

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 (図13, 表1)

臼井 正彦¹⁾・後藤 浩¹⁾・島 陽子¹⁾ (1) 東京医科大学眼科学教室)
高村健太郎¹⁾・倉田 毅²⁾・佐多徹太郎²⁾ (2) 国立予防衛生研究所病理部)

The detection of Varicella-Zoster Virus (VZV) Antigen from Vitreous Humor of 3 Cases with Kirisawa-Urayama Type Uveitis

Masahiko Usui*, Hiroshi Gotoh*, Yoko Shima* Kentaro Takamura*,
Takeshi Kurata** and Tetsutaro Sata**

*Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

**Department of Pathology National Institute of Health

要 約

3症例の桐沢・浦山型ぶどう膜炎においてヘルペス群ウイルスに対する病因検索を行った。ウイルス分離はできなかったが、全例の硝子体切除片より水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)抗原陽性細胞が認められた。しかし、単純ヘルペスウイルス(HSV)やサイトメガロウイルス(CMV)の抗原陽性細胞は検出できなかった。また、3例中1例で、眼内液に対するHSVの抗体率が3.3~4.7を示し、VZVやCMVの抗体率よりも優位であったが、抗原検索ではVZVの抗原が見出された。本症の切除硝子体におけるウイルス抗原の検索は、病因を定める上で極めて重要であると考えられた。(日眼 92:1398-1405, 1988)

キーワード：桐沢・浦山型ぶどう膜炎，病因，水痘帯状疱疹ウイルス，ウイルス抗原，抗体率

Abstract

Virological examinations for herpes virus were performed in three cases of Kirisawa-Urayama type uveitis in an attempt to detect the causative agent. From all 3 cases, varicella-zoster virus (VZV) antigen was observed in inflammatory cells from vitreous humor, by direct immunofluorescence using monoclonal antibody. However, no viral antigen for herpes simplex virus or cytomegalovirus was found, and no herpes virus was isolated from the samples. Herpes antibodies and the antibody quotients of the intraocular fluid in these cases were also tested, and a high antibody titer and antibody quotient for VZV were detected in 2 of the cases. However, the HSV antibody quotient predominated in one out of the three cases, which had clinical features of the late stage of the uveitis, although VZV antigen positive cells were found in the vitreous humor. Therefore, viral antigen examination was thought to be more significant than the viral antibody quotient in determining the etiological diagnosis of Kirisawa-Urayama type uveitis, when the value of the quotient is low. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1398-1405, 1988)

Key words: Kirisawa-Urayama type uveitis, Etiology, Varicella-zoster virus, Viral antigen, Antibody quotient

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 臼井 正彦 (昭和63年5月2日受付)

Reprint requests to: Masahiko Usui, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tokyo Medical College

6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku Tokyo 160, Japan

(Accepted for publication May 2, 1988)

I 緒 言

桐沢・浦山型ぶどう膜炎の病因として最近ヘルペス群ウイルス、なかでも水痘带状疱疹ウイルス（以下VZVと略す）が注目されている^{1)~5)}。著者らは、本症の眼内液と血清におけるヘルペス群ウイルスの抗体価の測定とこれから算出される抗体率より、桐沢・浦山型ぶどう膜炎はVZVに起因した眼内炎であることを以前より指摘してきた^{5)~7)}。しかし、この方法はウイルス感染を間接的に証明したものであって、直接的に実証したものではない。一般に眼内ウイルス感染を証明するには、眼内からウイルス粒子やウイルス抗原を発見し、究極的にはウイルスが分離培養されなければならない。ところが本邦においては、これらの方法によって本症のウイルス感染を証明した報告は極めて少ない^{1)3)5)7)~9)}。

今回我々は、最近経験した桐沢・浦山型ぶどう膜炎3症例において、硝子体切除術を施行し、その際得られた眼内液と切除硝子体片のウイルス学的検索を行ったところ、全例からVZV抗原陽性細胞が検出された。本症の病因を解明する上で極めて重要な所見であると思われるので報告する。

II 症例および方法

1. 症例の概略

1) 症例1. T.T., 56歳, 男性

主訴：左眼の充血と霧視

現病歴：昭和61年6月28日頃より主訴出現し、7月7日当科を受診した。

現症および経過：視力右1.2 (n.c.), 左0.02 (n.c.)。左眼には軽度の虹彩炎と中等度の硝子体混濁がみられ、眼底では乳頭部の出血、後極部網膜の浮腫、網膜血管の怒張が認められたので止血剤、インドメサシン系抗炎症剤を投与した。7月16日、左視力は眼前指数弁となり眼圧も25mmHgと上昇した。左前眼部では豚脂様角膜後面沈着物をもつ虹彩炎となり(図1)、眼底では網膜中心動脈の浸潤と白鞘化さらに周辺部網膜に小白色滲出斑が著明に認められた(図2)。第1回目の左前房穿刺を行った。17日より入院せしめ、桐沢・浦山型ぶどう膜炎の診断のもとにAciclovir 1,000mgを1日2回にわたった点滴静注とアスピリン500mg/日の内服を行った。7月23日には右眼上鼻側に小黄色斑が出現しはじめた。しかし、拡大することなく数日で消失した。7月30日にAciclovirの点滴静注を中止し

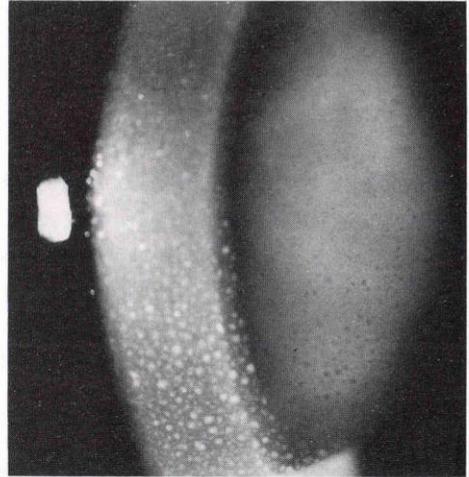


図1 症例1の左前眼部、豚脂様角膜後面沈着物が著明である。

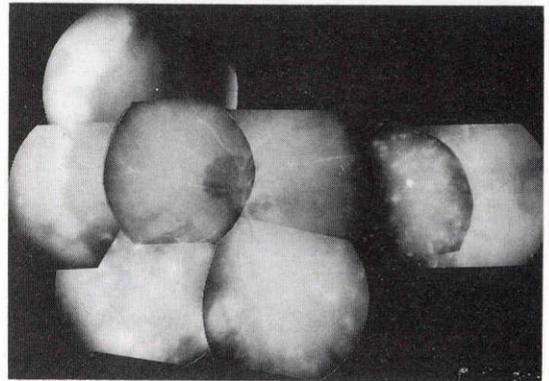


図2 症例1の左眼底、網膜中心動脈の浸潤と白鞘化、周辺部網膜に滲出斑が著明である。

た。8月2日には左視力は光覚弁となった。第2回目の左眼の前房水を採取し検索した。その後左眼の硝子体混濁が増強し眼底が全く透見できなくなったため8月11日硝子体切除術を施行し、硝子体液を採取した。その際BSSに20 μ g/mlのAciclovirを加え灌流した。9月10日、左眼底の網膜は復位しており色調は良好であったが、視神経萎縮が著明で視力は光覚も消失していた。

2) 症例2. M.N., 72歳, 男性

主訴：右眼の霧視と視力低下

現病歴：昭和61年10月頃より主訴が出現し、某病院眼科を受診し、視力右0.01(n.c.), 左0.3(1.0 \times -2.50D)で、眼圧が右30mmHg, 左15mmHgであり、右眼

に豚脂様角膜後面沈着物を伴う虹彩炎と眼底後極部に出血が認められることを指摘された(図3)。ステロイド剤の全身投与を受けていたが右視力零となったので本院を紹介され12月2日受診した。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現症および経過：右視力零，左0.05 (0.3×-2.50 D)。右眼に強い虹彩毛様体炎がみられ，眼底は強い硝子体全体におよぶびまん性の混濁のため透見不能であった。左眼は軽度の虹彩炎と眼底網膜の鼻側上方に小円形また耳側上方には斑状の黄白色滲出斑が認められた(図4)。12月6日には，左眼の下耳側網膜にも滲出斑が出現し，両眼性の桐沢・浦山型ぶどう膜炎の診



図3 症例2の発症初期の右眼底，後極部網膜に滲出斑と小出血を認める。

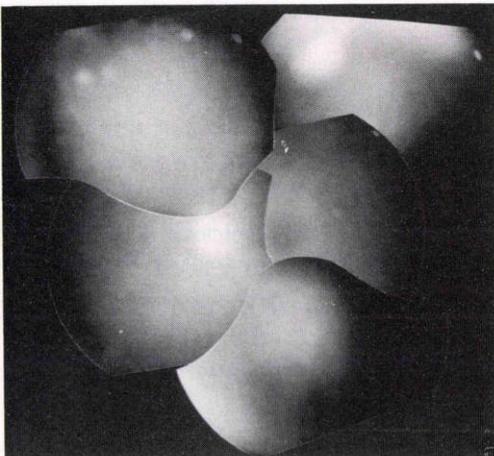


図4 症例2の発症初期の左眼底，軽度の硝子体混濁耳側上方の斑状の滲出斑を認める。

断のもとに，左眼の前房穿刺を行った。2日後に入院せしめAciclovir 1,500mg/日とペエノピリン500mgの点滴静注を行った。12月19日には左眼の滲出性病巣が縮小傾向を示したので，右眼の硝子体切除術を施行し，硝子体液を採取した。この際，Aciclovir 20μg/mlを含むBSSで眼内灌流を行った。昭和62年1月14日，左眼の滲出斑は消失し網膜に軽度の萎縮巣が残存したが，視力は矯正0.7まで改善した。右眼では視神経は萎縮し，ほとんどすべての網膜中心動静脈は白線化していた(図5)。退院後，2月5日外来にて右眼の前房穿刺を行った。

3) 症例3. Y.Y., 24歳，男性

主訴：左視力低下

現病歴：昭和60年5月某医科大学病院で桐沢・浦山型ぶどう膜炎と診断され，60年5月23日と61年2月27日に網膜剝離手術を受けた。最近，左視力の低下が著明になったため12月22日に本院を受診した。

既往歴：3歳の時に右眼は外傷性白内障となり，その後生じた網膜剝離によって失明。

家族歴：特記すべきことなし。

現症および経過：視力右零，左30cm 指数弁(n.c.)，前眼部に異常はなかったが，水晶体には後囊下の皿状

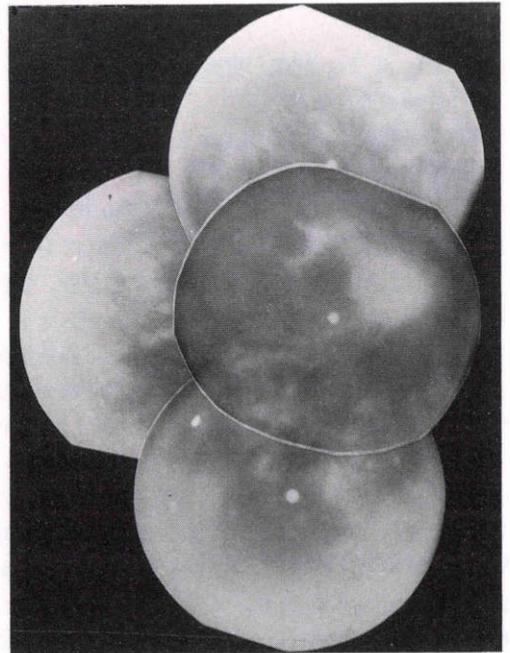


図5 症例2の硝子体手術後の右眼底，視神経萎縮像と網膜中心動静脈の白線化が著明である。

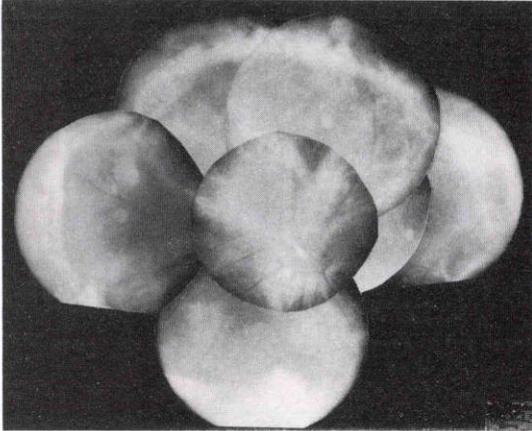


図6 症例3の左眼底，硝子体混濁と牽引性網膜剥離が著しい。

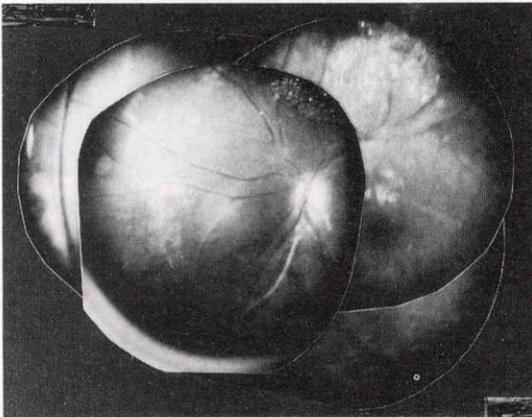


図7 症例3の左眼術後眼底，網膜は復位した。

混濁が認められた。硝子体は強く混濁し，網膜は牽引による全剥離の状態を呈していた(図6)。12月24日，硝子体切除術を施行し，眼内光凝固術とシリコンタンポナーデによって網膜を復位させた。この際，前房水と硝子体液を採取した。1月27日には左眼の剥離網膜はほぼ完全に復位し(図7)，視力0.06×+13.0D○cyl-3.0A×145°と改善し退院した。

2. ウィルス学的検索

1) 試料作成

採取した眼内液，特に硝子体液は図8に示すごとく，1,000rpmで10分間遠心分離したのち，上清のウィルス抗体価とIgG量の測定を行った。沈渣には3mlのPBSを加え攪拌し洗った後再度1,000rpm，10分間遠心した。上清を除去したのち，これに0.3mlのPBSを加えピペッティングを行い，0.1mlをウィルス分離培養に使用した。残り0.2mlは5枚の無蛍光スライドグラスに塗抹し風乾させ，冷アセトンにて10分間固定し，使用時まで-80℃にて保存した。

2) ウィルス分離培養

試料をヒト胎児肺線維芽細胞(Human embryonic lung fibroblast: HEL)とともに混合培養し，4週間の観察を行った。

3) ウィルス抗原の検査

塗抹標本に対し，FITCを標識した抗単純ヘルペスウィルスI型(HSV)，抗VZV，抗サイトメガロウィルス(CMV)抗体を湿潤箱中，37℃，1時間反応させ，PBSにてよく洗浄したのち，蛍光顕微鏡にて観察した。

4) ウィルス抗体価の測定

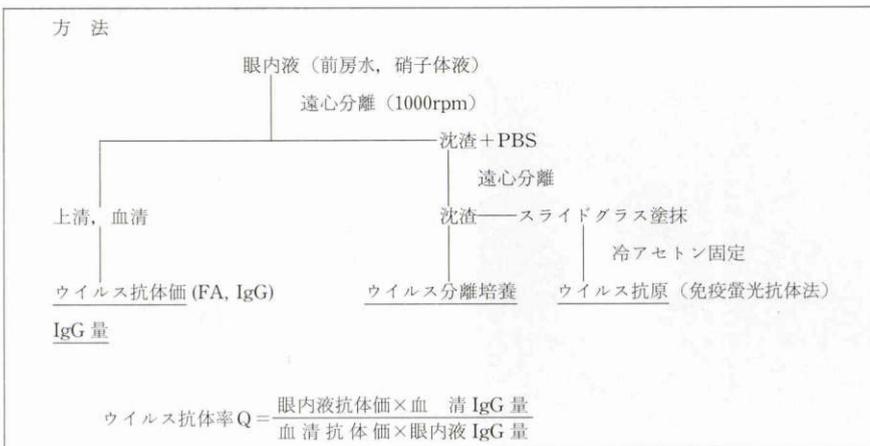


図8 眼内液のウィルス検索法

HSV, VZV, CMV を感染させた HE 細胞の塗抹標本に対し, FA 法 (IgG) にて行った. 試料を 1:10 から 2 倍連続希釈し, 抗体価を測定した.

5) 血清および眼内液中の IgG 量の測定

前報⁹⁾同様レーザーネフェロメーター (Disc-120, Hyland 社) を用いた.

6) 抗体率の算出

血清と眼内液のヘルペス群ウイルス抗体価とそれぞれの含有 IgG より, 単位 IgG あたりのウイルス抗体価を血清と眼内液で比較した値を抗体率として算出した. 眼内ウイルス感染では眼内抗体産生により抗体率は理論的に 1.0 以上となることが知られている.

7) ウイルス粒子の電顕的観察

多量に切除硝子体片が得られた症例 1 では前報⁹⁾の方法に従ってウイルス粒子の電顕的検索も行った.

III 結 果

1. ヘルペス群ウイルスの分離培養

3 症例の試料についていずれも観察期間内に細胞変性効果は全く認められなかった.

2. ヘルペス群ウイルスの抗原検索

3 症例の切除硝子体中に抗 VZV モノクローナル抗体で特異蛍光を有する比較的大型の細胞が認められた. 抗 HSV 抗体および抗 CMV 抗体ではいずれも特異蛍光は観察されなかった (図 9, 10, 11).

3. ヘルペス群ウイルス抗体価と抗体率

3 症例の血清におけるヘルペス群ウイルス抗体価では, HSV に対する抗体価がいずれも最も上昇しており, 次いで VZV に対する抗体価が高かった. 眼内液における抗体価は症例 1 と 2 において VZV が HSV よりも高値を示したが, 症例 3 では HSV が著しく上昇

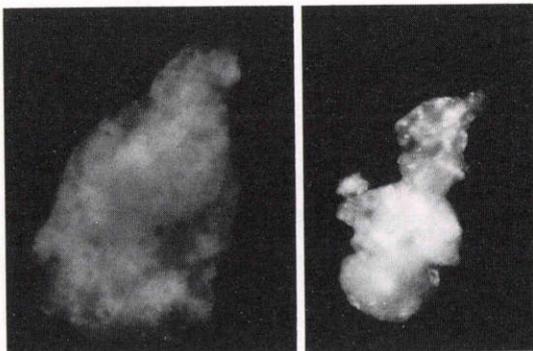


図 9 症例 1 の左眼より得られた VZV 抗原陽性細胞 (免疫蛍光抗体法, 400×)

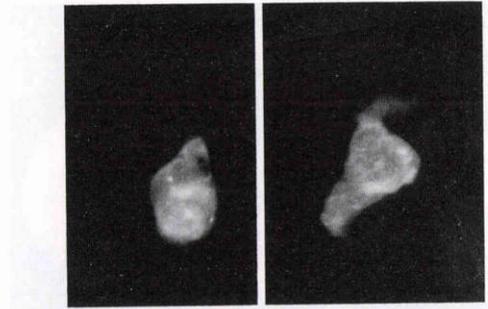


図 10 症例 2 の右眼より得られた VZV 抗原陽性細胞 (免疫蛍光抗体法, 200×)

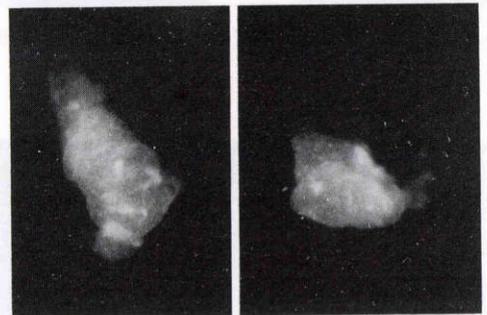


図 11 症例 3 の左眼より得られた VZV 抗原陽性細胞 (免疫蛍光抗体法, 200×)

していた. 数回採取できた眼内液におけるヘルペス群ウイルス抗体価は前房水でも硝子体液においても抗体価に大きな差はなく上昇していた. 抗体率では症例 1 と 2 においては VZV に対するものが病初期において著しく高かった. 症例 3 では眼内液の VZV および CMV の抗体が共に 10 倍以下であったため, それぞれのウイルスに対する眼内の抗体率は 1.0 未満であると考えられた. HSV に対する抗体率は前房水で 3.3, 硝子体液で 4.7 であった.

4. ウイルス粒子の検索

リンパ球または単球と思われる浸潤細胞の核内に 120~140nm のヘルペス群と思われるウイルス様粒子を多数認めた (図 12, 13).

結果の全容を表 1 に示した.

IV 考 按

桐沢・浦山型ぶどう膜炎の病因は, 報告以来約 10 年間不明であった. しかし, 桐沢型ぶどう膜炎と病像が酷似し臨床上一の疾患として考えられている acute retinal necrosis (ARN) の眼内組織からヘルペス群ウ

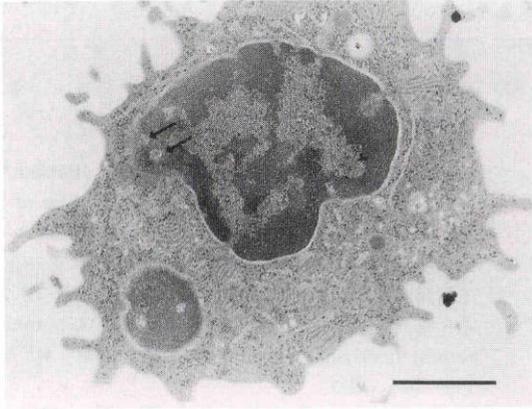


図12 症例1の硝子体内浸潤細胞に認められたウイルス様粒子

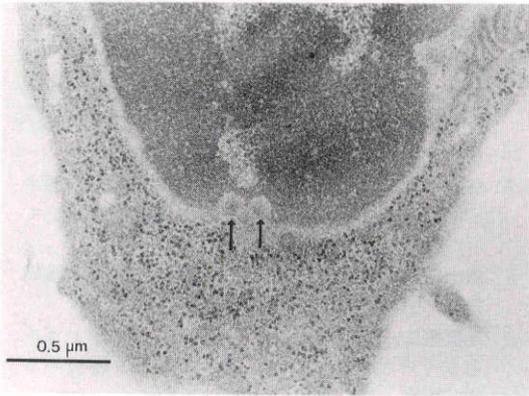


図13 症例1の硝子体内浸潤細胞核内に認められたウイルス様粒子

ウイルス粒子が証明¹²⁾されてからは、本症においてもヘルペス群ウイルスによる眼内感染を示唆する報告がみられはじめた。

それらの一つに眼内液のヘルペス群ウイルス抗体価の上昇をあげた報告がある。しかし、既報⁶⁾のごとく、ある病原微生物による眼内感染を抗体で間接的に証明するには、局所抗体産生を考慮した量的血清学すなわち抗体率で決められなければならない。その理由は、眼内液の抗体価の上昇は眼内での抗体産生によるものだけでなく、血液・眼関門の破綻によっても増加する。また、二つのウイルスに対する抗体価が同値である場合も判定ができない。これらの点を補正したのが眼内液と血清中のIgG量あたりに対する抗体価の算出すなわち抗体率である。この方法によって本症が眼内ウイルス感染であることを記載した報告例は少ないが、

表1 3症例の桐沢・浦山型ぶどう膜炎におけるウイルス学的検索結果

症例	採取日	血清				眼内液				抗体率(Q)			ウイルス抗原		ウイルス培養	ウイルス様粒子		
		ウイルス抗体価		IgG mg/dl	種類	ウイルス抗体価		IgG mg/dl	HSV	VZV	CMV	HSV	VZV	CMV			HSV	VZV
		HSV	VZV			CMV	HSV								VZV	CMV		
1. 56歳 男	7.16 L	640	80	40	1450	A	20	80	<10	144	0.3	10.1	n.c.					
	8. 2 L	640	160	80	1420	A	80	640	20	204	0.9	27.8	1.7					
	8.11 L	640	80	80	1420	V	80	320	10	370	0.5	15.4	0.5	-	+	-	-	+
2. 72歳 男	12. 8 L	1280	160	40	840	A	80	320	10	202	0.6	8.3	1.0					
	12.19 R	1280	160	80	840	V	160	640	10	234	0.4	14.4	0.5	-	+	-	-	-
	2. 5 R	640	640	40	890	A	320	1280	20	590	0.8	3.0	0.8					
3. 24歳 男	12.24 L	640	10	10	920	A	160	<10	<10	70	3.3	n.c.	n.c.					
						V	320	<10	<10	98	4.7	n.c.	n.c.					

A 前房水, V硝子体液, n.c.算定不能, n.d.検索せず, L左眼, R右眼

決定された病因ウイルスは全てVZVであった⁴⁾⁻⁷⁾¹⁶⁾。

一方、桐沢・浦山型ぶどう膜炎がヘルペス群ウイルスによる感染であることを眼内組織から直接的な方法で証明した報告も極めて少ない。著者らはVZVの高い抗体率を示した2症例よりヘルペス群ウイルス様粒子の存在を報告⁵⁾したが、その後、田中ら⁸⁾は本症の1例より完全なヘルペス群ウイルス粒子を観察した。しかし、電顕によって、ウイルス粒子を観察できてもヘルペス群ウイルスはそれぞれの構造に類似点が多く同定はできない。したがって、感染細胞にみられるウイルス抗原や核酸の存在または分離培養によって同定し証明する方法に頼らなければならない。しかし、これらの方法を用いて本症の病因を決定した報告は、VZVの抗原を証明した宗司⁹⁾の1例とHSVの核酸を証明した高橋⁹⁾の1例があるにすぎず未だ完全なウイルスの分離培養はなされていない。

今回、我々の経験した本症の3例においては、全例にVZV抗原陽性細胞が硝子体切除片より見出され、VZVがacute retinal necrosisの原因であるとするCulbertsonらの報告とも一致をみた。その内の2例(症例1と2)では病原ウイルスの抗体率と抗原検索との結果が一致しており、VZVを病因として確定することができた。しかし、症例3においては、眼内液でHSVの抗体価と抗体率がVZVのそれらに比較して有意に高く、抗原検索の結果とは一致していなかった。このような場合どのように両者を解釈するかが問題となるが、症例3ではHSVの抗体率が3~5の値で臨床的¹⁷⁾にも実験的¹⁸⁾にも評価されたウイルス感染の確診値である6以上ではなく、疑診の範疇に入るので、あくまでもVZV抗原陽性細胞の存在を評価すべきであると考えた。しかしながら、このような現象がみられた背景には、①他の2症例に比して陳旧例であったこと、②抗原過剰による抗体の組織沈着が起因した特異抗体量の減少、③HSVの非特異的抗体産生による量的増加などが考えられる。したがって、桐沢・浦山型ぶどう膜炎の病因診断のスクリーニングとして有用とされる抗体率の検査ではあるが、疑診域にあるものに対してはさらにウイルス学的検索を必要とするという意見¹⁷⁾は正しいことがこの症例からも裏付けられた。本邦における本症の病因としては、VZVが主であるが、最近HSVを病因とする症例の報告もなされてきている⁹⁾¹⁹⁾²⁰⁾。今後はできるかぎり眼内組織からウイルス感染を直接的診断法によって証明し、ウイルスの

相違による病型分類などを行うことが治療と関連して極めて重要であると考えられる。

文 献

- 1) 小沢博子: Acute retinal necrosis. あたらしい眼科 2: 1513-1520, 1985.
- 2) Culbertson WW, Blumenkranz MS, Pepose JS, et al: Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. Ophthalmology 93: 559-569, 1986.
- 3) 宗司西美, 小沢博子, 松橋正和: 硝子体中に水痘・帯状疱疹ウイルス抗原が検出された acute retinal necrosis syndrome の1例. 臨眼 41: 199-202, 1987.
- 4) 熊代 修, 尾島 真, 長谷川栄一: 眼内液にのみウイルス抗体価の上昇をみた桐沢型ぶどう膜炎の1例. 臨眼 41: 902-906, 1987.
- 5) 白井正彦, 長谷見通子, 大西由子他: 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.
- 6) 白井正彦, 大西由子, 高野 繁他: 桐沢型ぶどう膜炎の病因に関する研究. 眼紀 36: 249-256, 1985.
- 7) 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.
- 8) 田中紀子, 瀬川雄三: 桐沢型ぶどう膜炎の組織病理像. 眼科 28: 169-172, 1986.
- 9) 高橋寛二, 三木耕一郎, 佐伯勝洋他: アシクロビルとγ-グロブリンによる桐沢型ぶどう膜炎の治療. 臨眼 41: 1079-1084, 1984.
- 10) Saga U, Ozawa H, Soshi S, et al: Acute retinal necrosis (Kirisawa's uveitis) Jpn J Ophthal 27: 353-361, 1983.
- 11) Hayasaka S, Asano T, Yabata K, et al: Acute retinal necrosis. Brit J Ophthal 67: 455-460, 1983.
- 12) Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, et al: The acute retinal necrosis syndrome Part 2. Histopathology and etiology. Ophthalmology 89: 1317-1325, 1982.
- 13) 月本伸子, 高塚忠宏, 上宮弥子他: 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.
- 14) 井村尚樹, 井村良子, 奥 英弘他: 眼内液に帯状ヘルペスウイルス抗体価上昇を認めた桐沢型ぶどう膜炎の2例. 臨眼 39: 101-106, 1985.
- 15) 榎本 弘, 石 幸雄, 筒井 純: 網膜下液のウイルス学的検索を行った壊死性網膜炎の1例. 眼紀 35: 1473-1478, 1984.

- 16) 杉原いつ子, 砂金玲子, 菅 順子: 桐沢型ぶどう膜炎に対する Arabinoside 投与の試み, 眼紀 37: 1048—1054, 1986.
- 17) 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.
- 18) 頼 徳治, 高村健太郎, 長谷見通子他: 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 92: 1048—1056, 1988.
- 19) Matsuo T, Date S, Tsuji T, et al: Immune complex containing herpes virus antigen in a patient with acute retinal necrosis. Am J Ophthalmol 101: 368—371, 1986.
- 20) 中山 正, 大滝千秋, 松尾信彦他: 桐沢型ぶどう膜炎の病型分類とその特徴, 臨眼 41: 658—659, 1987.
-