

症 例

片側発症の急性網膜壊死に対して valacyclovir 維持内服により
対側発症なく化学療法を完遂し得た 1 例¹⁾ 厚生連鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科学, ²⁾ 三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学永春 圭規¹⁾ 山口 貴則¹⁾ 景山 裕紀²⁾ 川上 恵基¹⁾

(平成 28 年 8 月 29 日受付)

(平成 28 年 12 月 5 日受理)

Key words: acute retinal necrosis, varicella zoster virus, valacyclovir

序 文

急性網膜壊死 (acute retinal necrosis; ARN) は 1971 年に Urayama らによって報告された脈絡膜・網膜・視神経乳頭の炎症・壊死を特徴とするウイルス感染症である¹⁾。当初は免疫健全者を中心に発症されるとされていたが、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)・担癌患者など免疫不全者の発症が近年多く報告されている²⁾。感染するウイルスは varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegarovirus (CMV) 等が報告されている。過半数に網膜剥離を合併し²⁾、発症時の免疫状態に関わらず視力予後は不良とされる³⁾。今回我々は、悪性リンパ腫の抗がん剤治療実施中に片側性の ARN を罹患した症例を経験した。同症例は valacyclovir の維持内服にて反対側の発症なく抗がん剤治療を完遂し得た。抗がん剤治療中の ARN 治療については症例が少なく、二次予防の有用性も確立されていない。今後さらなる症例の蓄積と治療法の確立が期待される。

症 例

患者: 38 歳, 男性。

主訴: 視野異常。

既往歴: Burkitt's lymphoma 12 年前。

現病歴: X 年 12 月, 1 カ月継続する不明熱で受診された。精査からホジキンリンパ腫関連リンパ組織球症と診断し, 化学療法 (etoposide, dexamethasone, cyclosporine) を実施した。

X+1 年 4 月, 化学療法 2 コース目の血球回復期に眼脂の増加と違和感を自覚したため, 眼科医師の診察

を受けた。視力障害は指摘されず, アレルギー性結膜炎と診断され, 症状は無治療で改善した。

眼科受診から 3 日後に左側頭部にしびれるような疼痛が出現した。診察時点で水疱などの皮膚所見は認めなかったが, 悪性リンパ腫治療中であり, 帯状疱疹を疑い valacyclovir 1,000mg/回, 1 日 3 回の内服を開始した。内服開始後翌日に水疱が左側頭部に出現した。水疱は左頬骨周囲に限局し, 鼻背部や鼻尖部には認めなかった。帯状疱疹と診断し, 計 14 日間の valacyclovir 内服を完遂し, 病変の痂皮化を確認した。二次予防目的に acyclovir 200mg/回, 1 日 1 回の内服を開始した。1 週間後より化学療法 (etoposide, dexamethasone, carboplatin, ifosfamide) を再開した。帯状疱疹治療後の約 3 週間後に起床時から突然の視力低下を認めた。

発症時身体所見: 体温 36.8°C, 血圧 120/76mmHg, 脈拍 80 回/分。発症時には顔面の水疱再燃は認めず, 痂皮化していた。新規の皮膚所見などは認めなかった。

視力は [RV=(1.2×S-1.25D)/LV=0.15 (n.c.)] と左眼の視力低下を認めた。眼球の観察から前房および水晶体の混濁は認めず, フルオレセイン染色では角膜の損傷も認めなかった。硝子体の透過性不良のため眼底の評価が困難であったが, 網膜浮腫と血管炎を疑わせる白色病変の存在を認めた (Fig. 1)。光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; OCT) による評価では, 左眼の網膜浮腫を認めた。

検体検査: 発症時の総白血球数は保たれていたが, CD4 陽性細胞の減少 (270/μL) を認め, IgG・IgA・IgM の低下を認めた (Table 1)。同患者は HIV 陰性であり, これらは化学療法による影響と推定された。右前房より採取した前房水の PCR 検査にて VZV virus の DNA 陽性を踏まえ VZV による ARN と診断し

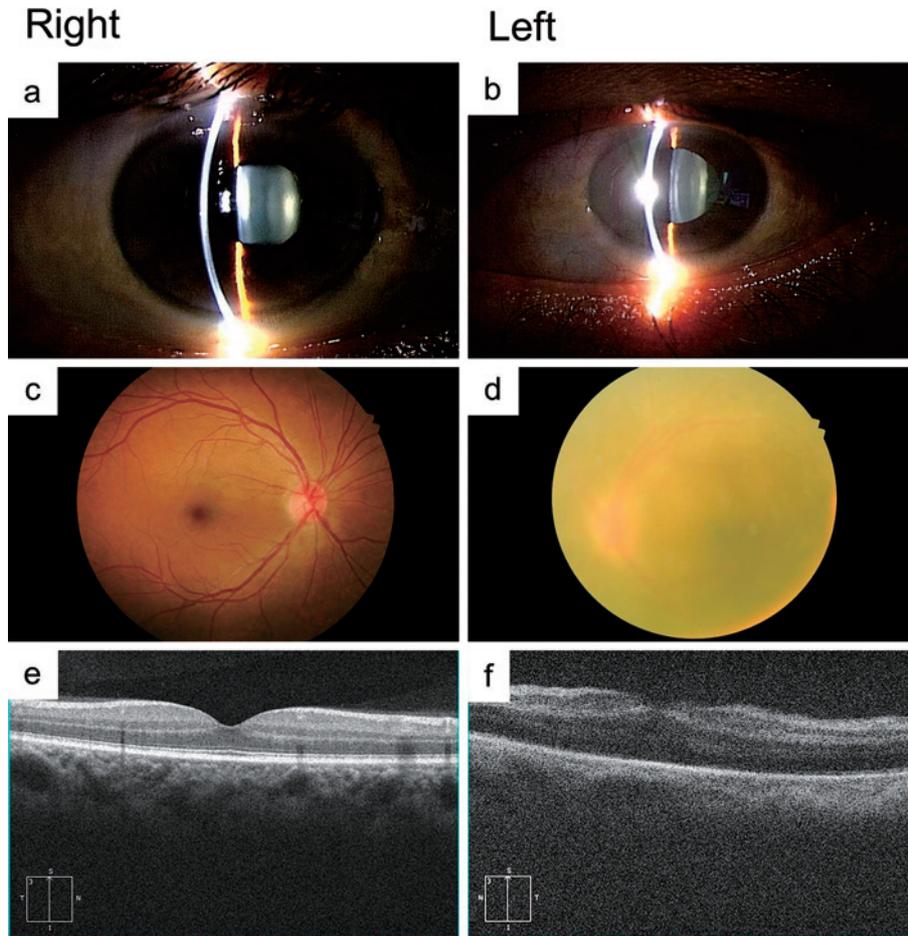
別刷請求先: (〒513-0818) 鈴鹿市安塚町山之花 1275-53

厚生連鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科学

永春 圭規

Fig. 1 Ophthalmologic examination

Ophthalmologic examination did not show any injury or degeneration of either of the corneas (right eye; a, left eye; b). Ophthalmoscopy showed normal fundus in the right eye (c) and lenticular opacity and optic disc edema of the left eye (d). Horizontal line scan of the left eye (f) showed retinal edema compared to the right normal eye (e).



た。

経過：中枢神経ヘルペス感染症に準じ acyclovir (10 mg/kg/回, 1日3回) の点滴加療を14日間実施したが、患者の病側の視力は改善を認めなかった。本症例ではさらなる抗がん剤治療の継続が必要であり、対側の視力の保持のために、二次予防として valacyclovir (1,000mg/回, 1日3回) の維持療法を院内の倫理委員会の承認を得た上で継続した。6カ月の化学療法を完遂し、原病については完全寛解を得た。また、経過中は副作用を認めず対側発症は認めなかった。

考 察

三叉神経領域の帯状疱疹は神経障害を残しやすく、特に鼻領域まで水疱が出現する症例は Hutchinson 徴候として、眼科・神経領域の緊急疾患と認知されている⁴⁾。VZV-ARNにおいて、帯状疱疹の先行エピソードが関連するとの報告がみられるが⁵⁾、先行する症状

なく発症するケースや VZV の予防接種後の発症も報告されている⁶⁾。本症例では、鼻領域の病変を認めなかったが、先行する左顔面の帯状疱疹からの続発症が推定される。

ARNは無治療の症例で約70%が対側に発症し、免疫抑制患者においてはさらに高率と報告されている²⁾。一方で治療介入によりその対側発症を25%まで低下させることができると報告されている⁷⁾。近年の報告では早期診断と治療により対側発症の頻度はさらに少ない⁸⁾。化学療法投与中にARNが生じた報告は少なく⁹⁾¹⁰⁾、いずれの症例も化学療法の変更・中止に至っている。

疾患希少性から確立された治療法・予防法はない。治療については、過去の報告では急性期の acyclovir の使用報告が多いが、famcyclovir や valacyclovir の全身投与の有効性も報告されている¹¹⁾¹²⁾。局所治療と

Table 1 Laboratory data of the present case at the onset of VZV-ARN.

CBC		Biochemistry	
WBC	7,600 / μ L	TP	4.7 g/dL
Neu	92.0 %	Alb	3.2 g/dL
Lym	6.0 %	AST	10 IU/L
Mo	1.0 %	ALT	71 IU/L
Eos	0.0 %	LDH	487 IU/L
Bas	0.0 %	γ -GTP	74 IU/L
RBC	281×10^4 /mL	T-Bil	0.9 mg/dL
Hb	8.7 g/dL	BUN	19.9 mg/dL
Ht	27 %	Cre	0.46 mg/dL
MCV	96.1 fl	Na	138 mEq/L
Plt	10.1×10^4 /mL	K	4.5 mEq/L
Vitreous fluid		Cl	102 mEq/L
VZV	1×10^8 copy/ μ g \cdot DNA	CRP	0.01 mg/dL
EBV	negative	free T3	2.72 pg/mL
HSV	negative	free T4	1.84 pg/mL
		TSH	0.183 μ IU/mL
		IgG	381 mg/mL
		IgA	56 mg/mL
		IgM	18 mg/mL
		C7HRP	negative
		EBV DNA	negative
		HIV antibody	negative
		soluble IL2 receptor	494 U/mL

して gancyclovir の前房水内投与やステロイドによる抗炎症作用により網膜剥離を抑制し得たとの報告もある¹³⁾一方、局所療法としての抗ウイルス薬眼内注射のみでは対側発症が抑制できないとする報告もあり¹⁴⁾、対側発生の予防が必要であった本症例では全身治療が適切であると考えられた。

本症例は悪性リンパ腫の治療中に VZV による ARN が発症した。発症時には明らかな血球減少状態になく、むしろ血球回復後の発症であり、血球回復に伴う免疫再構築様の反応が発症契機となった可能性がある。また、免疫不全状態であることを考慮し、帯状疱疹治療に引き続き二次予防として acyclovir の治療を行ったにもかかわらず ARN が発症した。Acyclovir の VZV 感染の予防投与として 200~1,000mg/日の内服治療の有用性が報告されている。主に造血幹細胞移植の患者を対象とした研究が多く、いずれにおいても ARN の予防効果を評価したものは報告されていない。本邦で実施された前向き比較試験では 200mg/日、1日1回の有用性が報告されている¹⁵⁾が、本症例の経験より免疫抑制状態にある患者において acyclovir 200mg/日の内服は二次予防として不十分な可能性が示唆された。

本症例では以後の化学療法の継続などを考え、長期の維持治療を開始した。通常対側発症は6週間以内の発症が多いとされる²⁾が、数十年の経過で発生した症例も報告されている¹⁶⁾。我々の症例では抗がん剤治療

を継続することによる免疫抑制のリスクを考え抗がん剤治療終了まで valacyclovir の維持治療法を実施した。Valacyclovir に変更後は眼病変の発症なく化学療法を完遂しえた。抗がん剤治療中の ARN は報告が少なく、二次予防としての valacyclovir の有用性を示唆する症例と考えられる。予防治療法の確立の為、今後さらなる症例の蓄積が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Urayama A, Yamada N, Sasaki T, Nishiyama Y, Watanabe H, Wakuzawa S, *et al.* : Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971 ; 25 : 607—19.
- 2) Stewart MW : Herpetic (non-cytomegalovirus) retinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr HIV Res* 2013 ; 11 : 210—9.
- 3) Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C, Foot B, McAvoy CE : Acute retinal necrosis in the United Kingdom : results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond)* 2012 ; 26 : 370—7.
- 4) Shaikh S, Ta CN : Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002 ; 66 : 1723—30.
- 5) Batisse D, Eliazewicz M, Zazoun L, Baudrimont M, Pialoux G, Dupont B : Acute retinal necrosis in the course of AIDS : study of 26 cases. *AIDS* 1996 ; 10 : 55—60.
- 6) Gonzales JA, Levison AL, Stewart JM, Acharya

- NR, Margolis TP : Retinal necrosis following varicella-zoster vaccination. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 1355—6.
- 7) Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, *et al.* : Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 1991 ; 112 : 250—5.
 - 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) Van Tassel SH, Gupta MP, Orlin A, Nealon NM, Patel SS : Progressive outer retinal necrosis in a multiple sclerosis patient on natalizumab. *Neurology* 2015 ; 84 : 2198—9.
 - 10) Sai D, Ling KP, Ngoo QZ, Hussein A : A Case of Acute Retinal Necrosis Syndrome in a Bortezomib-Based Therapy Patient with Acyclovir Prophylaxis. *Sch J Med Case Rep* 2016 ; 4 : 154—8.
 - 11) Aizman A, Johnson MW, Elner SG : Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 307—12.
 - 12) Blumenkranz MS, Culbertson WW, Clarkson JG, Dix R : Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology* 1986 ; 93 : 296—300.
 - 13) Kishore K, Jain S, Zarbin MA : Intravitreal ganciclovir and dexamethasone as adjunctive therapy in the management of acute retinal necrosis caused by varicella zoster virus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011 ; 42 : Online : e87—90.
 - 14) Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK : Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2013 ; 111 : 133—44.
 - 15) Kawamura K, Hayakawa J, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, *et al.* : Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2015 ; 102 : 230—7.
 - 16) La Cava M, Abbouda A, Restivo L, Zito R : Delayed onset of bilateral acute retinal necrosis syndrome : a 46-year interval. *Semin Ophthalmol* 2015 ; 30 : 146—9.

Valacyclovir Maintenance Therapy for a Case of Unilateral Acute Retinal Necrosis during Chemotherapy

Keiki NAGAHARU¹⁾, Takanori YAMAGUCHI¹⁾, Yuki KAGEYAMA²⁾ & Keiki KAWAKAMI¹⁾

¹⁾Hematology and Oncology, Suzuka General Hospital,

²⁾Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine

Acute retinal necrosis (ARN) is an infectious retinitis caused by varicella zoster virus (VZV), herpes simplex or cytomegalovirus. Without systemic therapy, ARN may progress bilaterally in seventy percent of unilateral patients. A 38-year-old-man was admitted to our hospital with Hodgkin's lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis. During the chemotherapy, left facial herpes zoster developed. He received valacyclovir for 14 days. After improvement of the blisters, he continued acyclovir as secondary prophylaxis. Three weeks after the facial zoster, sudden visual loss in the left eye occurred. ARN induced by VZV was diagnosed with ophthalmoscopy and the polymerase chain reaction test of the anterior chamber. Because continuous chemotherapy for Hodgkin's lymphoma was needed, he continued valacyclovir as secondary prophylaxis for 6 months and he accomplished the chemotherapy without contralateral progression. Our case suggested the utility of valacyclovir for secondary prophylaxis. Further experiments would be required to establish secondary prophylaxis in immunocompromised patients.

[J.J.A. Inf. D. 91 : 159~162, 2017]