

桐沢型ぶどう膜炎 44 例の臨床的検討

市側 稔博, 坂井 潤一, 山内 康行, 箕田 宏, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

桐沢型ぶどう膜炎(KU)44例50眼について, 病因ウイルスの検索, 臨床像, 病型分類, 免疫学的検査, 治療法および予後につき検討した. 水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)を病因としていたものは31例37眼, 単純ヘルペスウイルス(HSV)を病因としていたものは13例13眼であった. VZV-KUでは, 高齢者に多く, 豚脂様角膜後面沈着物, 網膜滲出斑もHSV-KUに比較して有意に多く出現していた. KUを激症型, 重症型および軽症型に分類した. VZV-KUで有意に激症型, 重症型が多いことが判明した. VZV-KUのHLA抗原型についてはある種の抗原と相関があることが示された. しかし, HSV-KUでは特定の抗原との間に相関は認められなかった. 最終視力0.5以上の症例は, VZV-KUで32%に, HSV-KUで

67%に認められた. VZV-KUに関して最終視力0.1以上とこれ未満とで治療薬剤を比較すると, acyclovir, interferon β , prednisoloneの3剤併用療法が有意に有効であった. しかし, HSV-KUでは治療法による明らかな差は認められなかった. 以上のような種々の点から, KUでは病因ウイルスを診断することが病態や治療を把握する上からもきわめて大切である. (日眼会誌 101: 243-247, 1997)

キーワード: 桐沢型ぶどう膜炎, 水痘・帯状疱疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 病型分類, HLA抗原

A Study of 44 Patients with Kirisawa Type Uveitis

Toshihiro Ichikawa, Junichi Sakai, Yasuyuki Yamauchi,
Hiroshi Minoda and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

We studied 50 eyes of 44 patients with acute retinal necrosis, Kirisawa type uveitis (KU), in order to examine clinical symptoms, pathogenic viruses, clinical grading, therapy and prognosis for this disease. Varicella-zoster virus (VZV) was the pathogenic organism in 37 eyes of 31 patients, while herpes simplex virus (HSV) was responsible in 13 eyes of 13 patients. There were more elderly patients in the VZV-KU group than in the HSV-KU group. In addition, mutton fat keratic precipitates and retinal exudates were more common in VZV-KU than in HSV-KU. We divided KU eyes into 3 clinical grades: severe, serious, and mild. Using statistical analysis, we found that the VZV-KU group had a significantly greater number of severe and serious cases than the HSV-KU group. Furthermore, some HLA antigens were found to be statistically more common in the VZV-KU group, although no associ-

ations were found in the HSV-KU group. 32% of VZV-KU and 67% of HSV-KU eyes had a final visual acuity (fVA) of greater than 0.5. When eyes with an fVA of greater than 0.1 were compared to eyes with an fVA of less than 0.1, we found that combined therapy using acyclovir, interferon β , and prednisolone was especially effective for VZV-KU, although no significant difference was found for HSV-KU. Thus, it is essential to determine the pathogenic virus causing KU, in order to understand the disease pathogenesis as well as to select appropriate treatment. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 243-247, 1997)

Key words: Kirisawa type uveitis, Varicella-zoster virus, Herpes simplex virus, Clinical grading, HLA antigens

別刷請求先: 160 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学眼科学教室 市側 稔博
(平成8年5月2日受付, 平成8年10月14日改訂受理)

Reprint requests to: Toshihiro Ichikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received May 2, 1996 and accepted in revised form October 14, 1996)

I 緒 言

桐沢型ぶどう膜炎(以下, KU)は汎ぶどう膜炎, 閉塞性網膜血管炎, 網膜壊死を特徴として健常人に突発し, 末期に牽引性網膜剥離や視神経萎縮を併発し失明に至る予後不良の疾患である. KUの発症原因はヘルペスウイルス科の水痘・帯状疱疹ウイルス(以下, VZV)あるいは単純ヘルペスウイルス(以下, HSV)の眼内感染によることが判明している^{1)~5)}. 我々は, 以前 KU 27例 32眼を対象として, 病因ウイルス別に臨床像と免疫学的検査を比較検討した⁶⁾が, 今回病因検索を polymerase chain reaction (以下, PCR)法⁷⁾で迅速に行い, 症例数を 44例 50眼に増やしたので再度比較検討することを試みた. さらに, KUの臨床的重症度をもとに 3型に病型を分類し, 病因ウイルス, 治療法, 予後などにつき検討を加えたので報告する.

II 対象および方法

1. 対 象

1983年1月から1995年2月までに東京医科大学病院ぶどう膜炎外来を受診した KUの 44例 50眼.

2. 病 因 検 索

眼内液(前房水, 硝子体液)を用いた抗体率⁸⁾, 免疫蛍光抗体法⁹⁾によるウイルス抗原の検出および PCR法⁷⁾を用いたウイルス核酸の検出によって病因ウイルスの同定を行った.

3. 臨床像の分析

年齢, 性, 罹患眼, 発症の月, 臨床所見(豚脂様角膜後面沈着物の有無, 眼圧, 眼底所見として網膜細動脈壁への浸潤, 網膜動静脈閉塞, 全周性網膜滲出斑, 続発性網膜剥離の有無)を検討項目とした. また, 前眼部病変が豚脂様角膜後面沈着物を伴う急性虹彩毛様体炎の状況にあり, 滲出斑が融合傾向を来していないものを発症初期とした.

4. 病 型 分 類

KUを激症型, 重症型および軽症型に分類し, その基準は下記のごとくである.

激症型: 発症後 10日以内に後極部に網膜滲出斑が及ぶもの

重症型: 全周性で比較的進行の緩徐なもの

軽症型: 限局性で進行の緩徐なもの

5. 免疫学的分析

非特異的細胞性免疫の指標として, ツベルクリン皮内反応をサルコイドーシスを除くぶどう膜炎患者の陰性率と比較した. ツベルクリン反応は, 偽(弱)陽性(5mm以上)のものは陽性として検討した. また, 免疫遺伝学的検査としてヒト白血球抗原(以下, HLA 抗原)の検査を既報¹⁰⁾に従い VZV-KU 28例, HSV-KU 5例に施行した.

6. 病因別治療と視力予後

VZVを病因とする KU群(以下, VZV-KU)および

HSVを病因とする KU群(以下, HSV-KU)について, それぞれ治療薬剤と最終視力との関係を比較検討した. 治療には acyclovir(以下, ACV)30 mg/kg/日, 天然型ヒト interferon β (以下, IFN)300 万国単位/日, prednisolone(以下, PSL)50~60 mg/日の併用または単独投与を施行した. 最終視力が 0.1未滿の症例, 0.1~0.4の症例および 0.5以上の症例に分けた. これらと治療薬剤の比較検討も行った.

III 結 果

1. 病 因 検 索

抗体率は 41眼から得られた血清および眼内液の抗体価と IgG 量で算出した. 沖津⁹⁾の報告に従い, 各ウイルスに対して 6以上の抗体率を示したものを陽性とした. VZVは 29例 31眼が, HSVは 10例 10眼が陽性であった. ウイルス抗原の検査は 19検体で行い, うち 7検体で VZV 抗原陽性細胞が観察されたが, HSV 抗原陽性細胞を認めた症例はなかった. PCR法は 22眼に施行し, 眼内液から VZV-DNAを 10例 10眼に, HSV-DNAを 8例 8眼に検出した. 以上の病因検索から, VZV-KUは 31例 37眼, HSV-KUは 13例 13眼と判定された.

2. 臨 床 像

1) 罹患年齢は VZV-KUが 47.9 ± 11.4 歳(平均値 \pm 標準偏差), HSV-KUが 34.4 ± 15.1 歳で, VZV-KUは有意に高齢者に発症していた ($p < 0.02$).

2) 男女比は VZV-KUで 20:11, HSV-KUで 5:8で両群の性差に有意な差はなかった.

3) 罹患眼については, VZV-KUの 31例中 6例が両眼性であったのに対し, HSV-KUの 13例はすべて片眼性であった. 両眼性 VZV-KUでは 1眼が発症して 1~2か月後に他眼に発症した.

4) KUの病因ウイルスによる発症月を図 1に示す. VZV-KUでは冬から夏に多く, 秋に少なかった. また,

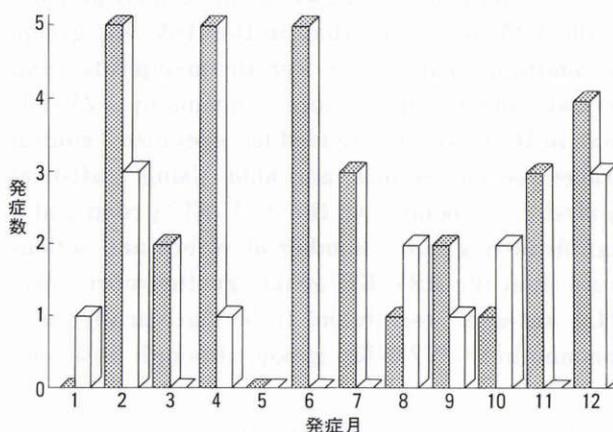


図 1 桐沢型ぶどう膜炎の原因ウイルスによる発症月の差.

■: 水痘・帯状疱疹ウイルス □: 単純ヘルペスウイルス

HSV-KU では冬に多い傾向が認められた。

5) 豚脂様角膜後面沈着物を伴う前部ぶどう膜炎は、VZV-KU で31眼中28眼、HSV-KU で13眼中6眼であり、VZV-KU に有意に多く出現していた(p<0.01)。

6) 発症初期に21 mmHg以上の眼圧上昇を示した症例は、VZV-KU で31眼中17眼(55%)、HSV-KU で13眼中9眼(69%)に認められたが、両群で有意差はなかった。

7) 網膜細動脈壁への浸潤は、VZV-KU で31眼中27眼(87%)、HSV-KU で12眼中7眼(58%)とVZV-KU に多い傾向が示されたが、有意な差はなかった。

8) 発症初期の網膜動脈閉塞は、VZV-KU で28眼中8眼(29%)、HSV-KU で11眼中7眼(64%)とHSV-KU に多く認められる傾向があったが、有意な差ではなかった。

9) 全周にわたる網膜滲出斑は、VZV-KU で31眼中28眼、HSV-KU で13眼中2眼に認められ、有意にVZV-KU に多いことが示された(p<0.01)。

10) 続発性網膜剥離は、VZV-KU で31眼中22眼(71%)、HSV-KU で13眼中5眼(38%)とVZV-KU に多い傾向が認められたが、有意差はなかった。

3. 病型分類

VZV-KU 群では、激症型11例、重症型14例、軽症型2例であった(表1)。また、HSV-KU 群では、激症型1例、重症型2例、軽症型6例であった(表1)。軽症型と激症

型、重症型に分けて両群を比較したところ、VZV-KU で有意に激症型、重症型が多く、HSV-KU で軽症型が多いことが判明した(p<0.01)(表1)。

4. 免疫学的分析

1) ツベルクリン皮内反応は、サルコイドーシスを除くぶどう膜炎患者において104例中18例に陰性者を認め、一方、KU では31例中13例に陰性者を認めた。これらの結果から有意差を検定したところ、p<0.01でKU 患者に有意に陰性者が多いことが示された(表2)。

2) VZV-KU のHLA抗原型については、Aw33, B44を有するものが日本人健常者に比べて有意に多く、また、それらのハプロタイプ、さらに、Aw33とDRw6, B44とDRw6およびAw33, B44, DRw6の各ハプロタイプに相関があることが判明した(表3)。HSV-KU では症例数が少ないが、特定のHLA抗原との間に関連性は認められなかった。

5. 病因別治療と視力予後

VZV-KU の治療と視力予後を表4に示す。VZV-KU では最終視力0.5以上の症例は32%であり、0.1以上とこれ未満で治療薬剤を比較検討すると、ACV, IFN, PSLの3剤併用療法が他の2群に比較して有意に有効であることが示された(p<0.01)。HSV-KU の治療と視力予後を表5に示す。視力が0.5以上の症例が67%に認められた。しかし、治療法別による視力予後については明らかな差が認められなかった。

表1 病因ウイルスによる病型の相異

	激症型	重症型	軽症型
VZV-KU	11例	14例	2例
HSV-KU	1例	2例	6例

軽症例と激、重症例に関して両ウイルス間で有意差を検定した場合：p<0.01
 VZV：水疱・帯状疱疹ウイルス
 KU：桐沢型ぶどう膜炎
 HSV：単純ヘルペスウイルス

表2 ツベルクリン反応

	陰性者
サルコイドーシスを除くぶどう膜炎患者	18/104
KU	13/31

p<0.01でKU患者に有意に陰性者を認めた。

表3 VZV-KUにおけるヒト白血球抗原(HLA抗原)

	relative risk
Aw 33	4.7
B 44	5.4
Aw 33+B 44	11.8
Aw 33+DRw 6	6.8
B 44+DRw 6	7.6
Aw 33+B 44+DRw 6	6.8
A 24	0.4

表4 VZVを病因とするKUの治療と視力予後(0.5以上が32%)

治療	最良視力		
	0.1未満	0.1~0.4	0.5以上
ACV+IFN+PSL	1	2	5
ACV+IFN	12	1	4
PSL	5	0	1

ACV：Acyclovir
 IFN：Interferon β
 PSL：Prednisolone
 視力0.1以上を治療有効群として3剤併用療法(ACV+IFN+PSL)群と他群(ACV+PSL, PSL)の有意差を検定した場合、p<0.01で3剤併用療法が有効。

表5 HSVを病因とするKUの治療と視力予後(0.5以上が67%)

治療	最良視力		
	0.1未満	0.1~0.4	0.5以上
ACV+IFN+PSL			4
ACV+IFN			4
PSL	2	2	

IV 考 按

1. 臨床像

1) 罹患年齢について

罹患年齢は、VZV-KUの方が高齢で、これは我々の以前の報告⁶⁾と一致していた。VZV感染症では老化に伴う免疫能の低下が発症に関連しており¹¹⁾、VZVに対する細胞性免疫能や遅延型皮膚反応も老化とともに低下すること¹²⁾¹³⁾がVZV-KUの発症にも関連していると思われる。一方、HSV-KUが比較的若年者にみられることは既に報告⁶⁾¹⁴⁾されている。

2) 性別差について

KUにおける性差をみると、VZV-KUでは男性に多く、HSV-KUでは女性に多かったが、統計的に有意差は認められず、本症では性差による発症率に差がないことが示された。

3) 発症月について

表1に示したように、VZV-KUでは冬から夏に多く、秋に少なかった。また、HSV-KUでは冬に多い傾向が認められた。我々の以前の報告⁶⁾でも同様の結果が得られており、VZV-KUが水痘の流行と類似した時季に発症が多く、かつ、水痘罹患後にVZV-KUが発症したという報告¹⁵⁾があることから、水痘の流行ということがVZV-KUの発症の外因として考えられる。また、HSV-KUが角膜ヘルペスの発症の多い冬に多くみられることも外因として考えられ、本症の発症機序を知るうえで重要な一つの環境因子と思われる。

4) 眼所見について

VZV-KUでは豚脂様角膜後面沈着物を伴う前部ぶどう膜炎と全周性網膜滲出斑がHSV-KUに比較して統計上有意に多かった。網膜細動脈壁への浸潤や続発性網膜剥離はVZV-KUに多い傾向が認められた。また、網膜動脈閉塞は、HSVによる急性網膜壊死に特徴的所見とされている¹⁶⁾¹⁷⁾。今回の調査でも、HSV-KUにおいてVZV-KUと比較して多い傾向が認められた。

また、VZV-KUとHSV-KUの類似点は、眼圧の上昇のみであった。我々の以前の報告⁶⁾では、この他の類似点として網膜剥離をあげているが、HSV-KUではACV、IFNなどの抗ウイルス薬の早期投与によりHSV-KUの病状進展が阻止され、網膜剥離に至る発生頻度が減少傾向にあるためと思われた。

2. 病型分類について

中山ら¹⁸⁾は、KUの病型をその臨床経過から、軽症型(発症2年以上網膜剥離を生じない)、遅発性網膜剥離型(発症後半年以降に網膜剥離を生じる)、激症型(発症後数か月で網膜剥離を生じる)の3型に分類しているが、最近では網膜剥離の発生を待たずに硝子体手術¹⁹⁾²⁰⁾をする場合が多く、これらの病型分類は必ずしも適当とは思われない。我々も、硝子体混濁が軽減しない場合や増悪時、硝

子体の牽引が強い時、また後部硝子体剥離や網膜剥離の確認時には積極的、かつ速やかに硝子体手術を施行している。これらのことから、手術時期までに本症の病態と予後を推察する必要性が生じてきた。そこで今回、網膜滲出斑の拡大進展を基準にした新しい病型分類を試みたところ、VZV-KUで有意に激症型、重症型が多く、HSV-KUで軽症型が比較的多いことが判明した。この要因として、HSVはneuronal細胞に感染し、再活性化時はその細胞を介して発症するが、VZVはsatellite細胞に感染し、再活性化時はsatellite細胞やニューロンを介して広範囲に発症するなどの起因ウイルスの伝播の仕方の違い²¹⁾やACVのHSVに対する感受性の良さ²²⁾などが関連していると想定される。

3. 免疫学的分析について

ツベルクリン反応はKU患者に有意に陰性者を認めたが、坂井ら²³⁾はツベルクリン反応の陽性反応が本症で少ないことをあげ、ウイルス感染による二次的な免疫抑制を推察している。また、本症とHLA抗原との関連性については既に報告⁶⁾¹⁰⁾したが、今回もVZV-KU、HSV-KUに関してHLAとの相関を検討した。前回と同様に、VZV-KUではHLA-Aw 33, B 44, DRw 6と相関があることが判明した。しかし、HSV-KUではHLAとの間に有意な相関を見出すことができなかったが、今後、症例数が増えれば相関があることが示されるかも知れない。これらのことから、前回の報告と同様に、VZV-KUの発症に関しては遺伝的素因の関与があると推察された。

4. 病因別治療と視力予後

視力予後は抗ウイルス薬などの初期治療やその開始時期、手術時期また術者の技量によるところが大きく、一概に比較検討することは困難である。なお、当科ではKUの手術は、現在までの間、同一の術者によって施行されており(硝子体手術はVZV-KU 37眼中26眼に、HSV-KU 13眼中5眼に施行した)、前述の手術適応基準のもとに原則として経毛様体硝子体手術を施行している。また、薬物療法の内容は年次によりACVとIFNの併用の有無に差異があるが、逆に抗ウイルス薬の是非を知る手がかりとなっている。しかし、薬物療法の開始時期に関しては、初期治療が症例により様々で、KUの経過において一律ではない。このような状況であえて視力予後を比較し、病因ウイルスや病型、治療法の違いによる傾向を調べてみた。

VZV-KUとHSV-KUの治療と視力予後を表4、5に示した。最終視力0.5以上の症例はVZV-KUで32%、一方、HSV-KUは67%であり、VZV-KUの視力予後が極めて悪いことを示唆している。また、VZV-KUの最終視力を社会的盲とされる0.1を基準として、薬物療法を比較すると、ACV、IFN、PSLの3剤併用療法が他の2群に比較してより有効であることが示された。HSV-KUでは薬物療法による最終視力に与える影響は確認できな

かったが、今後は、症例数の増加を待つて再度検討を加えたい点である。

以上、KUと診断し治療されていても、病因ウイルスにより発症に関する諸因子、病像、治療効果など種々異なることが判明した。したがって、KUと称する時には、その病因を併記すること、すなわち、VZVによるKUならびにHSVによるKUとすることが病像や治療法を把握するうえでも必要であると思われた。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会総会で講演した。

文 献

- 1) 白井正彦, 長谷見通子, 大西由子, 大浜敬子, 高村健太郎: ぶどう膜炎における硝子体の電顕的観察と免疫生化学的分析—2症例の桐沢型ぶどう膜炎を中心に. 臨眼 38: 381—387, 1984.
- 2) 白井正彦, 大西由子, 高野 繁, 三橋正忠, 松尾治亘, 高村健太郎: 桐沢型ぶどう膜炎の病因に関する研究. 眼紀 36: 249—256, 1985.
- 3) 白井正彦: 桐沢型ぶどう膜炎の病因診断—前房水ヘルペス群ウイルス抗体価測定の有用性について. 眼紀 38: 339—349, 1987.
- 4) 白井正彦, 後藤 浩, 島 陽子, 高村健太郎, 倉田毅, 佐多徹太郎: 水痘・帯状疱疹ウイルス抗原が検出された3症例の桐沢・浦山型ぶどう膜炎. 日眼会誌 92: 1398—1405, 1988.
- 5) 白井正彦, 高村健太郎, 内海 通, 菱 考顕, 堀内二彦, 大山かおり, 他: 単純ヘルペスウイルスが病因と考えられた桐沢・浦山型ぶどう膜炎の6症例. 眼臨 85: 859—867, 1991.
- 6) 白井正彦: 桐沢・浦山型ぶどう膜炎の病因ウイルスによる病型の相違について. 眼臨 85: 868—875, 1991.
- 7) 箕田 宏, 薄井紀夫, 後藤 浩, 坂井潤一, 白井正彦: 桐沢・浦山型ぶどう膜炎の病因診断におけるPCR法の有用性. 眼紀 43: 1323—1328, 1992.
- 8) 沖津由子: 各種眼疾患における眼内液ヘルペス群ウイルス抗体価および抗体率の検索—眼内ウイルス感染の診断指標として. 臨眼 42: 801—805, 1988.
- 9) 日本病理学会編: 病理技術マニュアル4 病理組織化学とその技術: 蛍光抗体法. 医歯薬出版, 東京, 182—200, 1987.
- 10) 市側稔博, 坂井潤一, 白井正彦, 高村健太郎, 村松隆次: 桐沢型ぶどう膜炎とヘルペス性角膜炎のHLA. あたらしい眼科 6: 107—111, 1989.
- 11) 根来 茂: 老化, 免疫能低下とVZV感染症. 高橋理明(編): 水痘・帯状疱疹. メディカルトリビューン, 東京, 78—86, 1987.
- 12) Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ: Immune responses to varicellazoster in the aged. Arch Intern Med 142: 291—293, 1982.
- 13) Rytel MW, Larratt KS, Turner PA, Kalbfleisch JH: Interferon response to mitogen and viral antigens in the elderly and young adult subjects. J Infect Dis 153: 984—987, 1986.
- 14) 原 吉幸, 中川やよい, 多田 玲, 萩原正博, 壇上真次, 恵美和幸, 他: 桐沢型ぶどう膜炎31症例の臨床的観察. 臨眼 44: 663—666, 1990.
- 15) 松尾俊彦, 小山雅也, 梅津秀夫, 松尾信彦: 水痘の合併症としての桐沢型ぶどう膜炎. 臨眼 44: 605—607, 1990.
- 16) Culbertson WW: The acute retinal necrosis syndrome part 2: Histology and etiology. Ophthalmology 89: 1317—1325, 1982.
- 17) 山田昌和, 鈴木参郎助, 永本敏之, 松橋正和, 宗司西美, 神園純一: 眼内液の単純ヘルペスウイルス抗体価が高値を示した壊死性網膜炎の1例. 眼紀 40: 691—696, 1989.
- 18) 中山 正, 大滝千秋, 松尾信彦, 小山鉄郎, 白神史雄, 辻 俊彦, 他: 桐沢型ぶどう膜炎の病型分類とその特徴. 臨眼 41: 658—659, 1987.
- 19) 佐久間建彦, 竹田美奈子, 玉井 信: 桐沢型ぶどう膜炎の手術療法—早期手術の効果. 眼臨 86: 1907—1911, 1992.
- 20) 関 文治, 頼 徳治, 後藤 浩, 坂井潤一, 白井正彦: 桐沢・浦山型ぶどう膜炎の手術療法. 眼臨 86: 1912—1916, 1992.
- 21) Liesegang TJ: Biology and molecular aspects of herpes simplex and varicella-zoster virus infection. Ophthalmology 99: 781—799, 1992.
- 22) 茂田士郎: 抗ウイルス化学療法, とくに抗ヘルペス剤. 医学のあゆみ 142: 662—665, 1986.
- 23) 坂井潤一, 頼 徳治, 白井正彦: 桐沢・浦山型ぶどう膜炎(急性網膜壊死)の抗ヘルペス療法と予後. 眼臨 85: 876—881, 1991.