

ヘルペス性ぶどう膜炎における単純ヘルペスウイルスの型別

薄井 紀夫¹⁾, 柏瀬 光寿¹⁾, 箕田 宏¹⁾, 山内 康行¹⁾
 坂井 潤一¹⁾, 臼井 正彦¹⁾, 佐多徹太郎²⁾, 倉田 毅²⁾

¹⁾東京医科大学眼科学教室, ²⁾国立感染症研究所感染病理部

要 約

目的: ぶどう膜炎における単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) の型別を行った。

対象と方法: ヘルペス性虹彩毛様体炎 3 例と急性網膜壊死 (acute retinal necrosis, ARN) 6 例の眼内液を用いて polymerase chain reaction (PCR) を行い, 制限酵素による PCR 産物の切断パターンから HSV の型を判定した。また, 同症例を含む 42 例のぶどう膜炎患者に対して中和試験 (neutralization test, NT) による血清抗体価の測定を行った。

結果: PCR 産物は, ヘルペス性虹彩毛様体炎 3 例が HSV 1 型で, ARN 6 例中 5 例が HSV 2 型, 1 例が HSV

1 型であった。NT による血清抗体価は, PCR 産物の型別と相関していた。

結論: ヘルペス性虹彩毛様体炎においては HSV 1 型が, ARN においては HSV 2 型が病因として重要であると考えられた。また, NT による血清抗体価の測定は, ぶどう膜炎における HSV の型別に有用であると考えられた。(日眼会誌 104: 476—482, 2000)

キーワード: 単純ヘルペスウイルス, HSV 1 型, HSV 2 型, 急性網膜壊死, ヘルペス性虹彩毛様体炎

Typing of Herpes Simplex Virus in Patients with Uveitis

Norio Usui¹⁾, Mitsutoshi Kashiwase¹⁾, Hiroshi Minoda¹⁾, Yasuyuki Yamauchi¹⁾,
 Jun-ichi Sakai¹⁾, Masahiko Usui¹⁾, Tetsutaro Sata²⁾ and Takeshi Kurata²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

²⁾Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases

Abstract

Aim: To examine the type of herpes simplex virus (HSV) in cases with uveitis.

Materials and Methods: Intraocular fluid specimens obtained from 3 cases with herpetic iridocyclitis and 6 cases with acute retinal necrosis (ARN) were examined by polymerase chain reaction (PCR). HSV typing was performed by the restriction patterns of the PCR products. Serum samples obtained from these cases and 33 cases with uveitis were examined by neutralization test (NT) for the availability of the typing of HSV.

Results: The restriction patterns of the PCR products amplified from 3 specimens of iridocyclitis revealed HSV type 1 DNA. HSV type 2 DNA was identified in 5 of 6 cases of ARN and HSV type 1 DNA was found in only one case. The results of se-

rum NT titers correlated with the typing of the amplicons.

Conclusions: In the cases studied, HSV type 1 was the dominant etiological agent in herpetic iridocyclitis, while HSV type 2 played a similar role in HSV-associated ARN. The examination of the serum NT may be helpful for the identification of the etiological types of HSV in patients with uveitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 476—482, 2000)

Key words: Herpes simplex virus (HSV), HSV type 1, HSV type 2, Acute retinal necrosis, Herpetic iridocyclitis

I 緒 言

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) には, 1 型 (HSV-1) と 2 型 (HSV-2) があり, 両者はその DNA の塩基配列において相同性が高い一方で, 潜伏感染部位

や疾患発症部位などが異なることはよく知られている。一般に, HSV-1 は三叉神経節などの知覚神経節に潜伏しており, 再活性化により口唇, 顔, 眼などにヘルペス感染症をもたらす。HSV-2 は仙髄神経節などに潜伏し性器ヘルペスの原因の多くを占めると考えられている¹⁾。しか

別刷請求先: 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 薄井 紀夫
 (平成 11 年 10 月 4 日受付, 平成 12 年 1 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Norio Usui, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received October 4, 1999 and accepted in revised form January 28, 2000)

し、この HSV のいわゆる「棲みわけ」は厳密なものではなく、性器ヘルペスが HSV-1 により発症する場合もあれば¹⁾、眼科領域における疾患の原因として HSV-2 の関与が証明された例もある²⁾。最近、急性網膜壊死 (acute retinal necrosis, ARN) の原因として HSV-2 が注目されているが³⁾、ARN をはじめ眼科領域のヘルペスウイルス感染症において HSV の型別を行うことは、ウイルス性眼疾患における発症機序やウイルスの伝播経路を知る上の一つのアプローチとして非常に有意義と考えられる。そこで、今回ヘルペス性ぶどう膜炎としてヘルペス性虹彩毛様体炎および HSV が原因と考えられた ARN (HSV ARN) について、polymerase chain reaction (PCR) 産物におけるウイルス型特異的制限酵素切断点の検出および中和試験 (neutralization test, NT) による血清抗体価の測定結果から HSV-1, HSV-2 の型別を行った。

II 対象と方法

1. 対象

PCR 産物を用いた HSV の型別については、ヘルペス性虹彩毛様体炎 3 例と HSV ARN 6 例を対象とした。ヘルペス性虹彩毛様体炎は、男性 1 例 (45 歳)、女性 2 例 (20, 64 歳) の計 3 例で、平均年齢は 43.0 歳であった。3 例とも片眼性の強い前部ぶどう膜炎として発症し、著しい豚脂様角膜後面沈着物と高眼圧があったが、角膜炎の存在はなく、また眼底には特に異常はなかった。3 例とも急性期に前房水を採取して PCR を行い、HSV DNA が確認されたことでヘルペス性虹彩毛様体炎と診断された。一方、ARN は全例片眼性で、男性 2 例、女性 4 例、年齢は 17 ~ 54 歳 (平均 43.3 歳) であった。いずれの症例も、豚脂様角膜後面沈着物に高眼圧を伴った強い虹彩毛様体炎、硝子体混濁、濃厚な網膜黄白色病変があり、アシクロビルの投与により網膜病巣の拡大は停止した。6 例中 1 例には 1 年 7 か月前にヘルペス脳炎の既往があったが、他の症例では特記すべき既往はなかった。これらの症例ではいずれも急性期に眼内液 (5 例は前房水、1 例は硝子体液) を用いた PCR が施行されており、HSV DNA は陽性で、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) DNA は陰性であることが確認されている。

2. PCR 産物を用いた HSV の型別

急性期に採取された眼内液 (8 例は前房水、ARN の 1 例のみ硝子体液) からは、既報⁴⁾に準じた PCR により全例で HSV DNA の増殖が確認されており、今回はその際得られた PCR 産物を用いて検討を行った。まず、 -80°C に凍結保存してあった PCR 産物を融解後、その 5 μl を 2% アガロースゲルを用いて電気泳動し、HSV DNA の増幅サイズである 330 base pair (bp) の位置にバンドがみられるかについて再確認を行った。対象とした 9 例の PCR 産物については、全例で 330 bp の位置にバンドが確認されたが、うち 6 例ではバンドが薄く、その後の制限

酵素を用いた反応には DNA 量が不十分である可能性があったため、それら 6 例については PCR 産物 5 μl に対して再度 HSV に対するプライマーを用いて 30 サイクルの PCR を行い、新たな PCR 産物を得た。2 本のチューブにそれぞれ PCR 産物 5 μl 、滅菌水 12 μl 、10 倍反応用緩衝液 (500mM Tris-HCl pH 7.5, 100mM MgCl₂, 10mM Dithiothreitol, 1,000mM NaCl) 2 μl を加え、一つのチューブには制限酵素である *Xho* I を 1 μl 、別のチューブには *Bgl* II を 1 μl 加え、 30°C で 60 分反応させた。その後、それぞれのチューブの 10 μl を 2% アガロールゲルで電気泳動し、制限酵素による切断の有無を確認した。我々の用いている HSV DNA 検出用 PCR の系では、HSV-1, HSV-2 ともに DNA polymerase 領域の 330 bp が増幅されるが⁵⁾、この領域において HSV-1 と HSV-2 では約 7% (24 bp) に塩基配列の違いがある⁶⁾⁷⁾。両者の塩基配列が異なる部位に、HSV-1 では *Xho* I 切断部位が、HSV-2 では *Bgl* II 切断部位がそれぞれ存在する^{5)~7)}。したがって、増幅された 330 bp の HSV DNA にこれら 2 種類の制限酵素を反応させたとき、PCR 産物中に含まれる HSV DNA が HSV-1 DNA の場合には *Xho* I によって 241 bp と 89 bp の 2 断片に切断されるが、*Bgl* II では切断されない⁵⁾。一方、HSV-2 DNA では *Bgl* II により 77 bp と 253 bp の 2 断片に切断されるが、*Xho* I では切断されない⁵⁾。この 2 種類の制限酵素による切断パターンの違いから、PCR 産物中における HSV の型別を行った。

3. HSV 血清抗体価の測定

今回、PCR 産物を用いて HSV の型別を行った 9 例の他に、HSV ARN 2 例、VZV が原因と考えられた ARN (VZV ARN) 7 例を含む 33 例のぶどう膜炎患者に対して、HSV-1 および HSV-2 の中和試験 (neutralization test, NT) による血清抗体価の測定を行った。そして、PCR 産物を用いた HSV の型別の結果と NT の結果を比較することで、ヘルペス性ぶどう膜炎における NT のパターンを検討し、今回 PCR 産物による HSV の型別を行っていないぶどう膜炎における病因ウイルスの型を推定した。なお、今回 NT を行うための採血については、患者に十分な説明を行い、かつ同意を得た上で施行し、測定は民間検査施設 (SRL 社) に依頼して行った。

III 結果

制限酵素を用いた検討の結果は、ヘルペス性虹彩毛様体炎の PCR 産物は 3 例とも HSV-1 DNA であった。一方、ARN 6 例中 1 例の PCR 産物は HSV-1 DNA で、他の 5 例は HSV-2 DNA であった (図 1)。HSV-1 DNA が検出された ARN は 1 年 7 か月前にヘルペス脳炎の既往があった。これらの症例における NT の測定時期および結果を表 1 に示す。発症早期に採血されたヘルペス性虹彩毛様体炎と ARN の各 1 例は、NT の値が HSV-1, HSV-2 ともに 4 倍以下であったが、その他の症例については、

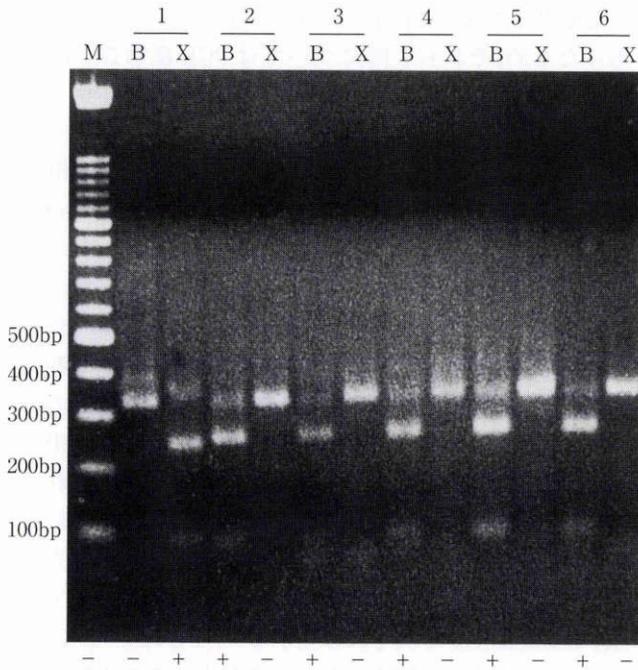


図1 Polymerase chain reaction 産物に対する制限酵素反応後の電気泳動。
 1~6: 急性網膜壊死の症例, M: サイズマーカー, B: Bgl II を反応させたもの, X: Xho I を反応させたもの, +/-: 制限酵素による切断の有無

PCR 産物による HSV の型別の結果で HSV-1 が原因と考えられた例では, NT の値において HSV-2 に比べ HSV-1 が 4 倍高く, 一方, HSV-2 が原因と考えられた例では, HSV-1 と HSV-2 が等しいか, あるいは HSV-2 の方が高値を示した(表1)。今回 PCR による HSV の型別を行っていないぶどう膜炎患者 33 例の NT の結果(表2)は, HSV-1, HSV-2 とともに 4 倍以下であった例が 5 例(15.2%), HSV-1 の方が HSV-2 より高値であった例が 24 例(72.7%)で, HSV-1 と HSV-2 が等しいか HSV-2 の方が高値であった例が 4 例(12.1%)であった。HSV-1 と HSV-2

が等しかった症例は HSV ARN 1 例(HSV-1, HSV-2 とともに 4 倍), VZV ARN 1 例(HSV-1, HSV-2 とともに 32 倍), 原田病 1 例(HSV-1, HSV-2 とともに 8 倍)の計 3 例で, HSV-2 の方が高値であった例は HSV ARN (HSV-1 16 例, HSV-2 32 倍)の 1 例のみであった(表2)。

IV 考 按

これまでに, ぶどう膜炎や網脈絡膜炎の原因として HSV の関与を証明した報告は多い。しかし, HSV には 2 つの型(HSV-1, HSV-2)が存在するにもかかわらず, 原因ウイルスの型別までを行った報告は少ない。その理由として, 以前から HSV 抗体価の測定は広く施行されていた一方で, 型別抗体価の測定は一般的ではなく, したがって, 眼科医が血清あるいは眼内液における型別の抗体価の測定をする機会が少なかったことが考えられる。特にぶどう膜炎や網脈絡膜炎の場合は, 眼内から採取可能な検体が微量に限られるために, ウイルスの分離培養や眼局所での型別抗体価の測定が困難であった。また, PCR の普及は多くの眼疾患における HSV の関与を証明する絶好の機会を与えたが, プライマーの多くが HSV-1 と HSV-2 の共通領域を標的としていることから, 眼局所における HSV DNA の存在が確認されたとしても, HSV の型別までは行えないという事情があった。そして何よりも, 角膜ヘルペスにおける HSV-1 の関与に対する精力的な解析や HSV-2 は主に新生児の疾患や性器ヘルペスとの関連において重要という事実を背景として, 多くの眼科医にとって成人の眼感染症に HSV が関与するとすれば, それは HSV-1 によるものであろうとする固定観念があったことも否めないと推察される。

今回, 我々はヘルペス性虹彩毛様体炎と ARN における HSV の型別を行った。その結果, ヘルペス性虹彩毛様体炎では HSV-1 が, ARN では HSV-1 だけでなく HSV-2 もその病因として重要であることが示された。ARN については, これまでも HSV-1^(81~23) と HSV-2^{(15)(24)~32)} の

表1 各症例における herpes simplex virus (HSV) の型と中和試験による血清抗体価

症例	年齢*	性	疾患	HSV の型**	血清抗体価***		発症~測定
					HSV-1	HSV-2	
1	45	男	ヘルペス性虹彩毛様体炎	HSV-1	<4	<4	7 日
2	20	女	ヘルペス性虹彩毛様体炎	HSV-1	8	<4	10 日
3	64	女	ヘルペス性虹彩毛様体炎	HSV-1	16	4	3 年
4	54	女	急性網膜壊死	HSV-1	16	4	3 年
5	48	女	急性網膜壊死	HSV-2	16	16	5 年
6	51	男	急性網膜壊死	HSV-2	4	8	5 年
7	39	女	急性網膜壊死	HSV-2	4	8	5 年
8	51	男	急性網膜壊死	HSV-2	4	4	8 日
9	17	女	急性網膜壊死	HSV-2	<4	<4	4 日

*: 年齢は疾患発症時年齢, **: 制限酵素を用いて検討した polymerase chain reaction (PCR) 産物中におけるウイルス DNA の型, ***: 中和試験による血清抗体価。単位は倍。< 4 は 4 倍以下陰性を示す。

表 2 ぶどう膜炎患者における中和試験による HSV 血清抗体価

年齢*	性	疾患	血清抗体価**		発症～測定
			HSV-1	HSV-2	
37	男	肉芽腫性虹彩毛様体炎	<4	<4	3日
59	男	肉芽腫性汎ぶどう膜炎	<4	<4	14日
28	男	ポスナー・シュロスマン症候群	<4	<4	2日
31	男	原田病	<4	<4	4か月
46	男	原田病	<4	<4	11か月
53	男	急性網膜壊死(VZV***)	128	8	1年7か月
60	男	非肉芽腫性汎ぶどう膜炎	128	4	1年5か月
50	男	急性網膜壊死(VZV)	64	16	3年8か月
37	男	急性網膜壊死(VZV)	64	8	1年7か月
76	女	肉芽腫性汎ぶどう膜炎	64	8	1か月
57	男	非肉芽腫性虹彩毛様体炎	64	8	1か月
48	女	急性網膜壊死(VZV)	64	4	6年
74	女	肉芽腫性汎ぶどう膜炎	32	16	1年
62	男	急性網膜壊死(VZV)	32	8	8日
49	男	ベーチェット病	32	8	2年4か月
54	女	糖尿病虹彩炎	32	4	7日
46	男	非肉芽腫性虹彩毛様体炎	32	4	1年
47	男	原田病	32	4	3年
46	男	VZVによる虹彩毛様体炎	32	4	5か月
51	女	非肉芽腫性虹彩毛様体炎	16	8	7日
65	男	急性網膜壊死(VZV)	16	4	4年
82	女	肉芽腫性汎ぶどう膜炎	16	4	1年
28	男	肉芽腫性虹彩毛様体炎	16	<4	9日
58	女	サルコイドーシス	16	<4	2年
30	女	非肉芽腫性虹彩毛様体炎	16	<4	2年
54	男	VZVによる虹彩毛様体炎	16	<4	12日
70	男	真菌性眼内炎	8	4	3か月
67	女	VZVによる虹彩毛様体炎	4	<4	14日
53	女	サルコイドーシス	4	<4	1年2か月
61	女	急性網膜壊死(VZV)	32	32	9年
48	女	原田病	8	8	2日
34	女	急性網膜壊死(HSV)	4	4	3年
50	男	急性網膜壊死(HSV)	16	32	11年

*: 年齢は疾患発症時年齢, **: 中和試験による血清抗体価. 単位は倍. <4は4倍以下陰性を示す. ***: varicella zoster virus(水痘帯状疱疹ウイルス)

両者の関与が示されてきた. 例えば, HSV-1 に関して眼局所から直接ウイルスの関与が証明された例としては, 網脈絡膜の生検組織⁸⁾, 網膜下液⁹⁾, 硝子体⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾, 水晶体吸引液¹²⁾, 角膜炎合併例における角膜上皮¹³⁾からそれぞれウイルスが分離, 同定されている他, 前房水や硝子体を用いた型特異的 PCR あるいは PCR と制限酵素による切断パターンの解析の組み合わせによって眼内液中の HSV-1 DNA を証明した例^{14)~19)}, 硝子体中の細胞や剖検眼の網膜に対する免疫組織化学染色から HSV-1 抗原を見出した例^{20)~22)}, 硝子体中に HSV-1 抗原を含む免疫複合体の存在を確認した例²³⁾などの報告がある. 一方, HSV-2 に関して, 眼内液中の HSV-2 DNA の存在を PCR を用いて証明した例や^{15)24)~26)}, 硝子体中の細胞から HSV-2 抗原を見出した例²⁷⁾の他に, 間接的な証明として尿から HSV-2 を分離した例²⁸⁾, 髄液から PCR によって HSV-2 DNA を検出した例²⁹⁾, 型別の抗体価を硝子体³⁰⁾,

髄液³¹⁾, 血清³²⁾において測定し, その結果から HSV-2 の関与を想定した例などがある. これらの例とは別に, これまでに眼内液や血清中の抗体価のデータから HSV-1 の関与を示した報告は多いが, これらの報告においては同時期の HSV-2 の抗体価が測定されておらず, したがって, HSV-2 の関与を否定することができない. 何故なら, 例えば, 今回我々が対象とした HSV ARN の 6 例のうち, 5 例については急性期の眼内液(前房水 1 例, 硝子体 4 例)および血清における HSV 抗体価の測定を HSV-1 抗原を用いた蛍光抗体法により施行し, また, 同時に抗体率を算出したが, その結果はいずれの症例についても抗体率 6 以上と有意に眼内液中の HSV 抗体の上昇があり, したがって, 抗体率だけに注目した場合は, この 5 例は HSV-1 による ARN とも考えられる症例であった. しかし, 眼内液の PCR および制限酵素による解析の結果は, そのうちの 4 例で HSV-2 が原因と同定された. つまり,

HSV-2によるARNでは、HSV-1抗原を用いて抗体価の測定を行ったとしても、交差性の問題からその値は高値を示す可能性が十分にある³³⁾。よって、HSV ARNにおいて、抗体価のみから病因ウイルスの型別を行う場合には、交差性を持たない厳密に型特異的な抗原を用いて抗体価を測定するか、HSV-1とHSV-2の両者の抗体価を測定して比較検討することが必要となる。そこで、我々は血清抗体価からHSV ARNの原因ウイルスの型別を行い得るかについて検討する目的で、一般的に普及しているNTを用いて型別血清抗体価の測定を行い、いくつかの興味ある知見を得た。まず、NTの結果は眼内液を用いたHSVの型別結果と非常によく相関していた。すなわち、眼内液の解析によりHSV-1が病因と同定された例はいずれもNTの結果においてHSV-1がHSV-2より高値を示し、逆にHSV-2が病因として同定された例ではいずれもHSV-1とHSV-2が同じ値かHSV-2の方が高値を示した。今回NTの測定時期が眼疾患の急性期だけでなく、3~5年経過したものも含まれていたことはすべての症例で発症時の病態を正確に表すものではないと考えられるが、逆に長期経過した後にも急性期の眼内液での解析結果と型別抗体価の値に相関があったことは、以前にHSV ARNと診断された症例においても病因HSVの型別が行える可能性を示す。実際に、我々も今回PCR産物による型別の行えなかった別のHSV ARNの症例2例に対して、それぞれ発症から11年後と3年後の現時点でNTによる血清抗体価の測定を行ったが、2例ともにHSV-2の値がHSV-1の値以上の高値を示し、以前のARNがHSV-2によるものであると推測された。この抗体価の測定によるARNの型別については、ARN発症から抗体価測定までの期間に、眼局所以外の顕性、不顕性のHSV感染症が存在しなかったことがあくまでも原則となるが、HSV ARNの原因としてHSV-1とHSV-2の両者が考えられている以上、過去の症例についても解析を行うことはARNの病態を知る上でも重要であると考えられる。その際、NTによる抗体価の測定は比較的簡便で、また既に広く普及しており有用であるが、HSV-1およびHSV-2の相互に交差反応もあるため³³⁾、今後はELISAなどを用いた型特異的抗体価の測定が行われることも望まれる。

今回我々が検討を行ったHSV ARNの場合、1例を除いてそのすべてがHSV-2によるものであることが示された。HSV-1によるARN(HSV-1 ARN)とHSV-2によるARN(HSV-2 ARN)ではその眼所見に違いはなかったが、HSV-1 ARNの症例では1年7か月前にヘルペス脳炎の既往があった。脳炎については主に臨床像とアシクロビルが著効した経過からヘルペス脳炎との診断がなされ、十分なウイルス学的検討が行われておらず、したがって、原因ウイルスについては不明である。しかし、一般に成人のヘルペス脳炎の多くがHSV-1が原因である

と考えられていることや、今回眼内液の検討でもHSV-1 DNAが同定されたこと、さらにNTによる血清抗体価もHSV-1の方が高値を示したこと(HSV-1 16倍、HSV-2 4倍)などから、本症例の場合はHSV-1が脳炎およびARNに関与していた可能性が考えられた。文献的にも、本症例のように脳炎後に発症したARNの場合はHSV-1を原因とするものが主であるが、脳炎の既往がなくHSV-1 ARNを発症した例も多数報告されており、必ずしもHSV-1 ARNが脳炎後に発症するとは限らない。

一方、Itohら³¹⁾はHSV-2 ARNの7例がいずれも10~50代までの女性であったと報告している。海外の報告では性別あるいは年齢的な偏りはないが、月本ら³⁰⁾も37歳女性のHSV-2 ARNの症例を報告しており、我々のHSV-2 ARN 7例(抗体価での検討例を含む)も、そのうち4例が女性でいずれも10~40代までであった。我が国においてはHSV-2 ARNがなぜ比較的年齢の若い女性に多く発症するのかについては不明であるが、HSV-2が主な原因となり、若年女性に発症し、過去に皮膚症状や外陰部の症状を伴わないことも多いという点は、Mollaret's 髄膜炎^{34)~36)}を想起させる。Mollaret's 髄膜炎は髄液中に大きな単球(Mollaret's 細胞)の浸潤を特徴とする再発性の無菌性髄膜炎で、通常は神経症状を残すことなく数日以内に寛解する予後良好な疾患である^{34)~36)}。今回の症例では髄膜炎を証明できなかったが、これまでにも、HSV-2 ARNにおいて脳炎や髄膜炎の存在を確認した例は多く^{15) 24) 26) 29) 31) 32)}、あるいはこのMollaret's 髄膜炎にみられる髄液中のHSV-2の再活性化は、HSV-2 ARNの発症に何らかの関係があるのかも知れない。

これまで、HSV-1は三叉神経節などに潜伏しており、再活性化により主に上半身の疾患を惹き起こし、HSV-2は仙髄神経節などに潜伏し下半身の疾患に関与すると考えられてきた。しかし、このウイルスの「棲みわけ」は厳密なものではないことが知られてきた。したがって、今後はHSVによる眼感染症においても常にHSVの型別を行いながら症例を集積することにより、HSV-1とHSV-2の眼局所における関わりについて検討することは極めて重要であると考えられる。

文 献

- 1) 安元慎一郎：単純ヘルペスの臨床、男性性器ヘルペス。新村真人，他(編)：ヘルペスウイルス感染症。臨床医薬研究協会，東京，164-168，1996。
- 2) 中川 尚：単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)と眼感染症。あたらしい眼科 15:1077-1081，1998。
- 3) Itoh N, Matsumura N, Ogi A, Nishide T, Imai Y, Kanai H, et al: High prevalence of herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis syndrome associated with herpes simplex virus in Japan. *Am J Ophthalmol* 129: 404-405, 2000.
- 4) 箕田 宏，薄井紀夫，後藤 浩，坂井潤一，臼井正彦：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.
- 5) **Ando Y, Kimura H, Miwata H, Kudo T, Shibata M, Morishima T**: Quantitative analysis of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of children with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 41: 170—173, 1993.
 - 6) **Gibbs JS, Chiou HC, Hall JD, Mount DW, Re-
tondo MJ, Weller SK, et al**: Sequence and mapping analyses of the herpes simplex virus DNA polymerase gene predict a C-terminal substrate binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7969—7973, 1985.
 - 7) **Tsurumi T, Maeno K, Nishiyama Y**: Nucleotide sequence of the DNA polymerase gene of herpes simplex virus type 2 and comparison with the type 1 counterpart. *Gene* 52: 129—137, 1987.
 - 8) **Grutzmacher RD, Henderson D, McDonald PJ, Coster DJ**: Herpes simplex chorioretinitis in a healthy adult. *Am J Ophthalmol* 96: 788—796, 1983.
 - 9) **渡辺穰爾, 芦田雅彦, 船木麻子, 田沢 博, 坂上富士男, 安藤伸朗**: 網膜下液から単純ヘルペスウイルス 1 型を分離培養しえた急性網膜壊死の 1 例. *日眼会誌* 93: 65—71, 1989.
 - 10) **Duker JS, Nielsen JC, Eagle RC Jr, Bosley TM, Granadier R, Benson WE**: Rapidly progressive acute retinal necrosis secondary to herpes simplex virus, type 1. *Ophthalmology* 97: 1638—1643, 1990.
 - 11) **Lewis ML, Culbertson WW, Post JD, Miller D, Kokame GT, Dix RD**: Herpes simplex virus type 1. A cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology* 96: 875—878, 1989.
 - 12) **Biswas J, Madhavan HN, Badrinath SS**: Demonstration of herpes simplex virus from lens aspirate in healed acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 81: 802—805, 1997.
 - 13) **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.
 - 14) **Verjans GM, Feron EJ, Dings MEM, Cornelissen JGC, Van der Lelij A, Baarsma GS, et al**: T cell specific for the triggering virus infiltrate the eye in patients with herpes simplex virus-mediated acute retinal necrosis. *J Infect Dis* 178: 27—34, 1998.
 - 15) **Knox CM, Chandler D, Short GA, Margolis TP**: Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for diagnosis of viral retinitis. *Ophthalmology* 105: 37—45, 1998.
 - 16) **Pavesio CE, Conrad DK, McCluskey PJ, Mitchell SM, Towler HMA, Lightman S**: Delayed acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. *Br J Ophthalmol* 81: 415—416, 1997.
 - 17) **Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, Jong PTVM, Baarsma GS, et al**: Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 121: 650—658, 1996.
 - 18) **Sado K, Kimura T, Hotta Y, Sakuma H, Hayakawa M, Kato K, et al**: Acute retinal necrosis syndrome associated with herpes simplex keratitis. *Retina* 14: 260—263, 1994.
 - 19) **西脇弘一, 根木 昭, 竹岡加陽, 宮西節子, 寺内博夫**: Polymerase chain reaction 法により単純ヘルペス 1 型 DNA を検出した桐沢型ぶどう膜炎 3 症例. *臨眼* 47: 205—209, 1993.
 - 20) **Rummelt V, Rummelt C, Jahn G, Wenkel H, Sinzger C, Mayer UM, et al**: Triple retinal infection with human immunodeficiency virus type 1, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1. *Ophthalmology* 101: 270—279, 1994.
 - 21) **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.
 - 22) **PePOSE JS, Hilborne 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.
 - 23) **Matsuo T, Date S, Tsuji T, Koyama M, Nakayama T, Koyama T, et al**: Immune complex containing herpesvirus antigen in a patient with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 101: 368—371, 1986.
 - 24) **Schlingemann RO, Bruinenberg M, Dillen PW, Feron E**: Twenty years' delay of fellow eye involvement in herpes simplex virus type 2-associated bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 122: 891—892, 1996.
 - 25) **Rahhal FM, Siegel LM, Russak V, Wiley CA, Tedder DG, Weinberg A, et al**: Clinicopathologic correlations in acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2. *Arch Ophthalmol* 114: 1416—1419, 1996.
 - 26) **Thompson WS, Culbertson WW, Smiddy WE, Robertson JE, Rosenbaum JT**: Acute retinal necrosis caused by reactivation of herpes simplex virus type 2. *Am J Ophthalmol* 118: 205—211, 1994.
 - 27) **Peyman GA, Goldberg MF, Uninsky E, Tessler H, Pulido J, Hendricks R**: Vitrectomy and intravitreal antiviral drug therapy in acute retinal necrosis. Report of two cases. *Arch Ophthalmol* 102: 1618—1621, 1984.
 - 28) **Mahjoub SB, Ganley JP, Misra RP, Langford MP**: Isolation of herpes simplex virus type 2 that is retinovirulent in mice. *Curr Eye Res* 8: 687—695, 1989.
 - 29) **Perry JD, Girkin CA, Miller NR, Kerr DA**: Herpes simplex encephalitis and bilateral acute retinal

- necrosis syndrome after craniotomy. *Am J Ophthalmol* 126:456—460, 1998.
- 30) 月本伸子, 高塚忠宏, 上谷弥子, 秋草正子, 遠藤雄三: 硝子体抽出液に対し, 病理学的ならびに血清学的検索を行った桐沢型ぶどう膜炎の1例. *臨眼* 37: 1055—1061, 1983.
- 31) Azazi M, Samuelsson A, Linde A, Forsgren M: Intrathecal antibody production against viruses of the herpesvirus family in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 112:76—82, 1991.
- 32) Margolis T, Irvine AR, Hoyt WF, Hyman R: Acute retinal necrosis syndrome presenting with papillitis and arcuate neuroretinitis. *Ophthalmology* 95:937—940, 1988.
- 33) 橋戸 円: ヘルペスウイルスの基礎. ヘルペスウイルスの血清診断. 新村真人, 他(編): ヘルペスウイルス感染症. 臨床医薬研究協会, 東京, 68—75, 1996.
- 34) Tang Y, Mitchell PS, Espy MJ, Smith TF, Persing DH: Molecular diagnosis of herpes simplex virus infections in the central nervous system. *J Clin Microbiol* 37:2127—2136, 1999.
- 35) Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, Buller RS, Storch GA: Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: Improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 20:842—848, 1995.
- 36) Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GPA: Molaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 43:1722—1727, 1993.
-