

```

        $type_mutation = "substitution";
    }elseif($type_mutation eq "del"){
        $type_mutation = "deletion";
    }elseif($type_mutation eq "ins"){
        $type_mutation = "insertion";
    }
    return($type_mutation);
}
#####
sub mixed_base_changer{
    local($ref_base,$mixed_base) = @_;
    if($mixed_base eq "K"){
        @mixed_base = ("G","T");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }elseif($mixed_base eq "M"){
        @mixed_base = ("A","C");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }elseif($mixed_base eq "R"){
        @mixed_base = ("A","G");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }elseif($mixed_base eq "S"){
        @mixed_base = ("C","G");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }elseif($mixed_base eq "W"){
        @mixed_base = ("A","T");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }elseif($mixed_base eq "Y"){
        @mixed_base = ("C","T");
        foreach $each_mixed_base (@mixed_base){
            if($ref_base ne $each_mixed_base){
                $mutated_base = $each_mixed_base;
            }
        }
    }
    return($mutated_base);
}
#####
sub zygosity{
    local($change) = @_;
    if($change =~ /(Yw)Y>(Yw)/){
        $ref_base = $1;
        $ref_base =~ tr/[atcg]/[ATCG]/;
        $mutated_base = $2;
        if($mutated_base =~ /[ATCG]/){
            $zygosity = "homozygous";
            $change = $ref_base.">". $mutated_base;
        }else{
            $zygosity = "heterozygous";
            $mutated_base = &mixed_base_changer($ref_base,$mutated_base);
            $change = $ref_base.">". $mutated_base;
        }
    }else{
        $zygosity = "$analyser san!!";
    }
    return($change,$zygosity);
}

```

```
#####
sub decision{
    local($effect,$match_mut,$match_SNP) = @_;
    $decision = "?";
    if($match_mut eq "Yes"){
        $decision = "Very Likely";
    }elseif($effect =~ /silent/){
        $decision = "Unlikely";
    }elseif($effect eq "frameshift"){
        $decision = "Possibly";
        ++$hit_P;
    }elseif($effect eq "nonsense"){
        $decision = "Possibly";
    }elseif($effect =~ /missense/){
        if($match_SNP eq "Yes"){
            $decision = "Unlikely";
        }else{
            $decision = "Possibly";
            ++$hit_P;
        }
    }
    return($decision);
}
#####
sub check{
    local($GeneSymbol,$nucleotide_change,$effect) = @_;
    my($CDS_position,$mutated_base,$infile,$ref_AA,$mutated_AA,$AA_number);
    if($nucleotide_change =~ /cY. (Yd+)YwY>(Yw)/){
        $CDS_position = $1;
        $mutated_base = $2;
        $infile = $GeneSymbol.".seq";
        open(SEQ,"/perl64/Variant_reporter/seq/$infile");
        <SEQ>;
        $seq = <SEQ>;
        chomp($seq);
        @seq = split(/,/,$seq);
        $amari = $CDS_position % 3;
        $AA_number = 1 + ($CDS_position - $CDS_position % 3) / 3;
        if($amari == 0){
            $first_base = $seq[$CDS_position - 3];
            $second_base = $seq[$CDS_position - 2];
            $third_base = $seq[$CDS_position - 1];
            $mutated_codon = $first_base.$second_base.$mutated_base;
            $AA_number = $CDS_position / 3;
        }elseif($amari == 1){
            $first_base = $seq[$CDS_position - 1];
            $second_base = $seq[$CDS_position];
            $third_base = $seq[$CDS_position + 1];
            $mutated_codon = $mutated_base.$second_base.$third_base;
            $AA_number = 1 + ($CDS_position - $CDS_position % 3) / 3;
        }else{
            $first_base = $seq[$CDS_position - 2];
            $second_base = $seq[$CDS_position - 1];
            $third_base = $seq[$CDS_position];
            $mutated_codon = $first_base.$mutated_base.$third_base;
            $AA_number = 1 + ($CDS_position - $CDS_position % 3) / 3;
        }
        $ref_codon = $first_base.$second_base.$third_base;
        $ref_AA = &translate($ref_codon);
        $mutated_AA = &translate($mutated_codon);
        $check = "p.". $AA_number. $ref_AA. ">". $mutated_AA;
        close SEQ;
    }elseif($nucleotide_change =~ /gY. (Yd+)YwY>(Yw)/){
        $check = "non-coding";
    }
    return($check);
}
#####
sub translate{
    local($codon) = @_;
    open(CODON,"/perl64/Variant_reporter/codon/codon_table.txt");
    <CODON>;
    while($line_codon = <CODON>){
        chomp($line_codon);
        @elements = split(/Yt/,$line_codon);
        if($codon eq $elements[3]){

```

```

        $AA = $elements[4];
    }
}
close CODON;
return($AA);
}
#####
sub word_shorter{
    local($word) = @_;
    my($line);
    open(WORD, "/perl64/Variant_reporter/word/long_short.txt");
    <WORD>;
    while($line = <WORD>){
        chomp($line);
        @elements = split(/Yt/, $line);
        $long_word = $elements[0];
        $short_word = $elements[1];
        if($word =~ /$long_word/){
            $word = $. $short_word. $';
        }
    }
    close WORD;
    return($word);
}
#####
sub comment_maker{
    local($hit_P, $hit_mut, $all_references) = @_;
    if($hit_mut == 0){
        if($hit_P == 0){
            $comment = "There is no previously reported mutation for $GeneSymbol gene in this
patient. Also, there is no possibly pathological mutation for $GeneSymbol gene in this patient. Clinical
Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis: Not determined. Please note that final diagnosis
should be done by the attending doctor.";
        }elseif($hit_P == 1){
            $comment = "There is no previously reported mutation for $GeneSymbol gene in this
patient. However, there is 1 possibly pathological mutation for $GeneSymbol gene in this patient. Clinical
Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis: Not determined. Please note that final diagnosis
should be done by the attending doctor.";
        }else{
            $comment = "There is no previously reported mutation for $GeneSymbol gene in this
patient. However, there are $hit_P possibly pathological mutations for $GeneSymbol gene in this patient.
Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis: Not determined. Please note that final
diagnosis should be done by the attending doctor.";
        }
    }elseif($hit_mut == 1){
        $disease = join(" ", @disease);
        $references = join(" ", @references);
        if($hit_P == 0){
            $comment = "There is 1 previously reported mutation (References $all_references)
for $GeneSymbol gene in this patient. Other than this, there is no possibly pathological mutation for
$GeneSymbol gene in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis : $disease.
Please note that this automatic diagnosis should be confirmed by the attending doctor.";
        }elseif($hit_P == 1){
            $comment = "There is 1 previously reported mutation (References $all_references)
for $GeneSymbol gene in this patient. Also, there is 1 possibly pathological mutation for $GeneSymbol gene
in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis : $disease. Please note
that this automatic diagnosis should be confirmed by the attending doctor.";
        }else{
            $comment = "There is 1 previously reported mutation (References $all_references)
for $GeneSymbol gene in this patient. Also, there are $hit_P possibly pathological mutations for $GeneSymbol
gene in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis : $disease. Please
note that this automatic diagnosis should be confirmed by the attending doctor.";
        }
    }else{
        $disease = join(" ", @disease);
        $references = join(" ", @references);
        if($hit_P == 0){
            $comment = "There are $hit_mut previously reported mutations (References
$all_references) for $GeneSymbol gene in this patient. Other than these, there is no possibly pathological
mutation for $GeneSymbol gene in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular
Diagnosis : $disease. Please note that these automatic diagnoses should be confirmed by the attending
doctor.";
        }elseif($hit_P == 1){
            $comment = "There are $hit_mut previously reported mutations (References
$all_references) for $GeneSymbol gene in this patient. Also, there is 1 possibly pathological mutation for
$GeneSymbol gene in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular Diagnosis : $disease.

```

```

Please note that these automatic diagnoses should be confirmed by the attending doctor.";
    }else{
        $comment = "There are $hit_mut previously reported mutations (References
$all_references) for $GeneSymbol gene in this patient. Also, there are $hit_P possibly pathological
mutations for $GeneSymbol gene in this patient. Clinical Diagnosis : $clinical_diagnosis, Molecular
Diagnosis : $disease. Please note that these automatic diagnoses should be confirmed by the attending
doctor.";
    }
    return($comment);
}
#####
sub disease_identifier{
    local($nucleotide_change,$GeneSymbol) = @_;
    my($line,@elements);
    open(DIS,"/perl64/Variant_reporter/ref/ref_out.txt")|| die "No ref_out file. Yn";
    $disease = undef;
    $references = undef;
    while($line = <DIS>){
        chomp($line);
        @elements = split(/Yt/,$line);
        if(($nucleotide_change eq $elements[5]) and ($GeneSymbol = $elements[1])){
            $disease = $elements[0];
            $references = $elements[8];
            last;
        }
    }
    close DIS;
    return($disease,$references);
}
#####
sub reference_list_maker{
    local(@references) = @_;
    my($reference_data,$loop,$line,$each_references);
    @reference_data = ();
    $loop = 1;
    foreach $each_references (@references){
        open(IN,"/perl64/Variant_reporter/ref/reference_list.txt")|| die "No in file
(reference_list_maker). Yn";
        <IN>;
        while($line = <IN>){
            chomp($line);
            @elements = split(/Yt/,$line);
            if($each_references == $elements[0]){
                $reference_data = $each_references." ".$elements[1];
                @reference_data = (@reference_data,$reference_data);
            }
        }
        close IN;
        ++$loop;
    }
    return(@reference_data);
}
#####
sub patient_info{
    local($specimen,$labworker,$GeneSymbol) = @_;
    open(PAT,"/perl64/Variant_reporter/patient/patient_list.txt")|| die "No patient.info file. Yn";
    @lines = ();
    while($line = <PAT>){
        chomp($line);
        @elements = split(/Yt/,$line);
        if(($specimen eq $elements[3]) and ($GeneSymbol eq $elements[12])){
            @lines = (@lines,$line);
        }
    }
    if(@lines == 0){
        $patient_name_E = "$default_labworker san!!";
        $patient's_ID = "$default_labworker san!!";
        $hospital = "$default_labworker san!!";
        $attending_doctor = "$default_labworker san!!";
        $clinical_diagnosis = "$default_labworker san!!";
        $blood_drawing = "$default_labworker san!!";
        $coverage = "$default_labworker san!!";
        die "No patient was found for $specimen in patient list. (GS is $GeneSymbol) Please check!
Program abruptly stopped. Yn";
    }elseif(@lines == 1){

```

```

@elements = split(/Yt/, $lines[0]);
$patient_name_E = $elements[2];
$patient's_ID = $elements[4];
$hospital = $elements[5];
$attending_doctor = $elements[6];
$clinical_diagnosis = $elements[8];
$blood_drawing = $elements[9];
$coverage = $elements[13];
$labworker = $elements[14];
} else {
    $line_number = @lines;
    print "There are $line_number records for $specimen with $GeneSymbol as a target gene.
Please identify which one corresponds to the current results with indicated number. Yn";
    $loop2 = 0;
    foreach (@lines) {
        ++$loop2;
        @elements = split(/Yt/);
        print $loop2. " ";
        print $elements[3]. " " $elements[1]. " " $elements[2]. " " $elements[4]. "
.$elements[12]. " " $elements[13]. " Yn";
    }
    $number = <STDIN>;
    chomp($number);
    until(($number =~ /Yd+/) and ($number > 1) and ($number < $loop2 + 1)) {
        print "Please reenter number from 1 to $loop2. Yn";
        $number = <STDIN>;
        chomp($number);
    }
    @elements = split(/Yt/, $lines[$number - 1]);
    $patient_name_E = $elements[2];
    $patient's_ID = $elements[4];
    $hospital = $elements[5];
    $attending_doctor = $elements[6];
    $clinical_diagnosis = $elements[8];
    $blood_drawing = $elements[9];
    $coverage = $elements[13];
    $labworker = $elements[14];
}
}
close PAT;
return($patient_name_E, $patient's_ID, $hospital, $attending_doctor, $clinical_diagnosis, $blood_drawing, $coverage, $labworker);
}
#####


```

Report of Gene Mutation Analysis

Project Name TACSTD2
 Hospital Osaka University
 Date of Blood Collection
 CRC
 Attending Doctor

Lab Worker
 Patient's Anonymity Number
 Date of Analysis
 Gene of Interest TACSTD2
 Coverage full CDS

Probability Scale



Very Likely
 Possibly
 Unlikely

No.	Feature	Nucleotide Change	Zygotity	Type of Mutation	Effects on Amino acid	Protein Change	Known Mutation?	Known SNP?	Pathological?
1	Exon 1	c.352C>T	Homo	Sub	Nonsense	p.118Q>Stop	Yes	No	Very Likely

There is 1 previously reported mutation (References 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) for TACSTD2 gene in this patient. Other than this, there is no possibly pathological mutation for TACSTD2 gene in this patient. Clinical Diagnosis : , Molecular Diagnosis : Gelatinous Drop-like Corneal Dystrophy. Please note that this automatic diagnosis should be confirmed by the attending doctor.

24. Tian X, Fujiki K, Li Q, et al. Compound heterozygous mutations of M1S1 gene in gelatinous droplike corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 2004;137(3):567-9.
 25. Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, et al. Two brothers with gelatinous drop-like dystrophy at different stages of the disease: role of mutational analysis. Am J Ophthalmol 2002;133(6):830-2.
 26. Yajima T, Fujiki K, Murakami A, Nakayasu K. [Gelatinous drop-like corneal dystrophy: mutation analysis of membrane component, chromosome 1, surface marker 1]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2002;106(5):265-72.
 27. Ha NT, Fujiki K, Hotta Y, et al. Q118X mutation of M1S1 gene caused gelatinous drop-like corneal dystrophy: the P501T of BIGH3 gene found in a family with gelatinous drop-like corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 2000;130(1):119-20.
 28. Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Corneal dystrophies in Japan. J Hum Genet 2001;46(8):431-5.

(参考資料-2) 遺伝子検査に関する標準手順書

遺伝子検査 SOP

試料採取（大阪大学附属病院）	1 ページ
試料採取（他施設）	3 ページ
サンプル処理	4 ページ
遺伝子解析	5 ページ
検査結果の開示	5 ページ

試料採取（大阪大学附属病院）

担当医

1. 担当医は、患者さんに対して本研究の目的等の説明を行い、試料の提供を提案する。
2. 承諾が得られた場合には、《遺伝子検査依頼票》に患者名と担当医氏名、検査順を記入し、眼科外来基本カードに添付してCRCに渡す。

遺伝子検査依頼票は下記4ヶ所に設置する。

- ① 2番ブースと3番ブースの間の柱
- ② 4番ブースと5番ブースの間の柱
- ③ 6番ブースと7番ブースの間の柱
- ④ 11番ブースの壁面

3. CRCが休暇等で不在の場合、試料採取は後日行うこととする。

CRC

CRCは、始業時に以下の準備を行う。

1. 鍵のついた引き出しから①駆血帯、②真空採血管（EDTA-2Na）、③注射針（23G）、④ルアーアダプター、⑤ホルダー、⑥アルコール綿、⑦止血用パッド付き絆創膏を5セット分取り出し、ジッパー付ビニールバッグに入れる。
2. 個人情報管理者の机横の鍵付キャビネットから《匿名化番号対応表》および《匿名化番号対応表》データの入ったUSBメモリを取り出す。

担当医から遺伝子検査依頼があった場合には、以下の手順に従う。

1. 担当医から渡された眼科外来基本カードの患者名と、《遺伝子検査依頼票》の患者名が一致していることを確認する。
2. 患者さんの氏名を確認した後、《患者さん用説明文書》を用いて本研究についての説明を行い、最終ページに日付とCRC氏名を記入した後、《患者さん用説明文書》を患者さんへ渡す。
3. 患者さんへ《同意書》をお見せして、説明を行いながら、記入していただく。
4. 《同意書》を提出いただけた患者さんに対して、検査結果の開示希望をうかがい、《遺伝子検査依頼票》の同意書の有無および開示希望の有無の該当項目を○で囲む。

5. 《匿名化番号対応表》に患者名、性別、生年月日、年齢、匿名化番号*を記入し、《匿名化番号ラベル》から該当する番号を剥がして採血用スピッツに貼付する。
* 匿名化番号：GA-OSK 4桁の数字（例：GA-OSK0001）
6. 《同意書》および《遺伝子検査依頼票》のコピーをとり、コピーを看護師に渡してスキャンデータをカルテへ添付してもらおう。
7. 研修医をブースに呼び、採血をしてもらう。その際研修医は、眼科外来基本カードの患者名と、資料提供者の氏名が一致していることを確認する。
8. 採血したスピッツを、11番ブース壁面のサンプルー時保管用袋へ保管し、サンプル処理者あてに採血があった旨連絡をする。
9. 病院情報システム端末から角膜疾患遺伝子解析データベースへアクセスし、匿名化番号、性別、生年月日（年齢）、採血日、サンプル採取施設（阪大）、担当医氏名、CRC氏名、同意書取得の有無、遺伝子検査結果の開示希望、個人情報分担管理者氏名、疑い病名（検査遺伝子）を入力する。
※データベース運用開始までは、これらの情報をメモ書きし、サンプル処理者へメール送信する。
サンプル処理者はこれらの情報をエクセルファイルへ入力する。
10. 業務終了後は医局 PC にて、USB メモリ内に保存された《匿名化番号対応表》に患者名、性別、生年月日、年齢、匿名化番号を入力する。
11. 《匿名化番号対応表》および《同意書》、《遺伝子検査依頼票》を個人情報分担管理者の机横の鍵付きキャビネットへ保管する。

データのバックアップについて

USB メモリに入った《匿名化番号対応表》のデータは、週に 1 回プリントアウトして個人情報分担者の机横のキャビネットに保管し、前回はシュレッダーにかける。

また、データのバックアップを週に 1 回行い、バックアップデータの入った USB メモリは個人情報分担者の机横のキャビネットに保管することとする。

試料採取（他施設）

《同意書》、《匿名化番号対応表》は、個人情報分担管理者のもと厳重に管理を行う。
試料の採取については下記手順で適切に実施を行う。

1. 担当医は、患者さんに対して本研究の目的等の説明を行い、試料の提供を提案する。
承諾が得られた場合には《同意書》を取得し、検査結果の開示希望をたずね、匿名化番号を発行する。
※匿名化番号：GA-大学別頭文字 4桁の数字（例：GA-TKO0001）
東京大学 … TKO
愛媛大学 … EHM
慶應義塾大学 … KEO
東京歯科大学 … TDC
宮田眼科病院 … MEH
2. 匿名化番号ラベルの貼られたスピッツに採血を行う。
3. 《遺伝子検査依頼票》に匿名化番号、性別、生年月日（年齢）、採血日、担当医氏名、疑い病名（検査遺伝子）、検査順、同意書取得の有無、遺伝子検査結果の開示希望を記入し、匿名化番号ラベルの貼られた採血スピッツとともに大阪大学（眼科）サンプル処理者あてにクール宅急便にて送付する。

サンプル処理

試料採取施設が大阪大学の場合

1. サンプル処理者は、C R Cより採血の連絡をうけて採血スピッツを取りに行き、《サンプル処理 SOP》に従ってサンプルを冷凍保存する。
2. 病院情報システム端末から角膜疾患遺伝子解析データベースへアクセスし、サンプル処理日、サンプル処理者、サンプル保管場所を入力する。
※データベース運用までは、これらの情報をエクセルファイルへ入力する。

試料採取施設が他施設の場合

1. サンプル処理者は、他施設からの採取試料送付をうけて、《サンプル処理 SOP》に従ってサンプルを冷凍保存する。
2. 病院情報システム端末から角膜疾患遺伝子解析データベースへアクセスし、匿名化番号、性別、生年月日（年齢）、採血日、サンプル採取施設、担当医氏名、同意書取得の有無、遺伝子検査結果の開示希望、個人情報分担管理者氏名、疑い病名（検査遺伝子） およびサンプル処理日、サンプル処理者、サンプル保管場所を入力する。
※データベース運用までは、これらの情報をエクセルファイルへ入力する。

遺伝子解析

遺伝子解析者は、未解析の冷凍保存サンプルについて、月に1回程度《遺伝子解析 SOP》に従って DNA 抽出および DNA 解析を行う。

1. 病院情報システム端末から角膜疾患遺伝子解析データベースへアクセスし、《遺伝子解析一覧表》に匿名化番号、施設名、採血日、疑い病名、検査遺伝子、開示希望の有無、DNA 抽出日を記入し、データベースに DNA 抽出日を入力する。
2. 《遺伝子解析 SOP》に従って遺伝子解析を行い、《遺伝子解析レポート》を作成する。
3. 病院情報システム端末から角膜疾患遺伝子解析データベースへアクセスして、最終遺伝子診断結果、解析日、遺伝子解析実行者氏名、遺伝子診断、エクソン、変異型、遺伝子解析レポート（画像挿入）、備考欄への入力を行う。
4. 検査結果の開示希望があった患者さんについては、個人情報分担管理者へ《遺伝子解析結果》を提出する。（結果の写しは鍵のかかるキャビネットに保管する。）

検査結果の開示（大阪大学）

個人情報分担管理者

個人情報分担管理者は、遺伝子解析者から受け取った検査結果を月に1回程度、《匿名化番号対応表》と照らし合わせてカルテに入力する。

《遺伝子解析結果》は、《匿名化番号対応表》の保管されているキャビネットとは別の、鍵のついたキャビネットに保管する。

担当医

担当医は、検査結果の開示を希望する患者さんに対して、検査結果を伝える。

遺伝カウンセリングが必要な場合には、遺伝カウンセリング外来への紹介等、適切な対応を行う。

検査結果の開示（他施設）

遺伝子解析者は、各施設の連絡担当者宛にレポートを書留およびメールにて送付する。

[IV]

診断基準（重症度分類、治療指針） Rev. 1

Fuchs 角膜内皮ジストロフィ 診断基準（案）

必須項目

- (1) 両眼性の滴状角膜所見：以下の細項目のいずれか一方、あるいは両方の検査所見を、両眼性に認める。
 - (1) -1 細隙灯顕微鏡検査で角膜中央部後面から出現する疣状の突起物の多発を認める。
 - (1) -2 スペキュラーマイクロスコーピー検査で（融合傾向のある）dark area の多発を認める。

副項目

- (2) 内皮細胞密度の減少：片眼のどちらか、あるいは両眼とも、スペキュラーマイクロスコーピー検査における角膜中央部内皮細胞密度が 1500 cells/mm² 以下である（検出限界以下も含む）。
- (3) 家族歴：父親・母親・兄弟姉妹・子のいずれかに 1 人以上が、Fuchs 角膜内皮変性症と診断されている。
- (4) 何らかの光路の異常（前方散乱等）を認める。

診断基準

- (1) かつ、(2) あるいは (3) のいずれか一方（または両方）を満たすものを Fuchs 角膜内皮変性症と診断する。

(1) のみ満たし、(2) を満たさず、(3) を満たさないか、あるいは不明であるものを、無症候性滴状角膜症 (asymptomatic guttata cornea) と診断する。無症候性滴状角膜症 (asymptomatic guttata cornea) において (4) を満たす場合は要注意例とし、経過観察を推奨する。

PEX 角膜内皮症 診断基準 (案)

PEX 角膜内皮症の定義

偽落屑症候群による角膜内皮細胞減少症

1. 臨床所見

- 1) 角膜内皮細胞密度減少を認める。(<2000 個/mm²)
- 2) 虹彩もしくは、散瞳状態にて水晶体前囊に PEX 物質を認めること。
- 3) 内皮細胞減少をきたす他の原因を認めないこと。

2. 検査所見

- 1) 角膜透過型電顕にて PEX fiber (PEX 繊維) を認めること。
- 2) 生体共焦点顕微鏡にて角膜実質、内皮に高輝度 PEX 物質確認できること。
- 3) 角膜知覚低下を認める。

PEX 内皮症確定診断： 1 - 1)、 3) および 2 - 1)

1 - 2) 細隙灯顕微鏡的所見は必須ではない (細隙灯顕微鏡で確認されなくても電顕で確認されれば確定診断される)

PEX 内皮症の疑い診断： 1 - 1)、 2)、 3)

3. 参考所見

生体共焦点顕微鏡所見

- a) 角膜上皮基底細胞、ケラトサイト、内皮細胞の密度減少。
- b) 基底細胞下神経線維層 (subbasal corneal nerve plexus) 密度減少、湾曲度 (tortuosity) の増大。
- c) 細隙灯顕微鏡所見

PEX 眼の僚眼、細隙灯顕微鏡で PEX 物質確認できなくても内皮減少を認め、内皮細胞減少をきたす他の原因を除外でき、生体顕微鏡所見あれば、PEX 角膜内皮症を強く疑う症例として診断される。(確定診断は透過電顕による PEX fiber の確認である)

サイトメガロウイルス角膜炎 診断基準（案）

I. 前房水 PCR 検査所見

- ① cytomegalovirus DNA が陽性
- ② herpes simplex virus DNA および varicella-zoster virus DNA が陰性

II. 臨床所見

- ① 小円形に配列する白色の角膜後面沈着物様病変（コインリージョン）あるいは拒絶反応線様の角膜後面沈着物を認めるもの
- ② 角膜後面沈着物を伴う角膜浮腫があり、かつ下記のうち 2 項目に該当するもの
 - ・ 角膜内皮細胞密度の減少
 - ・ 再発性・慢性虹彩毛様体炎
 - ・ 眼圧上昇もしくはその既往

<診断基準>

典型例：I および、II-①に該当するもの。

非典型例：I および、II-②に該当するもの。

<注釈>

1. 角膜移植術後の場合は拒絶反応との鑑別が必要であり、次のような症例ではサイトメガロウイルス角膜炎が疑われる。
 - ① 副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬による治療効果が乏しい。
 - ② host 側にも角膜浮腫がある。
2. 治療に対する反応も参考所見となる。
 - ① ガンシクロビルあるいはバルガンシクロビルにより臨床所見の改善が認められる。
 - ② アシクロビル・バラシクロビルにより臨床所見の改善が認められない。

ペルーシド角膜辺縁変性 診断基準（案）

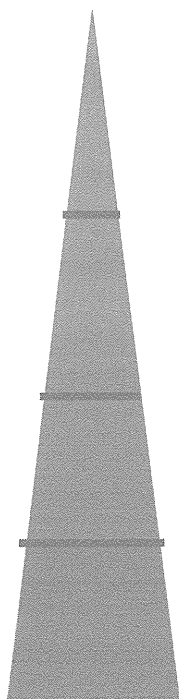
確定例

1. スリットランプで角膜周辺部の菲薄化とその中心よりの部分の突出を認める
2. 角膜厚マップで角膜周辺部の菲薄化を認める
1もしくは2を認めるものを陽性とする。

疑い例

角膜前面トポグラフィーで、いわゆる「カニの爪」様のパターンを認める。

円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性重症度分類概念図（2014-12 暫定版）



確実例：スリットランプで診断できる例

疑い例：トポグラフィーで診断できる例

FFK：トモグラフィーで診断できる例

サブクリニカル例：非常に精密な機器によってのみ診断できる例

前眼部形成異常 診断基準および重症度分類（案）

1. 診断基準

本診断基準は前眼部形成異常のうち、重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜を対象にしたもので、後部胎生環や Rieger 異常は含まない。診断に特に有用な検査は、細隙灯顕微鏡検査、前眼部超音波検査、前眼部光干渉断層計検査である。

診断基準項目

- 1) 生下時からみられる両眼性または片眼性の角膜混濁
- 2) 角膜中央部または角膜全面の角膜混濁
- 3) 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損
- 4) 角膜と水晶体の分離不全または水晶体混濁

診断基準

疑い例： 1) と 2) を満たし、以下に掲げる鑑別除外診断に該当しないもの

確実例： 1) と 2) を満たし、3) または 4) のいずれかを満たすもの

鑑別除外診断

以下の疾患は全身所見、病歴、眼所見から除外する

胎内感染に伴うもの

分娩時外傷（主に鉗子分娩）

全身の先天性代謝異常症に伴うもの

先天角膜ジストロフィ

先天緑内障（牛眼）

先天無虹彩症

2. 重症度分類

I 度：片眼性で、僚眼が健常なもの

II 度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.5 以上

III 度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.5 未満

IV 度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

付記

発症者数について

前眼部形成異常は出生 12,000-15,000 人に 1 名の頻度と推定されており、本

邦での年間の発症者数は 70-90 例程度と推測される。

罹患眼と眼障害の程度

これまでの検討で、前眼部形成異常の罹患眼は両眼性が 74%、片眼性が 26% であり、両眼性が 3/4 程度である。

罹患眼の視力は 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈する例が多い。両眼性の症例では、ロービジョン（良い方の眼の視力が 0.5 未満）が 41%、社会的失明（良い方の眼の視力が 0.1 未満）が 35% となり、小児の視覚障害の原因として重要であることが確認されている。

特発性周辺部角膜潰瘍(Mooren潰瘍) 診断基準(案)

概念 角膜周辺に生ずる進行性角膜潰瘍で膠原病を伴わないもの

主要所見(必須)

1. 急性に発症
2. 輪部に沿って生ずる円弧状潰瘍
 - ① 細胞浸潤を伴う
 - ② 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
 - ③ 透明帯を伴わない
3. 輪部に並行して潰瘍が進展
4. 毛様充血を伴う

除外

1. 膠原病
2. 兎眼、眼球突出、感染症等に起因する続発性の角膜潰瘍
3. カタル性角膜潰瘍(角膜浸潤)

留意点

1. 再発の場合には必ずしも本診断基準に合致しない。
2. ステロイド等により治療が開始された場合には細胞浸潤、毛様充血が軽減し、本基準に合致しない場合がある。