

201128277A

厚生労働科学研究費補助金

難治疾患克服研究事業

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治疾患克服研究事業

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 學

平成 24 (2012) 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	3
高瀬 博	
2. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	4
後藤 浩	
3. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	5
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	8
大黒 伸行	
5. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	9
水木 信久	
6. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	10
園田 康平	
7. 急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究	11
南場 研一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	17

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 望月 學
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 眼科学分野 教授

研究要旨：急性網膜壊死の診断基準を班員の討議に基づいて作成した。その骨子は、初期臨床診断のための6項目をあげ、さらに経過項目と検査項目により、確定診断群（ウイルス同定）と臨床診断群に分類した。

A. 研究目的

急性網膜壊死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(Jpn J Ophthalmol, 2007; 51: 41-4)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いたる症例が非常に多い。本研究の目的は、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基礎となる診断基準を作成することである。

B. 研究方法

- (1)急性網膜壊死の診断基準作成(平成24年度)
- 急性網膜壊死の診断基準(案)を作成するために、本症の臨床経験豊富な専門家からなる研究班を組織する。
 - 研究班班員の経験と知識に基づいて、急性網膜壊死の診断基準(案)を作成する。(研究班全員)
 - 急性網膜壊死の原因診断として、眼内液を用いてヘルペスウイルス DNA を検査するシステムを診断に取り入れる。検査方法はヒトヘルペスウイルス DNA を網羅的に検出する定性 multiplex PCR とウイルス量を測定する定量 real time PCR を組み合わせておこなう。
- (2)調査研究のモニタリング・監査・データマネジメント東京医科歯科大学倫理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委員会審査を受けて、更に、臨床研究登録を行ってから研究を開始する。

C. 研究結果、考察

平成23年10月8日と平成24年1月28日に

本研究班の班会議を開催し、班員全員により矯正網膜壊死の診断基準案を討論し、表1に示す急性網膜壊死の診断基準(案)を作成した。その骨子は、蓄積された本症に関する臨床的知識と現代の医学の進歩を取り入れた診断基準を作成すること、また、一般の医療現場でも使いやすいものである診断基準とすることを確認した。従来からある急性網膜壊死の診断基準(Am J Ophthalmol, 1994; 117: 663-7)との相違点は、急性網膜壊死の臨床経過と PCR などの眼内液を用いた新しい検査法を診断基準に取り入れたことである。

D. 結論

新しい急性網膜壊死の診断基準(案)を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. Br. J. Ophthalmol. 2011; 95: 1251-1254.
 - 伊丹彩子、臼井嘉彦、森 秀樹、坂井潤一、後藤 浩。強膜炎様症状を呈したために診断に苦慮した単純ヘルペスウイルス 2 型による急性網膜壊死の 1 例。眼科 53: 719-724, 2011.

2. 学会発表

国内

口頭発表

0 件

原著論文による発表	2件	
それ以外(レビュー等)の発表	0件	2. 実用新案登録 なし
H. 知的財産権の出願・登録状況		
1. 特許取得		3. その他
なし		なし

表 1. 急性網膜壊死の診断基準

<p>診断基準の考え方</p> <p>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。</p> <p>1. 初診眼所見項目</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>c. 網膜動脈炎が存在する</p> <p>d. 視神経乳頭発赤がある</p> <p>e. 炎症による硝子体混濁がある</p> <p>f. 高眼圧症がある</p> <p>2. 経過項目</p> <p>a. 病巣は急速に円周方向に拡大する</p> <p>b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる</p> <p>c. 網膜血管閉塞を生じる</p> <p>d. 視神経萎縮を来す</p> <p>e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する</p> <p>3. 検査</p> <p>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</p> <p>b. 他疾患を疑わせる検査結果がない</p> <p>4. 分類</p> <p>(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</p> <p>(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</p>

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

分担研究者 高瀬 博
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 眼科学分野 助教

研究要旨

急性網膜壊死の診断基準を作成した。その骨子は、初期眼所見 6 項目と、さらに経過 3 項目とウイルス学的検査により、確定診断群（ウイルス同定）と臨床診断群に分類して診断するものである。

A. 研究目的

急性網膜壊死は急性に網膜壊死が進行し失明に至る重篤な疾患であり、早期診断・早期治療が極めて重要である。しかし、本症の診断基準はいまもなく、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が多い。本研究は、我が国における急性網膜壊死の治療指針作成に向けて基礎となる診断基準をつくることである。

B. 研究方法

- (1) 急性網膜壊死の診断基準作成
- 急性網膜壊死の診断基準を作成するために、ぶどう膜炎専門家からなる研究班を組織する。
 - 研究班班員により急性網膜壊死の診断基準（案）を検討する。
 - 急性網膜壊死の原因診断として、眼内液を用いてヘルペスウイルス DNA を検査するシステムを診断に取り入れる。
- (2) 調査研究のモニタリング・監査・データマネジメント
東京医科歯科大学倫理委員会と協同研究施設の倫理委員会の承認を得て、臨床研究登録を行ってから研究を開始する。

C. 研究結果、考察

平成 23 年 10 月 8 日と平成 24 年 1 月 28 日に本研究班の班会議を開催し、班員全員の出席の下で、本研究の目的と方法を討論し、急性網膜壊死の診断基準（案）を作成した。その骨子は、蓄積された本症に関する臨床的知識と現代の医学の進歩を取り入れた診断基準を作成すること、また、一般の医療現場でも使いやすいものである診断基準とすることを確認した。従来からある米国の急性網膜壊死の診断基準との相違点は、急性網膜壊死の臨床経過と PCR などの眼内液を用いた新しい検査法を診断基準に取り入れたことである。

D. 結論

新しい急性網膜壊死の診断基準（案）を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
1) Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. Br. J. Ophthalmol. 2011; 95: 1251-4.
2) 伊丹彩子、臼井嘉彦、森 秀樹、坂井潤一、後藤 浩。強膜炎様症状を呈したために診断に苦慮した単純ヘルペスウイルス 2 型による急性網膜壊死の 1 例。眼科 53: 719-724, 2011.
- 学会発表
国内
口頭発表 0 件
原著論文による発表 2 件
それ以外（レビュー等）の発表 0 件

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- 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 後藤 浩
東京医科大学 眼科 教授

研究要旨：急性網膜壊死は一定の割合で僚眼に再発をきたすが、多数例の検討の結果、僚眼に発症する時期は発症後3か月以内の早期に発症する場合と、3年以上経過した後に発症する場合があります、特に後者は若年発症例でHSVに起因することが多いことが判明した。

A. 研究目的

多数の急性網膜壊死(ARN)症例を片発症例と両眼発症例に分けてレトロスペクティブに解析し、とくに両眼発症例における特徴を明らかにすることによって、本症が再発するメカニズムについて考察する。

B. 研究方法

1985年から2010年までの期間に当科で急性網膜壊死と診断、加療された連続108症例について、片眼発症例と両眼発症例に分け、それぞれ年齢、性別、原因ウイルスのほか、両眼発症例については後発眼の発症時期などについて比較検討した。

なお、今回の調査は過去の診療録に基づいた再発の有無について検討した後ろ向き研究のため、特別な倫理的配慮の必要性はないと判断したが、今後、研究班全体として行っていく診断基準の確立に向けた研究では、学内の倫理委員会の承諾を得たうえで個別にインフォームドコンセントを取得していく予定である。

C. 研究結果

片眼発症例と両眼発症例では、性別、発症時年齢、原因ウイルスなどに有意差はみられなかった。両眼発症例は全体の約10%を占めていた。僚眼における発症、すなわち後発眼の発症時期は、早期の発症例(3か月以内)と、長期経過後の発症例(3年以上)に明確に二分されることが判明し、この間の期間(3か月から3年)における発症例は1例も存在しなかった。長期経過後の発症例の特徴としては、若年の症例で、原因ウイルスとしてはHSVが多い傾向にあった。

D. 考察

急性網膜壊死では発症早期から抗ウイルス療法を行っても一定の割合で再発をきたす。僚眼における発症や発症時期については、原因ウイルスや発症時の年齢が関与している可能性がある。

E. 結論

両眼性の急性網膜壊死は一定の頻度で発症し、特に若年発症で原因ウイルスがHSVの症例では長期経過後の僚眼への発症に留意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成23年度)

1. 論文発表

- 1) Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. Br J Ophthalmol. 2011 95(9): 1251-4.
- 2) 森地陽子, 臼井嘉彦, 奥貫陽子, 坂井潤一, 後藤 浩. 発症から3年および21年後に僚眼に再発した急性網膜壊死の1例. あたらしい眼科, 2011; 28: 1769-1772.

2. 学会発表

- 1) Morichi Y, Uusi Y, Okunuki Y, Goto H. A case of acute retinal necrosis recurred in the fellow eye 3 and 21 years after initial onset. International Ocular Inflammation Society 2011, Goa (India), 2011.11.15.
- 2) Okunuki Y, Usui Y, Goto H. Comparison of unilateral and bilateral acute retinal necrosis: analysis of 108 cases. World Ophthalmology Congress 2012, Abu Dhabi, 2012.2.16.1.
- 3) 臼井嘉彦, 森地陽子, 奥貫陽子, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: 急性網膜壊死患者の前房水中ヘルペスウイルスDNA量と臨床的意義. 第45回日本眼炎症学会 2011.7.8-10 京都国際会館
- 4) 臼井嘉彦, 森秀樹, 奥貫陽子, 森地陽子, 毛塚剛司, 坂井潤一, 後藤 浩: 視力予後良好であった急性網膜壊死の臨床像の検討. 第65回日本臨床眼科学会 2011.10.7-10 東京国際フォーラム

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 岡田アナベルあやめ
杏林大学 眼科 教授

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。本研究では多施設共同研究を組織し、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の基盤となる診断基準(案)が作成された。

A. 研究目的

急性網膜壊死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(Jpn J Ophthalmol, 2007; 51: 41-4)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、多施設共同研究を組織し、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その基盤となる診断基準を作成することである。

B. 研究方法

(1) 急性網膜壊死の診断基準作成

(平成24年度)

- 急性網膜壊死の診断基準(案)を作成するために、本症の臨床経験豊富な専門家から構成された研究班を組織する。
- 研究班班員の経験と知識に基づいて、急性網膜壊死の診断基準(案)を作成する。(研究班全員)
- 急性網膜壊死の原因診断として、前房水および硝子体手術時に採取した硝子体液を用いてヘルペスウイルス DNA を検査するシステムを診断に取り入れる。検査方法はヒトヘルペスウイルスに対する PCR を行い診断に用いる。

(2) 調査研究のモニタリング・監査・データマネジメント本調査研究の安全性と倫理性について杏林大学倫理委員会にて審議され承認された。プライバシー確保のため個人の名前、ID 番号などは研究のデータに使用しない。また研究成果について、学会や学術雑誌に公表する場合、被験者の

匿名化を行う。

さらに杏林大学眼科学教室のホームページに本研究調査に関する案内書を掲載する。本研究調査への参加を希望されない場合は本調査から除外する。

C. 研究結果

平成23年10月8日に本研究班の班会議を開催し、班員全員の出席の下で、本研究の目的と方法を討論し、表1に示す急性網膜壊死の診断基準(案)を作成した。作成にあたっての基本的な理念として、これまで蓄積された本症に関する臨床的知識と医学の進歩を取り入れた診断基準を作成すること、また、臨床の現場でも分かりやすく、かつ使いやすいものである診断基準とすることを確認した。

D. 考察

急性網膜壊死の診断基準の作成にあたり、現在の知識と診断技術を取り入れた診断基準(案)を作成した。従来から用いられている急性網膜壊死の診断基準(Am J Ophthalmol, 1994; 117: 663-7)との相違点は、急性網膜壊死の臨床経過と PCR 法を利用した眼内液を用いた新しい検査法を診断基準に取り入れたことである。本診断基準を用いることで、より迅速で正確な診断が可能となり、急性網膜壊死の視力予後の改善が期待される。

E. 結論

本研究調査にて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の基盤となる診断基準(案)が作成された。

表 1. 急性網膜壊死の診断基準(案)

<p>診断基準の考え方</p> <p>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。</p> <p>1. 初診眼所見項目</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>c. 網膜動脈炎が存在する</p> <p>d. 視神経乳頭発赤がある</p> <p>e. 炎症による硝子体混濁がある</p> <p>f. 高眼圧症がある</p> <p>2. 経過項目</p> <p>a. 病巣は急速に円周方向に拡大する</p> <p>b. 多発性網膜裂孔、網膜剥離を生じる</p> <p>c. 網膜血管閉塞を生じる</p> <p>d. 視神経萎縮を来す</p> <p>e. 抗ヘルペスウイルス薬に反応する</p> <p>3. 検査</p> <p>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</p> <p>b. 他疾患を疑わせる検査結果がない</p> <p>4. 分類</p> <p>(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</p> <p>(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</p>

F. 研究発表(平成 23 年度)

1. 論文発表

- 1) Keino H, Watanabe T, Taki W, Okada AA. Effect of infliximab on gene expression profiling in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 7681-7686.
- 2) Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behcet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 1245-1250.
- 3) Taki W, Keino H, Watanabe T, Nakashima C, Okada AA. Interferon-gamma release assay in tuberculous scleritis. *Arch Ophthalmol* 129: 368-371, 2011
- 4) Nakashima C, Keino H, Watanabe T, Taki W, Okada AA. Intravitreal bevacizumab for iris metastasis of small cell lung carcinoma and neovascular glaucoma. *Jpn J*

Ophthalmol 55(1): 80-81, 2011.

- 5) 渡邊交世、三木大二郎、岡田アナベルあやめ、平形明人. 急性網膜壊死の治療成績. *日本眼科学会雑誌*, 15(1): 7-12, 2011.
 - 6) Yonekawa Y, Hirakata A, Inoue M, Okada AA. Spontaneous closure of a recurrent myopic macular hole previously repaired by pars plana vitrectomy. *Acta Ophthalmologica* 89(6): e536-537, 2011.
2. 学会発表
- 1) Davis EJ, Hills WL, Winthrop KL, Smith JR, Tuberculous Optic Neuropathy Study Group (includes Okada AA). Tuberculosis optic neuropathy: clinical presentations and visual outcomes. ARVO, Ft. Lauderdale, May 1-4, 2011.
 - 2) Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Inoue M, Hirakata A, Okada AA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of

the choroid in new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. ARVO, Ft. Lauderdale, May 1-4, 2011.

- 3) 中島史絵、慶野博、渡邊交世、瀧和歌子、岡田アナベルあやめ. Bevacizumab 硝子体注射により新生血管の退縮がみられた転移性虹彩腫瘍の1例. 第115回日本眼科学会総会、東京、2011年5月12-15日
- 4) 中山真紀子、慶野博、渡邊交世、瀧和歌子、岡田アナベルあやめ. 原田病における脈絡膜厚の長期経過. 第45回日本眼炎症学会、京都、2011年7月8-10日
- 5) 瀧和歌子、慶野博、渡邊交世、伊東真知子、岡田アナベルあやめ. EDI-OCTを用いた片眼性後部強膜炎の脈絡膜厚の評価. 第45回日本眼炎症学会、京都、2011年7月8-10日
- 6) Okada AA, Trusko BE, Mochizuki M, Ohno S, Jabs DA. Development of Structured Clinical Terminology for Uveitis. 第45回日本眼炎症学会、京都、2011年7月8-10日
- 7) 岡田アナベルあやめ、中山真紀子、慶野博、渡邊交世、渡邊望、井上真、平形明人. 眼炎症疾患におけるEDI-OCT. 第13回Japan Macula Club、蒲郡、2011年8月20-21日
- 8) 中山真紀子、平形明人、慶野博、柴田朋宏、寺戸雄一、藤野節、岡田アナベルあやめ. 結節性硬化症に合併した網膜腫瘍に網膜生検を施行した一例. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011年10月7-10日
- 9) 山本亜希子、岡田アナベルあやめ、横田怜二、柴田朋宏、國田大輔、利井東昇、杉谷篤彦. 滲出型加齢黄斑変性に対し初回治療にpegaptanib 硝子体内投与を選択した症例の治

療成績. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011年10月7-10日

- 10) 渡邊交世、慶野博、瀧和歌子、越前成旭、岡田アナベルあやめ. 眼炎症疾患に伴う黄斑浮腫に対する炭酸脱水素酵素阻害剤内服投与の有効性の再考. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011年10月7-10日
- 11) 慶野博、渡邊交世、中山真紀子、瀧和歌子、岡田アナベルあやめ. EDI-OCTを用いた原田病回復期の脈絡膜厚の評価. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011年10月7-10日
- 12) 山本亜希子、岡田アナベルあやめ、杉谷篤彦、利井東昇、國田大輔、柴田朋宏、横田怜二. 滲出型加齢黄斑変性に対するranibizumab 硝子体内投与2年間の治療成績. 第50回日本網膜硝子体学会総会、東京2011年12月2-4日
- 13) Yamamoto A, Okada AA, Sugitani A, Yokota R, Shibata T, Kunita D, Rii T. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration versus polypoidal choroidal vasculopathy. WOC 2012 Abu Dhabi, Abu Dhabi, Feb 16-20, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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 大黒 伸行
大阪厚生年金病院 眼科 主任部長

研究要旨：第一段階として、眼炎症疾患について造詣の深い専門医で研究班を構成し、急性網膜壊死の診断基準仮案を作成する。次の段階として、各施設における急性網膜壊死症例について後ろ向きに検討し、本仮案の妥当性を評価する。

A. 研究目的

我が国における急性網膜壊死の診断基準を作成すること。

B. 研究方法

眼炎症疾患について造詣の深い専門医で研究班を構成し、急性網膜壊死の診断基準仮案を作成する。次の段階として、各施設における急性網膜壊死症例について後ろ向きに検討し、本仮案の妥当性を評価する。

（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る。また、各症例については個人が特定できないように配慮する。

C. 研究結果

平成 23 年 10 月 8 日と平成 24 年 1 月 28 日の 2 度に渡り斑会議に参加した。その結果、研究代表者の望月教授の報告書に記載されている仮案が診断基準として妥当であるとの結論に達した。

D. 考察

今回作成された急性網膜壊死診断基準は、本疾患の早期診断に有用であると期待される。今後後ろ向き検討を行うことで、この仮案の有用性を検討する必要がある。

E. 結論

眼炎症疾患について造詣の深い専門医で構成された研究班により 2 度にわたる詳細な議論の末、難治性疾患である急性網膜壊死の早期診断に役立つと考えられる診断基準仮案が作成された。

F. 研究発表（平成 23 年度）

1. 論文発表

- 1) Haruta H, Ohguro N, Fujimoto M, Hohki S, Terabe F, Serada S, Nomura S, Nishida K, Kishimoto T, Naka T: Blockade of Interleukin-6 Signaling Suppresses Not Only Th17 But Also Interphotoreceptor Retinoid Binding Protein-Specific Th1 By Promoting Regulatory T cells In Experimental Autoimmune Uveoretinitis Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3264-71
- 2) Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shuma Y, Narazaki M, Ogata A, Yoshizaki K, Kumanogoh A, Kishimoto T, Tanaka T: A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. Mod Rheumatol. 2011 Jul 12 (Epub ahead of print)

2. 学会発表

- 1) 大黒伸行、園田康平、竹内大、松村美代、望月學：ぶどう膜炎全国疫学調査の結果報告。第 45 回日本眼炎症学会、京都 2011

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
横浜市立大学医学部 眼科学 教授

研究要旨：急性網膜壊死の診断基準を作成すること

A. 研究目的

我が国における急性網膜壊死の実態調査に基づき、治療指針作成に向けて基礎となる診断基準を作成すること。

B. 研究方法

東京医科歯科大学を代表とし、全国複数の施設から臨床経験豊富な医師を集めた研究班を組織し、急性網膜壊死の診断基準(案)を作成する。その案に基づき、それぞれの施設で実態調査を行い、その診断基準の妥当性を評価検討し、新しい診断基準の作成を行う。

(倫理面への配慮)

調査分担研究を行う各施設において、研究の安全性と倫理性の審査を倫理委員会の審査承認を得て調査研究を行う。

C. 研究結果

平成 23 年 10 月 8 日、平成 24 年 1 月 28 日、斑会議を開催し、診断基準(案)の作成、改訂を行った。

D. 考察

臨床所見や検査所見から、急性網膜壊死を強く疑った場合に、迅速に正確に診断し、早急に治療に結びつけるための診断基準とすることを確認した。(今回の診断基準には、PCR など眼内液を用いた検査法を組み込んでいる。)

E. 結論

わが国における、新しい急性網膜壊死の診断基準(案)を作成した。

F. 研究発表(平成 23 年度)

- 論文発表
 - 1) Sato M, Kawagoe T, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Toll-like receptor-2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese population. *Mol Vis* 17: 731-736, 2011.
 - 2) Kawagoe T, Mizuki N: Sarcoidosis. Ocular manifestations of systemic disease. *Curr Opin Ophthalmol* 22: 502-507, 2011.
- 学会発表
 - 1) Mizuki N: Molecular genetics of Behcet's disease. Workshop on epidemiology and diagnosis of Behcet's disease. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
 - 2) Mizuki N, Meguro A: Genome-wide association studies on multifactorial ocular diseases. The 52nd Annual Meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan (Taipei, Taiwan), November, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得
特になし
- 実用新案登録
特になし
- その他
特になし

急性網膜壊死の診断基準に関する調査研究

分担研究者 園田 康平
山口大学 眼科 教授

研究要旨：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基礎となる診断基準を作成することを目的とするものである。

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いたる症例が非常に多い。本研究の目的は、多施設協同研究を通して、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礎となる診断基準を作成することである。

B. 研究方法

- (1)急性網膜壊死の診断基準作成(平成24年度)
1. 急性網膜壊死の診断基準(案)を作成するために、本症の臨床経験豊富な専門家からなる研究班に参加する。
 2. 研究班班員の経験と知識に基づいて、急性網膜壊死の診断基準(案)を作成する。(研究班全員)
 3. 急性網膜壊死の原因診断として、眼内液を用いてヘルペスウイルス DNA を検査するシステムを診断に取り入れる。検査方法はヒトヘルペスウイルス DNA を網羅的に検出する定性 multiplex PCR とウイルス量を測定する定量 real time PCR を組み合わせておこなう。
- (2)調査研究のモニタリング・監査・データマネジメント

東京医科歯科大学倫理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委員会審査を受けて、更に、臨床研究登録を行ってから研究を開始する。

C. 研究結果

当初の目的である急性網膜壊死の診断基準の作成に対して、現在の知識と診断法を取り入れた診断基準(案)を作成することができた。

D. 考察

今回は時間的制約のために急性網膜壊死の診断基準(案)を作成するにとどまった。その診断基準が適正なものであるかの検証と、それに基づく診断基準の修正が診断基準の作成には必須である。今後、診断基準が妥当であるか否かを検証する目的で、急性網膜壊死患者と対照疾患患者を用いて班員施設での後向き調査研究、並びに、全国の大学病院眼科に依頼して行う多施設前向き調査研究を行う。調査研究施行に先立ち当施設でも倫理委員会審査を申請中である。

E. 結論

新しい急性網膜壊死の診断基準(案)を作成した。

F. 研究発表(平成23年度)

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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)を作成した。今後はその妥当性につい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)

今回の研究には患者への介入、患者情報の取り扱いはない。

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。今後、上記診断基準の妥当性を検証するため、症例について診療録から後ろ向きに調査を行う予定である。

D. 考察

今回まとめられた診断基準には眼内液からのヘルペスウイルス DNA を検出する診断法を取り入れた点が、従来の診断基準(Am J Ophthalmol, 1994; 117: 663-7)よりも進歩した点である。より正確な診断を素速くおこなうことで少しでも早く治療を開始でき、少しでも視力予後の向上に生かせるのではないかと期待される。

E. 結論

急性網膜壊死診断基準(案)を作成した。今後その妥当性を検証する予定である。

F. 研究発表(平成 23 年度)

1. 論文発表

- 1) Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. Rheumatology (Oxford). 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 2) Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titer and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behcet's disease with infliximab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. in press
- 3) Ito R, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Uemoto R, Nomura E, Nishide T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of association

between TLR9 gene polymorphisms and VKH in Japanese patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011; 19: 202-205

- 4) Sato M, Kawagoe T, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Toll-like receptor2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese population. *Mol Vis.* 2011; 17: 731-736
- 5) Takamura E, Uchio E, Ebihara N, Ohno S, Ohashi Y, Okamoto S, Kumagai N, Satake Y, Shoji J, Nakagawa Y, Namba K, Fukagawa K, Fukushima A, Fujishima H. Japanese guideline for allergic conjunctival diseases. 2011; 60: 191-203

2. 学会発表

- 1) Iwata D, Namba K, Mizuuchi K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Antinuclear antibodies associated with reduced effects of infliximab treatment in Behcet' s disease, The 26th APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology): Sydney, Australia; 2011/3/20-24

- 2) Yamamoto M, Namba K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. A case of ocular toxocariasis confirmed by immunochromatography of vitreous fluid, The 26th APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology): Sydney, Australia; 2011/3/20-24

- 3) Namba K. Molecular targeting therapy in intraocular inflammations. Symposium: Advances on molecular mechanisms in intraocular inflammation, neovascularization and neuroprotection. The 26th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO): Sydney, Australia; 2011/3/24

- 4) Namba K, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Infliximab treatment of Behcet' s disease. Asia Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Sentosa, Singapore; 2011/1/21

- 5) 齋藤理幸、齋藤 航、南場研一、水内一臣、岩田大樹、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 急性網膜壊死に対する網膜硝子体手術成績、第 45 回 眼炎症学会、京都、2011/7/8-10

G. 知的財産権の出願・登録状況
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
Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H.	Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset.	Br J Ophthalmol.	95	1251-1254	2011
Okunuki Y, Usui Y, Katai N, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, Wakabayashi Y	Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion.	Am J Ophthalmol	151	610-616	2011
Yoshimura M, Kanesaka N, Saito K, Koizumi K, Tokuyue K, Goto H	Diagnosis of Uveal Malignant Melanoma by a New Semiquantitative Assessment of N-isopropyl-p-[123I]-Iodamphetamine.	Jpn J Ophthalmol	55	148-154	2011
Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Kezuka T, Takeuchi M, Iwasaki T, Ohno A, Goto H	Increases of vitreous monocyte chemotactic protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy.	Retina.	31	1951-1957	2011
Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, Goto H, Nishida K, Yasuno Y	Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	249	1485-1492	2011
Yamauchi Y, Kimura K, Agawa T, Tsukahara R, Mishima M, Yamakawa N, Goto H	Correlation between high-resolution optical coherence tomography (OCT) images and histopathology in an N-methyl-N-nitrosourea-induced retinal degeneration rat model.	Br J Ophthalmol	95	1161-1165	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kezuka T, Usui Y, Goto H	Analysis of the pathogenesis of experimental autoimmune optic neuritis.	J Biomed Biotechnol.		294046	2011
Keino H, Watanabe T, Taki W, Okada AA.	Effect of infliximab on gene expression profiling in Behcet's disease.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52	7681-7686	2011
Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W.	Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behcet's disease on infliximab therapy.	Br J Ophthalmol.	95	1245-1250	2011
Taki W, Keino H, Watanabe T, Nakashima C, Okada AA.	Interferon-gamma release assay in tuberculous scleritis.	Arch Ophthalmol	129	368-371	2011
Nakashima C, Keino H, Watanabe T, Taki W, Okada AA.	Intravitreal bevacizumab for iris metastasis of small cell lung carcinoma and neovascular glaucoma.	Jpn J Ophthalmol	55	80-01	2011
Yonekawa Y, Hirakata A, Inoue M, Okada AA.	Spontaneous closure of a recurrent myopic macular hole previously repaired by pars plana vitrectomy.	Acta Ophthalmologica	89	e536-537	2011
Haruta H, Ohguro N, Fujimoto M, Hohki S, Terabe F, Serada S, Nomura S, Nishida K, Kishimoto T, Naka T.	Blockade of Interleukin-6 Signaling Suppresses Not Only Th17 But Also Interphotoreceptor Retinoid Binding Protein-Specific Th1 By Promoting Regulatory T cells In Experimental Autoimmune Uveoretinitis.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52	3264-3271	2011
Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shuma Y, Narazaki M, Ogata A, Yoshizaki K, Kumanogoh A, Kishimoto T, Tanaka T.	A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.	Mod Rheumatol.	Jul 12	(Epub ahead of print)	2011