

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 水木 信久
横浜市大附属病院 眼科 教授

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、免疫健常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

わが国における急性網膜壊死の実態調査を行い、診断基準、治療指針の策定を行う。

B. 研究方法

「急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究班」により、これまでに2回の班会議を行い「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。この案に基づき、各班員の所属施設にて、診断基準の信憑性を確認するため、急性網膜壊死および、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、臨床所見、経過、検査結果、などを、診断基準(案)の各項目に照らし合わせて調査した。その結果を集計し、診断基準(案)の診断パラメータ(感度、特異度、陽性、陰性的中率、を算出し、診断基準(案)の妥当性を検証した。

C. 研究結果

当院(横浜市大附属病院)では、急性網膜壊死8名、対照疾患患者92名(サイトメガロウイルス網膜炎7名、サルコイドーシス45名、ベーチェット病31名、トキソプラズマ症9名)の合計100名について、診療記録を用い、レトロスペクティブに調査した。

東京医科歯科大学でまとめたこれまでの集計では、急性網膜壊死患者が38名、対照疾患患者が266名についての診断パラメータを算出したところ、感度の低い項目に、前眼部に中等度以上の

ぶどう膜炎、豚脂様角膜後面沈着物、円周方向に拡大する病巣、が挙げられた。これらを改訂したうえで、下記に示す「急性網膜壊死の診断基準」最終案を確定した。

<急性網膜壊死の診断基準>

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常人に発症する疾患であるが、免疫不全を背景と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ことに留意する。

1. 初期眼所見項目

- 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. ひとつ、または複数の網膜浸出斑(初期は顆粒状・斑状、次第に融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、網膜剝離を生じる
- 2c. 網膜血管閉塞を生じる

2d. 視神経萎縮を来す

2e. 抗ヘルペス薬に反応する

3. 眼内液検査

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

今後は、急性網膜壊死の鑑別疾患にあげられる結核、梅毒、眼内リンパ腫なども対照疾患として追加調査を行い、診断基準の妥当性をより一層深めて検討する。

E. 結論

「急性網膜壊死の診断基準(案)」を検証するため、患者データを用いて後ろ向きに調査研究を行った。当初、その診断感度は50%台であったが、改訂により、90%以上の感度と100%以上の特異度をもつ、基準を作成できた。今後は対照群を拡大した、さらなる妥当性の検証が必要である。的確な診断基準が存在すれば、急性網膜壊死の早急で正確な診断、治療の開始につながることを期待される。また、わが国における急性網膜壊死の実態を明らかにすることが可能である。

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) Masaki T, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N. Infliximab Monotherapy Versus Infliximab and Colchicine Combination Therapy in Patients with Behcet's Disease. Ocular Imm. 2012 20(3), 193-197

2. 学会発表

- 1) Mizuki N: Scientific Session 3-Novel treatment (Immunology), Overview. 15th International Conference on Behcet's Disease (Yokohama, Japan), 2012.
- 2) 澁谷悦子, 石原麻美, 木村育子, 安藤 澄, 飛鳥田有里, 西田朋美, 中村 聡, 林 清文, 水木信久. 横浜市立大学附属病院における近年のぶどう膜炎の疫学的検討(2009~2011年) 第65回日本臨床眼科学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録 なし

3. その他

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 園田 康平
山口大学大学院医学研究科 眼科 教授

研究要旨：急性網膜壊死は感染性ぶどう膜炎の一つであり、網膜に壊死病巣を生じ急速に進行する予後不良な疾患である。その原因ウイルスとしては、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。これまで「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成し、本研究にて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いその妥当性を検証した。その結果、診断基準(案)の診断感度は 50%台であった。更なる改定により 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」を作成することが出来た。今後は対照群を拡大し、妥当性の検証と、全国調査を行う必要があと思われる。

A. 研究目的

極めて予後不良な疾患である急性網膜壊死は、感染性ぶどう膜炎の一つであり、免疫健常者の網膜に生じる。網膜に壊死病巣が生じ急速に進行し、二次的に網膜剥離や視神経萎縮をきたし失明することがある。原因は、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、本疾患の多施設における大規模調査研究は未だなされていない。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、明確な診断基準と治療指針がないまま従来の診断基準は臨床症状だけに基づいて作られている。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

これまで「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、急性網膜壊死の診療、治療に豊富な経験をもつ班員により「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。(表1)この診断基準に基づき、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、PCR法を用いた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、臨床診断群いずれにおいてもそ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

そこで診断基準(案)における各項目の診断パラメータを詳細に検討した。(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することが明らかになった。一つ目の項目は「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%であった。もう一つの項目は「2a. 病巣は急速に円周方向に拡大する」であった。この項目に関しては、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要因と考えられることから、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思われた。

これらの結果に基づいて診断基準(案)の改定を行った。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」の条件を削除した。結果、「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%に上昇した。さらに特異度に関しては 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)

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

D. 考察

本研究では、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い、必要な項目を改訂し「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を作成した。

「診断基準(案)」に設けられた各項目で、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、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の対照疾患として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を選択した。これらは眼底に白色の網膜病変を生じ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。

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、臨床経過とを寺らし合わせながら診断する必要があることが示唆された。

項目の「1f. 眼圧上昇がある」は、感度(7.9)とPPV(11.5)が低い値を示した。このことは、発症から診断までの臨床経過の中で、ある一時点において患者データの調査を施行した事が影響していると考えられた。一方で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ため、今回の結果と比べて実際の感度は高くなると考えられる。

今回の後ろ向き調査研究結果に基づき改定した「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結果となった。しかしながら、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存在する。例えば梅毒、眼内リンパ腫、結核によるぶどう膜炎などが挙げられる。今後は前述のような頻度が低い疾患も対照疾患に含め、更なる検討を行う必要があると思われる。今後は「急性網膜壊死の診断基準」の最終案を基に、急性網膜壊死に関する全国調査を施行し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

他施設での患者データを用いて後ろ向き調査研究にて、以前作成した「急性網膜壊死の診断基準(案)」を検証した。その診断感度は50%台であったため、さらなる改定を施行し、最終的に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」の最終案を作成出来た。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) 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) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochuzuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:432-5.

2. 学会発表

- 1) 原田大輔, 木村和博, 鈴木克佳, 近藤由樹子, 藤田岳史, 園田康平. Vogt-小柳-原田病との鑑別が困難であった肺がん脈絡膜転移の 1 例.

第 66 回日本臨床眼科学会, 京都府, 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 南場 研一
北海道大学 眼科 講師

研究要旨：急性網膜壊死は早期診断、早期治療が重要な疾患である。急性網膜壊死に関する知識と経験が豊富な眼科医の意見を取りまとめ、急性網膜壊死診断基準(案)を作成し、班員の施設における患者データを元に、その妥当性について検証をおこなった。今後は全国に調査範囲を広げて検証を行う予定である。

A. 研究目的

急性網膜壊死は眼疾患の中でも視力予後が悪く、特に早期診断、早期治療が重要な疾患である。本研究で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、急性網膜壊死の標準的な診断基準を明確にする。

B. 研究結果

急性網膜壊死の診断基準を作成するため、全国の急性網膜壊死に関する知識と経験が豊富な眼科医の意見を取りまとめ、急性網膜壊死診断基準(案)を作成する。次に、その妥当性を検証するため、各施設の症例について後ろ向き調査研究をおこなう。

(倫理面への配慮)

当院の自主臨床研究審査委員会にて承認を得て実施している。

C. 研究結果

急性網膜壊死の診断基準を作成するため、全国の基幹病院に勤務する急性網膜壊死に関する知識と経験が豊富な眼科医からなる研究班を組織し、2回の会合を開いた。その中で眼内液(前房水、硝子体液)からヘルペスウイルス(HSV, VZV) DNAの検出がなされたものを確定診断群、検査の結果陰性または未検査で臨床所見がある一定数そろっているものを臨床診断群とすることで合意が得られた。この診断基準を元に急性網膜壊死との鑑別診断が必要となる後眼部に炎症を生じる疾患(サルコイドーシス、ベーチェット病、サイトメガロウイルス網膜炎、眼トキソプラ

ズマ症)を対象として、診断基準の感度、特異度について検討したところ、感度 57.9%、特異度 100%と言う結果であった。

D. 考察

予想よりも感度が低い結果であり、診断基準項目のうち、前眼部炎症の「中等度」を外し軽微な前眼部炎症も含める、さらに円周方向への拡大を必須項目から外すことで、診断の感度が向上するかどうか今後の課題である。

E. 結論

急性網膜壊死診断基準(案)を作成し、その妥当性を検証した。今後は全国の多施設へ調査協力依頼をおこなう予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 1081-1087
 - Kase S, Namba K, Jin XH, Kubota K, Ishida S. Spontaneous regression of intraocular lymphoma. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1083-1084

- 3) Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee E B, Kanda A, Noda K, Song Y W, Park K S, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet disease in a Korean population. *Rheumatology*. 2012; 51: 983-986
 - 4) Ishijima K, Namba K, Ohno S, Mochizuki K, Ishida S. Intravitreal injection of bevacizumab in a case of occlusive retinal vasculitis accompanied with syphilitic intraocular inflammation. *Case Report Ophthalmol*. 2012; 3: 434-437
 - 5) Kitamei H, Namba K, Kitaichi N, Wakayama A, Ohno S, Ishida S. Chickenpox chorioretinitis with retinal exudates and periphlebitis. *Case Report Ophthalmol*. 2012; 3:180-184
 - 6) Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130: 592-598
 - 7) 宇野友絵、南場研一、加瀬 諭、齋藤 航、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 健康成人の片眼に発症した内因性真菌性眼内炎. *あたらしい眼科*. 29: 135-138, 2012
2. 学会発表
 - 1) Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. 15th International Conference on Behcet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/13-15
 - 2) Namba K, Kaburaki T, Sonoda KH, Ohno S, Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 8th International Symposium on Uveitis: Sani Beach, Greece; 2012/10/19
 - 3) Namba K. Vitrectomy for non-infectious uveitis. Symposium; Surgical interventions in the diagnosis and management of recalcitrant uveitis. 27th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO): Busan, Korea; 2012/4/15
- 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

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 富田 誠
東京医科歯科大学 臨床試験管理センター 特任准教授

研究要旨：急性網膜壊死は、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状ヘルペスウイルスによって起こるぶどう膜の感染性炎症である。前研究によって提案された「急性網膜壊死の診断基準(案)」について、EBMに基づいた妥当性を検討する必要がある。分担研究者の所属施設における患者を対象とした case-control study を基に「急性網膜壊死の診断基準」を提案し、分担研究者として統計的な側面より検証した。

A. 研究目的

急性網膜壊死は、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状ヘルペスウイルスによって起こるぶどう膜の感染性炎症であり、早期の正確な診断が必要とされる。統計的診断について、情報収集を行うとともに、診断基準の妥当性を検討する。

B. 研究結果

研究代表者・研究分担者らと、収集された患者データを基に、臨床分野からの列挙された項目で、診断基準を作成し、統計的整合性を判断する。また、統計的診断に関連する統計学界の会議などで情報収集を行う。

C. 研究結果

急性網膜壊死患者が 38 名、対照疾患患者が 266 名となるサンプリングがなされ、これらの患者の診断名および臨床データより、急性網膜壊死の診断基準のための診断パラメータを想定されたものを検証した。また、眼科領域でのデータ解析について、統計的な判別に関係する論文発表を行っている (Moriyama, et al., 2012; Ohno-Matsui, et al., 2012)。

D. 考察

第 2 回班会議において、改訂された改定診断基準を用いた確定診断法では、感度も上昇し、特異度も保たれた。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」の最終案が確定された。

E. 結論

平成 24 年度第 2 回班会議において確定された「急性網膜壊死の診断基準」の最終案は、統計学分野でいう判別分析の面では高い診断基準を持っていると考えることができる。しかし当初、設定された目標としたサンプルサイズに達しては

おらず、妥当性をより確実なものにするためにも、さらに全国的な規模に広げた調査は必要であると考えられる。一定の検出力を保つよう、サンプリングに努めることが求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyama M, Ohno-Matsui K, Modegi T, Kondo J, Takahashi Y, Tomita M, Tokoro T, Morita I., Quantitative Analyses of High-Resolution 3D MR Images of Highly Myopic Eyes to Determine Their Shapes, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jul;53(8):4510-4518.
- 2) Ohno-Matsui K, Akiba M, Modegi T, Tomita M, Ishibashi T, Tokoro T, Moriyama M., Association between Shape of Sclera and Myopic Retinochoroidal Lesions in Patients with Pathologic Myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Oct;53(10):6046-6061.

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Ophatlmol.	57	98- 103	2013
Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochuzuki M.	The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan.	Jpn J Ophthalmol.	56	432-5	2012
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.	53	4692- 8	2012
Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N.	Multicenter study of infliximab for refreacory uveoretinitis in Behcet's disease.	Arch Ophthalmol.	130	592- 598	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	251	1003-1004	2012
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.	32	2061-2069	2012
Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N.	Infliximab Monotherapy Versus Infliximab and Colchicine Combination Therapy in Patients with Behcet's Disease.	Ocular Imm.	20	193-7	2012
Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S.	Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	1081-1087	2012
Kase S, Namba K, Jin XH, Kubota K, Ishida S.	Spontaneous regression of intraocular lymphoma.	Ophthalmology.	119	1083-1084	2012
Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee E B, Kanda A, Noda K, Song Y W, Park K S, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S.	Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet disease in a Korean population.	Rheumatology.	51	983-6	2012
Ishijima K, Namba K, Ohno S, Mochizuki K, Ishida S.	Intravitreal injection of bevacizumab in a case of occlusive retinal vasculitis accompanied with syphilitic intraocular inflammation.	Case Report Ophthalmol.	3	434-7	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitamei H, Namba K, Kitaichi N, Wakayama A, Ohno S, Ishida S.	Chickenpox chorioretinitis with retinal exudates and periphlebitis.	Case Report Ophthalmol.	3	180-4	2012
Moriyama M, Ohno-Matsui K, Modegi T, Kondo J, Takahashi Y, Tomita M, Tokoro T, Morita I.	Quantitative Analyses of High-Resolution 3D MR Images of Highly Myopic Eyes to Determine Their Shapes.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	4510- 8	2012
Ohno-Matsui K, Akiba M, Modegi T, Tomita M, Ishibashi T, Tokoro T, Moriyama M.	Association between Shape of Sclera and Myopic Retinochoroidal Lesions in Patients with Pathologic Myopia.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	6046- 61	2012
宇野友絵、 南場研一、 加瀬 諭、 齋藤 航、 北市伸義、 大野重昭、 石田 晋.	健康成人の片眼に発症した内 因性真菌性眼内炎.	あたらしい眼科	29	135-8	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷



CLINICAL INVESTIGATION

Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes

Chiharu Iwahashi-Shima · Atsushi Azumi · Nobuyuki Ohguro · Annabelle A. Okada · Toshikatsu Kaburaki · Hiroshi Goto · Koh-Hei Sonoda · Kenichi Namba · Nobuhisa Mizuki · Manabu Mochizuki

Received: 31 August 2012 / Accepted: 21 September 2012 / Published online: 2 November 2012
© Japanese Ophthalmological Society 2012

Abstract

Purpose To examine the factors associated with anatomic and visual outcomes in Japanese patients with acute retinal necrosis (ARN).

Methods One hundred four patients with ARN who were followed for more than 1 year at nine referral centers were reviewed. Retinal involvement at initial presentation was classified into four groups: zone 1 (posterior pole, $n = 22$), zone 2 (midperiphery, $n = 54$), zone 3 (periphery, $n = 25$), and unknown ($n = 3$). Forty-eight eyes underwent prophylactic vitrectomy before development of retinal detachment (vitrectomy group); 56 eyes were treated conventionally without prophylactic vitrectomy (observation group).

Results The retina was attached in 28 of 48 eyes (58.3 %) in the vitrectomy group and 42 of 56 eyes (75.0 %) in the observation group at the final visit ($P = 0.071$). At 1 year, 56 eyes (53.8 %) had a best-corrected visual acuity (BCVA) of 20/200 or worse. Multivariate logistic regression analyses identified zone 1 disease (odds ratio = 4.983) and optic nerve involvement (odds ratio = 5.084) as significantly associated with BCVA of 20/200 or worse. Among the zone 3 eyes, significantly ($P = 0.012$) more eyes in the observation group than in the vitrectomy group had an attached retina.

Conclusions Prophylactic vitrectomy did not improve the final BCVA in any eyes. Zone 3 eyes had better outcomes without prophylactic vitrectomy.

C. Iwahashi-Shima · N. Ohguro
Department of Ophthalmology, Osaka
University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

A. Azumi
Department of Ophthalmology, Kobe University
School of Medicine, Kobe, Japan

N. Ohguro (✉)
Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital,
4-2-78 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553-0003, Japan
e-mail: nohguro@okn.gr.jp

A. A. Okada
Department of Ophthalmology, Kyorin University School
of Medicine, Tokyo, Japan

T. Kaburaki
Department of Ophthalmology, University of Tokyo Graduate
School of Medicine, Tokyo, Japan

H. Goto
Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University,
Tokyo, Japan

K.-H. Sonoda
Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical
Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

K.-H. Sonoda
Department of Ophthalmology, Yamaguchi University Graduate
School of Medicine, Yamaguchi, Japan

K. Namba
Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate
School of Medicine, Sapporo, Japan

N. Mizuki
Department of Ophthalmology and Visual Science,
Yokohama City University Graduate School
of Medicine, Yokohama, Japan

M. Mochizuki
Department of Ophthalmology and Visual Science,
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan

Keywords Acute retinal necrosis · Retinal detachment · Visual outcome · Prophylactic vitrectomy

Introduction

In 1971, Urayama et al. [1] first reported acute retinal necrosis (ARN), a devastating, potentially blinding, necrotizing retinitis. ARN is diagnosed on the basis of the clinical appearance and disease course as well as the standard diagnostic criteria proposed by the American Uveitis Society [2]. Because varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), and Epstein-Barr virus are implicated in the pathogenesis of ARN [3–6], the standard treatment for ARN is intravenous acyclovir 10 mg/kg every 8 h or 1500 mg/m² daily for 5–10 days, followed by oral acyclovir 800 mg five times daily for 6 weeks [7]. Furthermore, systemic treatment with corticosteroids [8] and/or an antiplatelet agent [9] is often given empirically. Recently, prophylactic laser retinopexy [10] or prophylactic vitrectomy [11–13] before development of a retinal detachment has been reported to reduce the incidence of retinal detachment, which is predictive of the visual outcome in ARN [14, 15]. However, disappointing results have also been reported after these treatments [16, 17]. Conducting a study of treatments for ARN is difficult because the disease is rare. Indeed, ARN was diagnosed in only 53 of 3830 patients (1.4 %) with endogenous uveitis referred to university hospitals in Japan over a 1-year period [18].

In this study, we retrospectively investigated 104 patients diagnosed with ARN in Japan to determine the anatomic and visual outcomes as well as the indication for prophylactic vitrectomy.

Patients and methods

This study was a retrospective observational case series of 104 consecutive patients who were negative for the human immunodeficiency virus and who had been diagnosed as having ARN at nine referral centers in Japan (Hokkaido University, Kobe University, Kyorin University, Kyushu University, Osaka University, the University of Tokyo, Tokyo Medical University, Tokyo Medical and Dental University, and Yokohama City University) between 2002 and 2008 with a minimal follow-up time of 1 year. In cases of bilateral involvement, only the first involved eye was included. A clinical diagnosis of ARN was based on the standard diagnostic criteria proposed by the American Uveitis Society [2]. The institutional review board of each center approved the study protocol.

The patients' medical records were reviewed for age, sex, best-corrected visual acuity (BCVA) at the initial presentation, retinal necrotic lesions, optic nerve involvement (redness and/or edema), presence of prophylactic vitrectomy, BCVA at 1 year, retinal status at the final visit, and duration of follow-up. Eyes without silicone oil removal were considered to have a retinal detachment.

The sites of retinal necrosis were classified into three groups according to the classification of cytomegalovirus (CMV) retinopathy of Holland et al. [19]. Zone 1 was defined as the portion of the retina in which infection was immediately sight-threatening and corresponded to the area 3000 μm from the fovea or 1500 μm from the margins of the optic nerve head; zone 2 extended anteriorly from zone 1 to the clinical equator; zone 3 extended anteriorly from zone 2 to the ora serrata.

We compared the anatomic and functional outcomes of the two groups of patients. The vitrectomy group included patients who underwent prophylactic vitrectomy before the development of a retinal detachment. The observation group included patients who did not undergo prophylactic vitrectomy.

The VA was converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) values for statistical analysis. On the basis of a previous report [20], the following logMAR values were assigned: counting fingers, 2.6 logMAR; hand motions, 2.9 logMAR; light perception, 3.1 logMAR; no light perception, 3.4 logMAR. According to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) criteria [21], patients were classified as having severe visual loss at a visual acuity of 20/200 or worse. Each variable with a significant association ($P < 0.05$) was introduced into a forward, stepwise, logistic regression model to identify the baseline factors that were independent predictors of ARN. The odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (CI) for each possible risk factor were also calculated. When appropriate, the Mann-Whitney and Fisher exact tests were used to compare the differences between the groups. Statistical analyses were performed using JMP version 8.0 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA). Probability values less than 0.05 were considered significant.

Results

A total of 106 patients with a diagnosis of ARN were reviewed. Two patients did not meet the inclusion criteria because they were positive for the human immunodeficiency virus. One hundred four patients (61 men, 43 women) met the inclusion criteria. The median patient age at disease onset was 55 years (51.2 ± 15.5 ; range, 12–79 years). The causative virus was HSV in 18 eyes, VZV in 84 eyes, and unknown in 2 eyes. According to the

classification of CMV retinopathy of Holland et al. [19], the eyes were classified as having zone 1 disease (posterior) in 22 cases, zone 2 disease (midperiphery) in 54 cases, and zone 3 disease (periphery) in 25 cases; the zone was unknown in 3 cases because of vitreous opacity. Optic nerve involvement was detected in 79 eyes. The median follow-up time was 45 months (46.4 ± 23.1 ; range, 12–106 months).

Antiviral treatment (acyclovir or valacyclovir) was administered in all cases. A corticosteroid was prescribed for 95 eyes, and the initial doses of corticosteroid in prednisolone equivalents ranged from 7.5 to 1250 mg daily. Forty-eight eyes (46.2 %) underwent prophylactic vitrectomy before a retinal detachment developed on 0–186 days (median, 11 days) after the initial visit (vitrectomy group). Fifty-six eyes (53.8 %) did not undergo a prophylactic vitrectomy (observation group).

Development of retinal detachment in the observation group

In the observation group, 39 of 56 eyes (69.6 %) developed a retinal detachment during the follow-up period. The associations of six explanatory variables with development of RD (age, sex, causative virus, BCVA at presentation, site of retinal necrosis, and optic nerve involvement) were individually examined. Simple logistic regression analyses identified male sex, severe visual loss at the initial presentation, and optic nerve involvement as the factors associated with development of RD. In addition, stepwise multivariate logistic regression analyses identified optic nerve involvement as the sole predictor of development of RD ($P = 0.002$; OR, 9.481; CI 2.251–50.74). Of the 41 eyes with optic nerve inflammation at presentation, 32 (78.1 %) developed RD. In contrast, of the 11 eyes without optic nerve inflammation at presentation, 3 (27.3 %) developed RD.

Final retinal attachment

Retinal attachment was achieved in 70 eyes. In the vitrectomy group, 28 of 48 eyes (58.3 %) achieved retinal attachment. In the observation group, 42 of 56 eyes (75.0 %) achieved retinal attachment. In the 39 eyes that underwent reparative surgery in the observation group, 25 (64.1 %) achieved retinal attachment. Overall, 34 eyes did not achieve retinal attachment; they comprised 22 eyes that did not undergo silicone oil extraction and 12 eyes that developed a tractional retinal detachment after silicone oil removal. The associations of seven explanatory variables with final RD (age, sex, causative virus, BCVA at presentation, site of retinal necrosis, optic nerve involvement, and presence of prophylactic vitrectomy) were individually examined (Table 1). Simple logistic regression analyses

Table 1 Univariate logistic regression analysis of potential predictors of final retinal detachment

	Odds ratio	95 % CI	<i>P</i> value
Age	1.042	1.012–1.076	0.006
Male	0.981	0.441–2.350	0.981
VZV infection	4.923	1.286–32.44	0.018
SVL at initial presentation	3.507	1.486–8.491	0.004
Zone 1 disease	2.302	0.857–6.144	0.097
Optic nerve involvement	2.207	0.730–8.247	0.168
Prophylactic vitrectomy	2.143	0.938–5.012	0.071

CI confidence interval, SVL severe visual loss, VZV varicella zoster virus

identified older age, VZV infection, and severe visual loss at the initial presentation as the factors associated with final RD. In addition, stepwise multivariate logistic regression analyses identified severe visual loss (visual acuity of 20/200 or worse) at presentation as the sole predictor of final RD ($P = 0.004$; OR, 3.507; CI: 1.486–8.491).

Visual acuity at 1 year

The mean (SD) BCVA at initial presentation was 0.76 ± 0.89 (range, -0.18 to 3.4) and at 1 year was 1.06 ± 1.01 (range, -0.18 to 3.4). The mean (SD) log-MAR BCVAs at the initial presentation were 0.92 ± 0.99 in the vitrectomy group and 0.64 ± 0.78 in the observation group, which did not differ significantly ($P = 0.172$). The mean BCVAs at 1 year were 1.23 ± 1.09 in the vitrectomy group and 0.92 ± 0.93 in the observation group, which also did not differ significantly ($P = 0.129$). The BCVA in 23 patients gained more than three lines, remained unchanged in 34 patients, and lost more than three lines in 47 patients. Those who lost more than three lines of vision included 13 of the 22 patients with zone 1 disease (59.1 %), 26 of the 54 patients with zone 2 disease (48.1 %), 7 of the 25 patients with zone 3 disease (28.0 %), and 3 patients in which the zone was unknown. The associations of seven explanatory variables with severe visual loss at 1 year (age, sex, causative virus, BCVA at presentation, site of retinal necrosis, optic nerve involvement, and presence of prophylactic vitrectomy) were individually examined (Table 2). Simple multivariate logistic regression analyses identified VZV infection, severe visual loss at the initial presentation, zone 1 disease, and optic nerve involvement as related to severe visual loss at 1 year. In addition, stepwise multivariate logistic regression analyses identified two baseline factors: zone 1 disease ($P = 0.010$; OR, 4.983; CI 1.440–23.35) and optic nerve involvement ($P = 0.005$; OR, 5.084; CI 1.589–19.93; Table 3). The BCVAs of eyes without retinal attachment at the final visit are shown in Table 4.

Table 2 Univariate logistic regression analysis of potential predictors of severe visual loss at 1 year

	Odds ratio	95 % CI	<i>P</i> value
Age	1.012	0.987–1.038	0.354
Male	1.451	0.664–3.192	0.351
VZV infection	3.900	1.339–13.09	0.012
SVL at initial presentation	1.662	1.057–2.768	0.027
Zone 1 disease	7.741	2.400–34.82	0.0003
Optic nerve involvement	5.265	1.870–17.35	0.001
Prophylactic vitrectomy	1.400	0.645–3.068	0.395

CI confidence interval, *SVL* severe visual loss, *VZV* varicella zoster virus

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of potential predictors of severe visual loss at 1 year

	Odds ratio	95 % CI	<i>P</i> value
Zone 1 disease	4.983	1.440–23.35	0.010
Optic nerve involvement	5.084	1.589–19.93	0.005

CI confidence interval

Table 4 Best-corrected visual acuity at 1 year in eyes that did not achieve retinal attachment

Eyes with tractional retinal detachment after silicone oil removal (<i>n</i> = 12)	
Better than 20/200	2
20/2000 to 20/200	8
Hand motions	1
Light perception	1
Eyes without silicone oil removal (<i>n</i> = 22)	
Better than 20/200	1
20/2000 to 20/200	9
Counting fingers	3
Hand motions	3
Light perception	3
No light perception	3

Prophylactic vitrectomy and extent of retinal necrosis

The efficacy of prophylactic vitrectomy was also evaluated on the basis of the extent of the retinal necrosis at the initial presentation. The anatomic and visual outcomes are shown in Table 5. Seven of 25 eyes with zone 3 ARN underwent prophylactic vitrectomy before a retinal detachment developed, and three of the seven eyes achieved retinal attachment. Nine of the 18 eyes in the observation group developed a retinal detachment, and 8 of the 9 eyes achieved retinal attachment following surgery. Overall, 3 of 7 eyes (42.9 %) in the vitrectomy group and 17 of 18 eyes (94.4 %) in the observation group achieved retinal

attachment ($P = 0.012$). Zone 3 eyes had better anatomic outcomes without prophylactic vitrectomy. The anatomic and visual outcomes of zones 1 and 2 eyes did not differ significantly between the vitrectomy and observation groups.

Discussion

This is the first report on anatomic and visual outcomes of ARN in multiple uveitis centers in Japan. The visual prognosis of patients with ARN is generally poor and in Japanese patients is reported to be correlated with the presence of retinal detachment and VZV infection [14]. Simple logistic regression analyses showed that severe visual loss at 1 year in our patients was also correlated with VZV infection, severe visual loss at the initial presentation, zone 1 disease, and optic nerve involvement. Prophylactic vitrectomy was not correlated with the visual prognosis. These results suggest that irreversible damage to the retina and optic nerve before antiviral treatment strongly affects the visual prognosis.

In particular, the anatomic success rate of zone 3 eyes was better without prophylactic vitrectomy than with prophylactic vitrectomy. Three of 7 eyes (42.9 %) with zone 3 ARN in the vitrectomy group and 17 of 18 eyes (94.4 %) in the observation group achieved final retinal attachment ($P = 0.012$). Ishida et al. [22] also reported that all three eyes with zone 3 disease received only antiviral medical therapy and did not develop a rhegmatogenous retinal detachment. In eyes with zone 3 disease, the area of retinal necrosis was small, and intravenous antiviral treatment seemed sufficient to control the infection.

In the natural course of ARN, rhegmatogenous retinal detachment was observed in approximately 75 % of the untreated eyes [10]. RD also developed in about 70 % of the observation group eyes of our study. We found that eyes with optic nerve redness or edema had a risk of RD. In eyes with optic nerve redness or edema, the retinal necrosis extended posteriorly from the peripheral retina, suggesting longer duration of the necrosis after the onset of symptoms than in eyes without optic nerve redness and that this severe damage to the retina is related to the risk of RD development.

Previous studies have reported that prophylactic vitrectomy prevented retinal detachment [13, 22]; however, at the same time, prophylactic vitrectomy did not improve the mean final VA [13]. The eyes in these reports were treated from 1998 to 2006 [22] and from 1987 to 2008 [13]. Recent advances in retinal surgeries, i.e., vitrectomy using a high-speed vitreous cutter with intravitreal injection of triamcinolone acetonide to visualize the vitreous gel and locate vitreoretinal adhesions [23], are expected to reduce

Table 5 Anatomic status and logMAR BCVA at 1 year based on the extent of retinal necrosis at the initial presentation

Zone	RA	RD	Total	
Vitreotomy group (<i>n</i> = 48)				
1	1.66 ± 1.02 (<i>n</i> = 4)	2.55 ± 0.83 (<i>n</i> = 4)	2.11 ± 0.98 (<i>n</i> = 8)	
2	0.58 ± 0.56 (<i>n</i> = 21)	2.03 ± 0.96 (<i>n</i> = 11)	1.08 ± 0.72 (<i>n</i> = 32)	
3	0.10 ± 0.09 (<i>n</i> = 3)	1.76 ± 1.31 (<i>n</i> = 4)	1.05 ± 1.28 (<i>n</i> = 7)	
Zone	RA without RD development	RA after RD repair surgery	RD	Total
Observation group (<i>n</i> = 56)				
1	0.56 ± 0.51 (<i>n</i> = 4)	1.13 ± 0.26 (<i>n</i> = 4)	2.03 ± 1.05 (<i>n</i> = 6)	1.36 ± 0.96 (<i>n</i> = 14)
2	-0.01 ± 0.11 (<i>n</i> = 4)	1.10 ± 0.89 (<i>n</i> = 13)	1.52 ± 0.74 (<i>n</i> = 5)	1.00 ± 0.91 (<i>n</i> = 22)
3	0.11 ± 0.23 (<i>n</i> = 9)	0.54 ± 0.42 (<i>n</i> = 8)	1.00 (<i>n</i> = 1)	0.35 ± 0.46 (<i>n</i> = 18)

The zones of one eye in the vitrectomy group and of two eyes in the observation group were unknown because of vitreous opacity
BCVA best-corrected visual acuity, *RA* retinal attachment, *RD* retinal detachment

postoperative inflammation and achieve favorable anatomic success. Therefore, we limited our search to Japanese patients diagnosed as having ARN after 2002 and retrospectively evaluated their anatomic and visual outcomes. However, our results were similar to those of previous reports: prophylactic vitrectomy did not improve the visual prognosis in any eyes.

In the current study, we investigated the functional outcomes using the pre-diagnostic conditions and therapeutic approaches as variables. As a result, zone 1 disease and optic nerve involvement were associated with severe visual loss at 1 year. We predicted the visual prognosis of our patients from these factors but, unfortunately, could not improve the visual prognosis because we could not change those factors. The damage at the initial presentation might have mostly affected the outcome.

As with previous studies on ARN, the present study is limited by its relatively small sample size. The starting dose of steroid treatment, history of laser photocoagulation, timing of the prophylactic vitrectomy, and surgical procedures differed among the referral centers. The retrospective data collection may also have influenced the consistency of the available data. Nevertheless, we collected the clinical data of 114 cases from major referral centers in Japan, and our data described the characteristics of this rare disease in Japanese patients.

In conclusion, the anatomic and functional success in the treatment of ARN was determined primarily by the condition of the retina and optic nerve at the initial presentation. Regarding the indication for prophylactic vitrectomy, this therapy should not be administered for zone 3 ARN. Further studies with a larger number of patients with longer follow-up are needed to determine the treatment of ARN.

Acknowledgments The authors thank Hiroshi Keino and Takayo Watanabe (Kyorin University School of Medicine), Kimiko Okinaga

(the University of Tokyo), and Norihiko Ito (Yokohama City University) for data collection.

References

1. Urayama A, Yamada N, Sasaki T. Unilateral acute uveitis with retinal periarthritis and detachment [in Japanese]. *Jpn J Clin Ophthalmol.* 1971;25:607–19.
2. Holland GN. Executive Committee of the American Uveitis Society. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:663–7.
3. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Pepose JS, Stewart JA, Curtin VT. Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1986;93:559–69.
4. Lewis ML, Culbertson WW, Post JD, Miller D, Kokame GT, Dix RD. Herpes simplex virus type 1. A cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1989;96:875–8.
5. Nishi M, Hanashiro R, Mori S, Masuda K, Mochizuki M, Hondo R. Polymerase chain reaction for the detection of the varicella-zoster genome in ocular samples from patients with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:603–9.
6. de Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Baarsma GS, de Jong PT, Bollemeijer JG, et al. Detection of intraocular antibody production to herpesviruses in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:201–10.
7. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis: fundamentals and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 201–2.
8. Muthiah MN, Michaelides M, Child CS, Mitchell SM. 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.* 2007;91:1452–5.
9. Ando F, Kato M, Goto S, Kobayashi K, Ichikawa H, Kamiya T. Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:27–32.
10. Han DP, Lewis H, Williams GA, Mieler WF, Abrams GW, Aaberg TM. Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1051–4.
11. Peyman GA, Goldberg MF, Uninsky E, Tessler H, Pulido J, Hendricks R. Vitrectomy and intravitreal antiviral drug therapy in acute retinal necrosis syndrome: report of two cases. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1618–21.

12. Min WK, Kang JH. Early surgical management in bilateral acute retinal necrosis. *Korean J Ophthalmol.* 1990;4:46–9.
13. Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, Rautenberg P, Fickenscher H, Roeder J. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology.* 2009;116:1971–5.
14. Usui Y, Takeuchi M, Goto H, Mori H, Kezuka T, Sakai J, et al. Acute retinal necrosis in Japan. *Ophthalmology.* 2008;115:f1632–3.
15. Watanabe T, Miki D, Okada AA, Hirakata A. Treatment results for acute retinal necrosis [in Japanese]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2011;115:7–12.
16. McDonald HR, Lewis H, Kreiger AE, Sidikaro Y, Heckenlively J. Surgical management of retinal detachment associated with the acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:455–8.
17. Berker N, Ozdal P, Batman C, Soykan E. Prophylactic vitrectomy in acute retinal necrosis syndrome. *Eye.* 2006;21:104–6.
18. 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.
19. Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, Kaplan HJ. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1759–66.
20. Johnson LN, Guy ME, Krohel GB, Madsen RW. Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2000;107:521–6.
21. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509–16.
22. Ishida T, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53:486–9.
23. Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K, et al. Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:423–9.