

201231132A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(2 年計画の 1 年目)

研究代表者 吉村長久

(京都大学眼科教授)

平成 25 年 (2013 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(課題番号 H24-難治等(難) -一般-031)

研究代表者 吉村長久

(京都大学眼科教授)

平成 25 年 (2013 年) 3 月

目次

I.	班員構成	1
II.	統括研究報告	3
III.	分担研究報告	12
1.	視覚系稀少難治性疾患のデータベース構築	13
	大石明生 ¹ 、東 範行 ² 、飯田知弘 ³ 、稲富 勉 ⁴ 、大野京子 ⁵ 大橋裕一 ⁶ 、杉山和久 ⁷ 、外園千恵 ⁴ 、谷原秀信 ⁸ 、坪田一男 ⁹ 、 不二門尚 ¹⁰ 、堀田喜裕 ¹¹ 、三村 治 ¹² 、村上 晶 ¹³ 、吉村長久 ¹ (¹ 京都大 ² 国立成育医療研究センター ³ 東京女子医大 ⁴ 京都府立医大 ⁵ 東京医歯大 ⁶ ⁷ 愛媛大 ⁸ 金沢大 ⁹ 熊本大 ¹⁰ 慶應大 ¹¹ 大阪大 ¹² 浜松医大 ¹³ 兵庫医大 ¹³ 順天堂大)	
2.	難治性疾患の症例数の全国調査	16
	東 範行 (国立成育医療研究センター)	
3.	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	21
	稲富 勉 (京都府立医大)	
4.	Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜の新規重症度分類	23
	羽藤晋、坪田一男 (慶應大)	
5.	偽落屑角膜内皮症の形態変化と発症実態把握の研究	29
	鄭 暁東、白石 敦、大橋裕一 (愛媛大)	
6.	Stevens-Johnson 眼障害に関する実態調査	33
	外園千恵 (京都府立医大)	
7.	発達緑内障の手術成績	39
	杉山和久 (金沢大)	
8.	発達緑内障の手術成績	41
	谷原秀信 (熊本大)	

9.	オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析……………47	岩田 岳 (東京医療センター 感覚器センター)
10.	日本における錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィの症例報告の検討……………50	村上 晶 (順天堂大)
11.	わが国のレーバー先天盲の分子遺伝学的解析……………52	堀田 喜裕 (浜松医大)
12.	網膜変性疾患の遺伝子スクリーニング……………56	荻野 顕、大石明生、後藤謙元、牧山由希子、大石真秀、栗本雅史、吉村長久 (京都大)
13.	近視性脈絡膜新生血管に対する抗 VEGF 療法の 4 年成績……………60	大野京子 (東京医歯大)
14.	本邦における黄斑部毛細血管拡張症のタイプ別頻度と臨床的特徴について……………63	飯田 知弘 (東京女子医科大学)
15.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の全国調査……………64	不二門 尚、遠藤高生、森本壮 (大阪大)
16.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成……………66	三村 治 (兵庫医大)
IV.	参考資料……………68	
V.	関連業績一覧……………87	

I. 班員構成

視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	吉村長久	京都大学大学院医学研究科眼科学	教授
研究分担者	東 範行	国立成育医療研究センター病院眼科、 同研究所・細胞医療研究室	室長
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	岩田 岳	東京医療センター臨床研究センター 感覚器センター	部長
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	教授
	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学	教授
	外園千恵	京都府立医科大学眼科学	講師
	谷原秀信	熊本大学大学院生命科学研究部視機能 病態学分野	教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
経理事務担当者	有井秀幸	〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 Tel: 075-753-4686 Fax: 075-753-4347 E-Mail: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp 京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

II. 統括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

統括研究報告

視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究

研究代表者 吉村長久
京都大学医学部眼科学 教授

研究要旨

本研究はこれまで個別に研究されてきた角膜内皮症、視神経疾患、先天性緑内障、遺伝性黄斑症、血管新生黄斑症、先天性角膜混濁、のう胞様黄斑浮腫など、視覚系の稀少難治疾患に対して Web 上の症例データベースおよび、遺伝子、生体サンプルの検体バンクを構築し、全国規模の症例集積および患者サンプルを用いた研究を組織的、体系的に行う体制を整えることを主目的とするものである。

視覚系の稀少疾患としては、非常にまれなものまで含めると多くのものが知られているが、本年度の時点では、その中でも頻度や重症度からわが国での公衆衛生上、影響が大きいと予想されるものとして、角膜疾患：特発性角膜内皮炎、F u c k s 角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、スティーブンスジョンソン症候群、Mooren 周辺部角膜潰瘍、視神経疾患：抗アクアポリン4抗体陽性視神経症、Leber 遺伝性視神経症、常染色体優性視神経症、先天性疾患：先天性緑内障、先天性角膜混濁、Peters 奇形、先天性白内障、Coloboma、Leber 先天盲、黄斑変性疾患：オカルト黄斑ジストロフィ、Stargardt 病、Central areolar choroidal dystrophy、Best 病、特発性CNV、近視性CNV、Punctate inner choroidopathy、multifocal choroiditis with panuveitis、特発性傍中心窩毛細血管拡張症、X-linked schisis、またはその他視覚系の稀少疾患を対象とし調査を行うこととした。

今後の基礎データとして、まずこの中から 15 疾患を選定し、全国調査を行った。並行して研究分担施設の症例は Web 上で登録出来るシステムを構築した。調査によって全国の症例数の実態が把握できたこと、症例登録システムが構築されたことは、今後体系的な症例収集を行い疾患の概要をより詳細に検討することや、治験などを考える際の重要な資源になると考えられる。

また各分担研究者ごとに担当の疾患について臨床的、基礎的な研究を行い、結果としていくつかの疾患について診断基準や重症度分類の提言を行うことが出来た。

A. 研究目的

視覚系稀少疾患患者の調査

稀少ゆえに症例の蓄積が進まず、研究進展の妨げとなっている疾患について、今後の研究の基礎となる症例データベースを構築するとともに、全国調査による実態把握を行う。

特発性角膜内皮炎

主要な原因疾患として考えられているサイトメガロウイルスの影響についての実態調査を行い、サイトメガロウイルス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う。

Fuchs 角膜内皮変性症

角膜内皮細胞密度データの数理的・統計的解析から Fuchs 角膜内皮変性症の重症度分類を作成する。

偽落屑角膜内皮症

偽落屑内皮症の実態把握を目的に、角膜移植を施行した水疱性角膜症を対象に全国多施設調査を行い、水疱性角膜症の原因疾患の分布、治療状況について検討する。

Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群の症例において、眼障害の有無や程度に関わる因子がないかを検討する。

先天緑内障

最適な治療指針の確定のため、まず単施設での手術成績を retrospective に検討する。

オカルト黄斑ジストロフィ

オカルト黄斑ジストロフィの症例を集積、遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異別の症例データベースを構築する。

錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

近年、分子遺伝学的な知見の蓄積によりこれらの疾患概念が変化してきていることを考慮し、今後、治療を目的として稀少疾患としてのデータベースを構築するにあたりどのような診断基準と分類を行うべきか検討を行う。

Leber 先天盲

わが国での Leber 先天盲患者における原因遺伝子変異の寄与と日本人特有の変異の有無を明らかにする。

近視性脈絡膜新生血管

近視性 CNV に対する bevacizumab 硝子体注射後 4 年間の長期経過を検討する。

黄斑部毛細血管拡張症

本邦における各病型の頻度を明らかにする。

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎について、治療実績に関する全国アンケート調査で、その実態調査を行い、診療ガイドラインの案を策定する。

B. 研究方法

視覚系稀少疾患患者の調査

稀少性、重症度を考慮して選定した、15 の疾患について日本眼科学会の専門医認定施設 1, 148 病院および主要な小児医療施設 10 病院、合計 1, 248 病院に対して、2011 年に外来を受診した症例数について書面で調査を行った。また研究分担施設に通院中の症例に関しては Web 上で症例登録が出来るシステムを構築した。

特発性角膜内皮炎

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。

特発性角膜内皮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い、特にサイトメガロウイルスについては RT-PCR で定量的解析を行った。

抗サイトメガロウイルス治療薬の全身および局所治療による前房内サイトメガロウイルス DNA 量および臨床的改善を指標とした治療効果の評価を行った。

Fuchs 角膜内皮変性症

これまでに角膜内皮細胞検査（スペキュラーマイクロスコープ）を受けた計 1971 症例 3281 眼のデータを集計した。これを滴状角膜の所見の有無、角膜浮腫の有無、重症度によって定められる臨床的重症度分類によって各 stage に分類した。

年間の角膜内皮細胞減少率を推定するモデルを開発し、この値が上記の stage 分類とどのような対応を示すか調べた。

偽落屑角膜内皮症

片眼性偽落屑症候群症例 27 例の罹患眼、僚眼、および正常眼について、生体レーザー共焦点顕微鏡 (IVCM) 観察、角膜知覚測定、細胞密度、基底細胞下神経線維叢密度および蛇行率、RCM 画像の解析を行った。

Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群 168 例、中毒性表皮壊死症 79 例の 247 例について、急性期眼障害の程度を、眼障害なし、グレード 1（結膜充血のみ）、グレード 2（偽膜形成もしくは角膜びらんのどちらか）、グレード 3（偽膜形成と角膜びらんの両方を認める）の 4 段階に分類し、患者背景（年

齢、性別、被疑薬等）、全身的重症度、後遺症の関連について、探索的解析を実施した。

先天緑内障

金沢大学で発達緑内障に対し、線維柱帯切開術を施行した 11 例 18 眼および熊本大学で同手術を試行した 17 例 23 眼について手術時年齢、病型、術後眼圧、弱視の有無、斜視の有無、手術不成功に影響する因子の有無を検討した。

オカルト黄斑ジストロフィ

すでに論文で報告している 4 家系と別に複数のオカルト黄斑ジストロフィ家系（優性、劣性、孤発）を調査し、タイレクトシーケンスあるいはエクソームシーケンスによって、既知遺伝子変異の出現頻度および新規遺伝子変異の探索を行った。

錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

我が国において日本語で報告された錐体ジストロフィおよび黄斑ジストロフィにどのような疾患が含まれているかを知るために、医学文献データベースである医中誌を検索し、論文を検討した。

Leber 先天盲

わが国の LCA 患者の分子遺伝学的背景を知るために、EYS 遺伝子の 2 つの高頻度変異 (c. 4957_4958insA、c. 8868C>A 変異) と、RPE65 遺伝子の全エクソンを、PCR 法と、ダイレクトシーケンス法で検討した。

近視性脈絡膜新生血管

近視性脈絡膜新生血管に対し、bevacizumab (Avastin®) 1.25mg 硝子体内注射を施行した 47 名 48 眼について、4 年間の経過観察を行った。

黄斑部毛細血管拡張症

分担研究者の施設で黄斑部毛細血管拡張症と診断された 27 例の特徴を検討した。

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

日本眼科学会の専門医認定施設を対象に抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の治療実績に関するアンケート調査を行い、その実態調査を行った。

C. 研究結果

視覚系稀少疾患患者の調査

質問を発送した 1248 施設のうち 473 施設より回答を得た。地域的な内訳は、北海道地方 24 施設、東北 30、関東 151、北陸 26、中央高地 24、東海 39、近畿 85、中国 26、四国 27、九州沖縄 41 であった。

報告された症例数は各疾患によって多少の差があるが 100~500 例であった。大部分の病院ではいずれの疾患もごく少数で、性別、患側も含めて地域的な違いはなかった。疾患ごとに一部の施設に症例が集中している偏りがみられた。

東京医療センター内のサーバーに Web データベースを構築。京都大学で先行して倫理委員会の承認を得、2013 年 2 月 16 日現在、90 例の症例登録を行った。その他の施設においても倫理委員会の申請を行い、承認が得られ次第登録を始めている。

特発性角膜内皮炎

全国調査でサイトメガロウイルス角膜内皮炎と診断された 106 例 109 眼が報告された。高齢の男性に多く、特徴的臨床所見として、コインリッジョンや拒絶反応線様の角膜後面沈着物を伴う角膜内皮炎を生じ、虹彩炎、眼圧上昇の合併率が高いことが確認された。また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。

サイトメガロウイルス-DNA 量は再発性炎症、眼圧上昇と相関しており、ガンシクロビル全身投与・局所投与の併用療法の有効性と安全性が示された。

Fuchs 角膜内皮変性症

これまでに開発した内皮細胞減少曲線モデルをあてはめた解析により内皮細胞減少率 1.4%の曲線 (ECO_{1.4}) と 2%の曲線 (ECO_{2.0}) の減少曲線を用いることで、滴状角膜の症例を臨床的重症度に対応する 3 群にわけた分類法を新たに提唱した。

偽落屑角膜内皮症

偽落屑眼、その僚眼、正常眼を比較すると、偽落屑眼で、角膜知覚が低下、角膜上皮、実質、内皮の細胞密度が減少、基底細胞下の神経線維の密度が低下、蛇行率が増大していた。また神経叢に炎症細胞浸潤、偽落屑物質と思われる所見が見られた。

Stevens-Johnson 症候群

眼障害は Stevens-Johnson 症候群の 73.2%、中毒性表皮壊死症 80.0%に見られた。

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症のいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があった。

また急性期の眼障害が高度なほどに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。

経過中に 16 例 (6.5%) が死亡しており、死亡した 16 例中 13 例が中毒性表皮壊死症であった。後遺症として視力障害を 32 例 (13.0%)、ドライアイを 70 例

(28.3%)に認めた。

先天緑内障

金沢大学での手術時月齢は、平均 14.2 ± 21.3 か月であった。病型は早発型発達緑内障が10眼、遅発型が2眼、Peters anomaly、Axenfelt-Rieger 症候群が各々1例2眼、Stuge-Weber 症候群が2眼であった。手術回数は、平均 1.5 ± 0.9 回(1回~4回)であった。術前全身麻酔下眼圧は 29.3 ± 9.0 mmHg (16~50 mmHg)、術前全身麻酔下角膜厚は 640.4 ± 195.8 μ m (504~880 μ m)、最終眼圧は 17.9 ± 4.4 mmHg であった。抗緑内障薬は、最終眼圧測定時に18眼中11眼(61.1%)で使用していた。薬物療法を併用して眼圧がコントロール出来ている率は、36か月94%、60か月生存率85%(95%CI: 62~100%)であった。視機能は、11例18眼中10例16眼で屈折矯正を必要とし、11例のうち6例で健眼遮閉による弱視治療が必要であった。

熊本大学での手術時年齢は平均21.1歳で、23眼中20眼(87%)に、なんらかの緑内障手術の既往を認めた。うち線維柱帯切開術のみの既往が最多で12眼であった。線維柱帯切除術での成功確率は、術後1年の時点で80.5%、術後3年の時点で74.3%であった。緑内障病型が続発発達緑内障であることは、原発発達緑内障であることより有意に予後不良であった。術前眼圧は平均33.2 mmHg、最終受診時眼圧の平均値は14.7 mmHgで、術前後では有意に眼圧下降を認めた。

オカルト黄斑ジストロフィ

今回新たに14家系が調査され、R45W(5家系)、S1199C(4家系)、Q1987X(1家

系)、G221R(1家系)、S676C(1家系)、G1200D(2家系)、T1196I(1家系)、T1194M(1家系)などの既知と新規遺伝子変異が発見された。最も多い変異はR45Wで、19家系中8家系で変異が検出された。

錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

2013年までに錐体ジストロフィとして120件の報告が検察された。このうち抄録のあるものが38件であった。白点状眼底に伴う錐体ジストロフィの報告が18件(20症例)であった。これらの一部は*RDH5* 遺伝子の解析で異常が検出されていた。標的黃斑病巣(bull's eye)については、症例報告としての報告は少なく、電気整理学的な検討や色覚、あるいはロービジョンの関連する論文のなかで症例として提示されているものが多かった。症例数として最も報告の多かった緒方らの報告では、10年間に錐体ジストロフィ48例96眼を経験し、眼底所見はbull's eye型の18例、びまん性色素上皮萎縮型の21例が多かったとしている。黄斑ジストロフィについては黄斑変性として6070件が検索された加齢黄斑変性を除くと47件に絞られた。ほとんどが卵黄様黄斑変性あるいはStargardt病であった。

Leber 先天盲

EYS 遺伝子の高頻度変異である、エクソン26のc.4957_4958insA変異と、エクソン44のc.8868C>A変異をもつ患児はいなかった。したがって、*EYS* 遺伝子の高頻度変異はLCAには関係しないことが明らかになった。

RPE65 遺伝子については、1例の孤発例のエクソン11にc.1154C>T(p.T385M)変異をヘテロ接合体で認めたが、正常コントロ

ールの 96 アレルの検討ではこの異常を認めなかった。この変異は SIFT では「affect protein function」、Ployphe2 では「probably damaging」と判定され、疾患の原因である可能性があると考えられた。

近視性脈絡膜新生血管

治療回数は平均 1.75 回 (1~4 回) であり、48 眼中 26 眼 (54.2%) は 1 回の治療で CNV の完全消失あるいは癥痕化が得られた。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 48 眼中 22 眼 (45.8%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 8 眼 (16.7%)、残りの 18 眼 (37.5%) は視力の維持であり、8 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られた。治療前の logMAR 視力は 0.56、治療 4 年後の logMAR 視力は 0.38 で、有意な改善が見られた。

黄斑部毛細血管拡張症

27 例のうち 20 例 (74.1%) が Type 1、5 例 (18.5%) が Type 2、2 例 (7.4%) が Type 3 であった。

この病型別の頻度は欧米でのものと差異がみられ、その原因として人種間の疾患関連遺伝子変異の差が考えられた。

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

対象症例は 196 症例 (男性 24 人、女性 170 人) で、平均年齢は 52.1±15.8 歳 (9~88 歳、中央値 54 歳) だった。眼痛は 49.2% に、全身症状は 39.3% に見られた。MRI では視神経所見は 86.1% に、脊髄所見は 42.4% に見られた。抗アクアポリン 4 抗体以外の自己抗体は 43.6% に見られた。視力低下は両眼性が全体の 48.0% だった。乳頭浮腫は 25.7% に見られた。初診時の平均視力は 1.47 logMAR(0.034)、最終視力は 1.29

logMAR(0.051) だった。再発回数は 1.5±2.3 回 (中央値 1 回) で、ステロイドパルス治療は 3.3±4.0 回 (中央値 2 回) 行われた。追加治療としては、血漿交換療法が 30.8% に、免疫吸着療法が 5.5% に、免疫グロブリン療法が 6.0% に、エンドキサンパルス療法が 2.2% に行われた。これらの追加治療が発症 1 ヶ月以内に行われた症例では、追加治療を行っていない症例に比べ、初診時視力が低く、視力改善が良好な傾向が見られた。これらの結果も踏まえ、診療ガイドライン案を策定した。

E. 結論

我が国における 15 の難治性・稀少疾患の実態について、2011 年に眼科を受診した症例数の全国調査を行った。どの施設にどの程度の症例がいるというデータを把握することで、今後のさらに詳細な調査を行う基盤となると考えられた。

並行して各疾患について臨床的、基礎的な研究を行うことにより、いくつかの疾患で診断基準や重症度分類の提言、より詳細な診断や、治療法の開発につながる成果が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各分担研究報告に記載

2. 学会発表

各分担研究報告に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

各分担研究報告に記載

2. 実用新案登録

各分担研究報告に記載

3. その他

各分担研究報告に記載

III. 分担研究報告

1. 視覚系稀少難治性疾患のデータベース構築

大石明生¹、東範行²、飯田知弘³、稲富勉⁴、大野京子⁵、大橋裕一⁶、
杉山和久⁷、外園千恵⁴、谷原秀信⁸、坪田一男⁹、不二門尚¹⁰、堀田喜裕¹¹、
三村治¹²、村上晶¹³、吉村長久¹

¹ 京都大 ² 国立成育医療研究センター³ 東京女子医科大 ⁴ 京都府立医大

⁵ 東京医歯大 ⁶ 愛媛大 ⁷ 金沢大 ⁸ 熊本大 ⁹ 慶應大 ¹⁰ 大阪大

¹¹ 浜松医大 ¹² 兵庫医科大 ¹³ 順天堂大

研究要旨 本邦における視覚系の稀少、難治性疾患の実態把握のため、全国の主要な13施設から、Web上の操作で症例情報を登録出来るデータベースを作成した。臨床所見などを充実させることで、効率よくデータ収集が可能になるものと考えた。またどの施設にどのような症状の症例がどれくらいいるかを把握することは、今後他施設での共同研究を考える際や、治験の対象患者のリクルートの際に有用と思われた。個人情報保護の観点からセキュリティを保持しつつ、対象施設を拡げ、収集情報を拡充することでさらに有用性を高めていく。

A. 研究目的

近年、稀少ゆえに研究の発展が妨げられている難治性疾患について、国際的な連携も含めた、多施設でのネットワークを構築する動きが高まっている。¹例として米国では、Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN)という事業が、NIHをはじめとする国立の研究所7施設を中心に運営されている。同事業はいくつかの疾患をまとめ研究コンソーシアムを包括した形になっており、多くの研究者が登録、利用している。またEUではフランスのInsermを中心にOrphanetというサイトが開設されており、疾患についての情報や、専門家の所在など幅広い情報を提供している。これまで視覚系の稀少難治性疾患について、本邦では主に難治性疾患克服研究事業のもとで、疾患ごとに研究班が組織され研究が進められてきた。本研究の目的は、視覚系の稀少難治性疾患に対しWeb上で症例の登録、管理が

出来るシステムを構築し、これまで個別の研究班で行われてきた研究事業の連絡、統合を進めること。また同時に遺伝子、生体サンプルについて拠点的解析を行う体制を構築することである。

B. 研究方法

本研究班事業の分担研究者の所属施設：京都大学医学部附属病院、国立成育医療研究センター病院、金沢大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、東京医療センター、東京女子医科大学附属病院、大阪大学医学部附属病院、慶應義塾大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、浜松医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属病院、東京医科歯科大学附属病院、京都府立医科大学附属病院において症例を収集することとした。対象疾患として、本年度の時点では、特発性角膜内皮炎、F u c k s角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、抗アクアポリン4抗体陽性視神経症、Leber 遺伝性視神経症、

常染色体優性視神経症、先天性緑内障、オカルト黄斑ジストロフィ、Stargardt病、Central areolar choroidal dystrophy、Best病、特発性CNV、近視性CNV、Punctate inner choroidopathy、multifocal choroiditis with panuveitis、先天性角膜混濁、Peters 奇形、特発性傍中心窩毛細血管拡張症、X-linked schisis、スティーブンスジョンソン症候群、Mooren 周辺部角膜潰瘍、先天性白内障、Coloboma、Leber congenital amaurosis またはその他視覚系の稀少疾患として確定診断された症例を収集することとした。

東京医療センター内のサーバー上にデータベースを構築、ここに年齢（生年月日）、性別、遺伝形式、登録時視力、病変部の画像（前眼部写真、眼底写真、光干渉断層計像）、通院医療機関、検体解析情報（組織生検や前房水の解析を行っているかどうかなどの情報を登録することとした。なおセキュリティ対策について、同センターのサーバーはSSL認証で保護されていて、登録された情報はただちに外部と連絡していない保存サーバーに移される仕様になっており、ハッキング対策となっている。

ユーザー登録はデータベース管理者が一括して行い、各参加施設の代表者にユーザーIDと初期パスワードを郵送で配布する。個人情報、個人データはそれぞれの施設でパスワードでロックされたPCで保管することとした。

C. 研究結果

研究代表者の所属である京都大学で先行して倫理委員会の承認を得、2013年2月16日現在、90例の症例登録を行った。その他の施設においても倫理委員会の申請を行っており、承認が得られ次第登録を開始する予定となっている。

データベースは疾患名、施設名などで順序を並べ替え出来る仕様とし、疾患毎、施設毎にどの程度の施設があるか把握することが可能となった。

また必要に応じ、臨床所見の画像、疾患情報調査表を登録出来る仕様としてお

り、Web上で画像の閲覧、データ収集が可能となった。

D. 考察

国内の13の施設、23以上の疾患を網羅した症例情報データベースを構築した。臨床所見、臨床調査表をアップロードすることで、様々なデータが収集出来る基盤となるものと考えられる。他施設から臨床所見を閲覧することが可能であり、コメント欄で議論を行うなどの使い方も想定される。

また各施設でどの程度の症例数を持っているかが把握出来るため、共同研究を考える際や、治験の対象患者をリクルートする際など有用な情報になると期待される。

一方セキュリティ保持の観点から、不特定多数の施設を含む全国調査は出来ないこと、多くの疾患を網羅するため、単独に必要なデータがすべて入力できる形式にはなっていないこと、患者さんや医療関係者などへのアナウンスという点では別の方法を要することなど限界もあった。

E. 結論

他施設、多疾患を網羅したWeb上のデータベースを構築した。今後の臨床研究、治験を考えるうえで基盤となる有用な材料となると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

¹難病・希少疾患対策の国際的な動向
児玉知子, 富田奈穂子 保健医療科学
2011 Vol.60 No.2 p.105-111

Rare Diseases Clinical Research
Network
<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu>

[u/](#)
2013/2/7 accessed

Orphanet
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
2013/2/7 accessed

2. 難治性疾患の症例数の全国調査

研究分担者 東 範行

国立成育医療研究センター 眼科医長・細胞医療研究室室長

研究要旨：我が国における難治性・稀少疾患の実態を把握するために、15 疾患で、2011 年に眼科を受診した症例数の全国調査を行った。対象疾患は、Stevens-Johnson 症候群、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡、発達緑内障（先天性を含む、生後～18 歳未満）先天無虹彩（完全欠損あるいは部分欠損）、手術を要した先天瞳孔異常（瞳孔膜遺残、多瞳孔、偏位など）、Leber 先天黒内障、錐体ジストロフィ、Stargardt 病、Wagner-Stickler 症候群、乳頭コロボーマ・朝顔症候群・乳頭周囲ぶどう腫あるいは乳頭 PHPV、乳頭ピット（小窩）、視神経低形成あるいは無形成、Leber 遺伝性視神経症、優性遺伝性視神経萎縮である。いずれの疾患も症例数は 100～500 であり、両眼に発症して視力を障害し、生活に支障を来すものが多いことが明らかになった。このデータを基に、さらに詳しい調査を行えば、原因解明の研究を進め、診断と治療の基準を作成することが可能となる。

A. 研究目的

眼科領域にはさまざまな難治性疾患があり、診断や治療法が確立していないものが多い。眼は複雑な構造をもつ臓器であるので、角膜から水晶体、網膜、視神経に至るまで、また緑内障や中枢を含む多彩な疾患がある。その各々で形態形成異常や遺伝性疾患が存在する。これらは難治であるとともに稀少疾患であるので、特殊な専門施設に集積している場合を除けば、全国の病院にごく少数しか受診しておらず、その実態はまったく不明である。さらには、我が国における症例数すら不明である。そこで、対象となる代表的な難治性・稀少疾患の実態を把握するために、症例数の全国調査を行った。

B. 研究方法

日本眼科学会の専門医認定施設 1, 148 病院および主要な小児医療施設 10 病院、合計 1, 248 病院に対して、2011 年に外来を受診した以下の疾患の症例数について書面で調査を行った。

調査疾患：

Stevens-Johnson 症候群、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡、発達緑内障（先天性を含む、生後～18 歳未満）、先天無

虹彩（完全欠損あるいは部分欠損）、手術を要した先天瞳孔異常（瞳孔膜遺残、多瞳孔、偏位など）、Leber 先天黒内障、錐体ジストロフィ、Stargardt 病、Wagner-Stickler 症候群、乳頭コロボーマ・朝顔症候群・乳頭周囲ぶどう腫あるいは乳頭 PHPV、乳頭ピット（小窩）、視神経低形成あるいは無形成、Leber 遺伝性視神経症、優性遺伝性視神経萎縮。

調査項目：

- 1) 過去 1 年間に受診した症例数、2) 性別、
- 3) 患側、4) 家族歴のある症例数。（倫理面への配慮）

今回の調査は個人方法が明らかになることは一切なく、症例数のみの調査であり、しかも通常の眼科検査のみ行った結果を示すものである、したがって、倫理的な問題はない。本研究の遂行にあたっては、計画書を国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、審議の必要はないと判断された。

C. 研究結果

473 施設より回答を得た。地域的な内訳は、北海道地方 24 施設、東北 30、関東 151、北陸 26、中央高地 24、東海