

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11481

研究課題名(和文) 感染性角膜炎における抗炎症治療へ向けての分子解析

研究課題名(英文) Molecular analysis for anti-inflammatory treatment against infectious keratitis

研究代表者

井上 幸次 (INOUE, Yoshitsugu)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：10213183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：感染性角膜炎臨床例の病巣のサンプルを用いて、real-time PCRを行い、その診断における有用性を検討した。VZVやCMVではDNAコピー数が0.9以上の高いArea under curve(AUC)を示し、細菌では、0.67のAUCを示した(ROC解析)。このようなDNA検索の結果をAIによる感染性角膜炎診断に使用することで、診断の精度を高めることができた。ステロイド使用の影響についてHSV角膜炎において調べたが、ステロイド点眼とアシクロビル眼軟膏の併用治療をやめた症例の涙液において、サイトカインの検出には一定の傾向は認めず、ウイルスDNAの検出が再発と関連していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

角膜感染症はひとたび起こると視力に重大な障害を起し、特に最近はコンタクトレンズ使用に関連した角膜感染症が若い人たちの間で増加しており、働き盛りの人たちの視力に影響を与え、社会の損失となっている。本研究ではその角膜感染症の治療の根幹となる診断について、近年著しく進歩している分子生物学の手法、更にはAIを取り入れ、的確に診断を行う方法を示すことができた。また、治療面において、単に感染性微生物を抑えるだけでなく、炎症を抑制する手段を取り入れ、視力予後を良好にしていくための基礎となる研究であり、社会に果たす重要な役割を担っていると言える。

研究成果の概要(英文)：DNA copy numbers of causative agents in infectious keratitis cases were measured by real-time PCR, and evaluated for the contribution to the diagnosis. In ROC (Receiver operating curve) analyses, high value of area under curve (AUC) over 0.9 were obtained in varicella-zoster virus (VZV) as well as cytomegalovirus. Copy numbers of broad-range bacterial PCR using 16S rDNA presented 0.67 AUC value. Whereas combination of culture results and DNA copy numbers revealed 0.81 AUC value. Diagnostic accuracy of artificial intelligence (AI) for infectious keratitis was elevated by the combination of these DNA copy numbers with slit lamp images and others such as culture and scrapings.

Regarding as influence of topical steroid usage, clinical cases of herpes simplex virus (HSV) keratitis were investigated. After cessation of topical steroid and acyclovir ointment, the detection of HSV DNA from tear samples was related with recurrences, but not cytokine patterns.

研究分野：眼感染症

キーワード：感染性角膜炎 real-time PCR 単純ヘルペスウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス
細菌 ステロイド

1. 研究開始当初の背景

感染性角膜炎に対して、どのようにステロイドを使用するかということについては、各医師の経験による所が多く、それに関しての研究はひじょうに少ない。また、個々の症例で結果が異なるため、randomized study でもその有用性が示されにくい(Blair J et al. *Can J Ophthalmol* 46:40-45,2011. Srinivasan M et al. *Arch Ophthalmol* 130:143-150,2012)。2014年の第51回日本眼感染症学会ではシンポジウム「ステロイドの刃先」において、前眼部感染症におけるステロイドの使用について、「微妙なサジ加減でなく、明確な使用方法を示す」というコンセプトで講演と討論が行われたが、眼感染症専門家の間でも意見の相違があり、「明確な使用方法」にはほど遠いことが逆に明らかとなった。

感染性角膜炎のうち単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus;HSV)角膜炎では、上皮型ではステロイドを使用せず、実質型では使用する、というコンセンサスが得られているが、上皮型でも上皮がなかなか被覆しない場合に、ステロイドをあえて使用することで治る場合があり、また、実質型ではステロイド点眼を漸減していくことになっているが、漸減しても再発を認めることは多く、一旦はじめたステロイド点眼を適切に止めることは難しい課題である。サイトメガロウイルス(cytomegalovirus;CMV)角膜内皮炎ではステロイド点眼を併用するのが一般的で、平成22年度厚生労働科学研究費 特発性角膜内皮炎研究班が提言した治療法に含まれているが、これがHSV同様CMVの生存をむしろ助けている可能性もあり、本当に正しい治療なのかはいまだ不明である。細菌性角膜炎では、たとえば緑膿菌角膜炎で、治療の後半にステロイド点眼を併用すると、すみやかに消炎が図れることが経験される。しかし、これを一般的な指針にすることは難しく、感染性角膜炎診療ガイドライン(第2版)(日眼会誌 117:467-509,2013)策定においても、議論にはなったが、ステロイド点眼使用については明確な指針を示すことは難しく、むしろリスクを増すとのことで記載が見送られた。真菌性角膜炎やアカントアメーバ角膜炎にいたっては、その発症や悪化にステロイド点眼が密接に関係しており(井上幸次ほか 日眼会誌 120:5-16,2016)ステロイドを治療として用いることはひじょうに難しい。しかし、少数ながら、ステロイドをうまく使用することで治癒する例もあり、欧米では日本に比較してステロイドが使用されている(Park DH, et al. *Cornea* 16:277-283,1997. Dart JKG et al. *Am J Ophthalmol* 148:487-499,2009)。しかし、それに関する適切な指針は示されていない。

我々は今まで、種々の感染性角膜炎について、real-time PCRを用いて、感染微生物の量的な解析をしてきた。HSVについては無症候性排泄(shedding)という現象が存在することがよく知られおり(Kaufman HE et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:241-247,2005)、我々のデータでも、除外診断目的に行った他の原因による角膜炎でも少量(10^2 コピー程度)のHSV-DNAが検出され、real-time PCR 単独で診断を確定するには 10^4 コピーを超えるレベルが必要である(Kakimaru-Hasegawa A, et al. *Jpn J Ophthalmol* 52:24-31,2008)。また、感度と特異度がもっとも良好なカットオフ値についてもROC(receiver operating characteristic)解析によって明らかにしてきた。一方、CMV角膜内皮炎については、前房水中のCMV-DNA量が、再発回数や緑内障治療の程度に相関し、高眼圧、再発、コインレージョンの出現、内皮減少のリスク因子となっていることを明らかにしてきた(Kandori M et al. *Jpn J Ophthalmol* 57:497-502,2013)。アカントアメーバ角膜炎については、そのDNA検索が診断に有用であるばかりか、初診時のDNA量が、その予後を規定することを見出し、また継続的にDNA量を計測することが、治療効果の判定に役立つことを見出した(Ikeda Y et al. *Ophthalmology* 119:1111-1119,2012)。

一方、我々は、角膜への感染でおこる分子の動きを網羅的に検索するために、*in vitro*において、HSV,CMVを角膜の細胞に感染させてマイクロアレイによる検討を行い、データを蓄積してきた(Terasaka Y et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2441-2449,2010. Miyazaki D et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4282-4293,2011)。特に角膜内皮細胞に対するHSV感染については、網羅的な解析で見いだされた分子を更に詳細に解析してきた。たとえば、サイトカイン産生において、toll-like receptor-9(TLR-9)が重要な役割を担っており、それを介したシグナルトランスダクションの機構を解明した。(Takeda S et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:6729-6736,2011)また、Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)という分子が、regulatory T細胞を誘導することを、HSV感染角膜内皮を用いて証明してきた(Haruki T et al. *Br J Ophthalmol* 99:1435-1442,2015)。

このように、感染性角膜炎における感染微生物の消長と反応しているホスト側分子の情報が得られるようになってきている状況において、更にそれを推し進めるとともに、ステロイド点眼適正使用に役立つ情報を得るための研究が可能となってきた。

2. 研究の目的

感染性角膜炎の治療の基本は、起因微生物を特定し、それに効果のある抗微生物薬を投与することにある。しかし、角膜は透明組織であるため、炎症が強かつ長引けば、混濁や惹起乱視の

ため視機能に重大な影響を及ぼす。そのため、炎症を抑える治療が必要となるが、現状ではステロイド点眼に頼るしかなく、しかも、その使用のタイミングは非常に難しく、診断者の経験によることになる。そして、もし使い方を誤ると、感染微生物の増加を招き、事態を悪化させることになる。最近、感染性角膜炎における感染微生物の消長や反応しているホスト側分子の情報が得られるようになってきており、それを解析することによって、経験ではなく、それらの分子情報から、適切な抗炎症療法を行うことが可能になるのではないかとということから、それに向けての基礎的な検討を行う。また、その前提としてまず重要なのは感染微生物の量的把握であり、それを種々の臨床例で引き続き明らかにしていく。

3. 研究の方法

種々の感染性角膜炎の患者サンプル(角膜擦過物や前房水、涙液)を採取し、感染微生物の量を real-time PCR にて検索し、診断への寄与については、ROC 解析により Area under the curve(AUC)を算出し、感度・特異度を明らかにし、臨床所見や他の診断法(培養、塗抹検鏡など)と比較する。また予後解析に関してはカプランマイヤー生存解析およびコックス比例ハザードモデルを用いて検証する。また、real-time PCR で得られた感染微生物の DNA 量を画像による感染性角膜炎診断 Artificial Intelligence (AI)に入れ込む試みを行う。

HSV 角膜炎患者でステロイド点眼とアシクロビル眼軟膏を漸減しながら経過をみている患者において、両者を中止した後、経時的に涙液を採取し、そこに含まれる HSV-DNA 量と種々のサイトカインを測定し、その後再発をきたした事例と再発を起こさなかった事例で比較する。

4. 研究成果

(1)感染性角膜炎における起炎微生物の量的把握

感染性角膜炎臨床例の病巣における起因微生物を real-time PCR によって量的把握し、その診断や予後予測における有用性について検討した。

水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV)

VZV 角膜炎におけるウイルス量について解析を行い、HSV 角膜炎とも比較検討した。ヘルペスウイルス感染を疑われ涙液または前房水の real-time PCR を施行された症例全 519 例を解析対象とした。内訳は男性 288 例、女性 231 例、平均年齢 57 ± 21 歳。年齢、性別、最終診断、角膜潰瘍、角膜浸潤、樹枝状病変、円板状病変、角膜内皮炎、虹彩炎、豚脂様角膜後面沈着物、強膜炎、角膜移植歴、眼圧上昇、涙液または前房水 PCR の検出 DNA コピー数、皮疹をスコア化し、主成分分析により確定診断に寄与した因子群を抽出、ROC 解析により AUC を算出し、感度特異度解析を行った。

その結果、上皮病変を伴う感染症では、皮疹と涙液中 VZV コピー数が主成分を構成し VZV 感染を診断する上で、それぞれ AUC 0.91, 0.87 と非常に優れた検査項目となった。前房内病変の診断には、VZV コピー数は、すぐれた感度特異度を示した (AUC 0.88) が、皮疹の有無の感度特異度は減弱した (AUC 0.74)。real-time PCR による VZV-DNA 検出は、特異的な臨床所見の有無にかかわらず、診断上非常にすぐれた感度特異度をもつ診断法であることが示された。

サイトメガロウイルス (CMV)

CMV 眼感染症について解析を行った。CMV 感染が疑われた、あるいは除外診断のために前房水の CMV real-time PCR を施行した 197 例 197 眼を検討した。解析対象は、前房内 CMV-DNA 量、臨床所見、罹病期間とした。CMV 眼感染症を診断する上でもっとも有効な項目は前房内 CMV-DNA 定量であった。CMV-DNA 量は、角膜内皮炎型、前部ぶどう膜炎型、網膜炎型ともに AUC がそれぞれ 0.95, 0.96, 1.0 となり、いずれの病型においてもすぐれた有効性を示した。次に診断に有効な所見は、前眼部型においては再発回数、眼圧上昇であった。前房内 CMV-DNA 量は、網膜炎型において最大であり、他の病型より有意に高い DNA 量を示した。前房内 CMV-DNA 量は、角膜内皮炎型、前部ぶどう膜炎型ともに頻回の再発に対して有意なオッズ比 (2.2 (P=0.000), 1.5 (P=0.002) per log CMV IU/ml) を示した。前眼部 CMV 感染症の平均罹病期間は 15.7 年と長く、前房内 CMV-DNA 量は罹病期間と有意な相関を認めた ($r=0.50$, $p=0.02$)。罹病期間延長に影響した因子は 前房内 CMV-DNA 量及び角膜内皮細胞減少でありそれぞれハザード比 0.32 (P=0.02), 0.34 ($p=0.04$) となった。CMV 眼感染症を診断する上で、前房内 CMV-DNA 定量はもっとも有効な検査であった。

細菌

細菌性角膜炎の治療期間に菌量、菌種、臨床的背景がいかに影響するかを多変量解析により、real-time PCR の診断寄与について ROC 解析により検討した。

細菌性角膜炎と確定診断し、16S ribosomal DNA (16S rDNA) real-time PCR 及びシーケンスを施行した 112 例を対象とし、コックス比例ハザードモデルを用いて、16S rDNA 量、同定菌種、培養とシーケンスの検出菌の一致性、糖尿病の有無、初診時の抗菌薬の使用の有無が治療期間に影響を与えるかを検討した。また、細菌性でないものも含めた 272 例で ROC 解析を行った。

その結果、112 例中、培養では *Staphylococcus aureus* が 17 例と最も多く検出され、次いで *Corynebacterium* spp. 12 例であった。シーケンスでは *Moraxella* spp. が 13 例と最も多く、次

いで *Pseudomonas aeruginosa* 6例であった。16S r-DNA 量、培養あるいはシーケンスでの緑膿菌の検出の有無が治療期間を有意に延長させるリスク因子であった ($p < 0.05$)。初診時の抗菌薬使用は、16S r-DNA 量を有意に低下させたが、治療期間への影響は認められなかった。*Moraxella* spp. の検出の有無、培養とシーケンスの検出菌の一致性は治療期間に影響を与えなかった。ROC 解析では 16S rDNA real-time PCR は 0.67 の AUC を示し、培養と組み合わせると 0.81 の AUC を示した。

抗菌薬の使用の有無に関わらず、16S rDNA をターゲットとする real-time PCR およびシーケンスは細菌性角膜炎の起原菌の推定および治療抵抗性の予測に有用であることが示された。

(2) 感染性角膜炎診断 AI への応用

以上のような real-time PCR の結果を AI による感染性角膜炎診断に使用できないか検討し、画像や臨床所見とともに DNA コピー数を使用することで、診断の精度を高めることができた。

具体的には感染性角膜炎としてアカントアメーバ性、細菌性、真菌性、ヘルペス性角膜炎の細隙灯画像 1286 枚を用いた。ResNet-50 をベースにした convolutional neural network (CNN) モデルを学習させた後、患者あたり最大 5 枚までの写真を用いて、Gradient boosting decision tree モデルを用いて学習させ、精度を group K fold で評価した。次に、年齢、性別など基本背景情報に加え、培養、塗抹検鏡など種々の検査データ、更に real-time PCR による DNA コピー数を学習情報に加え、精度の改善度を評価した。その結果、基本背景情報と細隙灯画像を用いたときの診断精度は 84% となった。一方、種々の検査値出力を追加すると最大 96% まで改善した。特徴量としてのそれぞれの画像の重要度は、基本背景情報や検査値出力単体よりも多くの場合すぐれており、病状が激しい写真ほど診断における重要度が増す傾向となった。

(3) ステロイド使用の影響

ステロイド使用の影響については HSV 角膜炎において、ステロイド点眼とアシクロビル眼軟膏の併用治療を中止した症例の涙液を経時的に採取し、種々のサイトカインとウイルス量を調べた結果、サイトカインの検出には一定の傾向は認めず (図 1)、ウイルス DNA の検出が再発と関連していることが示唆された (図 2)。

図 1. 実質型角膜炎ヘルペス治療休止の指標 結果: 4例のサイトカインの動き

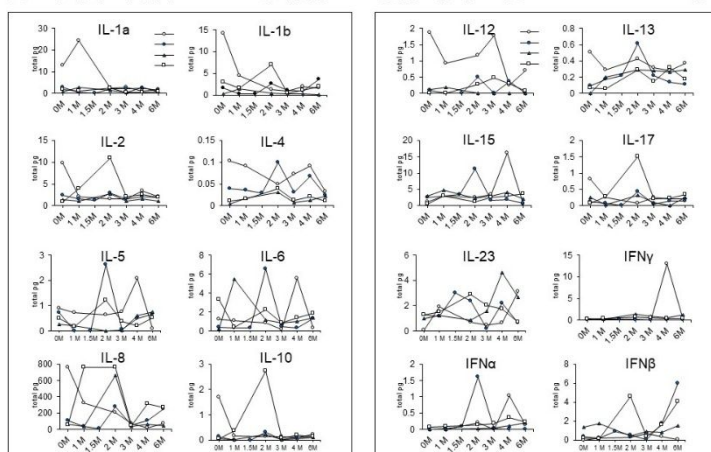
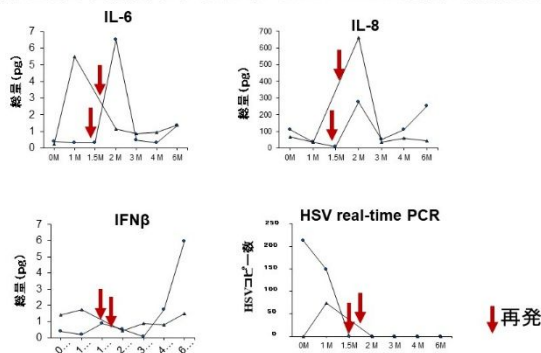


図 2. 実質型角膜炎ヘルペス治療休止の指標 結果: 治療休止後の代表的なサイトカインと HSV-DNA の動き: 再発した 2 例



細菌性角膜炎に対するステロイド使用については、そもそも感染時の宿主側の分子の動きについての知見が少なく、今後はそれを病巣サンプルの RNA を解析することで把握した上で、ステロイド使用による影響へと研究を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Terada Y, Kaburaki T, Takase H, Goto H, Nakano S, Inoue Y, Maruyama K, Miyata K, Namba K, Sonoda K, Kaneko Y, Numaga J, Fukushima M, Horiguchi N, Ide M, Ehara F, Miyazaki D, Hasegawa E, Mochizuki M	4. 巻 227
2. 論文標題 Distinguishing features of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 191-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2021.03.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura K, Miyazaki D, Sasaki S, Inoue Y, Sasaki Y, & Shimizu Y	4. 巻 64
2. 論文標題 Effectiveness of intraoperative iodine in cataract surgery : cleanliness of the surgical field without preoperative topical antibiotics.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 37-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-019-00703-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura K, Miyazaki D, Sasaki S, Inoue Y, Sasaki Y, & Shimizu Y	4. 巻 64
2. 論文標題 Conjunctival bacterial flora and antimicrobial susceptibility in bacterial pathogens isolated prior to cataract surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 423-428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00746-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki D, Eguchi H, Kuwahara T, Nakayama-Imaohji H, Inaba M, Itoi M, Ueda K, Ohashi Y, Sado K, Mizutani S, Miyamoto H, Sasaki S, Shimizu Y & Inoue Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Presence of Acanthamoeba and diversified bacterial flora in poorly maintained contact lens cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69554-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y	4. 巻 65
2. 論文標題 Comparative study of topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 107-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00788-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 124
2. 論文標題 第123回日本眼科学会総会 特別講演 眼感染症への取り組み～基礎から臨床まで～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日眼会誌	6. 最初と最後の頁 155-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 74
2. 論文標題 Clinical Challenge 帯状疱疹後の遅延性角膜病変の症例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床眼科	6. 最初と最後の頁 531-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 149
2. 論文標題 ヘルペスウイルス感染症2020 臨床でのトピックスー眼科領域	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日眼医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1221-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 91
2. 論文標題 ウイルスを知る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 1619-1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, Miyazaki D, & Inoue Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates: two cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-018-1025-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu D, Miyazaki D, Ehara F, Shimizu Y, Uotani R, Inata K, Sasaki S, Inoue Y	4. 巻 258
2. 論文標題 Effectiveness of 16S ribosomal DNA real-time PCR and sequencing for diagnosing bacterial keratitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 157-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04434-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inata K, Miyazaki D, Uotani R, Shimizu D, Miyake A, Shimizu Y, & Inoue Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Effectiveness of real-time PCR for diagnosis and prognosis of varicella-zoster virus keratitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 425-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0604-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki D, Shimizu D, Shimizu Y, Inoue Y, Inoue T, Higaki S, Ueta M, Sugita S, & Real-time PCR for ocular cytomegalovirus infection study group	4. 巻 256
2. 論文標題 Diagnostic efficacy of real-time PCR for ocular cytomegalovirus infections.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2413-2420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4111-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu D, Miyazaki D, Shimizu Y, Hosogai M, Kosugi Y, & Inoue Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Infection of endotheliotropic human cytomegalovirus of trabecular meshwork cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 667-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0618-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, Ohtani F, Kandori-Inoue M, Inatomi T, Sotozono C, Nakagawa H, Horikiri T, Ueta M, Nakamura T, Inoue Y, Ohashi Y, Kinoshita S	4. 巻 101
2. 論文標題 The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 114-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2015-308238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura K, Terasaka Y, Uotani R, & Inoue Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Successful treatment for methicillin resistant Staphylococcus aureus conjunctivitis using 1% povidone iodine eye drop: Two cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmology Research An International Journal	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9734/OR/2017/36471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki D, Uotani R, Inoue M, Haruki T, Shimizu Y, Yakura K, Yamagami S, Suzutani T, Hosogai M, Isomura H, Inoue Y	4. 巻 161
2. 論文標題 Corneal endothelial cells activate innate and acquired arm of anti-viral responses after cytomegalovirus infection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Eye Res	6. 最初と最後の頁 143-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2017.06.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 262
2. 論文標題 眼科治療の進歩 角結膜感染症の治療	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 週刊医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 871-876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 34
2. 論文標題 細菌性角膜炎の診断と治療法を教えてください	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 152-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 95
2. 論文標題 特集「ヘルペスウイルス感染症の最近の知見」角膜ヘルペス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨牀と研究	6. 最初と最後の頁 353-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 147
2. 論文標題 生涯教育シリーズ94「わかりやすい感覚器疾患」眼感染症.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 254-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 39
2. 論文標題 眼科領域のウイルス感染症の検査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 宝函	6. 最初と最後の頁 36-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 73
2. 論文標題 サイトメガロウイルス角膜内皮炎 見過ごされてきた超慢性眼感染症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床眼科	6. 最初と最後の頁 1436-1440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上幸次	4. 巻 34
2. 論文標題 アジスロマイシン点眼～薬剤耐性対策時代の新しい抗菌点眼薬～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本白内障屈折矯正手術学会雑誌 (IOL&RS)	6. 最初と最後の頁 151-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計50件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 宮崎大、綾塚祐二、江原二三枝、清水大輔、清水由美子、魚谷竜、稲田耕大、佐々木慎一、井上幸次
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークによる角膜感染症画像診断
3. 学会等名 角膜カンファランス2020（第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高梨菜穂、春木智子、清水由美子、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 帯状角膜変性上に発症し、非典型的な経過を辿った緑膿菌角膜炎の1例
3. 学会等名 角膜カンファランス2020（第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大松寛、宮崎大、清水由美子、小松藍子、井上幸次
2. 発表標題 複雑な病態を呈したアシクロビル耐性重症角膜ヘルペスの1例
3. 学会等名 角膜カンファランス2020（第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 春木智子、森尾倫子、小松藍子、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 ステロイド中止で増悪し、前房蓄膿を呈したヘルペス性角膜ぶどう膜炎の1例
3. 学会等名 角膜カンファランス2020（第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎大、中川雄次、綾塚祐二、江原二三枝、清水由美子、魚谷竜、稲田耕大、佐々木慎一、井上幸次、前田直之
2. 発表標題 角膜感染症画像診断における深層学習AIと眼科専門医の比較
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江原二三枝、宮崎大、清水由美子、川本由紀美、佐々木慎一、井上幸次、足立香織、甲斐政親、難波栄二
2. 発表標題 サイトメガロウイルス感染後ヒト線維柱帯細胞の転写応答
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 春木智子、高梨菜穂、清水由美子、宮崎大、井上幸次、室田博美、槇村浩
2. 発表標題 Ptoreus mirabilisとColletotrichum fructicolaの混合感染による角膜炎の1例
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎大、小山あゆみ、江原二三枝、清水由美子、井上幸次、中川雄次、綾塚祐二
2. 発表標題 前眼部細隙灯画像による角膜感染症AI診断における臨床所見群の意義
3. 学会等名 第1回眼科AI学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎大、大谷史江、清水由美子、春木智子、山上聡、井上幸次
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス感染による角膜内皮細胞MHCクラス 発現の制御と役割
3. 学会等名 角膜カンファランス2021 (第45回日本角膜学会総会・第37回日本角膜移植学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 特別講演 2 眼感染症への取り組み～基礎から臨床まで～
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 Keynote Lecture: The management of infectious keratitis
3. 学会等名 24th Hannam Ophthalmic Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 術前滅菌法の考え方
3. 学会等名 第34回JSCRS学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦一貴、井上幸次、宮崎大
2. 発表標題 白内障術中ヨード製剤と術前抗菌薬点眼の比較
3. 学会等名 第34回JSCRS学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松藍子、井上幸次、宮崎大、春木智子、後藤寛之
2. 発表標題 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)による縫合糸感染の1例
3. 学会等名 第56回日本眼感染症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎大、江口洋、清水由美子、井上幸次、桑原知巳
2. 発表標題 コンタクトレンズケースのアカントアメーバ汚染と細菌叢解析
3. 学会等名 第56回日本眼感染症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大松寛、佐々木慎一、川本由紀美、馬場高志、井上幸次、西上哲弘
2. 発表標題 口腔内常在菌であるStreptococcus parasanguinisによる外傷性眼内炎の1例
3. 学会等名 第56回日本眼感染症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田裕紀子、蕪城俊克、高瀬博、後藤浩、中野聡子、井上幸次、丸山和一、宮田和典、南場研一、園田康平、金子優、沼賀二郎、望月學
2. 発表標題 ヘルペスウイルス性前部ぶどう膜炎の臨床像の解析
3. 学会等名 第56回日本眼感染症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大松寛、松浦一貴、宮崎大、井上幸次、内尾英一
2. 発表標題 島根県隠岐の島町における54型アデノウイルスによる流行性角結膜炎の感染経路
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺坂祐樹、松浦一貴、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 PAヨード点眼によるアデノウイルス結膜炎治療
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春木智子、魚谷竜、森尾倫子、小松藍子、清水由美子、宮崎大、寺坂祐樹、井上幸次
2. 発表標題 アシクロビル眼軟膏による角膜ヘルペス加療中に結膜上皮欠損を生じた1例
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦一貴、寺坂祐樹、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 白内障術前の結膜嚢常在菌のレボフロキサシン感受性
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森尾倫子、宮崎大、井上幸次、清水由美子、三木統夫
2. 発表標題 円形の難治性角膜潰瘍を呈し、Real-time PCR法で診断できた角膜ヘルペスの1例
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦一貴、寺坂祐樹、井上幸次、宮崎大、佐々木裕美
2. 発表標題 白内障術前の常在菌の主要抗菌薬に対する耐性化
3. 学会等名 第43回日本眼科手術学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高梨菜穂、春木智子、清水由美子、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 帯状角膜変性上に発症し、非典型的な経過を辿った緑膿菌角膜炎の1例
3. 学会等名 第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎大、綾塚祐二、江原二三枝、清水大輔、清水由美子、魚谷竜、稲田耕大、佐々木慎一、井上幸次
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークによる角膜感染症画像診断
3. 学会等名 第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大松寛、宮崎大、清水由美子、小松藍子、井上幸次
2. 発表標題 複雑な病態を呈したアシクロピル耐性重症角膜ヘルペスの1例
3. 学会等名 第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 春木智子、森尾倫子、小松藍子、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 ステロイド中止で増悪し、前房蓄膿を呈したヘルペス性角膜ぶどう膜炎の1例
3. 学会等名 第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 The significance of real-time PCR on the management of VZV keratitis.
3. 学会等名 The 6th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 白内障手術における術前・術中の抗菌薬投与について.
3. 学会等名 第33回JSCRS学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 ヘルペスウイルスによる前眼部感染症
3. 学会等名 第55回日本眼感染症学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 真菌性角膜炎の診断と治療
3. 学会等名 第62回日本医真菌学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 The diagnosis and management of atypical herpes simplex virus keratitis
3. 学会等名 The 2018 Annual Meeting of the Zhejiang Ophthalmological Academy(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 Fungal keratitis learned from Japanese study.
3. 学会等名 第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 魚谷竜、宮崎大、清水由美子、清水大輔、稲田耕大、井上幸次
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎と単純ヘルペスウイルス角膜感染リスク
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 春木智子、大谷史江、川本由紀美、清水由美子、宮崎大、井上幸次、杉田和成
2. 発表標題 粘膜類天疱瘡加療中に上皮型角膜ヘルペスを発症した1例
3. 学会等名 第55回日本眼感染症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 魚谷竜、谷口行恵、春木智子、清水由美子、宮崎大、井上幸次、清水正紀
2. 発表標題 Delayed corneal mucous plaqueに続き角膜ぶどう膜炎を発症した無疹性帯状疱疹の1例
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎大、清水大輔、清水由美子、魚谷竜、稲田耕大、佐々木慎一、井上幸次
2. 発表標題 機械学習による感染性角膜炎診断と病原体real-time PCRの意義
3. 学会等名 第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春木智子、宮崎大、蔵増亜希子、室田博美、槇村浩一、井上幸次
2. 発表標題 兔眼による角膜障害加療中にAlternaria tenuissimaによる真菌性角膜炎を発症した1例
3. 学会等名 第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上幸次
2. 発表標題 感染性角膜炎の治療戦略
3. 学会等名 第87回九州眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 The diagnosis and management of atypical herpes simplex virus keratitis.
3. 学会等名 The 14th Japan-Taiwan Joint Meeting of Ophthalmology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 CMV corneal endotheliitis
3. 学会等名 The 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上幸次, 大橋裕一, 下村嘉一, 外園千恵, 佐々木香る, 真菌性角膜炎多施設スタディグループ
2. 発表標題 真菌性角膜炎多施設スタディグループ: 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究 ~ 真菌分離例の背景・臨床所見の検討 ~
3. 学会等名 第54回日本眼感染症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村圭吾, 砂田淳子, 浅利誠志, 井上幸次, 大橋裕一, 下村嘉一, 外園千恵, 真菌性角膜炎多施設スタディグループ
2. 発表標題 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究 ~ 抗真菌薬併用感受性 ~
3. 学会等名 第54回日本眼感染症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水大輔, 宮崎大, 清水由美子, 細貝真弓, 磯村寛樹, 井上幸次
2. 発表標題 サイトメガロウイルスは線維柱帯細胞に感染するか?
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大谷史江、宮崎大、魚谷竜、川本由紀美、神鳥美智子、清水由美子、井上幸次、山上聡
2. 発表標題 角膜内皮の抗ウイルス応答におけるInterferon regulatory factor 7の役割
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲田耕大、清水由美子、矢倉慶子、魚谷竜、清水大輔、宮崎大、井上幸次
2. 発表標題 水痘帯状疱疹ウイルス角膜炎における遷延化因子の検討
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyazaki D, Inata K, Uotani R, Shimizu D, Miyake A, Shimizu Y, Inoue Y
2. 発表標題 Effectiveness of real-time PCR assessment for varicella-zoster virus-associated keratitis
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimizu D, Miyazaki D, Inoue Y
2. 発表標題 Replication of cytomegalovirus in human trabecular meshwork cells
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Uotani R, Miyazaki D, Shimizu Y, Sasaki S, Inata K, Inoue Y
2. 発表標題 Immune response and corneal endothelial cell loss in CMV corneal endotheliitis
3. 学会等名 The 7th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting (ACS2020)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue Y
2. 発表標題 Pathogenesis of cytomegalovirus corneal endotheliitis
3. 学会等名 The 7th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting (ACS2020)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮崎 大 (MIYAZAKI Dai) (30346358)	鳥取大学・医学部・准教授 (15101)	
研究分担者	佐々木 慎一 (SASAKI Shin-ichi) (30745849)	鳥取大学・医学部附属病院・講師 (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------