

201324069A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

(2 年計画の 2 年目)

研究代表者 吉村長久

(京都大学眼科教授)

平成 26 年 (2014 年) 4 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 25 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 26 年 (2014 年) 4 月

目次

I. 班員構成	1
II. 統括研究報告	3
III. 分担研究報告	11
1. 視覚系稀少難治性疾患のデータベース構築	12
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 、山下英俊 ¹⁴ 、 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 東京医科歯科大 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 ¹⁴ 山形大)	
2. 特発性角膜内皮炎の治療方法の確立と長期予後の検討	15
稲富 勉 (京都府立医大)	
3. Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜症	19
坪田一男 (慶應大)	
4. 落屑症候群における白内障手術術前術後の角膜内皮の動態変化の検討	24
大橋裕一 (愛媛大)	
5. Stevens-Johnson 眼障害に関する実態調査	28
外園千恵 (京都府立医大)	
6. 先天・発達緑内障の手術成績	31
東 範行 (国立成育医療研究センター)	
7. 先天・発達緑内障の治療に関する全国調査	35
杉山和久 ¹ 、谷原秀信 ² 、東範行 ³ 、大石明生 ⁴	
(¹ 金沢大、 ² 熊本大 ³ 国立成育医療研究センター、 ⁴ 京都大学)	
8. オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析	41
岩田 岳 (東京医療センター 感覚器センター)	

9. 錐体ジストロフィ・錐体杆体ジストロフィにおける GUCY2D 遺伝子解析……………	44
村上 晶、藤巻拓郎、柳川 愛、藤木慶子 (順天堂大)	
10. USH2A 遺伝子異常を認めた非症候群性網膜色素変性の 3 症例……………	46
堀田喜裕 (浜松医大)	
11. 近視性脈絡膜新生血管に対する ranibizumab 硝子体内投与の長期成績……………	50
大野京子 (東京医歯大)	
12. 黄斑部毛細血管拡張症診断基準の作成……………	53
飯田知弘 ¹ 、山下英俊 ² 古泉英貴 ¹ 、丸子一朗 ¹ 、桐井枝里子 ² (¹ 東京女子医科大学 ² 山形大学)	
13. 難治性視神経症における視機能と Phosphene の関係……………	55
不二門 尚、遠藤高生、森本壮 (大阪大)	
14. 難治性視神経疾患診療ガイドラインの作成……………	57
三村 治 (兵庫医大)	
IV. 参考資料……………	59
V. 関連業績一覧……………	84

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	山下英俊	山形大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	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
	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	医長、室長
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	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
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	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、錐体・錐体杆体ジストロフィ、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。

東京医療センターのサーバー上に、研究分担施設の症例を Web で登録出来るシステムを構築した。

また各疾患分野ごとに担当の疾患について協力して臨床的、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

特発性角膜内皮炎はヘルペス属ウイルスの内皮細胞への感染が原因であるが、その中でも予後が不良であるサイトメガロウイルスによる CMV 角膜内皮炎について、ガンシクロピルの全身投与および局所点眼治療の長期的な有効性についてプロスペクティブに検討する。

Fuchs 角膜内皮変性症

昨年度に作成した Fuchs 角膜内皮変性症の重症度分類の有用性を検討する。

偽落屑角膜内皮症

白内障手術を施行した偽落屑症候群症例の角膜内皮細胞および眼圧の変化を検討する。

Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群およびその重症型：皮膚の罹患面積が 10% を超えるもの、(TEN) の症例において、眼後遺症に関わる因子を検討する。

先天緑内障

最適な治療指針の確定のため、単施設での手術成績を retrospective に検討する。またそれと並行して、昨年の全国調査で 5 例以上の症例数の受診があると回答のあった施設を対象に治療の実態についてより詳細な調査を行う。

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・錐体杆体ジストロフィ

錐体・錐体杆体ジストロフィの原因として海外では *GUCY2D* の遺伝子変異が多く報告されている。本邦の症例でこの遺伝子の寄与、解析の意義を検討する。

網膜色素変性症

非症候性網膜色素変性症の患者において、*USH2A* 遺伝子の寄与を明らかにする。

近視性脈絡膜新生血管

近視性 CNV に対する ranibizumab 硝子体注射後の長期経過を検討する。

黄斑部毛細血管拡張症

本疾患のうち 1 型、2 型と呼ばれる病型について診断基準を作成し、その有用性を検討する。

外傷性視神経症

経角膜電気刺激による疑似光覚 (phosphenes) の知覚閾値が、外傷性視神経症で視神経・網膜機能の評価および予後予測に活用できるかを検討する。

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

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。

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）に基づき診断された症例に、初期治療としてガンシクロビル（デノシン®）点滴（5mg/kg x 1日2回）と0.5% ガンシクロビル点眼6回/日を2週間行った。その後、0.5% ガンシクロビル点眼を6回/日から臨床所見に対応して漸減し、4回/日を維持量として長期観察を行った。なお治療効果の有効性と安全性については前房内CMV DNA量および臨床的改善（角膜後面沈着物の変化、視力推移、角膜内皮細胞数変化、白内障や眼圧上昇などの副所見の有無、追加手術の有無）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

昨年度に作成した Fuchs 角膜内皮症の重症度分類に基づき、無症候性グッタータ7名7眼、前 Fuchs 角膜内皮症3名3眼の各重症度の患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。

偽落屑角膜内皮症

強角膜切開小切開白内障手術（超音波乳化吸引術 PEA+IOL）を受け、術中術後合併症なく経過した症例、偽落屑症症例140例181眼（平均67±8.2歳）および性別、年齢をマッチした正常眼120例194眼（平均71±7.4歳）について、術前、術後2W, 4W, 3M 及び6M 時点で以下の検査データを比較検討した。

角膜内皮密度検査、細胞密度、変動係数（CV値）、6角形細胞出現率（6A）、眼圧

Stevens-Johnson 症候群

2005—2010年の6年間に国内で新規発症し

た患者について247例（SJS 168例、TEN 79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上皮欠損のどちらか）、グレード3（偽膜形成と角膜上皮欠損の両方を認める）の4段階に分類し、急性期眼障害の程度、全身的重症度、眼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

2002～2012年において国立成育医療研究センターにおいて治療を行った55例94眼について、下記の項目を検討した。

検討項目：

主訴、眼合併症、全身合併症、初診あるいは初回検査所見（眼圧、角膜径、Haab 線条、High insertion、視神経乳頭陥凹）、治療予後（角膜拡大、乳頭陥凹、視力）。

また全国42施設を対象に、治療の実態について調査表の郵送による調査を行った。

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、タイレクトシークエンスあるいはエクソームシークエンスによって、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・錐体杆体ジストロフィ

錐体杆体ジストロフィが疑われた8家系10症例について、PCRを用いて *GUCY2D* 遺伝子の全エクソンを増幅し、サンガー法によるシーケンシングにより、変異のスクリーニングを行った。

網膜色素変性症

常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、伝子検査について十分な説明を行い、インフ

フォームドコンセントが得られた患者の末梢血より DNA を抽出し、*USH2A* 遺伝子の 73 エクソンを PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した。また、変異を同定できた患者で、承諾の得られた者に対して聴力検査を行った。

近視性脈絡膜新生血管

近視性脈絡膜新生血管に対して ranibizumab 硝子体内投与を行い、42 か月以上経過観察ができた 15 名 15 眼について年齢、屈折度、眼軸長、治療前および治療 2 年、4 年後の視力、注射後に発生した CNV 周囲網脈絡膜萎縮の有無を調査し、治療効果を判定した。また、治療効果を CNV の発生位置（中心窩下あるいは中心窩外）によって比較検討した。

黄斑部毛細血管拡張症

東京女子医大の症例の解析を基に、診断基準案を作成し、(参考資料に添付) 山形大での 7 例 7 眼を対象にその妥当性を検討した。

外傷性視神経症

片眼性の外傷性視神経症患者 42 人（男性 34 人、女性 8 人、 32.9 ± 19.9 歳）に対して経角膜電気刺激を行い、得られた Phosphene と視力、OCT による網膜厚、視野を比較した。

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、検討を加えた最終案を日本神経眼科学会理事会および評議員会で承認のうえ、日本眼科学会雑誌に掲載することを目指す。

C. 研究結果

視覚系稀少疾患患者の調査

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。上記の稀少疾患について計 690 例の症例登録を行った。

特発性角膜内皮炎

CMV 角膜内皮炎と新規に診断された 8 例 8 眼ににおいて検出された前房水 CMV-DNA 量は、治療開始前が平均 4.38×10^4 であり 8.3×10^4 から 1.55×10^5 に分布していた。全身投与終了時には 2 例を除く 6 例でウイルス定量が陰性化しており、2 例では 6.8×10^3 と 2.7×10^2 が検出されたが点眼治療の継続によりすべての症例で陰性化が観察された。角膜所見は 2 例で角膜後面沈着物の消失が得られ、5 例では色素沈着へ変化し、1 例のみで coin lesion の残存を認めたが最終的には全例で消失もしくは色素性沈着のみに変化した。開始時には 6 例で角膜浮腫を認めたが、全例で浮腫の改善が得られた。治療開始時には角膜内皮細胞密度は 614 cells/mm^2 から 2245 cells/mm^2 に分布し治療により最大 53.5% の減少を認めた。再発は 2 例に認めた。視力は全例で改善が認められ、投与後 1 ヶ月での平均 logMAR 視力は 0.58 であった。

Fuchs 角膜内皮変性症

前 Fuchs 角膜内皮症症例は無症候グッタータ症例に比較し、白内障手術前後（1 カ月）の角膜内皮細胞密度減少量が大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかった。一方、角膜内皮細胞密度変化率には両者の間に有意差を認めた。

偽落屑角膜内皮症

偽落屑眼では術前から術後どの時点においても、角膜内皮細胞密度が正常眼に比べ減少しており、眼圧が高値であった。一方変動係数および 6 角形細胞出現率には有意差を認めなかった。

Stevens-Johnson 症候群

眼後遺症の有無に関して有意差が認められ

た要因は、Stevens-Johnson 症候群では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無（それぞれ $p=0.0004$ 、 $p=0.0091$ ）、TEN では初診時と最悪化時それぞれでの角膜上皮欠損の有無（初診時： $p=0.0105$ 、最悪化時： $p=0.0022$ ）であり、偽膜形成の有無は、 $p=0.0578$ であった。

先天緑内障

主訴は、重複があるが、角膜混濁 42 例、角膜拡大 22 例、流涙 5 例、充血 2 例であった。6 家系で家族歴があった。

眼合併症では、Sturge-Weber 病 8 眼 (8.5%)、無虹彩 14 眼 (14.8%) (全欠損 4 眼、部分欠損 10 眼)、Peters 奇形 2 眼 (2.1%)、Rieger-Axenfelt 奇形 2 眼 (2.1%)、前眼部ぶどう腫 1 眼 (1.2%) が見られた。

全身合併症は、心疾患 7 例 (12.7%)、発達遅滞 4 例 (7.3%)、その他 10 例 (18.2%) (多発奇形 3 例、その他症候群 3 例) であった。ほとんどの症例で手術が施行されており、(手術のみ 48 眼 : 51.1%、手術と薬物併用 42 眼 : 44.7%) その大半で術式は trabeculotomy であった (96.7%)。半数弱の症例で複数回の手術を要していた。47 眼 (59.5%) で 0.1 以上の視力が得られた。

全国調査では 26 施設 (61.9%)、370 例 676 眼について回答があった。約 60% の症例で発症年齢は 24 か月未満、初診時眼圧は、21mmHg 以上が 323 眼 (47.8%)、30mmHg 以上が 221 眼 (32.7%) と、高眼圧の症例が多かった。角膜径拡大は 221 眼と約 1/3 の症例で認めた。隅角所見は隅角異常ありが 100 眼 (14.8%)、なしが 336 眼 (49.7%) で、検査未施行が 166 眼 (24.6%) であり検査の難しさがうかがわれた。家族歴はありが 66 例 (17.8%)、なしが 195 例 (28.8%)、未聴取が

97 例 (26.2%) であった。ほとんどの症例絵で手術が施行され、308 眼 (45.5%) で薬物療法を併用していた。全身合併症が 70 例 (18.9%) にみられた。経過中に眼振が出現した例が 20 例 (5.4%)、斜視は 42 例 (11.4%)、弱視治療を行ったのは 46 例 (12.4%)、眼鏡装用は 130 例 (35.1%) で必要であった。

オカルト黄斑ジストロフィ

今回新たに 22 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、22 家系中 10 家系で変異が検出された。さらに S1199C 変異も高い頻度で検出されている。

錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

2 家系 4 例に疾患と関連する遺伝子変異が検出された。家系 A の 2 症例は、p. R838H 変異を、他の家系 B の症例は p. R838C 変異をヘテロ接合で持っていた。いずれも他の部位には、病因となりうる遺伝子変異は検出されなかった。発端者はいずれも黄斑の変化は軽微で、視神経乳頭が蒼白化しているため、当初は視神経疾患が疑われ精査を受けており、その後 ERG 検査と眼底 OCT 検査で錐体 (杆体) ジストロフィの診断に至っていた。

網膜色素変性症

非症候群性の常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、EYS 遺伝子に原因変異を同定できた患者を除いた患者を対象として USH2A 遺伝子の変異解析を行い、3 症例に原因変異を認めた。

近視性脈絡膜新生血管

15 眼中 6 眼 (40.0%) は 1 回の治療で CNV

の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。追加投与回数は平均 0.9 回であり最大でも 3 回であった。追加投与時期は平均で初回投与後 17.9 か月後 (5~46) であった。追加投与が必要となった群の CNV 面積は $2.20 \pm 2.64\text{cm}^2$ 、必要としなかった群では $0.68 \pm 0.36\text{cm}^2$ であり、有意に追加投与不要の群で CNV 面積が小さかった。

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 15 眼中 7 眼 (46.7%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 5 眼 (33.3%)、残りの 3 眼 (20.0%) は視力の維持であった。6 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られたが、治療前の logMAR 視力は 0.51、最終受診時の logMAR 視力は 0.41 で、有意な改善は認められなかった。

黄斑部毛細血管拡張症

全 7 例の内訳は男性 6 例、女性 1 例、平均年齢は 63.3 歳 (44 歳~78 歳) であった。全 7 例 7 眼で Type 1 IMT の診断基準①および②を満たしていた。Type 2 IMT の診断基準を満たす症例は存在しなかった。

外傷性視神経症

周辺 Phosphene 閾値が低いほど視力良好で視野が広がったが、網膜神経線維層厚と Phosphene 閾値は有意な相関を認めなかった。Phosphene 閾値と視力回復に相関はなかったが、視野拡大とは相関を認めた。

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

委員会は主に Web 開催とし、第一次案から計 16 回に及ぶ案の検討を行った。最終案として、第 1 章「定義、病因、疫学」、第 2 章「診断」、第 3 章「治療」、第 4 章「予後」の 4 章から成り、本文字数 12,000 字余で、

引用文献 100 件のガイドラインを作成した。これを 2013 年 11 月 21 日に日本神経眼科学会理事会、11 月 22 日日本神経眼科学会評議員会で承認を受けた後、平成 26 年 5 月発行予定の日本眼科学会雑誌第 118 巻 5 号 446-460 頁に掲載予定である。

D. 考察

データベース構築事業を中心に、眼科内の分野を横断した研究班で事業を行うことで、効率的な症例の蓄積が可能であった。得られたデータをもとに、診療ガイドラインなどの案を作成することが出来た。

また生体サンプルの解析には通常費用がかさみ、経験を要するが、集約的な解析を行うことで、特に遺伝子解析について効率よく研究を進めることが出来た。

E. 結論

我が国における視覚系の難治性・稀少疾患について、組織的に症例および臨床サンプルの蓄積、集約的解析を行うための組織および基盤を構築した。

その過程で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、診療ガイドラインの提言、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

分担研究者 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、山下英俊¹⁴、吉村長久¹
所属 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東京医科歯科大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¹⁴山形大

研究要旨

視覚系の稀少難治性疾患に対し、Web上でデータを登録管理出来るシステムを構築し、研究分担施設から症例の登録を行った。登録症例は計690例となり、いくつかの疾患では全国調査で回答があった症例の大半を占めることが確認された。このようなシステムは今後の臨床研究または治験の推進の際に基盤となるものと考えられる。

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、Fuchs 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

上記の稀少疾患について計 690 例の症例登録を行った。疾患毎の内訳を表に示す。疾患によっては、数施設の協力のみで昨年行った全国調査の症例数の半数以上を確保することも可能であることが確認された。

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ことなど限界もあった。

表 疾患毎の登録症例数

Fuchs 角膜ジストロフィ	34
抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎	43
Leber 遺伝性視神経症	51
優性遺伝性視神経萎縮	17
先天性緑内障	38
オカルト黄斑ジストロフィ	42
Stargardt 病	7
錐体ジストロフィ	4
Leber 先天黒内障	2
近視性脈絡膜新生血管	107
特発性脈絡膜新生血管	24
先天性角膜混濁	1
傍中心窩毛細血管拡張症	29
スティーブンスジョンソン症候群	223
その他	68

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/>

2013/2/7 accessed

Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

2013/2/7 accessed

2. 特発性角膜内皮炎の治療方法の確立と長期予後の検討

研究分担者 稲富 勉

所属 京都府立医科大学

研究要旨 角膜内皮疾患による角膜内皮細胞機能不全は水疱性角膜症を引き起こし重篤な視力障害を引き起こす。角膜内皮細胞は増殖しないため、一度内皮機能不全に至ると角膜移植のみが唯一の治療方法となる。角膜内皮減少を引き起こす疾患として、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がある。ヘルペス属ウイルスの内皮細胞への感染が原因であるが、その中でもサイトメガロウイルスによる CMV 角膜内皮炎は最も予後が不良であり、臨床的な特徴や有効な治療法に関する知見が少ない。本研究では、すでに有効性が知られているガンシクロビル[®]の全身投与および局所点眼治療の長期的な有効性についてプロスペクティブに検討し、CMV 角膜内皮炎症例の病態解明、現治療法の有効性と再発や疾患予後についての知見が得られた。

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、角膜後面沈着物と角膜内皮細胞の減少を特徴とする。原因としてはヘルペス属ウイルスが考えられているが、特に 2006 年に本邦から初めて報告された、CMV 角膜内皮炎は予後が不良であり難治性疾患の一つとして注目されている。CMV 角膜内皮炎では内皮細胞数の減少や同時に副症状として慢性の虹彩毛様体炎、眼圧上昇、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。また角膜移植後の発症や続発緑内障の進行は難治性であり疾患予後の不良が認められている。

CMV 角膜内皮炎の診断は PCR 法により前房水から CMV ウイルスが検出され、他のウイルス属の関与が否定されることが必須である。CMV 角膜内皮炎に特徴的な 1 型内皮炎や coin lesion としての角膜後面沈着物が認められれば典型例として確定診断される。また副所見とし、角膜内皮細胞密度の減少、再発性、慢性の虹彩毛様体炎、眼圧上昇や既往があれば非典型例として診断することができる。本研究では、CMV 角膜内皮炎) に対するガンシクロビル[®]全身投与および局所点眼療法[®]の長期的な安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

(1) 特発性角膜内皮炎研究班が作成した診断基準 (案) に基づき診断された症例に、初期治療としてガンシクロビル (デノシ

ン®)点滴 (5mg/kg x 1日2回)と0.5% ガンシクロビル 点眼6回/日を2週間行った。その後、0.5% ガンシクロビル点眼を6回/日から臨床所見に対応して漸減し、4回/日を維持量として長期観察を行った。治療効果の有効性と安全性については前房内CMV DNA量および臨床的改善(角膜後面沈着物の変化、視力推移、角膜内皮細胞数変化、白内障や眼圧上昇などの副所見の有無、追加手術の有無)を指標とした治療効果の評価を行った。

(2) CMV 角膜内皮炎と診断された症例での内皮細胞変化を接触型内皮スペキュラーマイクロスコープにて観察を行い“Owl's Eye sign”や治療後の内皮細胞密度の再構築を広範囲の観察で検討した。

(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、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) 対象は2011年から2012年にCMV角膜内皮炎と診断された8例8眼を対象としてプロスペクティブな治療を行い、5例5眼については長期予後を検討した。平均年齢は67,4±10歳。性別は男性7眼、女性1眼。長期予後観察例での平均観察期間は30±4.4ヶ月であった。

(2) CMV 角膜内皮炎において検出された前房水CMV-DNA量は、治療開始前が平均

4.38×10^4 であり 8.3×10^4 から 1.55×10^5 に分布していた。全身投与終了時には2例を除く6例でウイルス定量が陰性化しており、2例では 6.8×10^3 と 2.7×10^2 が検出されたが点眼治療の継続によりすべての症例で陰性化が観察され、ガンシクロビル治療の有効性が示された。

(3) 角膜所見は2例で角膜後面沈着物の消失が得られ、5例では色素沈着へ変化し、1例のみで coin lesion の残存を認めたが最終的には全例で消失もしくは色素性沈着のみに変化した。開始時には6例で角膜浮腫を認めたが、全例で浮腫の改善が得られた。

(4) 治療開始時には角膜内皮細胞密度は 614 cells/mm^2 から 2245 cells/mm^2 に分布し治療により最大53.5%の減少を認めた。再発は2例に認めた。

(5) 視力は全例で改善が認められ、投与後1ヶ月での平均 logMAR 視力は0.58であったが白内障の進行などにより変動が認められたが最終時には0.66に改善した。

(6) 初期治療により75%にPCRによる陰性化と coin lesion の消失が認められ、本プロトコルの有効性が示された。再発を25%に認め、長期的な点眼療法の必要性和さらなる薬物療法の改良の余地を認めた。またガンシクロビル点眼治療中には50%で白内障進行、25%で手術を必要とし、眼内炎症および点眼治療での白内障進行が確認された。

(7) 長期予後を観察した5例では点眼の漸減に伴い1例(20%)に再発を認めた。眼圧上昇を4例に認め、1例に濾過手術を施行