

Fig. 8 Palpebral conjunctival hyperemia (moderate).
Source: reference 12.



Fig. 10 Palpebral conjunctival follicles (severe).
Source: reference 12.



Fig. 9 Palpebral conjunctival swelling (moderate).
Source: reference 12.



Fig. 11 Palpebral conjunctival papillae (moderate).
Source: reference 12.

dome-like prominence, which is surrounded by vessels. Conjunctival papillae is originated from epithelial proliferation in response to inflammation, in which the epithelium itself is hypertrophic. A vascular network is present from the center of the prominence, although this network is seen at the upper palpebral conjunctival fornix physiologically. Papillae of 1 mm or more in diameter, called giant papillae, are fibrous proliferative tissues found typically in VKC and GPC, and a large number of inflammatory cells such as lymphocytes, mast cells, and eosinophils are observed under the epithelium. Conjunctival edema is caused by leakage of plasma components from the vessels. Horner-Trantas dots found at the limbal region are small prominences induced by degeneration of proliferated conjunctival epithelium, in which congregated eosinophils may be present. Corneal complications in severe cases include superficial punctate keratitis, which is a partial defect of the corneal epithelium, exfoliated superficial punctate keratitis, and shield ulcer (shield-shape ulcer), which is a prolonged corneal epithelial defect.

5.3. CLINICAL EVALUATION CRITERIA OF OBJECTIVE SYMPTOMS

Major objective symptoms in each site of the palpebral conjunctiva, bulbar conjunctiva, limbal conjunctiva, and cornea were graded for severity and the clinical evaluation criteria were made¹² Table 1.

5.3.1. Palpebral Conjunctiva

The items evaluated in palpebral conjunctival findings are hyperemia, swelling, follicles, papillae, and giant papillae. The criteria in each item are the density of dilated blood vessels for hyperemia (Fig. 8), the scale and the presence or absence of opacity for swelling (Fig. 9), the number of follicles in either side inferior palpebral conjunctiva where more follicles are observed than in the other side for follicle (Fig. 10). Papillae are evaluated according to their diameter (Fig. 11). In case with papillae of 1 mm or more in diameter, it is regarded as giant papillae (Fig. 12), which are evaluated according to the prominence range. In VKC, the papillar findings are also graded as severe.

5.3.2. Bulbar Conjunctiva

The bulbar conjunctiva is evaluated according to hy-

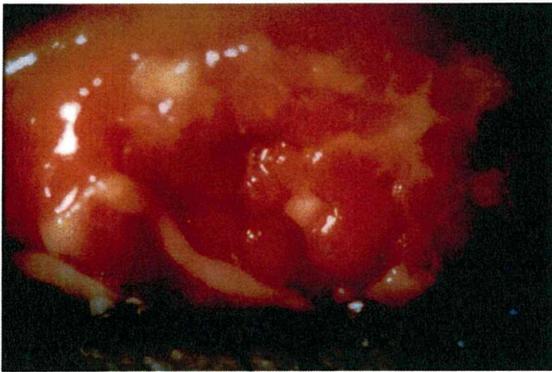


Fig. 12 Palpebral conjunctival giant papillae (severe).
Source: reference 12.

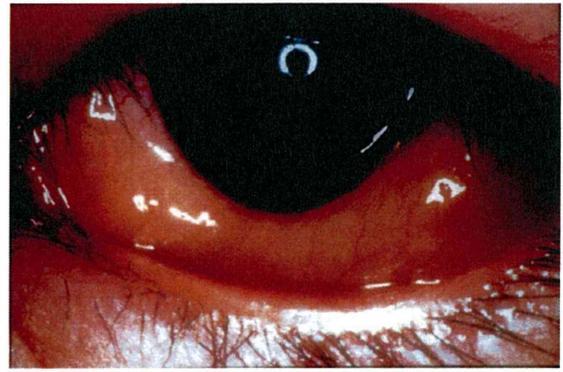


Fig. 14 Palpebral conjunctival edema (severe).
Source: reference 12.



Fig. 13 Palpebral conjunctival hyperemia (severe).
Source: reference 12.

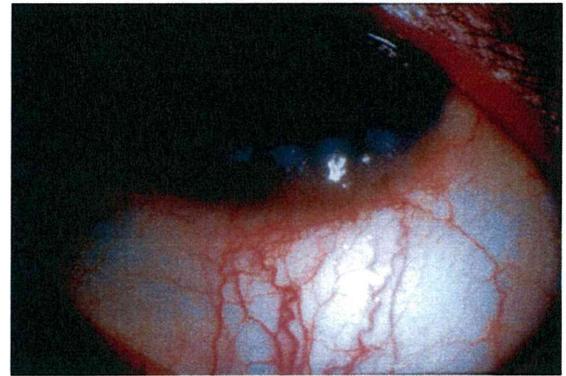


Fig. 15 Limbal conjunctiva Horner-Trantas dots (moderate). Source: reference 12.

peremia and chemosis. Since pathologic conditions are characterized by marked hyperemia (Fig. 13), the grade of "severe" hyperemia is defined as entire vascular dilation. Chemosis is evaluated according to its shape (Fig. 14).

5.3.3. Limbal Conjunctiva

The Horner-Trantas dots is evaluated according to the number of the dots seen over the entire limbal region (Fig. 15), and the swelling is evaluated according to the range of the salmon pink swelling observed at the scleral side of the limbus (Fig. 16).

5.3.4. Cornea (Fig. 17, 18)

The severity of the corneal epithelial defect is used as evaluation criteria. It is assumed in corneal disorders that superficial punctate keratitis is mildest and exfoliated superficial punctate keratitis is the next grade, and corneal erosion and shield ulcer follow in severity. Degenerated epithelium and mucin are deposited on the surface of the cornea and are observed as corneal plaque when corneal epithelium disorder persists. Because the condition may persist even after the inflammation is alleviated, the presence or ab-

sence of defective epithelium was not included in the grading evaluation.

6. DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

In the diagnosis of allergic conjunctival diseases, it is required that type I allergic diathesis is present, along with subjective and objective symptoms accompanying allergic inflammation. The diagnosis is ensured by proving a type I allergic reaction in the conjunctiva (Table 2).

6.1. CLINICAL SYMPTOMS (A)

Frequent subjective symptoms are ocular itching, hyperemia, eye discharge, foreign body sensation, ocular pain, and photophobia. The ocular itching is the most common among all inflammatory symptoms accompanying type I allergic reactions, and is important as a basis for diagnosis.

Other important symptoms are hyperemia, eye discharge, and lacrimation, although those symptoms are not specific for allergic conjunctival diseases. Foreign body sensations, ocular pain, and photophobia are symptoms accompanying corneal lesions and in-



Fig. 16 Limbal conjunctival swelling (severe).
Source: reference 12.



Fig. 18 Corneal epithelium disorder (severe).
Source: reference 12.



Fig. 17 Corneal epithelium disorder (moderate).
Source: reference 12.

dicating the severity of the inflammation rather than its diagnostic significance.

Giant papillae, limbal proliferation (limbal gelatinous hyperplasia, Horner-Trantas dot), and shield ulcer are important objective symptoms and are thus "highly specific." Conjunctival edema and follicles, papillary hyperplasia, and corneal epithelial abrasion (corneal erosion and exfoliated superficial punctate keratitis) are "intermediately specific," and conjunctival hyperemia and superficial punctate keratitis are "poorly specific." However, the symptoms and findings that form the basis of diagnoses are slightly different among the diseases as shown in Figure 19.

6.2. PROOF OF TYPE I ALLERGIC DIATHESIS (B)

6.2.1. Systemic Diathesis

Common methods to determine the presence or absence of allergic diathesis are those detecting serum antigen specific IgE antibody and skin reaction with a presumed antigen. In addition, an increase in serum total IgE antibody, the presence or absence of a familial history of allergic diseases, and complication of other allergic disease can be used as references.

6.2.2. Local Diathesis

The proof can be made by increased total IgE antibody in lacrimal fluid.

6.3. PROOF OF TYPE I ALLERGIC REACTION (C)

To prove the presence of type I allergic reaction in the conjunctiva, it is necessary to prove to be positive for eosinophils in smears of eye discharge or ocular secretion.

6.4. DIAGNOSIS OF ACD

6.4.1. Seasonal Allergic Conjunctivitis (SAC)

A clinical diagnosis can be made by subjective symptoms including ocular itching, lacrimation, hyperemia and foreign body sensation, and objective symptoms including conjunctival hyperemia, conjunctival edema, and conjunctival follicles, which are found annually during the same season. The most common and important symptom of SAC is the ocular itching. Since the majority of SAC cases are conjunctivitis caused by pollen antigens, complicated symptoms of rhinitis are observed in 65-70% of cases. A positive test for serum antigen specific IgE antibody or a positive skin reaction, even in quasi-definitive diagnoses, makes it highly probable that a definite clinical diagnosis can be made. The serum total IgE antibody may be normal or mildly increased. The positive agreement rate in the measurement of the total IgE antibody in lacrimal fluid is about 70%.¹¹ The exposure to a large amount of antigens may induce acute bulbar conjunctival edema.

6.4.2. Perennial Allergic Conjunctivitis (PAC)

A multi-seasonal or almost perennial ocular itching, lacrimation, hyperemia, and eye discharge are subjective symptoms of PAC and conjunctival hyperemia and papilla without proliferative change in the conjunctiva are objective symptoms. Most cases pass over chronically. The major antigens are house-dust-mite. Because it is very likely that the clinical symptoms are mild and characteristic objective symptoms

Table 2 Diagnostic criteria

Clinical diagnosis (A only)	Clinical symptoms specific for allergic conjunctival diseases are present.
Quasi-definitive diagnosis (A + B)	In addition to the clinical diagnosis, positive results for serum antigen specific IgE antibody or skin reaction with presumed antigens.
Definitive diagnosis (A + B + C, A + C)	In addition to the clinical diagnosis, or quasi-definitive diagnosis, a positive result for eosinophils in the conjunctival smear.

A: Clinical symptoms are present. B: Type I allergic diathesis (systemic and local diathesis) are present. C: Type I allergic reaction in the conjunctiva is present.

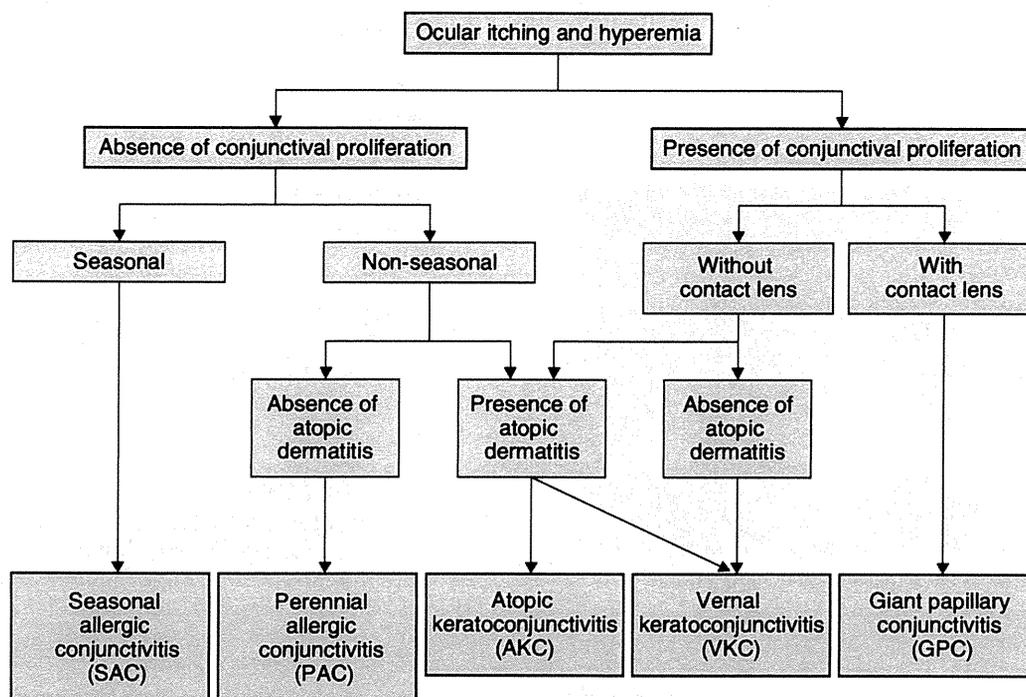


Fig. 19 Diagnostic flow-chart of allergic conjunctival diseases.

are lacking, clinical diagnosis can be difficult in some cases, especially in elderly cases. Since the positive rate of eosinophils in the conjunctival smear is low, repetitive testing becomes necessary for the proof in some cases.

6.4.3. Atopic Keratoconjunctivitis (AKC)

In AKC, the atopic dermatitis is complicated with facial lesions and conjunctivitis is perennially chronic with ocular itching, eye discharge, papillary hyperplasia, and corneal lesions. Proliferative lesions such as giant papillae and limbal lesions are present in some cases. Long-term chronic inflammation may result in fornix foreshortening and symblepharon. Increased total IgE antibodies in serum and lacrimal fluid and positive results of the serum antigen specific IgE antibody are found at high rates.

6.4.4. Vernal Keratoconjunctivitis (VKC)

VKC is a severe allergic conjunctival disease with

proliferative lesions in the conjunctiva. The proliferative lesion has giant papillae at the upper palpebral conjunctiva, limbal proliferation (limbal gelatinous hyperplasia and Horner-Trantas dots), and corneal lesions at high rates and easily becomes severe. Characteristic corneal lesions include exfoliated superficial punctate keratitis, shield ulcer (shield-shape ulcer), and corneal plaque. Clinical diagnosis is easy because the symptoms are characteristic. Major single-causative antigens are house-dust-mite, and the reaction with multiple kinds of antigens such as pollens and animal scurf occurs frequently. Increased total IgE antibodies in serum and lacrimal fluid and positive results for serum antigen specific IgE antibody are detected at high rates. In addition, a high positive rate of eosinophils in the conjunctival smear is found. Consequently, the definitive diagnosis is easy.

Table 3 Antiallergic eye drops

	Generic names	Product names
Mediator antireleasers	Disodium cromoglicate	Inta® ophthalmic solution UD Inta® ophthalmic solution
	Amlexanox	Elics® ophthalmic solution
	Pemirolast potassium	Alegysal® ophthalmic solution Pemilaston® ophthalmic solution
	Tranilast	Rizaben® ophthalmic solution Tramelas® ophthalmic solution
	Ibudilast	Eyevinal® ophthalmic solution Ketas® ophthalmic solution
	Acitazanolate hydrate	Zepelin® ophthalmic solution 0.1%
Histamine H1 receptor antagonists	Ketotifen fumarate	Zaditer® ophthalmic solution UD 0.05% Zaditer® ophthalmic solution
	Levocabastine hydrochloride	Livostin® ophthalmic suspension 0.025%
	Olopatadine hydrochloride	Patanol® ophthalmic solution 0.1%

6.4.5. Giant Papillary Conjunctivitis (GPC)

In cases of contact lenses, ocular prosthesis, or surgical sutures, clinical diagnosis of GPC is made when ocular itching, foreign body sensations, and eye discharge are present and conjunctival hyperemia, conjunctival edema, and papillary hyperplasia are found. GPC induced by contact lenses is called contact lens related papillary conjunctivitis. Giant papillary conjunctivitis represents the most severe cases, which present with giant papillae of 1 mm or larger in diameter. The involvement of type I allergy is unknown in some cases and positive results for serum antigen specific IgE antibody are not frequent. A positive rate of eosinophils in GPC is rarer than that in other allergic conjunctival diseases.

6.5. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Infectious conjunctivitis such as viral, bacterial Chlamydia, non-inflammatory conjunctival folliculosis, and dry eye are considered as differential diagnosis.

7. PROPHYLAXIS: SELF-CARE

7.1. AVOIDANCE AND ELIMINATION METHODS BY TYPES OF ANTIGENS

Perennial avoidance and elimination of antigens can be achieved by arranging the patient's daily living environment, especially their indoor environment. In contrast, the avoidance of pollen antigens is conducted mainly during the pollen-flying period and it is necessary to take measures so that the daily activities of the patient will not be prevented by exposure to pollens.

7.2. SELF CARE FOR ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

7.2.1. Effect of Glasses for Prevention of Pollens

During pollen-flying period, goggle-type glasses are recommended to carry out daily activities such as riding a bicycle and having a stroll with a dog, although even glasses themselves can reduce the amount of pollen flying into the ocular surface.

7.2.2. Contact Lens Insertion

During the pollen-flying period, it is useful to stop inserting contact lenses as much as possible, changing to glasses to avoid antigens.

7.2.3. Eye Washing by Artificial Tear

Antigens flying into the eye surface can be washed out by several drops of artificial tear. Because ordinary artificial tear contain preservatives, when instillation is repeated 4 or more times, an artificial tear without preservatives is recommended for safety. Since tap water reduces the stability of the layer of tears, frequent use of water for washing eyes should be avoided. Cup-type eye washing tools are not recommended because skin blurs around the eyes and antigens attaching to the skin touch the ocular surface.

8. TREATMENT: MEDICAL CARE

8.1. FUNDAMENTALS OF TREATMENT

Drug treatment is the preferred treatment for allergic conjunctival diseases. The first option is antiallergic eye drops, which are the basic treatment for allergic conjunctivitis, followed by the differential use of steroid eye drops as necessary according to the severity. For severe ACDs (AKC and VKC), additional use of immunosuppressive eye drops, steroid oral medi-

Allergic Conjunctival Diseases

Table 4 Steroid eye drops

Generic names	Concentration (%)					
	0.01	0.02	0.05	0.1	0.25	0.5
Betamethasone sodium phosphate	○			○		
Dexamethasone sodium phosphate				○		
Dexamethasone sodium metasulfobenzoate		○	○	○		
Fluorometholone		○	○	○		
Hydrocortisone acetate						○

Table 5 Steroid eye ointments

Generic names	Concentration (%)					
	0.01	0.02	0.05	0.1	0.25	
Compounding agent of betamethasone phosphate and fradiomycin sulfate				○		
Dexamethasone sodium metasulfobenzoate			○			
Compounding agent of methylprednisolone and fradiomycin sulfate				○		
Prednisolone						○

Table 6 Immunosuppressive eye drops

Generic names	Product names
Cyclosporin	Papilock® mini ophthalmic solution 0.1%
Tacrolimus hydrate	Talymus® ophthalmic suspension 0.1%

cines, sub-tarsal conjunctival steroid injection and surgical treatment such as papillary resection should be considered.

8.2. ANTIALLERGIC EYE DROPS (Table 3)

Mast cell stabilizer inhibit the degranulation of mast cells and suppress release of mediators (e.g. histamine, leukotriene, thromboxane A2), consequently, the early phase reaction to type I allergy is inhibited, and conjunctival local infiltration of inflammatory cells is curtailed, resulting in a reduction of the late phase reaction. Histamine H1 receptor antagonists block histamine H1 receptors, representative mediators released through the degranulation of mast cells, which results in suppression of hyperemia and ocular itching.

8.3. STEROIDS

8.3.1. Eye Drops (Table 4)

When a sufficient effect cannot be obtained by antiallergic eye drops only, eye drops with a titer corresponding to the severity of inflammation are combined. Local side effects include elevation of intraocular pressure,¹³ induction of infection, and cataracts. It is necessary to measure the intraocular pressure

regularly in children because the incidence of elevated intraocular pressure is high.¹⁴

8.3.2. Oral Medicines

Medicines are used for pediatric and other patients for whom sub-tarsal conjunctival injection is difficult and for patients with corneal epithelial defect. The standard administration period is 1-2 weeks in consideration of its side effects. It is necessary to treat patients with caution for its systemic side effects in cooperation with internists and pediatricians.

8.3.3. Eye Ointments (Table 5)

When a sufficient effect is not obtained by antiallergic eye drops only or steroid eye drops cannot be used, ointments are used. Ointments can be applied before going to sleep to realize the effect while sleeping. The same cautions as those in using steroid eye drops are necessary.

8.3.4. Sub-Tarsal Conjunctival Injection of Steroid Suspension

Triamcinolone acetonide or betamethasone suspension is injected to the sub-tarsal conjunctiva of the upper eyelid in intractable or severe cases. With caution

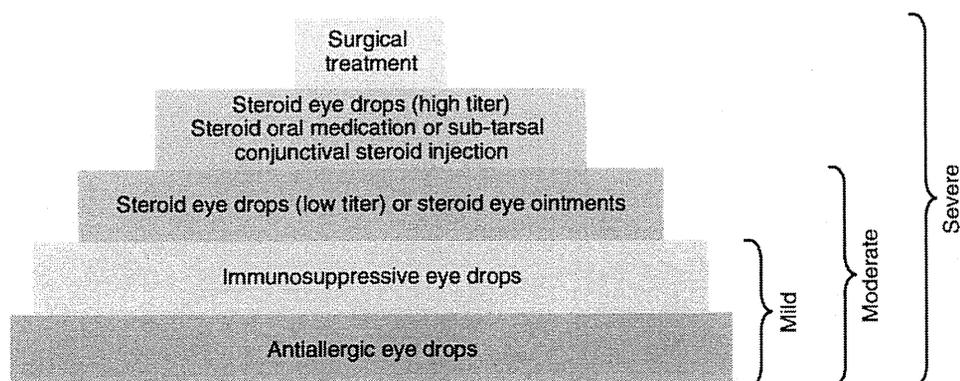


Fig. 20 Treatment of ACDs: Proliferative (Vernal keratoconjunctivitis).

for the elevation of intraocular pressure, it is desirable to avoid repeated use or the application to children aged less than 10 years.

8.4. IMMUNOSUPPRESSIVE EYE DROPS (Table 6)

At present, 2 kinds of immunosuppressive eye drops (cyclosporin and tacrolimus) have been approved as treatment drugs for vernal keratoconjunctivitis. Immunosuppressive eye drops are expected to have equivalent or better effects than steroid eye drops. Cyclosporin enables the gradual reduction of the doses of steroid eye drops by combined administration with antiallergic eye drops and steroid eye drops.¹⁵ Tacrolimus itself also has effects on steroid-resistant severe cases.¹⁶

8.5. SURGICAL TREATMENT

For cases where symptoms are not alleviated by drug treatment and conjunctival papillary hyperplasia progresses to cause worsened corneal epithelium disorder, a tarsal conjunctival resection, including the papillae may be performed. While the treatment effect is immediate, it may recur in some cases. Although corneal plaques may be removed by surgical curettage, the treatment is performed only when the pathologic condition has been alleviated.

8.6. SELECTION OF TREATMENT METHODS

8.6.1. Allergic Conjunctivitis

The first option is antiallergic eye drops. A mast cell stabilizer and a histamine H1 receptor antagonist can be combined. During a period with severe symptoms, a steroid eye drop is combined. In seasonal allergic conjunctivitis, when the administration of an antiallergic eye drop is started about 2 weeks prior to the predicted day of the start of flying pollen or at the time when little symptoms appear, so that the symptoms decrease during the peak time of flying pollen.^{17,18}

8.6.2. Atopic Keratoconjunctivitis (AKC)

When antiallergic eye drops alone are not sufficiently effective, a steroid eye drop is combined. At the same time, it is necessary to treat atopic blepharitis actively. When a steroid oral medicine is prescribed, the treatment should be conducted in cooperation with an internist and a dermatologist.

8.6.3. Vernal Keratoconjunctivitis (VKC)

For moderate or more severe cases such that antiallergic eye drops alone are not sufficiently effective, an immunosuppressive eye drop is added. For severe cases when improvement cannot be achieved by 2 drugs, a steroid eye drop is added, and depending on the symptoms, a steroid oral medicine and sub-tarsal conjunctival steroid injection or surgical treatment should be attempted. When the symptoms are alleviated, the steroid eye drop should be changed to one with a lower titer or the number of the instillation should be gradually decreased, eventually stopping administration. Then, the treatment is conducted with an antiallergic eye drop and an immunosuppressive eye drop, and if the remission period becomes long, control is continued with the antiallergic eye drop only (Fig. 20).

8.6.4. Giant Papillary Conjunctivitis (GPC)

When a contact lens has a causative, the use of the contact lens is stopped as a rule, for the purpose of avoiding mechanical irritation and antigens. The first option is an antiallergic eye drop and in severe cases, a steroid eye drop is added. Because there have been frequent problems in the care of lenses, it is necessary to instruct patients in rub washing and changing of care tools.

REFERENCES

1. Japanese Ocular Allergy Society. [Guidelines for the clinical management of allergic conjunctival disease (2nd edition)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi [Jpn Ophthalmol*

- Soc* 2010;114:831-70(in Japanese).
2. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:686-96.
 3. Shoji J, Inada N, Saito K, Takaura N, Iwasaki Y, Sawa M. Immunohistochemical study on follicular dendritic cell of conjunctiva-associated lymphoid tissue. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:1-7.
 4. Maggi E, Biswas P, Del Prete G *et al.* Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1991;146:1169-74.
 5. Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki N, Saito I, Tsubota K. Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Immunol* 1995;102:395-8.
 6. Matsuura N, Uchio E, Nakazawa M *et al.* Predominance of infiltrating IL-4-producing T cells in conjunctiva of patients with allergic conjunctival disease. *Curr Eye Res* 2004;29:235-43.
 7. Fukagawa K, Nakajima T, Saito H *et al.* IL-4 induces eotaxin production in corneal keratocytes but not in epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:144-50.
 8. Kumagai N, Fukuda K, Ishimura Y, Nishida T. Synergistic induction of eotaxin expression in human keratocytes by TNF- α and IL-4 or IL-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1448-53.
 9. Fukuda K, Fujitsu Y, Seki K, Kumagai N, Nishida T. Differential expression of thymus- and activation-regulated chemokine (CCL17) and macrophage-derived chemokine (CCL22) by human fibroblasts from cornea, skin, and lung. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:520-6.
 10. Nakagawa Y. [Conjunctival cytology]. *Nippon Ganka Kiyou [Folia Ophthalmol Jpn]* 1988;39:200-1 (in Japanese).
 11. Nakagawa Y, Ishizaki M, Okamoto S *et al.* [Clinical evaluation of immunochromatography for measurement of total IgE concentration in tear fluid in allergic conjunctivitis]. *Rinsyo Ganka [Jpn J Clin Ophthalmol]* 2006;60:951-4 (in Japanese).
 12. Ohno S, Uchio E, Ishizaki M *et al.* [New clinical evaluation standard and seriousness classification of allergic conjunctival diseases]. *Iyaku Journal [Medicine & Drug Journal]* 2001;37:1341-9 (in Japanese).
 13. Armaly MF. Statistical attributes of steroid hypertensive response in the clinically normal eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965;4:187-97.
 14. Ohji M, Kuwayama Y, Kinoshita H *et al.* [Incidence of elevated intraocular pressure following topical corticosteroid in children]. *Rinsyo Ganka [Jpn J Clin Ophthalmol]* 1992;45:749-52 (in Japanese).
 15. Ebihara N, Ohashi Y, Uchino E *et al.* A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:365-72.
 16. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H *et al.* A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2010;26:165-73.
 17. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Sodium cromoglycate eye drops: Regular versus "as needed" use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:36-43.
 18. Ebihara N. [Treatment of Allergic Symptoms with Pre-seasonal Instillation of Ibudilast]. *Atarasi Ganka [Journal of the eye]* 2003;20:259-62 (in Japanese).

臨床報告

強膜炎様症状を呈したため診断に苦慮した 単純ヘルペスウイルス2型による急性網膜壊死の1例

— A case of acute retinal necrosis due to herpes simplex virus-2
masquerading as initial manifestations of posterior scleritis —

伊丹彩子* 臼井嘉彦* 森 秀樹*
坂井潤一* 後藤 浩*

要約

強膜炎様症状で発症し、非典型的な臨床像を呈したため診断に苦慮した単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus-2 : HSV-2) による急性網膜壊死 (acute retinal necrosis : ARN) の1例を報告する。症例は19歳の男性で、右眼痛を主訴に2007年11月9日、東京医科大学病院眼科を紹介受診となった。初診時、矯正視力は両眼とも1.2で、右眼に強い球結膜および上強膜の充血、前房内炎症細胞と視神経乳頭の発赤および腫脹、眼底にはRoth斑様の出血、眼底周辺部には黄白色の滲出病巣を認めた。入院のうえ、MRI (magnetic resonance imaging) を施行し、強膜の肥厚を認めたことから強膜炎と診断し、リン酸ベタメタゾン4 mg/日より点滴治療を開始した。初診後まもなく施行した前房水を用いたPCR (polymerase chain reaction : PCR) 法ではウイルスは検出されなかった。点滴治療後3日目より眼底周辺部の黄白色滲出病巣の癒合、拡大を認めたため、再度、前房水を採取してPCR法を施行したところ、HSV-2が検出された。そのためHSV-2によるARNと診断し、アシクロビルの点滴静注による治療を開始したところ、眼底所見は改善したため退院となった。しかし、退院6カ月後に網膜剥離を生じたため、硝子体切除術、輪状締結術、水晶体摘出、シリコンオイル注入を施行した。その後、経過良好であったためシリコンオイルの抜去、眼内レンズ2次挿入術を施行し、矯正視力0.8に改善した。

はじめに

急性網膜壊死 (acute retinal necrosis : ARN) は視力予後不良の疾患であり、通常、充血、霧視、視力低下を初発症状として、健常者に急性ぶどう膜網膜炎として発症する¹⁾。本症の病因として単純ヘルペスウイルス (herpes simplex

virus : HSV) と水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) があり、HSVは単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) の場合と、HSV-2の場合がある。典型的な臨床所見を呈すれば診断は難しい疾患ではないが、まれに眼窩蜂窩織炎様症状^{2)~7)}や強膜炎様症状⁸⁾を呈することで診断が遅れることもある。

今回、発症初期に強膜炎様症状を呈し、非典型的な臨床像と経過を呈したため診断に苦慮したHSV-2によるARNの1例を経験したので報告する。

* Ayako ITAMI, Yoshihiko USUI, Hideki MORI, Jun-ichi SAKAI, Hiroshi GOTO 東京医科大学眼科学教室

Key words : 急性網膜壊死, 強膜炎, 単純ヘルペスウイルス2型, acute retinal necrosis, scleritis, herpes simplex virus-2

受付 : 2011年2月7日, 受理 : 2011年2月15日



図1 当科初診時の右眼眼底写真
視神経乳頭は発赤、腫脹し、Roth 斑様の出血がみられる。

1. 症 例

患 者：19 歳，男性

主 訴：右眼の眼痛

既往歴：再発性口腔内アフタ潰瘍，陰部潰瘍

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2007 年 11 月 8 日より右眼痛と頭痛を自覚し，翌日より右眼の視力低下を自覚したため近医受診し，右眼ぶどう膜炎の疑いで同日，精査加療を目的に東京医科大学病院眼科（以下，当科）へ紹介受診となった。

初診時眼所見：視力は右眼 1.2（矯正不能），左眼 1.2（矯正不能），眼圧は右眼 6 mmHg，左眼 5 mmHg であった。右眼には強い結膜および上強膜の充血と前房には中等度の炎症細胞を認めた。初診時には角膜後面沈着物はみられなかった。右眼の眼底には視神経乳頭の発赤，腫脹がみられ，後極部には Roth 斑様の散在する網膜出血（図 1），鼻側と下方周辺網膜には黄白色顆粒状の滲出病巣，下方には硝子体混濁を認めた。左眼の眼底には特記すべき所見は認められなかった。

全身検査所見：末梢血液検査では白血球数 $7.9 \times 10^3 / \mu l$ ，赤血球数 $4.87 \times 10^6 / \mu l$ ，ヘモグロビン 16.3 g/dl，血小板数 $236 \times 10^3 / \mu l$ と正常範囲内であった。生化学検査でも特に異常を認めなかった。梅毒血清反応は陰性であった。血清中の抗体価は HSV IgG 200 倍，VZV IgG 100 倍，cytomegalovirus (CMV) IgG 20 倍であった。*Toxoplasma gondii*，*Bartonella henselae* などに対する血清抗体価の有意な上昇はなく，CMV 感染の指標である C7-HRP も陰性であった。ツベルクリン反応は 14×15 mm で，硬結や水疱はみられなかった。なお，HLA-B51 が陽性であった。

経 過：以上の臨床所見より非典型的な眼所見であったが，ARN の可能性も考慮して治療目的に即日入院となった。入院後に施行した蛍光眼底造影検査では，出血による蛍光ブロックが散在性に認められ，眼底下方には閉塞性血管炎によると考えられる無灌流領域とともに，網膜血管からのびまん性の蛍光色素漏出が広範囲にわたって観察された（図 2）。眼痛が著明であり，B モードエコー検査で強膜の肥厚を思わせ

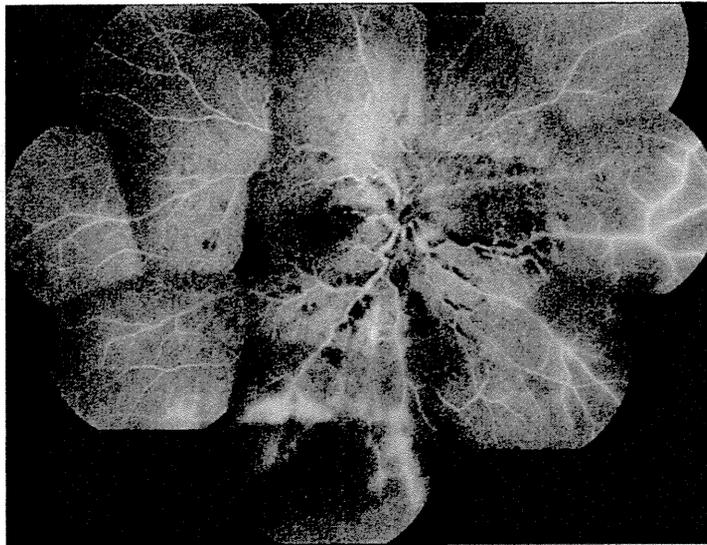


図2 当科初診時の右眼蛍光眼底造影写真

出血による蛍光ブロックが散在性に認められる。眼底下方には閉塞性血管炎による無灌流領域と、網膜血管からのびまん性蛍光色素漏出が広範囲に観察される。

る所見を認めたため、11月14日に眼窩MRI (magnetic resonance imaging) を施行したところ、強膜炎や Tenon 嚢炎を示唆する所見が得られた(図3)。右眼視力が0.2p (0.2×-1.25D ⊂ cyl-1.25D Ax25°) まで低下し、後部強膜炎の増悪による視力低下が疑われたため、同日よりリン酸ベタメタゾン4mg/日の点滴静注を開始した。同日、real-time PCRによる前房水のウイルスDNA検索を行ったが、HSV、VZV、CMV、Epstein-Barr virus (EBV) は 1.0×10^2 copies/ml以下とすべて陰性であった。治療開始後3日には視神経乳頭の腫脹およびRoth斑様網膜出血が消失したが、11月17日に豚脂様角膜後面沈着物が出現し(図4)、眼底にみられた顆粒状黄白色滲出病巣の癒合、拡大を認めた(図5)。再度ARNを疑い、11月22日に前房水を採取して、real-time PCRを行ったところ、HSV-2 DNAが 2.5×10^4 copies/ml検出され、ARNの診断に至った。この時の右眼視力は0.08(矯正不能)まで低下していた。12月3日よりアシクロビル1,000mg/日の点滴静注を開始したところ、黄白色滲出病巣は縮小し、強膜炎様症状も軽快したため、12月15日に退院と

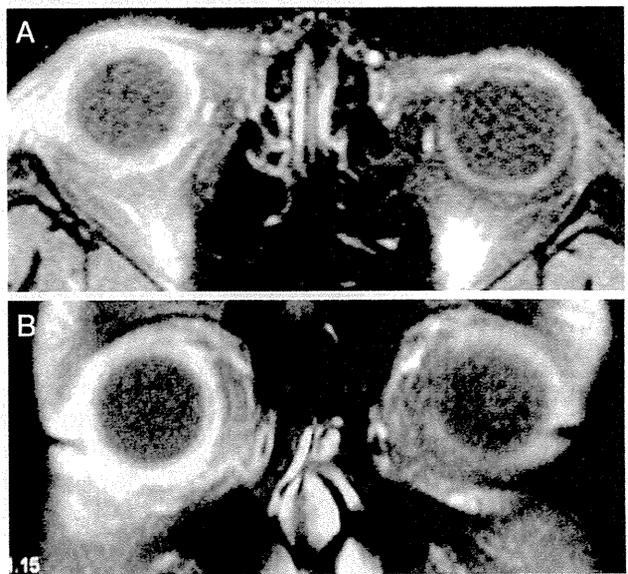


図3 眼窩造影MRI(T1強調画像)

MRIでは水平断(A)、冠状断(B)ともに右眼の強膜と周囲組織に造影効果による高信号を呈している。

なった。退院時の右視力は0.3(矯正不能)であった。

その後、経過良好であったが、2008年6月11日、下耳側に網膜剝離を認めたため、6月12日に水晶体摘出、硝子体切除術、輪状締結術、シリコーンオイル注入術を施行した。2009年8月7日にシリコーンオイルを抜去し、2010年4月



図4 リン酸ベタメタゾン点滴治療後の右眼前眼部写真
下方に豚脂様角膜後面沈着物がみられる。

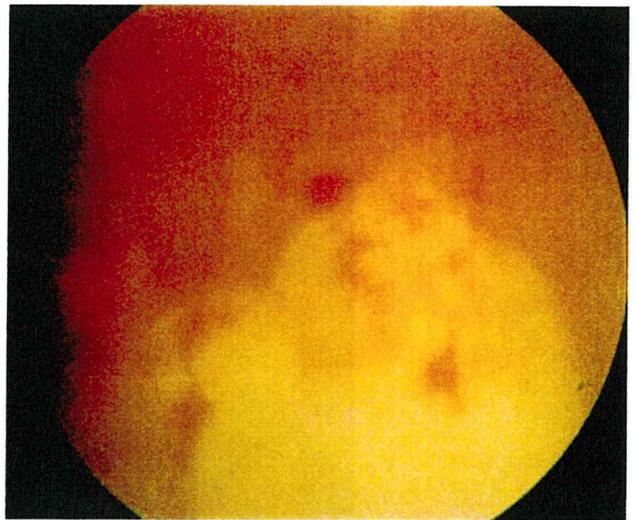


図5 リン酸ベタメタゾン点滴治療後の右眼眼底写真
癒合、拡大した黄白色滲出病巣と血管に沿った帯状の網膜出血がみられる。

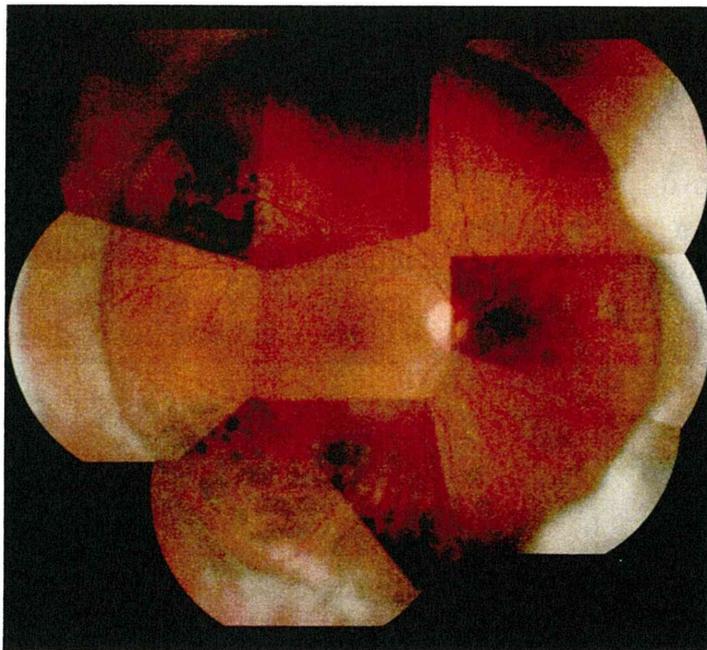


図6 シリコンオイル抜去後の右眼眼底写真
網膜は復位し、矯正視力は0.8である。

1日に眼内レンズの2次挿入を行った。2010年12月の時点では右眼の矯正視力は(0.8p×-2.00D○cyl-0.25D Ax140°)で、網膜の再剝離等を生じることなく経過している(図6)。

II. 考 按

強膜炎とARNが合併した症例の報告は、

我々が調べた限りでは国外に1例みられるのみ⁸⁾で、本邦ではいまだ報告はない。本症例では、初診時より周辺網膜に黄白色顆粒状の滲出病巣がみられたが、BモードエコーやMRIで後部強膜炎様の所見を呈したことや眼底にRoth斑様の出血を認めたこと、1回目のreal-time PCR法により前房水からヘルペスウイルスが検出されなかったことが、ARNの確定診断と

治療が遅れる原因となった。また、本症例では Behçet (ベーチェット) 病の主症状である再発性口腔内アフタ潰瘍と陰部潰瘍の既往があり、HLA-B51 も陽性であったため、当初はベーチェット病の可能性を考慮した時期もあった。その後の経過でベーチェット病に特徴的な眼炎症発作や眼症状はみられていない。

強膜炎の原因は多岐にわたるが、まれではあるが HSV も原因のひとつとして報告されている⁹⁾¹⁰⁾。三叉神経第1枝である鼻毛様体神経から分岐した長・短毛様体神経は、強膜の知覚神経を支配している。本症例が発症早期に強膜炎様の所見を呈した理由として、三叉神経節に潜伏感染していたウイルスの再活性化の可能性がある。しかし、一般的に三叉神経節に潜伏感染している HSV は HSV-1 であり⁵⁾⁶⁾¹¹⁾、HSV-2 が ARN をはじめ¹²⁾、強膜や眼内に炎症をもたらす機序については不明である。さらに本症例では初診時より眼底周辺部に顆粒状の黄白色滲出病巣がみられたにもかかわらず、1回目に PCR を施行した時点では HSV-2 が検出されなかったことが診断の遅れにつながったが、この理由についても判然としない。

ARN は潜伏感染していたウイルスの再活性化で発症すると考えられており、再活性化の誘因のひとつとして副腎皮質ステロイド薬の影響が知られ¹³⁾、本邦でも、ステロイド薬使用中に ARN を発症した症例が報告されている^{14)~16)}。本症例では1回目の PCR で前房水からウイルス DNA は検出されなかったが、リン酸ベタメタゾンの点滴治療を開始した後に、豚脂様角膜後面沈着物と網膜の顆粒状黄白色滲出病巣の急速な癒合、拡大を認めた。ステロイド薬の全身投与により眼局所の免疫が抑制された結果、HSV-2 が活性化され、ARN が顕性化した可能性も否定はできない。予後不良のことの多い ARN ではあるが¹⁷⁾、本症例では幸い良好な経過を辿った。良好な視力が維持された理由とし

て、不可逆的な視神経障害¹⁸⁾を生じる前に治療が奏効した可能性が考えられる。

ヘルペスウイルスは成人の多くが既感染を起し得る普遍的なウイルスでありながら、ウイルスが強膜や網膜に伝播し、感染が成立する機序については不明な点が多い。今後も ARN の発症機序については基礎的な研究も含め、一層の解明がまたれる。

文 献

- 1) 白井嘉彦, 竹内 大, 毛塚剛司ほか: 東京医科大学における急性網膜壊死(桐沢型ぶどう膜炎)の統計的観察. 眼臨 101: 297-300, 2007
- 2) 鈴木 潤, 白井嘉彦, 坂井潤一ほか: 眼窩蜂巣炎様症状を併発した桐沢型ぶどう膜炎の1例. あたらしい眼科 27: 1307-1309, 2010
- 3) Tornerup NR, Fomsgaard A, Nielsen NV: HSV-1-induced acute retinal necrosis syndrome presenting with severe inflammatory orbitopathy, proptosis, and optic nerve involvement. Ophthalmology 107: 397-401, 2000
- 4) Kang SW, Kim SK: Optic neuropathy and central retinal vascular obstruction as initial manifestations of acute retinal necrosis. Jpn J Ophthalmol 45: 425-428, 2001
- 5) 藤井清美, 中山智寛, 猪原博之ほか: 眼窩蜂巣炎様症状を伴った桐沢型ぶどう膜炎の1例. 臨眼 55: 1211-1215, 2001
- 6) 松尾真理, 丸山耕一, 国吉一樹ほか: 眼窩内病変を合併した急性網膜壊死の1例. 眼臨 97: 449-452, 2003
- 7) 多鹿三和子, 石田洋一, 吉田健一ほか: 眼窩蜂窩織炎を初発症状として発症した桐沢型ぶどう膜炎の1例. 眼臨 93: 109, 1999
- 8) Ramsay A, Cunningham E, Pavesio C: Acute retinal necrosis presenting with scleritis and raised intraocular pressure. Br J Ophthalmol 84: 1208-1209, 2000
- 9) Bhat PV, Jakobiec FA, Kurbanyan K et al: Chronic herpes simplex scleritis: characterization of 9 cases of an underrecognized clinical entity. Am J Ophthalmol 148: 779-789, 2009
- 10) 服部良太, 日比野 剛, 出合達則ほか: Real Time PCR 法で HSV genome が同定された

- 壊死性強膜炎の1例. 眼臨 97:234, 2003
- 11) 浅野さやか, 後藤 浩, 横井克俊ほか: 急速に両眼失明に至った急性網膜壊死の1例 眼臨 101:65-68, 2007
 - 12) Itoh N, Matsumura N, Ogi A 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
 - 13) 翁長正樹, 東 香里, 蓮見由紀子ほか: 若年発症の水痘・帯状ヘルペスウイルスによる急性網膜壊死. 臨眼 61:1839-1842, 2007
 - 14) 今野伸弥, 小関紀子, 高村 浩ほか: ステロイド治療中に下肢の帯状疱疹と同側の桐沢型ぶどう膜炎を発症した1例. あたらしい眼科 21:547-550, 2004
 - 15) 宮城秀考, 板倉勝昌, 松山茂生: 副腎皮質ステロイド薬投与中に発症した急性網膜壊死の一例. 眼臨紀 1:394-395, 2008
 - 16) 幡 有, 多田祐造, 結城敏志ほか: ステロイド使用中に両側性急性網膜壊死をきたした1例. 日本農村医学会雑誌 51:787-788, 2003
 - 17) Usui Y, Goto H: Overview and diagnosis of acute retinal necrosis syndrome. Semin Ophthalmol 23:275-283, 2008
 - 18) 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 竹内 大ほか: 急性網膜壊死患者における網膜神経線維層厚と乳頭形状の検討 27:539-543, 2010

*

*

発症から3年および21年後に僚眼に再発した急性網膜壊死の1例

森地陽子 臼井嘉彦 奥貫陽子 坂井潤一 後藤 浩

東京医科大学眼科学教室

A Case of Acute Retinal Necrosis Recurrence in Fellow Eye 3 and 21 Years after Initial Onset

Yoko Morichi, Yoshihiko Usui, Yoko Okunuki, Junichi Sakai and Hiroshi Goto
Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

発症から3年後および21年後の2回にわたり僚眼に再発した急性網膜壊死(ARN)の1例を経験したので報告する。症例は39歳の男性で、1988年に右眼の霧視を自覚、当院を紹介受診し、単純ヘルペスウイルス(HSV)-ARNと診断された。その3年後、左眼に前眼部炎症と眼底周辺部に黄白色滲出斑を認めた。眼内液よりHSV-DNAが検出され、僚眼におけるARNの再発と考えられた。さらに18年後、左眼に前眼部炎症、硝子体混濁、眼底に黄白色の滲出病巣と網膜剝離を生じ、眼内液よりHSV-2-DNAが 4.7×10^2 copy/ml検出され、ARNの僚眼における再発と診断した。まれではあるがARNは僚眼に再発することがある。原因としてはHSVの眼局所における再活性化の可能性が推測される。

We report a case of herpes simplex virus (HSV)-related acute retinal necrosis (ARN) syndrome that recurred in the fellow eye twice—3 and 21 years after the initial onset. A 39-year-old male presented with blurred vision in his right eye in 1988. He was diagnosed with ARN caused by HSV. Three years later, his left eye showed anterior uveitis with yellowish-white retinal lesions in the periphery of the fundus. HSV-DNA was detected in the intraocular fluid, leading to a definitive diagnosis of ARN. After 18 years, his left eye showed anterior uveitis, vitreous opacity, yellowish-white retinal lesions of the fundus and retinal detachment. HSV-2-DNA (4.7×10^2 copy/ml) was detected in the intraocular fluid. ARN rarely recurs in the fellow eye. Recurrence may be caused by local reactivation of HSV.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 28(12) : 1769~1772, 2011]

Key words : 急性網膜壊死, 単純ヘルペスウイルス, PCR法, 再発. acute retinal necrosis, herpes simplex virus, polymerase chain reaction, recurrence.

はじめに

急性網膜壊死(acute retinal necrosis: ARN, 桐沢型ぶどう膜炎)は、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)または水痘帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus: VZV)により生じる視力予後不良な疾患である^{1,2)}。1986年にBlumenkrazら³⁾は、ARNの34%が両眼に発症すると報告している³⁾。わが国において、ARNの治療薬としてアシクロビルが使用され始めたのは1985年頃である⁴⁾が、アシクロビルの全身投与治療によりARNの両眼発症例の頻

度は減少し、筆者らの過去の報告では8.8%¹⁾、英国における全国調査においても9.7%⁵⁾とアシクロビル治療導入前と比較して明らかに減少している。ARNが僚眼にも発症する場合、先発眼の発症からは比較的短期間のことが多いとされる⁴⁾が、長期経過後に発症する例も報告されている⁶⁻¹⁵⁾。しかし、同一眼に複数回にわたって再発をきたす症例はきわめて少ない^{8,10)}。

以前筆者らは、片眼発症から3年6カ月に発症したHSVによるARNの1例を報告している¹⁶⁾が、その症例が18年

〔別刷請求先〕 森地陽子 : 〒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
Reprint requests : Yoko Morichi, M.D., Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JAPAN

後、すなわち初診時から21年後に再度僚眼に再発をきたしたため、その臨床経過を中心に報告する。

I 症 例

患者：39歳，男性。

主訴：右眼の霧視。

既往歴：20年前に左眼ぶどう膜炎の診断を受けているが、その詳細については不明である。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1988年2月に突然、右眼の霧視を自覚した。近医を受診した際にぶどう膜炎の診断を受け、東京医科大学病院眼科（以下、当科）へ紹介受診となった。

初診時右眼発症時の眼所見と臨床経過：視力は右眼0.04（ $0.4 \times -1.50D$ ），左眼0.8（ $1.0 \times -0.75D$ ），眼圧は右眼36 mmHg，左眼16 mmHgであった。右眼には豚脂様角膜後面沈着物と前房内に中等度の炎症を認めた。視神経乳頭に発赤、腫脹がみられ、網膜動脈に沿った出血と黄白色滲出斑が眼底周辺部の広範囲にわたってみられた。左眼には20年前のぶどう膜炎によると思われる虹彩後癒着と白内障がみられ、眼底周辺部には網膜変性巣がほぼ全周にわたって観察された。蛍光眼底造影検査では右眼の広範囲に閉塞性網膜血管炎を思わせる所見を認め、左眼は散瞳不良のため撮影が困難であった。

以上の眼所見よりARNを疑い、諸検査を施行したところ、右眼の前房水を用いて測定した抗体率Q値はHSVが18.9と高値を示した。また、同じく前房水を用いたdot hybridization法によりHSV-DNAが検出されたが、VZVとサイトメガロウイルスは検出されなかった。なお、このときはHSVの型別検査は実施しなかった。その他、全身に異常所見は認められなかった。以上より本症をHSVによるARNと診断し、アシクロビルと副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）の全身投与を主体とした治療を開始した。しかし、治療開始2カ月後に右眼の網膜剥離をきたしたため、輪状締結術を併用した硝子体手術を施行した。術後の経過は良好であったが、右眼発症後3年6カ月経過した1991年8月に僚眼である左眼の霧視を自覚し、当科を再受診となった。

左眼（後発眼）発症時眼所見と臨床経過：視力は右眼0.02（ $0.06 \times +16.00D$ ），左眼1.2（矯正不能）で、眼圧は右眼4 mmHg，左眼16 mmHgであった。左眼には角膜後面沈着物とともに中等度の虹彩毛様体炎、虹彩後癒着および白内障がみられた。僚眼におけるARNの再発が疑われたため、前房水を採取してpolymerase chain reaction (PCR)法を施行したところ、HSV-DNAが検出された。このときはHSVの型別検査は実施しなかった。PCR法施行後4日目より、左眼眼底周辺部に黄白色滲出斑と閉塞性血管炎が出現した。アシクロビル、インターフェロン- β の全身投与を行ったところ、

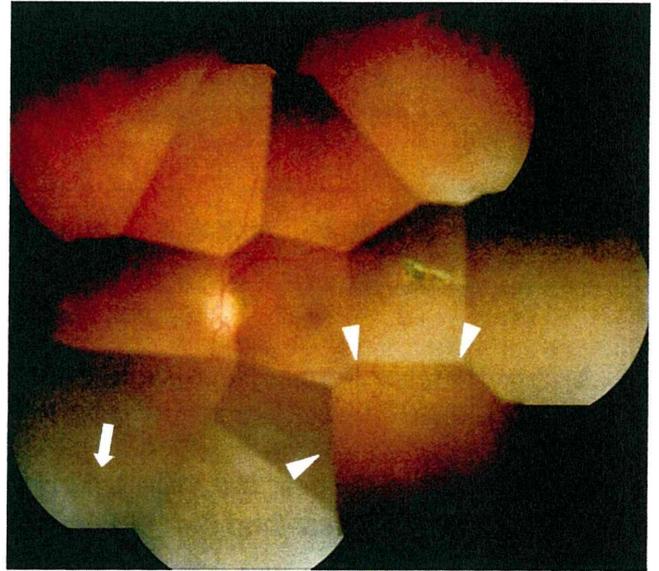


図1 初発から21年後に2度目の再発をきたしたときの左眼眼底写真

硝子体混濁と眼底の下方に黄白色滲出斑（矢印）および約1象限の網膜剥離を認める（矢頭）。

3週間後には眼底の滲出斑は消失し、病変は鎮静化した。この左眼における再発時には糖尿病がみられたため、ステロイドの全身投与は行われなかった。なお、耐糖能異常以外には全身的な異常はみられず、特に免疫抑制状態を示唆する検査所見もみられなかった。先発眼である右眼は徐々に低眼圧となり、最終的に眼球瘻となっていった。

その後、初発から21年経過した2009年2月、再び左眼の飛蚊症を自覚したため、再度当科を紹介受診となった。

左眼の2度目の発症時眼所見と臨床経過：視力は右眼光覚弁なし、左眼1.2（矯正不能）で、眼圧は右眼2 mmHg，左眼11 mmHgであった。左眼の眼底には硝子体混濁と眼底下方に黄白色滲出斑とともに約1象限の網膜剥離がみられ、2週間後には剥離が黄斑部に及び、矯正視力も0.1まで低下した（図1）。検眼鏡的には観察可能な範囲内で明らかな網膜裂孔は検出されなかった。その他、糖尿病以外は全身に異常所見は認められなかった。再初診時に採取した左眼前房水からは、real-time PCR法でHSV-2-DNAが 4.7×10^2 copies/ml検出された。入院時よりアシクロビル2,250 mg点滴/日、ベタメタゾン2 mg点滴/日を9日間使用した。点滴開始後6日には網膜剥離に対して輪状締結術を併用した硝子体手術およびシリコンオイル注入術を施行した。術後、網膜は復位し、左眼矯正視力は0.1から0.6に改善した。退院後は塩酸バラシクロビル3,000 mg内服/日を2カ月間、プレドニゾロン10 mg内服/日を5日間継続した。2009年10月にシリコンオイルを抜去し、その後1年経過した現在まで眼底所見の悪化はなく、左眼の矯正視力は0.8、眼圧は10 mmHgで



図2 2度の再発に対して治療を行った後の左眼眼底所見
輪状縮結術を併用した硝子体手術後、網膜は復位し、眼底所見は鎮静化している。

ある(図2)。

II 考 按

ARNにおける再発はまれであるが、その機序にはヘルペスウイルスの再活性化が推察されている¹⁷⁾。再活性化の誘因として、宿主の細胞性免疫の低下、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の使用、手術、外傷、高体温、紫外線曝露などが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。本症例においては、僚眼におけるいずれの再発作時にも全身的な異常を認めず、明らかな誘因を特定することは困難であった。ただし、2回目の再発時には年齢が63歳であったことから、加齢による免疫能の低下がHSVの再活性化に関与した可能性はあったかもしれない。

ARNの両眼発症例では、先発眼発症から僚眼発症までの期間は1カ月以内の症例が全体の68.4%で、比較的短期間における発症が多いとの報告がある⁴⁾。一方、今回筆者らが経験した症例のように、長期間経過した後に僚眼へ再発した報告も少ないながら散見される。筆者らが調べた限りでは、ARNが発症し10年以上経過した後に僚眼の再発をきたした症例はこれまでに10例の報告がある⁶⁻¹⁵⁾。その内訳は、患眼発症から10年以上19年以内に僚眼へ発症をきたした症例が5例⁶⁻¹⁰⁾、20年以上経過した後に僚眼へ発症をきたした症例が5例¹¹⁻¹⁵⁾であった。しかし、これら10症例のうち、浦山らが初めてARNを報告した1971年²⁰⁾以前に先発眼が発症した症例が7例^{6,7,9,10,13-15)}を占め、さらに、いずれの症例についても先発眼に対するウイルス学的検索は行われておらず、真にARNを罹患した長期経過後の再発例であったか否かは不明である。このように初発時に眼内液からウイ

ルスの同定が可能であった報告は乏しいが、今回筆者らが経験した症例では1988年の初発時と、その後2回の再発時において、いずれも眼内からHSVが同定され、その経過を追跡することができた。なお、本症例では詳細は不明であるが、当科を初診した1988年より約20年前にも左眼のぶどう膜炎を指摘されており、当科初診時にはすでに虹彩後癒着、併発白内障、および眼底周辺部の変性巣が存在していた¹⁶⁾。ARNの両眼発症例のうち、僚眼における2回以上の発症はきわめてまれである¹⁰⁾が、初発時より20年前の左眼におけるぶどう膜炎もHSVに起因した炎症であったと仮定すると、本症は左眼に計3回の発症をくり返したことになる。

ARNの視力予後は、real-time PCR法で測定される原因ウイルスのコピー数と相関するという報告がある^{21,22)}。特に原因ウイルスが 10^4 copies/ml以上の場合には、経過中に網膜壊死病巣が眼底の後極付近まで進行することが多いという²³⁾。一方、ウイルスが 10^{2-3} copies/mlの際には網膜壊死病巣は眼底周辺部に限局し、薬物療法のみでも視力予後が良好なことがあるという²³⁾。本症例の先発眼における視力は光覚弁なしときわめて不良であったのに対し、後発眼の最終矯正視力は0.8と良好であった。これは後発眼のウイルスコピー数が杵山の報告²⁴⁾と同様、前房水中で 10^2 copies/mlと比較的少なかったため、良好な視力予後となった可能性が考えられた。いずれにしても、ARNでは長期経過の後に僚眼を含めた再発の可能性のあることを念頭に置く必要があると考えられた。

III 結 語

片眼発症から3年後および21年後に僚眼に発症したHSVによるARNの1例を経験した。まれではあるがARNは僚眼にくり返し発症することがある。

文 献

- 1) 白井嘉彦, 竹内 大, 毛塚剛司ほか: 東京医科大学における急性網膜壊死(桐沢型ぶどう膜炎)の統計的観察. 眼臨 **101**: 297-300, 2007
- 2) Usui Y, Goto H: Overview and diagnosis of acute retinal necrosis syndrome. *Semin Ophthalmol* **23**: 275-283, 2008
- 3) Blumenkraz MS, Culbertson WW, Clarkson JG et al: Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology* **93**: 296-300, 1986
- 4) 坂井潤一, 頼 徳治, 白井正彦, 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
- 5) Muthiah MN, Michaelides M, Child CS et al: Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol* **91**: 1452-

- 1455, 2007
- 6) Saga U, Ozawa H, Soshi S et al : Acute retinal necrosis (Kirisawa's uveitis). *Jpn J Ophthalmol* **27** : 353-361, 1983
 - 7) Saari KM, Böke W, Manthey KF et al : Bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* **93** : 403-411, 1982
 - 8) Matsuo T, Nakayama T, Baba T : Same eye recurrence of acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* **131** : 659-661, 2001
 - 9) Ludwig IH, Zegarra H, Zakov ZN : The acute retinal necrosis syndrome. Possible herpes simplex retinitis. *Ophthalmology* **91** : 1659-1664, 1984
 - 10) Rabinovitch T, Nozik RA, Varenhorst MP : Bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* **108** : 735-736, 1989
 - 11) Schlingemann RO, Bruinenberg M, Wertheim-van Dillen P et al : 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
 - 12) 山崎有加里, 河原澄枝, 木本高志ほか : 長期経過後に他眼に再発した桐沢型ぶどう膜炎の2例. *眼臨* **98** : 1056, 2004
 - 13) Martinez J, Lambert HM, Capone A et al : Delayed bilateral involvement in the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* **113** : 103-104, 1992
 - 14) Ezra E, Pearson RV, Etchells DE et al : Delayed fellow eye involvement in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* **120** : 115-117, 1995
 - 15) Falcone PM, Brockhurst RJ : Delayed onset of bilateral acute retinal necrosis syndrome : A 34-year interval. *Ann Ophthalmol* **25** : 373-374, 1993
 - 16) 岩本衣里子, 後藤 浩, 薄井紀夫ほか : 3年6カ月後に他眼に発症した桐沢・浦山型ぶどう膜炎の1例. *眼臨* **86** : 2453-2457, 1992
 - 17) Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET Jr : Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin* **40** : 85-109, 2000
 - 18) Itoh N, Matsumura N, Ogi A 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
 - 19) Tran TH, Stanescu D, Caspers-Velu L et al : Clinical characteristics of acute HSV-2 retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* **137** : 872-879, 2004
 - 20) 浦山 晃, 山田西之, 佐々木徹郎ほか : 網膜動脈周囲炎と網膜剝離を伴う特異的な片眼性急性ぶどう膜炎について. *臨眼* **25** : 607-619, 1971
 - 21) Abe T, Sato M, Tamai M : Correlation of varicella-zoster virus copies and final visual acuities of acute retinal necrosis syndrome. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* **236** : 747-752, 1998
 - 22) Asano S, Yoshikawa T, Kimura H et al : Monitoring herpesviruses DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR. *J Clin Virol* **29** : 206-209, 2004
 - 23) 杉田 直, 岩永洋一, 川口龍史ほか : 急性網膜壊死患者眼内液の多項目迅速ウイルス polymerase chain reaction (PCR) および real-time PCR 法によるヘルペスウイルス遺伝子同定. *日眼会誌* **112** : 30-38, 2008
 - 24) 柞山健一, 渋谷悦子, 椎野めぐみほか : 若年で発症し5年の間隔をあけ僚眼に発症したと考えられた単純ヘルペスウイルスによる急性網膜壊死. *臨眼* **61** : 751-755, 2007

* * *

急性網膜壊死の治療成績の検討

渡辺 交世, 三木大二郎, 岡田アナベルあやめ, 平形 明人

杏林大学医学部眼科学教室

要 約

目的：急性網膜壊死(ARN)の治療法を評価する。

対象と方法：2000年12月～2008年4月にARNと診断した14例14眼について臨床所見、原因ウイルス、治療および経過を検討した。

結果：全例に抗ウイルス薬を全身投与。4眼(29%)は網膜剥離を生じず、予防的手術施行せずに軽快、うち3例は全身の基礎疾患にて免疫抑制状態にあった。6眼(43%)に網膜剥離が発症し全例シリコンオイル(SO)タンポナーデを用いた硝子体手術を施行、5眼で復位が得られたが3眼ではSO抜去不能であった。3眼(21%)は硝子体混濁が増悪し眼底透見困難となり網膜剥離予防手

術を施行、2眼で再手術を要したが最終的に全例で有用視力を維持した。

結論：免疫抑制状態の症例で予後良好であったことから、ARNにおける網膜剥離発症に過剰な免疫反応の関与が示唆された。網膜剥離発症例で術後SO抜去不能例が多かった。網膜剥離を発症していない症例での予防的手術適応についてはさらなる検討が待たれる。(日眼会誌115:7-12, 2011)

キーワード：急性網膜壊死、薬物治療、網膜剥離、予防的手術、シリコンオイルタンポナーデ

Treatment Results of Acute Retinal Necrosis

Takayo Watanabe, Daijiro Miki, Annabelle Ayame Okada and Akito Hirakata

Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

Abstract

Purpose: To investigate the clinical course of patients with acute retinal necrosis(ARN) in order to evaluate the efficacy of treatment.

Methods: Clinical characteristics, causative virus, treatment and clinical course were analyzed in 14 eyes of 14 patients with ARN who presented between December 2000 and April 2008.

Results: All patients were treated with systemic anti-viral agents. Four eyes (29%) did not develop retinal detachment nor did they undergo prophylactic vitreous surgery; 3 of these eyes were of patients with baseline systemic diseases and were in a state of relative immunosuppression. Rhegmatogenous retinal detachment occurred in 6 eyes (43%) for which vitreous surgery with silicone oil tamponade was performed. Successful retinal reattachment was obtained in 5 of these eyes, although the silicone oil could not be removed in 3 eyes judged to be at high risk for recurrent detachment. Prophylactic vitreous surgery was performed in 3 eyes (21%) that had no retinal detachment. The indication for surgery in these eyes was an acute worsening of vitreous haze

obscuring view of the fundus. Two of these eyes required a second surgical procedure, but all 3 eyes maintained useful vision with final attachment of the retina.

Conclusions: Good outcomes were obtained in ARN patients who at baseline were in a state of relative immunosuppression, suggesting a role for strong immune reactions in the development of retinal detachment in ARN. Silicone oil could not be removed in most eyes that had undergone vitreous surgery after the onset of retinal detachment. Indications for the use of prophylactic vitreous surgery for ARN eyes without retinal detachment require further evaluation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115:7-12, 2011)

Key words: Acute retinal necrosis (ARN), Medication for ARN, Retinal detachment, Prophylactic vitreous surgery, Silicone oil tamponade

別刷請求先: 181-8611 三鷹市新川6-20-2 杏林大学医学部眼科学教室 渡辺 交世

(平成22年2月9日受付, 平成22年6月23日改訂受理) E-mail: takayow@eye-center.org

Reprint requests to: Takayo Watanabe, M.D. Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan

(Received February 9, 2010 and accepted in revised form June 23, 2010)

I 緒 言

急性網膜壊死(acute retinal necrosis: ARN)は、1971年浦山ら¹⁾により「桐沢型ぶどう膜炎」として最初に報告された。急性期に網膜炎、網膜血管炎、視神経乳頭炎などの急速に進行する炎症、続発する広範囲の網膜壊死、視神経萎縮、さらには高頻度に合併する裂孔原性網膜剥離などにより、予後不良な疾患として知られている。原因として単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus: VZV)による感染症であることが明らかになった。現在では、病初期からの抗ウイルス薬による治療が行われるようになった²⁾。しかし網膜剥離例や視力不良例も多く、網膜剥離が合併すると硝子体手術が進歩している現在でも硝子体手術の方法や適応時期などは確立していない。今回、当科における急性網膜壊死の治療法を検証する目的で、14例の臨床経過について検討したので報告する。

II 対象および方法

2000年12月～2008年4月に杏林アイセンターにてARNの診断のもとに加療された14例14眼(男性9例9眼、女性5例5眼、年齢22～82歳:平均56.4歳、経過観察期間6～55か月:平均27.9か月)について臨床的所見、原因ウイルス、治療経過、予後について診療録から得られた情報によりレトロスペクティブに検討した。診断はAmerican Uveitis Societyによる診断基準を基本として行い、原因ウイルス検索は治療前に前房水を採取しpolymerase chain reaction(以下PCR)法にて行った。治療は、薬物療法として全例アシクロビル経静脈投与およびバラシクロビル内服投与を行い、病状に応じて副腎皮質ステロイド・アスピリン内服を併用し、網膜剥離の発症や硝子体混濁の増強などにより手術治療を施行した。

III 結 果

14眼中13眼で前房水を採取し原因ウイルス検索を

行ったところ、13眼全例でウイルスのDNAが同定され、内訳は単純ヘルペスウイルス(HSV)2眼(15%)、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)11眼(85%)であった。先行して顔部帯状疱疹を発症していた1眼にはPCRを行わなかった。

薬物療法として全例にアシクロビル経静脈投与(30 mg/kg/日を基本量に2～3週間)を行い、その後抗ヘルペスウイルス薬であるバラシクロビル内服に変更して病態の軽減を観察しながら減量した。その他に抗炎症療法として副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン20～100 mg/日から開始し数か月かけて漸減)、抗血栓療法としてアスピリン(81 mg/日)内服を併用し、10眼(71%)に手術治療を追加した。

薬物療法のみで炎症が軽減し、しかも網膜剥離が生じなかったのは4例4眼(29%) (表1)で、1例では全身の既往はなかったが、2例は全身基礎疾患加療のため副腎皮質ステロイド内服中(1例は顔面神経麻痺、1例は皮膚筋炎および間質性肺炎のためアザチオプリンも併用)、1例は人工血液透析(人工透析)を受けていた。人工透析を受けていた症例では内科との連携によりアシクロビル320 mgを隔日で開始したが、倦怠感など副作用の出現のため250 mgに減量した。網膜壊死の範囲は4眼とも2象限にとどまっており、初診時視力は4眼中3眼で0.6以上であった。4眼中2眼で治療開始から1週間以内にBモード検査および眼底所見で後部硝子体剥離が確認されたが、硝子体混濁の増悪はなかった。視力予後は2眼で矯正1.0、それ以外の2眼も矯正0.6と良好であった。

手術治療を追加した10眼の内容は、網膜剥離発症に対して6眼、網膜剥離予防手術を施行した症例が3眼、初診時既に光覚がなく後に疼痛のため眼球内容除去術を施行した症例が1眼であった。

薬物治療にて経過中6眼(43%)に網膜剥離が発症した(表2)。初診時視力は6眼中5眼で0.5以下、0.1以下が3眼であった。網膜剥離の発症時期は発症から1.5か月後が多く、6眼中4眼は全網膜剥離を呈し、全例で硝

表1 保存的治療例

年齢/性別	原因ウイルス	壊死範囲	全身合併症	使用中の薬剤	初診時視力	最終視力 (観察期間)
1 55/女	VZV	2象限	顔面神経麻痺	PSL 60 mg～漸減 発症3日前まで (1か月間)	0.6	1.0(白内障あり) (65か月)
2 65/男	VZV	2象限	人工透析	なし	0.02	0.6 (41か月)
3 65/男	VZV	2象限	皮膚筋炎 間質性肺炎 帯状疱疹	PSL 20 mg アザチオプリン	1.0	0.6(白内障あり) (21か月)
4 37/女	VZV	1～2象限	なし	なし	1.0	1.0 (13か月)

PSL: プレドニゾロン, VZV: 水痘・帯状疱疹ウイルス。