

201231054B

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）

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23～24年度 総合研究報告書

研究代表者 稲富 勉

平成25（2013）年 3月

## 目 次

|                             |       |    |
|-----------------------------|-------|----|
| I. 班員構成                     | ----- | 1  |
| II. 総合研究報告                  |       |    |
| 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                        |       |    |
| 資料1 研究のロードマップ               |       |    |
| 資料2 診断基準                    |       |    |
| 資料3 研究組織情報                  |       |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表         | ----- | 15 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷             | ----- | 19 |

## I. 班員構成

## 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<br>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<br>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<br>眼科学分野           | 教 授  |
|       | 西田 幸二 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>眼科学分野（神戸理化学研究所） | 講 師  |
|       | 高瀬 博  | 東京医科歯科大学医歯学総合研究科<br>眼科学分野           | 助 教  |
|       | 相馬 剛至 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>脳神経感覚器外科学（眼科学）     | 特任助教 |
|       | 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  |

## II. 総合研究報告

## 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

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、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ブドウ膜炎の関連・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。

本研究では、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、CMV 角膜内皮炎の診断および治療法の確立を目的とした研究を行った。

### 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、

研究のロードマップ（資料 1 参照）

### B. 研究方法

（1）平成 22 年度に特発性角膜内皮炎研究

班が作成した診断基準（案）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) 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。また 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、ウイルス量と種々の因子との相関について検討した。

(3) 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。

(4) 不死化ヒト角膜内皮細胞を用いてヒト CMV の臨床分離株の in vitro 感染モデルを作成し、病態の解明に関する基礎研究を行った。

(5) 研究班による多施設プロスペクティブ研究を行って、抗 CMV 治療薬の全身および局所治療による前房内 CMV-DNA 量を指標とした治療効果の評価を行った。

(6) 予後不良な CMV 角膜内皮炎症例に対して、ガンシクロビル (GCV) 点眼治療を併用した角膜移植術を行い、有用性と再発予防治療効果を検討した。

(7) CMV 角膜内皮炎の診断基準の見直しと最終案の作成。

(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. 研究結果および考察

(1) 日本角膜学会会員を対象として実施した実態調査の結果、2004 年から 2011 年に CMV 角膜内皮炎と診断された 106 例 109 眼が報告された。CMV 角膜内皮炎は高齢の男性に多い疾患であり、特徴的臨床所見として、コインリージョンや拒絶反応線様の角膜後面沈着物 (KPs) を伴う角膜内皮炎を生じる。虹彩炎、眼圧上昇の合併率が高い。

(2) 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、眼圧上昇と関連していた。

(3) 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観察により全例で “Owl’s Eye sign” が認められ、非侵襲的検査である生体角膜共焦点顕微鏡の補助診断としての有用性が示された。

(4) ヒト CMV が不死化ヒト角膜内皮細胞に感染可能であることを示し、IL-6 の転写誘導がウイルス増殖よりも前に起こっていることを明らかにした。

(5) CMV 角膜内皮炎に対する GCV 全身投与と局所投与の併用療法の有効性と安全性が示された。

(6) CMV 角膜内皮炎による角膜内皮機能不全に対する角膜移植術では、術後 GCV 投与が有効であった。

(7) 全国調査結果をもとに、診断基準の素案の妥当性を検討し、実態調査に適応した診断基準を作成した。(資料 2 参照)

#### D. 研究目的の達成度

(1) 本研究により当初の目的である診断基準については素案作成から実態調査結果を反映したより妥当性の高いものにまで改変することができた。

(2) 全国調査を実施することで本疾患の発生頻度および治療予後について把握することができ、今後の難治性疾患克服事業の推進による社会的効果を予測することが可能となった。

(3) 全国調査による治療および疾患予後を把握し、今回の標準的治療レジメを用いたプロスペクティブ研究により、今後の推奨される医療にまで言及できた。

(4) 標準治療でのウイルス定量を実施することで治療効果に対する科学的な裏付け結果を得ることが可能であった。

(5) 共焦点顕微鏡を用いた本疾患研究により、本疾患の診断および治療効果判定に新規の情報を加入することができた。一般診療における鑑別診断および治療判定に有用な方法論が確立できた。

(6) 国際的な疫学調査および疾患の地域性については研究目標に達していないため今後の研究課題となる。すでに研究ネットワ

ークは確立されており、今後は研究推進と情報交換にて早期に達成可能と期待できる。

#### E. 臨床現場等への研究成果の活用

(1) 全国調査による好発年齢や性別把握は診断および疾患治療に重要な情報提供となった。

(2) 患者数の把握および治療予後の把握は本疾患治療に必要なとする医療費および角膜移植数の算定に重要な情報となった。

(3) 明確な診断基準の提案は疾患自体の啓蒙と今後の治療法の評価研究において重要な基礎データとなった。

(4) 疾患数の把握および抗ウイルス治療の効果、および外科的治療法の確立により今後の薬剤開発および導入の基礎情報となった。

(5) 定量ウイルス PCR による治療評価は今後の商業ベースでも応用される技術であり診断方法と採用されていく可能性が高い。

#### F. 研究組織情報

研究分担者の所属・配分額・分担項目等(資料 3 参照)

#### G. 研究発表

##### 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Toriyama K, Suzuki T, Hara Y, Ohashi Y: Cytomegalovirus retinitis after multiple ocular surgeries in an immunocompetent patient. *Case Report Ophthalmol.* 3(3): 356-359, 2012.
  7. Zheng X, Inoue Y, Shiraishi A, Hara Y, Goto T, Ohashi Y: In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome. *BMC Ophthalmol.* 12: 17, 2012.
  8. Joko T, Shiraishi A, Akune Y, Tokumaru S, Kobayashi T, Miyata K, Ohashi Y: Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF- $\beta_2$ . *Exp Eye Res.* 108: 23-32, 2013.
  9. Inoue Y, Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, Tagawa Y, Shiota H, Inada N, Okamoto S, Araki-Sasaki K, Kimura T, Hatano H, Nakagawa H, Nakamura S, Hirahara A, Tanaka K, Sakuma H: Multicenter clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis. *Br J Ophthalmol.* Epub PMID:23087417
  10. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M: The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 56: 432-435, 2012.
  11. Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S: Development of new therapeutic

modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models. *Exp Eye Res.* 95: 60-67, 2012.

12. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Tsuchiya H, Hamuro J, Kinoshita S: ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating in vivo endothelial tissue. *Am J Pathol.* 181(1): 268-277, 2012.
13. Hatanaka H, Koizumi N, Okumura N, Takahashi H, Tanioka H, Young RD, Jones FE, Quantock AJ, Kinoshita S: A study of host corneal endothelial cells after non-descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 32(1): 76-80, 2013.
14. Okumura N, Kay EP, Nakahara M, Hamuro J, Kinoshita S, Koizumi N: Inhibition of TGF- $\beta$  signaling enables human corneal endothelial cell expansion in vitro for use in regenerative medicine. *PLoS ONE* 8(2): e58000, 2013.
15. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S: Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea.* in press.

#### 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: サイトメガロウイルス角膜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

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
3. 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
4. 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
5. 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: サイトメガロウイルス角膜炎の臨床像 : 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

6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Koizumi N: New strategy for corneal endothelial tissue engineering. A JSPS-Sponsored Research Symposium at Cardiff University “The Cornea and Tissue Engineering”, Cardiff, U.K., 2011.8.19
14. Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S: New strategy for corneal endothelial tissue engineering. Schepens Eye Research Institute 27th Biennial Cornea Conference, Boston, USA, 2011.10.1
15. 小泉範子: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の診断と治療. スリーサム京都 2011, 京都, 2011.7.8 (2010 年度日本眼感染症学会学術奨励賞 (三井賞) 受賞講演)
16. 小泉範子: 角膜内皮再生医療の現状と展望. 第 158 回岡山眼科医会生涯教育講座, 岡山, 2011.7.24
17. 小泉範子: サイトメガロウイルス角膜内皮炎の診断と治療. 京都府眼科医会夏季集会, 京都, 2011.7.30
18. Inatomi T, Koizumi N, Yamamoto Y, Nakagawa H, Miyamoto K, Sotozono C, Kinoshita S: Effect of 0.5% Ganciclovir instillation for the graft survival of keratoplasty with cytomegalovirus endotheliitis. 3rd Asia Cornea Society

Meeting, Philippine, 2012.11.28

19. 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臨床的特徴と診断基準の作成. 角膜カンファレンス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
20. 稲富勉, 小泉範子, 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に対する治療法の確立. 角膜カンファレンス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.15
21. 鄭曉東, 白石敦, 鈴木崇, 坂根由梨, 原祐子, 山口昌彦, 宇野敏彦, 大橋裕一: 生体共焦点顕微鏡による角膜後面沈着物の観察: 感染性及び非感染性疾患鑑別の試み. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012. 4.5
22. 鳥山浩二, 鈴木崇, 鄭曉東, 原祐子, 山口昌彦, 白石敦, 宇野敏彦, 大橋裕一: 初診時に角膜内皮炎と診断されたアカントアメーバ角膜炎の 2 例. フォーサム 2012 横浜 (第 49 回日本眼感染症学会), 横浜, 2012.7.14
23. 井上智之, 鈴木崇, 大橋裕一: グラフト拒絶反応治療抵抗例におけるヘルペス性角膜内皮炎. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28
24. 神鳥美智子, 宮崎大, 矢倉慶子, 小松直樹, 唐下千寿, 石倉涼子, 井上幸次: 前眼部炎症疾患における前房内サイトメガロウイルス DNA のロジスティック解析. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25
25. 神鳥美智子, 宮崎大, 矢倉慶子, 野口由美子, 山本由紀美, 井上幸次, 山上聡, 錫谷達夫: ヒト角膜内皮にサイトメガロウイルスは感染可能か? ~in vitro 分子解析~. 第 14 回島根県眼科冬季学術講演会 第 31 回島根大学眼科同窓会総会, 出雲, 2013.2.10
26. 神鳥美智子, 宮崎大, 矢倉慶子, 野口由美子, 山本由紀美, 井上幸次, 山上聡, 錫谷達夫: ヒト角膜内皮にサイトメガロウイルスは感染可能か? ~in vitro 分子解析~. 角膜カンファレンス 2013 第 37 回日本角膜学会総会 第 29 回日本角膜移植学会, 和歌山, 2013.2.14
27. 福田祥子, 高瀬博, 福地麗, 高橋任美, 望月學: サイトメガロウイルス (CMV) 虹彩炎に対する治療の検討. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.5
28. 杉田直: サイトメガロウイルス虹彩毛様体炎の臨床像と診断. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.8
29. Koizumi N: New strategy for corneal endothelial tissue engineering. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO/SOE Busan 2012). Busan, Korea, 2012.4.14
30. Koizumi N: Development of Advanced Cell Therapy for Corneal Endothelial Disease Using Primate Animal Models.

The 27th Asia Pacific Academy of  
Ophthalmology Congress (APAO/SOE  
Busan 2012). Busan, Korea, 2012.4.14

31. 小泉範子: 我が国の眼感染症の現状: 多施設共同研究のevidence: サイトメガロウイルス角膜内皮炎. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.26

#### 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.
3. 小泉範子: 眼感染アレルギーセミナー—感染症と生体防御— 30. サイトメガロウイルス角膜内皮炎. あたらしい眼科. 28(10): 1439-1440, 2011.
4. 井上幸次: 単純ヘルペス角膜炎, 帯状ヘルペス角膜炎. 専門医のための眼科診療クオリファイ 15 メディカルオプタルモロジー 眼薬物治療のすべて (村

田敏規編). 77-82, 中山書店, 東京, 2012.

5. 高瀬博: 微量検体の網羅的解析による眼炎症性疾患の診断. 日本の眼科 83(11): 1504-1509, 2012.
6. 高瀬博, 望月學: 眼科疾患の病態と診断・治療 ぶどう膜炎. 医学と薬学 67(2): 181-187, 2012.
7. 杉田直: ぶどう膜炎の診断 微量検体検査による網羅的検索. 眼科 54(8): 1033-1040, 2012.
8. 小泉範子: 角膜内皮炎. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue (大橋裕一編). 125-127, 中山書店, 東京, 2012.
9. 小泉範子: 角膜内皮炎 (ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス). 眼科 54(10): 1287-1289, 2012.

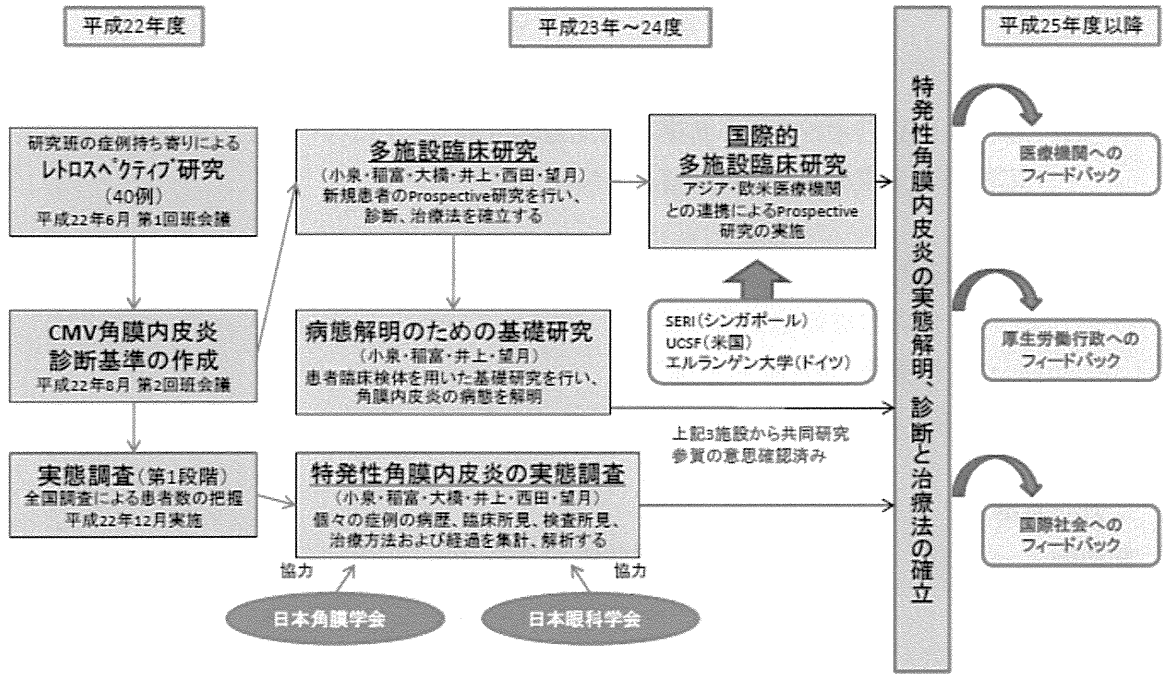
#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 特発性角膜内皮炎の診断・治療法の確立に向けたロードマップ

研究計画の発案に至る成果の蓄積

H17年 世界で初めてのCMV角膜内皮炎を報告(Koizumi, et.al. AJO, 2006)  
 H19年 多施設研究によるCMV角膜内皮炎8症例を報告(Koizumi, et al. Ophthalmology, 2008)



## 資料 2 : 診断基準

### サイトメガロウイルス角膜内皮炎診断基準(改訂版)

平成 24 年度特発性角膜内皮炎研究班作成

- I. 前房水 PCR 検査所見
  - ① cytomegalovirus DNA が陽性
  - ② herpes simplex virus DNA および varicella-zoster virus DNA が陰性
  
- II. 臨床所見
  - ① 小円形に配列する白色の角膜後面沈着物様病変(コインリージョン)あるいは拒絶反応線様の角膜後面沈着物を認めるもの
  
  - ② 角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫があり、かつ下記のうち 2 項目に該当するもの
    - ・ 角膜内皮細胞密度の減少
    - ・ 再発性・慢性虹彩毛様体炎
    - ・ 眼圧上昇もしくはその既往

#### <診断基準>

- |      |                    |
|------|--------------------|
| 典型例  | I および、II-①に該当するもの。 |
| 非典型例 | I および、II-②に該当するもの。 |

#### <注釈>

1. 角膜移植術後の場合は拒絶反応との鑑別が必要であり、次のような症例ではサイトメガロウイルス角膜内皮炎が疑われる。
  - ① 副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬による治療効果が乏しい。
  - ② host 側にも角膜浮腫がある。
  
2. 治療に対する反応も参考所見となる。
  - ① ガンシクロビルあるいはバルガンシクロビルにより臨床所見の改善が認められる。
  - ② アシクロビル・バラシクロビルにより臨床所見の改善が認められない。

資料3：研究組織情報

| ①研究者名 | ②分担する研究項目                            | ③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目          | ④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)     | ⑤所属研究機関における職名 | ⑥研究費配分予定額(千円) |
|-------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| 稲富 勉  | 研究の総括<br>診断および治療法の確立<br>基礎研究<br>実態調査 | 京都府立医科大学<br>平成2年卒<br>医学博士・眼科学 | 京都府立医科大学<br>医学部眼科<br>眼科学   | 助教            | 6,000         |
| 小泉 範子 | 診断および治療法の確立<br>実態調査                  | 京都府立医科大学<br>平成6年卒<br>医学博士・眼科学 | 同志社大学<br>生命医科学部<br>眼科学・医工学 | 教授            | 0             |
| 大橋 裕一 | 診断および治療法の確立<br>実態調査                  | 大阪大学医学部<br>昭和50年卒<br>医学博士・眼科学 | 愛媛大学<br>医学部眼科<br>眼科学       | 教授            | 1,000         |
| 井上 幸次 | 診断および治療法の確立<br>基礎研究<br>実態調査          | 大阪大学医学部<br>昭和56年卒<br>医学博士・眼科学 | 鳥取大学<br>医学部眼科<br>視覚病態学     | 教授            | 1,000         |
| 望月 學  | 診断および治療法の確立<br>基礎研究<br>実態調査          | 九州大学医学部<br>昭和48年卒<br>医学博士・眼科学 | 東京医科歯科大学<br>医学部眼科<br>眼科学   | 教授            | 1,000         |
| 西田 幸二 | 診断および治療法の確立<br>実態調査                  | 大阪大学医学部<br>昭和63年卒<br>医学博士・眼科学 | 大阪大学<br>医学部眼科<br>眼科学       | 教授            | 1,000         |



### 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     |
|------|---------------------|-----------|---|------|-----|------|---------|
| 井上幸次 | ヒトヘルペスウイルス感染症       | 村田敏規      | 専門医のための眼科診療クオリファイ5 全身疾患と眼                   | 中山書店 | 東京  | 2011 | 124-128 |
| 井上幸次 | 単純ヘルペス角膜炎、帯状ヘルペス角膜炎 | 村田敏規      | 専門医のための眼科診療クオリファイ15 メディカルオプタルモロジー 眼薬物治療のすべて | 中山書店 | 東京  | 2012 | 77-82   |
| 小泉範子 | 角膜内皮炎               | 大橋裕一      | 専門医のための眼科診療クオリファイ12 角膜内皮障害 to the Rescue    | 中山書店 | 東京  | 2012 | 125-127 |

### 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  |
|--|---|---------------------------|--------|-----------|------|
| Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, <u>Ohashi Y</u>                                | In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome.   | Invest Ophthalmol Vis Sci | 52(3)  | 1755-1761 | 2011 |
| Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S, <u>Ohashi Y</u>   | 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 |
| Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, <u>Ohashi Y</u> , Inatomi T, Tsubota K | Mathematical projection model of visual loss due to fuchs corneal dystrophy.  | Invest Ophthalmol Vis Sci | 52(11) | 7888-7893 | 2011 |

|  |  |                           |                           |           |      |
|--|--|---------------------------|---------------------------|-----------|------|
| Miyazaki D, Haruki T, Takeda S, Sasaki S, Yakura K, Terasaka Y, Komatsu N, Yamagami S, Touge H, Touge C, <u>Inoue Y</u>  | 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 |
| Takeda S, Miyazaki D, Sasaki S, Yamamoto Y, Terasaka Y, Yakura K, Yamagami S, Ebihara N, <u>Inoue Y</u>  | 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 |
| <u>井上幸次</u>  | 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 |
| <u>小泉範子</u>  | 眼感染アレルギーセミナー—感染症と生体防御— 30. サイトメガロウイルス角膜炎   | あたらしい眼科                   | 28(10)                    | 1439-1440 | 2011 |
| Toriyama K, Suzuki T, Hara Y, <u>Ohashi Y</u>  | Cytomegalovirus retinitis after multiple ocular surgeries in an immunocompetent patient.   | Case Report Ophthalmol.   | 3(3)                      | 356-359   | 2012 |
| Zheng X, Inoue Y, Shiraishi A, Hara Y, Goto T, <u>Ohashi Y</u>   | In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome. | BMC Ophthalmol            | 12                        | 17        | 2012 |
| Joko T, Shiraishi A, Akune Y, Tokumaru S, Kobayashi T, Miyata K, <u>Ohashi Y</u>   | Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF- $\beta$ 2.  | Exp Eye Res               | 108                       | 23-32     | 2013 |
| <u>Inoue Y</u> , Shimomura Y, Fukuda M, Miyazaki D, Ohashi Y, Sasaki H, Tagawa, Y, Shiota H, Inada N, Okamoto S, Araki-Sasaki K, Kimura T, Hatano H, Nakagawa, H, Nakamura S, Hirahara A, Tanaka K, Sakuma H | Multicenter clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis. | Br J Ophthalmol           | Epub<br>PMID:<br>23087417 |           | 2012 |
| Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, <u>Mochizuki M</u>   | The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan.  | Jpn J Ophthalmol          | 56                        | 432-435   | 2012 |
| 高瀬博  | 微量検体の網羅的解析による眼炎症性疾患の診断   | 日本の眼科                     | 83(11)                    | 1504-1509 | 2012 |
| 高瀬博, <u>望月學</u>  | 眼科疾患の病態と診断・治療<br>ぶどう膜炎   | 医学と薬学                     | 67(2)                     | 181-187   | 2012 |

|  |  |             |        |           |          |
|--|--|-------------|--------|-----------|----------|
| 杉田直  | ぶどう膜炎の診断 微量検体検査による網羅的検索  | 眼科          | 54(8)  | 1033-1040 | 2012     |
| <u>Koizumi N</u> , Okumura N, Kinoshita S  | Development of new therapeutic modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models. | Exp Eye Res | 95     | 60-67     | 2012     |
| Okumura N, <u>Koizumi N</u> , Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Tsuchiya H, Hamuro J, Kinoshita S               | ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating in vivo endothelial tissue.                                   | Am J Pathol | 181(1) | 268-277   | 2012     |
| Hatanaka H, <u>Koizumi N</u> , Okumura N, Takahashi H, Tanioka H, Young RD, Jones FE, Quantock AJ, Kinoshita S | A study of host corneal endothelial cells after non-descemet stripping automated endothelial keratoplasty.   | Cornea      | 32(1)  | 76-80     | 2013     |
| Okumura N, Kay EP, Nakahara M, Hamuro J, Kinoshita S, <u>Koizumi N</u>   | Inhibition of TGF- $\beta$ signaling enables human corneal endothelial cell expansion in vitro for use in regenerative medicine.                         | PLoS ONE    | 8(2)   | e58000    | 2013     |
| <u>Koizumi N</u> , Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S  | Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy.                                   | Cornea      |        |           | in press |
| <u>小泉範子</u>  | 角膜内皮炎 (ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス)  | 眼科          | 54(10) | 1287-1289 | 2012     |