

論文紹介

アデノウイルスによる網膜壊死をともなう重篤なぶどう膜炎の発見について

Adenovirus-associated uveitis with necrotizing retinitis

Ophthalmology, Epub ahead of print, 2023

北海道医療大学病院 病院長

北海道大学病院 客員臨床教授

北市 伸義

はじめに

人口構成の高齢化や免疫不全疾患、化学療法や分子標的薬の普及などにより免疫抑制状態の患者が増加しています。一方、網膜壊死をともなう重篤なぶどう膜炎の原因としてはこれまでヘルペスウイルス科によると信じられてきました。2023年2月に新たな原因ウイルスとしてアデノウイルスを世界で初めて報告しましたので、解説させていただきます。

ぶどう膜炎と網膜壊死

眼は解剖学的に透明な部分（透光体）、色素や血管に富む部分（ぶどう膜）、神経（網膜や視神経など）に大きく分けられます。ぶどう膜に炎症があるものをぶどう膜炎と言い、その原因疾患は40以上あるとされます。しかし実際に原因が特定できるのは約6割にとどまり、それ以外は同定不能と分類されます。なかでも網膜が壊死する重篤なぶどう膜炎はいずれもヘルペスウイルス科の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）、ときにエプスタイン・バールウイルス（EBV）が原因になります。

なぜかヘルペス科のウイルスが検出されない症例

しかしまれではありますが、臨床的にヘルペス科のウイルスが原因として推定されるにもかかわらず、眼内液からそれらの病原体が検出されない症例に遭遇することがあります。そんな場合、これまでは日本中、いえ世界中どこでも「眼内からの検体採取方法が良くなかったのか」、「検体の保存が良くなかったのか」あるいは「PCRの手技に問題があったのか」などと思われて臨床的判断から抗ヘルペス薬治療と手術治療が選択されますが、予後は必ずしも良くありません。

本当にそうなのでしょう吗？世界の誰もが信じて疑わないその医学常識、本当に間違いないのでしょうか？

第1例

免疫抑制状態にある関西地方在住の男性患者。臨床的にヘルペス科のウイルスが原因と推測されるにもかかわらずそれらが検出されませんでした。しかし、ヒトアデノウイルス DNA が検出されました。アデノウイルスは眼科領域では流行性角結膜炎（はやりめ）や咽頭結膜熱（プール熱）、その他の領域では風邪や肺炎、出血性膀胱炎、胃腸炎などの原因です（図1）。本症例では前房水、硝子体液、網膜など眼内のいずれの検体からも高濃度のアデノウイルス DNA が検出されましたが、涙液からは検出されず眼表面からのウイルス混入は否定されました（図2）。現在、眼科領域ではマルチプレックス PCR が「先進医療 A」として臨床応用されており、いちどに多くの病原体の PCR 検査をすることができますが、通常はその検査項目にアデノウイルスは入っていません。今回は結膜炎を含めた拡大版のマルチプレックス PCR を用いたことで検出されました。続けてウイルスゲノム解析も行われ、臨床報告がまれな C 種 6 型と判明しました。

第2例

疾患概念・疾患単位として確立するためにはどうしても2例目の発見が必要と考えていたところ、ついに2例目が見つかりました。関東地方在住の女性で、やはり免疫抑制状態にありました。

激しい網膜壊死をとまなうぶどう膜炎を呈していましたが、ヘルペスウイルス科の病原体が眼内から検出されずに診断に苦慮していたところ、マルチプレックス PCR にてアデノウイルス DNA が検出されました。ウイルスゲノムの解析からこれまで1例も報告がない D 種新型と判明し、新型アデノウイルスとして登録申請中です。この2例のウイルスは別系統だったのです。

発見報告

これまで世界で報告されたことがない新たな疾患であることが判明しましたので、アメリカ眼科学アカデミー機関誌「Ophthalmology」に報告しました。同時に、医学的に重要な発見として筆頭著者の所属先がある神戸と責任著者（筆者）の所属先がある札幌でプレスリリースと記者会見を行いました。

現時点でこのウイルスが眼内に到達・発症したメカニズム、世界的にどの程度存在するのかという疫学情報、有効な治療法などは不明です。しかし、これまで原因不明とされていた重篤なぶどう膜炎では、アデノウイルスを検査項目に加えることで確定診断に至る症例が増えると予想されます（図3）。

今後は全国規模、さらには世界規模で調査を行ない、3例目、4例目の発見につなげることに加えて、この疾患の存在を啓発し、その臨床像や原因ウイルス型、ウイルスゲノムの特徴などの研究を進めていければと思っています。

おわりに

今回、新しい眼疾患の発見を通じて多少なりとも世界に日本の臨床医学のプレゼンスを示せたこ

とは幸運でした。そんなはずがないという固定観念から調べられたことがなかったのですが、眼内からアデノウイルス DNA が検出されたこと自体が世界で初めての報告になります。将来、症例の蓄積によってより適切な病名が見つかるのかもしれませんが、この疾患の存在がいったんわかりさえすれば、これから世界各国で見つかるのではないかと、これまでもいたのではないかと思います。

この論文は眼科学領域とウイルス学領域にまたがる内容ですが、これらのことをあらかじめ頭に入れて原著を読んでいただくとわかりやすいと思います。共同研究機関である市立神戸アイセンター病院（代表者：杉田直先生）、東京医科大学病院眼科（代表者：臼井嘉彦先生）、北海道大学情報科学研究院（代表者：渡邊日出海先生）の皆様に深謝しますとともに、ご指導くださった多くの先生や協力してくださった方々にこのような報告ができますことを心から感謝いたします。

図1 これまで知られているアデノウイルスによる疾患

眼科領域では結膜炎、他の領域では風邪や肺炎、出血性膀胱炎、胃腸炎の原因として知られます

アデノウイルスと目の病気=ほとんどが結膜炎

咽頭結膜熱（プール熱） 飛沫や糞便から感染 小児

B種 3型、C種 1, 2, 5 型、E種 4型

流行性角結膜炎（はやり目） 涙液や眼表面から感染 全年代

主にD種 4型、8型、64（19a）型、37型、53型、
54型、56型など

呼吸器感染症 B種 3型と7型（7型は重症肺炎）

出血性膀胱炎 B種 11型

胃腸炎 A種 31型、F種 40型、41型

C種6型（症例1）はまれ

症例2は新型

眼内での HAdV 確認も初

図2 症例1のマルチプレックス PCR 結果

病原体抗原検索の結果、ヒトアデノウイルスだけが（しかも高濃度で）眼内から検出されました

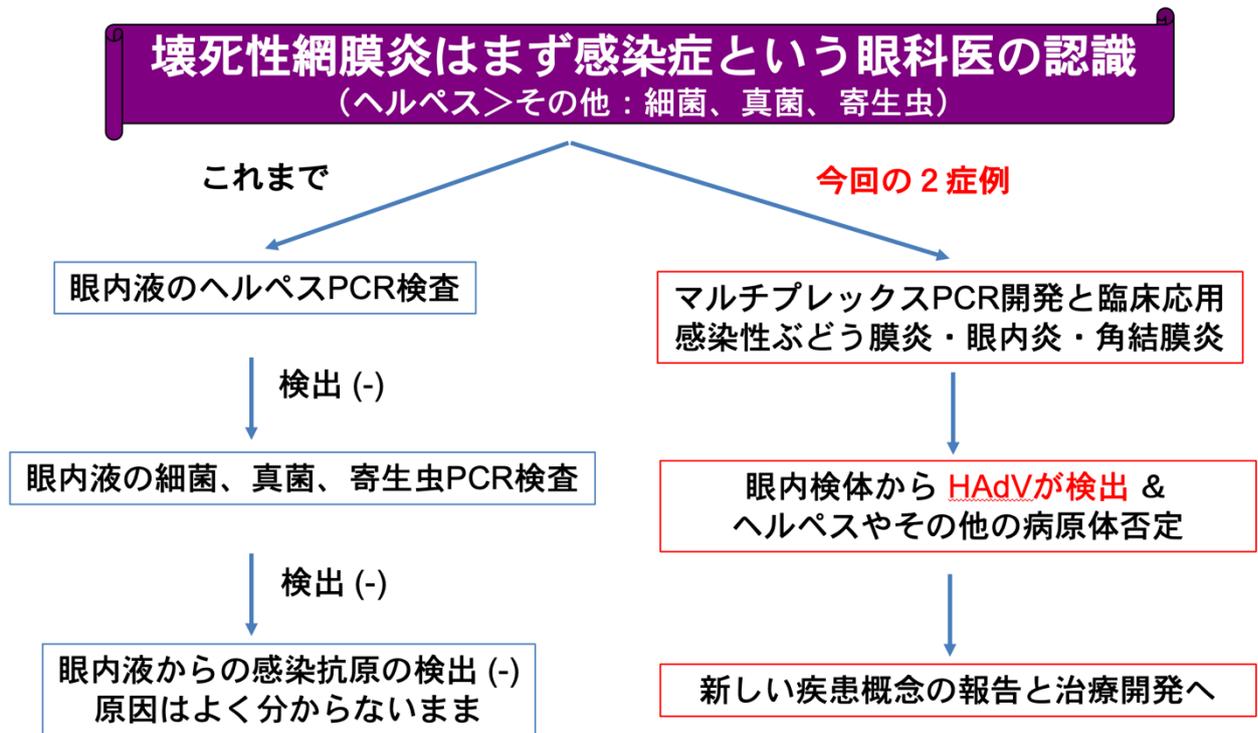
感染抗原	前房水	硝子体	網膜組織	涙液
Control (TBP)	陽性 (+)	陽性 (+)	陽性 (+)	陽性 (+)
HSV1	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
HSV2	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
VZV	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
CMV	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
HHV6	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
EBV	陰性 (-)	陽性 (+)	陰性 (-)	陰性 (-)
HHV7	陰性 (-)	陽性 (+)	陰性 (-)	陰性 (-)
HHV8	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
Fungal 28S	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
Bacterial 16S	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陽性 (+)
Toxoplasma	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
HAdV	陽性 (+)	陽性 (+)	陽性 (+)	陰性 (-)
Toxocara	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
Tb	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Treponema</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>P. acnes</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Chlamydia</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
HTLV1	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Acanthamoeba</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Candida species</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Candida glabrata</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Candida krusei</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Aspergillus</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)
<i>Fusarium</i>	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)	陰性 (-)

HAdV-DNAが眼内検体から検出 眼表面のHAdVは陰性（症例2も同様）

図3 重篤な壊死性ぶどう膜炎診断のこれまでとこれから

従来はヘルペス科のウイルス検査、陰性であれば細菌・真菌・寄生虫などの検査、全て陰性であれば「同定不能群」に分類されていました

今後はアデノウイルスの検査も行うことで確定診断できる症例が増えると考えられます



* HAdVは眼表面からしか検出されないという固定概念からHAdVの眼内液検査はまず行わない

今後は原因不明ぶどう膜炎を診たら眼内液PCRで確認へ！