

飛蚊症で発症した眼結核症の2例

¹石岡 泰知 ¹山本 和子 ¹井手口周平 ¹梅村明日香
¹高園 貴弘 ¹西條 知見 ¹今村 圭文 ¹宮崎 泰可
²井上 大輔 ¹迎 寛

要旨：眼結核症は稀であるが、診断の遅れで失明に陥る重要な疾患である。飛蚊症で発症し、眼結核症と診断された2症例を経験したので報告する。症例1は50歳女性。両眼の飛蚊症を自覚し、近医を受診。ぶどう膜炎を指摘され、当院眼科でツベルクリン反応（ツ反）の陽性、インターフェロン γ 遊離試験（Interferon-gamma release assay: IGRA）陽性と判明して当科に紹介された。胸部単純X線写真で右肺に粒状陰影を認め、喀痰培養で結核菌を検出し、肺結核および結核性網膜炎と診断された。症例2は37歳女性。右眼飛蚊症を自覚し、近医を受診。網膜血管炎を指摘され、当院眼科でツ反の陽性およびIGRA陽性と判明して当科に紹介された。胸部単純X線写真で右肺に粒状影を認め、喀痰塗抹Gaffky 1号、喀痰培養で結核菌が検出され、肺結核および結核性網膜炎と診断された。2症例ともA法による抗結核治療を行い、症例2ではステロイド眼内注射と網膜光凝固治療を追加して眼所見の改善を認めた。原因不明のぶどう膜炎は眼結核症も鑑別に挙げIGRAを積極的に行い、眼科と呼吸器内科が密に連携して早期診断に努めることが重要である。

キーワード：眼結核症、肺結核、結核性網膜炎、ぶどう膜炎、IGRA

緒 言

肺外結核は日本では結核患者の22.8%（2016年全国サーベイランス¹⁾、米国では20.7%（2017年CDCデータ²⁾）を占め、うち眼結核症は活動性肺結核の1~2%に合併するとされる³⁾。眼結核症は、飛蚊症や霧視などぶどう膜炎症状で発症することが多く、結核が原因のぶどう膜炎は、世界の地域によって頻度が異なり、全ぶどう膜炎のうち1~4%から10~26%とされる⁴⁾。眼結核症は無治療で失明に至る危険性もあるが、その診断基準や抗結核薬による治療期間、ステロイドを含む免疫抑制治療の適応について未だ基準が設けられていないのが現状である⁴⁾。今回、われわれは飛蚊症で発症し、結核性ぶどう膜炎を合併した肺結核症例を2例経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例1】50歳、女性。

主 訴：両眼飛蚊症。

既往歴：右鼠径ヘルニア。

生活歴：喫煙歴なし、職業：看護師、海外渡航歴なし。

現病歴：X-3月頃より両眼の飛蚊症を自覚し、近医を受診。ぶどう膜炎と診断され点眼薬を処方されるも改善しないため、当院眼科を紹介受診。ツ反陽性（90×60 mm、硬結25×25 mm、二重発赤なし）、IGRA陽性（T-SPOT®.TB）と判明したため、当科に紹介受診となった。

現 症：身長149.8 cm、体重52.9 kg、BMI 23.57 kg/m²、体温36.0℃、血圧122/69 mmHg、脈拍69回/分、呼吸数12回/分、SpO₂ 97%（室内気下）、呼吸音清で心雑音聴取せず。表在リンパ節触知せず。

当科受診時検査所見（Table）：血算では異常を認めず、肝腎機能、電解質においても異常は認めなかった。ACE、

CRPは陰性であったが、赤沈の1時間値42 mmと延長を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：右上肺野に粒状影を認めた。

胸部単純CT (Fig. 1B)：右肺上葉S³領域に気管支拡張、気管支壁の肥厚とその末梢に小葉中心性の粒状影を認めた。

Table Laboratory data on the first medical examination

		Case 1	Case 2
WBC	(/μl)	5,000	8,700
Neutrophils	(%)	58	82
Lymphocytes	(%)	35	11
Monocytes	(%)	5	5
Eosinophils	(%)	2	2
RBC	(/μl)	481×10 ⁴	444×10 ⁴
Hb	(g/dl)	14.1	12.9
Plt	(/μl)	16.2×10 ⁴	30.2×10 ⁴
TP	(g/dl)	8.2	7.2
T-Bil	(mg/dl)	0.8	0.5
AST	(IU/l)	18	14
ALT	(IU/l)	17	13
ALP	(IU/l)	157	205
LDH	(IU/l)	178	166
CK	(IU/l)	115	29
BUN	(mg/dl)	9	9
CRE	(mg/dl)	0.52	0.7
Na	(mmol/l)	140	139
K	(mmol/l)	3.8	4.2
Cl	(mmol/l)	107	104
CRP	(mg/dl)	0.04	0.68
ACE	(U/l)	8.9	7.9
ESR	(mm/hr)	42	55
T-SPOT		(+)	(+)
ESAT6		9	106
CFP10		1	44
anti-MAC Ab		(-)	(-)

眼底単純写真 (Fig. 2A)：耳側周辺部の網膜に出血点を認めた。

眼底造影写真 (Fig. 2B)：網膜出血斑に一致した箇所に、造影剤の漏出を伴う網膜血管炎とその周辺の無血管領域を認めた。

臨床経過：喀痰の抗酸菌塗抹は陰性であったが、胸部画像所見より結核を強く疑い、気管支鏡検査を施行した。気管支内採痰の*Mycobacterium tuberculosis*のDNA-PCRが陽性で、気管支内採痰の結核菌培養が陽性であったことから肺結核と診断した。結核菌の薬剤感受性試験における最小発育阻止濃度 (Minimal inhibitory concentration: MIC) はisoniazid (INH) 0.12 μg/ml, rifampicin (RFP) 0.5 μg/mlと感受性であった。さらに眼所見と合わせて結核性網膜炎と診断され、A法による抗結核薬治療 [INH 300 mg, RFP 450 mg, ethambutol (EB) 750 mg, pyrazinamide (PZA) 1.5 g] を6カ月間行い、眼病変も再燃なく軽快した。

【症例2】37歳，女性。

主 訴：右眼飛蚊症，慢性咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，職業は秘書事務，海外渡航歴あり (アメリカ，中国)。

現病歴：X-4月頃より右眼飛蚊症を自覚し，X-2月頃より咳嗽が出現したため，近医を受診。右網膜血管炎と診断され，ステロイド眼内注射を施行されるも改善せず，X月に当院眼科に紹介受診となった。ツ反陽性 (60×60 mm，硬結10×10 mm，二重発赤なし)，IGRA陽性 (T-SPOT®.TB)と判明し，当科に紹介受診された。

現 症：身長158.0 cm，体重49.3 kg，BMI 19.74 kg/m²，体温36.7℃，血圧127/88 mmHg，脈拍105回/分，呼吸数

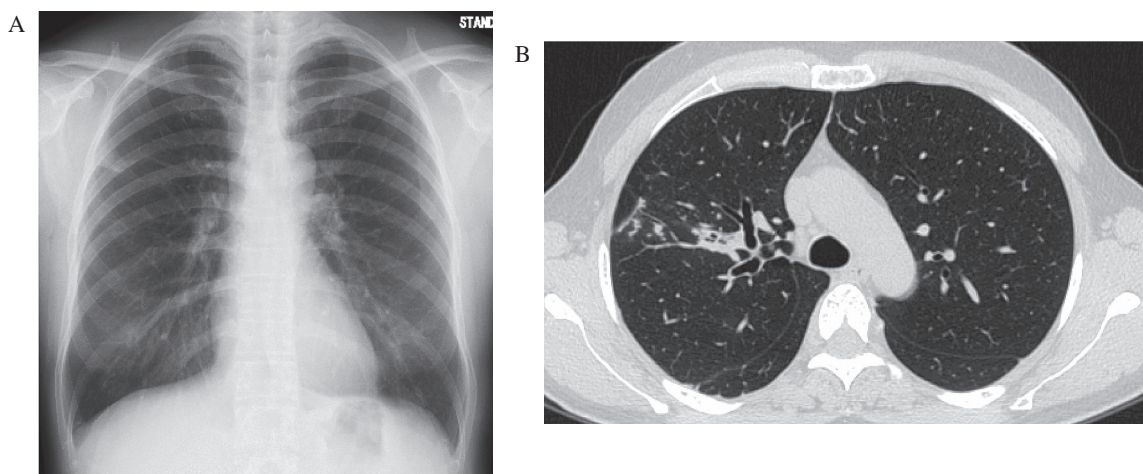


Fig. 1 Chest X-ray of Case 1 showed granular shadows in the upper right lung (A). Chest computed tomography (CT) of Case 1 revealed bronchial dilatation, bronchial wall thickening, and peripheral centrilobular granular shadows in the right upper lung lobe (B).

12回/分, SpO₂ 95% (室内気下), 呼吸音清で心雑音聴取せず。表在リンパ節触知せず。右眼に飛蚊症あり。

検査所見：血算では異常を認めず, 肝腎機能, 電解質においても異常は認めなかった。ACE陰性, CRP 0.68 mg/dLと軽度の上昇を認め, 赤沈の1時間値55 mmと延長を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 3A)：両側下肺野に粒状結節陰影を認めた。

胸部単純CT：左肺下葉S⁶末梢に小葉中心性分布の粒状影を認め (Fig. 3B), 右肺下葉S⁸に気管支壁肥厚と小葉中心性分布の粒状影を認めた (Fig. 3C)。

右眼底単純写真 (Fig. 4A)：網膜出血斑が多数散在し,

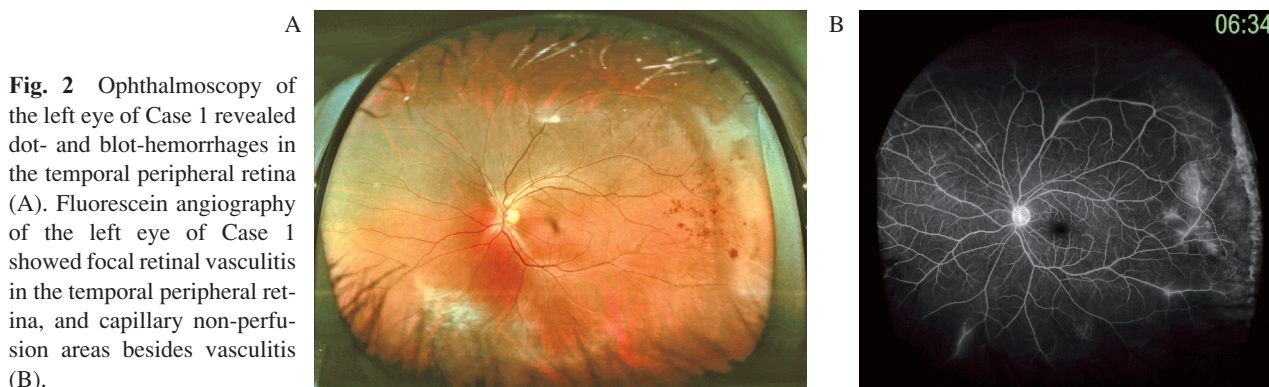


Fig. 2 Ophthalmoscopy of the left eye of Case 1 revealed dot- and blot-hemorrhages in the temporal peripheral retina (A). Fluorescein angiography of the left eye of Case 1 showed focal retinal vasculitis in the temporal peripheral retina, and capillary non-perfusion areas besides vasculitis (B).

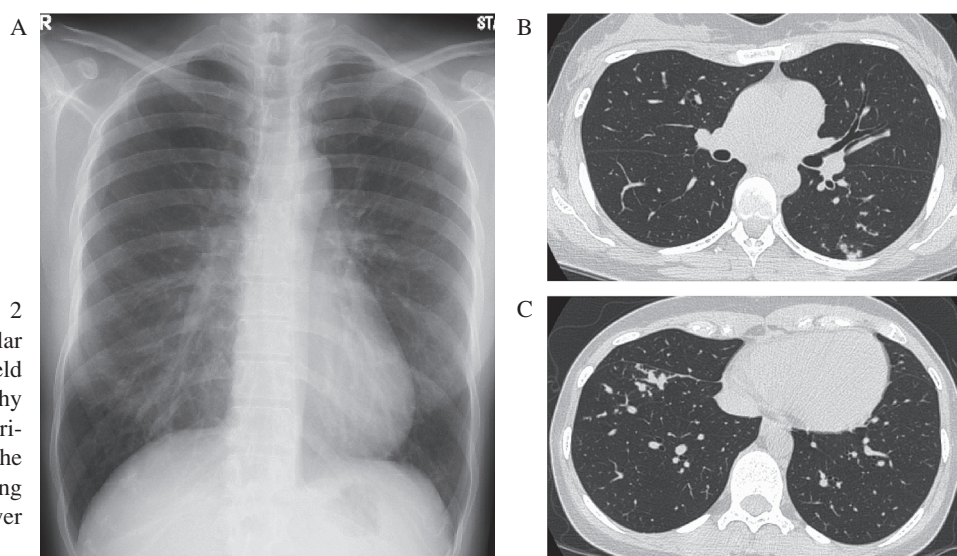


Fig. 3 Chest X-ray of Case 2 showed nodular and granular shadow in right lower lung field (A). Chest computed tomography (CT) of Case 2 revealed centri-lobular granular shadows in the periphery of the left lower lung lobe (B), and on the right lower lung lobe (C).

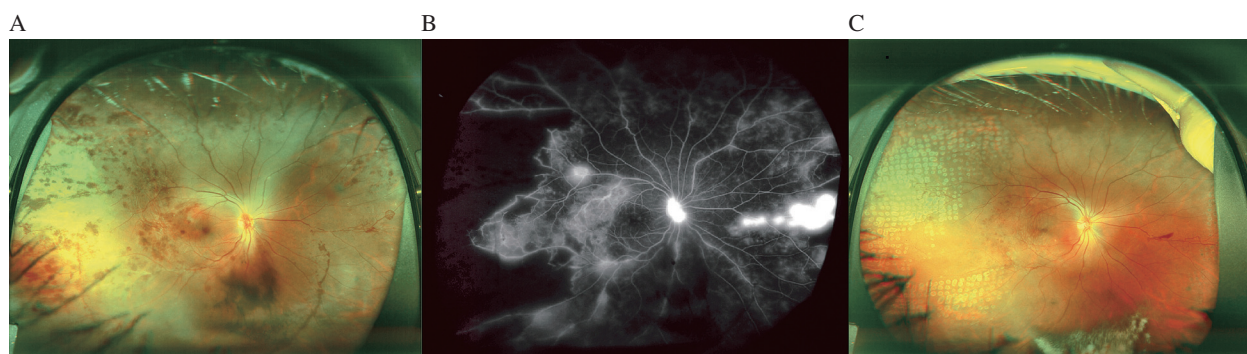


Fig. 4 Ophthalmoscopy of the right eye of Case 2 detected diffuse retinal hemorrhages in the peripheral retina, and the vitreous hemorrhage in the inferior quadrant of the vitreous cavity (A). Fluorescein angiography of the right eye of Case 2 revealed multiple retinal vasculitis, extensive non-perfusion areas, and neovascularizations (B). Ophthalmoscopy of the right eye of Case 2, after the photocoagulation treatment. Retinal hemorrhages were disappeared and the vitreous hemorrhage was absorbed (C).

硝子体腔下方には硝子体出血の沈澱を認めた。

右眼底造影写真 (Fig. 4B) : 網膜周辺部の広範な無血管領域を認め、網膜血管炎や網膜新生血管からの造影剤の漏出を認めた。

臨床経過：喀痰の抗酸菌塗抹で Gaffky 1号, *M.tuberculosis* の DNA-PCR 陽性であったことから、肺結核と診断し、当院の結核病棟に入院となった。のちに喀痰の結核菌培養陽性と判明し、薬剤感受性試験では, INH 0.12 $\mu\text{g/ml}$, RFP $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$ と感受性であった。眼所見と合わせて結核性網膜炎と診断され, A法による抗結核薬治療 (INH 300 mg, RFP 450 mg, EB 750 mg, PZA 1.2 g) が開始された。治療開始2週間後に喀痰塗抹は陰性化し退院となったが、眼病変に対しては、網膜周辺部にみられた広範な無血管領域に網膜光凝固療法が行われた (Fig. 4C)。6カ月間の抗結核治療を終了し、再燃なく経過しているが、右眼の飛蚊症は残存している。

考 察

眼結核症は肺結核の中では1~2%と稀な疾患であり³⁾, その病態としては活動性の結核感染症が血行性に眼病変を形成する場合と、結核菌に対する遅発性過敏症反応として眼結核症が形成される場合があると考えられている³⁾。眼結核症の症状としては、主にぶどう膜炎や網膜血管炎で認められ、飛蚊症や霧視、羞明感、視力低下、眼痛などで発症することが多い。眼結核症の基本病変は虹彩、網様体、脈絡膜を総称したぶどう膜での肉芽腫性炎症だが、その病変の主座は前眼部から眼底まで様々に分布する。インドの単施設における眼結核症158症例の検討によると、後部ぶどう膜炎が66例 (42%) と最も多く、前部ぶどう膜炎が57例 (36%)、全ぶどう膜炎が18例 (11%)、中間部ぶどう膜炎が17例 (11%) であった⁵⁾。眼結核症は視力障害が最も大きな問題となるが、眼検体から遺伝子学的に結核菌を証明した眼結核症40症例の検討では、約52.1%が両側性で、中等度以上の視力障害はとくに蛇行状脈絡膜炎、網膜血管炎、全ぶどう膜炎で認められることが多く、その中でも全ぶどう膜炎は最も重度の視力低下をきたす⁶⁾。

眼結核症と鑑別の必要なぶどう膜炎を呈する疾患としては、サルコイドーシスやベーチェット病、トキソプラズマ症などが主となるが、2009年の全国大学病院調査では、2,556例のぶどう膜炎のうち1.4%が結核性ぶどう膜炎と診断され⁷⁾, これは2013~2015年に行われた東京大学病院の750例のぶどう膜炎調査でもほぼ同等 (1.2%) であった⁸⁾。眼結核症に特徴的な眼所見として、広範囲の虹彩後部癒着、網膜血管炎 (脈絡膜炎の有無を問わない)、蛇行状脈絡膜炎がとくに重要とされている⁹⁾。本症例2例においても、網膜血管炎とそれに伴う網膜出血を

認めた。さらに血管炎に関連した血管閉塞によって無血管領域が生じていた。眼結核症の診断基準は明確なものとは定められていないが、2015年にインドのグループより確定診断として眼所見と結核菌の証明を原則とする眼結核症の診断分類が提唱された¹⁰⁾。結核菌の証明は前房水や硝子体液、脈絡膜組織から *M.tuberculosis* の PCR 検査を行う方法が確実とされるが¹¹⁾, 低蔓延国を含む非流行地域では眼のサンプリングによる診断例は少なく¹²⁾, 侵襲性が高いため有用な検査とは言い難い。近年報告された Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) においても、実臨床における眼検体を用いた PCR 検査の有用性は限られており、多くの場合は他臓器結核の証明や抗結核薬への反応性などによる臨床診断でよい、としている¹³⁾。眼結核症の診断においては、QuantiFERON-TB Gold test (QFT Gold) や T-SPOT.TB (T-SPOT) など IGRA の有用性が高いとされ^{14) 15)}, 結核性ブドウ膜炎の診断において QFT Gold と T-SPOT の前向き head-to-head 試験では、QFT Gold は感度64%、特異度99%、T-SPOT は感度67%、特異度91%と高い特異性が示された¹⁵⁾。本症例2例とも T-SPOT 陽性が呼吸器内科へ紹介する契機となり診断された眼結核症であった。しかし結核の非流行地域では眼結核症の典型的な眼所見が得られにくくその診断は容易ではないため¹⁶⁾, 原因不明・再発性・治療不応性のぶどう膜炎には IGRA や胸部画像検査など眼結核症を念頭に置いた結核のスクリーニング検査を行うことが重要となる。

眼結核症の進行は失明のリスクがあり早急な治療介入が必要である。肺外結核に準じた6カ月間または9カ月間の抗結核薬治療¹⁷⁾が基本となるが、4剤で6~15カ月治療された150名の眼結核症確定診断例の95%が奏効した報告⁵⁾からも、眼結核症への抗結核薬治療の効果は一般的に良好である。抗結核薬治療期間については明確なエビデンスはないが、9カ月間の治療に満たない場合は再発のリスクが上昇するとの報告もあり¹⁸⁾, 治療開始後4~6週間で眼結核症への効果が認められない場合はさらに治療期間の延長を考慮するのが妥当と思われる⁵⁾。また、ステロイド薬の併用の有無については、結核性ぶどう膜炎の中で蛇行状脈絡膜炎や網膜血管炎では、結核菌感染そのものよりも脈絡膜や網膜血管に残存した結核菌成分に対する過敏反応である可能性が高く⁶⁾, 4~6週間の低用量ステロイド薬の併用を検討する⁵⁾, とされる。また、眼結核症の網膜血管炎はしばしば網膜無血管領域を生じるが、無血管領域の存在により網膜新生血管や硝子体出血を惹起し、さらに重篤な場合には増殖硝子体網膜炎に至り眼手術加療を要する場合もあるため、定期的な蛍光眼底造影検査を実施し、必要に応じて無血管領域に対する網膜光凝固治療を検討する必要がある⁶⁾。症例2例においては、既に広範な無血管領域を認め、多数の新生

血管が形成され硝子体出血も生じていたため網膜光凝固療法が行われた。その他の治療として網膜無血管領域から産生され新生血管の発生に関与する新生血管増生因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する抗体薬 (ラニビズマブ) の硝子体内注射も報告されているが¹⁹⁾, 網膜光凝固治療の代替となりえるだけのエビデンスはない。

飛蚊症を契機に診断に至った結核性ぶどう膜炎合併の肺結核の2例を経験した。原因不明のぶどう膜炎, ステロイド抵抗性を示す肉芽腫性ぶどう膜炎は眼結核症を常に鑑別に挙げ, スクリーニング検査としてIGRAを行い, 陽性であった場合は肺結核を念頭に置いて, 呼吸器内科との密な連携診療が重要と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interests) 開示: 本論文に関する開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

文 献

- 1) Tuberculosis in Japan, 2016. IASR. 2017 ; 38 : 231-232.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reported tuberculosis in the United States, 2017.
- 3) Bajema KL, Pakzad-Vaezi K, Hawn T, et al.: Tuberculous uveitis: association between anti-tuberculous therapy and clinical response in a non-endemic country. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017 ; 7 : 19.
- 4) Lee C, Agrawal R, Med F, et al.: Ocular tuberculosis—a clinical conundrum. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 ; 24 : 237-242.
- 5) Gupta V, Gupta A, Rao NA: Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol.* 2007 ; 52 : 561-587.
- 6) Basu S, Monira S, Modi RR, et al.: Degree, duration, and causes of visual impairment in eyes affected with ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014 ; 4 : 3.
- 7) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al.: The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 ; 56 : 432-435.
- 8) Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, et al.: Epidemiology of uveitis (2013-2015) and changes in the patterns of uveitis (2004-2015) in the central Tokyo area: a retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2018 ; 18 : 189.
- 9) Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al.: Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010 ; 149 : 562-570.
- 10) Gupta A, Sharma A, Bansal B, et al.: Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 ; 23 : 7-13.
- 11) Sharma K, Gupta V, Bansal R, et al.: Novel multi-targeted polymerase chain reaction for diagnosis of presumed tubercular uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013 ; 3 : 25.
- 12) Kotake S, Kimura K, Yoshikawa K, et al.: Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in ocular tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 1994 ; 117 : 805-806.
- 13) Agarwal A, Agrawal P, Gunasekaran DV, et al.: The collaborative ocular tuberculosis study (COTS)-I report 3: polymerase chain reaction in the diagnosis and management of tubercular uveitis: global trends. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019 ; 27 : 465-473.
- 14) Ang M, Wong W, Ngan CCL, et al.: Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye.* 2012 ; 26 : 658-665.
- 15) Ang M, Wong WL, Kiew SY, et al.: Prospective head-to-head study comparing 2 commercial interferon gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2014 ; 157 : 1306-1314.
- 16) Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, et al.: Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol.* 2017 ; 23 : 31-38.
- 17) Centers for Disease Control: Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 ; 52 : 1-77.
- 18) Ang M, Hedayatfar A, Wong W, et al.: Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: a case-control study. *Br J Ophthalmol.* 2012 ; 96 : 332-336.
- 19) Taguchi M, Sakurai Y, Kanda T, et al.: Anti-VEGF therapy for central vein occlusion caused by tuberculosis-associated uveitis: a case report. *International Medical Case Reports Journal.* 2017 ; 10 : 139-141.

Case Report

TWO CASES OF TUBERCULOUS UVEITIS WITH MYODESOPSIA

¹Taichi ISHIOKA, ¹Kazuko YAMAMOTO, ¹Shuhei IDEGUCHI, ¹Asuka UMEMURA,
¹Takahiro TAKAZONO, ¹Tomomi SAIJO, ¹Yoshifumi IMAMURA, ¹Taiga MIYAZAKI,
²Daisuke INOUE, and ¹Hiroshi MUKAE

Abstract We report two cases of tuberculous uveitis referred to the Department of Ophthalmology at our hospital for definitive diagnoses. Case 1 is that of a 50-year-old woman who had been experiencing bilateral uveitis with myodesopsia of unknown origin for three months. The tuberculin skin test and interferon-gamma release assay (IGRA) were positive, and the chest radiograph showed a centrilobular granular shadow in the right lung. Subsequently, pulmonary tuberculosis (TB) was confirmed on bronchoscopy. Case 2 is that of a 37-year-old woman who had been experiencing right uveitis with myodesopsia for four months. Similar to the first case, the tuberculin skin test and IGRA were positive, and the chest radiograph showed a centrilobular granular shadow in the right lung. Subsequently, pulmonary TB was confirmed with positive sputum results. Anti-TB chemotherapy as the first-line regimen, consisting of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide, was administered to both patients for six months. Although both patients recovered with anti-TB treatment, Case 2 required an

additional treatment with intraocular steroid injection and retinal photocoagulation. Tuberculous uveitis should be considered in the differential diagnosis of uveitis of unknown origin, and IGRA is useful in the diagnosis of the condition. Coordination between an ophthalmologist and a pulmonologist is necessary for early and accurate diagnosis of tuberculous uveitis.

Key words: Tuberculous uveitis, Pulmonary tuberculosis, Tuberculous retinitis, Interferon-gamma release assay (IGRA)

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Ophthalmology, Nagasaki University Hospital

Correspondence to: Kazuko Yamamoto, Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8501 Japan.
(E-mail: kazukomd@nagasaki-u.ac.jp)