

201128230A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性角膜内皮炎の
診断および治療方針の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 稲富 勉

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
特発性角膜内皮炎の診断および治療方針の確立に関する研究	-----	3
稲富 勉		
II. 分担研究報告		
1. サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対するガンシクロビルを併用した 角膜移植の治療成績	-----	7
稲富 勉		
2. 生体角膜共焦点顕微鏡を用いた サイトメガロウイルス角膜内皮炎の画像診断の試み	-----	10
大橋裕一		
3. サイトメガロウイルス前眼部炎症のウイルス量に関する研究	-----	13
井上幸次		
4. 前房水multiplex PCRとreal-time PCRを用いた特発性角膜内皮炎と 特発性前部ぶどう膜炎の関連・相違に関する研究	-----	16
望月 學		
5. CMV角膜内皮炎症例に対する外科的治療に関する研究	-----	19
西田幸二		
6. サイトメガロウイルス角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査	-----	22
小泉範子		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	41

班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	稲富 勉	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	助 教
研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科 感覚機能医学講座視機能外科学分野	教 授
	井上 幸次	鳥取大学医学部視覚病態学	教 授
	望月 學	東京医科歯科大学医歯学総合研究科 眼科学分野	教 授
	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）	教 授
	小泉 範子	同志社大学生命医科学部医工学科	教 授
研究協力者	丸山 和一	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	病院助教
	福本 暁子	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	大学院
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科 視機能再生学講座	准教授
	鈴木 崇	愛媛大学大学院医学系研究科 感覚機能医学講座視機能外科学分野	助 教
	宮崎 大	鳥取大学医学部附属病院眼科	講 師
	神鳥美智子	鳥取大学医学部附属病院眼科	医 員
	杉田 直	東京医科歯科大学医歯学総合研究科 眼科学分野	講 師
	高瀬 博	東京医科歯科大学医歯学総合研究科 眼科学分野	助 教
	相馬 剛至	大阪大学医学部附属病院（眼科）	医 員
	林 皓三郎	近畿大学医学部眼科	客員教授
	奥村 直毅	同志社大学生命医科学部医工学科	助 教

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

特発性角膜内皮炎の診断および治療方針の確立に関する研究

研究代表者 稲富 勉 京都府立医科大学眼科 助教

研究要旨 角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、重篤な視力障害を引き起こし、最終的には水疱性角膜症に陥る病態不明な疾患であるが、診断基準や治療方法も確立されていない。本研究では、日本における特発性角膜内皮炎、とくに近年その存在が明らかとなったサイトメガロウイルス角膜内皮炎（以下 CMV 角膜内皮炎）の診断および治療方針の確立を主たる目的として、昨年度に研究班が作成した診断基準に基づき全国調査による症例数の把握と診断および治療の現状について調査した。さらに診断および治療に関する研究として、生体角膜共焦点顕微鏡による画像診断の有用性の検討、前房水 PCR による CMV 関連前眼部炎症の病態解明と角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎の関連・相違に関する検討、CMV 角膜内皮炎症例に対する角膜移植の有用性と抗ウイルス薬による再予防効果の検討を行い、本疾患の病態解明、治療法の確立に有用な知見が得られた。

研究分担者

大橋裕一（愛媛大学医学部・教授）

井上幸次（鳥取大学医学部・教授）

望月學（東京医科歯科大学医学部・教授）

西田幸二（大阪大学医学部・教授）

小泉範子（同志社大学生命医科学部・教授）

診断基準や治療方法も確立されていない。本疾患については 1990 年ごろから希少重篤疾患として主として本邦で報告が重ねられている。我々は、2006 年に本邦から初めて報告され、特発性角膜内皮炎の主要な原因疾患として注目されているサイトメガロウイルス角膜内皮炎（CMV 角膜内皮炎）に着目し、平成 22 年度の難治性疾患克服研究事業において CMV 角膜内皮炎の診断基準を作成した。本研究では、CMV 角膜内皮炎の診断および治療法の確立を目的とした。

A. 研究目的

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、角膜浮腫の発生により重篤な視力障害を引き起こし、水疱性角膜症に陥る病態の不明な疾患であり、

B. 研究方法

1) CMV 角膜内皮炎の実態調査

特発性角膜内皮炎研究班が作成した診断基準に基づき、日本角膜学会会員 1160 名を対象に CMV 角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査を行った。

2) CMV 角膜内皮炎・前部ぶどう膜炎の診断と病態解明に関する研究

特発性角膜内皮炎・前部ぶどう膜炎症例の前房水を用いて PCR 法による病原微生物遺伝子の網羅的検索を行った。さらに CMV 陽性症例について CMV の DNA コピー数を real-time PCR にて定量的に検索し、角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎における相違、角膜内皮炎症例におけるウイルス量と種々の因子との相関について検討した。

また、CMV 角膜内皮炎が疑われる症例に対して細隙灯顕微鏡検査、前房水 PCR、血清抗体価検査とともに、生体角膜共焦点顕微鏡による角膜内皮細胞の観察を行い、補助診断としての有用性を評価した。

3) CMV 角膜内皮炎に対する外科的治療

CMV 角膜内皮炎症例に対する角膜移植術の有用性と再発予防治療について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、各大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 全国調査による CMV 角膜内皮炎の実態調査

2004 年から 2011 年に CMV 角膜内皮炎と診断された症例は 106 例 109 眼であり、前房水 PCR 所見に加え、コインリージョンを伴う角膜内皮炎を認めた確定例 77 眼、前房水 PCR 所見に加え、角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫からなる角膜内皮炎に、虹彩炎、眼圧上昇、角膜内皮減少のうち 2 項目以上を合併した臨床的疑い例 32 眼であった。

2) CMV 角膜内皮炎・前部ぶどう膜炎の診断と病態解明に関する研究

CMV 角膜内皮炎において検出された前房水ウイルス量は CMV による前部ぶどう膜炎のウイルス量と近似した値を示した。また、CMV-DNA 量は再発性炎症、眼圧上昇と相関していた。

CMV 角膜内皮炎と診断された症例では、生体角膜共焦点顕微鏡による全例で“Owl's Eye sign”が認められ、補助診断としての有用性が示された。

3) CMV 角膜内皮炎に対する外科的治療

CMV 角膜内皮炎症例に対する抗ウイルス治療後に水疱性角膜症に至った症例に対する角膜移植は有用な治療法であったが、再発の予防が必要不可欠であり、ガンシクロビルの点眼投与を併用することにより再発の予防および治療が可能であった。

D. 考察

CMV 角膜内皮炎は免疫機能正常の中高

年者に発症するサイトメガロウイルス感染症であり、CMV 前部ぶどう膜炎と診断されている症例のなかに、CMV 角膜内皮炎症例が含まれる可能性がある。診断はコインリジョンを伴う角膜内皮炎所見と、前房水 PCR による CMV DNA の証明により行われる。生体角膜共焦点顕微鏡による Owl's Eye sign 所見の証明や real-time PCR によるウイルス DNA 量の定量は、診断および治療効果の判定、また病態の解明に有用である。角膜内皮障害が進行した症例では、角膜移植が唯一の治療法であるが、再発予防に留意する必要がある、ガンシクロビルの点眼投与により予後が改善される可能性がある。

E. 結論

CMV 角膜内皮炎の発症状況に関する全国調査により本疾患の特徴と診断、治療の現状を明らかにした。本疾患に対してはガンシクロビルやバルガンシクロビル等の抗

CMV 薬による薬物治療が有用であるが、角膜内皮障害が進行した症例に対してはガンシクロビル点眼を併用した角膜移植術が必要である。角膜移植に至る症例を減少させるためには、ウイルス PCR や画像診断等による病態の解明と治療法の確立が急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 23 年度）

論文発表

各分担の項および巻末に記載した。

H. 知的所有権の取得状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対するガンシクロビルを併用した
角膜移植の治療成績

研究分担者 稲富 勉 京都府立医科大学眼科 助教

研究要旨 サイトメガロウイルス角膜内皮炎では角膜後面沈着物からなるコインリージョンを特徴とし、虹彩毛様体炎や続発緑内障の合併が知られている。治療に抵抗する症例では角膜内皮細胞障害より水疱性角膜症に至ることも珍しくない。今回、我々はサイトメガロウイルス角膜内皮炎による水疱性角膜症に対して0.5%ガンシクロビル点眼薬を併用した角膜移植後の治療成績をレトロスペクティブに検討した。

研究協力者

丸山和一（京都府立医科大学医学部・助教）
福本暁子（京都府立医科大学大学院）

再発により予後不良とされてきた。今回、我々は GCV 点眼を術後に併用した角膜移植の治療成績をレトロスペクティブに検討した。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス（CMV）角膜内皮炎は CMV により引き起こされる角膜内皮炎の一つである。近年の我々の研究によりガンシクロビル（GCV）の前身投与および局所点眼療法は前房水中の CMV の陰性化と角膜内皮炎の改善効果があることを報告してきた。しかし、治療開始が遅れた症例や複数回の再発症例では最終的に角膜内皮細胞機能不全に至り水疱性角膜症となる。これらの症例に対しては全層角膜移植（PKP）もしくは角膜内皮移植（DSAEK）の適応となるが、従来は CMV 角膜内皮炎の

B. 研究方法

対象は前房水 PCR および臨床経過から CMV 角膜内皮炎と診断され、2005 年 7 月から 2011 年 8 月までに角膜移植術を行った 6 例 6 眼。平均年齢 74.3 歳、平均観察期間 26.7 ヶ月。術式は初回移植群 3 眼では PKP 1 眼と DSAEK 2 眼を選択し、再移植群 3 眼ではすべて PKP を行った。全例で術後に 0.5%GCV 点眼を併用した。再発率、角膜透明治癒率、角膜内皮細胞密度（ECD）の推移、術後視力について検討した。

(倫理面への配慮)

CMV 角膜内皮炎症例に対する GCV 点眼および DSAEK に対する研究は京都府立医科大学倫理委員会での承認を得て実施した。

D. 結果

1) 術式選択と術後療法

初回移植群 3 眼では PKP 1 眼と DSAEK 2 眼を選択し、再移植群 3 眼ではすべて PKP を行った。全例で移植後のステロイド全身投与 (ベタメサゾン 2mg/day x 3days, 1mg/day x 7 日) と 0.1%ベタメサゾン点眼 (4 回/日) に加え、術後より 0.5%GCV 点眼 (自家調整、1 日 4 回) を併用した。

2) 患者背景

対象の内訳は初回移植群 3 眼、再移植症例 3 眼であった。

眼圧上昇は 6 眼中 5 眼で認められ、初回診断は原因不明の角膜内皮炎が 3 眼、ぶどう膜炎 2 眼、解放隅角緑内障が 1 眼であった。

3) 臨床効果

初回移植群 3 眼のうち 2 眼では術後に再発は認めず、1 眼のみで眼圧上昇と再発を認めた。全例で角膜透明治癒が可能であった。術後平均 ECD は、術後 6 ヶ月、1 年で 2381/mm²、2057/mm² で推移した。平均術後最高視力は 0.39 であった。再移植群 3 眼の診断までに受けた角膜移植回数は平均 2 回。術後 2 眼にコインリジョン様の角膜後面沈着物を伴う角膜内皮炎の再発を認めたが、GCV 点眼回数の増加および全身投与の併

用にて軽快した。術後平均 ECD は、術後 6 ヶ月、1 年で、2620/mm²、1550/mm² で推移し、平均術後最高視力は 0.37 であった。最終観察時点 (平均観察期間 2 年 6 ヶ月) において全症例 (100%) で透明角膜が維持できた。

すべての症例で GCV による副作用および拒絶反応を生じた症例はなく、全症例で移植片は透明治癒が維持できた。

D. 考察

今回、我々は CMV 角膜内皮炎に起因する角膜内皮機能不全に対する角膜移植後の GCV 点眼療法の有効性について検討した。従来、原因不明のぶどう膜炎もしくは角膜内皮炎後の角膜移植の治療成績は、早期の角膜内皮炎再発により予後不良であった。これらの多くの症例には CMV 角膜内皮炎が原因となる対象が多く含まれていることが再発時や移植時に採取した前房水から CMV DNA が検出されることで判明している。確定診断後に角膜移植を必要とした CMV 角膜内皮炎では、術後に 0.5%GCV 点眼を併用することで再発率を 50%に抑制でき、再発例に対しては GCV の全身または局所投与の増強により透明角膜を長期間に維持することができた。角膜移植後に 0.5%GCV 点眼を併用することで平均観察期間 2 年 6 ヶ月内では全症例で透明角膜が維持できた。

複数回の再移植症例や角膜内皮炎には CMV が原因となる症例があることを念頭

に、前房水 PCR により確定診断することが重要である。

また CMV 角膜内皮炎後の角膜移植に対しては、術後に GCV 点眼を併用することで CMV 角膜内皮炎の再燃を予防し、治療予後の向上が期待できる。

E. 結論

CMV 角膜内皮炎により水疱性角膜症や移植後のグラフト機能不全に至った症例に対しては PKP や DSAEK を選択するが、通常の術後療法では高率に角膜内皮炎の再発を生じ予後不良であった。今回、術後の再発予防に GCV 点眼を併用することで角膜内皮炎の再発抑制と移植後のグラフトの長期生着率の向上が可能となった。GCV 点眼は原発性の CMV 角膜内皮炎の治療のみならず、移植後再発予防に有効な治療法である。

F. 研究発表 (平成 23 年度)

論文発表 なし

学会発表

1. 山本雄士, 稲富勉, 小泉範子, 外園千恵, 中川紘子, 宮本佳菜恵, 細谷友雅, 横井則彦, 木下茂: CMV 角膜内皮炎に対するガンシクロビルを併用した角膜移植の治療成績. 角膜カンファランス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.23
2. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査. 角膜カンファランス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.25

著書・総説 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

生体角膜共焦点顕微鏡を用いた サイトメガロウイルス角膜内皮炎の画像診断の試み

研究分担者 大橋 裕一 愛媛大学眼科学 教授

研究要旨 特発性角膜内皮炎は重篤な内皮機能不全を引き起こす原因不明の疾患とされてきた。近年、サイトメガロウイルス（CMV）による角膜内皮炎がその原因の一つとして注目されている。しかしながら、その病態は依然不明であり、診断、治療方法についての一定の見解は得られていない。

本研究では、CMV 角膜内皮炎診断における生体角膜共焦点顕微鏡検査の有用性検討することである。結論として前房水 PCR にて CMV DNA 陽性 CMV 角膜内皮炎症例では、生体角膜共焦点顕微鏡において全例で“Owl’s Eye sign”を認め、補助診断として有用であることが示された。

研究協力者

白石敦（愛媛大学眼科・准教授）

鈴木崇（愛媛大学眼科・助教）

A. 研究目的

本研究は、生体角膜共焦点顕微鏡を用いて、CMV 角膜内皮炎に特徴的な所見を明らかにし、本疾患の診断における生体角膜共焦点顕微鏡の有用性を検討する。

B. 研究方法

CMV 角膜内皮炎が疑われる患者に対し、細隙灯顕微鏡検査、前房水 PCR、血清抗体価検査を行うとともに、生体角膜共焦点顕微鏡にて角膜を観察する。検査結果および

臨床経過から、CMV 角膜内皮炎に特徴的な所見を検討する。

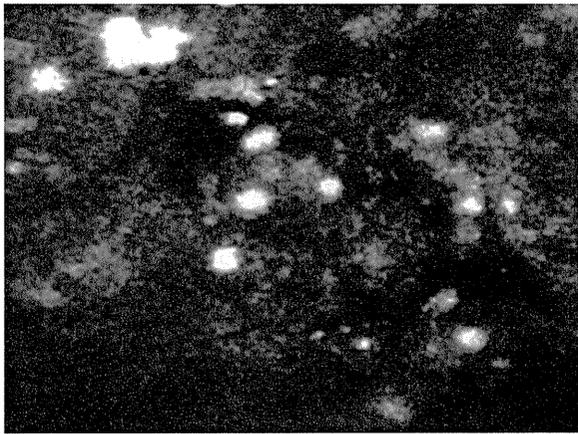
（倫理面への配慮）

生体角膜共焦点顕微鏡は、非侵襲的検査であり、検査を行うことによる不利益は生じない。

C. 研究結果

本研究期間中に前房水 PCR にて CMV DNA 陽性であった CMV 角膜内皮炎確定診断症例は 11 症例であった。11 症例中全例に細隙灯顕微鏡検査にて角膜後面の coin lesion サインおよびそれに一致した上皮浮腫を認めた。また、11 症例中 5 症例において、前房水 PCR 施行時に生体角膜共焦点顕微鏡を施行した。生体角膜共焦点顕微鏡を

施行した 5 症例全例において “Owl’s Eye sign” を認めた。



生体角膜共焦点顕微鏡による “Owl’s Eye sign”

D. 考察

前房水 PCR にて CMV DNA 陽性であった CMV 角膜内皮炎確定診断症例 11 症例全例に coin lesion サインとともに生体角膜共焦点顕微鏡を施行した 5 例全例で “Owl’s Eye sign” を認めたことより、生体角膜共焦点顕微鏡における “Owl’s Eye” は CMV 角膜内皮炎に特徴的な所見の一つと推測される。

E. 結論

サイトメガロウイルス角膜内皮炎の診断に生体角膜共焦点顕微鏡検査は補助診断の一つとなりえる可能性が示された。

F. 研究発表（平成 23 年度）

論文発表

1. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y: In vivo confocal

microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(3): 1755-1761, 2011.

2. Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S, Ohashi Y: Anterior segment optical coherence tomography analysis of clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome: evidence of bilateral involvement and morphological factors related to asymmetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(8): 5679-5684, 2011.
3. Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K: Mathematical projection model of visual loss due to fuchs corneal dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(11): 7888-7893, 2011.

学会発表

1. 鄭曉東, 浪口孝治, 五藤智子, 溝上志朗, 白石敦, 酒井寛, 澤口昭一, 大橋裕一: 片眼性偽落屑症候群における前眼部 OCT : 非対称病態に関与するリスクファクターの検討. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.12
2. 鄭曉東, 浪口孝治, 永原國宏, 五藤智子, 溝上志朗, 原祐子, 鈴木崇, 山口昌彦, 宇野敏彦, 白石敦, 大橋裕一: 偽落屑症候群における白内障術後角膜内皮細胞形態の変化. 第 65 回日本臨床眼科学会,

東京, 2011.10.9

3. 鳥山浩二, 白石敦, 井上康, 鄭曉東, 鈴木崇, 原祐子, 山口昌彦, 宇野敏彦, 大橋裕一: サイトメガウイルス角膜内皮の臨床像: 治療後の内皮障害予後. 角膜カンファレンス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.23
4. 鄭曉東, 布施昇男, 西田幸二, 井上幸次, 宮田和典, 木下茂, 天野史郎, 大橋裕一: 水疱性角膜症に対する角膜移植の多施設サーベランス: 病因と術式の検討. 角膜カンファレンス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移

植学会, 東京, 2012.2.25

5. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガウイルス角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査. 角膜カンファレンス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.25

著書・総説 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

サイトメガロウイルス前眼部炎症のウイルス量に関する研究

研究分担者 井上 幸次 鳥取大学視覚病態学 教授

研究要旨 サイトメガロウイルス（CMV）内皮炎の従来報告ではPCRによるウイルスの有無だけで診断・治療が行われているが、実際にウイルスの量について詳細に検討した報告がない。そこで我々は原因不明の前眼部炎症（内皮炎・虹彩炎）症例についてCMVのDNAコピー数をreal-time PCRにて定量的に検索し、その量とさまざまな因子との相関について検討した。

その結果、CMV-DNAコピー数は再発回数、緑内障治療レベルと有意に相関していた。また、logistic regression analysisにおいて、CMV-DNAコピー数は眼圧上昇、コイン・リージョンの存在、再発性炎症、角膜内皮密度減少の有意な危険因子であった。

Real-time PCRによるCMV-DNA量の把握はCMV関連前眼部炎症の病態の理解に役立つとともに、予後を判定するにあたっても有用である。

研究協力者

宮崎大（鳥取大学眼科・講師）

神鳥美智子（鳥取大学眼科・医員）

CMVのDNAコピー数をreal-time PCRにて定量的に検索し、その量とさまざまな因子との相関について検討した。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス（CMV）が網膜炎だけでなく前眼部炎症（内皮炎・虹彩炎）に関与していることが認知されつつある。しかし、従来報告ではPCRによるウイルスの有無だけで診断・治療が行われているが、実際にウイルスの量について詳細に検討した報告がない。そこで我々は原因不明の前眼部炎症（内皮炎・虹彩炎）症例について

B. 研究方法

2005年11月から2011年3月の間に鳥取大学医学部附属病院にて診察した原因不明の前眼部炎症（虹彩炎・内皮炎・角膜ぶどう膜炎）患者73名93眼において、real-time PCRで前房水中のサイトメガロウイルス、単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルスのDNAコピー数を検索したデータをレトロスペクティブに検討し、炎症の再発の程

度、眼圧のコントロールの状況、内皮数の減少、コイン・リージョンの存在などとの関連を統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

レトロスペクティブな調査として行うために、この研究による患者に対する不利益は生じない。また、患者の個人情報については連結匿名化し、外部に情報が伝わらないよう、厳重に保護される。

C. 研究結果

CMV-DNA は 73 例中 24 例で検出された (32.9%)。それらの症例では眼圧上昇、コイン・リージョン、炎症の再発、角膜内皮の減少が高頻度で認められた。CMV-DNA コピー数は再発回数、緑内障治療レベルと有意に相関していた (それぞれ $p = 0.987$, $P < 0.0001$, $p = 0.561$, $P < 0.0005$)。また、logistic regression analysis において、CMV-DNA コピー数は眼圧上昇 (Odds ratio (OR) = 2.5 per category, $P < 0.05$)、コイン・リージョンの存在 (OR = 2.3 per category, $P = 0.002$)、再発性炎症 (OR = 2.1 per category, $P = 0.003$)、角膜内皮密度減少 (OR = 1.7 per category, $P = 0.005$) の有意な危険因子であった。

また、CMV 関連前眼部炎症性疾患を他に明確な原因がなく CMV-DNA の有意な上昇 (1000 copies/ml 以上) を伴うステロイド抵抗性の再発性前房炎症と定義した時、22 例が該当し、眼圧上昇と角膜内皮密度減少がこの疾患を予測する因子であった (各々 OR

= 16.8, OR = 12.6)。

抗 CMV 治療については 16 例で行われており、バルガンシクロビル内服とガンシクロビル点眼治療は全例で何らかの効果があったが、ガンシクロビル点眼治療のみでは効果のない症例があった。

D. 考察

CMV は多くの人で単球に潜伏感染しており、炎症を生じている部位で原因ではなく、潜伏しているものを検出してしまう可能性がある。しかし、今回の検討で CMV 関連の前房炎症において比較的特徴的な再発性の炎症や眼圧上昇が CMV の量と明確に相関していることが示され、また、抗 CMV 治療に反応して、消炎や眼圧低下が得られることから、CMV が前眼部炎症性疾患の重要な起因ウイルスとなっていることが明確に示された。難治性の再発性の虹彩炎・内皮炎とされている症例の中に、CMV によるものが多く含まれており、適正な診断を受けずに診療されている可能性が示唆された。

E. 結論

CMV は前房炎症をきたす原因不明の再発性虹彩炎・内皮炎の重要な起因ウイルスである。

Real-time PCR による CMV-DNA 量の把握は CMV 関連前眼部炎症の病態の理解に役立つとともに、予後を判定するにあたってでも有用である。

F. 研究発表（平成 23 年度）

論文発表

1. Miyazaki D, Haruki T, Takeda S, Sasaki S, Yakura K, Terasaka Y, Komatsu N, Yamagami S, Touge H, Touge C, Inoue Y: Herpes simplex virus type 1-induced transcriptional networks of corneal endothelial cells indicate antigen presentation function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(7): 4282-4293, 2011.
2. Takeda S, Miyazaki D, Sasaki S, Yamamoto Y, Terasaka Y, Yakura K, Yamagami S, Ebihara N, Inoue Y: Roles played by toll-like receptor-9 in corneal endothelial cells after herpes simplex virus type 1 infection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(9): 6729-6736, 2011.

学会発表

1. Sasaki S, Haruki T, Yamamoto Y, Kandori M, Yakura K, Miyazaki D, Suzuki H, Inoue Y: Efficacy of ASP2151, a novel herpes virus helicase-primase inhibitor, in the mouse model of herpes simplex keratitis. ARVO meeting, Fort Lauderdale, 2011.5.2
2. 川口亜佐子, 武信二三枝, 魚谷瞳, 矢倉慶子, 宮崎大, 井上幸次, 中山哲夫, 吉川哲史, 八田史郎: ムンプスウイルスの関与が疑われた成人の劇症角膜内皮炎の 1 例. 第 84 回鳥取大学眼科研究会, 米子, 2011.9.17

3. 井上幸次, 大橋裕一, 木下茂: インストラクション・コース 53「細隙灯顕微鏡の診かた（角結膜疾患をどう診るか）—Part11」. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.10
4. 池田欣史, 宮崎大, 矢倉慶子, 山本由紀美, 神鳥美智子, 諸星計, 三宅賢一郎, 山崎厚志, 井上幸次, 原田智也: 前房水ウイルス量を経時的に測定したサイトメガロウイルス網膜炎の 1 例. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.7
5. 小泉範子, 稲富勉, 大橋裕一, 井上幸次, 望月學, 西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査. 角膜カンファレンス 2012 第 36 回日本角膜学会総会 第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.25

著書・総説

1. 井上幸次: ヒトヘルペスウイルス感染症. 専門医のための眼科診療クオリファイ 5 全身疾患と眼(村田敏規編). 124-128, 中山書店, 東京, 2011.
2. 井上幸次: 全身疾患に関連したヒトヘルペスウイルス眼感染症. 鳥取医学雑誌. 39: 1-5, 2011.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

前房水 multiplex PCR と real-time PCR を用いた特発性角膜内皮炎と
特発性前部ぶどう膜炎の関連・相違に関する研究

研究分担者 望月 學 東京医科歯科大学眼科学 教授

研究要旨 特発性角膜内皮炎 37 例 37 眼から前房水を採取し、PCR 法にて 20 種類の病原微生物遺伝子の網羅的検索を行い、陽性となった病原体遺伝子に対して real-time PCR 法を用いた定量検査を行った。その結果、9 例（24%）でサイトメガロウイルス遺伝子のみが陽性となり、前房水中の CMV ウイルス量は平均 3.5×10^4 コピー/ml だった。一方、特発性前部ぶどう膜炎に対して PCR 法を行いサイトメガロウイルスが陽性となったものでは、検出されたサイトメガロウイルス量は平均 1.0×10^5 コピー/ml となり、角膜内皮炎のそれと近似した値を示した。この事から、サイトメガロウイルス感染が関与する角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎の病態の相違は、前房におけるウイルス量よりもウイルスの感染部位により生じるものと推察される。

研究協力者

杉田直（東京医科歯科大学眼科学・講師）

高瀬博（東京医科歯科大学眼科学・助教）

本研究は、サイトメガロウイルスが関与する角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎の関連と相違点を明らかにする事を目的とする。

A. 研究目的

眼内炎症を生じる原因には、感染性疾患と非感染性疾患がある。前眼部に炎症を生じる感染性疾患としては単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルスが知られているが、近年では従来原因が不明であり特発性の角膜内皮炎や前部ぶどう膜炎と分類されていた病態の一部にサイトメガロウイルスが関与する事が明らかとなって来た。

B. 研究方法

特発性角膜内皮炎または前部ぶどう膜炎患者から、同意を得て前房水を採取し、病原微生物の遺伝子検索を行った。まず multiplex PCR 法を用いてヒトヘルペス属ウイルス 8 種類を含む 18 種類の病原微生物遺伝子と、細菌および真菌の共通保存領域を標的とした遺伝子の増幅を試みた。次に、multiplex PCR で陽性となった病原体遺伝子

に対して real-time PCR 法を用いた定量検査を行った。これら 2 種類の PCR 法には異なるプライマーを用いる事で、遺伝子増幅の再現性を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究施行は、東京医科歯科大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

特発性角膜内皮炎患者 37 例 37 眼から採取した前房水に対して multiplex PCR を施行したところ、9 例 (24%) でサイトメガロウイルス遺伝子が陽性となった。単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスを含む他の病原体遺伝子は検出されなかった。サイトメガロウイルス遺伝子が陽性となった 9 眼に対して real-time PCR による遺伝子定量検査を施行したところ、前房水中の CMV ウイルス量は平均 3.5×10^4 コピー/ml (最小 1.2×10^3 コピー/ml、最大 1.2×10^5 コピー/ml) だった。これらのうち 4 例で、バルガンシクロビル内服またはガンシクロビル自家調整点眼薬投与による治療後に前房水中の CMV 遺伝子定量を再検査したところ、ウイルス量はいずれも検出限界以下となった。

一方、既知のぶどう膜炎が除外された特発性前部ぶどう膜炎に対して PCR 法を行い、サイトメガロウイルスが陽性となったものでは、検出されたサイトメガロウイルス量は平均 1.0×10^5 コピー/ml となった。

以上より、サイトメガロウイルスが前房水から検出された角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎は、前房水におけるサイトメガロウイルスのウイルス量は近似したものである事が分かった。

D. 考察

特発性角膜内皮炎と特発性前部ぶどう膜炎の一部にはそれぞれサイトメガロウイルスが関与するものがあり、今回の研究では両者の前房内に検出されるサイトメガロウイルスの遺伝子量は近似したものであった。

角膜内皮炎は炎症の主座が角膜内皮にあると考えられ、コインリージョンと呼ばれる円形に配列した角膜後面沈着物に角膜実質浮腫を伴う事を特徴とする。これは、サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎にはあまり見られない特徴である。一方、角膜内皮細胞密度の減少、慢性・再発性の前房内への炎症性細胞浸潤、治療抵抗性の高眼圧などは両疾患における共通の病態である。

これらの特徴と、今回明らかとなった前房内ウイルス量の近似性から、サイトメガロウイルスが関与する角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎には感染ウイルス量による病態への関与は少ないと考えられ、むしろ眼内組織におけるウイルスの感染主座が角膜内皮にあるか否かによって両者の病態の違いが生じるものと推察された。

しかし、過去に当院と宮田眼科病院で施行したサイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎症例を含めた 8 例 8 眼における検討では、

僚眼を対照として算出した角膜内皮細胞の減少率と前房内から検出されたサイトメガロウイルス量に正の相関が認められた。

(Miyana M et al. Br J Ophthalmol. 94: 336-340, 2010) この事から、角膜内皮炎に特徴的なコインレージョンを有さない前部ぶどう膜炎においても、ウイルス量に応じて角膜内皮への組織ダメージが生じていると考えられた。

E. 結論

サイトメガロウイルス遺伝子が multiplex PCR 法および real-time PCR 法により検出された角膜内皮炎と前部ぶどう膜炎の前房内サイトメガロウイルス量は近似していた。角膜内皮炎と虹彩炎の病態の相違は、前房におけるウイルス量よりもウイルスの感染主座により生じると推察される。

F. 研究発表 (平成 23 年度)

論文発表 なし

学会発表

1. 杉田直: Comprehensive PCR system for the diagnosis of ocular diseases. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.13
2. 杉田直: 感染症はここまで眼内炎症に関与する-眼内液を用いた網羅的検査でわかったこと-. スリーサム 2011, 京都, 2011.7.8
3. 小泉範子、稲富勉、大橋裕一、井上幸次、望月學、西田幸二: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査. 角膜カンファランス 2012, 東京, 2012.2.24

著書・総説 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし