

201510056A

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」

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 幸二

平成28（2016）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	
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	11
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	15
山上 聡	
3. 特発性周辺部角膜潰瘍に関する調査に関する研究	17
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	19
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	23
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	29
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	33
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	35
宮田 和典	

9. 角膜形状異常症に関する研究 -----	39
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 -----	43
山田 昌和	
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 -----	51
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 -----	53
川崎 諭	
IV. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン（草案） -----	57
V. 班会議・班会議議事録 -----	85
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	89
VII. 研究成果の刊行物・別刷 -----	93

[ I ]

班員構成

平成 27 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 脳神経感觉器外科学（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	部長・准教授
	木下 茂	京都府立医科大学 特任講座感觉器未来医療学	教授
	大橋 裕一	愛媛大学 本部部局	学長
	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	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
	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
	丹治 なほみ	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	特任臨床医
	南 貴紘	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	中川 卓	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	臨床登録医
	吉田 絢子	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	特任臨床医
	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
	橋本 友美	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	臨床登録医
	白川 理香	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	助教
	竹溪 友佳子	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	大学院生
	石井 一葉	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
	李 真熙	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科	教授
	横井 則彦	京都府立医科大学 眼科	准教授
	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科	講師
	上野 盛夫	京都府立医科大学 眼科	助教
	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
	中村 隆宏	京都府立医科大学 特任講座感覚器未来医療学	准教授
	池田 陽子	京都府立医科大学 眼科	客員講師

研究協力者	吉川 晴菜	京都府立医科大学 眼科	病院助教
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	教授
	鄭 曉東	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	准教授
	坂根 由梨	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	助教
	鎌尾 知行	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	助教
	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	講師
	原 祐子	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
	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
	松田 彰	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
	本田 理峰	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助教
	大野 瑞	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	助手
	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
	佐々木 博司	東京歯科大学 歯学部	助教

研究協力者	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
	子島 良平	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医局長
	森 洋斉	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	副医局長
	中原 正彰	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	副院長
	片岡 康志	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	副院長
	石山 惣介	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医師
	小野 喬	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医師
	貝田 智子	医療法人明和会 宮田眼科病院 眼科	医師
	重安 千花	杏林大学医学部 眼科学教室	助教
	尾島 俊之	浜松医科大学 健康社会医学	教授
	山本 景一	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	特任准教授
	山田 知美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	准教授
	山本 絃司	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	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	特任研究員
	太田 恵子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員
	原 正彦	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員



研究協力者	高橋 佳苗	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員
	橋本 治子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員
	加葉田大志朗	大阪大学大学院医学系研究科 医科学専攻	大学院生
	Zhou Yi	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座	研究生
	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 脳神経感觉器外科学（眼科）	助教
	相馬 剛至	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感觉器外科学（眼科）	助教
	大家 義則	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感觉器外科学（眼科）	助教
	渡辺 真矢	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感觉器外科学（眼科）	臨床登録医

[ 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	部長・准教授
研究分担者	木下 茂	京都府立医科大学 特任講座感覚器未来医療学	教授
研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学 本部部局	学長
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 眼科学	教授
研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 歯学部	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	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つの疾患領域のすべてで診断基準および重症度分類が作成され、診療ガイドラインについては2疾患領域で暫定版が作成された。他の疾患領域においても今後作成を予定している。診断基準は現在レビューイングプロセスにあり、今後パブリックコメント募集を経て学会承認される予定である。重症度分類、診療ガイドラインについても診断基準に引き続いて学会承認とする予定であり、その後の学会年会等で眼科医および一般市民への啓蒙活動を行う予定である。

## A. 研究目的

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性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、診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、診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

H26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の疾患領域の対象疾患および研究担当者（リーダー、サブリーダー、コアメンバー、サブメンバー）を決定した。（表1）進め方としては大きな課題については班会議で顔を合わせて話し合い、それ以外の課題についてはメールベースで話し合うこととした。各疾患領域毎にメーリングリストを作成した。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。

（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

各疾患領域の成果の詳細については分担報告書に譲る。今年度、すべての疾患領域について診断基準および重症度分類が作成され、診断基準については現在スケジュールに沿ってレビューイングが行われており、1か月間のパブリックコメントの募集の後、学会承認となる予定である。重症度分類についてはこの3か月遅れでほぼ同じプロセスに乗って学会承認となる予定である。診

療ガイドラインについては、現在遺伝性角膜ジストロフィと先天性角膜混濁において暫定版が作成されているがさらなる修正が必要と考えている。診療ガイドラインは可能な限り Minds の手法に準じて行う予定だが、本研究で対象とするほぼすべての疾患は希少疾患であるため、そもそもエビデンス総体の規模が小さく、Minds の手法にてシステムティックに診療ガイドラインを作成することに困難を予想しており、状況によっては Minds の手法に拘らずに作成していくことを選択する。

#### D. 考按

今年度、6 疾患領域について、おのおのワーキンググループ内での厳密な議論のもとに、診断基準、重症度分類を作成した。診断基準は現在レビューイングプロセスにあり、今後パブリックコメント募集を経て学会承認される予定である。診療ガイドラインについては 2 疾患領域で暫定版が作成された。他の疾患領域においても今後作成を予定している。

来年度上半期には診断基準の学会承認を終え、下半期には引き続いて重症度分類、診療ガイドラインについても学会承認となるように予定している。

#### E. 結論

今年度、6 疾患領域について、おのおのワーキンググループ内での厳密な議論のもとに、診断基準、重症度分類を作成した。また診療ガイドラインについては 2 疾患領域で暫定版が作成された。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する。

#### 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

[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	辻川 元一	大阪大学 視覚再生医学寄附講座	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	高 静花	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教
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	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。Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者の診断について本邦では明確基準が存在しない。昨年度の診断基準案に修正を加え、修正案について議論を行った。

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 Guttae 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。診断基準の作成は本研究事業の疫学調査の最初のステップとなり、極めて重要である。

B. 研究方法

国内外で Fuchs 角膜内皮ジストロフィの明文化された診断基準を検索した。さらにFuchs 角膜内皮ジストロフィを診断するのに必須と考えられる項目を列挙し、議論を行った。

(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

Fuchs 角膜内皮ジストロフィについての明文化された診断基準を見つけることはできなかった。

そこで以下のように診断基準案を作成して他の班員と議論を行った。

#### 必須項目

- (1) 両眼性の滴状角膜：両眼性に以下の細項目1つ以上を認める。
  - (1) -1 細隙灯顕微鏡検査で角膜後面に中央部に優位な疣状の多発突起物を認める。
  - (1) -2 スペキュラーマイクロスコープ検査で(融合傾向のある) dark area の多発を認める。
- (2) 角膜炎や虹彩炎などの前眼部炎症に伴って一過性に滴状角膜様の所見を認める偽滴状角膜を除外できる。

#### 診断基準

- (1) (2) 両者を満たすものを Fuchs 角膜内皮ジストロフィと診断する。

#### 参考所見

A) 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プ検査における角膜中央部内皮細胞密度が 2000 cells/mm<sup>2</sup> 未満である(検出限界以下も含む)。

- B) 細隙灯顕微鏡検査で角膜実質浮腫を認める。
- C) 細隙灯顕微鏡検査で角膜後面に茶色の色素沈着を認める。
- D) 矯正視力、コントラスト感度、straylight などの評価で視機能低下を認める。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィのうち、(1)、(2) 両方を認めないものを無症候性滴状角膜症 (asymptomatic guttata cornea) と診断する。

### D. 考按

診断基準については角膜内皮細胞密度や角膜浮腫、家族歴の有無についての記述について意見が出された。これらの意見を参考にしながら診断基準案をさらに修正していく予定である。

### E. 結論

今年度行った議論をもとに来年度には診断基準および重症度分類、診療ガイドラインの策定を行う予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, Oie Y, Soma T, Maeda N, Nishida K. Regional Differences in Tear Film Stability and Meibomian Glands in Patients With Aqueous-Deficient Dry Eye. Eye Contact Lens. 2015. [Epub ahead of print]
2. Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, Soma T, Koh S, Tsujikawa M, Maeda N,



Nishida K. Relationship between Corneal Guttae and Quality of Vision in Patients with Mild Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2103-9.

3. Nagahara Y, Koh S, Maeda N, Nishida K, Watanabe H. Prominent Decrease of Tear Meniscus Height With Contact Lens Wear and Efficacy of Eye Drop Instillation. *Eye Contact Lens*. 2015;41(5):318-22.
4. Yoshihara M, Ohmiya H, Hara S, Kawasaki S; FANTOM consortium, Hayashizaki Y, Itoh M, Kawaji H, Tsujikawa M, Nishida K. Correction: Discovery of Molecular Markers to Discriminate Corneal Endothelial Cells in the Human Body. *PLoS One*. 2015;10(5):e0129412.
5. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S; Japan Corneal Endotheliitis Study Group. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):54-8.

## 2. 学会発表

1. 西田 幸二. 治療的角膜移植における難症例, 日本眼科手術学会, 京都,
2. Nishida K. DSAEK: How to Prevent Donor Corneal Endothelial Cell Loss, APAO, 中国, 4/1~4
3. 西田 幸二. 角膜疾患に対する未来医

療, 日本眼科学会 評議員会指名講演, 北海道, 4/16~19

4. 西田 幸二. 角膜移植から再生医療の展開, 第6回静岡角膜クラブ, 静岡, 7/4
5. 西田 幸二. 角膜内皮移植, 日本臨床眼科学会 インストラクションコース, 愛知, 10/22-25

## 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	部長・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	丹治 なほみ	東京大学医学部附属病院	眼科・視覚矯正科	特任臨床医
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	大学院生
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	臨床登録医
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	特任臨床医
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	橋本 友美	東京大学医学部附属病院	眼科・視覚矯正科	臨床登録医
研究協力者	白川 理香	東京大学医学部附属病院	眼科・視覚矯正科	助教
研究協力者	竹溪 友佳子	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	石井 一葉	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	李 真熙	東京大学医学部附属病院	眼科・視覚矯正科	医員

【研究要旨】

希少難治性角膜疾患は原因・病態に不明の点が多い。結果として有効な治療法が確立しておらず、早急の対策が必要である。更に希少疾患であるため患者情報の収集は困難である。そこで希少性角膜疾患の過去の疫学データの再解析を大規模に行い、より充実した疫学調査を実施して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・病態が考えられており、有効な治療法を確立することが必要である。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ないのが実情である。そこで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している。

#### D. 考按および結論

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。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 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に関する調査」

研究分担者	木下 茂	京都府立医科大学 特任講座感覚器未来医療学	教授
研究協力者	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科	教授
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	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科	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	小泉 範子	京都府立医科大学 眼科	医員
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	中司 美奈	京都府立医科大学 眼科	医員
研究協力者	中村 隆弘	京都府立医科大学 特任講座感覚器未来医療学	准教授
研究協力者	池田 陽子	京都府立医科大学 眼科	客員講師
研究協力者	吉川 晴菜	京都府立医科大学 眼科	病院助教

【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。本研究では過去の疫学データから、合併症の内訳と関連因子について再解析を行った。

B. 研究方法

国内実態調査 120 眼を対象に、生じた有害事象の内容と件数、時期を調査した。また、それらに関連する要因を検討した。

（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