

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09440

研究課題名(和文) 風疹ウイルス関連ぶどう膜炎の頻度と病態に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of incidence and features of rubella virus-associated uveitis

研究代表者

高瀬 博 (Takase, Hiroshi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：20451940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：風疹ウイルスが、眼内炎症性疾患であるぶどう膜炎の原因の一つである可能性が考えられているが、我が国における病態や頻度は明らかではない。本研究では、原因不明の硝子体混濁を有する患者31名に硝子体生検を行った結果、既知のぶどう膜炎や眼内リンパ腫が除外された原因不明症例のうち9名(29%)が風疹抗体率陽性だった。これらの患者は、中高年男性が多く、片眼罹患であり、中等度のびまん性硝子体混濁に加えて小型の角膜後面沈着物、白内障や緑内障の合併が見られ、一部の症例ではびまん性虹彩色素脱失が見られた。以上より、風疹ウイルスによるぶどう膜炎が共通の臨床像を有する診断カテゴリーとして一定数存在する事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ぶどう膜炎は眼内に生じる炎症性疾患であり、失明予防のために適切な診断とそれに応じた治療が必要となる。しかし、ぶどう膜炎には未だ半数近くの分類不能症例が存在し、その治療を難しくしている。本研究は、我が国でこれまであまり注目されていなかった風疹に焦点をあて、単施設ながら風疹関連ぶどう膜炎が共通の臨床像を呈する確たる診断カテゴリーとして一定の頻度で存在する事を明らかとした。この研究結果は、我が国のぶどう膜炎の原因疾患の中でこれまで原因不明とされていた一定の患者群に対して新たな疾患カテゴリーを提唱するものとなり、それらの患者に対してより適切な医療が行えるようになる事が期待されるものである。

研究成果の概要(英文)：Rubella virus (RV) has been implicated as a cause of uveitis, but its incidence and clinical feature are unknown in Japan. We performed a vitreous biopsy for patients with vitreous opacity. We found that among the patients who were differentially diagnosed with known uveitis entities or vitreoretinal lymphoma, nine patients (29%) were positive for antibodies for RV. These patients were mostly middle-aged men and showed unilateral disease with mild diffuse vitreous opacity. Small or medium keratic precipitates, cataracts, and secondary glaucoma were common. In some cases, diffuse iris atrophy was also seen. These results suggest that RV-associated uveitis is a distinct clinical entity, and a certain number of such patients is present in Japanese patients.

研究分野：眼科学

キーワード：風疹ウイルス ぶどう膜炎 硝子体生検 硝子体混濁

1. 研究開始当初の背景

(1)ぶどう膜炎は眼内に生じる炎症性疾患の総称であり、炎症による眼内組織の破壊により白内障、緑内障、黄斑変性、網膜剥離などの様々な続発症を生じる結果失明に至る重篤な疾患である。ぶどう膜炎による失明を防止するには、その病態を正確に把握・診断し、原因に応じた適切な治療を行う必要がある。しかし、ぶどう膜炎には感染性ぶどう膜炎、非感染性ぶどう膜炎、悪性リンパ腫などによる仮面症候群など、同定されているだけでも30種類を優に上回る数の原因疾患があるため、その診断は容易ではなく、通常の眼科的診断及び採血などの全身検査では診断に至らない症例が数多く存在している。そのため、特に感染性疾患や仮面症候群を診断、またはそれらを除外診断するために、眼内から採取した微量な生体試料(眼房水や硝子体液など)を用いた様々な分子生物学的診断法が近年進歩しつつある。しかし、このような眼内液診断の普及がなされつつある現在においても、未だ半数近くのぶどう膜炎患者の原因が不明であり(以下、原因不明例と呼ぶ)その治療は困難を極めている。この、原因不明例の中には、これまでにぶどう膜炎の原因として知られていない感染病原体が関与する可能性や、ぶどう膜炎を起こすことが知られているものの検出が困難な感染病原体によるものなどが含まれると考えられる。

(2)近年、RNAウイルスである風疹ウイルスが、フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎(FHI)と呼ばれるぶどう膜炎疾患の患者の眼内液から逆転写ポリメラーゼ鎖反応(RT-PCR)や抗体率検査と呼ばれる特殊な抗体検査法で検出されることが報告され、風疹ウイルスがFHIの原因の一つと考えられる様になりつつある。FHIは、慢性の経過、特徴的な角膜後面沈着物、びまん性虹彩実質萎縮、虹彩後癒着が存在しない、などの特徴から臨床的に診断される疾患である。FHIが我が国のぶどう膜炎原因疾患の中で占める割合は0.5%と報告され、ぶどう膜炎の原因疾患全体の中ではごくわずかなものに過ぎない。しかし、風疹ウイルスがFHIの原因と考えられる一方で、多数のぶどう膜炎患者の眼内液に対してヘルペスウイルスや風疹ウイルスを含む解析を行った海外の報告の中では、風疹ウイルス陽性でありながらFHIの臨床的特徴を必ずしも満たさない患者群の存在が示唆されている。これは、虹彩萎縮は必ずしも存在しないが、その多くが青壮年期の患者に慢性的に経過する軽度のぶどう膜炎で、併発白内障と続発緑内障を高率に呈するというものである。そのため、風疹ウイルスはFHIの原因ウイルスである事に加え、より多くの原因不明例の原因ウイルスである可能性、ひいては風疹ウイルスぶどう膜炎と呼ぶべき一群の疾患カテゴリーを形成する可能性が考えられるが、我が国においてはFHIの臨床像を呈さない原因不明のぶどう膜炎に対する風疹ウイルスの検索はほとんど行われていなかった。

2. 研究の目的

ぶどう膜炎の原因として感染病原体の網羅的検索はこれまでに我々のものを含め多数の報告があるが、眼内からの検出の難しいRNAウイルスである風疹ウイルスを対象とした研究は少ない。我々は、風疹ウイルスが陽性のぶどう膜炎が原因不明例の中で高い割合で存在すること、風疹ウイルスが陽性のぶどう膜炎は特有の臨床像を呈する一つの疾患カテゴリーを形成するとこの二つの仮説を立て、風疹関連ぶどう膜炎の頻度と臨床像を明らかとすることを目的として本研究を行った。本研究の仮説が立証されれば、これまでに一部のぶどう膜炎への関与しか知られていない風疹ウイルスが、ぶどう膜炎の中で確たる一つの疾患カテゴリーを形成しうるものである事を初めて示すとともに、その臨床像を明らかにすることで疾患概念を確立できると考えた。

3. 研究の方法

(1)既知のぶどう膜炎に診断分類されない原因不明例のうち、感染性ぶどう膜炎や眼内悪性リンパ腫を診断または除外する目的で硝子体生検を施行した患者を対象に、採取された患者眼内液(硝子体液、血清)を解析した。採集した眼内液に対して、感染性ぶどう膜炎診断のための網羅的感染症PCR、悪性リンパ腫診断のための病理細胞診断、セルブロック法による免疫組織染色、フローサイトメトリー、免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成、サイトカイン測定(インターロイキン(IL)-10及びIL-6を測定、IL-10/IL-6>1を陽性とする)を行った。また、同日に採取した患者硝子体液及び血清の両者において、風疹特異的IgG抗体を免疫沈降法で、総IgGを比濁法でそれぞれ測定し、以下の計算式(抗体率=(眼内液中の風疹特異的IgG抗体価/眼内液中の総IgG量)/(血清中の風疹特異的IgG抗体価/血清中の総IgG量))を用いて風疹ウイルス抗体率を測定した。抗体率は眼内における風疹特異的抗体が末梢循環からの流入ではなく眼内で有意に多く存在するか、すなわち眼内で産生されたものかを推測するものであり、抗体率3以上で陽性と定義した。

(2)硝子体液を用いた検査により風疹抗体率が陽性または陰性となった患者について、その臨床像を診療録より後方視的に調査した。調査項目は、発症年齢、罹病期間、視力、眼圧、細隙灯顕微鏡所見、隅角所見、眼底所見、合併症(角膜混濁、白内障、緑内障など)、各種硝子体液検

査結果であり、風疹抗体率陽性患者におけるこれらの臨床的特徴及びその頻度を算出した。

4. 研究成果

(1) 硝子体混濁症例の硝子体液解析による診断分類の試み

研究期間を通じて、31名(男性:女性=18:13)31眼の解析を施行した。発症時の平均年齢は56歳(11-82歳)、硝子体生検施行時の平均年齢は59歳(29-82歳)だった。発症から硝子体生検施行までの期間は平均37ヶ月(0.4-340ヶ月)だった。これらの患者に対して行った硝子体生検により採取した硝子体液の解析結果は、以下の通りだった。網羅的感染症PCRでカンジダDNAが1例(3%)から検出された。硝子体細胞診の結果は、クラス5が2眼(7%)、クラス3bが2眼(7%)、クラス3が9眼(29%)、クラス2が10眼(32%)、クラス1が8眼(26%)だった。セルブロック法により3眼(10%)が悪性リンパ腫と診断された。免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成は29眼でPCR法で調べられ、6眼(21%)で陽性だった。硝子体液中のIL-10/IL-6は、7眼(23%)で1を上回り陽性となった。硝子体液中の風疹ウイルス抗体は14眼(45%)で検出され、そのうち9眼(29%)で風疹ウイルス抗体率が3を上回り陽性となった。

これらの硝子体液の解析結果、風疹ウイルス抗体率、その他全身検査結果などを加味し、最終診断は7例(23%)が硝子体網膜リンパ腫、3例(10%)がサルコイドーシス、また結核性ぶどう膜炎と真菌性眼内炎がそれぞれ1例(3%)となった。それ以外の19例は原因不明例となったが、風疹抗体率が陽性となった9例は全て原因不明例に含まれていた。この結果から、風疹抗体率陽性の一群の患者が、原因不明患者の中に一つの診断カテゴリーを形成している可能性が考えられた。

(2) 風疹抗体率陽性患者と陰性患者の比較

風疹抗体率陽性患者(以下、陽性群)9例と陰性患者(陰性群)22例を比較した。男女比は陽性群が8:1、陰性群が10:12であり、陽性群は有意に男性が多い結果となった。(P=0.0448)眼症状の平均発症年齢、硝子体生検の平均施行年齢、発症から硝子体生検までの平均期間は、陽性群がそれぞれ38歳、45歳、80ヶ月で、陰性群が64歳、66歳、20ヶ月であり、発症年齢と硝子体生検の施行年齢は陽性群が有意に若いものとなった。(P=0.000277、P=0.000299)これらの結果より、陽性群は陰性群と比較して若年から中高年男性に多い特徴が明らかとなった。

(3) 風疹抗体率陽性患者の眼病変の特徴

風疹抗体率陽性患者の眼病変について、その臨床的特徴を解析した。平均LogMAR視力は硝子体生検前が平均0.3、術後が0.03と、硝子体生検によって有意に上昇した。(P=0.101)全ての患者において病変は片眼性罹患だった。6眼(67%)に小型から中型の角膜後面沈着物が見られた。隅角に特記すべき色素沈着または脱失は認めず、隅角結節や周辺虹彩前癒着は認めなかった。2眼(22%)にびまん性虹彩萎縮を認めた。5眼(56%)に後囊下白内障を認め、2眼(22%)は既に白内障手術後の眼内レンズ挿入眼だった。これらを合わせると、7眼(78%)が併発白内障を生じた事が明らかとなった。硝子体混濁は、高度なものが1眼(11%)、中等度が3眼(33%)、軽度が5眼(56%)だった。続発緑内障は7眼(78%)に生じ、このうち2眼(22%)が眼圧下降手術を要した。

(4) まとめ

以上の研究結果より、既知の診断分類に当てはまらない原因不明の硝子体混濁症例に、風疹抗体率が陽性の一群が存在する事が明らかになり、それらの患者は主に中高年の男性で構成されている事、他の疾患と比較して若年発症である事、さらに眼所見として片眼罹患、角膜後面沈着物、併発白内障、続発緑内障などの共通する臨床的特徴を有する事などから、風疹ウイルス関連ぶどう膜炎と呼ぶべき診断カテゴリーを形成する事が明らかとなった。この臨床像はFHIとオーバーラップするものであり、風疹関連ぶどう膜炎はFHIを内包する診断概念である可能性が考えられた。本研究は、我が国の治療困難なぶどう膜炎の原因不明例の減少に寄与するものであり、これにより不要なステロイド治療などの長期継続に伴う種々の副作用や経済負担の軽減などに繋がる成果を得られたものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高瀬 博
2. 発表標題 PCRを用いた眼炎症性疾患の診断とその変遷
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高瀬 博
2. 発表標題 ぶどう膜炎眼内試料の解析と解釈
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井出 光直、高瀬 博、岩崎 優子、宮内 真理、堀口 乃恵、軽部 央子、宮永 将、池谷 頼子、田中美由紀、鴨居 功樹、大野 京子
2. 発表標題 硝子体生検で風疹ウイルス抗体率陽性となったぶどう膜炎の臨床像
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsunao Ide, Hiroshi Takase, Kyoko Ohno-Matsui
2. 発表標題 Usefulness of vitreous biopsy for steroid-resistant intermediate uveitis.
3. 学会等名 Global Ocular Inflammation Workshops 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Takase, Mitsunao Ide, Kyoko Ohno-Matsui.
2. 発表標題 Positivity of rubella virus in steroid-resistant intermediate uveitis of unknown etiology.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井出光直、高瀬 博、岩崎優子、宮内真理、堀口乃恵、輕部央子、宮永 将、池谷頼子、大野京子.
2. 発表標題 原因不明の硝子体混濁における風疹ウイルス抗体率に関する検討.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------