

平成26年 2月

神鳥美智子 学位論文審査要旨

主 査 景 山 誠 二
副主査 清 水 英 治
同 井 上 幸 次

主論文

Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation

(前房内サイトメガロウイルス量と前眼部炎症の重症度との関連)

(著者：神鳥美智子、宮崎大、矢倉慶子、小松直樹、唐下千寿、石倉涼子、井上幸次)

平成25年 Japanese Journal of Ophthalmology 57巻 497頁～502頁

参考論文

1. Efficacy of herpes virus helicase-primase inhibitor, ASP2151, for treating herpes simplex keratitis in mouse model

(単純ヘルペスウイルス角膜炎のマウスモデルにおけるヘルペスウイルスヘリカーゼ - プライマーゼ阻害剤ASP2151の有効性)

(著者：佐々木慎一、宮崎大、春木智子、山本由紀美、神鳥美智子、矢倉慶子、鈴木宏、井上幸次)

平成25年 British Journal of Ophthalmology 97巻 498頁～503頁

学位論文要旨

Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation

(前房内サイトメガロウイルス量と前眼部炎症の重症度との関連)

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus:CMV) は易感染宿主に生じる網膜炎の病原体として知られているが、近年このウイルスが免疫能正常患者における角膜内皮炎や虹彩炎の原因として報告されるようになった。原因ウイルスとなりうる根拠は、CMVのDNAが前房水から検出されることにあるが、この疾患の疫学や特徴はいまだ明らかではない。そこで、本研究では、リアルタイムPCRを用いて前房水のCMV DNA量を測定し、疾患の特徴との関連性を評価した。

方法

原因不明の前眼部炎症患者（虹彩炎、角膜ぶどう膜炎、角膜内皮炎）73例93眼の前房水CMV DNA量を測定し、その臨床所見との相関をレトロスペクティブに検討した。対照群として、白内障手術患者26例の前房水を採取した。前房水を採取後、DNA抽出キットを使用しDNA抽出を行った。CMVのglycoprotein B遺伝子についてLight Cyclerを用いてリアルタイムPCRを行った。

臨床的な指標は未治療で21 mmHgを超える眼圧上昇、3回以上の炎症再発、罹患眼の角膜内皮細胞減少、角膜移植の既往、CMVに特徴的な所見と報告されているコインリージョンの存在、治療期間とした。これらの指標がCMV検出と有意に相関するかについては、unpaired t-test、Mann-Whitney U test、ウイルスコピー数と相関するかについてはSpearman相関係数を用いて検討した。また、ロジスティック回帰分析にてオッズ比を算出した。

結果

CMVのDNAは73例中24例（32.9%）から検出された。男性16例、女性8例であった。平均年齢は59.2±2.8歳であり、CMV陰性群と年齢差はなかった。

CMV虹彩炎の平均ウイルスコピー数は $5.8 \times 10^5 \pm 3.8 \times 10^5$ コピー/mlであり、内皮炎の平均コピー数 $6.9 \times 10^5 \pm 3.9 \times 10^5$ コピー/mlと有意差を認めなかった。また、白内障手術患者の前房水からはCMV DNAは検出されなかった。

前眼部炎症73例のうち、前房水のCMV DNAの有無と有意に相関したのは眼圧上昇 (P=0.006) とコインリージョンの存在 (P=0.0002)、3回以上の炎症再発 (P=0.005)、角膜内皮細胞減少 (P=0.02) であった。更に、罹病期間の長さはCMV DNAが検出された群で有意に長かった。また、CMV DNAコピー数は炎症再発回数および緑内障治療程度について相関が認められた。

ロジスティック回帰分析では、CMVコピー数については眼圧上昇が最もオッズ比が高くなった。続いてコインリージョンの存在、複数回の炎症の再発、角膜内皮細胞減少となった。このことから、CMV感染は眼圧上昇、コインリージョン、炎症再発、角膜内皮細胞減少に影響することがわかった。

また、抗CMV治療を要したウイルスコピー数は 10^3 コピー/ml以上であり、CMVが検出されたからといってCMV関連前眼部炎症と決定できるわけではない。そこでCMV DNAが 10^3 コピー/ml以上のものをCMV関連前眼部炎症として定義し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、眼圧上昇、内皮細胞減少、炎症再発回数がオッズ比の高い順となり、他の指標は有意にならなかった。

考 察

これまでの報告では、各臨床パラメータの重症度や、CMV感染との関連性を包括的に示したものはなかったが、これは従来型のPCRを用いているため感度が悪く、ウイルスコピー数の評価ができなかったためと考えられる。本研究での報告では、CMV関連前眼部炎症の特徴的な所見として眼圧上昇、炎症再発、角膜内皮細胞減少が認められることを示した。またリアルタイムPCRを用いたことにより、CMVウイルス量が眼圧上昇と炎症再発に有意に相関することが明らかになった。

今回の検討結果から、CMVウイルス量が多い場合、CMVが原因となっているか炎症に続発して検出されたものかということに関係なく、眼圧上昇や炎症再発や角膜内皮細胞減少が見られた場合には抗ウイルス治療を要すると考えられる。

PCRがなければ正確な診断と治療は難しいが、PCRが容易にできない場合において臨床所見から鑑別診断を行う上でも今回の検討は大変有意義なものである。

結 論

CMV DNAは虹彩炎および角膜内皮炎の約1/3の症例から検出されており、とくに眼圧上昇と炎症再発の患者で有意となった。リアルタイムPCRにおけるCMV DNA量の評価は確定診断に有用であるのみならず、疾患の重症度と治療についても有用であると考えられる。