

平成 15 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

水痘帯状疱疹ウイルスによる眼炎症と免疫特異性

毛塚 剛司

東京医科大学眼科学教室

要 約

以前から、単純ヘルペスウイルスによるマウス実験的急性網膜壊死において、ウイルス特異的遅延型過敏反応は陰性となるが、ウイルス抗体は産生されることが知られていた。今回、水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死症例と前部ぶどう膜炎症例において、同様の現象が起きるか否かを検討した。水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死症例、前部ぶどう膜炎症例、皮疹のない虹彩毛様体炎(zoster sine herpette)症例に各々水痘皮内テストを行った。対照群の虹彩毛様体炎を伴わない眼部帯状疱疹症例では全例陽性であったが、急性網膜壊死症例、前部ぶどう膜炎症例では陰性例が存在した。重症例の急性網膜壊死や前部ぶどう膜炎では水痘皮内反応陰性例が多かった。水痘皮内反応陰性例では、急性網膜壊死

症例の水痘帯状疱疹ウイルス血清抗体価が皮内反応陽性例より高い傾向にあり、負の相関を呈した。水痘皮内反応は水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死や前部ぶどう膜炎の寛解期には陽転化した。Zoster sine herpette 症例でも水痘皮内反応は陰性となった。水痘皮内反応の陰性現象は水痘帯状疱疹ウイルスによるぶどう膜炎で多く認められ、ウイルス特異的遅延型過敏反応の低下を示し、急性期における急性網膜壊死や前部ぶどう膜炎を助長する可能性が推定された。(日眼会誌 108 : 649—653, 2004)

キーワード：急性網膜壊死，眼部帯状ヘルペス，虹彩毛様体炎，水痘皮内反応

A Review

Ocular Inflammation with Varicella-zoster Virus and Immune Privilege

Takeshi Kezuka

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Mice with experimental acute retinal necrosis (ARN) induced by herpes simplex virus fail to acquire virus-specific delayed hypersensitivity (DH), even though they produce antiviral antibodies. We investigated whether there was a similar correlation for patients with varicella zoster virus (VZV)-induced ARN or patients with anterior uveitis caused by VZV. Patients with acute, VZV-induced ARN, with anterior uveitis with dermatitis (herpes zoster ophthalmicus, ZO-AU), or with anterior uveitis without dermatitis (zoster sine herpette, ZSH-AU) were skin-tested with VZV to evaluate DH. All patients with VZV-induced skin disease alone (control group) displayed intense DH when tested with VZV antigen. In contrast, subsets of patients with ARN or ZO-AU displayed absent VZV-specific DH. Patients with the most severe ARN or ZO-AU had

the lowest DH responses to VZV antigens. Serum anti-VZV antibody titers were higher in ARN patients than in normal subjects, and anti-viral titer correlated inversely with intensity of anti-VZV DH responses. VZV-specific DH responses were restored in patients who recovered from ARN or from anterior uveitis caused by VZV. Patients with ZSH-AU also failed to display VZV-specific DH. Absence of DH reactivity to VZV antigens appears to be a concomitant feature of VZV-uveitis of high intensity.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 649—653, 2004)

Key words : Acute retinal necrosis, Herpes zoster ophthalmicus, Uveitis, Varicella-zoster virus, Skin test

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 毛塚 剛司
(平成 16 年 4 月 19 日受付，平成 16 年 6 月 2 日改訂受理)

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

(Received April 19, 2004 and accepted in revised form June 2, 2004)

I はじめに

帯状疱疹は、本邦における近年のデータによると帯状疱疹患者 1,065 例中、頭頸部の発症が 4.8% と他の部位に比べて最も高い¹⁾。そのうち、眼合併症が 13.4% に発症するといわれている。最も重要な眼合併症である眼部帯状疱疹は、内眼炎を発症するタイプと発症しないタイプに分かれており、その発症機序についてはまだ定まった見解を得ていない。我々は単純疱疹ウイルス (herpes simplex virus, HSV) の眼感染モデルからヒントを得て、ヒトにおけるヘルペス性内眼炎の発症機序に対して新しい知見を得たので報告する。

II HSV 感染による眼炎症の動物モデル

以前から、急性網膜壊死 (acute retinal necrosis, ARN, 桐沢型ぶどう膜炎) のモデルとして、HSV をマウスの前房内に注入すると、2~3 日以内に注入眼の前部ぶどう膜炎が惹起され、その 1 週間後に他眼のぶどう膜網膜炎が発症することが確認されていた²⁾。この動物モデルでは、全身の HSV に対する遅延型過敏反応の抑制および抗体反応の活性化現象がみられた。この免疫反応は Streilein, Atherton らのグループにより詳しく検討され、前房関連免疫偏位 (anterior chamber associated immune deviation, ACAID) と呼ばれている^{2~4)}。ACAID は前房内へのウイルス注入時に限らず、蛋白抗原の注入時や眼における移植免疫にも存在し、抗原特異的な免疫寛容の一種と考えられている。また、ACAID は前房内という閉鎖された特殊な場 (immune privileged site) において、transforming growth factor- β などのサイトカインの影響下に抗原特異的な調節細胞が作り出され、全身免疫に影響を与えることが知られている⁵⁾。ウイルス特異的にこのような免疫抑制が反応性に起こることは、免疫が働きにくくなり、通常正常に機能していなければならない HSV に対する免疫反応 (遅延型過敏反応など) が特殊な免疫反応の成立により働かなくなると考えられる。このため、HSV の眼内増殖を助長するような結果を招いている可能性が推察される。遅延型過敏反応の一種であるウイルスに対する皮内反応を調べた研究では、C 57 BL/6 マウスの前房内に HSV を注入しても HSV に対する皮内反応は強く起き、僚眼の眼病変は起こらなかった⁶⁾。一方、BALB/c マウスの前房内に HSV を注入した時には、僚眼に ARN が惹起され、HSV に対する皮内反応は陰性となった⁶⁾。このように、マウスでは系統によって ARN の発症が惹起され、それに関連して HSV に対する全身の免疫応答が異なることが推定されている。この結果から、HSV に対する皮内反応などの全身の免疫反応は、マウス ARN の発症を抑制する効果があると考えられている。以上のような免疫システムがマウス以外、特にヒトにおいて働

ているか否か長い間疑問視されていた。今回、著者は水痘帯状疱疹ウイルスに起因する汎ぶどう膜炎の代表的疾患である桐沢型ぶどう膜炎 (ARN)⁷⁾ と、ヘルペス性前部ぶどう膜炎の代表的疾患である眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎⁸⁾ で水痘帯状疱疹ウイルスに対する皮内反応の調査を行った。

III 水痘帯状疱疹ウイルスによる ARN と皮内反応

ARN の発症原因は、HSV によるものと水痘帯状疱疹ウイルスによるものに大別される。水痘帯状疱疹ウイルスによるものは、HSV 由来のものに比べてより眼病変が劇症化するという報告⁹⁾¹⁰⁾ がなされており、ARN の発症原因および重症化の機序について多くの見解がある。ヘルペスウイルスによる網膜炎の発症原因として、ウイルスが三叉神経節に潜んでいる可能性¹¹⁾ やウイルスとヒト白血球抗原 (HLA) との関連性¹²⁾、硝子体中の免疫抑制酸性蛋白の存在¹³⁾ などが推測されている。全身の免疫能の低下で ARN が発症しやすいといわれている一方、全身の免疫能の低下がなくとも ARN が発症することもよく経験する¹⁴⁾。しかし、一見免疫能が正常と思える場合でも ARN を発症してしまうのは、個人の局所における免疫システム異常の可能性がある。先ほどの ARN の動物モデルでは、主要組織適合抗原 (MHC, ヒトでは HLA) の違いにより発症の有無が決定されたと述べた⁶⁾。同様にヒトでもウイルスに対する免疫反応の違いにより、ARN の重症度が左右されることは十分起こり得ることである。そこで、ARN 症例におけるウイルス特異的細胞性免疫能と液性免疫能の調査を行った⁷⁾。詳細を述べると、眼内液を用いた polymerase chain reaction (PCR) 法と Q 値によって水痘帯状疱疹ウイルスによる ARN と診断した 23 例に対して、遅延型過敏反応を評価する目的で水痘帯状疱疹ウイルス抗原およびツベルクリン (PPD) を用いた皮内反応を発症後約 1 週間以内に施行した。また、同年代の健常人 13 例およびぶどう膜炎を併発していない眼部帯状疱疹 7 例を対照に検討を行った。水痘帯状疱疹ウイルス皮内注射は、水痘帯状疱疹ウイルス抗原 (水痘抗原) を用いた皮内反応のキットが田辺製薬から市販されており、容易に入手可能である。水痘帯状疱疹ウイルス皮内テストは PPD 用 1 ml シリンジに溶液を吸引し、26 G 針を用いて前腕屈側に 0.1 ml 皮内注射する。判定は 24 時間後に行い皮内の発赤、腫脹が 5 mm 以上なら陽性とする。著者らは同時に PPD 皮内テストも行うため、念のため 48 時間後も判定している。日本において大多数の者は PPD 反応陽性であり、今回 PPD 反応を陽性対照群として検査を行った。高齢になると細胞性免疫能が低下するため、水痘皮内反応は陰性例が増加する可能性があるが¹⁵⁾、今回調査した年齢層 (平均 50.4 歳) では陰性例は少ないとさ

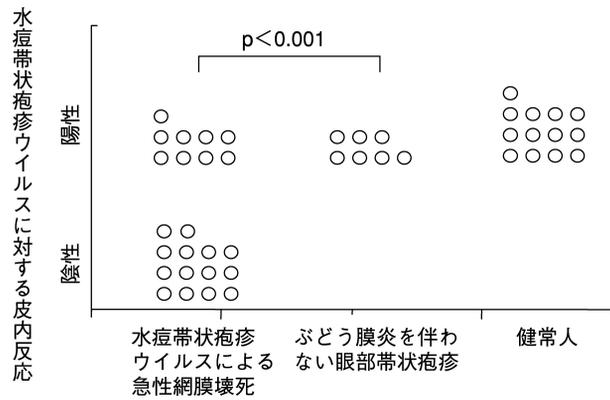


図 1 水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死に対する水痘皮内反応。
健康人と虹彩毛様体炎を伴わない眼部帯状疱疹症例では、水痘皮内反応がすべて陽性である一方、50%以上の水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死症例において水痘皮内反応陰性である。(文献7より改変。Arch Ophthalmol 119:1044-1049, 2001. Copyright © 2001, American Medical Association. All rights reserved.)

れている。水痘皮内反応に限らず細胞性免疫能を示す検査は、比較的鋭敏なため副腎皮質ホルモン薬内服の影響を受けやすい。つまり、ARN の早期から消炎目的で副腎皮質ホルモン薬を内服すると細胞性免疫能が見かけ上低下してしまう可能性がある。このため、当研究では皮内反応検査日直前まで他院で副腎皮質ホルモン薬を投与していた症例は除外した。水痘皮内反応と ARN 症例との関係を図 1~3 に示す。健康人対照群では水痘皮内反応および PPD 反応が全例陽性であったのに対し、水痘帯状疱疹ウイルスによる ARN 症例では PPD 反応は陽性例が多かったにもかかわらず、水痘皮内反応は 23 例中 14 例(60.9%)で陰性化していた(図 1)。水痘皮内反応陰性群では有意に水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗体価が高く、水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫能が低下している場合は、逆に液性免疫能が高くなっているという現象がみられた(図 2)。続いて ARN の重症度を臨床的に評価し、水痘皮内反応の陰性例との相関関係をみてみると、重症度の高い ARN 患者では水痘皮内反応陰性例 14 例中 9 例(64.3%)と陰性例が多い傾向を示した(図 3)。また、この水痘皮内反応陰性例は ARN が寛解した後では 1 例を除き陽転化していた。過去の文献では、鈴木ら¹⁶⁾より同様の現象が HSV と眼病変発症時の免疫能において示されている。この報告では、HSV の眼病変発症時において、液性免疫能は正常もしくは軽度の亢進を呈しており、細胞性免疫能は報告された約半数例で低下が認められた¹⁶⁾。今回の水痘皮内反応と ARN の報告は新しい現象ではないが、動物モデルにおける ACAID と非常に似通った免疫反応であることが推定される。以上のことから、ARN が以前より全身の免

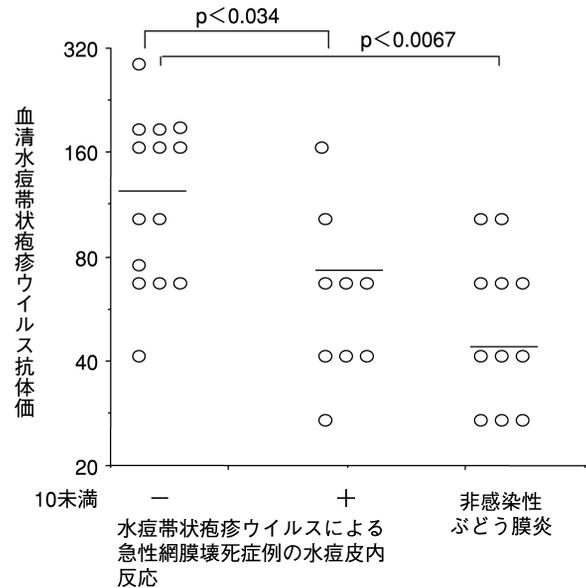


図 2 水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死における抗原特異的な細胞性免疫能と液性免疫との比較。
水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死症例の抗水痘帯状疱疹ウイルス抗体価は、非感染性ぶどう膜炎症例に比べて有意に高く、水痘皮内反応と負に相関している。(文献7より改変。Arch Ophthalmol 119:1044-1049, 2001. Copyright © 2001, American Medical Association. All rights reserved.)

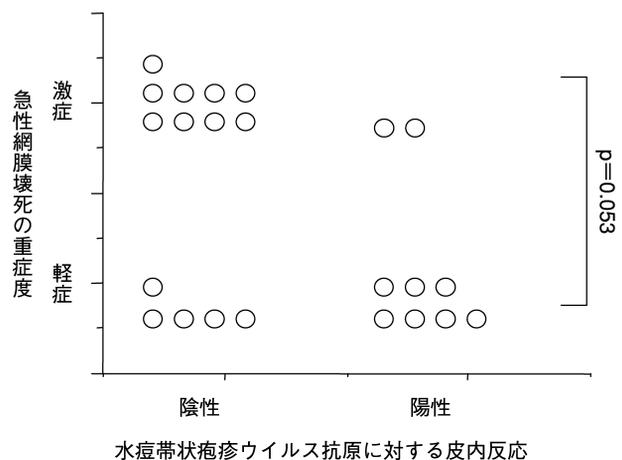


図 3 水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死に対する水痘皮内反応と重症度との関係。
水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死における水痘皮内反応陰性例では重症度が高く、皮内反応と重症度は負に相関している。(文献7より改変。Arch Ophthalmol 119:1044-1049, 2001. Copyright © 2001, American Medical Association. All rights reserved.)

疫能に異常がないとされてきたのに対し、ARN の背景には水痘帯状疱疹ウイルスに対する個人の細胞性免疫に異常が認められる可能性があるといえる。さらに、マウスモデルと同様に重篤な ARN 患者において、その重症化に対して水痘皮内反応のような遅延型過敏反応の低下

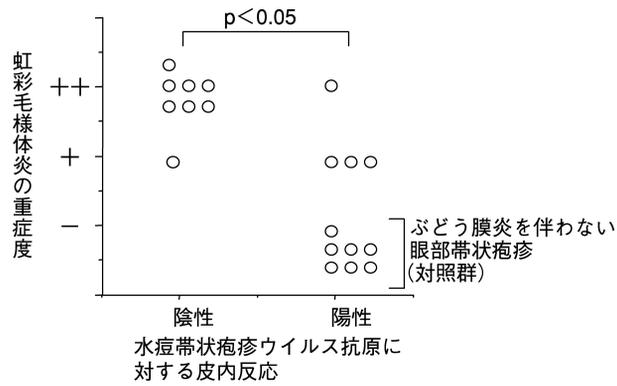


図 4 眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎症例における水痘帯状疱疹ウイルス抗原特異的皮内反応と重症度との関係。

虹彩毛様体炎を伴わない眼部帯状疱疹症例では、水痘皮内反応がすべて陽性であるのに対して、眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎症例の 67% が皮内反応陰性であった。疾患の重症度と皮内反応は負に相関している。(文献 8 より改変, Arch Ophthalmol 120: 1183-1188, 2002. Copyright © 2002, American Medical Association. All rights reserved.)

を引き起こす生体反応がウイルスに対して助長するように働いていると考えられる。

IV 眼部帯状疱疹に併発するぶどう膜炎と皮内反応

水痘帯状疱疹ウイルスによる汎ぶどう膜炎の代表例である ARN では、水痘皮内反応の陰性例が多く、個々の細胞性免疫能の低下が ARN の重症化に関与している可能性があることを前項で述べた。次に、水痘帯状疱疹ウイルスによる前部ぶどう膜炎の代表的疾患である、眼部帯状疱疹に続発する虹彩毛様体炎症例で同様の検討を行った⁸⁾。眼部帯状疱疹に合併する虹彩毛様体炎 12 例および同年齢層の顔部に帯状疱疹を認めるが虹彩毛様体炎を併発していない対照 7 例に対して、抗原特異的な遅延型過敏反応を調査するために水痘皮内テストを行った。結果は、対照群は水痘抗原に対して全例皮内テスト陽性であったのに対し、眼部帯状疱疹に続発する虹彩毛様体炎の重症群で 8 例中 7 例 (88%)、軽症群で 4 例中 1 例 (25%) において水痘帯状疱疹ウイルス皮内反応が陰性であった。この時、虹彩毛様体炎の臨床的重症度と水痘抗原に対する皮内反応は負に相関していた (図 4)。また、興味深いことに、水痘皮内反応陰性例は、虹彩毛様体炎が寛解した後で ARN と同様ほとんどの症例において陽転化していた。これより水痘皮内反応の陰性現象は、ウイルス特異的遅延型過敏反応の低下が急性期における眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎の重症化に関連している可能性が考えられる。虹彩毛様体炎が寛解した後での水痘皮内反応の陽転化現象は、続けて皮内反応を行うことによるブースト効果で出現してしまう可能性

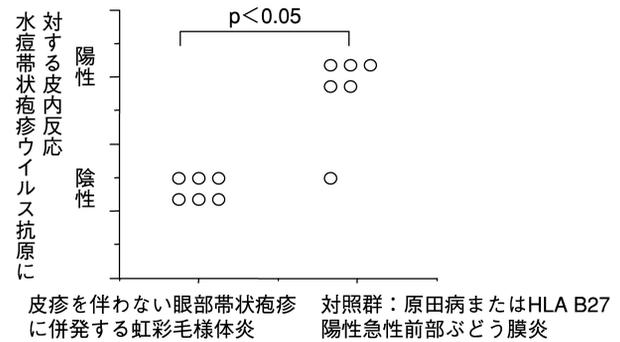


図 5 皮疹を伴わない眼部帯状疱疹併発前部ぶどう膜炎 (zoster sine herpette) 症例における水痘帯状疱疹ウイルス抗原特異的皮内反応。

原田病やヒト白血球抗原 (HLA)-B 27⁺ 急性前部ぶどう膜炎において大部分の症例で水痘皮内反応が陽性なのに対し、zoster sine herpette を伴った症例では全例で水痘皮内反応が陰性であった。(文献 8 より改変, Arch Ophthalmol 120: 1183-1188, 2002. Copyright © 2002, American Medical Association. All rights reserved.)

も完全には否定できない¹⁷⁾。しかし、動物モデルと違い、半永久持続することで知られている ACAID 様の特異免疫が、一過性なのかについてはさらに検討を必要とするところである。

V Zoster sine herpette と皮内反応

皮疹を伴わない眼部帯状疱疹 (zoster sine herpette) は、皮膚症状がなく虹彩毛様体炎を併発することがある¹⁸⁾。寛解期には虹彩に瘢痕が出現し、診断が容易になるが、急性期では他のぶどう膜炎との鑑別が困難である。確定診断は zoster sine herpette 患者からの前房水 PCR を行い、ウイルス DNA を検出することが必要とされている¹⁹⁾²⁰⁾。眼部帯状疱疹の一型である zoster sine herpette でも同様の水痘皮内反応の結果が得られるか検討を行った⁸⁾。結果は zoster sine herpette でも、原田病または HLA-B 27⁺ 急性前部ぶどう膜炎などの対照群と比較して、6 例全例で水痘帯状疱疹ウイルス抗原に対する皮内反応は陰性であった (図 5)。このことから水痘帯状疱疹ウイルス抗原に対する皮内反応は、水痘帯状疱疹ウイルスによるぶどう膜炎の機序を探るだけではなく、急性期の zoster sine herpette といった診断が難しい疾患に対しても有用な補助診断になり得ると思われる。

VI 皮内反応の欠点と今後の展望

水痘皮内反応と水痘帯状疱疹ウイルスによるぶどう膜炎との関係を表 1 に示す。ARN のマウスモデルにおけるウイルス特異的遅延型過敏反応の抑制機序がヒトですべて応用できるとは限らないが、個人における免疫反応の違いが ARN や眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎の発症機序に関わっている可能性が高い。しかし、水痘

表 1 水痘皮内反応と水痘帯状疱疹ウイルスによるぶどう膜炎

	水痘皮内反応
急性網膜壊死(軽症型)	+
急性網膜壊死(重症型)	-
眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎(軽症型)	+
眼部帯状疱疹に併発する虹彩毛様体炎(重症型)	-
Zoster sine herpette	-

皮内反応をヘルペス性ぶどう膜炎の診断に用いることができるかはまだ検討の余地がある。水痘皮内反応に用いる抗原が水痘帯状疱疹ウイルスにどこまで特異的かはつきりしないため²¹⁾、単純ヘルペスウイルスによるぶどう膜炎でも、水痘皮内反応が交差反応を起こして陰性になってしまう可能性がある。このため、水痘皮内反応に用いる抗原の交差性を今後検討する必要があると思われる。

稿を終えるに当たり、ご指導を頂きました白井正彦教授、坂井潤一助教授をはじめ共同研究者の諸先生方に陳謝いたします。また共同研究者であり、貴重な助言を頂きました故 J. W. Streilein 教授のご冥福をお祈りいたします。

文 献

- 1) 石川博康, 玉井克人, 見坊公子, 角田孝彦, 澤村大輔, 梅木 薫, 他: 多施設合同による帯状疱疹の年間統計解析の試み(2001年4月~2001年3月). 日皮会誌 113: 1229-1239, 2003.
- 2) Atherton SS, Streilein JW: Two waves of virus following anterior chamber inoculation of HSV-1. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 571-579, 1987.
- 3) Streilein JW: Immune regulation and the eye: A dangerous compromise. FASEB J 1: 199-208, 1987.
- 4) Streilein JW: Ocular immune privilege: Therapeutic opportunities from an experiment of nature. Nat Rev Immunol 3: 879-889, 2003.
- 5) Streilein, JW, Masli, S, Takeuchi, M, Kezuka, T: The eye's view of antigen presentation. Hum Immunol 63: 435-443, 2002.
- 6) Atherton SS, Kanter MY, Streilein JW: ACAID requires early replication of HSV-1 in the injected eye. Curr Eye Res 10 Suppl: 75-80, 1991.
- 7) Kezuka T, Sakai J, Usui N, Streilein JW, Usui M: Evidence for antigen-specific immune deviation in patients with acute retinal necrosis. Arch Ophthalmol 119: 1044-1049, 2001.
- 8) Kezuka T, Sakai J, Minoda H, Takeuchi M, Keino H, Streilein JW, et al: A relationship between Varicella-Zoster virus-specific delayed hypersensitivity and Varicella-Zoster virus-induced anterior uveitis. Arch Ophthalmol 120: 1183-1188, 2002.
- 9) 市側稔博, 坂井順一, 山内康行, 箕田 宏, 白井正彦: 桐沢型ぶどう膜炎 44 例の臨床的検討. 日眼会誌 101: 243-247, 1997.
- 10) Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J, Roque M, et al: Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: A clinical evaluation and comparison. Ophthalmology 109: 1532-1537, 2002.
- 11) Bustos DE, Atherton SS: Detection of herpes simplex virus type 1 in human ciliary ganglia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 43: 2244-2249, 2002.
- 12) 市側稔博, 坂井順一, 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.
- 13) 竹田洋介, 山口克宏, 石黒誠一, 田村啓二, 玉井信: 眼底疾患における硝子体の免疫抑制酸性蛋白. 日眼会誌 96: 506-510, 1992.
- 14) 阿部俊明: 急性網膜壊死に対する新しい診断的治療法. あたらしい眼科 21: 29-34, 2004.
- 15) 高橋理明: 水痘皮内反応. あたらしい眼科 9: 225-231, 1992.
- 16) 鈴木彰子, 佐藤章子, 関根美穂, 高橋大介: 単純ヘルペスウイルスと眼病変一発症時の免疫能について. 眼紀 45: 257-262, 1994.
- 17) Menzies D: Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 159: 15-21, 1999.
- 18) Ross JVM: Herpes zoster ophthalmicus sine eruption. Arch Ophthalmol 42: 808-812, 1949.
- 19) 坂井順一, 薄井紀夫, 白井正彦, 今井章介, 大里外誉郎: Polymerase Chain Reaction 法により水痘帯状疱疹ウイルスが検出されたぶどう膜炎の 4 例. あたらしい眼科 9: 447-452, 1992.
- 20) Yamamoto S, Tada R, Shimomura Y, Pavan-Langston D, Dunkel EC, Tano Y: Detecting varicella-zoster virus DNA in iridocyclitis using polymerase chain reaction: A case of zoster sine herpette. Arch Ophthalmol 113: 1358-1359, 1995.
- 21) Shiraki K, Okuno T, Yamanishi K, Takahashi M: Polypeptides of varicella-zoster virus (VZV) and immunological relationship of VZV and herpes simplex virus (HSV). J Gen Virol 61: 255-269, 1982.