

2014/5/07A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性角膜疾患の疫学調査」
に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 幸二

平成27 (2015) 年3月

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	
希少難治性角膜疾患の疫学調査に関する研究	7
西田 幸二	
(資料) 表1. 研究担当者一覧	
III. 分担研究報告	
1. Fuchs角膜内皮ジストロフィ患者視機能における Guttaeの病的意義についての検討に関する研究	13
西田 幸二	
2. 希少難治性角膜疾患の疫学調査に関する研究	17
山上 聡	
3. 特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準に関する研究	19
木下 茂	
4. 角膜上皮幹細胞疲弊症 (無虹彩症・眼類天疱瘡) の疫学調査に関する研究	21
大橋 裕一	
5. Fuchs角膜内皮変性症および滴状角膜症：白内障手術時に おける新規重症度判定基準の有用性の検討に関する研究	25
坪田 一男	
6. 膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類および 診療ガイドラインの確立とその啓蒙による予後の改善に関する研究	31
村上 晶	
7. ペルーシド角膜辺縁変性の実態調査に関する研究	35
島崎 潤	
8. 先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類に関する研究	39
山田 昌和	

9. 角膜形状異常症に関する研究	-----	45
前田 直之		
10. 先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類に関する研究	-----	49
宮田 和典		
11. 疫学調査のためのデータベース構築に向けた取り組みに関する研究	-----	53
新谷 歩		
12. 膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類および 診療ガイドラインの確立とその啓蒙による予後の改善に関する研究	-----	55
川崎 諭		
(参考資料-1) Perlスクリプトおよびエクセルマクロ (図)		
(参考資料-2) 遺伝子検査に関する標準手順書		
IV. 治療指針 Rev. 1	-----	75
V. 班会議・班会議議事録	-----	89
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	95
VII. 研究成果の刊行物・別刷	-----	99

[I]

班員構成

平成 26 年 度 班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	教授
研究分担者	山上 聡	東京大学医学部附属病院 角膜移植部	准教授
	木下 茂	京都府立医科大学 眼科	教授
	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	教授
	村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	教授
	島崎 潤	東京歯科大学 歯学部	教授
	山田 昌和	杏林大学医学部 眼科学教室	教授
	前田 直之	大阪大学大学院医学系研究科 視覚情報制御学寄附講座	教授
	宮田 和典	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	院長
	新谷 歩	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	教授
	川崎 諭	大阪大学大学院医学系研究科 眼免疫再生医学共同研究講座	特任准教授
研究協力者	臼井 智彦	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	講師
	杉山 なほみ	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
	南 貴紘	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
	横尾 誠一	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	特任研究員

研究協力者	中川 卓	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
	吉田 絢子	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
	愛新覚羅 維	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
	榊井 友美	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	後期研修医
	上野 盛夫	京都府立医科大学 眼科	助教
	横井 則彦	京都府立医科大学 眼科	准教授
	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科	講師
	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科	学内講師
	小泉 範子	京都府立医科大学 眼科	医員
	稗田 牧	京都府立医科大学 眼科	医員
	東原 尚代	京都府立医科大学 眼科	医員
	中司 美奈	京都府立医科大学 眼科	医員
	中川 紘子	京都府立医科大学 眼科	医員
	中村 隆弘	京都府立医科大学 眼科	医員
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	准教授
	鄭 曉東	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	准教授
	井上 智之	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	講師
	坂根 由梨	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	助教

研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	助教
	原 祐子	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	講師
	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	講師
	榛村 重人	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	准教授
	羽藤 晋	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	特任講師
	中谷 智	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	准教授
	松田 彰	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	准教授
	舟木 俊成	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	准教授
	山口 昌大	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助教
	大野 瑞	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助手
	本田 理峰	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助教
	大山 祐佳里	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助手
	山口 剛史	東京歯科大学 歯学部	講師
	石居 信人	東京歯科大学 歯学部	助教
	富田 大輔	東京歯科大学 歯学部	助教
	佐竹 良之	東京歯科大学 歯学部	講師
	田 聖花	東京歯科大学 歯学部	非常勤講師
	重安 千花	杏林大学医学部 眼科学教室	助教

研究協力者	中島 史絵	杏林大学医学部 眼科学教室	助教
	子島 良平	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医師
	森 洋斉	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医師
	山田 知美	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	准教授
	山本 紘司	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	准教授
	関 季子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター	特任研究員
	太田 恵子	OK コンサルティング株式会社	代表取締役
	辻川 元一	大阪大学大学院医学系研究科 視覚再生医学寄附講座	教授
	橋田 徳康	大阪大学大学院医学系研究科 眼免疫再生医学共同研究講座	講師
	高 静花	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
	相馬 剛至	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
	大家 義則	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
	三田村 勇人	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	渡辺 真矢	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	臨床登録医
	岩間 康哲	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	穂積 健太	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	塚本 美香	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	繁田 龍二郎	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員

	馬場 圭太	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	松岡 孝典	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	十川 賢宏	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	神田 慶介	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員
	小林 礼子	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員

[II]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業）
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

総括研究報告書

研究代表者	西田 幸二	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	教授
研究分担者	山上 聡	東京大学医学部附属病院 角膜移植部	准教授
研究分担者	木下 茂	京都府立医科大学眼科	教授
研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	教授
研究分担者	坪田 一男	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	教授
研究分担者	村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	教授
研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 市川総合病院 眼科	教授
研究分担者	山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室	教授
研究分担者	前田 直之	大阪大学 視覚情報制御学寄附講座	教授
研究分担者	宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病院眼科	院長
研究分担者	新谷 歩	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	教授
研究分担者	川崎 諭	大阪大学 眼免疫再生医学共同研究講座	特任准教授

【研究要旨】

これまで研究者レベルで個別に行われてきた角膜領域の難治性疾患研究を学会主導（角膜学会および角膜移植学会）で行うことで、より質の高い診断基準や治療ガイドラインの作成を効率よく全国規模で行い、さらにこれらを全国に普及させ診療の均てん化を図ることで、難治性角膜疾患の医療水準の向上、予後改善に貢献することを目的とする。

本研究では角膜難治性疾患として、角膜上皮幹細胞疲弊症、周辺部角膜潰瘍、角膜内皮症、角膜形状異常症、角膜ジストロフィ、先天性角膜混濁の6疾患群に焦点をあて、学会主導で全国共通の診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの確立や改正およびそれらの普及・啓蒙を行う。各疾患群の研究は担当の分担研究者を中心として本研究班のすべての構成メンバーが参加して実施する。

今年度には6の疾患領域の研究担当者を決定し、各々のグループで独自に研究を進めた。結果として、すべてのグループで診断基準の暫定版の作成を行うことができ、また疫学調査についても角膜ジストロフィのグループではデータベースの構築およびデータ入力まで進めることができた。また遺伝性角膜ジストロフィの研究グループでは診断基準の作成に遺伝子検査が必要と判断し、ゲノム審査の承認とともに遺伝子解析を知識がなくとも行えるソフトを独自に開発した。来年度上半期には疫学調査を終え、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインのさらなる改良に繋げる予定である。

A. 研究目的

人間は外界情報の80%以上を目から得ていると言われており、視力低下はたとえ軽度であっても患者の生活の質や労働力の低下を来し、同時に医療費や社会福祉費の増大を招く。角膜は眼球の最前部に位置し、眼球光学系で最大の屈折力を持つため、わずかな混濁や変形であっても著しい視力低下を来す。本研究で対象とする角膜疾患はいずれも希少疾患で、原因ないし病態が明らかでなく、効果的な治療方法がまだ確立しておらず、著しい視力低下を来すため早急な対策が必要な疾患である。これまでこれらの難治性角膜疾患に対しては難治性克服疾患研究事業のもと個別に研究が行われてきた。しかし希少疾患であるがゆえ、患者情報の収集は容易ではなく、またその成果のフィードバックについても現時点で一般眼科医まで浸透しているとは言えない状況である。そのため、調査から診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの作成・改定、そしてそれらの普及・啓蒙までの一連のプロセスを学会主導で行う必要があると考えられる。

本研究では、角膜の希少難治性疾患として6つの疾患領域について、日本眼科学会との連携のもと、角膜学会および角膜移植学会の主導で難治性角膜疾患の臨床研究を全国規模で行い、より質の高い診断基準や重症度分類、治療ガイドラインの作成を行うこととする。さらにそれらを学会主導で全国に普及させ難治性疾患の診断および治療の均てん化を図ることで難治性疾患の医療水準の向上、予後改善に貢献することを目指している。

今年度には疫学調査の枠組みの構築とともにデータ入力を開始し、研究班内での厳密な議論のもとに、診断基準、重症度分類、

治療ガイドラインの暫定版の作成を行うこととする。

B. 研究方法

今年度の初めに班会議を開催し、その中で本研究の対象となる角膜の希少難治性疾患として、1. 角膜内皮症、2. 角膜形状異常症、3. 先天性角膜混濁、4. 周辺部角膜潰瘍、5. 角膜ジストロフィ、6. 角膜上皮幹細胞疲弊症の6の疾患領域の研究担当者を決定した。角膜上皮幹細胞疲弊症は無虹彩、眼類天疱瘡などを対象とし、大橋裕一と川崎諭をリーダーおよびサブリーダーとした。周辺部角膜潰瘍はモーレン潰瘍などを対象とし、木下茂と坪田一男をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜内皮症については、フックス角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、角膜内皮炎、ICE症候群などを対象とし、西田幸二と山上聡をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜形状異常症については、円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性症などを対象とし、島崎潤と前田直之をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜ジストロフィについては、膠様滴状角膜ジストロフィなどを対象とし、村上晶と川崎諭をリーダーおよびサブリーダーとした。先天性角膜混濁については、先天性角膜内皮ジストロフィ、Peter奇形などを対象とし、山田昌和と宮田和典をリーダーおよびサブリーダーとした。(表1)各疾患領域については、グループ毎にメールなどを介して独自に研究を進めることとした。

疫学調査の枠組みとしては、REDCapデータベースを用いてインターネット経由で匿名化した患者情報を多施設で入力するシステムを構築した。REDCapデータベースは米国Vanderbilt大学で開発され、世界中で広く利用されている。診断基準、重症度分類、

治療ガイドラインについては疫学調査の結果により今後修正を加える予定であるが、現時点のデータや知識をもとに、各疾患領域で暫定版を作成した。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また遺伝子検査については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針を遵守することとする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

角膜内皮症の研究グループでは西田幸二と山上聡を中心として、Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて研究を進めた。その中で、Fuchs 角膜内皮ジストロフィの前方散乱の程度を測定し、これと従来臨床指標とを比較評価して診断基準作成のための検討を行った。結果として、軽度の Fuchs ジストロフィにおいても Guttae の増加により前方散乱も含めた視機能は有意に障害されていた。Guttae 面積、前方散乱の定量化は軽症 FECD 眼における治療適応の判断に有用と考えられた。

角膜形状異常症の研究グループでは島崎潤と前田直之を中心として円錐角膜とペルーシド角膜辺縁変性について研究を進めた。円錐角膜については、診断基準、重症度、および診療ガイドライン作製のための予備調査を行い、現況を調査した。さらに、Delphi 法によるグローバルコンセンサス確立のための会議に出席し、円錐角膜の診断と治療に関するコンセンサスの原案を作成した。ペルーシド角膜辺縁変性については、わが国におけるペルーシド角膜辺縁変性の

全国調査を行った。その結果、従来欧米を中心に報告されているものと比較して、男性に多い、片眼生の症例が比較的多い、アレルギー性疾患の合併例が多い、などの特徴が明らかとなった。

先天性角膜混濁の研究グループでは山田昌和と宮田和典を中心として研究を進めた。その中で、前眼部形成異常について、その臨床像を把握するための前眼部形成異常データベースを作成した。登録された症例は 139 例 220 眼で、疾患別には Peters 異常が 73% と圧倒的に多く、前眼部ぶどう腫 11%、Rieger 異常 8%、強膜化角膜 6% などであった。視力予後は 0.1 未満が 6 割以上、0.01 未満が 4 割と不良であり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが確認された。得られた臨床像の検討結果から前眼部形成異常の診断基準、重症度分類を作成した。

特発性周辺部角膜潰瘍の研究グループでは木下茂と坪田一男を中心として、国内実態調査 100 例 120 眼を対象に、平成 22 年度に厚労省研究班で作成した診断基準との適合性を再検討し、その診断基準が特発性周辺部角膜潰瘍の診断に有用かつ妥当であると結論づけた。一方で、治療の影響で診断基準を満たさない場合があり得ることがわかった。

角膜ジストロフィの研究グループでは村上晶と川崎諭を中心として、遺伝性角膜ジストロフィの中でも最も重症で難治性である膠様滴状角膜ジストロフィについて研究を進めた。その中で、研究分担者の新谷歩とともに疫学調査のためのデータベース構築を行い、実際のデータ入力を開始した。また診断確定のために大阪大学のゲノム審査の承認のもと、遺伝子解析のシステム構築とを行い、実際に遺伝子解析を開始した。

また診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて暫定版を作成した。

角膜上皮幹細胞疲弊症の研究グループでは大橋裕一と川崎諭を中心として、無虹彩症・眼類天疱瘡等の角膜上皮幹細胞疲弊症の疫学調査について担当した。この中で、グループコアメンバーによる先天無虹彩および眼類天疱瘡の診断基準案を議論して作製した。さらに、本邦における先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型を明らかにするため、全国基幹病院に対するアンケート調査を実施し、現在データ集積中である。

D. 考按

今年度、疫学調査の枠組みの構築とともにデータ入力を開始し、研究班内での厳密な議論のもとに、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの暫定版の作成を行うことを目標に上記の6疾患領域についておのおの研究グループを構築して、グループ毎に独自に研究を進めることで、小回りの利く研究班とすることを目指した。結果として、すべてのグループで診断基準の作成を行うことができ、また疫学調査についても角膜ジストロフィのグループではデータベースの構築およびデータ入力まで進めることができた。また遺伝性角膜ジストロフィの研究グループでは診断基準の作成に遺伝子検査が必要と判断し、ゲノム審査の承認とともに遺伝子解析を知識がなくとも行えるソフトを独自に開発した。

来年度上半期には疫学調査を終え、その結果を踏まえて診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改良を行う予定である。

E. 結論

上記のように6つの疾患領域において

各々で研究を進めることで、小回りの利く研究グループが構築でき、結果として今年度の進捗としては、概ね当初の予定を達成できたものと考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
巻末研究成果一覧表参照
2. 学会発表
各分担者の項を参照

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

(資料) 表1. 研究担当者一覧

ワーキンググループ		リーダー	サブリーダー								DB構築・解析 (大阪大学)
ワーキンググループ		東京大学	京都市立 医科大学	愛媛大学	慶應義塾 大学	順天堂 大学	東京歯科 大学	宮田眼科 病院	杏林大学	大阪大学	
1 角膜炎皮症 ・内皮炎 ・Fuchs角膜炎皮変性 症 ・PEX など	コアメンバー	山上 聡 臼井 智彦	木下 茂	白石 敦 鄭 暁東			山口 剛史	宮田 和典		西田 幸二 辻川 元一 橋田 徳康	新谷 歩 山田 知美 関 季子
	サブメンバー	吉田 絢子	小泉 範子		羽藤 晋			子島 良平 森 洋斉		渡辺 真矢 岩間 康哲 穂積 健太 塚本 美香 馬場 圭太 松岡 孝典 十川 賢宏 神田 慶介 小林 礼子	
2 角膜形状異常症 ・ペルーシド ・角膜変性症 など	コアメンバー		稗田 牧			山口 昌大	島崎 潤	宮田 和典		前田 直之	新谷 歩 山本 紘司 関 季子
	サブメンバー	愛新覚羅 維	東原 尚代	坂根 由梨		舟木 俊成 中谷 智 大野 瑞		子島 良平 森 洋斉	重安 千花 中島 史絵		
3 先天性角膜混濁	コアメンバー		外園 千恵					宮田 和典	山田 昌和 重安 千花 中島 史絵	高 静花	新谷 歩 山本 紘司 関 季子
	サブメンバー	南 貴紘		鎌尾知行			石居信人	子島 良平 森 洋斉			
4 特発性周辺部 角膜潰瘍	コアメンバー		木下 茂		坪田 一男					相馬 剛至	新谷 歩 山田 知美 関 季子
	サブメンバー	杉山 なほみ	外園 千恵	原 祐子			富田 大輔				
5 角膜ジストロフィ	コアメンバー		中司 美奈			村上 晶 松田 彰 舟木 俊成				川崎 諭	新谷 歩 山本 紘司 関 季子
	サブメンバー	中川 卓	中川 紘子	林 康人		山口 昌大 中谷 智 本田 理峰 大山 祐佳里	田 聖花		重安 千花 中島 史絵	繁田 龍二郎	
6 角膜上皮幹細胞 疲弊症 ・アニリシア、OCP	コアメンバー	臼井 智彦	稲富 勉	大橋 裕一 原 祐子 井上智之			佐竹 良之			川崎 諭 大家 義則	新谷 歩 山田 知美 関 季子
	サブメンバー	横尾 誠一	中村 隆宏		榛村 重人					三田村 勇人	

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業）
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書

「Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者視機能における Guttae の病的意義についての検討」

研究代表者	西田 幸二	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	教授
研究協力者	辻川 元一	大阪大学 視覚再生医学寄附講座	教授
研究協力者	橋田 徳康	大阪大学 眼免疫再生医学共同研究講座	講師
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	臨床登録医
研究協力者	岩間 康哲	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	穂積 健太	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	塚本 美香	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	馬場 圭太	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	松岡 孝典	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	十川 賢宏	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	神田 慶介	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	小林 礼子	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科)	医員
研究協力者	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	准教授
研究協力者	鄭 暁東	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	准教授
研究協力者	小泉 範子	京都府立医科大学 眼科	医員

【研究要旨】

Fuchs 角膜内皮ジストロフィは内皮面に不正を生じる滴状角膜(Guttae)という特徴的所見から初期は診断され、進行すると内皮細胞数の減少をきたし、水疱性角膜症に伴う角膜混濁により視力は手動弁ないし光覚弁にまで低下する。しかし、これらの所見は定性的な評価に基づくものであり、客観的な指標を欠くものである。そこで、当科において、新たな機能的な評価である前方散乱の程度を測定し、これと従来 of 指標とを比較評価し、本研究の目的である診断基準に組み入れるための前検討を行った。軽度の Fuchs ジストロフィにおいても Guttae の増加により前方散乱も含めた視機能は有意に障害されており、Guttae 面積、前方散乱の定量化は軽症 FECD 眼における治療適応の判断に有用と考えられる。

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮ジストロフィは遺伝性両眼性の角膜疾患であり、欧米においては5%ほどの罹病率をもつ重要な疾患である。内

皮面に不正を生じる滴状角膜(Guttae)という特徴的所見から初期は診断され、進行すると内皮細胞数の減少をきたし、水疱性角膜症に伴う角膜混濁により視力は手動弁な

いし光覚弁にまで低下する。現在のところ Fuchs 角膜内皮ジストロフィの原因遺伝子は複数同定されているが、その詳しい病態は理解されていない。また、角膜内皮の機能をヒト生体において測定することはきわめて難しく、診断は Guttæ の存在や水疱性角膜症への進行によって判断され、本邦でも欧米でも明確な診断基準が定まっていない。

しかし、これらの所見は定性的な評価に基づくものであり、客観的な指標を欠くものである。また、上述のとおり疾患の表現型を表したものではあるが、角膜内皮、角膜の機能を反映しておらず、実際の重症度をどの程度反映できるかどうかは疑問である。そこで、当科において、新たな機能的な評価である前方散乱の程度を測定し、これと従来の指標とを比較評価し、本研究の目的である診断基準に組み入れるための前検討を行った。

B. 研究方法

まず、特徴となる Guttæ の定量的な評価を試みた。まず、NIDEK 社 CEM-530 をもちいて角膜中央部および傍中心領域(視角 5 度)の 9 か所のスペキュラー像を取得し、我々の教室で開発した画像処理プログラムを用いて正常ない人 Guttæ を区別したうえで、内皮面積に対する Guttæ 面積の割合を客観的に算出することに成功した。これを用い、大阪大学医学部眼科を受診した FECD のうち「選択基準」

- ① 細隙灯検査にて明らかな角膜浮腫を認めない FECD 症例
- ② 角膜中央部に Guttæ を有する症例
- ③ 偽水晶体眼または水晶体硬化度 Emery-Little 分類 1 「除外基準」

① 角膜浮腫のため正確な内皮測定が困難な症例

② 角膜および眼底に FECD 以外の疾患を有する症例

をもちいて選出した FECD 8 例 12 眼を選択した。これらの患者に対し、「視機能の指標」として

① 矯正視力 (logMAR 視力)

② 文字コントラスト感度

③ Straylight 値 (眼内前方散乱の指標)

を測定した。Straylight 値は OCULUS 社 C-Quant を用いて測定した。

そして「視機能にに影響を与えると予想される因子」として

① Guttæ 面積割合

② 中心角膜厚

③ 眼球高次収差 (RMS, 4 mm 径)

を測定し、各視機能パラメータへの影響を統計学的に検討した。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

まず、開発した画像処理プログラムにより問題なく Guttæ の面積の割合は定量化された。そしてこの面積の増加は有意に視機能の各パラメーターを悪化させた。

D. 考按

明らかな角膜浮腫が無く、比較的視力の保たれた軽症 FECD 眼において、Guttæ の増加は視機能低下と有意な相関を認めた。これには Guttæ の増加による角膜後面の混濁

や不整が前方散乱を増加させ、視機能低下に関与している可能性がある。

E. 結論

軽症 FECD 眼における視機能低下には Guttae 由来の前方散乱が関与している可能性が示唆された。これより Guttae 面積、前方散乱の定量化は軽症 FECD 眼における治療適応の判断に有用と考えられ、診断基準や重症度分類に取り入れるべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Shinya Watanabe, Yoshinori Oie,
Hisataka Fujimoto, Takeshi Soma,
Shizuka Koh, Motokazu Tsujikawa,
Naoyuki Maeda, Kohji Nishida
American Academy of Ophthalmology
2014.10.19 Chicago USA

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業）
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

研究分担者	山上 聡	東京大学医学部附属病院 角膜移植部	准教授
研究協力者	臼井 智彦	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	講師
研究協力者	横尾 誠一	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	特任研究員
研究協力者	中川 卓	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
研究協力者	吉田 絢子	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
研究協力者	愛新覚羅 維	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
研究協力者	梶井 友美	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	後期研修医

【研究要旨】

希少難治性角膜疾患は原因・病態が十分に明らかと言えない。そのため効果的治療法が確立しておらず、著しい視力低下も起こすため早急の対策が必要である。また希少疾患であるため患者情報の収集は明らかでない。そこで、希少性角膜疾患の過去の疫学データの掘り起しと再解析を行い全国規模でより洗練された疫学調査を実施してより質の高い診断基準や治療ガイドラインを作成し、それらの普及・啓蒙を行う。

A. 研究目的

希少難治性角膜疾患は様々な原因・病態があり、効果的な治療法を確立する必要がある。また遺伝子異常によっていくつかの角膜ジストロフィが生じることも既に報告されているが、臨床情報と遺伝子情報との関連について未だ詳細なデータが得られているとは言い難い。そのため最終的に質の高い診断基準や治療ガイドラインを作成し、それらの普及・啓蒙を行うために、希少性角膜疾患の過去の疫学データの掘り起しと再解析を行い、遺伝性角膜ジストロフィについては、遺伝子解析も行い、臨床表現型との関連を検討する。

B. 研究方法

角膜疾患領域の難治性疾患に対する実態調査の問題点の洗い出し、それを踏まえて本研究における調査項目の絞り込みを疾患毎に行う。またその調査項目を電子的に保管・管理するデータベースを構築する。更に症例データを収集して構築したデータベースに入力し、データ解析を行い、解析結果をもとに、研究関係者による慎重な議論を繰り返し行い、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改定を行った後、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの普及・啓蒙活動を開始する。遺伝性角膜ジストロフィに関しては、患者を対象として研究内容の説明を行い、同意を得た後に末梢血液の採取ないし口腔粘膜上皮細胞の