊死の臨床所見. 眼臨紀 1: 667-672, 2008.
- 2) 今井由生, 麦島秀雄, 他: 髄芽腫の治療中に急性網膜壊死を発症した一男児例. 日小児血液会誌 19: 494, 2005.
- 3) 佐々田知子, 市川理恵: 未熟児に発症した桐沢型ブドウ膜炎の1例. 臨眼 57: 83-86, 2003.
- 4) 平山善章, 楠本祐子, 他: 単純ヘルペス性脳炎に網膜炎を合併した新生児の1例. 臨眼 43: 367-370, 1989.
- 5) 白井嘉彦, 竹内 大, 他: 東京医科大学における急性網膜壊死(桐沢型ブドウ膜炎)の統計的観察. 眼臨 101: 297-300, 2007.
- 6) 薄井紀夫: 眼とウイルス感染症 急性網膜壊死. あたらしい眼科 20: 309-320, 2003.
- 7) 平山貴子, 安宅伸介, 他: 急性骨髄性白血病患者にみられた急性網膜壊死の1例. 臨眼 60: 549-552, 2006.
- 8) Purdy KW, Heckenlively JR, et al: Progressive outer retinal necrosis caused by varicella-zoster virus in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 22: 384-386, 2003.
- 9) Lewis JM, Nagae Y, et al: Progressive outer retinal necrosis after bone marrow transplantation. *Am J Ophthalmol* 122: 892-895, 1996.
- 10) Sugita S, Shimizu N, 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* 92: 928-932, 2008.
- 11) Holland GN: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 117: 663-667, 1994.
- 12) 永田洋一: 眼感染症セミナー 進行性網膜外層壊死. あたらしい眼科 21: 1497-1498, 2004.
- 13) Guex-Crosier Y, Rochat C, et al: Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm* 5: 259-265, 1997.



◎特集／ぶどう膜炎 外来診療

感染性ぶどう膜炎

OCULISTA

高瀬 博*

Key Words : 感染性ぶどう膜炎 (infectious uveitis), PCR (polymerase chain reaction), ヘルペス性虹彩炎 (herpetic iritis), 細菌性眼内炎 (bacterial endophthalmitis), 急性網膜壊死 (acute retinal necrosis)

Abstract : 感染性ぶどう膜炎はぶどう膜炎全体の 1/4 を占め、特にヘルペス性虹彩炎と細菌性眼内炎の割合が高い。細菌性眼内炎や、ヘルペスウイルスが原因で生じる急性網膜壊死は、短期間に失明に至る重篤な疾患であり、早期の診断と適切な治療の開始が急がれる。感染性ぶどう膜炎の診断には詳細な眼所見の観察はもちろんのこと、患者の病歴、生活歴などから患者の全体像を把握し、各種検査所見と併せて原因疾患を推理することが重要である。特に、感染性ぶどう膜炎の原因診断には病原微生物の関与を証明する必要があるが、これには末梢血検体に加えて眼内液を用いた解析が決め手となる場合が多く、PCR を用いた病原微生物遺伝子の検出が有用である。治療は感染病原体に特異的に行われる必要があるが、ステロイド治療が主体となるものもある。しかし多くの場合でステロイド治療は病状を悪化、修飾するため、初期治療としてのステロイド投与は慎重に行う必要がある。

はじめに

感染性ぶどう膜炎は、病原微生物の眼内感染や、それに対する宿主の免疫反応により生じる病態であり、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫などさまざまなものが原因となりえる。感染様式には他臓器からの伝播による内因性感染と、内眼手術や穿孔性眼外傷により生じる外因性感染がある。内因性感染によるぶどう膜炎はあらゆる病原微生物で生じえる。一方外因性感染によるぶどう膜炎は、主に細菌や真菌で生じることが多い。診断には、それぞれの感染症に特徴的な眼所見、全身検査所見、全身既往歴、生活歴に加えて、全身的な感染症検索、なにより眼内局所からの病原微生物の分離、PCR 法による遺伝子検索や、病原微生物に対する特異的抗体の眼内局所における産生を証明するこ

とが診断の決め手となる。

非感染性ぶどう膜炎の多くが、ステロイド薬を代表とする抗炎症薬や免疫抑制剤、また近年登場した生物学的製剤などによる消炎・免疫抑制治療の対象になるのに対して、感染性ぶどう膜炎に対しては疾患特異的な治療が必要となるケースが多く、重篤な疾患では特に早期の鑑別診断が重要となる。

本稿では、感染性ぶどう膜炎の鑑別診断のポイントと、それぞれの治療法について概説する。

感染性ぶどう膜炎の鑑別診断のポイント

1. 感染性ぶどう膜炎の疫学

感染性ぶどう膜炎が疑われる症例の原因として「まず何から疑うか？」を考えるうえで、その候補となりえる感染病原体の疫学的な頻度を知っておく必要がある。2009 年に日本眼炎症学会主導で行われたぶどう膜炎原因疾患の疫学調査では、ぶどう膜炎全体の 24.6% が感染性ぶどう膜炎で

* Hiroshi TAKASE, 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学、講師

表 1. 我が国における感染性ぶどう膜炎の疾患頻度(日本眼炎症学会, 2009年)(文献1より)

疾患	頻度(%)
ヘルペス性虹彩炎	4.2
細菌性眼内炎	2.5
結核	1.4
急性網膜壊死	1.4
眼トキソプラズマ症	1.3
真菌性眼内炎	1.0
サイトメガロウイルス網膜炎	1.0
HTLV-1 関連ぶどう膜炎	0.8
梅毒	0.4
眼トキソカラ症	0.2

HTLV-1: ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型

表 2. 感染性ぶどう膜炎の鑑別に必要な問診のポイント

問診内容	想定される疾患, 状態
発熱, 倦怠感などの全身症状の有無	感染症全般による非特異的症状
顔面皮疹の有無	ヘルペス感染症
結核や梅毒などの感染症の既往	結核, 梅毒の既感染
糖尿病, 化学療法, 長期の免疫抑制治療の有無	易感染状態
IVH, 尿道カテーテルの有無	内因性真菌性眼内炎
眼外傷, 内眼手術の既往の有無	外因性感染症
本人または両親の出身地	HTLV-1 感染症
輸血歴	HTLV-1 などの感染症
生肉摂取歴, ペット飼育歴	寄生虫感染
海外渡航歴	種々の輸入感染症

あった¹⁾。さらにその内訳は、ヘルペス性虹彩炎が 4.2% と最も多く、次いで細菌性眼内炎 (2.5%), 結核 (1.4%), 急性網膜壊死 (1.4%), 眼トキソプラズマ症 (1.3%) の順であった (表 1)。これらの上位 5 疾患は、順位の入替わりはあったものの 2002 年に行われた調査結果²⁾ と同一であり、近年の我が国の感染性ぶどう膜炎の一定した傾向といえる。また一方で、南北に長い我が国においては感染性ぶどう膜炎の地域差についても無視することはできない。特に九州以南の南西地域ではヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) によって生じる HTLV-1 関連ぶどう膜炎や、眼トキソプラズマ症の頻度が高い^{3,4)}。これらの疫学的な背景を踏まえて、診療を行っていく必要がある。

2. 感染性ぶどう膜炎の診断に必要な問診

感染病原体の種類と感染様式を鑑別するために行う問診では、表 2 に示すいくつかのポイントが挙げられる。これらは、特定の疾患が疑われるか否かに関わらず、すべてのぶどう膜炎患者で確認すべき事項である。その他、水痘、麻疹、流行性耳下腺炎などの既感染または予防接種歴、各種全身疾患の既往と治療歴の有無なども問診すべきである。

感染性ぶどう膜炎の検査

1. スクリーニングとして行うべき全身検査

末梢血の血算および一般生化学検査, 胸部 X

線写真, ツベルクリン反応はぶどう膜炎患者に対するスクリーニングとして必ず行うべき検査である。末梢血検査は、患者の免疫状態を含む全身状態の概況を把握することに加え、炎症蛋白や赤沈の更新, 白血球増多の有無, 白血球分画やリンパ球サブセットの変化により、感染症が疑われる場合の感染病原体の種類についておおまかな推察を行う最初の手がかりとなりえる。胸部 X 線写真とツベルクリン反応は、我が国で最も頻度の高いぶどう膜炎原因疾患であるサルコイドーシスと、感染症のなかでいまだによくみられる結核を同時にスクリーニングすることができる検査であり、簡便ながらもぶどう膜炎の鑑別診断のためにはたいへん有用かつ必須の検査である。

2. 末梢血を用いる検査

病原微生物の全身への感染を証明するために行う検査で、最も侵襲が少ないものに末梢血を用いる検査がある。これらすべてをスクリーニング検査として行うことはできないが、眼所見に応じて広く積極的に行うべきものである。

各種ヘルペスウイルス, トキソプラズマ原虫, HTLV-1 などに対する既感染の有無は、血清中の特異的抗体価を測定することで判別する。トキソプラズマには不顕性感染が多く存在することが知られており、健康成人の約 30% が抗トキソプラズマ抗体陽性であることが知られている。従って、血清抗トキソプラズマ IgG 抗体価の診断的価値は高くなく、一方で IgM 抗体価の上昇は後天感

表 3. 末梢血を用いる感染症の検査

感染病原体	検査法
CMV	アンチゲネミア
敗血症(細菌, 真菌など)	プロカルシトニン
結核	QuantiFERON-Tb, TBGL 抗体
真菌	β -D グルカン
HTLV-1	ウエスタンブロットニング
梅毒	STS 検査, TP 検査
トキソカラ	ToxocaraCHEK

STS: Serologic Test for Syphilis, TP: *Treponema pallidum*

染初期に上昇するため診断に有用である。頻度は少ないものの、視神経網膜炎の原因疾患として猫引っかけ病がときに経験されるが、これに対しては血清中の *Bartonella henselae* に対する特異的抗体の検出が診断に有用である。眼トキソカラ症が疑われる患者血清に対しては、トキソカラ幼虫に対する抗体価の ELISA 法による測定が有用だが、東京医科歯科大学大学院国際環境寄生虫病学分野の赤尾信明博士により簡便な抗体測定キット (ToxocaraCHEK[®]) が開発され、ELISA 法と同等の感度、特異度と報告されている⁵⁾。

免疫不全状態の患者において CMV 網膜炎が疑われる症例では、CMV アンチゲネミアを提出することで末梢血中の好中球における CMV 抗原陽性細胞を検出できる。細菌、真菌などにより敗血症を生じている可能性がある場合には、血清中のプロカルシトニンの測定が有用なマーカーとなる。ツベルクリン反応が陽性となり結核の関与が疑われる症例では、QuantiFERON[®]-Tb を用いた末梢血の結核菌に対する細胞性免疫応答を調べることができる。この結果は BCG に影響されないため、結核感染の既往の有無を判別できる。また TBGL 抗体測定キットにより、血清中の結核菌成分に対する抗体を測定することもできる。IVH や尿道カテーテル使用患者で真菌感染が疑われる症例では血漿中の β -D グルカンを測定するが、同時にカテーテルの先端培養を忘れずに行わなければならない(表 3)。

これらの検査はあくまで全身での感染またはその既往を検出するものであり、多くの場合で顕性感染を示すにすぎない。従って、これらが陽性であることをもって直ちに眼内感染症の原因であると断定することはできず、診断は眼内炎症の臨床像、全身所見、患者背景などから総合的に判断すべきである。

3. 眼内液を用いる検査

眼内炎症の臨床像や上記の検査結果によっても病原微生物の関与がはっきりしない場合は、前房水、硝子体などの眼内液に対する検査が有用であ

る。これは、臨床的および血清学的に病原微生物の関与が疑われるぶどう膜炎症例の確定診断、または除外診断に、今や欠かせない検査となりつつある。眼内液を用いる検査では、従来行われている塗抹鏡検や培養、病理学的検査に加えて、ポリメラーゼ鎖反応(PCR)による遺伝子検査や抗体価の測定が有用である。

a) 眼内液を用いた遺伝子検査

眼内液検体における病原微生物の有無を調べる方法として、PCR による遺伝子検査がある。これは、微量な検体からでも迅速かつ鋭敏に特定の遺伝子の有無を検出することができるため、感染性ぶどう膜炎の眼内液に対してはたいへん有用な検査である。一度の PCR を行うには 25~50 μ l 程度の眼内液を用いるため、眼内炎症像と各種全身検査から得られた情報を基に、原因の候補として最も疑わしいと思われる病原微生物に対して PCR を順に行っていく必要がある。しかし感染性ぶどう膜炎の原因となりうるものは多岐にわたるため、必要と考えられる項目すべてを行うことは困難なことも多い。それに対して近年では多項目の遺伝子を同時に検査できるマルチプレックス PCR が臨床応用されており、東京医科歯科大学ではこれを用いた網羅的 PCR システムを確立、運用している⁶⁾(図 1)。菌種が無数に存在する細菌や真菌に対しては、それぞれに共通に存在する保存領域を標的とした PCR (ブロードレンジ PCR)^{7,8)}を行っている。これにより、既知の細菌または真菌の 6 割~8 割について、その有無を検出できる。

ぶどう膜炎の原因となる病原微生物のうち、眼内液や眼内組織から PCR によって検出可能と報

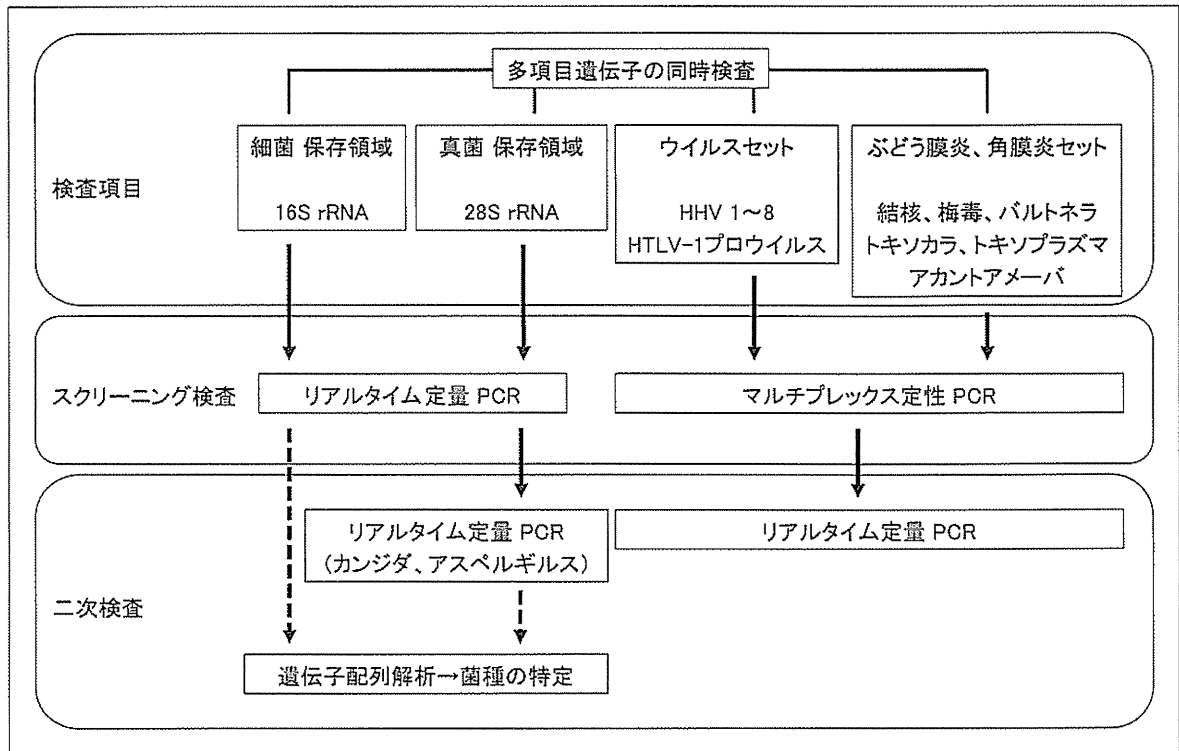


図 1. 東京医科歯科大学眼科で行っている多項目迅速診断システムの概略
 眼内液などの微量検体に対して、ヒトヘルペスウイルス(HHV), HTLV-1, 結核, 梅毒, 真菌, 細菌など多項目の病原微生物遺伝子に対する PCR を同時に施行する。スクリーニング検査で陽性となったものに対しては、二次検査としてリアルタイム PCR による遺伝子量の定量や、菌種の同定を行う。

表 4. 主な感染性ぶどう膜炎の治療

疾患	局所治療	全身治療
ヘルペス性虹彩炎 HSV, VZV	ステロイド点眼, アシクロビル眼軟膏	アシクロビル点滴またはバラシクロビル内服
CMV	ステロイド点眼, ガンシクロビル点眼(自家調整)	ガンシクロビル点滴またはバルガンシクロビル内服
細菌性眼内炎	抗生剤点眼, 抗生剤硝子体注射	広域抗生剤点滴, 内服
結核	ステロイド点眼*	抗結核薬内服, ステロイド内服
急性網膜壊死	ステロイド点眼, ガンシクロビル硝子体注射	アシクロビル点滴, バラシクロビル内服, ステロイド内服, アスピリン内服
眼トキソプラズマ症	ステロイド点眼*	アセチルスピラマイシン内服(ときにステロイドを内服併用)
真菌性眼内炎	抗真菌薬点眼, 抗真菌薬硝子体注射	抗真菌薬点滴または内服
サイトメガロウイルス網膜炎	ガンシクロビル硝子体注射	ガンシクロビル点滴またはバルガンシクロビル内服
HTLV-1 関連ぶどう膜炎	ステロイド点眼*	ステロイド内服
梅毒	ステロイド点眼*	抗生物質内服
眼トキソカラ症	ステロイド点眼*	ステロイド内服(ときにジエチルカルバマジン内服を併用)

HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス, CMV: サイトメガロウイルス,

HTLV-1: ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型

*前眼部炎症に対しては対症的にステロイドおよび散瞳剤の点眼を使用する。

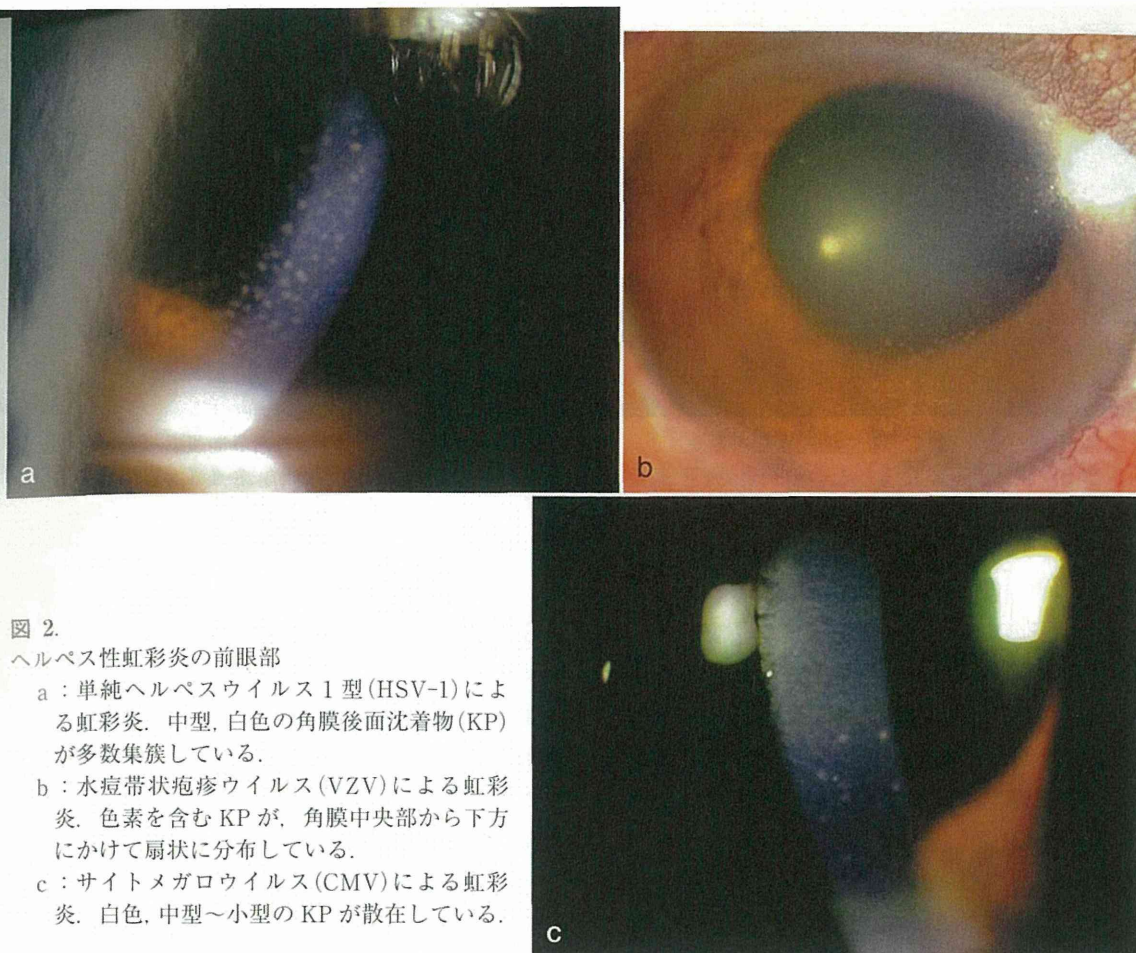


図 2.

ヘルペス性虹彩炎の前眼部

- a : 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) による虹彩炎. 中型, 白色の角膜後面沈着物 (KP) が多数集簇している.
- b : 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) による虹彩炎. 色素を含む KP が, 角膜中央部から下方にかけて扇状に分布している.
- c : サイトメガロウイルス (CMV) による虹彩炎. 白色, 中型~小型の KP が散在している.

告されているものには, 各種ヒトヘルペスウイルス属 (HSV, VZV, CMV, EB, HHV-6 など), 細菌, 真菌, トキソプラズマ, 結核などに加え, *B. henselae*⁹⁾, 梅毒トレポネーマ¹⁰⁾, 風疹ウイルス¹¹⁾などが報告されている.

b) 眼内液を用いた抗体検査

末梢血中から検出された病原微生物に対する特異抗体が眼内でも証明されれば, その病原微生物が眼内炎症に関与している可能性は高まる. しかしその一方で, 眼内炎症による眼血液関門の破綻に伴って, 末梢血中に存在する抗体が眼内に流入した結果とも解釈しえる. そこで, 末梢血から眼内への抗体の流入ではなく, 眼内局所で抗体が産生されていることを証明するために, 抗体率 (Q 値, または Goldmann-Witmer coefficient) の算出が有用である. 抗体率の算出には, 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 (total IgG) と病原体特異的 IgG 量 (specific IgG)

を測定し, 以下の式にそって計算する. すなわち, 抗体率 = (眼内液 specific IgG / 眼内液 total IgG) / (血清 specific IgG / 血清 total IgG) となる. 抗体率が 1 未満であれば眼内感染は否定的, 1 以上 6 未満であれば疑いとなり, 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, 眼内局所感染の成立を間接的にはあるが証明するものとなりその診断的価値は非常に高い. 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べきである¹²⁾.

代表的な感染性ぶどう膜炎の眼所見と治療

ここでは, 我が国の代表的な感染性ぶどう膜炎の特徴と治療の概略 (表 4) を述べる. 感染性ぶどう膜炎の治療の基本は感染病原体特異的な治療であるが, 眼内炎症の程度が強ければステロイドを併用することも多い. 眼トキソカラ症や HTLV-1

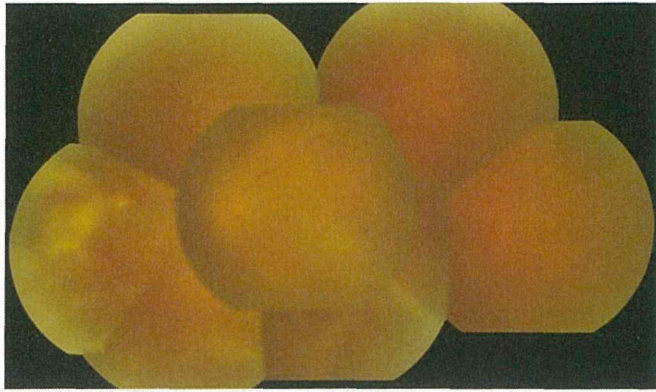


図 3. 急性網膜壊死の眼底

びまん性の硝子体混濁のためやや透見が不良であり、視神経乳頭は発赤腫脹している。網膜白斑が鼻側網膜にみられ、他にも周辺部網膜に小型の白斑が散在している。

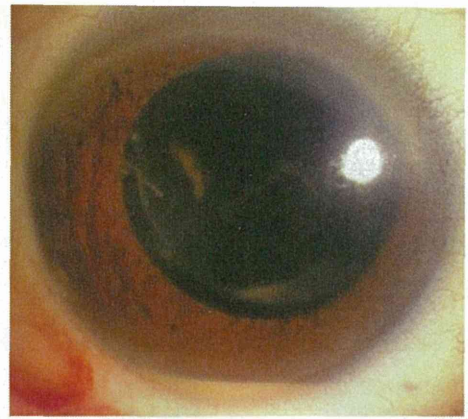


図 4. 内因性細菌性眼内炎の前眼部
眼内レンズの前に線維素が析出し、下方には前房蓄膿が形成されている。

ぶどう膜炎のようにステロイドが治療の中心となる感染性ぶどう膜炎も存在するが、多くの場合でステロイド単独療法は病状を悪化させ、また病態が修飾されることで診断が困難になる場合があるため、診断確定前のステロイド投与には慎重であるべきである。

1. ヘルペスウイルス感染症

ヘルペスウイルスは感染性ぶどう膜炎の原因として最も上位にあり、その内訳として単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV) が眼内にぶどう膜炎を生じる原因となる。いずれのウイルスも免疫健全者の片眼に肉芽腫性の虹彩炎を生じることがあり、それらに共通する重要な特徴として、①通常は片眼性である、②さまざまな大きさのべったりした角膜後面沈着物 (KP) を生じ (図 2)、ときに角膜浮腫と一致する、③しばしば薬物治療抵抗性の高眼圧を生じる、などが挙げられる。治療にはアシクロビル、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の局所および全身投与が基本となるが、前眼部炎症に対してはステロイドや散瞳剤の点眼も併用する (表 4)。

HSV や VZV により生じる急性網膜壊死は、前眼部炎症としては上述のヘルペス性前部ぶどう膜炎と同様の特徴を持つ。加えて、眼底に生じる病変の重要な特徴としては、①網膜周辺部で生じ主に円周状に進行する網膜の白色病変、②網膜血管炎、特に動脈炎、③視神経乳頭炎、などがある (図

3)。前房炎症や硝子体混濁の程度は症例により異なる。本症を見落とさないためにも、ヘルペス性虹彩炎と思われる症例に対しても、散瞳下の眼底検査は必ず施行しなければならない。初期治療にはアシクロビルの点滴静注や、硝子体混濁などの眼内炎症が激しい症例ではステロイドの内服を行う。硝子体手術の適切な時期についてはいまだ議論の余地があるが、早期手術が有効であるとの報告もある¹³⁾。

CMV では、AIDS 患者や抗がん剤治療を受けている患者などの免疫低下状態に日和見感染による網膜炎 (サイトメガロウイルス網膜炎) を生じることがある。ガンシクロビル点滴投与が早期に行われれば病巣は瘢痕治療するが、ときに網膜剝離を生じる予後不良例も存在する。

2. 細菌性、真菌性眼内炎

細菌感染によるぶどう膜炎は、その多くで急性進行性の重篤な眼内炎症を生じ、ときに数日の経過で失明に至ることもある。フィブリン析出を伴う激しい汎ぶどう膜炎 (図 4) を生じ、網膜に感染が成立すれば短期間に網膜壊死と網膜剝離を生じる。内因性細菌性眼内炎は肝膿瘍や腎盂腎炎などから血行性に眼内に伝播し、突然の充血、眼痛、視力低下で発症する。眼内炎発症の時点ではその原因となる他臓器の感染巣が明らかでない場合も多く、原発巣の検索、原因菌や抗生剤感受性の同定などに時間を費やしている間に不可逆的な網膜障害をきたすため、本症が強く疑われた際には速

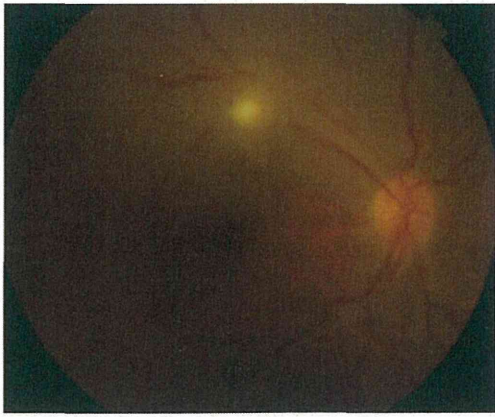


図 5. 内因性真菌性眼内炎の眼底
後極部網膜に白色の滲出性病巣を生じている。

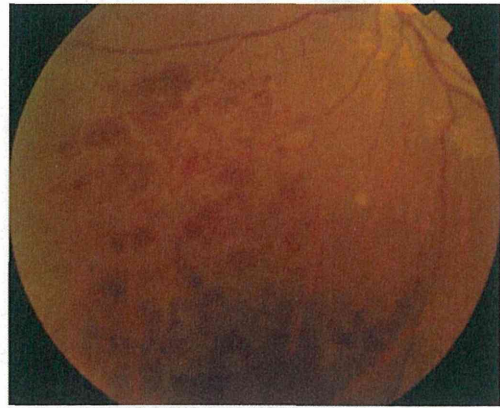


図 6. 結核性ぶどう膜炎の眼底
周辺部の網膜静脈に白鞘形成があり、血管に沿った網膜出血を多数認める。

やかに眼内液採取，血液培養提出を行い，それらの結果を待たずに硝子体内へのバンコマイシンとセフトジムの混合注射と広域抗生物質の全身投与を直ちに開始する必要がある。白内障などの内眼手術後に生じる外因性細菌性眼内炎は，黄色ブドウ球菌，表皮ブドウ球菌，腸球菌などによるものが多い。抗生物質の硝子体内注射を早期に行う必要がある。内因性，外因性ともに薬物治療に対する反応が不良と思われる症例には，早期の硝子体手術を検討する。

内因性真菌性眼内炎は，免疫低下状態の患者に日和見感染として発症し，IVHなどの留置カテーテルから真菌血症を生じ血行性に脈絡膜に感染する。霧視，飛蚊症などで発症し，眼底には網脈絡膜滲出性病変と硝子体混濁を呈する(図5)。感染成立から数週間～数か月の間に緩徐に進行し，その間に抗真菌薬の全身投与が行われれば予後は良好なことが多い。

3. 結核

再興感染症として注目される結核は，ぶどう膜炎の原因疾患としても依然上位にある。眼外結核や粟粒結核が既に診断されていれば眼所見の解釈も比較的容易となりえるが，眼科的に結核を疑っても他臓器に結核病変が証明されないことはしばしばある。そのため，他のぶどう膜炎を除外診断することはたいへん重要である。

結核により生じる眼所見には，前眼部では豚脂様KPを伴う肉芽腫性ぶどう膜炎像を示し，結核菌の血行性播種により生じると考えられる脈絡膜

粟粒結核と脈絡膜結核腫，そして結核菌に対する免疫反応の結果と考えられている網膜血管炎(図6)がある。治療の基本は抗結核薬投与であり，眼外結核病変がある場合は各診療科の治療方針に則り行うが，眼所見のみである場合はイソニアジド，リファンピシンの2剤スタートし，反応をみつつ約6か月間の投与を行う。網膜血管炎に対しては，抗結核薬に加えてステロイドをプレドニン換算で0.5 mg/kg程度からの内服を併用する。

4. 寄生虫感染症

寄生虫感染症の診断は，典型的な眼所見の存在，血清抗体価の上昇，生活歴などから総合的に行う。

我が国の寄生虫感染によるぶどう膜炎の代表であるトキソプラズマ症はネコを終宿主とする人畜共通感染症であり，トキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)が細胞内寄生することで発症する。先天感染では多くは両眼性に発症し，黄斑部の瘢痕病変から診断されることが多い(図7-a)。後天感染では片眼性に限局性の網脈絡膜炎を生じる(図7-b)。治療にはアセチルスピラマイシン1200 mg/日の内服と，眼内炎症の程度に応じてプレドニゾロンを0.5 mg/kg/日から内服漸減を行う。

眼トキソカラ症は，イヌ蛔虫(*Toxocara canis*)やネコ蛔虫(*Toxocara cati*)の幼虫移行症で，全身の臓器に生じえる。生活習慣の変化に伴い，近年その罹患の機会が増加していると考えられる。眼病変には，眼内炎型，後極部腫瘤型(図8-a)，周辺部腫瘤型(図8-b)に分類され，そのほとんどが片

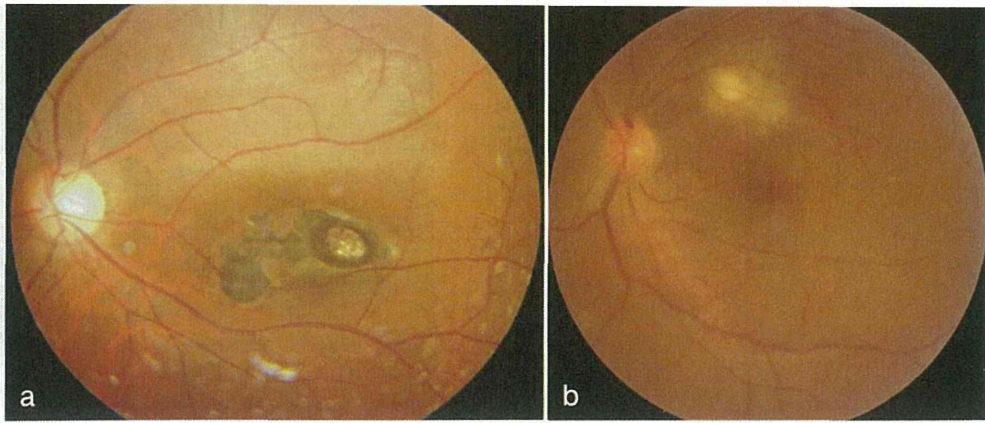


図 7. 眼トキソプラズマ症の眼底
 a : 先天性眼トキソプラズマ症の癒痕病巣
 b : 後天性眼トキソプラズマ症の白色滲出性病変

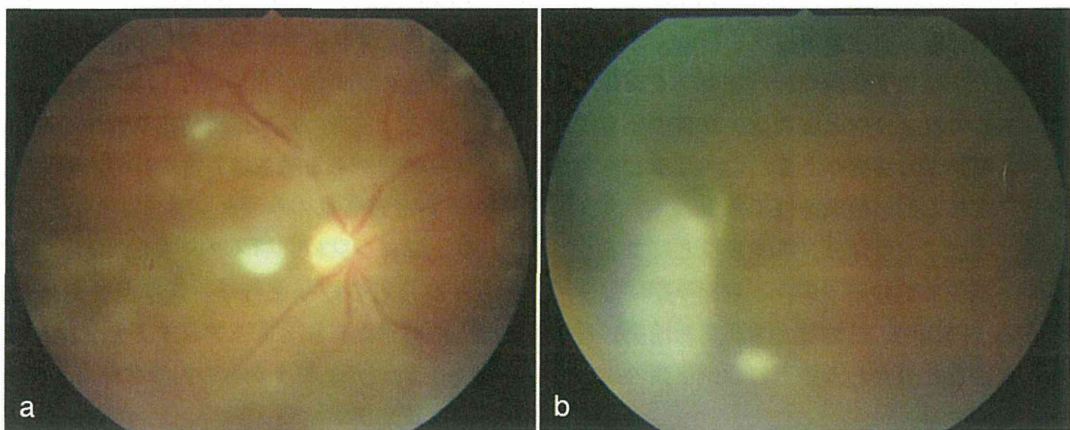


図 8. 眼トキソカラ症の眼底
 a : びまん性硝子体混濁とともに、視神経乳頭の鼻側に白色の腫瘤性病変がある。
 b : 周辺部網膜に白色の腫瘤性病変があり、その周囲に硝子体混濁を生じている。

眼性である。本症はトキソカラ幼虫の虫体蛋白や排泄物に対する免疫反応によって生じる病態と考えられるため、治療にはプレドニゾロン 0.5 mg/kg の内服を原則とする。幼虫の駆除を目的にジエチルカルバマジンの内服を併用する場合も、幼虫が死滅する際に強い炎症反応が惹起される可能性があるため、必ずステロイド内服併用下で行う。

5. HTLV-1 ぶどう膜炎

HTLV-1 ぶどう膜炎は、HTLV-1 の感染者(キャリア)に生じるぶどう膜炎である。約 60% が片眼性である。眼所見としては軽度の虹彩炎と中等度～高度の硝子体混濁が主体であり、ときに豚脂様 KP や虹彩結節を生じる。網脈絡膜病変を呈することは稀であり、びまん性またはヴェール状の硝子体混濁(図 9)を呈することが多い¹⁴⁾。そ

の本態は HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T リンパ球の眼内浸潤であり、これらの感染 T リンパ球が産生する種々の炎症性サイトカインによって炎症病態が生じる。そのため治療には抗ウイルス治療は用いず、ステロイドの点眼またはプレドニン換算で 0.5 mg/kg 程度からの全身投与を行う。

おわりに

日常の外來診療のなかでぶどう膜炎の原因診断と治療を正しく行っていくことは、決して容易ではない。特に感染性ぶどう膜炎の最終的な診断には、原因となる病原微生物をなんらかの形で検出する必要があるため、そのプロセスには時間と手間がかかることも事実である。PCR などの分子生物学的手法の進歩は感染性ぶどう膜炎の診断を

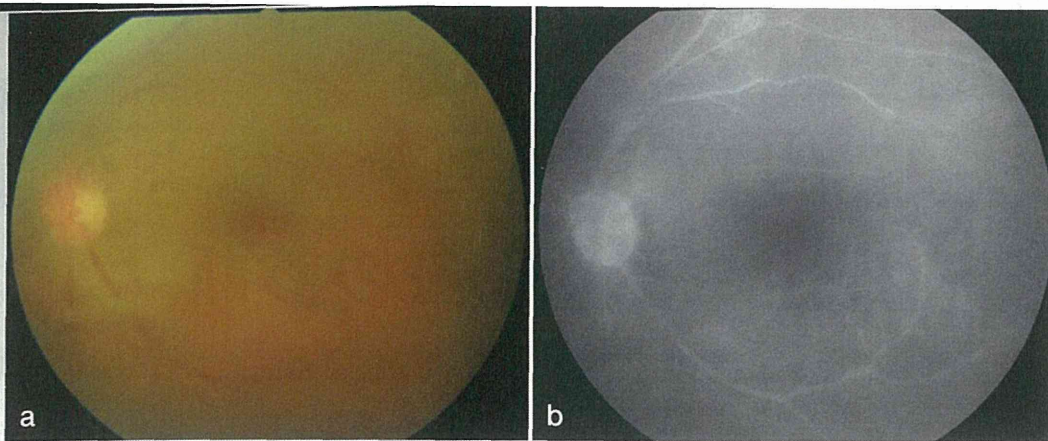


図 9. HTLV-1 ぶどう膜炎の眼底
 a : 濃厚なヴェール状の硝子体混濁がみられる。
 b : 網膜静脈からびまん性の蛍光漏出を軽度に行っている。

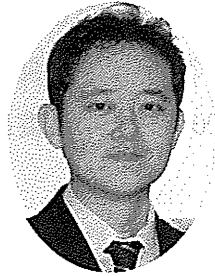
容易にしつつあるが、やはり診断の第一歩として重要なことは眼所見を詳細に観察し、患者背景と併せて病態の全体像を正しく把握することであろう。

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*, **56** : 432-435, 2012.
- 2) Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al : Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, **51** : 41-44, 2007.
- 3) 疋田伸一, 園田康平, 脇岡邦明ほか : 北部九州における内因性ぶどう膜炎の統計 1996年~2001年と2003年~2008年の比較. *日眼会誌*, **116** : 847-855, 2012.
- 4) 池田英子, 和田都子, 吉村浩一ほか : 九州北部と南部のぶどう膜炎の臨床統計. *臨眼*, **47** : 1267-1270, 1993.
- 5) Dubinsky P, Akao N, Reiterova K, et al : Comparison of the sensitive screening kit with two ELISA sets for detection of anti-Toxocara antibodies. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **31** : 394-398, 2000.
- 6) 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*, **92** : 928-932, 2008.
- 7) Sugita S, Kamoi K, Ogawa M, et al : Detection of *Candida* and *Aspergillus* species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **250** : 391-398, 2012.
- 8) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, et al : Diagnosis of bacterial endophthalmitis by broad-range quantitative PCR. *Br J Ophthalmol*, **95** : 345-349, 2011.
- 9) Font RL, Del Valle M, Mitchell BM, et al : Cat-scratch uveitis confirmed by histological, serological, and molecular diagnoses. *Cornea*, **30** : 468-471, 2011.
- 10) Cornut PL, Sobas CR, Perard L, et al : Detection of *Treponema pallidum* in aqueous humor by real-time polymerase chain reaction. *Ocul Immunol Inflamm*, **19** : 127-128, 2011.
- 11) Suzuki J, Goto H, Komase K, et al : Rubella virus as a possible etiological agent of Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **248** : 1487-1491, 2010.
- 12) Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al : Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol*, **47** : 2131-2135, 2009.
- 13) Ishida T, Sugamoto Y, Sugita S, et al : Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol*, **53** : 486-489, 2009.
- 14) 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*, **8** : 235-241, 2000.

ン
 パ
 テ
 ス
 ニ
 .
 断
 で
 こ
 出
 手
 子
 を

網羅的 PCR システムによる 感染性ぶどう膜炎の診断



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

ぶどう膜炎の原因は多岐にわたり、その病因は非感染性ぶどう膜炎と感染性ぶどう膜炎に大別される¹⁾。このうち非感染性ぶどう膜炎の治療にはステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などが原則的に全ての疾患に非特異的に使用し得る一方で、感染性ぶどう膜炎では、そのほとんどで疾患特異的な治療が必要であり、重篤な疾患では適切な治療を開始するために特に早期の鑑別診断が重要となる。

感染性ぶどう膜炎は、病原微生物の眼内感染や、それに対する宿主の免疫反応により生じる病態であり、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫など様々なものが原因となりえる(表1)。感染様式には他臓器からの伝播による内因性感染と、内眼手術や穿孔性眼外傷により生じる外因性感染がある。内因性感染によるぶどう膜炎があらゆる病原微生物で生じ得る一方で、外因性感染によるぶどう膜炎は、主に細菌や真菌で生じる事が多い。

これらの診断には、それぞれの感染症に特徴的な眼所見、全身検査所見、既往歴、生活歴に加え

表1 我が国における感染性ぶどう膜炎の疾患頻度
(日本眼炎症学会, 2009年)¹⁾

疾 患	頻度 (%)
ヘルペス性虹彩炎	4.2
細菌性眼内炎	2.5
結 核	1.4
急性網膜壊死	1.4
眼トキソプラズマ症	1.3
真菌性眼内炎	1.0
サイトメガロウイルス網膜炎	1.0
HTLV-1 関連ぶどう膜炎	0.8
梅毒	0.4
眼トキソカラ症	0.2

HTLV-1: ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型

て、全身的な感染症検索を行い総合的に診断する事が重要である事は言うまでもないが、これに加えて近年では、分子生物学的検査手法の発達により、眼内局所から得られる微量な検体における病原微生物遺伝子の検索がより身近なものとなりつつある。本稿では、感染性ぶどう膜炎に対する網羅的 PCR システムによる原因検索法について概説する。

眼内液検体に対する網羅的 PCR システムの概要

PCR とは、検査対象となる感染病原体の遺伝子に特異的に結合する一対の短い核酸断片(プライマー)、患者眼内液から抽出した DNA、DNA 合成酵素、DNA 合成のための基質などをチューブ内に混合し、PCR 装置でプライマーに結合する DNA を大量に複製するものである。従って、眼内液に検査対象のウイルスなどの病原体がわずかでも存在すれば、その DNA が大量に複製され

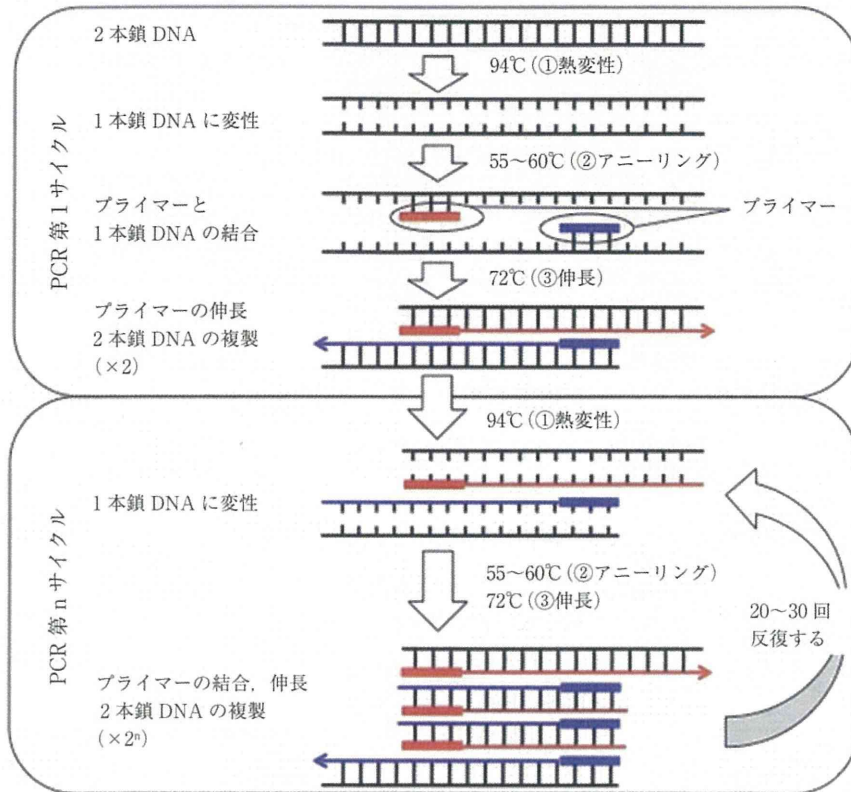


図1 PCRの原理

反応チューブ内に、患者眼内液から抽出した DNA、プライマー（調べたい病原微生物の遺伝子領域に特異的に結合する一対の短い核酸断片）、DNA 合成酵素、DNA 合成のための基質などを混合し、PCR 装置で以下の3つのステップで温度を変化させる。①熱変性：94℃に加熱すると、2本鎖構造である DNA が変性して1本鎖 DNA となる。②アニーリング：60℃に急速冷却すると1本鎖 DNA とプライマーが結合する。③伸長：72℃まで加熱すると DNA 合成酵素が活性化し、それによりプライマーが DNA 合成を開始し、2本鎖 DNA が複製される。この①～③を一つのサイクルとして、20～30 サイクル程度反応を繰り返す事で、DNA を大量に複製する事ができる。

るため、病原体遺伝子存在を検出する事が出来る (図1)。しかし、眼内から得られる DNA はごく微量であり、その一方で候補となる病原微生物は多岐にわたるため、従来の PCR でその全てを検索する事は難しい。そこで我々は、眼内から採取されるわずかな DNA から、ヒトヘルペスウイルスをはじめとした、ぶどう膜炎の病因として想定される各種の病原微生物遺伝子を一括して調べる事ができる網羅的 PCR システムを用いて、ぶどう膜炎の原因検索を行っている。

このシステムは現在、東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス治療学からの技術供与のもと、東京医科歯科大学眼科、理化学研究所網膜再生医療研究開発プロジェクトなど幾つかの施設で運用されている。解析対象となりえる眼組織検体には、

前房水や硝子体液などの眼内液検体に加えて、涙液、結膜、角膜擦過物および搔爬組織、線維柱帯などが挙げられる。このうち、液性検体は約 100 μl の検体量での解析が可能である。これらの検体から抽出した DNA に対して、4種類の感染症検査セットを用いて同時にスクリーニング検査を行う (図2)。

「ウイルスセット」として単純ヘルペスウイルス (HSV) 1型, HSV2型, 水痘・带状疱疹ウイルス (VZV), Epstein-Bar ウイルス (EBV), サイトメガロウイルス (CMV), HHV 6~8 とヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV)-1 のプロウイルス DNA に対して、また「ぶどう膜炎、角膜炎セット」として結核、梅毒、バルトネラ、トキソカラ、トキソプラズマに対してマルチプレックス

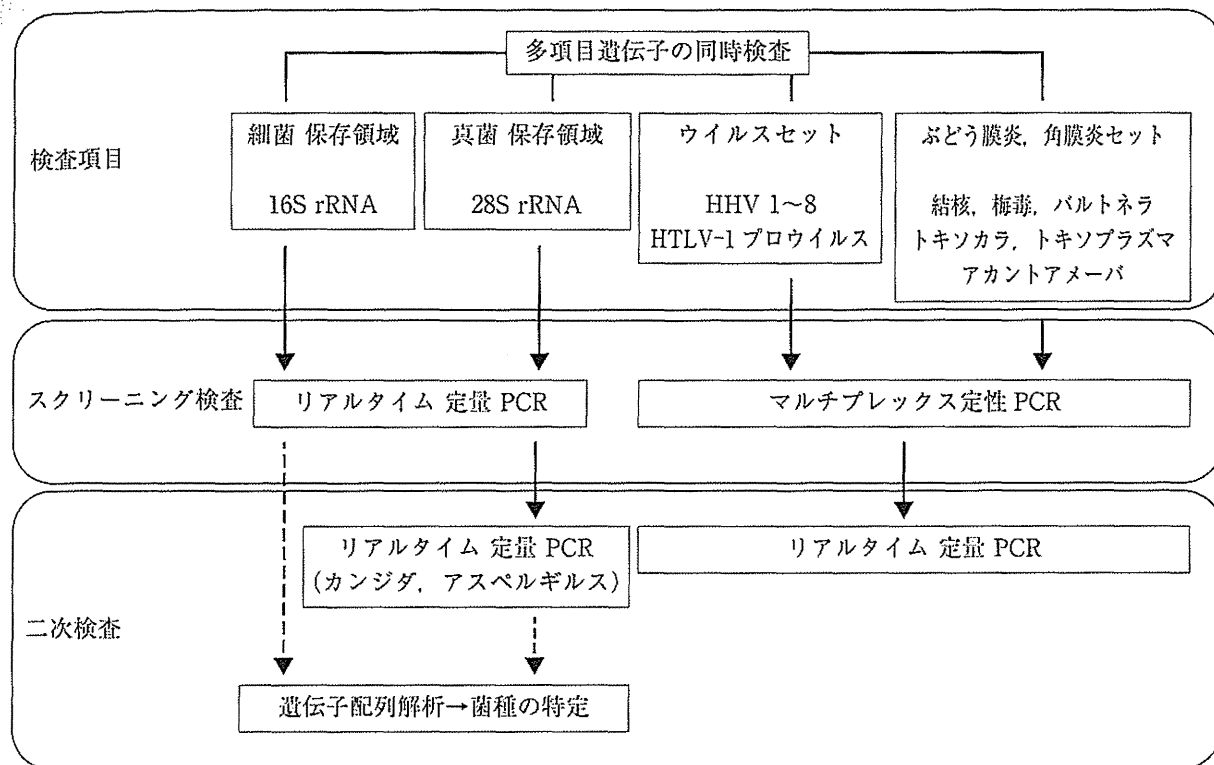


図2 眼局所微量検体に対する網羅的 PCR システムの概要

涙液、角結膜、眼内液などから DNA を抽出し、スクリーニング検査としてウイルス、結核、梅毒、寄生虫などに対してマルチプレックス PCR による定性的な検査を行い、陽性となった病原体に対しては異なるプライマーを用いてリアルタイム PCR による定量を行う。細菌と真菌に対しては保存領域に対するリアルタイム PCR を同時に行い、真菌が陽性に検出された場合はカンジダ、アスペルギルスに対するリアルタイム PCR を行う。

PCR による定性的 PCR を同時に施行する^{2,4)}。これらのスクリーニング検査で陽性に検出されたものには定量的 PCR を行い、その遺伝子コピー数を測定する^{2,4)}。細菌と真菌に対しては、それぞれの種のリボゾーム RNA (rRNA) に保存されている種特異的な遺伝子領域を標的にしたブロードレンジ PCR を行い、細菌もしくは真菌全般の存在を検出する事が可能である^{5),6)}。

網羅的遺伝子解析システムによって 検出される病原微生物

2006 年から 2010 年にかけて、東京医科歯科大学眼科を中心とした 5 大学眼科において、網羅的遺伝子解析システムの有用性を検討する事を目的として、各施設の倫理審査委員会承認のもとに多施設前向きの共同研究が行われた⁷⁾。対象となった患者は、ぶどう膜炎または眼内炎患者 500 例と

非炎症性疾患患者 100 例で、これらの患者から検査目的に採取、または手術時に回収された前房水、硝子体液を用いて、図 2 に示した各種検査を網羅的に施行した。

ぶどう膜炎または眼内炎患者 500 例に対する検査結果として、HSV1 型 (18 例, 3.6%) および 2 型 (4 例, 0.8%), VZV (55 例, 11%), EBV (17 例, 3.4%), CMV (68 例, 13.6%), HHV6 型 (2 例, 0.4%), トキソプラズマ (6 例, 1.2%), 細菌 16S (33 例, 6.6%), 真菌 18S または 28S (11 例, 2.2%) が検出された。また、対照症例 100 例に対して網羅的 PCR を施行した結果は全て陰性だった。

この中で最も多く検出されたのは CMV であり、従来より知られる日和見感染症である CMV 網膜炎に加えて、近年その疾患概念が確立されつつある CMV 虹彩炎、CMV 角膜内皮炎が決して



図3 CMV 虹彩炎にみられた coin lesion

54歳男性，右眼の慢性虹彩炎と続発緑内障で紹介された。初診時眼圧は50mmHg，角膜後面に円形に集簇する角膜後面沈着物（coin lesion，矢印）が多数散在している。角膜内皮細胞密度は右眼が1484/mm²で，左眼の2646/mm²と比べ著明に低下していた。前房水を採取し，PCRによってCMV遺伝子が 2.0×10^5 コピー/ml検出された。

稀な疾患ではない事を示している⁸⁻¹⁰。CMV 虹彩炎は，角膜内皮炎同様に coin lesion（図3）と呼ばれる特徴的な角膜後面沈着物の配列や角膜内皮細胞密度の低下を呈するものもあるが，多くはごく軽微な前眼部炎症と発作的な眼圧上昇を特徴とする片眼性の虹彩炎であり，眼所見のみで確定診断する事は難しい。また，同様に多く検出されたHSVやVZVなどのヘルペスウイルスによる虹彩炎も，皮疹や角膜病変を欠くものでは診断が困難な事が多い。加えて，HSV・VZVに対する治療とCMVに対する治療は異なるため，同じヘルペスウイルスでも鑑別診断が重要である。このような，片眼性で眼圧上昇を伴う慢性の虹彩炎に対しては，網羅的PCRの施行が診断の決め手となる事が多い。

しかし，どのような検査にも感度，特異度には限界がある様に，網羅的PCRシステムの結果に

も問題が生じる場合がある。多施設共同研究では，最終診断からPCR結果が偽陰性と判定された症例が21例（4.2%）あり，特に多かったものが細菌性眼内炎症例に対するものだった。また偽陽性と判定された症例が3例（0.6%）あり，これは全て特発性ぶどう膜炎症例において細菌rRNA遺伝子が陽性となったものだった⁷。このように，PCRの結果が実際の臨床経過に矛盾する症例や，EBウイルスの様に眼局所から検出されても病態への関与が明らかでないものもある。従って，PCRを行えば全てが明らかになるといった考えで検査を行う事は大きな誤りであり，臨床経過の慎重な観察に加え，従来から行われている検体検査，すなわち塗抹，培養，抗体測定，病理組織細胞診などは可能な限り行うべきである。