

201231131A

厚生労働科学研究費補助金

難治疾患克服研究事業

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治疾患克服研究事業

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	1
望月 學	
II. 分担研究報告	
1. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	5
高瀬 博	
2. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	9
後藤 浩	
3. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	11
岡田アナベルあやめ	
4. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	15
大黒 伸行	
5. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	16
水木 信久	
6. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	18
園田 康平	
7. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	22
南場 研一	
8. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	24
富田 誠	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29

I. 総括研究報告

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

研究代表者 望月 學
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 眼科学分野 教授

研究要旨：平成 23 年度に作成した急性網膜壊死の診断基準の妥当性を班員施設の急性網膜壊死患者と対照疾患患者により検証し、診断基準の精緻化をおこなった。その結果に基づいて改訂した診断基準は感度 92.5%、特異度 100%であった。これを用いて次年度に全国調査をおこなう予定である。

A. 研究目的

急性網膜壊死はぶどう膜炎患者全体のわずか 1%前後の極めて稀で視力予後不良な疾患 (Jpn J Ophthalmol, 2007;51:41-4) であるがその実態は不明である。早期診断・早期治療が必要であるが、未だ診断基準がなく、発病早期に正確な診断と適切な治療がなされずに失明にいたる症例が非常に多い。本研究の目的は、多施設協同研究を組織し、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療指針作成に向けて基礎となる診断基準を作成することである。

B. 研究方法

(1) 本調査研究のモニタリング・監査・データマネジメントは東京医科歯科大学倫理委員会に研究の安全性と倫理性の審査を申請し承認を得て、協同研究を行なう各研究施設の倫理委員会審査を受けて、更に、臨床研究登録を行ってから研究を開始した。

(2) 急性網膜壊死の診断基準(平成23年度作成)の妥当性の検証

1. 平成23年度に本研究助成費を受けて専門家班員により作成した急性網膜壊死の診断基準(表1)の妥当性を班員の施設の患者において、後方視的調査研究をおこなった。
2. 対象：班員の施設(北海道大学、東京医科歯科大学、東京医科大学、杏林大学、横浜市立大学、大阪厚生年金病院、山口大学)の眼科に2009年1月から2011年12月までの間に受診した急性網膜壊死患者および対照疾患患者(サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病)を対象とした。
3. 方法：患者診療録を後方視的に以下の項目を調査した。①各施設での最終確定診断、②初

診時または発症時の診断基準の該当する所見の有無、③その他の臨床所見、④臨床経過、⑤眼内液に対するウイルス検査結果。

3. 研究班が作成した診断基準診断パラメータ(感度、特異度、陽性診断率(PPV)、陰性診断率(NPV))を算出し、急性網膜壊死の診断基準(案)の妥当性を検証した。

C. 結果

協同研究の7施設で、急性網膜壊死患者38名、対照疾患患者266名のデータが集積解析された。対照の内訳は、サイトメガロウイルス網膜炎25名、眼トキソプラズマ症39名、サルコイドーシス122名、ベーチェット病40名であった。これらの患者の最終確定診断名および臨床所見のデータに基づいて、平成24年度作成の急性網膜壊死の診断基準(表1)の診断パラメータを算出した。その結果、急性網膜壊死の確定診断群(眼内液によるウイルス診断が陽性のもの)の感度は57.9%、特異度100%、PPV100%、NPV94.3%であった。ウイルス検査結果を考慮しない場合の臨床診断群の診断パラメータは感度52.6%、特異度100%、PPV100%、NPV93.7%であった。

これらの結果から平成23年度作成の診断基準の感度は低いものである事が分かった。

我々はさらに、各項目の診断パラメータを検討した。(表2)その結果、平成23年作成の診断基準において必須項目のうち、「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」の感度は89.5%であり、「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」の感度も65.8%と低いものであり、これらが診断基準の感度を低下させる主因と考えられた。他の診断パラメータに影響を与えない範囲での診断基準の改定が必要と考えられた。

表 1. 平成 23 年度作成 急性網膜壊死の診断基準(案)

<p><診断基準の考え方></p> <p>初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の a と b を認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。</p>	
1. 初診眼所見項目	<p>a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある</p> <p>b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する</p> <p>c. 網膜動脈炎が存在する</p> <p>d. 視神経乳頭発赤がある</p> <p>e. 炎症による硝子体混濁がある</p> <p>f. 高眼圧症がある</p>
2. 経過項目	<p>a. 病巣は急速に円周方向に拡大する</p> <p>b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる</p> <p>c. 網膜血管閉塞を生じる</p> <p>d. 視神経萎縮を来す</p> <p>e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する</p>
3. 検査	<p>a. 眼内液検査(前房水または硝子体) : PCR、抗体率のいずれかで、HSV-1, HSV-2 もしくは VZV が陽性</p> <p>b. 他疾患を疑わせる検査結果がない</p>
4. 分類	<p>(1) 確定診断群 : 初期眼所見項目のうち a と b、および経過項目のうち a を認め、かつ 3a の眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの</p> <p>(2) 臨床診断群 : 眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち a と b を含む 4 項目と経過項目のうち a を含む 2 項目、並びに検査項目の b を満たすもの</p>

表 2. 診断基準項目の診断パラメータ

項目	感度	特異度	PPV	NPV
1a*	89.5	71.4	30.9	97.9
1b*	97.4	95.9	77.1	99.6
1c*	84.2	94.0	66.7	97.7
1d	73.7	68.8	25.2	94.8
1e	89.5	42.1	18.1	96.6
1f	7.9	91.4	11.5	87.4
2a*	65.8	99.6	96.2	95.3
2b	65.8	97.0	75.8	95.2
2c	57.9	92.5	52.4	93.9
2d	39.5	95.5	55.6	91.7
2e	97.4	95.5	75.5	99.6
3a	94.7	98.5	90.0	99.2

*診断に必須の項目、PPV:陽性的中率
NPV:陰性的中率

前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」から「中等度以上の」の条件を削除し、「1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」とした。

また、経過項目の「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」を診断確定のための必須項目から外した。その結果、改定診断基準の確定診断群の感度は 65.8%から 92.1%に上昇し、しかも特異度は 100%に保たれていた。臨床診断群の感度も 57.9%から 86.8%に上昇し、特異度は 100%に保たれた。

これらの結果を踏まえ、平成 24 年度第 2 回班会議において「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を確定した。(表 3)

以上の結果を踏まえて、平成 23 年作成の診断基準の改定を行った。まず、初期眼所見項目の「1a.

表 3. 急性網膜壊死の診断基準(最終案)

<診断基準の考え方>

初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の 1a と 1b、または 1b と 1c を認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。急性網膜壊死は免疫健全人に発症する疾患であるが、免疫不全の背景を有する患者においては、以下に限らない多彩な眼所見を呈する事に留意する。

1. 初診眼所見項目

- 1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある
- 1b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する
- 1c. 網膜動脈炎が存在する
- 1d. 視神経乳頭発赤がある
- 1e. 炎症による硝子体混濁がある
- 1f. 眼圧上昇がある

2. 経過項目

- 2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する
- 2b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる
- 2c. 網膜血管閉塞を生じる
- 2d. 視神経萎縮を来す
- 2e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する

3. 検査

前房水または硝子体で、PCR、抗体率のいずれかで HSV-1、HSV-2 もしくは VZV が陽性

4. 分類

- (1) 確定診断群：1.初期眼所見項目のうち 1a と 1b、および 2.経過項目のうち 1 項目を認め、かつ 3.眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの
- (2) 臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち 1a と 1b を含む 4 項目と経過項目のうち 2 項目を認め、他疾患を除外できるもの

D. 考察

今年度の研究では、平成 24 年度に本研究班で検討作成した「急性網膜壊死の診断基準(案)」の妥当性の検証と改訂を行った。本研究で急性網膜壊死の対照疾患として用いた 4 疾患は、いずれも眼底に白色の網膜病変を生じ得る点で急性網膜壊死との鑑別が臨床的に重要となる疾患群である。

「平成 24 年度診断基準(案)」に設けられた各項目は、急性網膜壊死に対する豊富な診療経験を持つ研究班員の意見を基に挙げられたものである。

このような方法で作成した平成 24 年度版の急性網膜壊死の診断基準の特異度は極めて高く、陽性診断率と陰性診断率も高い値であったが、感度は必ずしも高くなかった。その原因について解析検討した結果、急性期の眼症状の表現に問題があることが判明した。

即ち、「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」の感度は 89.5%であり、「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」の感度も 65.8%と低いものであり、この両者が診断に必須とする平成 24 年度版の診断基準では、多くの急性網膜壊死の症例が診断から脱落することが判明した。

以上の解析結果を踏まえて、今年度の研究班で診断基準の眼所見の表現を改訂したとこと、同じ対象において特異度、陽性診断率、陰性診断率を変化させる事なく、90%以上の感度の高い診断基準(表 3)を作成することができた。

次年度以降の急性網膜壊死の全国調査にはこの改訂した診断基準を用いておこなう予定である。

E. 結論

「急性網膜壊死の診断基準(案)」を検証するために、患者データを用いて後ろ向き調査研究を行った。当初、その診断感度は 50%台であったが、改定によって 90%以上の感度と、100%の特異度をもつ「急性網膜壊死の診断基準」を作成出来た。今後は対照群を拡大したさらなる妥当性の検証と、全国調査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, Sonoda KH, Namba K, Mizuki N, Mochizuki M. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Nov 2 {Epub ahead of print}
 - 2) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:432-5.
 - 3) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Ogawa M, Maruyama K, Usui N, Mochizuki M. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4692-8.
2. 学会発表
 - 1) 橋本幸三, 石川 聖, 渡邊 久, 杉田 直, 小川 学, 望月 學, 竹内 大. サイトメガロウイルスにより発症した急性網膜壊死の 1 例. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.5.
 - 2) 杉田 直, 小川 学, 望月 學, 清水則夫, 渡邊 健. ヒトヘルペスウイルス 6 型 DNA が眼局所より同定された炎症性眼疾患のウイルス学的検討. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 高瀬 博
東京医科歯科大学 眼科 講師

研究要旨：感染性ぶどう膜炎の一つである急性網膜壊死は、免疫健全者の網膜に壊死病巣が生じ、急速に進行する極めて予後不良な疾患である。その原因には単純ヘルペスウイルスと水痘帯状疱疹ウイルスが知られている。我々はこれまでに「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成したが、本研究はその妥当性を検証するために、研究班員の所属施設における患者（急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病）を対象に後ろ向き研究を行った。その結果、診断基準(案)の診断感度は50%台であったが、改定によって90%以上の感度と、100%の特異度をもつ「急性網膜壊死の診断基準」を作成出来た。今後は対照群を拡大したさらなる妥当性の検証と、全国調査を行う必要がある。

A. 研究目的

急性網膜壊死は免疫健全者の網膜に壊死病巣が生じ、急速に進行して続発性網膜剥離や視神経萎縮をきたし失明する極めて予後不良な疾患で、ヒトヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス（HSV）1型・2型、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV））の眼内感染が原因と考えられている。急性網膜壊死の臨床像に関しては、個々の施設における臨床報告は散見されるものの、本疾患の大規模調査研究はなされていない。そのため本邦における本疾患の患者数、発症頻度、臨床像の実態は不明であり、診断基準と治療指針も作られていない。従来の診断基準は臨床症状だけに基づいてなされているが、現在ではPCR法が普及して眼内液から精度高くウイルスDNAを検出する事が可能となっている。本研究は、ヘルペスウイルス眼内感染の有無、あるいはウイルスの種類による症状と予後の違いを解析する事で、急性網膜壊死の診断基準(案)の妥当性を検証し、その改定を行う事を目的とする。

B. 研究方法

我々はこれまでに、急性網膜壊死の診療に豊富な経験をもつ班員により構成される「急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究」班を立ち上げ、2回の班会議を開催し、班員各自の経験に基づく意見を出し合い「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。(表1)これに基づき、2009年1月から2011年12月までの間に研究班員の所属施設を

受診した急性網膜壊死患者および対照疾患患者（サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病）を対象に、初診時または発症時の臨床所見とその後の経過、眼内液に対するウイルス検査の結果について後ろ向き調査研究を行い、診断基準(案)の診断パラメータ（感度、特異度、陽性的中率（PPV）、陰性的中率（NPV））を算出し、急性網膜壊死の診断基準(案)の妥当性を検証する。さらに、この結果をもとに診断基準(案)の改定を行い、最終的な診断基準を作成する。

C. 研究結果

研究対象となった患者は、急性網膜壊死患者が38名、対照疾患患者が266名だった。対照患者の内訳は、サイトメガロウイルス網膜炎が25名、眼トキソプラズマ症が39名、サルコイドーシスが122名、ベーチェット病が40名だった。これらの患者の診断名および臨床データを用い、急性網膜壊死の診断基準(案)の診断パラメータを算出した。その結果、急性網膜壊死の診断基準(案)の診断パラメータは確定診断群の患者で感度57.9、特異度100、PPV100、NPV94.3となり、ウイルス検査結果を考慮しない場合の臨床診断群の診断パラメータは感度52.6、特異度100、PPV100、NPV93.7だった。これらの結果から急性網膜壊死の診断基準(案)は、現状では確定診断群、臨床診断群いずれでもその診断感度は低いものである事が分かった。

表 1. 平成 23 年度作成 急性網膜壊死の診断基準(案)

＜診断基準の考え方＞

初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の a と b を認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。

1. 初診眼所見項目
 - a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある
 - b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する
 - c. 網膜動脈炎が存在する
 - d. 視神経乳頭発赤がある
 - e. 炎症による硝子体混濁がある
 - f. 高眼圧症がある
2. 経過項目
 - a. 病巣は急速に円周方向に拡大する
 - b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる
 - c. 網膜血管閉塞を生じる
 - d. 視神経萎縮を来す
 - e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する
3. 検査
 - a. 眼内液検査(前房水または硝子体)：PCR、抗体率のいずれかで、HSV-1, HSV-2 もしくは VZV が陽性
 - b. 他疾患を疑わせる検査結果がない
4. 分類
 - (1)確定診断群：初期眼所見項目のうち a と b、および経過項目のうち a を認め、かつ 3a の眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの
 - (2)臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち a と b を含む 4 項目と経過項目のうち a を含む 2 項目、並びに検査項目の b を満たすもの

我々はさらに、診断基準(案)における各項目の診断パラメータを検討した。(表 2)その結果、診断基準(案)において診断に必須と定義している項目のうち、感度が 90%に満たない項目が二つ存在した。一つは「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」であり、その感度は 89.5%だった。もう一つは「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」であり、これは感度が 65.8 とさらに低いものであった。これらは診断基準そのものの感度を低下させる主因と考えられ、他の診断パラメータに影響を与えない範囲での診断基準の改定が必要と考えられた。

表 2. 診断基準項目の診断パラメータ

項目	感度	特異度	PPV	NPV
1a*	89.5	71.4	30.9	97.9
1b*	97.4	95.9	77.1	99.6
1c*	84.2	94.0	66.7	97.7
1d	73.7	68.8	25.2	94.8
1e	89.5	42.1	18.1	96.6
1f	7.9	91.4	11.5	87.4
2a*	65.8	99.6	96.2	95.3
2b	65.8	97.0	75.8	95.2
2c	57.9	92.5	52.4	93.9
2d	39.5	95.5	55.6	91.7
2e	97.4	95.5	75.5	99.6
3a	94.7	98.5	90.0	99.2

*診断に必須の項目、PPV:陽性的中率
NPV:陰性的中率

これに対して、診断基準(案)の改定を行った。まず、初期眼所見項目の「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」から「中等度以上の」の条件を削除し、「1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」とした。また、経過項目の「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」を診断確定のための必須項目から外した。その結果、改定診断基準の確定診断群の感度は65.8%から92.1%に上昇し、しかし特異度は100%に保たれていた。臨床診断群の感度も57.9%から86.8%に上昇し、特異度は100%に保たれた。

これらの結果を踏まえ、平成24年度第2回班会議において「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を確定した。(表3)

D. 考察

今年度の研究では、これまでに作成した「急性網膜壊死の診断基準(案)」の妥当性の検証を行った。本研究で急性網膜壊死の対照疾患として用いたのは、サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病の四疾患であり、これらはいずれも眼底に白色の網膜病変を生じ得る点で急性網膜壊死との鑑別が臨床的に重要となる疾患群である。

「診断基準(案)」に設けられた各項目は、急性網膜壊死に対する豊富な診療経験を持つ研究班員の意見を基に挙げられたものである。この中で、急性網膜壊死に特に高い診断パラメータを示した所見は、

- ・「1b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する」
- ・「1c. 網膜動脈炎が存在する」
- ・「2e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する」
- ・「3a. 眼内液検査(前房水または硝子体)：PCR、抗体率のいずれかで、HSV-1, HSV-2 もしくはVZVが陽性」

の四項目であり、我々の臨床経験からもいずれも高い感度と特異度を示した。

今回の調査では急性網膜壊死以外の症例でも眼内液からヘルペスウイルスが検出され、偽陽性と判断された症例も存在した。それらの症例は臨床的にも本診断基準による分類によっても、急性網膜壊死とは分類されなかった。ヘルペスウイルスが眼内から検出される事は急性網膜壊死の診断根拠となる最も重要なものの一つであるが、その正確な診断には急性網膜壊死に特徴的な眼所

見との組み合わせが重要である事が、改めて示される結果となった。

一方「1f. 眼圧上昇がある」は、我々の予想に反して感度(7.9)とPPV(11.5)が低い値を示した。この理由として、今回の患者データの調査が発症から診断までの臨床経過の中での、ある一時点に限って行われた事に起因するものと考えられた。しかし臨床の場で実際に本診断基準を用いる場合は、発症時から診断の時点までの経過中に出現した所見全てを本診断基準に当てはめる事となるため、実際の感度は今回の結果と比べて高くなるものと推察される。

今回の後ろ向き調査研究結果に基づいて改定した「急性網膜壊死の診断基準」は、同じ患者群においては高い感度と特異度を示すものとなった。しかし、急性網膜壊死との鑑別が重要となり得る疾患は今回対照に用いた四疾患以外にも、その頻度は低いながらも存在する。その代表的なものには梅毒、結核によるぶどう膜炎や、眼内リンパ腫などが挙げられる。今後はこれらも対照疾患に含めた検討を行う必要があると考えられる。

本研究では「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を作成した。今後はこれを基に、急性網膜壊死に関する全国調査を行い、本邦における急性網膜壊死の実態を明らかにする必要がある。

E. 結論

「急性網膜壊死の診断基準(案)」を検証するために、患者データを用いて後ろ向き調査研究を行った。当初、その診断感度は50%台であったが、改定によって90%以上の感度と、100%の特異度をもつ「急性網膜壊死の診断基準」を作成出来た。今後は対照群を拡大したさらなる妥当性の検証と、全国調査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, Sonoda KH, Namba K, Mizuki N, Mochizuki M. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. Jpn J Ophthalmol. 2012 Nov 2 {Epub ahead of print}
- 2) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M,

Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:432-5.

- 3) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Ogawa M, Maruyama K, Usui N, Mochizuki M. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:4692-8.

2. 学会発表

- 1) 橋本幸三, 石川 聖, 渡邊 久, 杉田 直, 小川 学, 望月 學, 竹内 大. サイトメガロウイルスにより発症した急性網膜壊死の1例. 第116回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.5.

- 2) 杉田 直, 小川 学, 望月 學, 清水則夫, 渡邊 健. ヒトヘルペスウイルス6型DNAが眼局所より同定された炎症性眼疾患のウイルス学的検討. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 3. 急性網膜壊死の診断基準

<診断基準の考え方>

初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の1aと1b、または1bと1cを認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。急性網膜壊死は免疫健全人に発症する疾患であるが、免疫不全の背景を有する患者においては、以下に限らない多彩な眼所見を呈する事に留意する。

1. 初診眼所見項目

- 1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある
- 1b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する
- 1c. 網膜動脈炎が存在する
- 1d. 視神経乳頭発赤がある
- 1e. 炎症による硝子体混濁がある
- 1f. 眼圧上昇がある

2. 経過項目

- 2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する
- 2b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる
- 2c. 網膜血管閉塞を生じる
- 2d. 視神経萎縮を来す
- 2e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する

3. 検査

前房水または硝子体で、PCR、抗体率のいずれかでHSV-1、HSV-2もしくはVZVが陽性

4. 分類

- (1) 確定診断群：1.初期眼所見項目のうち1aと1b、および2.経過項目のうち1項目を認め、かつ3.眼内液検査でHSVまたはVZVが検出されたもの
- (2) 臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち1aと1bを含む4項目と経過項目のうち2項目を認め、他疾患を除外できるもの

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 後藤 浩
東京医科大学 眼科 教授

研究要旨：過去2年間における急性網膜壊死の自験例を対象として、本研究班が平成24年に設定した診断基準をもとに後ろ向きに検討し、その整合性について確認した。全例、眼内液を用いたPCR検査で陽性所見が得られ、ウイルス学的な診断根拠が得られていた。また、初期眼所見項目および経過項目は概ね診断基準に合致していたが、病期によっては陽性率の低い項目があり、検討課題も明らかとなった。

A. 研究目的

急性網膜壊死(acute retinal necrosis, ARN)の診断は、病期の進行した典型例では比較的容易であるが、早期診断には一定の臨床経験を要するとともに、確定診断にはPCRなどによるウイルス学的な検査が必要となる。したがって、一般臨床においては診断に困難を伴うことも多く、診断の遅れが予後不良となる要因にもなりかねない。

本研究ではARNの臨床像を、本研究班が平成24年度に作成した診断基準と照らし合わせ、その整合性と問題点を明らかにすることにある。

B. 研究方法

2009年1月から2011年12月の2年間に東京医大病院眼科ぶどう膜炎外来を受診した新規のARN症例を対象に、発症時の年齢、性別、罹患眼、眼所見を調べ、本研究班で立案、設定された診断基準(表1)との整合性について、当科の診療録をもとに後ろ向きに調査した。

なお、この研究は本研究班の目的と同一であるが、単一施設における検討による診断基準の妥当性について検討したものである。

C. 研究結果

調査期間の2年間において、当科で診断ならびに加療されたARN症例は計12例であった。発症時の平均年齢は48.1±17.3歳、性別は男性8例、女性4例で、全例が片眼のみに発症例していた。

診断基準のうち「1.初期眼所見項目」の陽性率は、1a: 12/12(100%)、1b: 11/12(90%)、1c: 9/12(80%)、1d: 6/12(50%)、1e: 11/12(90%)、1f: 1/12(1%)であり、1fの眼圧上昇のみ陽性率は低い結果となった。また、「2.経過項目」は、2a: 7/12(60%)、2b: 7/12(60%)、2c: 10/12(80%)、2d: 8/12(70%)、2e: 11/12(90%)と、2aと2bの陽性率は他の項目と比較してやや低い結果となった。

「3.検査」に関しては全例が診断基準に該当して

いた。すなわち12/12(100%)がPCRで陽性であった。

D. 考察

単一施設での検討ではあるが、今回の検討結果を見る限り本研究班で設定された診断基準は概ね合理的であると考えられた。ただし、初期眼所見項目のうち「1f.眼圧上昇」の陽性率は1/12(1%)ときわめて低い結果であった。この理由であるが、ARNにおける眼圧上昇は一般に発症初期に限られることが多く、病期が進行し、基幹病院等に紹介となって本症が臨床的に診断可能となる時期にはすでに眼圧は正常範囲内に戻っていることが多いためと考えられた。したがって、この「眼圧上昇」を発症初期の病歴も含めた検査結果として解釈した場合には、その陽性率はもっと高い結果となると推察される。

また、経過項目のうち、「a.病巣は急速に円周方向に拡大する」と「b.多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる」の2項目の陽性率は、いずれも60%にとどまった。この理由は、(1)比較的発症早期の段階で行われた薬物療法が奏功した場合には、病巣は必ずしも円周方向に拡大することなく経過することがあり、(2)多発性網膜裂孔や網膜剥離を生じる前に予防的な目的を兼ねて外科的治療が行われた場合には、必ずしも網膜裂孔や網膜剥離はみられないことがあるため、と考えられる。もっとも、術前の評価で網膜裂孔は検出できなくても、術中に詳細な眼底周辺部の観察を行うことによって多発性の網膜裂孔が発見されることはしばしば経験される。

いずれにしても今回検討した12症例は、全例が診断基準の「4.分類」における確定診断群、臨床診断群の条件を満たしており、本診断基準はARNの診断にきわめて実用的であると考えられた。今後、多施設、多数例を対象とした解析とARN以外の対照疾患を含めた検討により、本診

断基準の感度と特異度が明らかにされ、合理的で汎用性の高い診断基準が確立していくものと考えられる。

E. 結論

急性網膜壊死は一定の基準を設定することによって、確実に診断することが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1.

<p>1. 初診眼所見項目</p> <ul style="list-style-type: none">a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物があるb. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在するc. 網膜動脈炎が存在するd. 視神経乳頭発赤があるe. 炎症による硝子体混濁があるf. 高眼圧症がある <p>2. 経過項目</p> <ul style="list-style-type: none">a. 病巣は急速に円周方向に拡大するb. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じるc. 網膜血管閉塞を生じるd. 視神経萎縮を来すe. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する <p>3. 検査</p> <ul style="list-style-type: none">a. 眼内液検査(前房水または硝子体)：PCR、抗体率のいずれかで、HSV-1, HSV-2 もしくは VZV が陽性b. 他疾患を疑わせる検査結果がない <p>4. 分類</p> <ul style="list-style-type: none">(1) 確定診断群：初期眼所見項目のうち a と b、および経過項目のうち a を認め、かつ 3a の眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの(2) 臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち a と b を含む 4 項目と経過項目のうち a を含む 2 項目、並びに検査項目の b を満たすもの
--

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 岡田アナベルあやめ
杏林大学 眼科 教授

研究要旨：急性網膜壊死は視力予後不良の難治性眼炎症疾患であり視力予後改善へ向けて治療指針の作成が急務である。昨年度、我々は多施設共同研究を組織し、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療指針作成の基盤となる診断基準(案)を作成した。本研究ではその妥当性を検証するために、各研究班員の所属施設におけるぶどう膜炎患者（急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病）を対象に後ろ向き研究を行った。その結果、診断基準(案)の診断感度は50%台であったが、改定により90%以上の感度と、100%の特異度をもつ「急性網膜壊死の診断基準」が作成された。今後は改定された診断基準を基に対照群を拡大してさらなる妥当性の検証と全国調査を行う予定である。

A. 研究目的

急性網膜壊死はぶどう膜炎患者全体の1.4%と稀な疾患(Jpn J Ophthalmol, 2012;56:432-435)とされるがその実態の詳細は不明である。早期診断・早期治療が必要であるが、発病早期における正確な診断と適切な治療がなされずに失明にいたる症例も少なくない。本研究では、多施設共同研究を組織し、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療指針作成に向けてその基盤となる診断基準を作成することを目的とする。

B. 研究方法

昨年度、我々は急性網膜壊死について豊富な臨床経験を有する班員により構成された「急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究班」を立ち上げ、2回の班会議を開催し、各班員からの意見をまとめ「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した(表1)。これを基に2009年1月から2011年12月までの間に研究班員の所属施設を受診した急性網膜壊死患者および対照疾患患者(サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラズマ症、サルコイドーシス、ベーチェット病)を対象に、初診時または発症時の臨床所見とその後の経過、眼内液に対するウイルス検査の結果について後ろ向き調査研究を行い、診断基準(案)の診断パラメータ(感度、特異度、陽性的中率(PPV)、陰性的中率(NPV))を算出し、急性網膜壊死の診断基準(案)の妥当性を検証する。さらに、この結果をもとに診断基準(案)の改定を行い、最終的な診断基準を

作成する。

C. 研究結果

対象となった患者は急性網膜壊死患者が38名(杏林大学から4名を登録)、対照疾患患者が266名(杏林大学から33名を登録)。対照患者の内訳は、サイトメガロウイルス網膜炎が25名、眼トキソプラズマ症が39名、サルコイドーシスが12名、ベーチェット病が40名だった。そのうち杏林大学から、サイトメガロウイルス網膜炎3名、眼トキソプラズマ症4名、サルコイドーシス19名、ベーチェット病7名を登録した。

これらの患者の診断名および臨床データを用いて、急性網膜壊死の診断基準(案)の診断パラメータを算出した。その結果、急性網膜壊死の診断基準(案)の診断パラメータは確定診断群の患者で感度57.9、特異度100、PPV 100、NPV 94.3であった。またウイルス検査結果を考慮しない場合の臨床診断群の診断パラメータは感度52.6、特異度100、PPV 100、NPV 93.7であった。これらの結果から急性網膜壊死の診断基準(案)は、現状では確定診断群、臨床診断群いずれでも特異度は高いものの、診断感度は低いことが明らかとなった。

表 1. 急性網膜壊死の診断基準(案)

＜診断基準の考え方＞

初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の a と b を認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。

1. 初診眼所見項目
 - a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある
 - b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する
 - c. 網膜動脈炎が存在する
 - d. 視神経乳頭発赤がある
 - e. 炎症による硝子体混濁がある
 - f. 高眼圧症がある
2. 経過項目
 - a. 病巣は急速に円周方向に拡大する
 - b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる
 - c. 網膜血管閉塞を生じる
 - d. 視神経萎縮を来す
 - e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する
3. 検査
 - a. 眼内液検査(前房水または硝子体)：PCR、抗体率のいずれかで、HSV-1, HSV-2 もしくは VZV が陽性
 - b. 他疾患を疑わせる検査結果がない
4. 分類
 - (1) 確定診断群：初期眼所見項目のうち a と b、および経過項目のうち a を認め、かつ 3a の眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの
 - (2) 臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち a と b を含む 4 項目と経過項目のうち a を含む 2 項目、並びに検査項目の b を満たすもの

さらに、我々は診断基準(案)における各項目の診断パラメータについて検討を行った(表 2)。その結果、診断基準(案)において診断に必須と定義した項目のうち、感度が 90%に満たない項目が二つ存在した。一つは「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」であり、その感度は 89.5%だった。もう一つは「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」であり、これは感度が 65.8 とさらに低いものであった。これら 2 項目は診断基準そのものの感度を低下させる要因と考えられ、他の診断パラメータに影響を与えない範囲での診断基準の改定が必要と考えられた。

表 2. 診断基準項目の診断パラメータ

項目	感度	特異度	PPV	NPV
1a*	89.5	71.4	30.9	97.9
1b*	97.4	95.9	77.1	99.6
1c*	84.2	94.0	66.7	97.7
1d	73.7	68.8	25.2	94.8
1e	89.5	42.1	18.1	96.6
1f	7.9	91.4	11.5	87.4
2a*	65.8	99.6	96.2	95.3
2b	65.8	97.0	75.8	95.2
2c	57.9	92.5	52.4	93.9
2d	39.5	95.5	55.6	91.7
2e	97.4	95.5	75.5	99.6
3a	94.7	98.5	90.0	99.2

*診断に必須の項目、PPV:陽性的中率
NPV:陰性的中率

これらの結果を基に、診断基準(案)の改定を試みた。最初に初期眼所見項目の「1a. 前眼部に中等度以上の前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」から「中等度以上の」の条件を削除し、「1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある」とした。さらに経過項目の「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」を診断確定のための必須項目から除外した。その結果、改定診断基準の確定診断群の感度は 65.8% から 92.1% へ上昇し、特異度は 100% に保たれた。臨床診断群の感度も 57.9% から 86.8% に上昇し、特異度は 100% に保たれた。

これらの結果を踏まえ、平成 24 年度第 2 回班会議において「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を表 3 のように確定した。

D. 考察

本研究では、昨年度作成した「急性網膜壊死の診断基準(案)」の妥当性を検証するために急性網膜壊死患者、および対照疾患患者の診療録を基に後ろ向きに検討を行った。その結果、所見項目の一部を改定することで高い感度と特異度を有する診断基準が作成できた。

今回の研究で初期眼所見項目の一つである「1c. 網膜動脈炎の存在」が感度 84%、特異度 94% とともに高い値を示した。そこで「診断基準の考え方」に追記したとおり、表 3 の「1b. 一つまたは複数の網膜滲出斑が周辺部網膜に存在する」、および「1c. 網膜動脈炎が存在する」の 2 項目を認めた場合は急性網膜壊死を強く疑い、診断に必要な検査・治療を検討することが必要と考えられた。

通常、急性網膜壊死は免疫健全者に発症する疾患であるが、免疫機能が低下した患者に発症した場合、多彩な臨床像を呈する可能性があるため、改定した診断基準の「診断基準の考え方」の欄に留意点として追記した。

今後は本研究にて改定された診断基準の妥当性をさらに検証するために、今回対照に用いた四疾患に加えて梅毒、結核によるぶどう膜炎や、眼内リンパ腫に対しても検討を行う必要があると考えられる。

本研究によって「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を作成した。今後はこの診断基準を用いて急性網膜壊死に関する全国調査を行い、本邦における急性網膜壊死の臨床像、視力予後などについて

て検討する。

E. 結論

本研究により、90%以上の感度と、100%の特異度を有する「急性網膜壊死の診断基準」が作成された。今後はこの診断基準を基に対照群を拡大してさらなる妥当性の検証と全国調査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwahasi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, Sonoda KH, Namba K, Mizuki N, Mochizuki M. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Nov 2 {Epub ahead of print}
- 2) Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:592-598.
- 3) Taki W, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in recurrent unilateral posterior scleritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1003-1004.
- 4) Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, Hirakata A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2012;32:2061-2069.

2. 学会発表

- 1) 渡辺交世、慶野 博、瀧和歌子、越前成旭、岡田アナベルあやめ インフリキシマブ治療を導入した若年性ベーチェット病ぶどう膜炎の 2 症例 第 116 回日本眼科学会総会、東京、2012 年 4 月 5-8 日
- 2) 肥留川京子、慶野 博、渡辺交世、瀧和歌子、平形明人、岡田アナベルあやめ 網膜動脈閉

塞症に対してステロイドパルス療法が奏功した SLE 網膜症の 1 例 第 46 回日本眼炎症学会、横浜、2012 年 7 月 14-16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

3) 慶野 博、渡辺交世、瀧和歌子、岡田アナベル あやめ インフリキシマブ長期投与ベーチェット病患者の蛍光眼底造影の推移 第 46 回日本眼炎症学会、横浜、2012 年 7 月 14-16 日

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

表 3. 急性網膜壊死の診断基準

<診断基準の考え方>

初期眼所見項目、経過項目、検査項目を総合して診断する。初期眼所見項目の 1a と 1b、または 1b と 1c を認めた場合には急性網膜壊死を強く疑い、必要な検査と治療を開始する事が望ましい。その後の経過と検査結果に基づいて診断を確定する。急性網膜壊死は免疫健全人に発症する疾患であるが、免疫不全の背景を有する患者においては、以下に限らない多彩な眼所見を呈する事に留意する。

1. 初診眼所見項目

- 1a. 前眼部に前部ぶどう膜炎、または豚脂様角膜後面沈着物がある
- 1b. 一つまたは複数の網膜滲出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に癒合して境界明瞭となる)が周辺部網膜に存在する
- 1c. 網膜動脈炎が存在する
- 1d. 視神経乳頭発赤がある
- 1e. 炎症による硝子体混濁がある
- 1f. 眼圧上昇がある

2. 経過項目

- 2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する
- 2b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる
- 2c. 網膜血管閉塞を生じる
- 2d. 視神経萎縮を来す
- 2e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する

3. 検査

前房水または硝子体で、PCR、抗体率のいずれかで HSV-1、HSV-2 もしくは VZV が陽性

4. 分類

- (1) 確定診断群：1.初期眼所見項目のうち 1a と 1b、および 2.経過項目のうち 1 項目を認め、かつ 3.眼内液検査で HSV または VZV が検出されたもの
- (2) 臨床診断群：眼内液からウイルスが検出されない、あるいは検査未施行であるが、初期眼所見項目のうち 1a と 1b を含む 4 項目と経過項目のうち 2 項目を認め、他疾患を除外できるもの

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 大黒 伸行
大阪厚生年金病院 眼科 主任部長

研究要旨：急性網膜壊死の診断区順を作成する目的にて本研究は開始された。昨年度は研究班による急性網膜壊死診断基準仮案を作成した。今年度は本研究参加施設における急性網膜壊死症例を後ろ向きに検討し、この仮案が妥当なものであるか評価した。今後、他のぶどう膜炎との鑑別に有用であるかについて検討していく予定である。

A. 研究目的

昨年度作成した急性網膜壊死診断基準仮案が我が国における急性網膜壊死の実際の臨床像に合致しているかを後ろ向きに検討すること。

B. 研究方法

本研究に参加した施設において2009年1月から2011年12月に受診した新患患者で急性網膜壊死と診断された症例について、この診断基準が妥当であるかを後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮)

後ろ向き検討に際し、施設倫理委員会の承認を得た。また、各症例については個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

平成24年7月16日と平成24年1月28日の2度に渡り斑会議に参加した。その結果、各施設の報告を踏まえて、研究代表者の望月教授の報告書に記載されている診断基準が妥当であるとの結論に達した。

D. 考察

今回作成された急性網膜壊死診断基準は、本疾患の早期診断に有用である。今後は本診断基準が他のぶどう膜炎との鑑別が可能であるかを検討する必要がある。

E. 結論

昨年作成した急性網膜壊死診断基準を基に各施設で後ろ向き研究を行った結果、我が国の現状を反映した診断基準を作成することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, Sonoda KH, Namba K, Mizuki N, Mochizuki M: Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. Jpn J Ophthalmol 2013; 57: 98-103
- 2) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M.: The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol 2012; 56: 432-5

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他