

201324068A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成 26 年(2014年)3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成 25 年（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	8
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	14
大黒 伸行	
5. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	15
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	25
富田 誠	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	31

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 東京医科歯科大学眼科 教授 望月 學

研究要旨：これまでに作成した「急性網膜壊死の診断基準」を用いて、全国の大学病院および基幹病院を対象とした全国調査を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータは、感度は79.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。これは研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低い結果であり、将来の改訂のために更なる解析が必要であると考えられた。また、治療内容に関する調査では、大多数の症例でアシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服、それに加えてステロイドの全身投与が行われており、これが現在の急性網膜壊死に対する標準的治療である事が確認された。今後、急性網膜壊死の治療指針を作成、啓蒙を行う予定である。

研究分担者	所属研究機関	職名
高瀬 博	東京医科歯科大学眼科	講師
後藤 浩	東京医科大学眼科	教授
岡田アナベルあやめ	杏林大学眼科	教授
大黒伸行	大阪厚生年金病院眼科	主任部長
水木信久	横浜市立大学眼科	教授
園田康平	山口大学眼科	教授
南場研一	北海道大学眼科	講師
富田 誠	東京医科歯科大学臨床試験管理センター	准教授

A. 研究目的

急性網膜壊死は網膜に生じた壊死病巣が急速に進行し、続発性網膜剥離や視神経萎縮により失明する疾患で、予後は極めて不良である。単純ヘルペスウイルス1型・2型、または水痘帯状疱疹ウイルスの眼内感染が原因と考えられている。本疾患は極めて稀な疾患であり、その実態の詳細は不明である。早期診断、早期治療のために必要な診断基準がなく、失明に至る症例が非常に多い。本研究は、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盤となる診断基準を作成する事を目的とした多施設協同研究である。

B. 研究方法

本調査研究のモニタリング・監査・データマネジメントのため、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た。次に共同研究を行なう各研究施設の倫理委員会審査を受けて、研究を開始した。

今年度は、平成23年度に作成・平成24年度に改訂した急性網膜壊死の診断基準(表1)に基づいて、全国大学病院眼科を対象に後ろ向き調査研究を行った。調査内容には、急性網膜壊死の診断基準に合致し急性網膜壊死の確定診断群または臨床診断群に分類された患者数、それらの患者について診断基準に挙げられている眼所見6項目、経過

5項目、検査2項目の合致の有無に加え、それぞれの患者の視力予後、急性網膜壊死に対する各施設の治療内容を含む。

急性網膜壊死の診断基準には、眼内液を用いてヒトヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘帯状疱疹ウイルス）のDNAを検査するシステムを診断に取り入れる。DNA検査には、ヒトヘルペスウイルスを網羅的に検出する定性マルチプレックスPCRと、ウイルス量を測定する定量リアルタイムPCRを組み合わせて行う。

この後ろ向き調査研究の結果を用いて、本邦における急性網膜壊死の実態として報告するとともに、現在行われている治療内容についての共通のコンセンサスを確立し、治療指針を作成する。

表1. 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ことが望ましい。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. 初期眼所見項目
1a. 前房細胞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黄白色病変（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. 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. 眼内液検査
前房水または硝子体液を用いた検査（PCR法あるいは抗体率算出など）で、HSV-1、HSV-2、VZVのいずれかが陽性
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が病因と同定されたもの
(2) 臨床診断群：眼内液においてウイルスの関与を証明出来ない、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。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会に研究の安全性と倫理性の審査を申請し、承認を得たのちに各研究施設の倫理審査委員会による審査を受けた。

C. 研究結果

全国調査研究には、研究班員の所属する7施設に加えて、全国33の大学病院および基幹病院(表2)が参加した。

表2. 全国調査参加施設一覧

東京医科歯科大学、北海道大学、山形大学
 東北大学、福島県立医科大学、群馬大学、獨協大学
 筑波大学、防衛医科大学校、千葉大学、東京大学
 東京医科大学、東京慈恵会医科大学、昭和大学
 東邦大学医療センター、杏林大学、横浜市立大学
 新潟大学、松本歯科大学、岐阜大学、名古屋大学
 三重大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学
 大阪大学、川崎医科大学、広島大学、山口大学
 徳島大学、高知大学、九州大学、福岡大学
 福岡歯科大学、久留米大学、大分大学、鹿児島大学
 (医) 明徳会 総合新川橋病院、大阪厚生年金病院
 東京厚生年金病院、(医) 誠明会 永田眼科

これらの施設で調査対象となった急性網膜壊死患者は、101名だった。これを前年度に行った後ろ向き調査研究結果に加え、急性網膜壊死患者148名、対照疾患患者409名(表3)として、これらの臨床所見のデータから「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータを算出した。その結果、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となり、感度は約8割と7施設での検討に比べて低下したものの高い診断パラメータを示し、本診断基準が妥当なものである事が示された。(表4)各施設で急性網膜

表3. 全国調査研究における疾患内訳

診断名	患者数	男性:女性
急性網膜壊死	148	86:62
対照疾患	(409)	(221:188)
サイトメガロウイルス網膜炎	32	16:6
サルコイドーシス	135	38:97
眼トキソプラズマ症	48	31:17
ベーチェット病	111	81:30
結核	30	19:11
梅毒	5	5:0
眼内リンパ腫	48	31:17
計	454	246:208

壊死と診断したものの本診断基準に合致しなかった症例は、そのほとんどで網膜病変が診断基準と不一致であった事に起因していた。また、硝子体混濁が強いために眼底の観察ができなかったもの、前房や角膜に全く炎症所見がみられなかったものなども診断基準を見たとさなかった。

今回の全国調査では、各施設における急性網膜壊死の治療法についても調査を行った。その結果、アシクロビルの点滴が83.6%、バラシクロビルの内服が77.1%、ステロイドの全身投与が94.3%の症例で施行され、これらが急性網膜壊死に対する治療の主流である事が明らかとなった。また、アスピリン内服は65.7%で行われた。少数に対する治療例としては、アシクロビルやガンシクロビルの硝子体注射は5.7%で施行され、またガンシクロビル点滴が2.1%、バルガンシクロビルの内服が1.4%で行われた。硝子体手術は、全体の84.3%で施行された。これらの結果を基に、急性網膜壊死の治療ガイドラインを現在作成中である。

表4. 全国調査における急性網膜壊死の診断パラメータ

	診断基準との合致の有無		計
	合致あり (確定:臨床)	合致なし	
急性網膜壊死	118 (110:8)	30	148
対照疾患	0	409	409
計	118	439	557

D. 考察

急性網膜壊死は、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルスの網膜感染を生じる疾患であり、その予後は極めて不良である。その治療法は未だ確立されておらず、早期発見と早期の治療開始が唯一、急性網膜壊死の予後を向上させる。本研究は、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療ガイドライン作成に向けて、その基盤となる診断基準を作成することを目的として行われた。

本研究においては、まず平成23年度の研究で急性網膜壊死の診療に豊富な経験を有する研究班員の意見を合わせる事により「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。次に、この診断基準(案)の妥当性を検証するために、平成24年度には研究班員の所属7施設における後ろ向き調査研究を施行し、その結果を基に診断基準(案)の改訂を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」最終案は、感度91.0%、特異度100%、PPV 100%、NPV 99.0%という高い診断パラメータを持つものとなった。

今回これを用いて全国40施設が参加する後ろ向き全国調査研究を行い、本診断基準の妥当性に関する更なる検討を行った結果、本診断基準の全国調査における診断パラメータは、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。この結

果は研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低いものであった。

全国調査研究の中で施行した治療内容に関する調査では、大多数の症例で、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスに感受性の高い、アシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服と、それに加えてステロイドの全身投与が行われており、これが現在の急性網膜壊死に対する標準的治療である事が確認された。また、硝子体手術は82.9%の症例で施行されており、これも急性網膜壊死の治療の一環として広く行われている事が明らかとなった。しかし、硝子体手術の適切な施行時期およびその方法には未だ議論の余地が多く残されており、今後の研究課題であると言える。

E. 結論

急性網膜壊死の診断基準を作成、改訂した。後ろ向き全国調査研究により、本診断基準は妥当性の高いものである事が示された。現在、本診断基準に基づき治療指針を作成中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugita S, Ogawa M, Shimizu N, Morio T, Ohguro N, Nakai K, Maruyama K, Nagata K, Takeda A, Usui Y, Sonoda KH, Takeuchi M, Mochizuki M. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. *Ophthalmology*. 2013;120:1761-8
- 2) 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.
- 3) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死のあたらしい診断基準の作成. *日眼会誌*. 2013;117:935.
- 4) 窪野玲央、高瀬博、横井匡、仁科幸子、東範行、望月学. 免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例. *眼臨紀*. 2013;6:585-8.
- 5) 高瀬博. 【ぶどう膜炎 外来診療】感染性ぶどう膜炎. *OCULISTA*. 2013;5:69-77.
- 6) 高瀬博. 網羅的PCRシステムによる感染性ぶどう膜炎の診断. *東京都眼科医会報*. 2014;226:2-6.

2. 学会発表

- 1) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死の診断基準の作成. 第47回日本眼炎症学会, 大阪, 2013. 7. 13.
- 2) 宮永将、高瀬博、鴨居功樹、川添裕子、窪野玲央、川口龍史、中島由季子、神田紗也香、高橋任美、福地麗、杉田直、望月学. 東京医科歯科大学におけるぶどう膜炎臨床統計 1998~2001年と2007~2011年の比較. 第117回日本眼科学会総会, 2013. 4. 6.
- 3) 窪野玲央、高瀬博、横井匡、仁科幸子、東範行、望月学. 骨髄移植後免疫抑制状態の小児に生じた壊死性ヘルペス性網膜炎の1症例. 第45回日本眼炎症学会, 京都, 2011. 7. 10.
- 4) Takase H, Goto H, Okada AA, Ohguro N, Mochizuki M. Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology*. Tokyo. 2014. 4. 4. (予定)
- 5) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死の診断基準に関する全国調査研究. 第48回日本眼炎症学会, 東京, 2014. 7月 (予定)
- 6) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 我が国における急性網膜壊死の実態調査. 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014. 11月 (予定)

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

研究分担者 東京医科歯科大学眼科 講師 高瀬 博

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」を作成、改訂し、その妥当性を検証した。今年度は、全国の大学病院および基幹病院を対象とした全国調査を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータは、感度は79.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。これは研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低い結果であり、将来の改訂のために更なる解析が必要であると考えられた。また、治療内容に関する調査では、大多数の症例でアシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服、それに加えてステロイドの全身投与が行われており、これが現在の急性網膜壊死に対する標準的治療である事が確認された。今後、急性網膜壊死の治療指針を作成、啓蒙を行う予定である。

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1型・2型、水痘帯状疱疹ウイルス）の眼内感染が原因と考えられている。本疾患はぶどう膜炎患者全体のわずか1%前後の極めて稀な疾患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、未だ診断基準がなく、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至る症例が非常に多い。本研究は、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盤となる診断基準を作成するための多施設協同研究である。平成23年度から平成25年度までの3年間に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の助成を受けて、平成23年度には研究組織を作り研究会議を開催して急性網膜壊死の診断基準の骨子を作成した。平成24年度には診断基準の妥当性を検討する事を目的に研究班員の所属施設における急性網膜壊死の後ろ向き調査を行い、それに基づき診断基準の改定を行った。平成25年度は、最終的な診断基準を用いて本疾患の患者数、治療内容、予後について全国規模の後ろ向き調査研究を行った。これにより急性網膜壊死の我が国における実態を明らかにし、治療指針の骨子を作成中である。

B. 研究方法

本調査研究のモニタリング・監査・データマネジメントのため、まず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、次に共同研究を行なう各研究施設の倫理委

員会審査を受けて開始した。

今年度は、平成23年度に作成・平成24年度に改訂した急性網膜壊死の診断基準(表1)に基づいて、全国大学病院眼科を対象に後ろ向き調査研究を行った。調査内容には、急性網膜壊死の診断基準に合致し急性網膜壊死の確定診断群または臨床診断群に分類された患者数、それらの患者について診断基準に挙げられている眼所見6項目、経過5項目、検査2項目の合致の有無に加え、それぞれの患者の視力予後、急性網膜壊死に対する各施設の治療内容を含む。

表 1. 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ことが望ましい。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. 初期眼所見項目
 - 1a. 前房細胞または豚脂様膜後面沈着物がある
 - 1b. 一つまたは複数の網膜黄白色病変（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. 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. 眼内液検査 前房水または硝子体液を用いた検査（PCR法あるいは抗体率算出など）で、HSV-1、HSV-2、VZVのいずれかが陽性
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が病因と同定されたもの
 - (2) 臨床診断群：眼内液においてウイルスの関与を証明出来ない、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は、眼内液を用いてヒトヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘帯状疱疹ウイルス）のDNAを検査するシステムを診断に取り入れる。DNA検査には、ヒトヘルペスウイルスを網羅的に検出する定性マルチプレックスPCRと、ウイルス量を測定する定量リアルタイムPCRを組み合わせで行う。

この後ろ向き調査研究の結果を用いて、本邦における急性網膜壊死の実態として報告するとともに、現在行われている治療内容についての共通のコンセンサスを確立し、治療指針を作成する。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会に研究の安全性と倫理性的の審査を申請し、承認を得たのちに各研究施設の倫理審査委員会による審査を受けた。

C. 研究結果

全国調査研究には、研究班員の所属する7施設に加えて、全国33の大学病院および基幹病院（表2）

表2. 全国調査参加施設一覧

東京医科歯科大学
北海道大学大学院
山形大学医学部
東北大学大学院医学系研究科
福島県立医科大学
群馬大学大学院医学系研究科
獨協医科大学
筑波大学医学医療系
防衛医科大学校
千葉大学大学院医学研究科
東京大学大学院
東京医科大学
東京慈恵会医科大学
昭和大学医学部
東邦大学医療センター
杏林大学医学部
横浜市立大学
横浜市立大学
新潟大学大学院
松本医科大学
岐阜大学大学院
名古屋大学大学院医学系研究科
三重大学大学院医学系研究科
滋賀医科大学
京都府立医科大学
大阪大学大学院医学系研究科
川崎医科大学
広島大学大学院
山口大学大学院医学系研究科
徳島大学大学院
高知大学医学部
九州大学大学院
福岡大学医学部
福岡歯科大学
久留米大学医学部
大分大学医学部
鹿児島大学大学院
(医)明徳会 総合新川橋病院眼科
大阪厚生年金病院
東京厚生年金病院 眼科
(医)誠明会 永田眼科

が参加した。これらの施設で調査対象となった急性網膜壊死患者は、101名だった。これを前年度に行った後ろ向き調査研究結果に加え、急性網膜壊死患者148名、対照疾患患者409名（表3）として、これらの臨床所見のデータから「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータを算出した。その結果、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となり、感度は約8割と7施設での検討に比べて低下したものの高い診断パラメータを示し、本診断基準が妥当なものである事が示された。（表4）各施設で急性網膜壊死と診断したものの本診断基準に合致しなかった症例は、そのほとんどで網膜病変が診断基準と不一致であった事に起因していた。また、硝子体混濁が強いために眼底の観察ができなかったもの、

表3. 全国調査研究における疾患内訳

診断名	患者数	男性:女性
急性網膜壊死	148	86:62
対照疾患	(409)	(221:188)
サイトメガロウイルス網膜炎	32	16:6
サルコイドーシス	135	38:97
眼トキソプラズマ症	48	31:17
ベーチェット病	111	81:30
結核	30	19:11
梅毒	5	5:0
眼内リンパ腫	48	31:17
計	454	246:208

前房や角膜に全く炎症所見がみられなかったものなども診断基準を見たまなかった。

今回の全国調査では、各施設における急性網膜壊死の治療法についても調査を行った。その結果、アシクロビルの点滴が83.6%、バラシクロビルの内服が77.1%、ステロイドの全身投与が94.3%の症例で施行され、これらが急性網膜壊死に対する治療の主流である事が明らかとなった。また、アスピリン内服は65.7%で行われた。少数に対する治療例としては、アシクロビルやガンシクロビルの硝子体注射は5.7%で施行され、またガンシクロビル点滴が2.1%、バルガンシクロビルの内服が1.4%で行われた。硝子体手術は、全体の84.3%で施行された。これらの結果を基に、急性網膜壊死の治療ガイドラインを現在作成中である。

表4. 全国調査における急性網膜壊死の診断パラメータ

	診断基準との合致の有無		計
	合致あり (確定:臨床)	合致なし	
急性網膜壊死	118 (110:8)	30	148
対照疾患	0	409	409
計	118	439	557

D. 考察

急性網膜壊死は、主に免疫健全者の眼内において、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルスの網膜感染を生じる疾患であり、その予後は極めて不良である。その治療法に確固たるものは未だ確立されておらず、早期発見と早期の治療開始が唯一、急性網膜壊死の予後を向上させる因子となりえる。本研究は、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療ガイドライン作成に向けて、その基盤となる診断基準を作成することを目的として行われた。

本研究においては、まず平成23年度の研究で急性網膜壊死の診療に豊富な経験を有する研究班員の意見を合わせる事により「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。次に、この診断基準(案)の妥当性を検証するために、平成24年度には研究班員の所属7施設における後ろ向き調査研究を施行し、その結果を基に診断基準(案)の改訂を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」最終案は、感度91.0%、特異度100%、PPV100%、NPV99.0%という高い診断パラメータを持つものとなった。

今回これを用いて全国40施設が参加する後ろ向き全国調査研究を行い、本診断基準の妥当性に関する更なる検討を行った結果、本診断基準の全国調査における診断パラメータは、感度は80.0%、特異度は100%、PPV100%、NPV93.0%となった。この結果は研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低いものであった。ここで本診断基準を満たさなかった症例について解析すると、その大部分が網膜病変に関する初期臨床所見項目と経過項目を満たしていない事が分かった。この中には、PCRが陽性である事に加え、網膜病変以外の項目の多くを満たす症例も多く含まれており、これらは臨床的に急性網膜壊死として診断されるべきであると考えられた。このような症例の存在は、今後、本診断基準に対する更なる改訂の必要性を示すものと言える。

全国調査研究の中で施行した治療内容に関する調査では、大多数の症例で、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスに感受性の高い、アシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服と、それに加えてステロイドの全身投与が行われており、これが現在の急性網膜壊死に対する標準的治療である事が確認された。また、硝子体手術は82.9%の症例で施行されており、これも急性網膜壊死の治療の一環として広く行われている事が明らかとなった。しかし、硝子体手術の適切な施行時期およびその方法には未だ議論の余地が多く残されており、今後の研究課題であると言える。

E. 結論

急性網膜壊死の診断基準を作成、改訂した。後ろ向き全国調査研究により、本診断基準は妥当性の高いものである事が示された。現在、本診断基準に基づき治療指針を作成中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugita S, Ogawa M, Shimizu N, Morio T, Ohguro N, Nakai K, Maruyama K, Nagata K, Takeda A,

Usui Y, Sonoda KH, Takeuchi M, Mochizuki M. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. *Ophthalmology*. 2013;120:1761-8

- 2) 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.
- 3) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死のあたらしい診断基準の作成. *日眼会誌*. 2013;117:935.
- 4) 窪野玲央、高瀬博、横井匡、仁科幸子、東範行、望月学. 免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例. *眼臨紀*. 2013;6:585-8.
- 5) 高瀬博. 【ぶどう膜炎 外来診療】感染性ぶどう膜炎. *OCULISTA*. 2013;5:69-77.
- 6) 高瀬博. 網羅的PCRシステムによる感染性ぶどう膜炎の診断. *東京都眼科医会報*. 2014;226:2-6.

2. 学会発表

- 1) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死の診断基準の作成. 第47回日本眼炎症学会, 大阪, 2013. 7. 13.
- 2) 宮永将、高瀬博、鴨居功樹、川添裕子、窪野玲央、川口龍史、中島由季子、神田紗也香、高橋任美、福地麗、杉田直、望月学. 東京医科歯科大学におけるぶどう膜炎臨床統計 1998~2001年と2007~2011年の比較. 第117回日本眼科学会総会, 2013. 4. 6.
- 3) 窪野玲央、高瀬博、横井匡、仁科幸子、東範行、望月学. 骨髄移植後免疫抑制状態の小児に生じた壊死性ヘルペス性網膜炎の1症例. 第45回日本眼炎症学会, 京都, 2011. 7. 10.

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

研究分担者 東京医科大学眼科 教授 後藤 浩

研究要旨：急性網膜壊死はヘルペスウイルスが原因となって発症し、放置すれば広範囲に網膜壊死が拡大、短期間で失明に至る可能性のある疾患である。したがって、その診断には正確性ととも迅速性が求められる。本症の診断には眼内液を用いた PCR によるヘルペスウイルスの検出が広く行われているが、実際の臨床の場では、特徴ある臨床所見から本症の可能性を想起し、治療を開始することが多い。本研究班では急性網膜壊死の診断基準を新たに確立し、その感度、特異度ともに申し分のないことを報告してきた。今回は自験例を対象に、この新しい診断基準に含まれる発症初期の眼所見とその後の臨床経過が、本症の診断にどの程度有意義であるか検討した。その結果、本診断基準に定められた初期症状 2 項目と経過項目の 1 つを満たせば、他のぶどう膜網膜炎と十分鑑別が可能であることが確認された。

A. 研究目的

急性網膜壊死は、恐らくは三叉神経節などに潜伏感染している単純ヘルペスウイルス 1 型・2 型、もしくは水痘帯状疱疹ウイルスヘルペスウイルスの活性化などが原因となって発症し、眼内の炎症とともに標的組織である網膜が短期間で広範囲に壊死に陥り、放置すればほぼ失明に至る眼疾患である。その診断は正確であることに加え、早期に抗ウイルス薬を中心とした適切な治療を開始するためにも迅速性が求められている。

今日、急性網膜壊死の診断には眼内液を用いた PCR によるヘルペスウイルスの検出が行われ、普及しつつあるが、現実には前房水の採取と PCR の実施、さらに解析結果が得られるまでに相応のタイムラグがあり、PCR の結果を待って治療を開始していたのでは、病態は悪化の一途を辿ってしまうことになる。すなわち、臨床所見から本症の可能性を疑い、確信が得られた時点で治療を開始しなければならないという現実がある。

本研究班では急性網膜壊死にみられる臨床所見を多施設のデータをもとに改めて見直し、一定の診断基準を確立することを目的に研究が進められてきた。今回我々は実臨床を想定し、この新しい診断基準に掲げられた発症初期の眼所見の中でも重要な 2 項目と、経過項目中の 1 項目が診断に際してどの程度有用であるのか、他のぶどう膜網膜炎を対象として比較検討したので報告する。

B. 研究方法

東京医大病院眼科で眼内液を用いた PCR 検査の結果も踏まえて確定診断に至り、加療された急性網膜壊死と、他のぶどう膜網膜炎、すなわち、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、トキソプラズマ症を対象に、本

研究班で平成 23 年度に作成され、平成 24 年度に改訂された急性網膜壊死の診断基準（表 1）に挙げられている項目のうち、①初期診断に重要な影響を及ぼす「初期眼所見項目 1a および 1b」の一致率と、②①に加え、「経過項目のうちの 1 項目」の一致率について、診療録を基に検討した。

表 1. 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 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ことが望ましい。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. 初期眼所見項目 1a. 前房細胞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黄白色病変（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. 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. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する
3. 眼内液検査 前房水または硝子体液を用いた検査（PCR 法あるいは抗体率算出など）で、HSV-1、HSV-2、VZV のいずれかが陽性
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 が病因と同定されたもの
(2) 臨床診断群：眼内液においてウイルスの関与を証明出来ない、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。

(倫理面への配慮)

東京医科大学病院倫理審査委員会に研究の安全性と倫理性の審査を申請し、承認を得たうえで本研究を行った。

C. 研究結果

対象は2008年から2011年の間に東京医大病院眼科で診断された急性網膜壊死患者12例、対照疾患としてサルコイドーシス28例、ベーチェット病26例、サイトメガロウイルス網膜炎15例トキソプラズマ症13例である。

これらの症例を表1の診断基準に照らし合わせた結果、初期眼所見項目1aおよび1bと一致していたのは、急性網膜壊死12例中11例(91.7%)、サルコイドーシス28例中2例(7.1%)、ベーチェット病26例中(3.8%)、サイトメガロウイルス網膜炎15例中4例(26.7%)、トキソプラズマ症13例中0例(0%)であった。

これらの初期眼所見に加え、経過項目の中の1項目を満たしていたのは、急性網膜壊死11/12(91.7%)、サルコイドーシス28例中0例(0%)、ベーチェット病26例中0例(0%)、サイトメガロウイルス網膜炎15例中2例(13.3%)、トキソプラズマ症13例中0例(0%)であった。

D. 考察

急性網膜壊死の診療では、特徴ある眼所見を発症早期から把握し、本症の可能性を想起し、出来るだけ早く診断に結び付け、治療を開始していくことが予後を大きく左右することになる。前房水を用いたPCRによるヘルペスウイルスの検出は本症の診断に際して重要であり、今回新たに確立された診断基準にも反映されているが、実臨床においてはPCRによる原因ウイルスの検索はいつでも、あるいはどこでも実施できる検査方法ではない。仮に前房水を採取して然るべき機関にウイルスDNAの検出を依頼したとしても、結果が得られるまでには一定の日数を要する。一方、網膜の壊死は日々進行していくので、臨床診断をもとに治療を開始せざるを得ないのが現実である。また、急性網膜壊死でないにもかかわらず、本症がきわめて予後不良な疾患であることから「過剰診断」によって無意味な抗ウイルス療法が行われてしまいかねない懸念もある。

以上のような背景を鑑みるまでもなく、急性網膜壊死の臨床診断、とくに発症初期における診断の確立は大変重要な意味がある。

今回は単一施設における限られた症例数を対象とした検討であるが、急性網膜壊死の診断基準、とくに初期診断に重要な1aおよび1bは、他のぶどう膜炎と臨床的に鑑別するうえでも大変有用であることが判明した。さらに経過項目の1項目を満たした場合には、サイトメガロウイルス網膜炎を除けば、いずれのぶどう膜炎とも鑑別は可能であることが明らかとなった。

急性網膜壊死のうち、初期眼所見項目の1aおよび1bに該当せず、経過項目の1項目をみたしても本症の診断に至らなかった症例は、眼内からHSV

DNAが検出されたものの、当院初診時から光覚がなく、前房症状もみられず、網膜滲出病巣の癒合傾向も確認できなかった症例であった。

サイトメガロウイルス網膜炎では初期眼所見1aおよび1bの条件を満たし、さらに経過項目のうち1項目を満たす症例もわずかながら存在することが確認された。この点については臨床所見と経過のみで急性網膜壊死と鑑別するうえでの限界とも考えられるが、サイトメガロウイルス網膜炎の多くは日和見感染として発症すること、急性網膜壊死と同様、前房水のPCRで確定診断に至ることも少なくないことから、現実には両疾患の鑑別に苦慮する局面は少ないと思われる。実際、初期眼所見1aおよび1bの条件を満たしていたサイトメガロウイルス網膜炎4例中の3例はHIV感染者であった。

後天性トキソプラズマ症は、ある程度進行すると急性網膜壊死様の広範な網膜の壊死をきたすことがあり、鑑別が問題となることがある。しかし、今回の検討でも明らかのように、初期の眼症状は急性網膜壊死とは全く異なることから、診断当初の見極めが重要であることが再確認された。

E. 結論

本研究班で確立された急性網膜壊死の診断基準のうち、初期眼所見1aおよび1b、さらに経過項目の中の1項目を満たせば、他のぶどう膜炎との鑑別は十分可能であり、診断基準としてきわめて妥当であることが確認された。

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) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月学. 急性網膜壊死のあたらしい診断基準の作成. *日眼会誌*. 2013;117:935.

2. 学会発表

1) 鈴木潤、坂井潤一、臼井嘉彦、毛塚剛司、後藤浩. ヘルペスウイルスによる虹彩炎の臨床的特徴による鑑別. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013.4.6.

- 2) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月學. 急性網膜壊死の診断基準の作成. 第47回日本眼炎症学会,大阪,2013.7.13.

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

研究分担者 杏林大学眼科 教授 岡田アナベルあやめ

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。これまで我々は多施設共同研究を組織し、治療指針作成の基盤となる「急性網膜壊死の診断基準」を作成、妥当性を検証してきた。今年度は診断基準の妥当性をさらに検証するために、全国の大学病院、および基幹病院を対象に全国調査を行った。その結果、診断基準の診断感度は79.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。これは研究班員の所属施設のみで行った調査結果と比べて感度が約10%低い結果となり、診断基準の更なる改訂に向けた解析が必要であると考えられた。また、治療内容に関する調査では、多くの症例でアシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服、それに加えてステロイドの全身投与が行われていた。また約8割の症例に対して硝子体手術が施行されていた。今後はこれらの調査結果を基に急性網膜壊死の治療指針を作成する予定である。

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。本研究の目的は我が国における急性網膜壊死の実態調査および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である。本研究は難治性疾患等克服研究事業の助成を受け、平成23年度には全国7施設の代表者で組織された研究班を組織、急性網膜壊死の診断基準の骨子を作成、平成24年度に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急性網膜壊死の後ろ向き調査を行い、それに基づき診断基準の改定を行った。今年度は改訂した診断基準を用いて全国規模の後ろ向き調査研究を行い、その妥当性について検討する。また本疾患の治療内容についても解析し、我が国における急性網膜壊死に対する診療の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、平成23年度に作成、平成24年度に改訂した急性網膜壊死の診断基準（表1）に基づいて、平成21から23年までに全国の大学付属病院および基幹病院眼科を受診した急性網膜壊死患者と対照疾患患者を対象に後ろ向き調査研究を行った。調査内容には、急性網膜壊死の診断基準に合致し確定診断群または臨床診断群に分類された患者数、それらの患者について診断基準に挙げられている眼所見6項目、経過5項目、検査2項目の合致の有無、それぞれの患者の視力予後、急性網膜壊死に対する各施設の治療内容を検討した。

表 1. 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ことが望ましい。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. 初期眼所見項目
 - 1a. 前房細胞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黄白色病変（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. 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. 眼内液検査
前房水または硝子体液を用いた検査（PCR法あるいは抗体率算出など）で、HSV-1、HSV-2、VZVのいずれかが陽性
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が病因と同定されたもの
 - (2) 臨床診断群：眼内液においてウイルスの関与を証明出来ない、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は、眼内液を用いてヒトヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘帯状疱疹ウイルス）のDNAを検査するシステムを取り入れた。DNA検査には、ヒトヘルペスウイルスを網羅的に検出する定性マルチプレックスPCRと、ウイルス量を測定する定量リアルタイムPCRを組み合わせて行った。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会に研究の安全性と倫理性的の審査を申請し、承認を得たのちに当施設を含む各研究施設の倫理審査委員会による審査を受けた。

C. 研究結果

全国調査には、研究班員の所属する7施設と表2に示す全国33の大学病院および基幹病院が参加した。

表2. 全国調査参加施設一覧

東京医科歯科大学
北海道大学大学院
山形大学医学部
東北大学大学院医学系研究科
福島県立医科大学
群馬大学大学院医学系研究科
獨協医科大学
筑波大学医学医療系
防衛医科大学校
千葉大学大学院医学研究院
東京大学大学院
東京医科大学
東京慈恵会医科大学
昭和大学医学部
東邦大学医療センター
杏林大学医学部
横浜市立大学
横浜市立大学
新潟大学大学院
松本歯科大学
岐阜大学大学院
名古屋大学大学院医学系研究科
三重大学大学院医学系研究科
滋賀医科大学
京都府立医科大学
大阪大学大学院医学系研究科
川崎医科大学
広島大学大学院
山口大学大学院医学系研究科
徳島大学大学院
高知大学医学部
九州大学大学院
福岡大学医学部
福岡歯科大学
久留米大学医学部
大分大学医学部
鹿児島大学大学院
(医)明徳会 総合新川橋病院眼科
大阪厚生年金病院
東京厚生年金病院 眼科
(医)誠明会 永田眼科

これらの施設で調査対象となった急性網膜壊死患者は、101名だった。これを前年度に行った後ろ向き調査研究結果に加え、急性網膜壊死患者148名、対照疾患患者409名(表3)として、これらの臨床所見のデータから「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータを算出した。その結果、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となり、感度は約8割と7施設での検討に比べて低下したものの他の診断パラメータは高い値を示し、本診断基準が妥当なものである事が示された。(表4)各施設で急性網膜壊死と診断したものの本診断基準に合致しなかった症例として、1)網膜病変が診断基準に一致していない、2)硝子体混濁が強いために眼底の観察ができなかったもの、または眼底の記載がない、

3)角膜や前房炎症の所見がみられない、4)経過が不明なものなどが含まれていた。

表3. 全国調査研究における疾患内訳

診断名	患者数	男性:女性
急性網膜壊死	148	86:62
対照疾患	(409)	(221:188)
サイトメガロウイルス網膜炎	32	16:6
サルコイドーシス	135	38:97
眼トキソプラズマ症	48	31:17
ベーチェット病	111	81:30
結核	30	19:11
梅毒	5	5:0
眼内リンパ腫	48	31:17
計	454	246:208

今回の全国調査では、各施設における急性網膜壊死に対する治療法についても調査を行った。その結果、アシクロビルの点滴が83.6%、バラシクロビルの内服が77.1%、ステロイドの全身投与が94.3%の症例で施行されていた。また眼局所の抗ウイルス治療としてアシクロビルやガンシクロビルの硝子体注射が5.7%で行われた。硝子体手術は、全体の84.3%で施行されていた。

表4. 全国調査における急性網膜壊死の診断パラメータ

	診断基準との合致の有無		計
	合致あり (確定:臨床)	合致なし	
急性網膜壊死	118 (110:8)	30	148
対照疾患	0	409	409
計	118	439	557

D. 考察

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。本研究では、平成23年度の研究にて急性網膜壊死の診療に豊富な経験を有する研究班員の意見を基に「急性網膜壊死の診断基準(案)」を作成した。さらに、この診断基準(案)の妥当性を検証するために、平成24年度には研究班員の所属7施設の症例を対象に後ろ向き調査研究を施行し、その結果を基に診断基準(案)の改訂を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」最終案は、感度91.0%、特異度100%、PPV 100%、NPV 99.0%という高い診断パラメータを有することが確認できた。

今年度は全国40施設が参加する後ろ向き全国調査研究を行い、本診断基準の妥当性に関する更なる検討を行った。その結果、本診断基準の全国調査における診断パラメータは、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。この結果は研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低いことが確認された。

ここで本診断基準を満たさなかった症例について解析すると、その大部分が網膜病変に関する初期臨床所見項目と経過項目を満たしていない事が分かった。この中には、PCRが陽性である事に加え、網膜病変以外の項目の多くを満たす症例も多く含まれていることから、今後も本診断基準に対する更なる改訂の必要性があると考えられた。

治療内容に関する調査では、多くの症例で、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスに感受性の高い、アシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服と、それに加えてステロイドの全身投与が行われていた。また一部の症例ではアシクロビルやガンシクロビルの硝子体注射が施行されていた。これまでのところ急性網膜壊死に対する眼局所抗ウイル

ス治療の施行時期やその有効性についての評価は十分に行われておらず、今後の検討すべき課題であるといえる。

E. 結論

改訂した急性網膜壊死の診断基準を用いて後ろ向き全国調査研究を行い、本診断基準が妥当性の高いものである事が示された。現在、本診断基準と全国調査の結果を基に治療指針を作成中である。

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. 2013;57:98-103.
- 2) Okada AA, Jabs DA. The SUN Project: the future is here. JAMA Ophthalmol [Editorial] 131:787-789, 2013.
- 3) Hirukawa K, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in new-onset acute posterior scleritis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 251:2273-2275.
- 4) 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, 2013.
- 5) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N and the Ocular Behcet Disease Research Group of Japan (including AA Okada). Behcet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn J Ophthalmol (in press).

2. 学会発表

- 1) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月學. 急性網膜壊死の診断基準の作成. 第47回日本眼炎症学会, 大阪, 2013. 7. 13.

- 2) 慶野博、中島史絵、渡辺交世、瀧和歌子、岡田アナベルあやめ. 杏林アイセンターにおける小児および若年者のぶどう膜炎の統計統計 第67回日本臨床眼科学会、2013. 10. 31.

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

研究分担者 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基準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について、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。今年度は全国の大学病院および基幹病院を対象とした全国調査を行い仮案の妥当性を検討した。その結果、妥当性が確認できたので今後は治療指針の作成を行う予定である。

A. 研究目的

本研究班が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

全国の33の大学病院および基幹病院において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25年7月14日と平成26年1月26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、研究代表者の東京医科歯科大学 高瀬博講師の報告書に記載されている統計解析が妥当なものであり、本診断基準が有用であるとの結論に達した。

D. 考察

本研究班で作成された急性網膜壊死診断基準は、我が国における急性網膜壊死の診断に適したものであり、これによって早期の診断が可能になることが期待できる。今後は治療指針を作成することが必要と考えられる。

E. 結論

本研究班が作成した急性網膜壊死診断基準を基に全国の大学病院および基幹病院を対象に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であることが確認された。

F. 健康危険情報

特になし

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) Sugita S, Ogawa M, Shimizu N, Morio T, Ohguro N, Nakai K, Maruyama K, Nagata K, Takeda A, Usui Y, Sonoda KH, Takeuchi M, Mochizuki M. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. Ophthalmology. 2013;120:1761-8

2. 学会発表

1) 高瀬博、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、後藤浩、園田康平、富田誠、南場研一、水木信久、望月學. 急性網膜壊死の診断基準の作成. 第47回日本眼炎症学会,大阪,2013.7.13.

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

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

研究分担者 横浜市大附属病院 眼科 教授 水木信久

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」を作成、改訂し、その妥当性を検証した。今年度は、全国の大学病院および基幹病院を対象とした全国調査を行った。その結果、「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータは、感度は79.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となった。これは研究班員の所属7施設のみで行った調査と比べて感度が約10%低い結果であり、将来の改訂のために更なる解析が必要であると考えられた。また、治療内容に関する調査では、大多数の症例でアシクロビルの点滴またはバラシクロビルの内服、それに加えてステロイドの全身投与が行われており、これが現在の急性網膜壊死に対する標準的治療である事が確認された。今後、急性網膜壊死の治療指針を作成、啓蒙を行う予定である。

A. 研究目的

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1型・2型、水痘帯状疱疹ウイルス）の眼内感染が原因と考えられている。本疾患はぶどう膜炎患者全体のわずか1%前後の極めて稀な疾患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、未だ診断基準がなく、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至る症例が非常に多い。本研究は、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盤となる診断基準を作成するための多施設協同研究である。平成23年度から平成25年度までの3年間に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の助成を受けて、平成23年度には研究組織を作り研究班会議を開催して急性網膜壊死の診断基準の骨子を作成した。平成24年度には診断基準の妥当性を検討する事を目的に研究班員の所属施設における急性網膜壊死の後ろ向き調査を行い、それに基づき診断基準の改定を行った。平成25年度は、最終的な診断基準を用いて本疾患の患者数、治療内容、予後について全国規模の後ろ向き調査研究を行った。これにより急性網膜壊死の我が国における実態を明らかにし、治療指針の骨子を作成中である。

B. 研究方法

本調査研究のモニタリング・監査・データマネジメントのため、まず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、次に共同研究を行なう各研究施設の倫理委

員会審査を受けて開始した。

今年度は、平成23年度に作成・平成24年度に改訂した急性網膜壊死の診断基準(表1)に基づいて、全国大学病院眼科を対象に後ろ向き調査研究を行った。調査内容には、急性網膜壊死の診断基準に合致し急性網膜壊死の確定診断群または臨床診断群に分類された患者数、それらの患者について診断基準に挙げられている眼所見6項目、経過5項目、検査2項目の合致の有無に加え、それぞれの患者の視力予後、急性網膜壊死に対する各施設の治療内容を含む。

表 1. 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ことが望ましい。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. 初期眼所見項目
1a. 前房細胞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黄白色病変（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. 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. 眼内液検査
前房水または硝子体液を用いた検査（PCR法あるいは抗体率算出など）で、HSV-1、HSV-2、VZVのいずれかが陽性
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が病因と特定されたもの
(2) 臨床診断群：眼内液においてウイルスの関与を証明出来ない、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は、眼内液を用いてヒトヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘帯状疱疹ウイルス）のDNAを検査するシステムを診断に取り入れる。DNA検査には、ヒトヘルペスウイルスを網羅的に検出する定性マルチプレックスPCRと、ウイルス量を測定する定量リアルタイムPCRを組み合わせで行う。

この後ろ向き調査研究の結果を用いて、本邦における急性網膜壊死の実態として報告するとともに、現在行われている治療内容についての共通のコンセンサスを確立し、治療指針を作成する。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会に研究の安全性と倫理性の審査を申請し、承認を得たのちに当院研究施設の倫理審査委員会による審査を受けた。

C. 研究結果

全国調査研究には、研究班員の所属する7施設に加えて、全国33の大学病院および基幹病院（表2）

表2. 全国調査参加施設一覧

東京医科歯科大学
北海道大学大学院
山形大学医学部
東北大学大学院医学系研究科
福島県立医科大学
群馬大学大学院医学系研究科
獨協医科大学
筑波大学医学医療系
防衛医科大学校
千葉大学大学院医学研究科
東京大学大学院
東京医科大学
東京慈恵会医科大学
昭和大学医学部
東邦大学医療センター
杏林大学医学部
横浜市立大学
横浜市立大学
新潟大学大学院
松本歯科大学
岐阜大学大学院
名古屋大学大学院医学系研究科
三重大学大学院医学系研究科
滋賀医科大学
京都府立医科大学
大阪大学大学院医学系研究科
川崎医科大学
広島大学大学院
山口大学大学院医学系研究科
徳島大学大学院
高知大学医学部
九州大学大学院
福岡大学医学部
福岡歯科大学
久留米大学医学部
大分大学医学部
鹿児島大学大学院
(医)明徳会 総合新川橋病院眼科
東京厚生年金病院 眼科
(医)誠明会 永田眼科

が参加した。これらの施設で調査対象となった急性網膜壊死患者は、101名だった。これを前年度に行った後ろ向き調査研究結果に加え、急性網膜壊死患者148名、対照疾患患者409名（表3）として、これらの臨床所見のデータから「急性網膜壊死の診断基準」の診断パラメータを算出した。その結果、感度は80.0%、特異度は100%、PPV 100%、NPV 93.0%となり、感度は約8割と7施設での検討に比べて低下したものの高い診断パラメータを示し、本診断基準が妥当なものである事が示された。（表4）各施設で急性網膜壊死と診断したものの本診断基準に合致しなかった症例は、そのほとんどで網膜病変が診断基準と不一致であった事に起因していた。また、硝子体混濁が強いために眼底の観察ができなかったもの、

表3. 全国調査研究における疾患内訳

診断名	患者数	男性:女性
急性網膜壊死	148	86:62
対照疾患	(409)	(221:188)
サイトメガロウイルス網膜炎	32	16:6
サルコイドーシス	135	38:97
眼トキソプラズマ症	48	31:17
ベーチェット病	111	81:30
結核	30	19:11
梅毒	5	5:0
眼内リンパ腫	48	31:17
計	454	246:208

前房や角膜に全く炎症所見がみられなかったものなども診断基準を見たさなかった。

今回の全国調査では、各施設における急性網膜壊死の治療法についても調査を行った。その結果、アシクロビルの点滴が83.6%、バラシクロビルの内服が77.1%、ステロイドの全身投与が94.3%の症例で施行され、これらが急性網膜壊死に対する治療の主流である事が明らかとなった。また、アスピリン内服は65.7%で行われた。少数に対する治療例としては、アシクロビルやガンシクロビルの硝子体注射は5.7%で施行され、またガンシクロビル点滴が2.1%、バルガンシクロビルの内服が1.4%で行われた。硝子体手術は、全体の84.3%で施行された。これらの結果を基に、急性網膜壊死の治療ガイドラインを現在作成中である。

表4. 全国調査における急性網膜壊死の診断パラメータ

	診断基準との合致の有無		計
	合致あり (確定:臨床)	合致なし	
急性網膜壊死	118 (110:8)	30	148
対照疾患	0	409	409
計	118	439	557

D. 考察

急性網膜壊死は、主に免疫健全者の眼内において、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルスの網膜感染を生じる疾患であり、その予後は極めて不良である。その治療法に確固たるものは未だ確立されておらず、早期発見と早期の治療開始が唯一、急性網膜壊死の予後を向上させる因子となりえる。本研究は、我が国における急性網膜壊死の実態調査と治療ガイドライン作成に向けて、その基盤となる診断基準を作成することを目的として行われた。