

スワブによる採取を行う。採取したサンプルからゲノム DNA を抽出し、疑われる疾患の責任遺伝子について PCR にてエクソン部分を増幅し、その後サンガーシーケンス法にて遺伝子変異を調べる。

(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、東京大学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

臨床研究であるため、倫理委員会の承認が必要であり、鋭意進めてきたが、申請中に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 疾患群を対象とした疫学データの掘り起しと再解析のみならず、遺伝子解析を急遽行うこととなった。そのため、新たに遺伝子解析のための倫理申請書を新たに準備するなど、研究実施のための体制を構築中である。

D. 考按 E. 結論

研究体制が概ねできあがったので今後予定した方法にしたがって診断基準、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予定である。

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
なし

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
「特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準」

研究分担者	木下 茂	京都府立医科大学眼科	教授
研究協力者	外園 千恵	京都府立医科大学眼科	講師
研究協力者	稲富 勉	京都府立医科大学眼科	学内講師
研究協力者	上野 盛夫	京都府立医科大学眼科	助教
研究協力者	横井 則彦	京都府立医科大学眼科	准教授
研究協力者	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
研究協力者	相馬 剛至	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教

【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

特発性周辺部角膜潰瘍は、特に全身疾患を有さない若年あるいは壮年者の片眼もしくはは両眼に突然に発症し、高度の充血、結膜浮腫に加えて、特異な角膜潰瘍を呈して急速に進行する難治な炎症性疾患である。ステロイド、免疫抑制剤による保存療法がある程度有用であるが、これらを行っても進行を止められないことが多く、しばしば角膜穿孔をきたす。角膜穿孔をきたした場合には表層角膜移植が行われるが、術後の再発率が高い。このため予後は極めて不良であり、高率に失明に至る。本研究では平成 22 年度に厚労省研究班で作成した診断基準の妥当性を検討した。

B. 研究方法

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検討した。また研究班施設での再発症例における診断基準の適合性を検討した。

（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

国内実態調査 100 例 120 眼は全例が診断基準を満たしたが、ベタメタゾンの点眼開始後に紹介初診となった症例では、毛様充

血、細胞浸潤の判断が困難な症例が存在した。また再発症例では、「輪部に沿った細胞浸潤」ではなく、偽翼状片となった結膜先端に沿った細胞浸潤を呈する症例があった。

D. 考按

平成 22 年度作成の診断基準は、特発性周辺部角膜潰瘍の診断に有用かつ妥当である。治療の影響で診断基準を満たさない場合があり得る。

E. 結論

本研究の結果を反映し、診断基準に留意点を追加した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

吉川晴菜、池田陽子、外園千恵、森和彦、上野盛夫、木下茂：先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係．日眼会誌 119 (1) : 16-21, 2015.

2. 学会発表

外園千恵. サブスペシャリティサウンデー角膜疾患薬物療法アップデート「周辺部角膜潰瘍」. 第 118 回 日本眼科学会総会、東京、2014. 04. 06.

3. 著書・総説

1. 吉川晴菜、池田陽子、外園千恵：小児の角膜．臨床眼科 68(11)増刊号 ターゲット別！画像診断お助けガイド 基本画像から最新モダリティまで、352-354, 医学書院, 東京, 2014.

2. 外園千恵：特発性周辺部角膜潰瘍の多施設調査について教えてください。

専門医のための眼科診療クオリファイ 25 角膜混濁のすべて, 137-138, 中山書店, 東京, 2014.

H. 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

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

「角膜上皮幹細胞疲弊症（無虹彩症・眼類天疱瘡）の疫学調査」

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
研究協力者	林康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	原祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	井上智之	愛媛大学医学部医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	中村 隆弘	京都府立医科大学 眼科	医員
研究協力者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
研究協力者	三田村 勇人	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	医員

【研究要旨】

先天無虹彩症は PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患で、眼症状は白内障、小眼球、黄斑低形成、緑内障、角膜輪部疲弊症などを高率に合併する。眼類天疱瘡は上皮基底膜に対する自己免疫疾患である癩痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患で、眼症状は急性増悪を繰り返す慢性結膜炎、結膜囊短縮と瞼球癒着、角膜輪部疲弊症を呈する。この角膜幹細胞疲弊症を呈する先天無虹彩および眼類天疱瘡は、本邦における症例数や臨床病型など不明な点が多いため、本研究では本邦における診断基準の確立と全国的な実態調査により、先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型の解明を試みた。これまでに、調査グループコアメンバーによる診断基準案の作製と全国基幹病院眼科に対するアンケート調査を実施中である。

A. 研究目的

先天無虹彩症は PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患で、眼症状は白内障、小眼球、黄斑低形成、緑内障、角膜輪部疲弊症などを高率に合併する。眼類天疱瘡は上皮基底膜に対する自己免疫疾患である癩痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患で、眼症状は急性増悪を繰り返す慢性結膜炎、結膜囊短縮と瞼球癒着、角膜輪部疲弊症を呈する。この角膜幹細胞疲弊症を呈する先天無虹彩および眼類天疱瘡は、本邦における症例数や

臨床病型など不明な点が多いため、本研究では本邦における診断基準の確立と全国的な実態調査により、先天無虹彩および眼類天疱瘡の有病率や臨床病型の解明を試みた。

B. 研究方法

本研究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する。

(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、愛媛大学および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

1. 診断基準案の作製

1-1 先天無虹彩症 (aniridia) 診断基準案
概念；

PAX6 遺伝子変異により胎生期に虹彩が正常に形成されず虹彩欠損を呈する疾患

主要所見；

1. 虹彩欠損

部分的から完全まで様々な程度の先天的虹彩欠損。通常両眼性で程度より羞明を訴える。さらに、以下の眼合併症を認め、視力低下を呈することがある。

2. 黄斑低形成

3. 緑内障

4. 白内障

5. 小眼球

6. 眼球振盪症

7. 結膜侵入

先天的な角膜輪部幹細胞欠失に伴い、進行性に角膜上皮幹細胞疲弊症に至るもので、進行性である。

除外；

1. ICE (iridocorneal endothelial、虹彩角膜内皮) 症候群

2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損

3. ぶどう膜欠損 (coloboma)

留意点；

遺伝子異常

11 番染色体遺伝子短腕に存在する転写因子 Pax6 遺伝子変異により生じる。常染色体優性遺伝、劣性遺伝、散発性などの遺伝形式をとる。

全身合併症

PAX6 遺伝子の隣接遺伝子症候群として Wilms 腫瘍など合併する (WAGR 症候群) ことがある。PAX6 遺伝子は神経外胚葉の発達に関与するため、脳形成不全などの脳神経異常を合併することがある。

1-2

眼類天疱瘡 (OCP; ocular cicatricial pemphigoid) 診断基準案

概念；

上皮基底膜に対する自己免疫疾患である瘢痕性類天疱瘡のうち、眼粘膜病変のみを呈する疾患

主要所見；

中高年の女性に好発。1-4 によって視力障害や眼痛などを呈する。

1. 両眼性の慢性結膜炎。急性増悪を繰り返す。

2. 結膜瘢痕性変化を特徴とし、結膜囊の短縮と瞼球癒着が進行し、睫毛乱生症 (瘢痕性内反症)、涙点閉鎖を来す。

3. 角膜輪部疲弊症に伴い角膜上に結膜上皮細胞が侵入する。

4. 重症のドライアイにより最終的に眼表面上皮が角化する。

除外；

1. Stevens-Johnson 症候群

2. 偽眼天疱瘡

留意点；

基底膜部のヘミデスモゾーム構成タンパク BP180 (XVII 型コラーゲン) やラミニン 5、インテグリン $\beta 4$ などの自己抗体が結膜お

よび角膜輪部上皮基底細胞を慢性的に攻撃して角結膜の癬痕性変化と角膜上皮幹細胞疲弊を呈する。確定診断は、免疫組織学的に結膜上皮基底膜領域のヘミデスモゾームや透明帯においてIgG, (ときに IgM, IgA) または補体成分などの免疫反応物の沈着の同定、および血中の抗基底膜抗体の検出によるが検出率は高くない。

病期分類は以下の4段階である (Foster 分類)。

1 期 結膜固有層の増殖性変化である白色線維肥厚を伴う慢性結膜炎を呈する

2 期 慢性結膜炎に加えて下方結膜短縮を呈する

3 期 著明な上皮肥厚と高度な瞼球癒着を呈する

4 期 重症乾燥症状により眼表面角質化、瞼縁癒着、全結膜短縮を呈する

2. 全国基幹病院眼科へのアンケート調査
発送アンケートの回答を現在集積中である。

D. 考按

現在までに、角膜上皮幹細胞 (先天無虹彩症・眼類天疱瘡) グループコアメンバーにより、先天無虹彩症・眼類天疱瘡の診断基準案を作製した。目下進行中の全国基幹病院眼科へのアンケート調査によって得られる情報により有病率や臨床病型の実態が解明されて、そのフィードバックにより、さらに診断基準も推敲して確定していく予定である。

E. 結論

本研究によるさらなるデータ集積と問題点の解明にて、本邦での先天無虹彩および眼類天疱瘡の診断基準の確立および実態解明

が可能になると考えられる。

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

なし

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

「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」

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
研究協力者	榛村重人	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	准教授
研究協力者	羽藤晋	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	特任講師

【研究要旨】

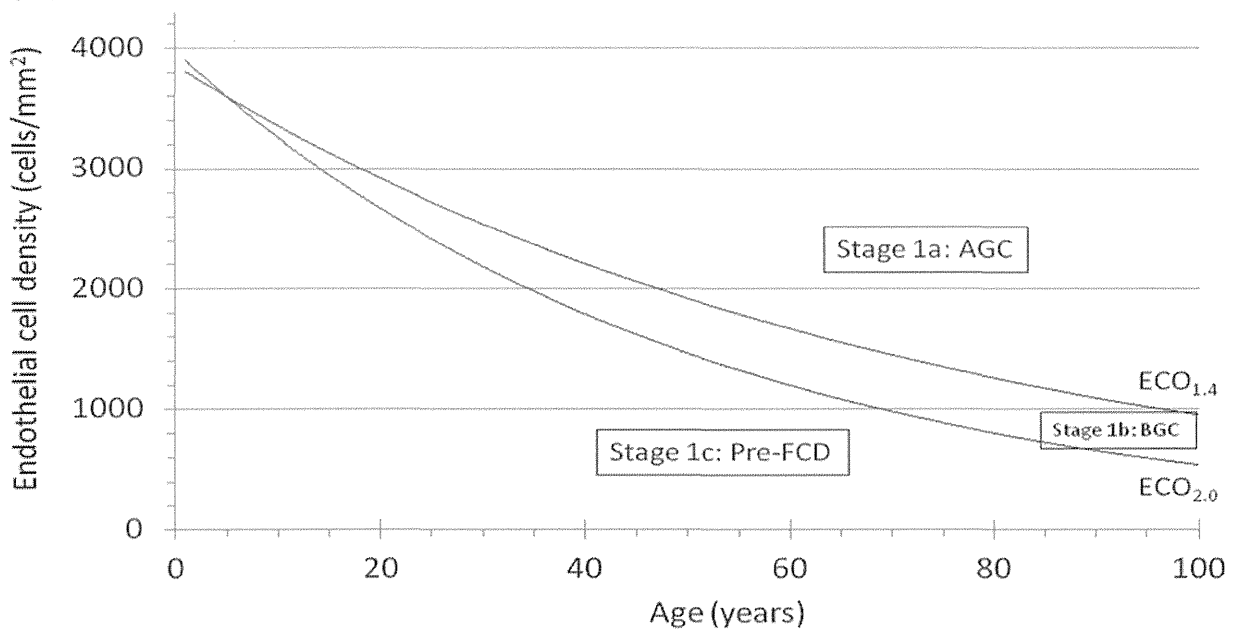
Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を呈し、進行性に内皮細胞数の減少をきたし、加齢とともに水疱性角膜症に進行する失明原因疾患である。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、視力を回復するには角膜移植手術以外に方法はない。我々はこれまでに、滴状角膜を有する症例の年齢と角膜内皮細胞数のデータから F 症発症の予後を予測できる新たな重症度判定基準の作成を行った。本年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度と角膜厚の変化について解析を行った。AGC 症例については角膜内皮細胞密度、角膜厚ともに白内障手術による影響が軽微であった一方、BGC 症例では角膜内皮細胞減少率が 50%以上、角膜厚増加率が 8%以上であり、BGC 症例では白内障手術侵襲は角膜内皮細胞への負担が強い可能性があり、注意が必要である。新規重症度分類は白内障手術による角膜内皮細胞への負担の予測に有用に使用できる可能性がある。

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症は滴状角膜という特徴的所見を有し、原発性に角膜内皮が障害され、進行性に内皮細胞数の減少をきたす疾患で、進行すると水疱性角膜症とな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 角膜内皮変性症の原因は特定されておらず、その根本的な治療は開発されておらず、進行をくいとする治療や予防法も開発されていない。水疱性角膜症に進行すると視力回復には角膜移植以外に方法はなく、水疱性角膜症は角膜移植の最も主要な適応

疾患となっている。現在でも本邦の実態はまだよくわかっておらず、本邦でも欧米でも明確な診断基準が定まっていない。角膜移植適応例の約半数を角膜内皮代償不全による水疱性角膜症が占めるが、そのうちには Fuchs 角膜内皮変性症と診断されず見過ごされている症例が含まれている可能性や、診断がつかず原因不明で片付けられている可能性がある。我々はこれまでに、角膜内皮細胞密度のレトロスペクティブな解析を行い、年齢と角膜内皮細胞数のデータにより Fuchs 角膜内皮変性症を AGC (asymptomatic guttata

図1 ECO_{1.4}とECO_{2.0}を基準とした、新たな診断基準



Age (years)		20	30	40	50	60	70	80	90
ECD (cells/mm ²)	ECO _{1.4}	2918	2537	2205	1917	1667	1449	1260	1095
	ECO _{2.0}	2667	2184	1788	1464	1198	981	803	658

cornea)、BGC (borderline guttata cornea)、pre-FCD (pre-Fuchs corneal dystrophy)の3群に分類する新規重症度分類を作製した(図1)。今年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症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。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院眼科を白内障手術目的で受診し、術前のスペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で滴状角膜が発見された症例につき、白内障手術前および、手術後1、3、6、12か月での細隙灯顕微鏡検査、スペキュラーマイクロスコープ、ペンタカムでの角膜厚検査のprospectiveな検証を行った。白内障手術は同一術者が行った。なお、本年度はほとんどの症例で12

か月目までの観察期間が終了していないため、観察期間6か月までの症例に対しては、術前と6か月目の検査結果の変化率を2倍にすることで、角膜内皮細胞密度、角膜厚の年率での変化率の予測値を計算した。6か月未満の観察期間のものは計算から除外した。

(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、慶應義塾大学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

現在5例9眼の滴状角膜症例をエントリーしてprospectiveな調査を継続中であり、

そのうちの1例が現在観察期間6カ月未満である。表1および表2に角膜内皮細胞密度と角膜厚の結果を示す。

全例が女性であり、術前の角膜内皮細胞密度と年齢の結果から、4例がAGC、1例がBGCに分類される。

D. 考按

これまでもFuchs角膜内皮変性症は女性に多いことが指摘されているが、今回エントリーした症例も全例が女性であり、これまでの説を裏付ける形となった。現在経過観察期間を終了しているものは1例のみであるので、経過観察6か月間での途中経過から評価した。

AGCの6か月以上観察した3例では角膜内皮細胞密度はもっとも減少した症例でも-6.28%/年にとどまっており、角膜厚の変

化量は最大+2.12%/年であった。AGC症例については白内障手術の侵襲が加わっても水疱性角膜症に進行する可能性は低いことが予想された。

一方、BGC症例の1例では角膜内皮細胞密度が-50%/年を超える減少を示し、角膜厚も+8%/年以上の増加率を示している。本症例を重症度分類に当てはめると術前のBGCから術後はpre-FCDに悪化した。BGC症例については白内障手術侵襲の角膜内皮細胞への影響が、AGC症例と比較して強い可能性があり、注意が必要である。

E. 結論

新規重症度分類におけるAGC症例は、白内障手術の侵襲が加わっても比較的安全である可能性が示唆された。一方BGC症例では白内障手術侵襲は角膜内皮細胞への負担

表1 角膜内皮細胞密度の変化

症例/左右	年齢	性別	分類	内皮細胞密度 (cells/mm ²)					変化率(%/年)
				術前	1M	3M	6M	12M	
#1/R	80	F	AGC	2334	2329	2346	2316		-1.54
#1/L				2388	2407	2426	2360		
#2/L	77	F	AGC	2325	3087	2692	2609		24.43
#3/R	71	F	AGC	2737	2510	2407			
#3/L				2623	2691	2546			
#4/R	83	F	AGC	2855	2910	2783	2764	2965	3.85
#4/L				2946	2897	2907	2765	2761	-6.28
#5/R	75	F	BGC	1150	1001	1001	838		-54.26
#5/L				1194	986	868	877		-53.10

表2 角膜厚の変化

症例/左右	年齢	性別	分類	角膜厚 (μm)					変化率(%/年)
				術前	1M	3M	6M	12M	
#1/R	80	F	AGC	549	553	567	550		0.36
#1/L				547	551	539	539		
#2/L	77	F	AGC	542	544	540	544		0.74
#3/R	71	F	AGC	528	534	529			
#3/L				521	538	522			
#4/R	83	F	AGC	613	611	616	620	626	2.12
#4/L				621	614	618	617	621	0.00
#5/R	75	F	BGC	634	675	673	662		8.83
#5/L				663	696	683	692		8.75

が強い可能性があり、注意が必要である。
このように、今回用いた新規重症度分類は
白内障手術による負担の予測に有用に使用
できる可能性がある。今後は12か月間の経
過観察期間終了まで追跡を続けるとともに、
できるだけ症例を追加していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hatou S, Yamada M, Akune Y, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko T, Nishida T, Tsubota K. Role of insulin in Regulation of Na⁺/K⁺-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):3935-42.

2. Yamaguchi T, Negishi K, Yamaguchi K, Dogru M, Uchino Y, Shimmura S, Tsubota K. Comparison of anterior and posterior corneal surface irregularity in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2010;29(10):1086-90.

3. Tsubota K. Anti-aging in ophthalmology. *Ophthalmic Res*. 2010;44(3):145.

4. 坪田一男, 羽藤 晋. 角膜の障害と角膜の再生医療. 学術の動向. 2010;15(7):8-13

5. 羽藤晋、坪田一男. 再生医学シリーズ [44] 角膜再生の現状と課題。

Organ Biology. 2010;17 (1):51-60.

6. 羽藤 晋, 川北哲也. スペキュラーマイクروسコピー 眼科画像診断—最近の進歩—. *眼科*. 2010;52 臨 (10):1292-1296.

7. 結城賢弥, 坪田一男. 酸化ストレスと老化. *BIO Clinica*. 2010;25:106-108.

8. 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*. 2011;52(11):7888-93.

9. Hatou S. Hormonal regulation of Na⁺/K⁺-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. *Cornea*. 2011;30 Suppl 1:S60-6.

10. Hatou S, Yoshida S, Higa K, Miyashita H, Inagaki E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cells Dev*. 2012 Sep 13. [Epub ahead of print].

11. 羽藤晋、吉田悟、榛村重人 iPS細胞からの角膜上皮誘導. 天野史郎他編. オキュラーサーフェス診療アッ

アップデート. 臨眼. 医学書院 東京.
2012;66(11):323-326.

12. 羽藤晋 角膜内皮はなぜ加齢とともに減るのですか? 大鹿哲郎、大橋裕一編. 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;55-57.

13. 羽藤晋 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 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;87-91.

14. 羽藤晋 角膜移植後の内皮細胞の動きについて教えてください. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 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;171-175.

15. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, OHatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. PLoS One. 2012;7(1):e29677. Epub 2012 Jan 19.

2. 学会発表

1. Yamaguchi T, Satake Y, Den S, Konomi K, Shimazaki J. Alteration in disc diameter after descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. World Cornea Congress VI. Boston, MA, USA, 2010/4/7-4/9

2. Shin Hatou, Shigeto Shimmura, Jun Shimazaki, Tomohiko Usui, Shiro Amano, Hideaki Yokogawa, Akira Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Yuichi Ohashi, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita, Kazuo Tsubota. Asymptomatic guttata cornea (AGC) may not develop to Fuchs' corneal dystrophy. The 2nd Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3

3. Yamaguchi T, Ichihashi Y, Omoto M, Shimmura M, Den S, Konomi K, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Early surgical results of Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty in cases of atypical causes of bullous keratopathy. The 2nd Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of Na⁺/K⁺-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. The 15th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club. Kyoto Japan, 2010/12/3-12/4

5. 羽藤 晋、榛村重人、臼井智彦、天野史郎、島崎潤、横川英明、小林顕、稲富勉、木下茂、白石敦、大橋裕一、坪田一男. Fuchs 角膜内皮変性症と非症候性滴状角膜との診断基準の作成. 第 64 回日本臨床眼科学会. 神戸市. 2010. 11. 12.

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

「膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類および治療指針の確立とその啓蒙による予後の改善」

研究分担者	村上 晶	順天堂大学 眼科学	教授
研究協力者	中谷 智	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	舟木 俊成	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	松田 彰	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	本田 理峰	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	大野 瑞	順天堂大学 眼科学	助手
研究協力者	大山 祐佳里	順天堂大学 眼科学	助手
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
研究分担者	新谷 歩	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	教授
研究協力者	山本 紘司	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	准教授
研究協力者	関 季子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィは10歳代にアミロイド沈着が角膜に生じて著しい視力低下をもたらす疾患である。本疾患は中泉によって1914年に初めて報告され、その後も日本人研究者によって原因解明がなされ続けられた。本疾患は、生涯にわたって視機能を維持することが困難な疾患であり、多くの患者は慢性的な視機能低下状態とそれを維持するために繰り返し行われる外科的治療を受け入れざるを得ないのが現状である。一方で、角膜へのアミロイド沈着に対して予防的にソフトコンタクトレンズを装用することや、可能な限り全層角膜移植を避ける等、治療のコツも明らかになりつつある。本研究課題は、本疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを確立して、本疾患の予後を改善することを目的としている。今年度は診断基準、重症度分類、治療指針の暫定版を作成し、また疫学調査のデータを収集して、REDCapにてデータベースへのデータ入力を開始した。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous Drop-Like Dystrophy）は10歳代にアミロイド沈着が角膜に生じて著名な視力低下を来す疾患である。本疾患は中泉によって1914年に世界で初めて報告され、その後辻

川らによって1999年には責任遺伝子が発見され、さらに2010年には中司らによって分子病態が解明された。日本人研究者はこの疾患の理解において世界で最も貢献していると言える。

本疾患は稀であるとはいえ、現時点の治

療法をもってしても視機能を維持することが困難な疾患であり、患者の多くは慢性的な視機能低下状態とそれを維持するために繰り返し行われる外科的治療を受け入れざるを得ないのが現状である。我々は平成22年度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業に採択されてから、本疾患の標準的治療レジメンの確立と新規治療法の創出という課題で平成24年度までの3年間の研究期間の間に、分子病態の解明に成功し、患者由来の不活化細胞を樹立することに成功した。また不活化細胞を用いて、遺伝子治療の可能性についてプラスミドとレンチウイルスの両面から検討し、遺伝子治療の有効性を生化学的レベルではあるものの示すことに成功した。本疾患は両アリの機能喪失性変異が原因であることから、遺伝子治療が根治的治療となることは早くから予想されていたが、遺伝子治療が実際の臨床の場に出るまでにはまだまだかなりの年数が必要であることは明らかである。そのため現在の技術水準において患者の予後を改善する方策を考えなくてはならない。

B. 研究方法

本研究課題の目的は、希少難治性角膜疾患における学会承認レベルの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの確立と、さらにそれらを眼科医や患者に広く啓蒙して希少難治性角膜疾患の予後を改善することにある。今年度はそのための疫学調査を開始し、診断基準、重症度分類、治療指針の暫定版を研究班で作成することとした。また疫学調査のデータ収集および保管システムとして、大阪大学においてREDCapにてデータベースを構築することとし、我々は継

続的にデータの整理、入力を行う。また膠様滴状角膜ジストロフィは遺伝性疾患であり、これまでも遺伝子解析を施行しており、新規症例の受け入れ準備を整えてゆく。

(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、順天堂大学および大阪大学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

大阪大学で構築された疫学調査のためのデータベース構築へのデータ入力を行った。過去の厚生労働省研究を参考に研究班内で議論して決定した内容に基づき、疫学データを整備した。

遺伝子検査については、既に順天堂大学医学部倫理委員会の承認をうけて施行しており、順天堂医院眼科を受診した症例の内、同意を得られた症例については完了している。また、新規症例に対しても対応可能な状態である。遺伝子検査に関しては、ゲノムDNA抽出、PCR、シーケンス反応等、定法に従って施行している。サンプルは情報漏えい防止のため、連結可能匿名化を実施し、順天堂大学医学部倫理委員会の承認事項を遵守して施行している。

また、膠様滴状角膜ジストロフィの治療法として、ソフトコンタクトレンズの装着、可能な限り全層角膜移植をさけるといったことが、角膜治療の専門施設では、受け入れられつつあるが、よりよい治療法の開発、

続発緑内障への対処といった今後の課題に関して眼科関連の学会で情報収集を行うとともに、我々が施行している難治性緑内障に対するチューブインプラント手術を膠様滴状角膜ジストロフィの続発緑内障症例に対して施行した症例について学会発表を行った。

D. 考按

本疾患は表現系が多様であるため臨床診断のみでは確実とはいえない。これまで調査した本疾患患者のなかにはおそらく本疾患ではないものも含まれていると推測している。そのため、過去に眼科施設へのアンケートを元に算出した発症頻度の正確性に疑問があるため、今後見直しが必要と考えられた。我々の講座では以前から本疾患の遺伝子診断を施行しており、本研究期間の3年間の後にも継続して行い、日本全国の症例の診断に役立てたいと考えている。

今年度、診断基準、重症度分類、治療指針について暫定版を作成した。今年度から来年度にかけて行う疫学調査の結果を踏まえ、さらなる改良を継続して行っていきたいと考えている。

E. 結論

今年度の予定であった疫学調査については、来年度初めには大半のデータ入力終了するものと予想している。今年度の達成度としては年度開始時に想定したものをほぼ達成できていると考える。今後診療ガイドラインの整備に重点的に取り組みたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asada Y, Ebihara N, Funaki T, Norihiko Y, Murakami A, Matsuda A. Vernal keratoconjunctivitis with giant papillae on the inferior tarsal conjunctiva. *Cornea* 33; 32-34, 2014.
2. Nakatani S, Murakami A. Three-year outcome of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for bullous keratopathy after argon laser iridotomy. *Cornea* 33; 780-784, 2014.

2. 学会発表

1. 本田理峰、大山祐佳里、松田彰、村上晶. 当院における Baerveldt 緑内障インプラント手術の術後6ヶ月の成績. 第38回日本眼科手術学会、2015年2月1日、京都市

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
「ペルーシド角膜辺縁変性の実態調査」

研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 歯学部	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	宮田眼科病院 眼科	院長
研究協力者	稗田 牧	京都府立医科大学 眼科	医員
研究協力者	東原 尚代	京都府立医科大学 眼科	医員
研究協力者	中谷 智	順天堂大学 眼科学講座	准教授
研究協力者	舟木 俊成	順天堂大学 眼科学講座	准教授
研究協力者	山口 昌大	順天堂大学 眼科学講座	助教
研究協力者	愛新覚羅 維	東京大学 眼科・視覚矯正科	大学院生
研究協力者	坂根 由梨	愛媛大学 眼科学	助教
研究協力者	子島 良平	宮田眼科病院 眼科	医師
研究協力者	森 洋斉	宮田眼科病院 眼科	医師
研究協力者	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

【研究要旨】

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い、得られたデータを解析した。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、1) 男性に多い、2) 片眼性の症例が比較的多い、3) 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。同時に、調査で主に用いたスリットランプ検査や角膜トポグラフィのみでは、診断基準や分類を行うことに限界があることが示唆された。

A. 研究目的

ペルーシド角膜辺縁変性 (PMD) は、Krachmer によって 1978 年に報告された角膜周辺部の菲薄化と隣接する角膜の前方突出を特徴とする疾患で、高度の不正乱視によって進行性の視力低下をきたす。より頻度の高い円錐角膜との異同も議論されているが、発症年齢や臨床像に違いがあり、角膜移植などの治療に対する反応性も不良で

あるなどの相違点がある。本疾患の定義や診断基準も定められておらず、共通の議論を行う上での障害となっている。世界的に見ても臨床例の報告も少ないことより、我が国における PMD の疫学のおよび眼科的特徴を調査することが有用と考えた。本報告では、先に厚生労働省の難治性疾患研究事業の際に行われた調査を基に、データの解析を加えたものについて述べる。

B. 研究方法

日本角膜学会員の所属する医療施設に調査依頼の手紙を送付し、PMD 患者が通院する施設に対してより詳細な患者情報および眼科的所見に関する調査をアンケート形式で行った。なお、本疾患の概念の確立を目指すという本研究の目的を鑑み、報告例には PMD 確定例のみならず、疑い例も含めるように依頼し、より広い範囲の症例を集めるようにした。

本疾患の仮の分類として、全施設において行われている角膜トポグラフィの所見を基に、1) カニの爪様、2) 下方急峻型、3) 不整型、4) その他の 4 型に分けた。また、PMD のオリジナル論文に記述されている「スリットランプにて角膜下方に帯状の菲薄部を認める例」を典型的 PMD とし、菲薄化は認めないが角膜トポグラフィでカニの爪様所見を呈するものを PMD 疑い例、それ以外をそのほかとしてその臨床的特徴を調べた。

(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

1. 対象

全 30 施設より 347 例、579 眼の調査報告を受けた。回答施設の内訳は、大学病院 13、総合病院 1、診療所 10、コンタクトレンズ専門施設または屈折矯正手術施行施設 6 であった。患者背景について表 1 に示す。

2. 典型的 PMD の臨床所見

スリットランプにて角膜下方の菲薄部

を認めたのは 108 例 162 眼(全体の 28.0%)であった。このグループには、男性の占める割合が約 78%と高く、病歴聴取上の発症年齢は 35 歳(中間値)であった。4 分の 1 の例は片眼性で、約 22%で何らかのアレルギー性疾患を伴っていた(表)。

眼科的所見としては、平均眼鏡矯正視力は 0.66 で約 20%の例が 0.5 未満であった。矯正方法としては酸素透過型ハードコンタクトレンズを使用している例が 71%であった。角膜トポグラフィでは、約半数が「カニの爪様」の角膜トポグラフィ所見を呈したが、下方急峻型も約 22%に認めた。PMD 疑い例、その他とあわせた所見のまとめを表に示す。

	典型的 PMD	PMD 疑い	他	P
症例数 (眼数)	108 (162)	161 (280)	78 (137)	
年齢 (歳 mean±SD)	39.4 ± 12.6	39.0 ± 9.35	36.7 ± 10.0	0.18
男性の割合 (%)	77.8%	75.8%	71.8%	0.64
片眼性 (例, %)	27 (25.0%)	51 (31.7%)	33 (42.3%)	0.21
アレルギー性疾患 (眼数, %)	24 (22.2%)	55 (34.2%)	24 (30.8%)	0.44
発症年齢 (歳, 中間値)	35	27	30.5	
平均眼鏡矯正視力 (logMAR, 小数)	-0.18 ± 0.39	-0.12 ± 0.30	-0.13 ± 0.42	0.26
0.5 未満	32 (19.8%)	34 (12.1%)	23 (16.8%)	0.089
HCL 着用者 (%)	71.0%	56.4%	54.0%	0.0029
トポグラフィ (%)				
カニの爪様	61.7%	100%	0	
下方急峻型	22.2%	0	63.5%	
不整型	10.5%	0	6.6%	
その他、不明	7.4%	0	29.9%	

D. 考按

今回の全国調査により、これまで成書では得られなかったわが国での PMD の臨床的特徴が明らかとなった。即ち、1) 男性に多い、2) 片眼性の症例が比較的多い、3) アレルギー性疾患の合併例が多い、などである。

診断基準として今回は、スリットランプによる下方菲薄部位の存在という、オリジ

ナルの報告に近いものを採用した。軽症例では本所見が現れる以前に角膜形状に異常が生じるという報告もあるため、角膜トポグラフィに基づいて3群に分類してその相違も調査したが、大きな際は認められなかった(表)。このことは、角膜トポグラフィでの分類に限界がある可能性が示唆しており、また同時に類縁疾患である円錐角膜との境界例が症例に含まれている可能性もあることを推測させる。今後は、より詳細な検討が可能と考えられる広範囲な角膜厚分布調査などの検査を組み合わせしていく必要があると考えられた

E. 結論

世界にも例を見ない多数例のPMD調査により、本疾患の臨床的特徴が明らかとなってきた。これらを元により詳細な眼科的検査を進めることで、PMDの定義と診断基準を確立することが可能と期待される。

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
なし

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
「先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類」

研究分担者	山田 昌和	杏林大学医学部 眼科学教室	教授
研究協力者	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
研究協力者	南 貴紘	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学 眼科学	助教
研究協力者	高 静花	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教

【研究要旨】

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常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、性差はなく、罹患眼は両眼性74%、片眼性26%であった。疾患別に分類すると、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。視覚リハビリテーションとともに、晩期合併症も少なくないので長期にわたる医学的管理が必要と考えられた。

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。作成した診断基準でどのくらいの症例が正しく診断できるか、除外診断を含めて妥当性を検証していく予定である。

A. 研究目的

先天性角膜混濁は稀であるものの、視力予後が不良であることから小児の視覚障害の原因として重要である。その原因は単一ではなく、先天性角膜ジストロフィなどの遺伝性角膜疾患、Peters異常や強膜化角膜などの前眼部形成異常、輪部デルモイドなど様々な疾患が含まれている。個々の施設では症例の経験が少なく、臨床経験、臨床データを集積することが難しいため、その診断方法、治療方針が施設により異なっているのが現状である。

研究分担者の山田は平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）において、先天性角膜混濁の実態と臨床像を把握し、的確な診断方法や医学的管理方法について検討した。全国の大学病院、小児医療センターを対象とした先天性角膜混濁の症例登録調査を行い、先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常の臨床像を把握

するために、国立成育医療センターの症例調査を行った。前眼部形成異常 139 例 220 眼について検討した結果、視力予後は眼数ベースでは、6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と不良例が多く、小児の視覚障害の原因として無視できないと考えられた。

本研究は、先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類の作成、検証を目的としており、本年度は先天性角膜混濁の大部分を占める疾患である前眼部形成異常について検討を行った。

B. 研究方法

以前の難治性疾患克服研究事業で作成した国立成育医療センターの電子カルテ・病名データベースから抽出した前眼部形成異常の症例調査録を用いた。各々の症例について初診時年齢、性別、罹患眼、罹患眼の眼所見、視力予後などの情報が収集されている。診療録調査では、姓名や生年月日、診療録 ID は調査対象に含まないようにし、個人情報の保護に努めた。本症例調査録（前眼部形成異常データベース）には 139 例 220 眼の症例情報が含まれている。

前眼部形成異常データベースの内容を検討し、予後や合併症、継続的な医学的管理の必要性の観点から前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、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、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会の承認を得て行った（申請番号 H26-105、承認番号 561）。

C. 研究結果

前眼部形成異常データベースに登録された 139 例 220 眼の検討結果の概要を示す。患児の性別は男児 68 例 109 眼、女児 71 例 111 眼であり、性差はなかった。初診時の年齢は生後 2 日から 25 歳まで、平均 1 歳 2 ヶ月であった。罹患眼は両眼性が 81 例（74%）、片眼性が 58 例（26%）であった。

前眼部形成異常 220 眼を疾患別に分類すると、Peters 異常が 160 眼（73%）と圧倒的に多く、以下、前眼部ぶどう腫 25 眼（11%）、Rieger 異常 17 眼（8%）、強膜化角膜 14 眼（6%）となり、分類不能が 4 眼（2%）であった。

視力が測定できた症例は 61 例 98 眼あり、測定時の年齢は 9.0 ± 4.4 歳であった。視力を眼数ベースで、両眼性と片眼性に分けて検討すると、両眼性は 37 例 74 眼、片眼性は 24 例 24 眼であり、両群とも 6 割以上が 0.1 未満で、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで、良い方の目の視力で検討した。日常生活機能や就学を考えるうえでは症例ベースの視力が重要と考えられるためである。片眼性 24 例では正常眼の視力が良好なため全例で 0.5 以上の視力があつたが、両眼性 37 例では、視力 0.5 未満のロービジョン（米国基準）が 15 例（41%）、0.1 未満の社会的失明（米国基準）が 13 例（35%）となり、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。

角膜混濁の自然経過については、経過を追うことのできた 170 眼について検討した。その結果、不変が 142 眼（84%）、軽減が 28 眼（16%）であった。混濁の軽減がみられた 28 眼のうち 25 眼は Peters 異常であった。