

Epstein-Barr virus の関与が疑われたぶどう膜炎

坂井 潤一, 白井 正彦, 薄井 紀夫

東京医科大学眼科学教室

要 約

内因性ぶどう膜炎の病因にはいまだ不明な点が多い。近年、自己免疫疾患との関連性が注目されている Epstein-Barr virus (EBV) が、ぶどう膜炎の病態に関与しているか否かを検討した。種々のぶどう膜炎を対象として、血清中、前房水中の EBV 抗体価を測定したところ、3例(小児1例, 成人2例)で EBV の関与が考えられた。すなわち、小児の1例は血清中の EBV 抗体価が経過中に有意の上昇(8倍)を示し、また、成人例は、1例で抗体率が10.2と有意な値を、また1例は前房水中の EBV 抗体価が経過中に有意の変動(4倍以上)を示した。この3例の特徴は以下の如くであった。1) 線維素の析出を伴う急性虹彩毛様体炎で発症する。2) 成人例では経過中に豚脂様角膜後面沈着物を伴う様な肉芽腫性虹彩毛様体炎に移行し慢性化する。3) 硝子体病変は軽い。4) 視神経乳頭の発赤・腫脹を認める。5) 発症時の網脈絡膜所見は、小児例では一過性の軽度の血管炎を認めるが、成人例では異常所見はない。6) 小児例では血管炎のあった領域に色素の異常を伴う軽度の変性所見を残し、成人例では比較的早期に夕焼け状眼底を呈する。7) 視力予後良好。8) 成人の2例は両眼同時発症。9) 臨床検査所見にはウイルス抗体価以外特徴的所見はない。10) 前駆症状として、感冒様症状を認める。以上より、EBV が関与したぶどう膜炎は、網膜色素上皮の障害を伴う急性線維素性虹彩毛様体炎として発症することが示唆された。(日眼会誌 94:496-507, 1990)

キーワード: Epstein-Barr ウイルス, 急性虹彩毛様体炎, EB ウイルスの関与したぶどう膜炎, 眼内ウイルス抗体, 網膜色素上皮障害

The Possible Association of Epstein-Barr Virus and Uveitis

Jun-ichi Sakai, Masahiko Usui and Norio Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

The possible association of Epstein-Barr Virus (EBV) with uveitis was investigated in 28 subjects with various types of uveitis. Serum or aqueous humour (AH) EB viral antibodies were measured in 28 uveitis patients and in 28 cataract patients as controls. Significant rises in EBV antibody levels were seen in 3 cases from the uveitis group. There was an 8-fold increase of the serum antibody titer in an infant subject, a 16-fold increase in the AH EB viral antibody titer in an adult subject, and a higher antibody quotient (10.2) compared with the serum and AH antibody titers in another adult case. No antibodies to EBV were detected in the AH in the control group. It appeared that EBV might have been involved in the pathogenesis of these 3 cases of uveitis. The clinical features of these cases were as follows. (1) A common cold-like prodrome was noted. (2) Severe acute anterior uveitis with fibrinous exudate was present at the onset. (3) A transition to chronic granulomatous anterior uveitis was seen

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 坂井 潤一

(平成元年9月11日受付, 平成元年11月20日改訂受理)

Reprint requests to: Jun-ichi Sakai, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tokyo Medical College
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received September 11, 1989 and accepted in revised form November 20, 1989)

in the 2 adult cases. (4) Little vitreous inflammation was present. (5) Marked hyperemia and swelling of the optic discs was noted. (6) At the onset there were no abnormal chorioretinal findings, except slight retinal vasculitis in the infant case. (7) Sunset-glow fundus appeared earlier in comparison with Harada disease in the adults and a retinal pigment epithelium disorder developed in the infant. (8) Bilateral involvement was seen in adults. (9) Good final visual acuity was recognized. (10) No systemic changes occurred in the course of the uveitis. This constellation of clinical features appears to comprise a new entity, i.e., EBV-associated uveitis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 496-507, 1990)

Key words: Epstein-Barr virus (EBV), Acute iridocyclitis, EBV-associated uveitis, Intraocular viral antibody, Retinal pigment epithelium disorder

I 緒 言

ぶどう膜炎の病因や発症機序に関しては、いまだ不明な点が多く、免疫学的手法やウイルス学的検索により解明の糸口を見出だそうとしているのが現状である。また、従来の概念では分類できない病型のぶどう膜炎にも新たに遭遇することがあるが、そこには病原体の変化、宿主たるヒトをとりまく環境の変化などがその要因として考えられる。一方、ヒトを自然宿主とするヘルペスウイルスの一つである Epstein-Barr virus (EBV) は、B リンパ球に直接感染し、その感染が普遍、持続性である事から自己免疫疾患との関連性が最近注目されている¹⁾。更に、思春期での EBV の初感染で発症するとされる伝染性単核症 (infectious mononucleosis; IM) の眼合併症の一つとして、ぶどう膜炎の存在が欧米で報告されている²⁾。そこで、今回我々は、従来の概念では分類不能な特異な臨床像を呈したぶどう膜炎を含む、種々のぶどう膜炎と EBV との関連性を検索した。

II 対象および方法

対象は1987年10月から1989年2月までに東京医科大学附属病院眼科を受診した種々のぶどう膜炎患者であり、その内訳と例数を表1に示す。このうち、急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎とは、発症時に前部ぶどう膜を主座とした強い急性炎症が認められた症例であり、その臨床症状の特徴を表2に示す。成人に急性発症し、片眼性、反復性線維素性虹彩毛様体炎で、ステロイド剤反応性のぶどう膜炎を一つの疾患単位として急性前部ぶどう膜炎 (AAU) と扱うなら、症例6, 12が該当し、この2例とも HLA-B27抗原を保有していた。その他の症例は、線維素の析出を伴う様な強い前眼部ぶどう膜炎を主症状としながら、小児発症、

両眼同時発症、眼底病変の併発のいずれかの為に AAU の定型例とは考えられず、HLA-B27抗原も保有していなかった。しかも症例2, 3, 4, 7, 8, 11, 14, 15では、ステロイド剤に抵抗して炎症が遷延化し、また、症例4, 7, 9, 14, 15では、豚脂様角膜後面沈着物を認めた。

EBV に関する検索は、EBV 特異抗体価の測定で行い、EBV 核内抗原 (EBV nuclear antigen; EBNA) に対する抗体、早期抗原 (early antigen; EA)、ウイルスカプシド抗原 (viral capsid antigen; VCA) に対する IgG 抗体を測定した (一部の症例では VCA-IgM 抗体価も測定)。VCA 抗体と EA 抗体は免疫蛍光抗体間接法で、EBNA 抗体は免疫蛍光抗体補体法で測定した。また、EA 抗体はその染色パターンにより D (diffuse) 型と R (restricted) 型があるが、今回は EA-DR として同時に測定した³⁾。小児の2例 (表2の症例1, 2) 以外ではほぼ同時期に採取された血清中および前房水中の抗体価から次式に従い抗体率 Q を算出した。

$$Q = \frac{\text{前房水中の EBV 抗体価}}{\text{前房水中の IgG 量}} \div \frac{\text{血清中の EBV 抗体価}}{\text{血清中の IgG 量}}$$

なお前房水からの試料は、ぶどう膜炎の発作時に施行された27G針による前房穿刺によって得られた。前房穿刺の出来得なかった小児の2例では、血清中抗体価の経時的变化を検討した。また、一部の症例では、腰椎穿刺によって得られた髄液中の EBV 抗体価も測定し、ほぼ同時期に採取された血清中の抗体価と比較し、上式に従い同様に抗体率 Q を算出した。対照は、ぶどう膜炎を含む他の眼疾患の既往のない白内障患者とし、その手術時に得られた前房水および血清中の EBV 抗体価を測定した (表1)。なお、検体の量の許す限り

他のヘルペスウイルス, すなわち単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1), 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV), サイトメガロウイルス (CMV) に対する抗体価も測定した。

表1 対象としたぶどう膜炎

急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎	: 15例
原田病	: 4例
急性網膜壊死	: 3例
サルコイドーシス	: 1例
Coats病	: 1例
Fuchs 虹彩異色性虹彩毛様体炎	: 1例
Herpes Simplex	: 1例
滲出性網膜炎	: 1例
原因不明のぶどう膜炎	: 1例
白内障	: 24例

III 結 果

急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎における EBV 抗体価の検査結果を表3に, 他の種々のぶどう膜炎における結果を表4に示す。沖津の報告⁴⁾に従い Q 値 6 以上を示した症例を眼内ウイルス感染確診例と考えると, 表3の症例14が該当した。また, 検体量の不足から前房水中の IgG 量が測定出来ず Q 値を出す事は出来なかったものの, 前房水中の EBV 抗体価が経過中に有意の変動 (4 倍以上) を示した症例も眼内ウイルス感染確診例と考えると, 表3の症例7が該当した。さらに, 前房穿刺の出来得なかった小児例で, 表3の症例1の如く, 血清水の EBV 抗体価が経過中に有意の上昇 (4 倍以上) を示した症例も EBV の関与が強く疑われた。以上3例を EBV 感染が原因と考えられるぶどう膜炎としたが, その病像の概略については後述する。

表2 急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎

No.	症例	年齢	性別	患眼	Fibrin の析出	MFKPs	眼底所見
1	H. N.	4	M	L	+	-	P.V
2	Y. T.	5	M	B	+	-	P.E
3	N. Y.	7	M	L	-	-	V.E
4	A. T.	11	F	B	-	+	V.E
5	C. N.	27	F	B	-	-	P
6	M. K.	28	M	L	-	-	-
7	T. S.	30	M	B	+	+	P (夕焼け状)
8	S. Y.	36	M	B	+	-	P (夕焼け状)
9	K. N.	37	M	B	-	+	-
10	A. H.	38	F	B	+	-	-
11	A. T.	42	M	B	+	-	P (夕焼け状)
12	J. A.	45	M	L	+	-	-
13	Y. H.	49	M	B	+	-	-
14	R. O.	49	F	B	+	+	P (夕焼け状)
15	K. S.	51	F	B	+	+	P

B…両眼 R…右眼 L…左眼
 MFKPs…豚脂様角膜後面沈着物
 P…乳頭発赤・腫脹 V…血管炎 E…滲出病変

表3 急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎患者の血清中、前房水中ウイルス抗体価（免疫蛍光抗体法）と抗体率

	血清 (倍)						前房水 (倍)						抗体率 (Q)				
	IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR	EBNA	HSV-I	VZV	IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR	EBNA	HSV-I	VZV	VCA IgG	EA-DR	EBNA	HSV-I	VZV
1		80 →640	<10	160													
2		40 →80	<10		<10	20											
3	1220	320			<10	80	17	10			<10	<10	2.2			-	-
4	1430	160 →320	<10	160	20	40	114	40	<10	<10	10	<10	3.14	-	-	6.27	-
5	1200	80	<10	160	<10	40		<10					-				
6	1320	40	<10	20		10	430	40	<10	10			3.1	-	1.5		
7*	1030	40	<10	<10	160	40	290	10	<10		40	<10	0.9	-		0.4	-
8*	960	160	<10	40	320	40	120	20	<10	10	40	<10	1.0	-	2.0	1.0	-
9	1760	160	<10	40	<10	40	7.6	<10	<10	<10	<10	<10	-	-	-	-	-
10	1220	640	<10	160	<10	160	45	20	<10	<10	<10	<10	0.8	-	-	-	-
11	1240	80	<10	80	160	10	17	<10	<10	<10	<10	<10	-	-	-	-	-
12	930	40			8	<4	226	10					1.0				
13	1440	160	<10	10	40	80	16.4	<10	<10	<10	<10	<10	-	-	-	-	-
14*	1162	40	<10	80	160	20	114	40	<10	<10	10	<10	10.2	-	-	0.64	-
15	960	160	<10	40	320	<10	25	10	<10	<10	10	<10	2.4	-	-	1.2	-

* 症例8で髄液より VCA-IgG 抗体を検出 (Q=1.05)

：表8、表10参照

表4 急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎以外の各種ぶどう膜炎13例13眼における EBV 抗体価（免疫蛍光抗体法）

氏名	性別	年齢	血清 (倍)				前房水 (倍)				抗体率 (Q)			病名
			IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR IgG	EBNA	IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR IgG	EBNA	VCA IgG	EA-DR IgG	EBNA	
K. O.	F	71	1280	160		40	33	<10		<10			-	滲出性網膜炎
S. K.	F	55	1010	40	<10	80	7.0		<10				-	サルコイドーシス
K. S.	M	15	980				7.0						-	Coats' disease
T. K.	M	51	1080	40	<10	10	14						-	原田病
M. S.	M	47	1110	80			29						-	〃
Y. Y.	M	51	990	40	<10	<10	2.5		<10	<10			-	〃
Y. Y.	M	20	870	40		40	108						-	〃
M. I.	F	20	1330	80		160	11		<10				-	ヘルペス性?
K. M.	F	40	340	40		10	50						-	BARN
Y. Y.	M	39	1060	10		<10	56						-	ARN
M. K.	M	52	870	40			70						-	〃
F. Y.	F	25	1060	40		40	4.6						-	原因不明
A. W.	M	50	1100	80		40							-	Fuchs

BARN…両眼性急性網膜炎壊死

ARN…急性網膜炎壊死

表5 白内障24例30眼におけるEBV抗体価(免疫蛍光抗体法)

氏名	性別	年齢	血清				前房水			
			IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR IgG	EBNA	IgG (mg/dl)	VCA IgG	EA-DR IgG	EBNA
H. T.	F	89	980	80	<10	<10	8.2	<10	<10	<10
K. K.	F	68	1200	40	〃	40	7.6	〃	〃	〃
Y. A.	F	59	1390	10	〃	<10	10.0	〃	〃	〃
S. K.	F	67	2230	40	〃	<10	4.6	〃	〃	〃
N. T.	F	67	2080	160	〃	160	8.8	〃	〃	〃
K. S.	F	72	1460	160	〃	40	14.0	〃	〃	〃
			1450	160	〃	40	10.6	〃	〃	〃
T. M.	F	80	1030	640	〃	10	3.2	〃	〃	〃
K. N.	M	58	1130	640	〃	20	2.8	〃	〃	〃
			910	320	〃	40	4.2	〃	〃	〃
F. N.	F	72	1030	80	〃	10	4.2	〃	〃	〃
			840	40	〃	10	14.0	〃	〃	〃
T. O.	M	67	1460	40	〃	40	9.5	〃	〃	〃
J. T.	M	27	1360	40	〃	80	2.5	〃	〃	〃
T. M.	M	72	1180	160	〃	40	4.6	〃	〃	〃
			1000	320	〃	40	2.2	〃	〃	〃
H. U.	F	83	1420	160	20	10	14.0	〃	〃	〃
			1400	160	<10	10	5.6	〃	〃	〃
N. U.	M	62	590	40	〃	<10	5.0	〃	〃	〃
K. M.	F	79	1420	80	〃	20	4.6	〃	〃	〃
J. K.	F	60	1410	40	〃	10	2.9	〃	〃	〃
E. K.	M	70	1400	40	〃	10	4.2	〃	〃	〃
Y. O.	F	62	1580	40	〃	40	7.6	〃	〃	〃
H. K.	F	58	1300	40	〃	10	4.2	〃	〃	〃
Y. S.	F	78	1600	160	〃	<10	4.6	〃	〃	〃
			1280	320	〃	〃	4.6	〃	〃	〃
A. N.	F	71	1040	20	10	〃	3.6	〃	〃	〃
K. S.	M	61	1500	160	<10	40	3.2	〃	〃	〃
M. O.	F	88	1410	40	〃	40	10.5	〃	〃	〃
M. S.	M	76	1280	160	〃	160	5.0	〃	〃	〃

Q値1以上6未満の症例を疑診例とすると、EBV抗体価に関して表3の症例3, 4, 6, 8, 12, 15が該当し、眼内EBV感染の可能性も考慮すべき症例と考えられた。

一方、急性虹彩毛様体炎を主症状としたぶどう膜炎以外の種々のぶどう膜炎では、前房水中のEBV抗体価はすべて10倍以下で陰性であった(表4)。また、対照とした白内障患者の前房水中のEBV抗体価もすべて10倍以下で陰性であった(表5)。

表3に示す如く、症例4, 7, 8, 14, 15では、HSV-1抗体も前房水中から検出されたが、そのQ値は症例4以外EBVに対するQ値より低かった。

また、症例7, 8で、髄液中のEBV抗体価を測定したが、症例7は陰性であり、症例8はVCA-IgG抗体が原液で陽性であった(Q=1.05, EA-IgG抗体陰性、

EBNA抗体陰性)。

以下に症例1, 7, 14の概略を記す。

症例1: H.N. 3歳, 男児。

初診: 昭和62年9月18日。

主訴: 左眼の充血。

既往歴: 生後2カ月に肺炎にて入院加療を受けたが治癒。

家族歴: 昭和62年8月頃、母親に感冒様症状有り、両側頸部リンパ節腫脹をみたが4日間程で軽快、同時期、隣人にも同様の症状があった。

現病歴: 約1週間前より感冒様症状とともに左眼の充血、眼痛があり、近医受診。翌日本院へ紹介された。

初診時所見: 視力は右6/6=1.0, 左6/12=0.5(視運動性眼振を利用する方法で測定)。右眼は前眼部、中間透光体および眼底に異常はなかった。左眼は毛様充血、

表6 症例1の初診時の全身検査所見 (昭和62年9月18日)

RBC	520×10 ⁴ /μl
Hb	13.1 g/dl
Ht	40.5%
Plt	29.9×10 ⁴ /μl
WBC	11800/μl
リンパ球	57.6%
単球	3.7%
GOT	24 U/l
GPT	8 U/l
LDH	553 U/l
ALP	391 U/l
γ-GTP	5 U/l
LAP	56 U/l
T-B	0.28 mg/dl
D-B	0.06 mg/dl
I-B	0.22 mg/dl
BUN	9.8 mg/dl
CRTN	0.27 mg/dl
CRP	0.3 mg/dl 以下
ASLO	120単位
SIAL	68.5 mg/dl

表7 症例7の初診時の全身検査所見(昭和63年3月2日)

RBC	478×10 ⁴ /μl	Wa-R	(-)
Hb	11 g/dl	IgG	1068 mg/dl
Ht	35.4%	IgA	290 mg/dl
Plt	37.8×10 ⁴ /μl	IgM	196 mg/dl
WBC	9400/μl		
リンパ球	11.0%	HLA	A24 A11
単球	4.0%		B51 B39
GOT	11 U/l		Cw7
GPT	5 U/l		DR4
LDH	235 U/l		
ALP	92 U/l		
γ-GTP	11 U/l		
LAP	49 U/l		
T-B	0.35 mg/dl		
D-B	0.06 mg/dl		
I-B	0.29 mg/dl		
BUN	8.9 mg/dl		
CRTN	0.55 mg/dl		
CRP	0.8 mg/dl		
ASLO	60単位		
SIAL	78.1 mg/dl		

前房中に fibrin 様渗出物を伴う多数の炎症細胞を認め、また眼底には視神経乳頭の発赤、腫脹、網膜静脈の怒張、蛇行を認めた(図1)。

全身検査所見：白血球数11,800、リンパ球57.6%と高値を示した以外末血、生化学的所見に異常なし(表6)。ウイルス抗体の検査では、図2の如くEBV-VCA IgGが経過とともに有意な上昇を示した。

経過(図2)：散瞳剤とステロイド剤の点眼で前眼部炎症は速やかに消退し、10月16日には前眼部に異常所見を認めないまでになった。9月19日の診察でKoepppeの結節を認めたが、3日後には消失していた。眼底所見では、9月25日眼底上方周辺部に血行蛇行を、眼底下方周辺部に静脈周囲炎、血管周囲結節を認めたが、10月9日には消失していた。しかし、眼底周辺部の以前病変のあった部分には色素の異常を伴う軽度の変性所見を残した。視神経乳頭所見も10月9日には腫脹を認めなくなり、10月23日では発赤所見もなくなった。同時に静脈の怒張、蛇行も認めなくなった(図3)。昭和63年2月26日には、視力、右1.2、左1.0(字ひとつ視力検査)となり、その後現在まで再発もなく経過良好である。

症例7：T.S. 30歳、男性、
初診：昭和63年3月2日。

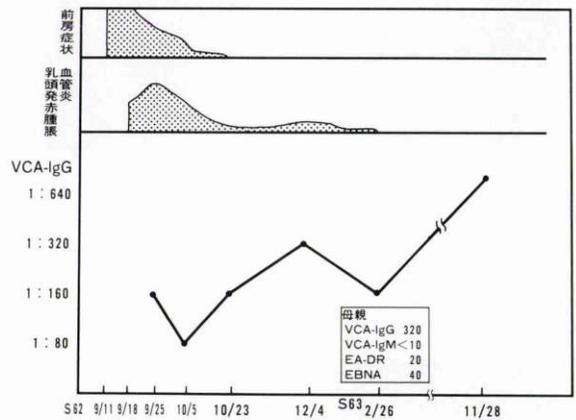


図2 症例1の経過図。血清中VCA-IgG抗体の上昇とともに臨床所見の改善が認められた。昭和63年2月26日に施行した母親のEBV抗体の測定結果も示す。VCA-IgG抗体、EA-DR-IgG抗体、EBNA抗体が陽性であった。

主訴：両眼の羞明、充血、視力低下。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年2月8日より主訴を自覚。その1週間前から倦怠感、微熱、下痢などの感冒様症状があった。2月15日近医受診。両眼の虹彩後癒着を併発した。



図1 症例1の初診時の左眼底写真。視神経乳頭の発赤、腫脹および網膜静脈の怒張、蛇行を認める。

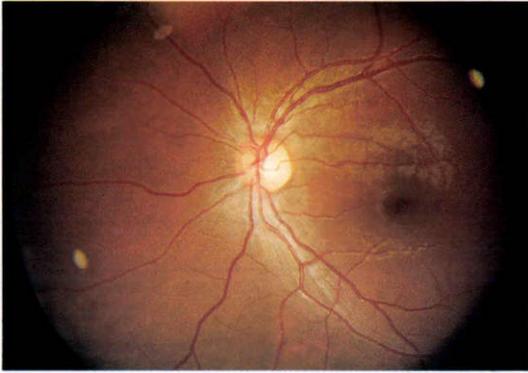


図3 症例1の発症後約9ヵ月目の左眼底写真。視神経乳頭の発赤、腫脹および網膜静脈の怒張、蛇行は認められなくなった。

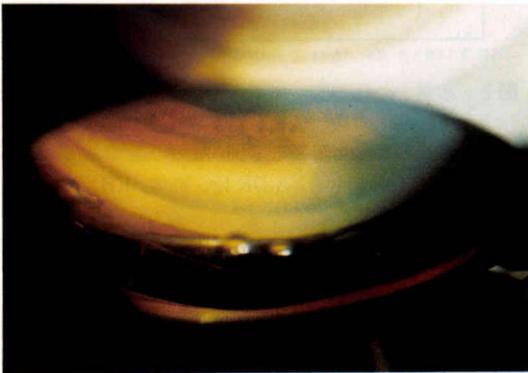


図4 症例7の左眼隅角写真(初診時)。6時方向の隅角に膠様滲出物を認める。



図5 症例7の発症後約2ヵ月目の右眼底写真。夕焼け状眼底を認める。

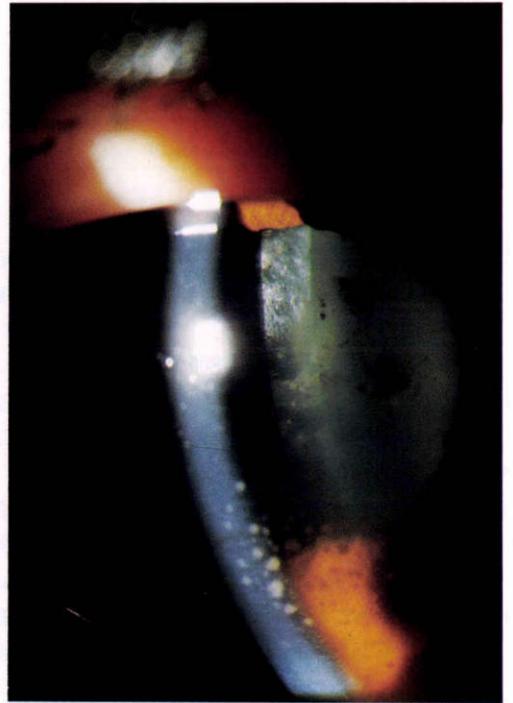


図6 症例7の左前眼部写真(昭和63年11月10日)。豚脂様角膜後面沈着物、水晶体前面のfibrin様滲出物および虹彩後癒着を認める。

ぶどう膜炎との診断の下にステロイド剤内服療法を3日間受けるも軽快せず、3月2日本院へ紹介された。

初診時所見：視力は右0.1 (0.9×-3.5D ⊂ cyl-0.5DAX105°) 左0.2 (0.9×-3.75D ⊂ cyl-0.5DAX20°), 眼圧両眼とも11mmHg, 両眼の前房中に多数の炎症細胞を認め、左眼は角膜後面に fibrin 様滲出

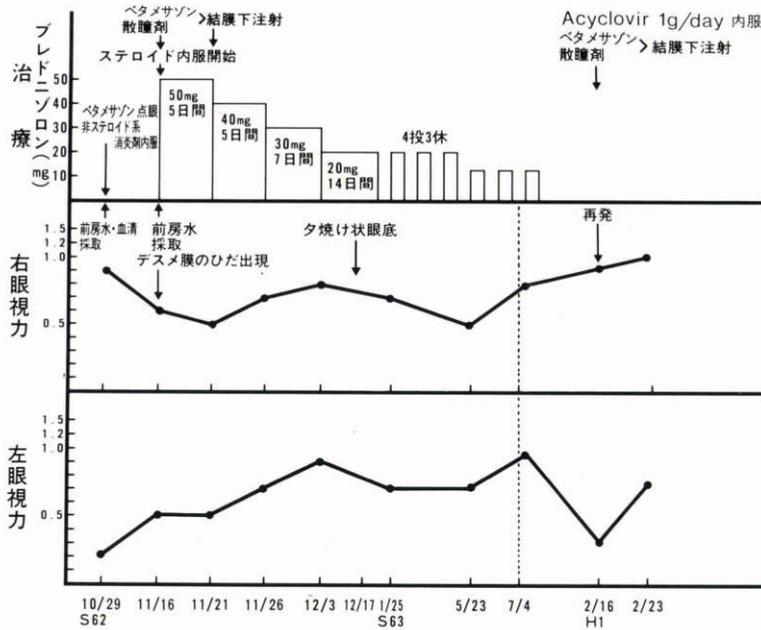


図7 症例14の経過図。ステロイド療法に良く反応した。発症後比較的早期より夕焼け状眼底を認めた。



図8 症例14の右前眼部写真(初診後18日目)。デスメ膜のひだ形成を伴う強い虹彩毛様体炎を認める。

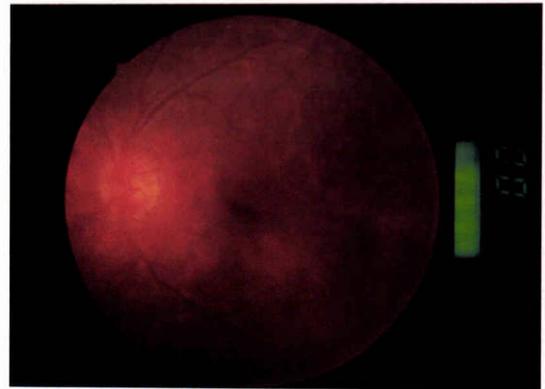


図9 症例14の左眼底写真。夕焼け状眼底を認める。

物、隅角に膠様滲出物を伴っていた(図4)。前部硝子体に軽度の炎症細胞を認めるのみで、硝子体の混濁は軽かった。また眼底には視神経乳頭の発赤、腫脹と黄斑部に網膜皺襞形成を認めたが、他には異常所見はなかった。蛍光眼底造影でも視神経乳頭の過蛍光を示す

以外異常所見はなかった。CFFは両眼とも正常域にあった。

全身検査所見：表7の如く、白血球数9,400と高値、リンパ球11%と低値、CRP、シアル酸、血清補体価の上昇を示したが、炎症による非特異的な反応と解釈された。その他の所見はウイルス抗体以外は正常域にあった。ウイルス抗体価については表3、8で示す。

経過：約1週間後、左眼に豚脂様角膜後面沈着物を

表8 症例7の血清中、前房水中ウイルス抗体価（免疫蛍光抗体法）、EBVのVCA-IgG抗体価の有意な変動を認めた。

血清中ウイルス抗体価

	1988. 3. 2	1988. 4. 18	1988. 5. 23	1988. 11. 16	1988. 11. 29	1988. 12. 22
VCA-IgG	40	20	40	80	80	80
VCA-IgM				<10		<10
EA-DR	<10	<10	<10	<10	<10	<10
EBNA	<10	<10	<10	<10	<10	<10
HSV-1	160			160	160	320
VZV	10			<10	20	

前房水中ウイルス抗体価

	右 眼		左 眼	
	1988. 11. 16	1988. 12. 22	1988. 3. 2	1988. 11. 21
VCA-IgG	40	<10	10	160
VCA-IgM		<10		
EA-DR		<10	<10	10
EBNA		<10		<10
HSV-1		<10	40	40
VZV			<10	<10

表9 症例14の初診時の全身検査所見(昭和62年10月29日)

RBC	385×10 ⁴ /μl	Wa-R	(-)
Hb	12.8 g/dl		20×20 mm
Ht	38.5%	ツ反	49×40 mm
Plt	26.7×10 ⁴ /μl	IgG	1162 mg/dl
WBC	5700/μl	IgA	128 mg/dl
リンパ球	39.0%	IgM	163 mg/dl
単球	5.0%	HLA	A2
GOT	17 U/l		Bw60(40) Bw46
GPT	12 U/l		
LDH	292 U/l		
ALP	104 U/l		
γ-GTP	48 U/l		
LAP	52 U/l		
T-B	1.20 mg/dl		
D-B	0.23 mg/dl		
I-B	0.97 mg/dl		
BUN	11.5 mg/dl		
CRTN	0.46 mg/dl		
CRP	0.3 mg/dl 以下		
ASLO	40単位		
SIAL	63.9 mg/dl		

表10 症例14の血清中、前房水中ウイルス抗体価（免疫蛍光抗体法）および抗体率、前房水中でEBVのVCA-IgG抗体価が有意な変動を示し、VCA-IgG抗体に関する高い抗体率を認めた。

血清中ウイルス抗体価

	1987. 10. 29	1988. 5. 23	1989. 2. 16
VCA-IgG	40	80	80
EA-DR	<10	10	<10
EBNA	80	80	40
HSV-1	160	640	160
VZV	20	40	
IgG(mg/dl)	1162	910	970

前房水中ウイルス抗体価

	右 眼		左 眼
	1987. 10. 29	1988. 5. 23	1989. 2. 16
VCA-IgG (抗体率)	40 (10.2)	10 (3.07)	40 (3.46)
EA-DR	<10	<10	<10
EBNA	<10	<10	<10
HSV-1 (抗体率)	10 (0.64)	20 (0.76)	80 (3.46)
VZV	<10	<10	
IgG(mg/dl)	114	37	140

認めるようになり、また、両眼の夕焼け状眼底が出現し始めた。黄斑部の網膜皺襞は消失していた。ブレドニゾロン40mg/dayからの内服を開始し、漸減した。4月7日、視力右0.7(1.0×-1.0D)、左0.9(1.2×-1.0D)となり、前房中の炎症所見はかなり軽快した。眼底は明らかな夕焼け状(図5)を呈し、周辺部に Dalen-Fuchs nodule と思われる所見を認めた。5月23日、炎症はさらに軽快し、視神経乳頭の発赤、腫脹も殆ど認めなくなった。その後来院せず、治療中断。8月29日、霧視を自覚し来院。視力低下はなかったが、両眼に豚脂様角膜後面沈着物と Koeppe の結節を認めた。しかし、その後来院せず、治療中断。11月7日に突然の視力低下を自覚し、11月9日近医受診。視力右0.2(0.3)、左0.03(0.07)、両眼の豚脂様角膜後面沈着物を伴う前眼部炎症所見、眼圧上昇を指摘された。翌日、本院受診(図6)、入院となった。入院時、左眼は Iris bombé の状態で、rubeosis iridis を伴う続発性緑内障となっていた。ベタメサゾン8mg/dayからの漸減療法を開始するとともに、11月21日に左眼周辺虹彩切除術を施行。同様に、12月21日に右眼周辺虹彩切除術を施行。経過良好で、炎症は速やかに軽快し、眼圧も正常となった。それとともに、視力は両眼とも1.0以上に回復した。眼底所見は、Dalen-Fuchs nodule の増加以外著変なく、平成元年1月18日、退院となった。なお、11月29日に施行された髄液検査で、細胞数は3視野中9個で、細胞種はリンパ球であった。3月6日現在、視力右0.6(1.5×cyl-1.75DAX40°)、左0.7(1.2×-1.5D cyl-0.5D AX55°)、虹彩後癒着を残すものの、前房中の炎症所見は軽微で落ち着いている。経過中、数回にわたって施行された前房穿刺による前房水中のウイルス抗体価の検査結果は表8の通りであるが、EBV の関与が強く示唆された。

症例14：R.O. 49歳、女性。

初診：昭和62年10月29日。

主訴：両眼の視力低下。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和62年10月初め頃より全身倦怠感および両眼の結膜充血、視力低下を自覚したため、10月9日近医を受診。ぶどう膜炎の診断のもとに治療を受けたが、10月20日眼脂、流涙、左側耳前リンパ節腫脹が出現し、眼症状の悪化が見られたため、10月29日本院へ紹介された。

初診時所見：視力は右0.7(0.9×cyl+0.5DAX30°)、左0.1(0.2×-1.0D)。眼圧は右11mmHg、

左10mmHg。両眼に軽度の毛様充血と白色の小さな角膜後面沈着物および中等度の前房内炎症細胞を認めた。さらに、右眼には虹彩縁の Koeppe の結節と隅角の fibrin 様滲出物を認め、また左眼では虹彩後癒着を認めた。両眼底には視神経乳頭の発赤があったが、網膜には特に異常を認めなかった。硝子体の混濁は殆どなかった。蛍光眼底造影でも視神経乳頭の過蛍光を示す以外異常所見はなかった。また、軽度の頸部および耳前リンパ節腫脹を認めた。

全身検査所見：表9の如く、特に異常所見は認められなかった。

経過(図7)：ステロイド剤の点眼、非ステロイド系消炎剤の内服にて経過観察したが、11月16日よりさらに右眼の視力が0.6(nc)と低下した。隅角の fibrin 様滲出物は消失したが、右眼角膜に強いデスメ膜のひだ形成が認められ、前房内炎症細胞も増加していた(図8)。ブレドニゾロン50mg/dayからの漸減療法を開始した。11月21日にはデスメ膜のひだ形成は消失し、前眼部炎症所見の軽快とともに、視力も向上していった。しかし、12月17日頃から眼底は夕焼け状を呈し始めた(図9)。その後、両眼の虹彩後癒着を残すものの、ステロイド剤内服中止後も経過良好であったが、平成元年2月16日両眼に fibrin 様滲出物を伴う強い虹彩毛様体炎を再発した。その再発の前から感冒様症状を自覚していた。ステロイド剤局所療法、Acyclovir 1g/day 7日間内服にて速やかに軽快した。

経過中、数回にわたって施行された前房穿刺による前房水中のウイルス抗体価の検査結果は表10の通りであり、EBV の関与が強く示唆された。

IV 考 按

EBV は、Burkitt リンパ腫の病因ウイルスとして、1964年 Epstein と Barr により見出されたウイルスであり、今日、ヒトを自然宿主とするヘルペスウイルス科に属するウイルスとして各分野で注目されている⁵⁾⁶⁾。EBV には2つの医学生物学的特性がある。第一の特性として、このウイルスの普遍性があり、多くは幼児期に、そして成人までにはほぼ100%EBV 感染を経験する。幼児期に感染した場合、通常不顕性感染であり、また、青壮年期が初感染の場合、伝染性単核症(IM)として発症することも多いが、いずれにしてもEBV はヒトと平衡関係を維持しながら終生潜伏持続感染となる。第二の特性は、その腫瘍原性であり、ヒトリンパ球を容易にトランスフォームし、これに無限

増殖能を賦与するという事実で知られている⁷⁾。

免疫監視機構によりコントロールされたEBVとヒトとの平衡関係が崩れたとき、EBVの病原性が発揮されると考えられている⁸⁾が、病因としてEBVの関与がほぼ確実である疾患には、IMやBurkittリンパ腫や上咽頭癌があり、近年、さらに慢性関節リウマチやSjögren症候群のような自己免疫疾患との関連性が注目されている¹⁾。一方、ぶどう膜炎の病態に、程度の差こそあれ免疫現象が何らかの関与を持つ可能性は強く、ことに一部のぶどう膜炎は自己免疫疾患と考えられている。さらに、自己免疫現象が遺伝素因という基盤のもとに、ウイルス、ホルモン、環境などの因子が関与して成立するとすれば、その一番近い位置にいるウイルスはEBVであろうと思われる。以上の観点から、EBVとぶどう膜炎の関連性を調べたのであるが、IMの眼所見としてぶどう膜炎の合併はEBVが発見される以前の1951年にすでに報告されている²⁾。しかし、EBVとの直接の関連性を論じたものは最近になって数編の報告が在るのみである。Tiedeman⁹⁾は全身症状を伴わないEBV感染症でmultifocal choroiditisの所見を示すことを報告し、Wongら¹⁰⁾は慢性EBV感染症の眼所見として豚脂様角膜後面沈着物や視神経乳頭の腫脹や眼底の脱色素を伴うような両眼性ぶどう膜炎を報告しているが、これらEBVが関与したぶどう膜炎の特徴の一つとして網膜色素上皮(RPE)の障害があげられる。

今回我々がEBVの関与の可能性が高いとした3例のぶどう膜炎の臨床的特徴をまとめると、以下のごとくである。1) 線維素の析出を伴う急性虹彩毛様体炎で発症する(3/3)。2) 成人例では経過中に豚脂様角膜後面沈着物を伴う様な肉芽腫性虹彩毛様体炎に移行し慢性化する(2/2)。3) 硝子体病変は軽い(3/3)。4) 視神経乳頭の発赤・腫脹を認める(3/3)。5) 発症時の網脈絡膜所見は、小児例では一過性の軽度の血管炎を認めるが、成人例では異常所見はない。6) 小児例では血管炎のあった領域に色素の異常を伴う軽度の変性所見を残し、成人例では比較的早期に夕焼け状眼底を呈する(2/2)。7) 視力予後良好(3/3)。8) 成人の2例は両眼同時発症。9) 臨床検査所見にはウイルス抗体価以外特徴的所見はない。さらに、Q値1以上6未満の疑診例6例も含めて検討すると、1) 9例中5例が両眼同時発症。2) 全例(9例)が急性虹彩毛様体炎で発症し、うち6例が線維素の析出を伴った。3) 4例に豚脂様角膜後面沈着物を認め、そのすべてが両眼同時発症例で

あった。4) 5例に視神経乳頭の発赤・腫脹を認めた。5) 小児例では血管炎や滲出病変を伴い、成人例では6例中3例に夕焼け状眼底を認めた。6) 全例で視力予後良好であった。7) 前駆症状として、症例12を除く8例に感冒様症状を認めたが、臨床検査所見にはウイルス抗体価以外特異的所見はなかった。

以上のように、EBVの関与が考えられたぶどう膜炎は、これまで我々が経験しなかった、従って従来の概念では分類不能のぶどう膜炎であると思われた。症例1は、EBVの初感染と考えられ、EBVに対する抗体価の上昇と共に殆ど無治療で治癒したのに対し、同じ小児例でありながら症例3、4は抗炎症療法にも拘らず遷延化した。これは、症例3、4がEBVが原因のぶどう膜炎であると仮定した場合、それは初感染ではなく回帰発症である(経時的に血清抗体の有意な変動なし)と考えられたことと関係があるかもしれない。同様に、成人例はすべて回帰発症であると考えられ、抗炎症療法に抵抗し遷延化した。また、成人例で夕焼け状眼底を呈した例が多かったが、従来の概念では夕焼け状眼底イコール原田病と考えられていた。しかし、今回の症例は以下の点で定型的原田病とはいえない。すなわち、1) 線維素性虹彩毛様体炎で発症したこと。2) 視神経乳頭の発赤・腫脹を認めるものの、網脈絡膜に浮腫や剝離を認めず、蛍光眼底造影でも視神経乳頭の過蛍光以外の異常所見はなかったこと。3) CFFは常に正常域にあり、視力も強い前眼部症状の為に一時的にさがる事があっても速やかに正常に戻り、経過中良い視力を維持すること。4) 夕焼け状眼底の発現時期が原田病に比較して早いこと(確診例で1~2カ月、疑診例の症例8で約3週間)。5) 硝子体混濁が殆どないこと(Vogt-小柳型との鑑別)。6) 眼外症状がないこと。さらに、表4の如く定型的原田病では、前房水からEBV抗体は検出されなかった。従って、原田病以外にも夕焼け状眼底を示す可能性が示唆された。

EBV感染によって夕焼け状眼底やDalen-Fuchs noduleが発現する機序に関しては推測の域を脱しないものの、その要因の一つを網膜色素上皮(RPE)に求めることができる。すなわち、EBVはBリンパ球以外に、上咽頭上皮細胞や小陰唇上皮細胞にも感染することが知られるようになり¹¹⁾¹²⁾、Tiedeman⁹⁾は、同じ上皮細胞としてRPEがEBVの複製の場になる可能性を推測している。EBVがRPEに感染しただけで夕焼け状眼底やDalen-Fuchs noduleが生じる訳ではないにしろ、一つの要因となる可能性は考えられる。ま

た、症例1の眼底にみられた色素の異常を伴う変性所見も、RPEにEBVが感染した結果生じたものと考えられることもできる。しかし、これらの推測を立証する為には、咽頭上皮細胞で示された¹³⁾様にRPEでのBリンパ球EBVレセプターの確認、培養RPEでの感染実験、さらに可能なら、EBVが原因と考えられたぶどう膜炎患者のRPEでのEBVゲノムの証明の少なくとも一つが必要であろう。

ほぼすべてのヒトに普遍性に感染するEBVが、特定の健常人にぶどう膜炎を発症させるとするならば、EBV感受性を規定する遺伝素因があるはずで、症例数を増やして検討すればHLAとの相関が見出だされるかもしれない。症例14はHLA-A2と-BW46のハプロタイプを有していたが、これはEBVが病因に深く関わる上咽頭癌と高い相関を示すハプロタイプであり興味深い¹⁴⁾。

ぶどう膜炎の病型分類はかなり整理されてきたものの、その病因や発症機序には不明な点が多い。その要因の一つとして眼の解剖学的特殊性が考えられるが、今回施行した様な眼内液を用いた抗体率の算出は、病因検索のうえで非常に有用な手段となりえる。しかし、抗体の測定だけでは十分とはいえず、同時に抗原の検索も行えばより診断が確実になると思える。ヒトを自然宿主とするEBVの場合、ウイルスの分離培養は難しく、眼内液中の感染細胞でのEBVゲノムやEBNAの検索が当面の目標である。

稿を終えるに臨み、ご校閲を賜りました松尾治亘教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 原田孝之, 長崎真琴: 自己免疫疾患とEBウイルス. 最新医学 41: 2097-2105, 1986.
- 2) Stevens JE, Bayrd ED, Heck FJ: Infectious mononucleosis. Am J Med 11: 202-208, 1951.
- 3) 川村明義: 蛍光抗体法. 国立予防衛生研究所学会編, ウイルス実験学, 総論, 2版, 東京, 丸善, 297-329, 1973.
- 4) 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.
- 5) 森 良一, 作間俊治: ヘルペスウイルス科のウイルス分類標準とヒトに病原性のあるウイルス. 日本臨床 47: 261-266, 1989.
- 6) 中村良子: EBウイルス感染症の臨床病理学的分析. 日本臨床 47: 466-473, 1989.
- 7) 今井章介, 大里外誉郎: EBウイルス感染症とその診断. 臨床と微生物 14: 19-25, 1987.
- 8) 木下俊文, 大里外誉郎: ヘルペスウイルスd)EBウイルス. 免疫薬理 6: 177-181, 1988.
- 9) Tiedeman JS: Epstein-Barr viral antibodies in multifocal choroiditis and panuveitis. Am J Ophthalmol 103: 659-663, 1987.
- 10) Wong KW, D'Amico DJ, Hedges TR III, et al: Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. Arch Ophthalmol 105: 788-792, 1987.
- 11) 古川 彻, 大尾嘉宏巳, 池田千維子, 他: アデノイド組織由来上皮細胞へのEpstein-Barrウイルス感染成立. 日耳鼻 91: 20-26, 1988.
- 12) Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, et al: Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. N Engl J Med 311: 966-968, 1984.
- 13) Young LS, Clark D, Sixbey JW, et al: Epstein-Barr virus receptors on human pharyngeal epithelia. Lancet 1(8475): 240-242, 1986.
- 14) Chan SH, Day NE, Kunaratnam N, et al: HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese—A further study. Int J Cancer 32: 171-176, 1983.