

## 腎移植後にサイトメガロウイルス網膜炎をきたした2例

佐々木 元<sup>1)</sup>, 堀田記世彦<sup>2)</sup>, 高田 祐輔<sup>1)</sup>, 今 雅史<sup>1)</sup>, 石崎 淳司<sup>1)</sup>,  
高田 徳容<sup>1)</sup>, 関 利盛<sup>1)</sup>, 富樫 正樹<sup>1)</sup>, 原田 浩<sup>2)</sup>, 荻野 哲男<sup>3)</sup>,  
今泉 寛子<sup>3)</sup>

### 要 旨

サイトメガロウイルス網膜炎は、稀な合併症である。腎移植直後の急性細胞性拒絶と移植後2年の潜在性拒絶に対する免疫抑制の強化が契機となり発症したサイトメガロウイルス網膜炎を2例経験したので報告する。【症例1】69才男性：妻（57才）をドナーに生体腎移植術を施行した。急性尿細管壊死により血液透析を併用したが、血清クレアチニン高値が持続するため術後7日目に腎生検を施行したところ急性細胞性拒絶を認めた。ステロイドパルス療法を施行し、移植腎機能は改善した。移植後4ヶ月目にサイトメガロウイルスアンチゲネミアが11/9と上昇し、サイトメガロウイルス血症の診断でバルガンシクロピルの投与を行い陰性化した。治療1ヶ月後より右飛蚊症を自覚し、移植後6ヶ月目にサイトメガロウイルス網膜炎の診断となった。再度バルガンシクロピルを投与したが、悪化傾向で右眼内レンズ挿入術を施行した。術後、眼症状は改善した。

【症例2】61才男性：心停止下提供による献腎移植術を施行した。移植腎機能の発現は良好で血液透析は術後4日で離脱した。移植後2年のプロトコール生検にて急性細胞性拒絶の診断（潜在性拒絶）となったためステロイドパルス療法を施行し、病理学的に改善を認めた。治療後5ヶ月後より右眼の視力低下あり、サイトメガロウイルス網膜炎の診断となる。サイトメガロウイルスアンチゲネミアが10/12と高値でありガンシクロピル、バルガンシクロピルにて治療したが眼症状の改善を認めず、右眼硝子体手術を施行した。術後、眼症状は改善した。

キーワード：腎移植、サイトメガロウイルス、網膜炎

### はじめに

免疫抑制剤の進歩により臓器移植の生着率が向上している一方で、潜在的な日和見感染のリスクは増加してくる。サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎は、比較的稀な合併症ではあるが、失明に至ることもある<sup>1)</sup>。今回我々は、腎移植後の急性拒絶反応に対し、免疫抑制を強化したことを契機に発症したサイトメガロウイルス網膜炎を2例経験したので報告する。

### 症 例

【症例1】69才男性  
既往歴：高脂血症、高血圧、肺結核、左腎癌（65才：clear cell carcinoma G2 pT1a）、前立腺癌（68才：adenocarcinoma Gleason Score3+3 pT2bNx）  
現病歴：8年の血液透析療法（HD）を経て妻をドナーとする生体腎移植術（温阻血時間4分58秒、総阻血時間190分）を施行した。組織適合性を表に示す。術前のレシピエントCMV抗体は、IgG(+)/IgM(-)であった。免疫抑制はタクロリムス（TAC）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、

1) 市立札幌病院 泌尿器科  
2) 同 腎臓移植外科  
3) 同 眼科

メチルプレドニゾロン (MPZ)、バシリキシマブ (BSX) の4剤で導入した。

表 組織適合性

HLA: human leukocyte antigen, CDCXM: complement-dependent cytotoxicity crossmatch, FCXM: flowcytometric crossmatch, Flow PRA: flowcytometric panel reactive assay

	症例1	症例2
血液型	A(+) → A(+)	O(+) → O(+)
HLA	5ミスマッチ	3ミスマッチ
CDCXM	陰性	陰性
FCXM	陰性	陰性
Flow PRA	陰性	陰性

臨床経過 (図1)：術後は急性尿細管壊死と考えられる移植腎機能発現の遅延によりHDを要した。クレアチニン高値の遷延により、術後7日目に腎生検を施行したところ急性細胞性拒絶 (ATMR) IAを認めた。同日よりステロイドパルス療法を施行しMMFを増量した。その後、移植腎機能は

改善し術後15日目でHD離脱となった。術後33日目のプロトコール生検では拒絶を認めず、術後42日目に退院となった。移植後4ヶ月目にCMVアンチゲネミアが11/9と陽性となり、バルガンシクロビル (VGCV) 450mg/日の投与を行い、投与20日目に陰性化した。ところが治療1ヶ月後より右飛蚊症を自覚した。眼科受診し、前房水のPCRからCMV-DNAが陽性となったことからCMV網膜炎の診断となった。眼底所見として右眼鼻側周辺網膜に白色点状滲出物、点状出血、血管炎も伴う所見を認めた (図3 : a)。VGCVを900mg/日にて投与し、当初の病変は消退したが、下方網膜に新たな病変が出現し、更に多発裂孔を伴う網膜剥離を認めた (図3 : b)。そこで、治療開始44日目に右白内障+硝子体手術を施行した。術後は眼症状の改善を認めた。また、VGCVによる副作用として白血球減少を認めたため、VGCVの中止と顆粒球コロニー刺激因子の投与及び一時的にMMFを中止した。CMV網膜炎の診断から治療まで、CMVアンチゲネミアは一貫して

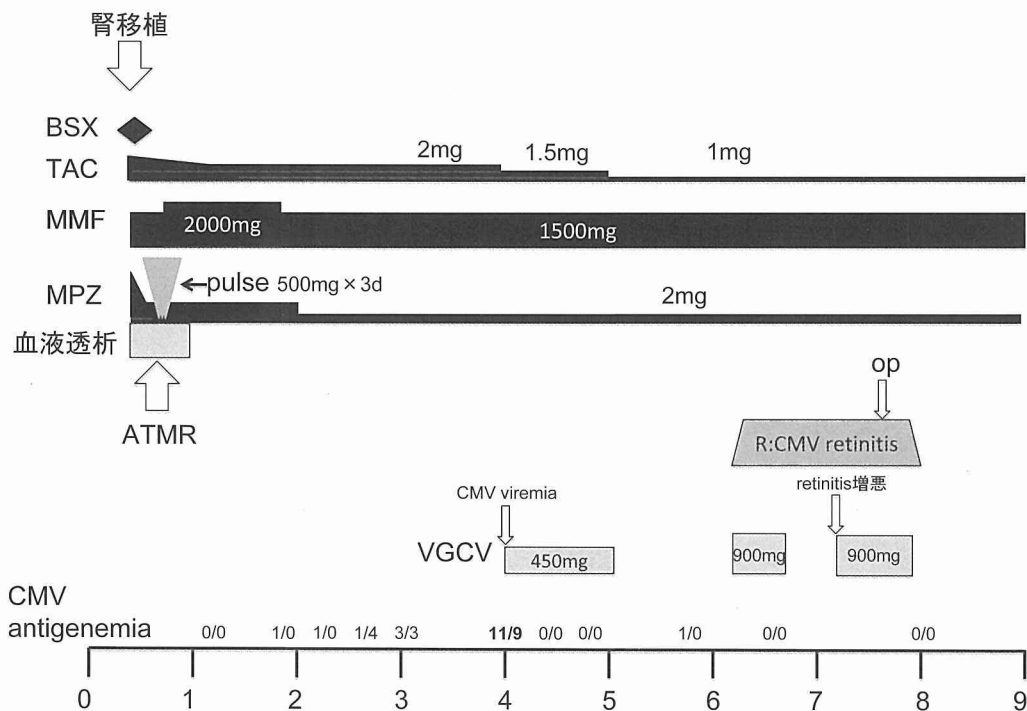


図1 症例1 術後経過

BSX: basiliximab, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, MPZ: methylprednisolone, CMV: cytomegalovirus, VGCV: valganciclovir

陰性であった。

【症例2】 61才男性

既往歴：急性糸球体腎炎（24才）、硬膜下血腫（55才）、硬化性被嚢性腹膜炎（58才）  
 現病歴：14年間の透析療法を経て心停止下提供による献腎移植術（温阻血時間2分、総阻血時間310分、ドナーは62才男性）を施行した。組織適合性を表に示す。術前のレシピエントCMV抗体はIgG(+)/IgM(-)であった。導入免疫抑制はTAC、MMF、MPZ、BSXの4剤を使用した。臨床経過（図2）：血液透析は術後4日で離脱し、移植腎機能の発現は良好であった。移植後2年のプロトコール生検にてATMR I Bの診断となり、潜在性拒絶としてステロイドパルス療法を施行しTACを増量した。1ヶ月後に移植腎生検を行ったところ拒絶反応は改善していた。しかし、その5ヶ月後より右眼の視力低下を自覚し、眼科

を受診した。眼底所見として右眼黄斑部耳側に白色点状～斑状の滲出物を認めた（図3：c）。一旦視力は自然軽快していたが、再度悪化し移植後2年7ヶ月でCMV-DNAが陽性であることからCMV網膜炎の診断となった。また、CMVアンチゲネミアは10/12と高値でありガンシクロビル（GCV）200mg/日の経静脈的投与を開始した。投与10日目にはCMVアンチゲネミアは1/0と改善し、15日間の投与後にVGCV900mg/日の内服投与に変更した。ところが眼症状は改善をせず、眼底所見では滲出物が増強し癒合拡大し、網膜出血も伴う所見を認めた（図3：d）。そのため、診断治療開始から53日目に右白内障+硝子体手術を施行した（硝子体液CMV-DNAは高値であった）。術後、眼症状は改善し、VGCVを450mg/日へ減量、術後30日目に中止した。なお、CMV網膜炎の治療期間は病勢に関係なくCMVアンチゲネミアは陰性であった。

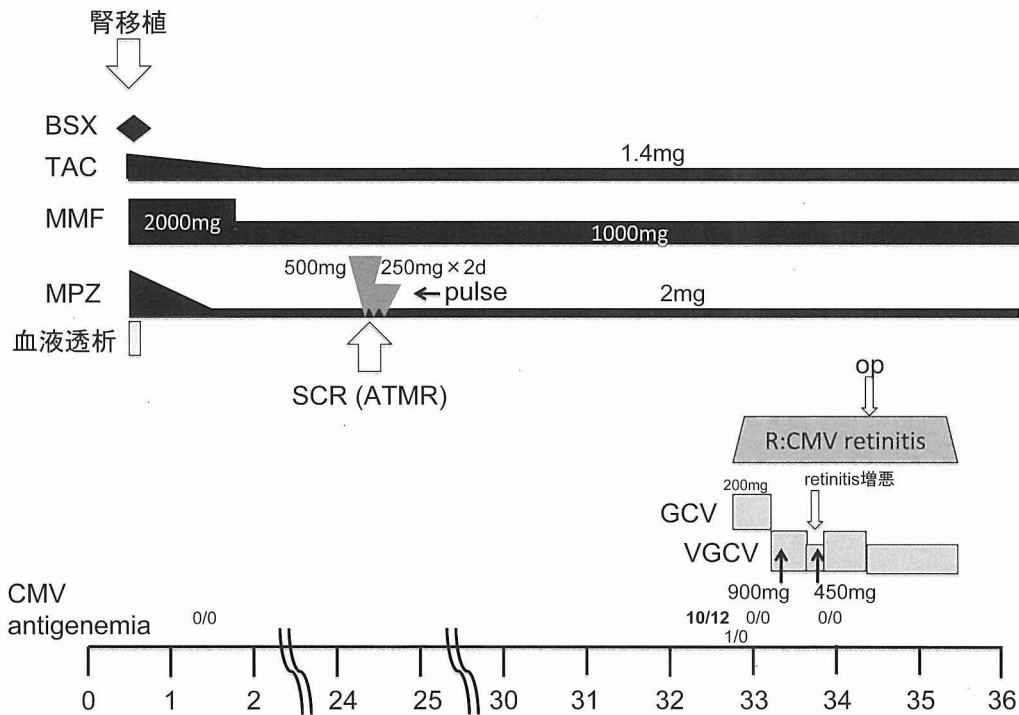


図2 症例2術後経過

BSX: basiliximab, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, MPZ: methylprednisolone, SCR: subclinical rejection, ATMR: acute T-cell mediated rejection, CMV: cytomegalovirus, GCV: ganciclovir, VGCV: valganciclovir

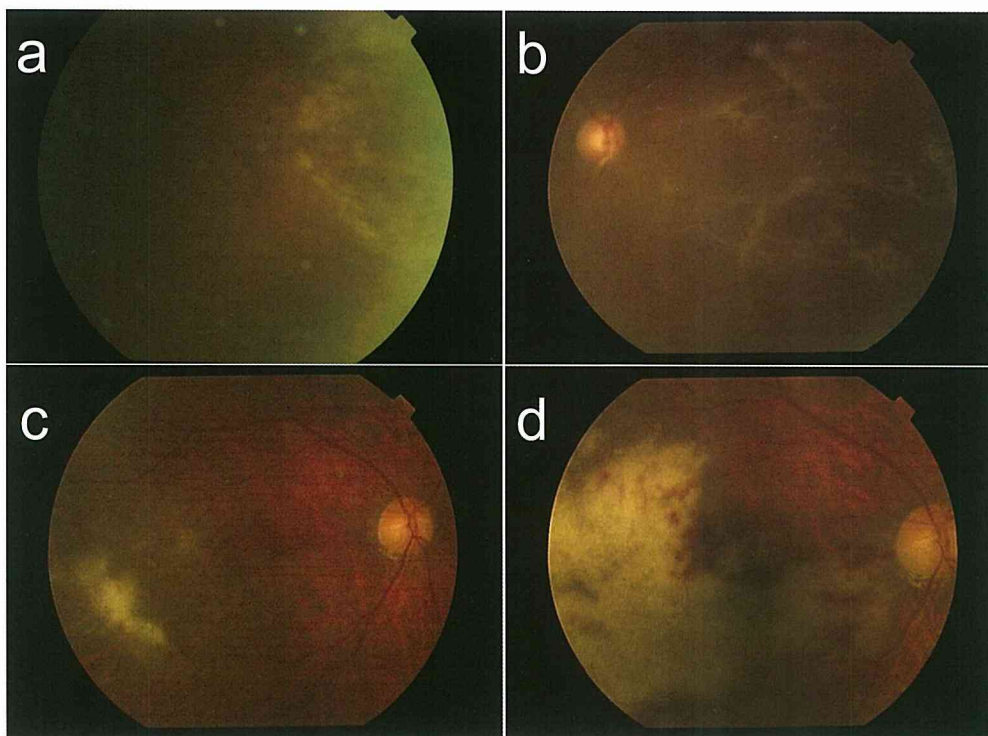


図3 眼底所見

- a,b: 症例1  
 a: (初診時)右眼鼻側周辺網膜に白色点状滲出物、点状出血、血管炎も伴う。  
 b: (悪化時)右眼鼻側～下方に多発裂孔を伴う網膜剥離あり。  
 c,d: 症例2  
 c: (初診時)右眼黄斑部耳側に白色点状～斑状の滲出物あり。  
 d: (悪化時)滲出物が増強し癒合して拡大、網膜出血も伴う。

## 考 察

CMV網膜炎は、臓器移植後の医原性の免疫抑制下に発症する頻度が高い。今回の2症例は、移植直後の急性細胞性拒絶と移植後2年の潜在性拒絶に対する免疫抑制の強化が契機となり発症したと考える。CMV網膜炎は緩徐に進行し、無治療のままであると網膜剥離や網膜壊死、視神経障害により失明に至る<sup>2)</sup>。CMV網膜炎の発生頻度の報告は少ないが、TACを用いた免疫抑制下での肝腎移植症例では、15%と報告ある<sup>3)</sup>。通常CMV感染の臨床症状は、移植後1-4ヶ月後に出現するが、CMV網膜炎は晩期発症が多い<sup>4, 5)</sup>。CMV網膜炎の症状としては、視界不良、飛蚊症、暗点がある。診断時に眼症状をともなう症例は9割以上で、移植から診断までの期間中央値は9ヶ月(4ヶ月-13年)と報告されている<sup>6)</sup>。経験した2症例においても同様であった。また診断は房水中のCMV-DNAを証明することでなされてい

る<sup>1)</sup>。CMV網膜炎の治療はGCVの経静脈的投与を導入として行いVGCV内服を維持治療として行うことが一般的である。GCVの投与によりCMV感染は高率にコントロール可能となるが、報告例<sup>1)</sup>と同様に自験例でも網膜病変は壊死に陥り、多発あるいは巨大な裂孔を伴う網膜剥離に移行していく<sup>3)</sup>。これらの網膜病変は硝子体牽引により容易に網膜剥離に移行していくため、レーザー光凝固術やシリコンオイルによる眼内タンポナーデを含む硝子体網膜手術を要する<sup>1)</sup>。なお硝子体内に徐放性GCVを投与する治療もある<sup>3)</sup>。術後のCMV網膜炎の再発をきたした例は報告がなかったが、本症例の経過観察の継続は必要である。視力予後は早期の診断治療に関係するとされている<sup>1, 2, 6)</sup>。なおCMVアンチゲネミアは網膜炎の病勢を反映しないためフォローアップには適さず、自験例においても治療期間は一貫して陰性であった。

## 結 語

CMV網膜炎は、早期の診断と治療が視力予後の改善に寄与する。移植後の免疫抑制下の患者は、眼科医による眼底検査を定期的に受けるべきである。

## 参考文献

- 1) Shimakawa, M., Kono, C., Nagai, T. et al.: CMV retinitis after renal transplantation. *Transplant Proc*, 34 : 1790-1792, 2002
- 2) Sanghera, N. K., Newman, T. L.: Cytomegaloviral retinitis from chronic immunosuppression following solid organ transplant surgery. *Clin Exp Optom*, 93 : 261-263, 2010
- 3) Ciardella, A. P., Barile, G., Langton, K. et al.: Cytomegalovirus retinitis and FK 506. *Am J Ophthalmol*, 136 : 386-389, 2003
- 4) Fellay, J., Venetz, J. P., Pascual, M. et al.: Treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ transplant recipients with valganciclovir. *Am J Transplant*, 5 : 1781-1782; author reply 1783, 2005
- 5) Morris, P. J., Knechtle, S. J.: Infection in renal transplant recipients, *KIDNEY TRANSPLANTATION: principles and practice*(6ed). 492-507, SAUNDERS, Philadelphia, 2008
- 6) Eid, A. J., Bakri, S. J., Kijpittayarit, S. et al.: Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*, 10 : 13-18, 2008

## Cytomegalovirus retinitis after kidney transplantation: a two-case report

Hajime Sasaki<sup>1)</sup>, Kiyohiko Hotta<sup>2)</sup>, Yusuke Takada<sup>1)</sup>, Masafumi Kon<sup>1)</sup>,  
Jyunji Ishizaki<sup>1)</sup>, Norikata Takada<sup>1)</sup>, Toshimori Seki<sup>1)</sup>, Masaki Togashi<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Harada<sup>2)</sup>, Tetsuo Ogino<sup>3)</sup>, Hiroko Imaizumi<sup>3)</sup>

1) *Department of Urology, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Kidney Transplant Surgery, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital*

### Summary

Cytomegalovirus (CMV) infections often take place in organ recipients. The target organ varies such as the gastrointestinal tract, the liver, the lung and so on. Retinitis is a relatively rare complication of CMV infection; however, it is troublesome because occasionally it leads to loss of vision. Herein, we reported our experience of two cases of CMV retinitis in kidney recipients. Case 1: a 69-year-old male was a live ABO compatible kidney recipient. After surgery if he had been enjoying his health for a while in spite of an acute rejection episode during the early transplant period (POD7) which was treated by corticosteroid pulse therapy. He also required valganciclovir (VGCV) therapy for twenty days due to CMV viremia 4 months after transplant. Then, retinitis was diagnosed through a PCR method using aqueous humor because he noticed dots floating in his right eyesight during the anti-viral therapy. His symptom could not be relieved through long-term VGCV therapy. Therefore vitreous surgery was performed and the progression of the visual loss was successfully prevented. Case 2: a 61 year-old male deceased-donor kidney recipient developed subclinical graft rejection on the 2-year-protocol biopsy specimen in spite of the stable graft function. Therefore steroid pulse therapy was conducted. He presented poor vision in his right eye 5 months after anti-rejection therapy, and CMV retinitis was diagnosed. Vitreous surgery was performed after the ineffective intravenous ganciclovir therapy and the subsequent VGCV therapy. His visual acuity was partially recovered after the surgery.

Keywords : kidney transplant, cytomegalovirus, retinitis