

## 特集：HAART 時代の日和見感染症

### CMV 感染症一眼科

山本 成 径

東京都立駒込病院眼科

#### 1. 背景と頻度

サイトメガロウイルス (CMV) は全身の臓器に広く親和性をもち、全身感染症を起こす。眼科領域で問題になるのは網膜炎である。1980 年初めまで、CMV 網膜炎は、多くの眼科医には非常に珍しい疾患であった。先天性 CMV 感染症や免疫抑制薬による合併症としての CMV 網膜炎に遭遇する機会があつても、その頻度は極めて稀なものであった。

しかし、Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) が 1981 年に報告され、1982 年に Holland ら<sup>1)</sup>が AIDS に合併したと考えられた CMV 網膜炎を報告して以来、同様の報告は全世界からなされるようになった。

CMV 網膜炎は AIDS 患者の眼科領域の日和見感染症としては最も頻度が高く、AIDS 患者の 6~38% に発症する<sup>2)</sup>。未治療のままで発症後約 6 か月で全網膜壊死に至るか、視神経萎縮や網膜剥離を合併し視機能を失う。特に免疫機能が高度に低下して、末梢血中の CD4 陽性リンパ球数が 50 個/ $\mu\text{L}$  以下の患者の場合、約 20~40% の確率で発症するといわれている<sup>3)</sup>。

#### 2. 治 療

現在わが国で認可されている抗 CMV 薬は、ガンシクロビルとフォスカーネットの 2 種類がある。このほかアメリカではシドフォビル、フォミビッセン、さらにバルガンシクロビルが認可されている。

完全に鎮静化した CMV 網膜炎は臨床的には治癒したと判断されるが、高度に免疫力が低下した AIDS 患者の場合、抗 CMV 治療を中止すると、必ず CMV 網膜炎は再燃する。したがって、再燃予防のために終生維持治療を続ける必要がある。

#### 3. 最近の動向

AIDS とその合併症に対する治療法の進歩とともに、高度の免疫抑制状態の患者の生存期間が長くなり、CMV 網膜炎を合併する患者が増加している。免疫力の回復が望めない AIDS 患者の場合、ウイルスを破壊する (virucidal) 抗

著者連絡先：〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院眼科

2004 年 1 月 5 日受付

CMV 薬がない現在、終生抗 CMV 薬による継続治療が必要である。

ところが、このような状況も 1995 年から変化がみられ始めている。Highly active antiretroviral therapy (HAART) の導入により AIDS 患者の免疫病態が変化したためである。HIV 感染者に対する強力な治療である 2 種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬と 1 種類以上のプロテアーゼ阻害薬の併用療法、2 種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬と 1 種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の併用療法により、血中ウイルス量を著減させることができ、それと並行して CD4 陽性リンパ球数の増加がみられるようになった。これに伴い、欧米では AIDS 発症後の余命の延長と AIDS による年間の死亡者数の減少が報告されている<sup>4)</sup>。

また、眼科領域では CMV 網膜炎発症率の低下が報告されている<sup>4)</sup>。さらに HAART により CD4 陽性リンパ球数が増加し免疫力が回復すると、抗 CMV 薬を中止しても CMV 網膜炎の再発を認めない症例が多数みられるようになった<sup>5)</sup>。CMV 網膜炎の鎮静化を維持できる可能性については、CMV 特異的 CD4 陽性リンパ球と関係が深いと推測されている<sup>6)</sup>。

一方 HAART 後、CD4 陽性リンパ球数の増加が得られない患者の報告や、HAART 後 CD4 陽性リンパ球数が増加したにもかかわらず CMV 網膜炎を発症した報告がみられるようになった<sup>7)</sup>。Hsieh らは、CMV 特異的 CD4 陽性リンパ球が HAART によっても十分な機能をもたない患者が、CMV 網膜炎を発症すると報告している<sup>6)</sup>。

また鎮静化していた CMV 網膜炎患者で、HAART 導入後免疫力が回復する過程に硝子体炎、囊胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema : CME) などのいわゆる immuno recovery uveitis (IRU) を発症したという報告がなされるようになった<sup>8)</sup>。IRU 発症症例の特徴は以下の通りである。

- 1) 患者は HAART によく反応し CD4 陽性リンパ球数が増加している。
- 2) CMV 網膜炎発症眼のみに起こる。
- 3) CMV 網膜炎は鎮静化を維持している。
- 4) 硝子体炎を中心としたぶどう膜炎である。

IRU の多くは一過性硝子体炎といった形態をとり、自然軽快するといわれている。しかし Cassoux らは IRU 患者の多くが CME を伴い視力への影響も多いと報告してい

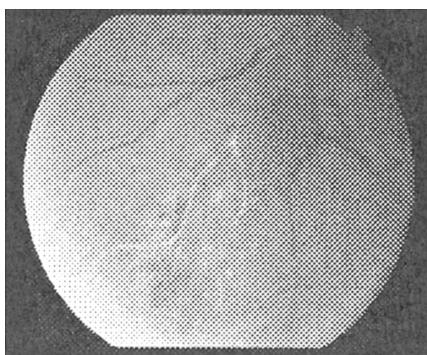


図 1 左眼眼底に発症したサイトメガロウイルス網膜炎  
白線化した網膜血管に沿って出血を伴う黄白色の滲出斑を認める。網膜は一部浮腫状である。CD4陽性リンパ球数は49個/L。

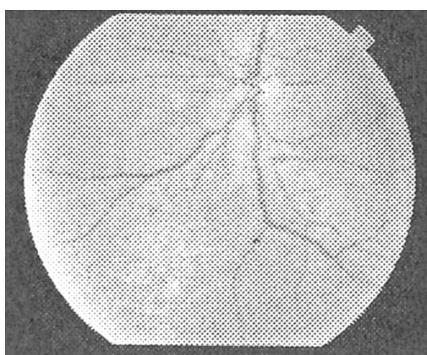


図 2 ガンシクロビル治療後のサイトメガロウイルス網膜炎  
網膜は一部萎縮しているものの、網膜炎は鎮静化している。CD4陽性リンパ球数は162個/L。

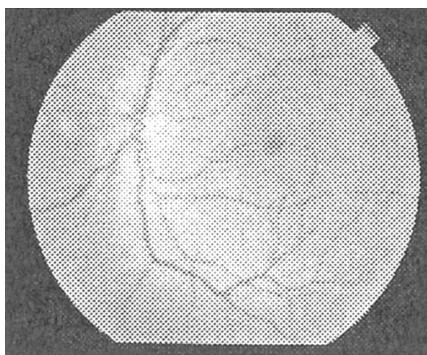


図 3 IRU 発症時の左眼眼底写真  
網膜前膜を認める。網膜血管は拡張蛇行している。CD4陽性リンパ球数は238個/L。

る<sup>8)</sup>。発症原因は未だ不明だが、IRUはHAARTに反応した患者でかつCMV網膜炎罹患眼にのみ発症することから眼球内組織のCMVに対する免疫反応の現れと考えられている。IRUは報告されて新しく、その発症頻度、正確な臨

床像、視力予後など多数例の報告が待たれる。

#### 4. おわりに

1995年以前、CMV網膜炎はAIDS患者の6~38%に合併し、終生抗CMV治療が必要であった。AIDSに対する画期的な治療法であるHAARTは、CMV網膜炎の罹患率・再発率を低下させ、CMV網膜炎の完全治癒を現実化させた。しかしHAARTは新しい病態であるIRUを生みだした。その病態の中心には免疫機能がかかわっていると考えられている。今まで治癒することがなかったAIDS患者に合併したCMV網膜炎に新しい展開がみられている。

#### 文 献

- 1) Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD *et al* : Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 93 : 393-402, 1982.
- 2) Holland GN : Acquired immunodeficiency syndrome and ophthalmology : the first decade. Am J Ophthalmol 114 : 86-95, 1992.
- 3) Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD *et al* : Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 115 : 575-582, 1993.
- 4) Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC *et al* : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 338 : 853-860, 1998.
- 5) Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS *et al* : Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 117 : 1182-1187, 1997.
- 6) Hsieh SM, Pan SC, Hung CC *et al* : Association between cytomegalovirus-specific reactivity of T cell subsets and development of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Infect Dis 184 : 1386-1391, 2001.
- 7) Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR *et al* : Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet 349 : 1443-1445, 1997.
- 8) Cassoux N, Lumbroso L, Bodaghi *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.