

眼部带状疱疹から同側眼に急性網膜壊死, 対側眼に虹彩炎を発症した 1 例

安達 彩^{*1,2,3} 高橋 元^{*2} 佐々木香る^{*2} 山田晴彦^{*2} 高橋寛二^{*2}

^{*1} 東北医科薬科大学眼科学教室 ^{*2} 関西医科大学眼科学教室 ^{*3} 東北大学眼科学教室

A Case of Herpes Zoster Ophthalmicus with Acute Retinal Necrosis in the Ipsilateral Eye and Iritis in the Contralateral Eye

Aya Adachi^{1,2,3}, Gen Takahashi², Kaoru Araki-Sasaki², Haruhiko Yamada² and Kanji Takahashi²

¹⁾ Department of Ophthalmology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ²⁾ Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, ³⁾ Department of Ophthalmology, Tohoku University

緒言：眼部带状疱疹は、免疫能の低下した高齢者に多く、多彩な前眼部と外眼部炎症所見を生じるが、網脈絡膜炎に至ることはまれとされる。今回、眼部带状疱疹発症後、同側眼に急性網膜壊死 (ARN) を認め、続いて対側眼に虹彩炎を認めた症例を経験したので報告する。 **症例：**78 歳、女性。末梢性 T 細胞リンパ腫のため抗癌剤、予防としてステロイド、アシクロビルを不定期に投与中。前額部の発疹を伴う左眼部带状疱疹を認め、受診した。抗ウイルス薬の点眼、内服加療により前眼部所見は改善したが強膜炎が遷延化し、再発 1 カ月後に飛蚊症が出現した。硝子体混濁、周辺部黄白色滲出斑、血管白線化を認め、前房水から水痘带状疱疹ウイルスが検出されたため ARN と診断し、抗ウイルス薬の投薬とその後の硝子体手術にて消炎した。しかし、ARN 診断 192 日目に対側眼に虹彩炎を認めた。 **考按：**近年、水痘ワクチン定期接種の影響により、带状疱疹の重症化が懸念されている。眼部带状疱疹においても、眼底検査を励行することが重要である。

Purpose : Herpes zoster ophthalmicus (HZO) frequently occurs in immunocompromised elderly patients and causes a variety of anterior ocular manifestations, but rarely leads to retinchoroiditis. We report a case of ocular herpes zoster followed by acute retinal necrosis (ARN) in the ipsilateral eye and iritis in the contralateral eye. **Case report :** A 78-year-old female patient developed ocular shingles developed in the region of the first branch of the trigeminal nerve. She had been treated with anticancer therapy for peripheral T-cell lymphoma and irregular administration of steroids and acyclovir as a prophylaxis for side effects. For treatment, antiviral eye drops and oral medication was administered, and the anterior ocular findings improved. However, there was prolonged scleritis, and 1 month later, she became aware of floaters. Vitreous opacity, peripapillary yellowish-white exudative spots, and vascular white lineation were observed, and varicella-zoster virus was detected in the anterior chamber aqueous humor, resulting in a diagnosis of ARN. The patient was successfully treated with antiviral drugs, steroids, and vitrectomy. However, at 192 days after the onset of ARN, iritis was observed in the contralateral eye. **Conclusion :** Since concerns have recently arose about the severity of herpes zoster due to the weakening of the booster effect caused by routine vaccination with the varicella vaccine, a fundus examination is recommended in the follow-up of HZO cases.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 40(4) : 539~543, 2023]

Key words : 带状疱疹ウイルス, 眼部带状疱疹, 急性網膜壊死, PCR 検査, 前房関連免疫偏位. varicella-zoster virus, herpes zoster ophthalmicus, acute retinal necrosis, polymerase chain reaction, anterior chamber associated immune deviation.

〔別刷請求先〕 安達 彩 : 〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室 1-15-1 東北医科薬科大学眼科学教室

Reprint requests : Aya Adachi, Department of Ophthalmology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 1-15-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai City, Miyagi 983-8536, JAPAN

はじめに

急性網膜壊死 (acute retinal necrosis : ARN) は、1971 年に浦山らによって柯沢型ぶどう膜炎として初めて報告されたウイルス性壊死性網膜炎である¹⁾。ARN についての報告が国内外で増えるにつれ、病因として単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) が同定されるようになった。VZV による眼科領域の疾患として眼部帯状疱疹がよく知られている。眼部帯状疱疹は、通常幼少期に初感染し全身に水痘を引き起こした VZV が三叉神経節などに潜伏し、加齢や免疫低下などにより三叉神経第一枝領域に再活性化することで発症する。これに対し、ARN は通常は一般的な細胞性免疫や液性免疫にまったく異常を認めない健常人の網膜に突然発症することもある。このように ARN と眼部帯状疱疹はともに VZV により生じることがあるにもかかわらず、両者の合併は多くない。現在までに、眼部帯状疱疹に続いて同側眼に ARN を生じた例や対側眼に生

じた例はいくつか報告されている²⁻⁹⁾が多くはなく、そのため眼部帯状疱疹の経過観察において眼底観察を怠りがちである。

今回、眼部帯状疱疹発症後、同側眼に ARN を認め、続いて対側眼に虹彩炎を認めた患者を経験したため報告する。

I 症 例

患者：78 歳、女性。

全身既往歴：末梢性 T 細胞性リンパ腫にて 5 年前からブレドニゾロン 100mg 5 日間併用の CHOP 療法を毎月実施されており、それに伴い、スルファメトキサゾール・トリメトプリム錠、アシクロビル錠の予防投与が継続されていた。

眼科既往歴：2 年ほど前から複数回、左眼角膜上皮に偽樹枝状あるいは棍棒状の病変を生じており、アシクロビル眼軟膏、バラシクロビル内服投与にて加療されていた。毎回アシクロビル眼軟膏による高度薬剤性角膜炎を生じ、難治であったが最近 10 カ月ほどは安定していた。

現病歴：左前額部違和感、発疹発症を自覚し、発疹発症 4 日目に、左眼の腫脹、眼脂、充血を主訴に関西医科大学附属病院 (以下、当院) 眼科を受診した。受診時の視力は右眼 (1.0)、左眼 (1.0)、眼圧は右眼 18mmHg、左眼 14mmHg であった。左眼眼球結膜の軽度充血、角膜偽樹枝状病変を認め、アシクロビル眼軟膏を 2 回処方したが、副作用のため 2 日間で自己中断した。発疹発症 7 日目、鼻尖部を含む左顔面三叉神経第一枝領域に発疹を認めたため当院皮膚科を受診し、ファムシクロビル 250mg、6 錠が 7 日処方された (図 1)。発疹発症後 14 日目の眼科再診時、左眼充血に対しアシクロビル眼軟膏を 1 日 1 回再開したが、発疹発症後 21 日目には、左眼角膜偽樹枝状病変の再発、軽度微細な角膜後面沈着物 (keratic precipitates : KP) を認め (図 2a)、アシクロビル眼軟膏を 1 日 2 回に増量し、0.1%フルオロメトロン点眼 1 日 1 回を開始した。しかし、発疹発症後 35 日目に、左



図 1 皮膚科受診時所見

鼻尖部を含む左顔面三叉神経第一枝領域に発疹を認めた。

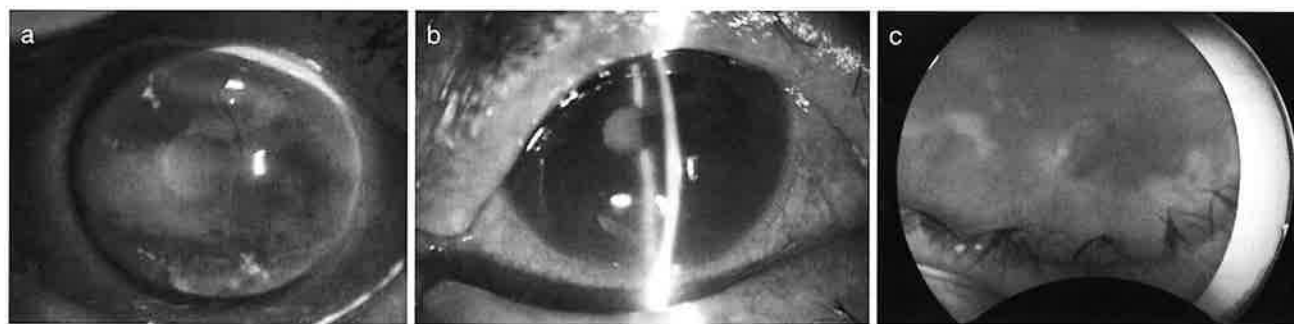


図 2 眼科受診時所見

a : 発疹発症後 21 日目の左眼前眼部写真。角膜偽樹枝状病変の再発、軽度の微細な角膜後面沈着物を認めた。b : 発疹発症後 35 日目の左眼前眼部写真。結膜充血、6 時方向の角膜実質浮腫、白色角膜後面沈着物の増悪を認めた。c : 発疹発症後 49 日目の左眼眼底写真。網膜周辺部黄白色滲出斑、網膜血管白線化を認めた。

発疹発症後日数	前眼部所見	治療内容の概要
0	三叉神経第1枝帯状疱疹発症	アシクロビル眼軟膏 ステロイド点眼加療
21	偽樹枝状病変・充血	
35	角膜実質炎発症	
42	角膜所見改善するも、強膜炎悪化	
49	急性網膜壊死発症	
以下 ARN 治療開始後日数		
10		PEA+IOL+PPV+SO 注入
161		SO 抜去
192	対側眼虹彩炎発症	

図3 全経過のまとめ
前眼部所見と治療の概要を示す。

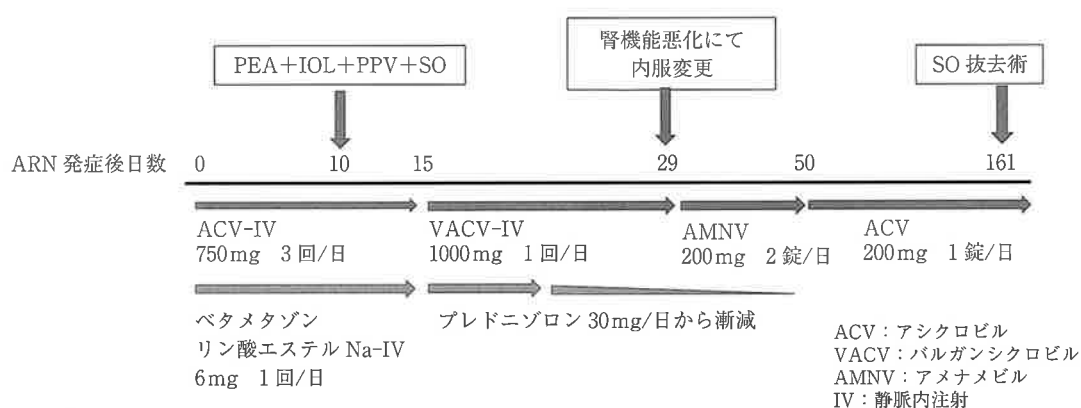


図4 急性網膜壊死 (ARN) に対する治療内容

抗ウイルス薬およびステロイドの全身投与により加療した。経過途中 29 日目に腎機能悪化により抗ウイルス薬を変更した。

眼結膜充血、KP の増悪、同部の角膜高度浮腫を認めたため (図 2b)、フルオロメトロン点眼を 0.1% デキサメタゾン点眼 1 日 4 回に変更し、継続した。発疹発症後 42 日目には、左眼角膜偽樹枝状病変、角膜浮腫、KP などはすべて改善傾向であったが、強膜炎は全周に及び、高度に増悪した。さらに発疹発症後 49 日目には、左眼に飛蚊症が出現し、前房細胞に加えて眼底がかろうじて透見できる程度の硝子体混濁を認めた。そこで発疹発症後初めて散瞳のうえ、眼底検査を実施したところ、硝子体混濁、周辺部黄白色滲出斑、部分的な血管白線化を認めた (図 2c)。前房水 PCR にて VZV が 7×10^5 コピー/ml 検出され、ARN と診断した。アシクロビル 250mg を 1 日 3 回、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 6mg 点滴静注を開始し、網膜剥離はなかったものの、ARN 治療開始後 10 日目には予防的に超音波乳化吸引術 (phacoemulsification and aspiration: PEA) および眼内レン

ズ挿入術 (intoraocular lens: IOL) 併用硝子体手術 (pars plana vitrectomy: PPV) およびシリコーンオイル (silicone oil: SO) 注入術を実施した。ARN 治療開始後 15 日目には、抗ウイルス薬をバラシクロビル 1,000mg に、ステロイドをプレドニゾロン 30mg に変更し、その後ステロイドは漸減し 50 日で中止とした。ARN 治療開始後 29 日目にバラシクロビルによる腎機能悪化を認めたため、内科の指示で抗ウイルス薬をアメナメビル 200mg 2 錠に変更し継続投与した。術後速やかに消失し経過良好であったため、ARN 治療開始後 51 日目にアシクロビル 200mg 1 日 1 錠の予防投与に変更し、以後、当院腫瘍内科にてアシクロビル 1 日 1 錠の予防投与を継続した。ARN 治療開始後 161 日目には SO を抜去し、左眼視力は (0.7)、眼圧は 18mmHg を得た。その後、再燃なく落ち着いていたが、ARN 治療開始後 192 日目に対側眼に前房内細胞と微細な色素性角膜後面沈着物を伴う非肉芽種

表 1 眼部带状疱疹から急性網膜壊死 (ARN) を生じた既報のまとめ

既報	性別 年齢	同側 ARN 発症時期	同側眼前房水 VZV-PCR	対側眼 ARN 発症時期	対側眼前房水 VZV-PCR	全身状態
本症例	78 F	6 W	7×10 ⁵ (コピー)	24 W (虹彩炎)	(-)	免疫抑制
鈴木ら, 1997	68 M	発症なし		20 W	(+)	健常人
中西ら, 1999	61 M	発症なし		4 W	(+)	免疫抑制
Chambers et al, 1989	39 M	3 W		3 W		免疫抑制
Litoff et al, 1990	40 F	発症なし		3 W		免疫抑制
松尾ら, 1990	26 F	3 W		3 W		妊娠中
	20 F	3 W		発症なし		ネフローゼ
	29 M	3 W		発症なし		免疫抑制
Yeo et al, 1986	33 M	3 W		発症なし		不明
	59 F	発症なし		6 W		
Browning et al, 1987	43 F	2 W		発症なし		不明
	74 M	1 W		発症なし		
	78 M	発症なし		8 W		
正ら, 1999	43 M	発症なし		3 w	(-)だが IgG 抗体(+)	免疫抑制

性の虹彩炎を認めた。対側眼の虹彩炎発症時、眼底に異常は認めなかったが対側眼の ARN 発症を鑑別するために、前房水 PCR を実施した。VZV を含む各種ウイルスは検出されず、虹彩炎は 0.1% デキサメタゾン点眼 1 日 4 回にて消炎した。全経過のまとめを図 3 に、ARN 発症からの治療内容を図 4 に示す。

II 考 察

眼部带状疱疹と ARN は、ともにヘルペスウイルス群により生じるにもかかわらず、両者の合併は少ない。現在までに 13 例が合併症例の既報として報告されている (表 1)。13 例のうち、同側眼に ARN が発症したものは 7 例で、発症時期までの平均は 2.6 週間であった^{4,6~8)}。対側眼に ARN が発症したものは 8 例で、発症時期までの平均は 6.3 週間であった^{2~9)}。また、同側、対側眼ともに ARN 発症したものは 2 例であった^{4,6)}。13 例のうち、1 例の健常人²⁾、5 例の不明例^{7,8)}を除き、いずれも免疫不全状態であった。今回の筆者らの症例は既報と同様に免疫不全状態であるが、同側眼の ARN 発症までは 6 週間、対側眼の虹彩炎発症までは 24 週間とやや長期間を要していた。本症例にはアシクロピルの予防投与やステロイドの定期投与がなされていたことも関係するかもしれない。原因ウイルスの同定のために PCR 検査が実施されていたものは、鈴木ら²⁾、中西ら³⁾、正ら⁹⁾の 3 例で、そのうち PCR から VZV が検出されたのは、鈴木ら²⁾、中西ら³⁾の 2 例のみであった。中西らの報告は前房水から、鈴木らの報告は涙液から、それぞれ VZV が検出されていた

が、コピー数の記載はなかった。鈴木らの報告は、前房水および硝子体液は PCR を実施したにもかかわらず VZV は検出されず、原因ウイルスが VZV と判定することは困難であると記載されている。一方、正らの報告は術中採取した眼内液に PCR 検査を実施したところ、ヘルペスウイルスは陰性であったが、硝子体液中の VZVIgG 抗体価が上昇しており、それぞれ VZV の硝子体液中 IgG 量、血清抗体価、血清 IgG 量により VZV 抗体率を算出することで抗体率 25 と高値であったため原因ウイルスと同定している。今回の筆者らの例では、PCR 検査で前房水から比較的多量 (7×10⁵ コピー/ml) の VZV が検出されていたが、眼部带状疱疹から ARN を発症した既報では、まだ PCR が普及していない時期の報告も多く、必ずしも VZV 量が多いとも断定できなかった。眼部带状疱疹において、多発性角膜浸潤や強膜炎が発症した場合に遷延化しやすく、これらの病態ではウイルス量が多いという報告¹⁰⁾もあるが、今回の検討により眼部带状疱疹による VZV のウイルス量と ARN 発症機序の関連性は明らかにはできなかった。

ARN では水痘皮内反応の陰性例が多く、細胞性免疫能の低下が ARN の重症化に関与していると報告されており¹¹⁾、その発症には、前房関連免疫偏位 (anterior chamber associated immune deviation : ACAID) の関与が知られている。つまり、前房という閉鎖空間においては、VZV などのウイルス特異的に免疫抑制が生じることで炎症を惹起しにくいことが、本来正常に機能しなければいけないウイルス排除機能も作用しなくなり、VZV の眼内増殖が助長される可能性がある

るとされている。

通常、眼部带状疱疹の動物モデルでは、ACAIDにより前房内に投与されたウイルスは同側眼にはARNを生じないと報告されており¹²⁾、実際の臨床でも眼部带状疱疹からのARN発症は多くはない。しかし、本症例のように免疫不全状態が極度の場合は、増殖助長されたウイルスにより、眼部带状疱疹から同側眼にARNを生じると推測される。本症例ではCHOP療法に伴う定期的なステロイド投与という高度の免疫抑制状態に定期的にさらされており、同側眼にARNが生じたと推測する。もともと眼科既往歴にある複数回の偽樹枝状あるいは棍棒状の角膜所見も、VZVによるものであった可能性が高いと考える。また、対側眼に網膜炎を生じる機序として、von Szilyのモデルでは、前房内ウイルス→毛様体神経節→動眼神経→Edinger-Westphal核→視交叉上核→対側視神経→対側網膜という経路が報告されている¹²⁾。筆者ら症例における対側眼の虹彩炎に関しては、元来対側眼の神経節に潜伏していたVZVの再活性化により免疫反応として虹彩炎が生じた可能性も否定はできないが、von Szilyのモデルの経路のように、眼部带状疱疹から逆行性に対側眼へと進行したウイルスへの免疫反応が生じたとも推測できる。また、他科から不定期・予防的に投与されている抗ウイルス薬やステロイドも発症時期や機転に関係した可能性があると考えらる。

本症例では発疹発症後4日目に眼科を受診し診療を受けたにもかかわらず、皮膚科受診が7日目であった。これは眼科医師が眼科受診時に皮膚科受診を促す、あるいはその時点で内服投与すべきであったと考える。過去に筆者らが眼部带状疱疹を検討した際、発疹発症後に眼科を受診しているにもかかわらず、皮膚科受診あるいは全身投与までの日数が迅速ではないことが判明している¹³⁾。全身投与が遅れた場合、よりヘルペス後神経疼痛が重症になることが懸念されており¹⁴⁾、眼科医による早期診断と、速やかな皮膚科への紹介の啓発が必要だと考える。

また、眼部带状疱疹では結節性強膜炎が遷延化することも筆者らは報告した¹³⁾。今回の症例についても結節性強膜炎が遷延化することは想定範囲内であったが、偽樹枝状病変や角膜浮腫が明らかに改善しているにもかかわらず、結節性であった強膜炎が発症後42日目に全周に拡大したことに違和感を覚えた。患者が飛蚊症を訴えたことが眼底検査の契機となったが、おそらく強膜炎が悪化した時点ですでにウイルスは後眼部に波及しつつあったのではないかと考える。患者の訴えを真摯に受け止めることや日ごろの治療過程との相違点に気づくことが大切だと改めて認識された。

2014年に水痘ワクチンの定期接種が開始され、小児における水痘の減少、それに伴ったブースター効果の減弱により近年VZVによる感染症の重症化が懸念されている^{13,15)}。眼部带状疱疹患者の経過観察において、とくに免疫不全患者の場合、両眼ともにARNが発症する可能性があることを念頭におき、毎回の両眼眼底観察を怠ってはならないと考えられる。

文 献

- 1) 浦山 晃, 山田西之, 佐々木徹郎ほか: 網膜動脈周囲炎と網膜剥離を伴う特異な片眼性急性ブドウ膜炎について. 臨眼 25: 607-619, 1971
- 2) 鈴木 智, 池田恒彦, 西田幸二ほか: ヘルペス性角膜炎の僚眼に発症した桐沢型ぶどう膜炎の1例. あたらしい眼科 14: 1821-1824, 1997
- 3) Nakanishi F, Takahashi H, Ohara K: Acute retinal necrosis following contralateral herpes zoster ophthalmicus. *Jpn J Ophthalmol* 44: 561-564, 2000
- 4) Chambers RB, Derick RJ, Davidorf FH et al: Varicella-zoster retinitis in human immunodeficiency virus infection to the editor. *Arch Ophthalmol* 107: 960, 1989
- 5) Litoff D, Catalano RA: Herpes zoster optic neuritis in human immunodeficiency virus infection case report. *Arch Ophthalmol* 108: 782, 1990
- 6) 松尾俊彦, 小山雅也, 梅津秀夫ほか: 水痘の合併症についての桐沢型ぶどう膜炎. 臨眼 44: 605-607, 1990
- 7) Yeo JH, Pepose JS, Stewart JA et al: Acute retinal necrosis syndrome following herpes zoster dermatitis. *Ophthalmology* 93: 1418-1422, 1986
- 8) Browning DJ, Blumenkranz MS, Culbertson WW et al: Association of varicella zoster dermatitis with acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology* 94: 602-606, 1987
- 9) 正 健一郎, 松島正史, 安藤 彰ほか: 眼部带状疱疹ヘルペス後に他眼に発症した桐沢型ぶどう膜炎. 臨眼 53: 1895-1899, 1999
- 10) Inata K, Miyazaki D, Unotani R et al: Effectiveness of real-time PCR for diagnosis and prognosis of varicella-zoster virus keratitis. *Jpn J Ophthalmol* 62: 425-431, 2018
- 11) 毛塚剛司: 水痘带状疱疹ウイルスによる眼炎症と免疫特異性. 日眼会誌 108: 649-653, 2004
- 12) Vann VR, Atherton SS: Neural spread of herpes simplex virus after anterior chamber inoculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2462-2472, 1991
- 13) 安達 彩, 佐々木香る, 盛 秀嗣ほか: 近年の眼部带状疱疹ヘルペスの臨床像の検討. あたらしい眼科 39: 639-643, 2022
- 14) 漆畑 修: 带状疱疹の診断・治療のコツ. 日本医事新報 4954: 26-31, 2019
- 15) 白木公康, 外山 望: 带状疱疹の宮崎スタディ. モダンメディア 60: 251-264, 2020

* * *