

## 桐沢型ぶどう膜炎における髄液所見

飯塚 裕子, 阿部 達也, 笹川 智幸, 阿部 春樹

新潟大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目的:** 桐沢-浦山型ぶどう膜炎(以下, 桐沢型ぶどう膜炎)にウイルス性脳髄膜炎が合併するか否かを明らかにするために髄液検査を行った。

**対象と方法:** 桐沢型ぶどう膜炎発症後1~6週の9症例の髄液検査を行い, 併せて抗ウイルス抗体価の測定, polymerase chain reaction(PCR)法によるウイルスDNAの検索をした。

**結果:** 9例中7例の髄液に単核球を主体とする軽度から中等度の細胞増多がみられた。7例で髄液中の抗ウイルス抗体価を測定した結果, 6例に局所での抗単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)抗体または抗水痘帯状ヘルペスウイルス(VZV)抗体の産生がみられた。それらは, 眼内液のPCR法から証明された, 桐沢型ぶどう膜炎

の原因ウイルス(HSV または VZV)に一致したウイルスに対する抗体産生であった。6例で髄液のPCR法で検索を行ったが, 全例にウイルスDNAは検出されなかった。

**結論:** 髄液中には桐沢型ぶどう膜炎の原因ウイルスに対する抗体の産生が高頻度でみられるが, ウイルス性脳髄膜炎の合併の可能性は低いと推測された。桐沢型ぶどう膜炎では発症早期から視神経への感染波及があり, 髄液中にも原因ウイルスに対する抗体産生が起こっていると推定された。(日眼会誌 103: 442-448, 1999)

**キーワード:** 桐沢型ぶどう膜炎, 髄液検査, 髄液細胞増多, 髄液抗ウイルス抗体価, PCR法

## Cerebrospinal Fluid Analysis in Kirisawa-Urayama type Uveitis

Yuko Iizuka, Tatsuya Abe, Tomoyuki Sasagawa and Haruki Abe

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

### Abstract

**Purpose:** We investigated whether viral encephalitis could occur in patients with Kirisawa-Urayama type uveitis by analysing the cerebrospinal fluid (CSF).

**Methods:** CSF samples were aspirated from nine patients with Kirisawa-Urayama type uveitis and assayed for local antibody production and the presence of herpesvirus DNA.

**Results:** Seven cases had mild CSF pleocytosis. In six of seven cases who underwent CSF antibody analysis, we found intrathecal antibody production against herpes simplex virus or varicella-zoster virus which were the causative viruses diagnosed from intraocular fluid in each patient. Polymerase

chain reaction (PCR) assay was used to search for virus DNA in the CSF of six patients, but all were negative.

**Conclusions:** The results of this study suggest that Kirisawa-Urayama type uveitis is often accompanied with optic nerve involvement and intrathecal antibody production against causative viruses, but we could not find any viral encephalitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 442-448, 1999)

**Key words:** Kirisawa-Urayama type uveitis, CSF analysis, CSF pleocytosis, CSF antibodies, PCR assay

## I 緒 言

ヘルペス群ウイルスによって起こる重篤な眼疾患には, ウイルス性脳髄膜炎に伴う壊死性網膜炎<sup>1)~5)</sup>, また, 免疫不全患者に全身のウイルス感染症として生じる壊死

性網膜炎<sup>6)~10)</sup>のあることが知られている。前者は小児<sup>1)</sup>, 成人<sup>2)~5)</sup>のいずれにもみられ, 単純ヘルペスウイルス(HSV)脳髄膜炎が先行し壊死性網膜炎を合併するものであり, 後者は悪性リンパ腫<sup>6)8)</sup>, 腎移植後<sup>7)</sup>, 後天性免疫不全症候群(AIDS)<sup>9)10)</sup>などにウイルス血症により壊死性

別刷請求先: 951-8510 新潟市旭町通1-757 新潟大学医学部眼科学教室 飯塚 裕子  
(平成10年3月4日受付, 平成11年1月6日改訂受理)

Reprint requests to: Yuko Iizuka, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine, 1-757, Asahimachidori, Niigata 951-8510, Japan

(Received March 4, 1998 and accepted in revised form January 6, 1999)

網膜炎を発症するものである。桐沢-浦山型ぶどう膜炎(以下、桐沢型ぶどう膜炎)は、これらの壊死性網膜炎と同属の原因ウイルスを持つ疾患であるが、全身の免疫異常のない健康人に眼局所でのウイルス再活性化により発症するものと考えられ、通常、中枢神経症状を伴わない。一方、acute retinal necrosis (ARN) syndrome という疾患概念から、症候群として中枢神経の合併症が存在し得ることが指摘されており<sup>10)11)</sup>、神経学的徴候を伴わない症例でも髄液中の細胞増多がみられたとの報告<sup>12)~17)</sup>が散見される。しかしながら、過去の症例報告では髄液所見に関しての詳細な検討はほとんどなされておらず、こうした異常を伴う頻度や病型との関連は不明であった。今回、桐沢型ぶどう膜炎の症例に、抗ウイルス抗体価測定を含めた髄液検査を行い、その結果に関して考察した。

## II 対象および方法

桐沢型ぶどう膜炎 9 例を対象とした。病型分類は中山ら<sup>18)</sup>によるものを用いた。劇症型(発症後数か月で網膜剥離を生じる)が 6 例(症例 1~3 は両眼性、症例 4~6 は片眼性)、再発例の軽症型(発症後 2 年以上網膜剥離を生じない)が 2 例(症例 7, 8, 2 例とも初発時は両眼性、先発眼は劇症型で網膜剥離発症、軽症であった後発眼に約 1 年後再発)、水痘罹患後の軽症型が 1 例(症例 9, 片眼性)であった。本症の診断は、臨床所見および眼内液からのウイルス分離培養、抗体率<sup>19)</sup>計算、または polymerase chain reaction (PCR) 法でのウイルス DNA 証明によりなされた(表 1)。全例に神経内科医による診察を行い、神経学的異常はみられなかった。またリンパ球比率、リンパ球サブセット、血清補体価、免疫グロブリン濃度の測定を含む血液検査を行い、全身的な免疫学的異常はみられなかった。眼症状発症後 1~6 週に、抗ウイルス剤の全身投与開始前に髄液を採取し、髄液中細胞数、初圧、蛋白濃度、糖濃度、IgG 量、アルブミン値および抗ウイルス抗体価を測定した。同時に血清中の抗ウイルス抗体価を測定した。HSV-

1, 抗水痘帯状ヘルペスウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV) の各抗ウイルス抗体価 (IgM 抗体価, IgG 抗体価) は蛍光抗体法 (immunofluorescence assay, FA)、または酵素抗体法 (enzyme immunoassay, EIA) で測定され、IgM 抗体価の上昇はなかった。

髄液中の抗ウイルス抗体価の評価方法としては antibody index を用いた。

$$\text{antibody index} = \frac{[\text{髄液抗体価}/\text{血清抗体価}]}{[\text{髄液アルブミン濃度}/\text{血清アルブミン濃度}]}$$

上記の計算式により、antibody index > 1.91 の場合を局所での抗体産生とした<sup>20)21)</sup>。

さらに、6 例には PCR 法での髄液中ウイルス DNA の検索を行った。PCR 法の条件は、検体から抽出した DNA に PCR 反応液を加え、熱変性 (94°C-1 分)、アニーリング (HSV は 58°C-1 分、VZV は 57°C-1 分)、伸長反応 (72°C-2 分) を 1 サイクルとし、40 サイクルの増幅を行った。PCR 法のプライマーは、HSV については DNA polymerase 領域の一部 234 base pair (bp) を、VZV については ORF 38 の一部 216 bp を用いた (エスアールエル社製)。増幅された検体をアガロースゲルに電気泳導し、結果を判定した。陽性対照として HSV (VR-3) 感染細胞から抽出した DNA および VZV (Batson) 感染細胞から抽出した DNA を、また対照として試薬 buffer を用いた。内部対照として DMD エクソン 45 を用いた。PCR 法は眼内液、髄液とも同条件で行った。

## III 結 果

### 1. 髄液細胞数

9 例中 7 例の髄液中に単核球を主体とする軽度から中等度の細胞増多がみられた(表 2)。劇症型両眼性の 3 例(症例 1~3)では、発症後 1 週目に採取した 2 例(症例 1, 2)が 6 週目に採取した例(症例 3)よりも細胞数が多かった。また、アシクロビル全身投与後に再検した例(症例 1)では、細胞数は治療前よりも減少していた。劇症型片眼性

表 1 症例の概要

症例	年齢/性別	患眼	病型	原因ウイルス	診断		
1	46/M	両眼性	劇症型	HSV-1	前房水抗体率 硝子体液培養	HSV-1 7.55 HSV-1(+)	VZV 3.03
2	61/F	両眼性	劇症型	HSV-1	硝子体液抗体率	HSV-1 22.3	VZV 2.8
3	61/M	両眼性	劇症型	VZV	前房水 PCR	HSV(-)	VZV(+)
4	51/F	片眼性	劇症型	VZV	硝子体液 PCR	HSV(-)	VZV(+)
5	22/F	片眼性	劇症型	VZV	前房水 PCR	HSV(-)	VZV(+)
6	47/M	片眼性	劇症型	HSV	前房水 PCR	HSV(+)	VZV(-)
7	47/M	片眼の再発	軽症型	HSV	前房水 PCR	HSV(+)	VZV(-)
8	32/M	片眼の再発	軽症型	VZV	前房水 PCR	HSV(-)	VZV(+)
9	28/M	片眼性	軽症型	VZV	前房水 PCR	HSV(-)	VZV(+)

M: 男性, F: 女性 HSV: herpes simplex virus, VZV: varicella-zoster virus, PCR: polymerase chain reaction

表2 髄液検査結果

症例	髄液採取時期 発症後(週)	初圧 (mmH <sub>2</sub> O)	細胞数(単核球) (/mm <sup>3</sup> )	蛋白濃度 (mg/dl)	糖濃度 (mg/dl)	総IgG量 (mg/dl)	Albumin ratio* (×10 <sup>-3</sup> )
1	1	150	150 (150)	64	64	6.8	2.7
	3	190	100 (84)	43	75	3.8	
	6	145	12 (12)				
2	1	160	42 (41)	17	59	2.2	1.1
3	6	110	10 (10)	41	82	NP	4.4
4	3	230	31 (30)	20	74	3	1.9
5	1	160	0 (0)	12	65	1.1	2
6	2	140	11 (10)	31	70	1.8	4.3
7	1	150	1 (1)	32	85	5.8	4.5
8	1	170	5 (5)	36	81	2.2	2.1
9	1	130	27 (27)	21	66	2.3	3.3

\* albumin ratio = Cerebrospinal fluid alb./Serum alb. NP: 施行せず

表3 抗ウイルス抗体価

症例	検体採取時期 発症後(週)	検体 (検査法)	抗ウイルス抗体価(IgG)		
			HSV-1	VZV	CMV
3	6	髄液 血清 (EIA)	7.2	27.1	< 2.0
			120	102	NP
4	3	髄液 血清 (FA)	< × 1 < × 10	× 4 × 640	× 1 × 160
			0.135 67.4	2.1 48.8	(-) (-)
6	2	髄液 血清 (EIA)	2.1 128	< 2.0 16.6	NP NP
			37.4 41.8	< 2.0 14.4	< 2.0 37.3
8	1	髄液 血清 (EIA)	< 2.0 2.6	13.7 64.9	< 2.0 27.2
			< 2.0 < 2.0	< 2.0 27.7	NP NP

EIA: enzyme immunoassay, FA: immunofluorescence assay, CMV: cytomegalovirus

表4 Antibody index と PCR の結果

症例	Antibody index		髄液 PCR		眼内液 PCR	
	HSV-1	VZV	HSV	VZV	HSV	VZV
3	13.5	60.8	NP	NP	(-)	(+)
4	(-)	3.3	(-)	(-)	(-)	(+)
5	0.99	21.3	(-)	(-)	(-)	(+)
6	3.78	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
7	199.8	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
8	(-)	99.8	(-)	(-)	(-)	(+)
9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

の3例(症例4~6)では、発症後1週目に採取した例(症例5)で0/mm<sup>3</sup>, 2週目に採取した例(症例6)で11/mm<sup>3</sup>, 3週目に採取した例(症例4)で31/mm<sup>3</sup>と、発症後時間が

経った例ほど細胞数が多かった。再発例の2例(症例7, 8)では1週目に採取し細胞数の上昇は軽度であった。水痘治癒後発症の軽症例(症例9)では眼症状発症後1週目でも27/mm<sup>3</sup>の細胞がみられた。

## 2. 髄液圧, 髄液生化学検査

初圧は、9例中8例で正常、1例で200 mm H<sub>2</sub>O以上の軽度上昇を示した。性状は全例とも水様透明であった。髄液中蛋白濃度は、9例中7例で正常範囲、2例で軽度上昇であった。糖濃度に著明な上昇や低下はなかった。IgG量、髄液と血清のアルブミン比は正常値であった(表2)。

## 3. 髄液中抗ウイルス抗体価

髄液中の抗ウイルス抗体価を測定した7例(症例3~9)のうち6例に、HSV-1またはVZVに対するIgG抗体産生がみられた。劇症型片眼性の3例、再発例の2例ではHSV-1またはVZVに対する抗体産生があり、それらのウイルスは眼内液PCR法から診断された桐沢型ぶどう膜炎の原因ウイルスとそれぞれ一致していた。劇症型両眼性のうち、症例3ではHSV-1, VZV両者に対する抗体産生があったが、VZVに対しての方が高値であり、前房水PCR法ではVZV DNAが検出された。水痘治癒後発症の1例では髄液中の抗ウイルス抗体価上昇はなかった(表3, 4)。

## 4. 髄液中ウイルスDNA

6例(症例4~9)の髄液で、HSVとVZVについてPCR法での検索を行った。陽性対照のHSV-DNAとVZV-DNAおよび内部対照のDMDエクソン45のDNAは検出されたが、全例の髄液サンプルからウイルスDNAは検出されなかった(表4)。

## IV 考 按

ヘルペス群ウイルスはウイルス性脳髄膜炎の原因として知られているが<sup>20)</sup>、桐沢型ぶどう膜炎では中枢神経状を伴わないにも拘わらず、髄液中の細胞増多がみられ

表 5 桐沢 - 浦山型ぶどう膜炎の髄液所見

報告者	症例	髄液採取時期	細胞数 (/mm <sup>3</sup> )	抗ウイルス抗体価		中枢神経系合併症の所見	
1977 Willerson et al	65/M(B)	14 W	23	HSV <8 (FA)	CMV <8	脳 CT で血管炎または梗塞巣	
1986 Culbertson et al	42/M(B)	3W	6			視神経中心血管の血管周囲炎	
1989 Sergott et al	68/M(B)	1W	47			視神経腫大 視神経鞘減圧術により視力改善	
	78/M(U)	1W	20				
	64/M(B)	1W	12				
1991 el Azazi et al	35/M(U)	3W	4	HSV 800	VZV < 12.5	視神経乳頭炎 軽症 ARN	
		4.5M	4.7	HSV 400 (EIA)	VZV < 12.5		
	30/F(B)	2D	7.7	HSV 6,400	VZV < 12.5	新生児ヘルペス脳炎の既往	
		3M	2.8	HSV 3,200	VZV < 12.5		
		8M	6.6	HSV 6,400 (EIA)	VZV < 12.5		
	62/F(U)	8D	5.5	HSV 50	VZV 400	水痘, 帯状疱疹の既往	
		1M	4.4	HSV 50	VZV 400		
		8M	1.4	(EIA)			
	1994 鳩野ら	41/M(U)	3W		HSV + -	VZV 457	硝子体 PCR で VZV (+)
			6W		HSV + - (FA)	VZV 524	

U: 片眼性, B: 両眼性

たとの報告<sup>12)~17)</sup>が散見される. 中には画像上視神経の異常が指摘された例や, 髄液中の抗ウイルス抗体価が上昇していた例もみられる(表 5). このため, 本症には無症候性の中枢神経合併症が存在することが推測されてきた. しかしながら, その詳細な検討はほとんどなされていないため, こうした髄液所見がいかなる意味を持つものか明らかでなかった.

一般に髄膜炎における髄液所見の異常は, ウイルス性髄膜炎では, リンパ球増多, 髄液圧正常~軽度上昇, 蛋白濃度軽度上昇となることが多く, 化膿性髄膜炎では, 多核白血球増多, 蛋白濃度上昇, 糖濃度低下となることが多い. 今回の髄液検査では, 9 例中 7 例(78%)の髄液中に単核球細胞増多がみられ, 髄液圧は正常から軽度上昇, 蛋白濃度は正常から軽度上昇であり, 糖濃度の低下がなかったことから, ウイルス性髄膜炎に一致する所見であった. 侵襲的な検査であるため, 同一症例での経時変化は追えなかったが, 細胞増多の程度に関しては, 病型により異なる傾向がみられた. 劇症型では, 両眼性で発症早期に採取した例ほど細胞数は多く, 片眼性で発症早期に採取した例ほど細胞数は少なかったことから, 両眼性では片眼性に比べ進行速度が速いかまたは自覚症状発現時に既に病期が進んでいた可能性も考えられた. 劇症型の症例は, いずれも全象限に及ぶ網膜周辺部の滲出病変がみられる桐沢型ぶどう膜炎の典型像であり, 病巣範囲の程度による差異は明らかでなかった. 一方軽症型では, 再発例で細胞数は少なく, 水痘治癒後の例で軽度上昇であった.

髄液中の抗ウイルス抗体価を測定した結果, 7 例中 6 例(86%)に局所での抗ウイルス抗体産生がみられた. 髄液中の抗ウイルス抗体産生に関しては, el Azazi ら<sup>16)</sup>が

ARN の 3 例でそれぞれ HSV-1, HSV-2, VZV に対する抗体産生がみられたと報告している. 彼らはこの所見を ARN における中枢神経系の合併症を示唆するものとしたが, 眼内液および髄液を用いたウイルス DNA の検索は行っておらず, その異同については不明である. 今回, PCR 法により眼内液から原因ウイルスを確定し, 髄液中にみられた抗ウイルス抗体がこれら原因ウイルスと同一のウイルスに対する抗体であることを確認した. それでは, 髄液中の抗ウイルス抗体産生は, el Azazi らの推定したように網膜病変に先行する脳内のウイルス感染の存在を意味するのだろうか. 我々はさらに 6 例に対して髄液の PCR 法で検索したが, HSV および VZV DNA は全例で検出されなかった.

近年, ウイルス性脳髄膜炎では髄液 PCR 法により早期の確定診断が可能である<sup>20)21)</sup>. Rowley ら<sup>23)</sup>の報告では, 生検あるいは剖検により単純ヘルペス脳炎と証明された 4 例で髄液 PCR 法により HSV DNA polymerase gene の検出を試み, 全例 HSV DNA 陽性であったのに対し, CMV や細菌など他の原因による脳炎 6 例が全例陰性であった. また, Aurelius ら<sup>24)</sup>は HSV-1 の glycoprotein D gene をプライマーとした nested PCR 法で単純ヘルペス脳炎 43 例中 42 例で髄液中 HSV DNA を証明し, 発症後 27 日目, アシクロビル全身投与開始後 5 日目まで陽性であることを確認した. 今回我々が用いた手法では, 発症後 1~3 週目にアシクロビル全身投与前に採取した髄液で全例陰性であった. この結果からはウイルス性脳炎合併の可能性は低いものと推定された.

このように桐沢型ぶどう膜炎では中枢神経系の異常を伴わないにも拘わらず, 髄液検査でウイルス性髄膜炎様

所見がみられ、髄液中に抗ウイルス抗体産生が生じている。その機序について考察する。

中枢神経病変の合併に関する臨床的な知見としては、Ludwig ら<sup>25)</sup>は片眼性 ARN での発症早期からの乳頭浮腫を指摘し、視神経への感染波及は予後不良の徴候であると述べた。彼らはまた、単純ヘルペス脳炎と ARN の好発年齢が小児の初感染例を除いて一致することを示し、HSV が神経好性の DNA ウイルスであることから、脳炎を起こすだけでなく網膜と視神経に感染し得ると考えた。Sergott ら<sup>14)</sup>は両眼性の例で computed tomography (CT) での視神経腫大の所見に着目し、硬膜下腔の滲出液貯留による視神経圧迫を除くために視神経鞘減圧術が有効であったと述べ、本症を uveo-meningeal syndrome として分類する考えを示した。Culbertson ら<sup>26)</sup>は両眼性 ARN の初発眼の急性期組織所見で視神経の形質細胞浸潤を伴う血管周囲炎、壊死をみたと報告している。

また、単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎は、初発眼から後発眼へのウイルスの感染経路に関する情報を示してきた。Howe ら<sup>27)</sup>は家兎片眼硝子体への HSV-1 接種後に視神経、視交叉に脱髄、壊死性変化と、ウイルス粒子の存在をみた。吉岡ら<sup>28)</sup>は同様の実験的網膜炎で、ウイルス接種後 3 日目まで網膜病変はなく、視神経にもウイルス抗原はないが、4 日目に網膜病変が出現すると同時に、視神経、視交叉にウイルスが達したことから、ウイルスは視神経内を長軸方向に軸索流で伝播し、かつ cell to cell で膠細胞に侵入、増殖したと考えた。さらに、松島ら<sup>29)</sup>はラットの硝子体に HSV-1 を接種した実験的網膜炎において、ウイルスが視神経経由で中枢側へ軸索流と cell to cell の伝播によって移動し、視交叉上核において他眼網膜の神経線維に移行して逆行性に他眼に向かって移動することを推定し、三叉神経、動眼神経経由の感染は否定的であるとした。これらの報告からは、ウイルスは視神経経由で伝播し得ることが伺えるが、桐沢型ぶどう膜炎において原発性あるいは続発性に中枢神経系が侵されているか否かは明らかでない。

次に、同一ウイルスの初感染と再感染の相違に注目してみると、頼ら<sup>30)</sup>は家兎を非感作群、生ウイルス感作群、アジュバント感作群に分けて硝子体内に HSV-1 を接種し、非感作群は脳炎症状で死亡、生ウイルス感作群は軽度脳炎症状を起こすものあり、アジュバント感作群は脳炎症状なしとの結果を得た。Price ら<sup>31)</sup>はマウスの前房に HSV-1 を注入し、あらかじめ免疫したマウスでは非免疫マウスに比べ致死率、superior cervical ganglion への感染率がともに低下するとの結果を示した。Lewis ら<sup>15)</sup>によれば、硝子体から HSV-1 を分離した 2 例の急性網膜壊死において、初感染例では再感染例と比較してより劇症であっただけではなく、magnetic resonance imaging (MRI) で視索、外側膝状体、側頭葉を含む高吸収域がみられた。以上の例から、成人における HSV-1、VZV の局所

的再活性化によって起こると考えられる桐沢型ぶどう膜炎の病態からは、ウイルス性脳炎などの中枢神経系の同時感染は生じにくいと思われる。

潜伏感染しているヘルペスウイルスの再活性化のメカニズムは明らかでなく、桐沢型ぶどう膜炎発症の機序も未だ不明である。もしも中枢神経系での潜伏ウイルスの再活性化が先行し、視神経を軸索流で移動して網膜炎が生じるのであれば、髄液中にはウイルス DNA が証明されると思われる。あるいは三叉神経節での潜伏感染から網膜炎が生じるとすれば、ウイルスは長後毛様神経経由の軸索流で運ばれることになる。免疫不全患者では顔面皮膚の帯状疱疹とともに壊死性網膜炎を起こした症例が報告<sup>32)~34)</sup>されているが、健康人ではこのような病態は起こりにくい。

ヘルペスウイルスの潜伏感染は、中枢神経内、知覚神経節に限らず、眼球組織においても起こるといわれる。薄井<sup>35)</sup>は眼内炎の既往のない角膜移植提供眼球からの検索により網膜色素上皮に HSV ならびに VZV が潜伏感染している可能性を示した。このことは、眼球局所におけるウイルスの再活性化が桐沢型ぶどう膜炎の本態であるとの考えに矛盾しないと思われる。そうであれば本症における中枢神経系の合併症とは、網膜神経節細胞、神経線維層を経由しての視神経病変をさすと考えてよいのではないだろうか。視神経、視交叉は発生学的、解剖学的には中枢神経であり、脳組織と共通の髄膜を持つ。眼窩内視神経のくも膜下腔は脳のくも膜下腔と連続しており、髄液で満たされている。ゆえに、本症における髄液中の単核球細胞増多、抗ウイルス抗体産生は、発症早期からの視神経病変の存在を示唆するものと考えられた。すなわち、臨床的には片眼性の壊死性網膜炎で網膜周辺部病巣が主体の病初期であっても他眼への視神経経由の感染が始まっているとすると、吉岡ら、松島らによってなされた実験結果にもあるように視神経内を軸索流でウイルスが運ばれ、かつ周囲の膠細胞に侵入していくと考えられる。その結果、抗ウイルス抗体産生が起こり、ウイルス性髄膜炎の所見を呈する。しかし、正常な免疫機能を持つ成人での眼局所でのウイルス再活性化からは、脳内へのウイルス波及は起こらないものと推測される。過去の報告にもあるように、両眼性の場合の後発眼は軽症である<sup>36)37)</sup>。また、従来本症は再発しないとされてきたが、今回報告した症例中再発例が 2 例あり、いずれも軽症で、発症早期から髄液中の抗ウイルス抗体価が高値であった。これらの事実も、全身的な免疫学的異常のない個体に生ずる桐沢型ぶどう膜炎においては、ウイルス再活性化に対して局所での抗体産生が迅速に起こっていることを示していると考えられる。今回は再発例での眼内液抗ウイルス抗体価の測定を行っていないが、多数例での検討がなされれば新たな知見が得られるかも知れない。

今回の髄液検査により、桐沢型ぶどう膜炎の病態に関

して、我々は以下のように考察した。検眼鏡的に片眼性の網膜周辺部病変のみのみられる症例でも早期に視神経經由で他眼への感染伝播が始まっていることが推定され、それに伴って髄液中に抗ウイルス抗体産生が起こると考えられる。臨床的に神経学的異常所見がなく、今回我々が用いた PCR 法でも髄液中にウイルス DNA がみられなかったことから、ウイルス性脳髄膜炎の合併の可能性は低く、ウイルス感染は視神経内にとどまっていると推察される。桐沢型ぶどう膜炎は片眼の網膜局所でのヘルペスウイルスの再活性化により発症し、視神経を伝播し他眼に移行すると考えると、臨床的に片眼性とみなされる場合でも潜在的には両眼性である。Palay ら<sup>38)</sup>は早期にアシクロビル全身投与を行った症例では、非投与群に比べて両眼発症例が減少したことを報告した。その理由として、発症後数週以内に初発眼から後発眼へウイルス感染の進展が生じていると考え、その期間にアシクロビルの全身投与を行うことによって後発眼の発症を予防できると述べた。今回の検討の結果からは、彼らの推測より早く、発症直後から視神経を介した他眼への進展が始まっていると考えるべきである。したがって、抗ウイルス剤の可及的早期の全身投与が本症の予後向上のためには不可欠であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Cogan DG, Kuwabara T, Young GF, Knox DL : Herpes simplex retinopathy in an infant. Arch Ophthalmol 72 : 641—645, 1964.
- 2) Minckler DS, McLean EB, Shaw CM, Hendrickson A : Herpesvirus hominis encephalitis and retinitis. Arch Ophthalmol 94 : 89—95, 1976.
- 3) Johnson BL, Wisotzkey HM : Neuroretinitis associated with herpes simplex encephalitis in an adult. Am J Ophthalmol 83 : 481—489, 1977.
- 4) Bloom JN, Katz JI, Kaufman HE : Herpes simplex retinitis and encephalitis in an adult. Arch Ophthalmol 95 : 1798—1799, 1977.
- 5) Pepose JS, Kreiger AE, Tomiyasu U, Cancilla PA, Foos RY : Immunocytologic localization of herpes simplex type 1 viral antigens in herpetic retinitis and encephalitis in an adult. Ophthalmology 92 : 160—166, 1985.
- 6) Partamian LG, Morse PH, Klein HZ : Herpes simplex type 1 retinitis in an adult with systemic herpes zoster. Am J Ophthalmol 92 : 215—220, 1981.
- 7) Uninsky E, Jampol LM, Kaufman S, Naraqi S : Disseminated herpes simplex infection with retinitis in a renal allograft recipient. Ophthalmology 90 : 175—178, 1983.
- 8) 月本伸子, 高塚忠宏, 山口 潜 : Non-Hodgkin lymphoma の経過中 viral Meningitis に引き続き発症した Necrotizing Retinitis の 1 症例について. 眼紀 34 : 561—566, 1983.
- 9) Pepose JS, Kilborne LH, Cancilla PA, Foos RY : Concurrent herpes simplex and cytomegalovirus retinitis and encephalitis in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Ophthalmology 91 : 1669—1677, 1984.
- 10) Freeman WR, Thomas EL, Rao NA, Pepose JS, Trousdale MD, Howes EL, et al : Demonstration of herpes group virus in acute retinal necrosis syndrome. Am J Ophthalmol 102 : 701—709, 1986.
- 11) Duker JS, Blumenkranz MS : Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. Surv Ophthalmol 35 : 327—343, 1991.
- 12) Willerson D Jr, Aaberg TM, Reeser FH : Necrotizing vaso-occlusive retinitis. Am J Ophthalmol 84 : 209—219, 1977.
- 13) Culbertson WW, Blumenkranz MS, Pepose JS, Stewart JA, Curtin VT : Varicella zoster is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. Ophthalmology 93 : 559—569, 1986.
- 14) Sergott RC, Anand R, Belmont JB, Fisher DH, Bosley TM, Savino PJ : Acute retinal necrosis neuropathy. Arch Ophthalmol 107 : 692—696, 1989.
- 15) Lewis ML, Culbertson WW, Post MJD, Miller D, Kokame GT, Dix RD : Herpes simplex virus type 1. Ophthalmology 96 : 875—878, 1989.
- 16) el Azazi M, Samuelsson A, Linde A, Forsgren M : Intrathecal antibody production against viruses of the herpes virus family in acute retinal necrosis syndrome. Am J Ophthalmol 112 : 83—86, 1991.
- 17) 鳩野長文, 庄司治代, 白川慎爾 : PCR 法にて硝子体液より水痘・带状疱疹ウイルスが検出できた桐沢型ぶどう膜炎の 1 例. 眼科 36 : 1655—1658, 1994.
- 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) 臼井正彦, 大西由子, 高野 繁, 三橋正忠, 松尾治亘 : 桐沢型ぶどう膜炎の病因に関する研究. 眼紀 36 : 249—256, 1985.
- 20) 藤木直人, 田代邦雄 : 重要な神経系の感染症 4. ヘルペス脳炎. 日内会誌 85 : 711—715, 1996.
- 21) Klapper PE, Laing I, Longson M : Rapid non-invasive diagnosis of herpes encephalitis. Lancet 19 : 607—608, 1981.
- 22) Powel KF, Anderson NE, Frith RW, Croxson MC : Non-invasive diagnosis of herpes simplex encephalitis. Lancet 10 : 357—358, 1990.
- 23) Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, Wolinsky SM : Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. Lancet 335 : 440—441, 1990.
- 24) Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Staland A, Forsgren M : Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Lancet 337 : 189—192, 1991.

- 25) Ludwig IH, Zegarra H, Zakov N: The acute retinal necrosis syndrome. Possible herpes simplex retinitis. *Ophthalmology* 91: 1659—1664, 1984.
- 26) Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, Gass JDM, Mitchell KB, Norton EWD: The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: Histopathology and etiology. *Ophthalmology* 89: 1317—1325, 1982.
- 27) Howe JW, Narang HK, Codd AA: Herpes simplex virus uveitis and optic neuropathy. An experimental investigation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 99: 111—116, 1979.
- 28) 吉岡正樹, 大熊 紘, 宇山昌延, 蝶良愛郎, 大山昭夫: 単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎. 第3報 視神経の検索. *日眼会誌* 94: 715—722, 1990.
- 29) 松島正史, 宇山昌延, 大山昭夫, 上山禎造, 杉本哲夫: 単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎と視神経内ウイルス伝播形式の免疫組織化学的研究. 第2報. 脳, 他側視神経および他眼網膜の検索. *日眼会誌* 98: 344—351, 1994.
- 30) 頼 徳治, 高村健太郎, 長谷見通子, 臼井正彦, ルナール純子, 金 克貞: 実験的ヘルペスウイルス性網脈絡膜炎の眼内液抗体価の検索(第1報). *日眼会誌* 92: 1048—1056, 1988.
- 31) Price RW, Katz BJ, Notkins AL: Latent infection of the peripheral ANS with herpes simplex virus. *Nature* 257: 686—688, 1975.
- 32) Kuppermann BD, Quiceno JI, Wiley C, Hesselink J, Hamilton R, Keefe K, et al: Clinical and histopathologic study of varicella zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 118: 589—600, 1994.
- 33) Jabs DA, Schachat AP, Liss R, Knox DL, Michels RG: Presumed varicella zoster retinitis in immunocompromised patients. *Retina* 7: 9—13, 1987.
- 34) Brown RM, Mendis U: Retinal arteritis complicating herpes zoster ophthalmics. *Brit J Optal* 57: 344—346, 1973.
- 35) 薄井紀夫: 眼内組織におけるヘルペス群ウイルス DNA の検出. *日眼会誌* 98: 443—448, 1994.
- 36) 坂井潤一, 頼 徳治, 臼井正彦: 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.
- 37) 井村尚樹, 井村良子, 中西紀典, 木村 嗣, 渡辺千舟, 吉原正道: 両眼に発症した桐沢型ぶどう膜炎の1例. *眼紀* 35: 621—628, 1984.
- 38) Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, et al: Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 112: 250—255, 1991.