

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

解析対象 100 例 (120 眼) において、有害事象が発症した症例は 26 例であり、その割合は 26.0% (95%信頼区間:17.7-35.7) であった。発症眼は 32 眼であり、その割合は 26.7% (95%信頼区間:19.0-35.5) であった。

有害事象の内訳は、「白内障」14 例 (19 眼)、「眼圧上昇」13 例 (14 眼)、「眼の感染症」4 例 (5 眼)、「角膜パンスス」、「眼瞼結膜炎」及び「翼状片」各 1 例 (1 眼) であった。

眼圧上昇の評価症例 12 例における発現期間 (週) の中央値は 9.0 (範囲:1.0-226.4) であった。初診から眼圧上昇までの期間 (週) に関して、評価症例 13 例での中央値は 29.4 (範囲:9.0-174.0) であった。また、潰瘍消失から眼圧上昇までの期間 (週) に関して、評価症例 8 例での中央値は 9.1 (範囲:0.0-57.0) であった。

眼の感染症の種類は、「真菌」3 例 (4 眼)、「ヘルペス」1 例 (1 眼) であった。これらの 4 例での感染症の発現期間 (週) の中央値は 5.4 (範囲:4.0-53.4)、初診から感染までの期間 (週) の中央値は 27.3 (範囲:0.0-43.0) であった。潰瘍消失から感染までの期間 (週) に関する評価症例 2 例での中央値は 12.1 (範囲:1.1-23.0) であった [図表 10.1]。

有害事象として眼圧上昇と白内障が全体の約 15%で起こったが、有意な関連が認められた要因は、眼圧上昇の有無では「範囲のスコア」、白内障発症の有無では「深さのスコア」であった (それぞれ、 $p=0.0224$ 、 $p=0.0432$)。

D. 考按

特発性周辺部角膜潰瘍は、潰瘍そのものが難治であることに加えて、26%程度に有害事象が見られる。

有害事象は多い順に、白内障、眼圧上昇、眼の感染症があり、角膜潰瘍が深い場合には「白内障」、潰瘍の範囲が広い場合には「眼圧上昇」を生ずるリスクが高くなり、感染症の発症にも注意を要する。

E. 結論

治療ガイドラインには、有害事象として白内障、眼圧上昇、眼感染症を記載する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. *Prog Retin Eye Res.* 58: 187-207, 2015.

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 本部部局	学長
研究協力者	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	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	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
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。1011 施設にアンケートを送付し、382 施設より回答を得た。先天無虹彩症 334 症例、眼類天疱瘡 304 症例を集積することができた。さらに、コアメンバーによる眼類天疱瘡と先天無虹彩症の重症度分類の試案を作製した。

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症例数や臨床病型を明らかにするとともに、診断基準の確立と重症度分類を作製し、有効な治療法に向けた一助としたい。

B. 研究方法

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、日本眼科学会のデータベースをもとに研修指定病院 1011 施設にアンケート用紙を郵送した。調査内容は5年以内に診察、加療を行った無虹彩症の症例数、眼類天疱瘡の症例数とその診断（臨床的所見からの診断症例数、病理的確定診断ができていない症例数）、皮膚科的に確定診断されている症例数、偽眼類天疱瘡の症例数をファクシミリにより回答を集計した。

（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、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。

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重症度分類試案を作製した。

C. 研究結果

1. アンケート調査の結果

日本眼科学会研修指定病院 1011 施設にアンケート用紙を郵送した結果、382 施設（37.8%）より回答を得た。先天無虹彩症と眼類天疱瘡のいずれか有りが、382 施設中 147 施設（38.5%）だった。全体で、先天無虹彩症は 334 症例、眼類天疱瘡は 304 症例存在することが判った。先天無虹彩症を 10 症例以上診療している 7 施設のうち、4 施設は小児眼科を専門としているクリニックであった。眼類天疱瘡は眼表面を専門とする 2 施設に 119 症例が集中していた。眼類天疱瘡のうち病理学的な診断を受けている

ものは 8 症例に留まった。これ以外に、皮膚科で類天疱瘡の診断を受けていて、眼症状を発症したものが 33 症例、偽類天疱瘡が 85 症例存在した。

2. 眼類天疱瘡および無虹彩重症度分類試案

眼類天疱瘡の重症度は外園等が、*Ophthalmology* (2007) に掲載したステイブンス・ジョンソン症候群の重症度分類を参考に作製をした。無虹彩の重症度分類は角膜病変、虹彩病変、隅角形成不全、黄斑形成の異常の有無で重症度分類を作製した。

D. 考按

アンケート調査により、先天無虹彩症と眼類天疱瘡の国内の患者数が概ね把握することができた。先天無虹彩症の角膜病変は発症時期が遅れるため、患者の多くは小児眼科専門クリニックに多かっただと考えられる。眼類天疱瘡患者が眼表面専門クリニックに集中しているのは、一般のクリニックでは治療が困難であることを示していると考えられる。眼類天疱瘡の重症度分類はステイブンス・ジョンソン症候群の重症度分類を参考にすると、判定が煩雑で、簡略化を議論する必要がある。

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」

研究代表者	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】

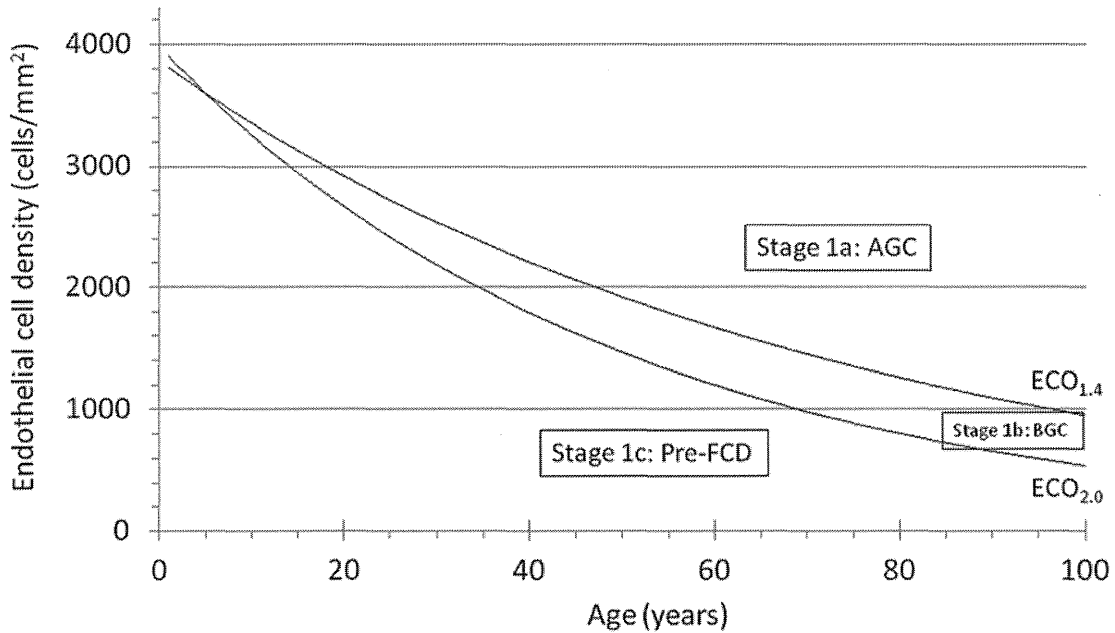
Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を呈し、進行性に内皮細胞数の減少をきたし、加齢とともに水疱性角膜症に進行する失明原因疾患である。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、視力を回復するには角膜移植手術以外に方法はない。我々はこれまでに、滴状角膜を有する症例の年齢と角膜内皮細胞数のデータから F 症発症の予後を予測できる新たな重症度判定基準の作成を行った。本年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度と角膜厚の変化について解析を行った。AGC 症例については角膜内皮細胞密度、角膜厚ともに白内障手術による影響が軽微であった一方、BGC 症例では 15% を越える角膜内皮細胞減少率であった。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、進行をくいとめ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 cornea)、BGC (borderline guttata cornea)、pre-FCD

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

(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、12か月目までの観察期間が終了していない症例は計算から除外した。

C. 研究結果

現在6例11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、7眼が12か月間の追跡観察を終了している。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、5例9眼がAGC、1例2眼がBGCに分類される。

D. 考按

これまでにも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。

AGCの12か月間観察した3例5眼では角膜内皮細胞密度はもともと減少した症例でも-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

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	2268	-2.83
#1/L				2388	2407	2426	2360	2364	-1.01
#2/L	77	F	AGC	2325	3087	2692	2609	2665	14.62
#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	970	-15.65
#5/L				1194	986	868	877	996	-16.58
#6/R	65	F	AGC	2760	2476	2313	2545		
#6/L				2849	2362	2486	2336		

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	559	1.82
#1/L				547	551	539	539	557	1.83
#2/L	77	F	AGC	542	544	540	544	533	-1.66
#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	679	7.10
#5/L				663	696	683	692	688	3.77
#6/R	65	F	AGC	529	531	537	537		
#6/L				533	530	538	535		

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 2 眼では角膜内皮細胞密度が-15%/年を超える減少を示し、角膜厚も 7.10%/年、および 3.77%/年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は両眼とも BGC であったが、術後は右眼が pre-FCD に一段階悪化した。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。

今後はできるだけ症例を追加していくとともに、Fuchs 角膜内皮変性症に関する遺伝子異常の評価も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

- 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.
- Yamaguchi T, Negishi K, Yamaguchi

- K, Dogru M, Uchino Y, Shimmura S, O 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. O Tsubota K. Anti-aging in ophthalmology. *Ophthalmic Res*. 2010;44(3):145.
 4. O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. O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. O羽藤 晋, 川北哲也. スペキュラーマイクロスコープ 眼科画像診断—最近の進歩—. *眼科*. 2010;52 臨 (10):1292-1296.
 7. 結城賢弥, O坪田一男. 酸化ストレスと老化. *BIO Clinica*. 2010;25:106-108.
 8. OHatou 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. OHatou S. Hormonal regulation of Na⁺-/K⁺-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. *Cornea*. 2011;30 Suppl 1:S60-6.
 10. OHatou 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. O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プデート. 臨眼. 医学書院 東京. 2012;66(11):323-326.
 12. O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. O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. O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.

16. ○羽藤晋 Fuchs 角膜内皮変性症.
難渋症例にチャレンジ!眼科診断ト
レーニング 眼科グラフィック
2015.4 巻4号 400-402.

2. 学会発表

World Cornea Congress VI. Boston, MA,
USA, 2010/4/7-4/9

1. Yamaguchi T, Satake Y, Den S, Konomi
K, Shimazaki J. Alteration in disc
diameter after descemet-stripping
automated endothelial keratoplasty.

Association for Research in Vision
and Ophthalmology (ARVO) Annual
Meeting. Fort Lauderdale, FL, USA,
2010/5/2-5/6

The 2nd Asia Cornea Society Biennial
Scientific Meeting. Kyoto, Japan
2010/12/1-12/3

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.
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 15th Annual Meeting of Kyoto
Cornea Club. Kyoto Japan, 2010/12/3-
12/4

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of
Na⁺/K⁺-Dependent ATPase Activity
and Pump Function in Corneal
Endothelial Cells.

第 64 回日本臨床眼科学会. 神戸市.
2010. 11. 12.

5. 羽藤 晋、榛村重人、臼井智彦、天野史
郎、島崎潤、横川英明、小林颯、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.

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ガイドライン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	山口 昌大	順天堂大学 眼科学	助教
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。今年度は研究ワークキンググループ内で診断基準のコンセンサスを得た。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昨年度に引き続き施行した。

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しい視力低下を来す疾患である。本疾患は中泉によって1914年に報告され、その後1999年に責任遺伝子が発見された。本疾患では慢性的な視機能低下状態と繰り返し行われる外科的治療のために患者のクオリティオブライフ

の低下が問題となる。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。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。本研究の目的は、学会承認レベルの診断基準、重症度分類、診

療ガイドラインを確立し、膠様滴状角膜ジストロフィの予後を改善することにある。

B. 研究方法

今年度は、昨年度に引き続き、疫学調査を施行、診断基準の研究班内でのコンセンサス形成、重症度分類の制定、治療指針の暫定版作成を進める。また REDCap へのデータの入力を行う。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きたが、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。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

C. 研究結果

大阪大学で構築された REDCap データベース構築へのデータ入力を大阪大学、京都府立医科大学の協力を得て施行した。

また、診断基準の修正、重症度分類の作成、診療ガイドラインの概要版の作成を昨年度に引き続き、ワーキンググループに参加する研究分担者および研究協力者と共同で進めてきた。

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いるが、新規症例の遺伝子解析受け入れのため、膠状滴状角膜ジストロフィの遺伝子診断に対して、先進医療の適応を申請し、承認を得た。

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、遺伝子診断の受け入れ態勢を整備することが必要であり、大阪大学と共同で、体制整備に注力しているところである。

E. 結論

疫学調査については、既存症例の REDCap データ入力がほぼ完了した。また、診断基準のコンセンサスを形成することが出来た。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、新規症例の発見、既存症例の遺伝子診断の施行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, Nakae S, Ishida W, Hori K, Sugita J, Sudo K, Fukuda K, Fukushima A, Suto H, Murakami A, Saito H, Ebihara N, Matsuda A. The roles of epithelial cell-derived type 2 initiating cytokines in experimental allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56:5194-5202, 2015. PMID: 26244295

2. Yamaguchi M, Shima N, Kimoto M, Ebihara N, Murakami A, Yamagami S. Optimization of Cultured Human Corneal Endothelial Cell Sheet Transplantation and Post-Operative Sheet Evaluation in a Rabbit Model. Curr Eye Res. 2016 Feb 1:1-7. PMID: 26828450

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
「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
研究協力者	山口 剛史	東京歯科大学 歯学部	講師
研究協力者	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
研究協力者	佐竹 良之	東京歯科大学 歯学部	講師
研究協力者	田 聖花	東京歯科大学 歯学部	非常勤講師

【研究要旨】

研究分担者間で、ペルーシド角膜辺縁変性の診断基準及び重症度分類についての討議を行い、作成した。典型例についてのスリットランプ及び角膜トポグラフィ所見を提示した。

A. 研究目的

ペルーシド角膜辺縁変性(PMD)は、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。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。本年度は、PMD および類縁疾患である円錐角膜の診療に携わる分担研究者間で PMD の診断基準と重症度に関する討議を行った。

B. 研究方法

従来文献およびこれまでの本疾患に関して厚生労働省の難治性疾患研究事業の際に行われたデータを元に分担研究者間で討議を行い診断基準と定義を作成した。

C. 研究結果

PMD の定義は、「通常両眼性で角膜下方周

辺部の菲薄化とその中心よりの部分の突出を認める非炎症性疾患」と定めた。また診断基準を以下のように定めた。

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。

3. 除外診断

以下の疾患の存在または既往を有するものを除外する。

感染性角膜炎、テリエン角膜変性、モーレン潰瘍、marginal furrow、リウマチなど膠原病・自己免疫疾患に伴う角膜周辺部潰瘍、その他の非感染性角膜炎、角膜外傷、コンタクトレンズ障害、角膜屈折矯正手術の既往

疑い例

角膜前面トポグラフィで、いわゆる「カニの爪」様のパターンを認める。

さらに、スリットランプおよび角膜トポグラフィの所見を元にした重症度分類を作成し、治療オプションを含めた一覧表にまとめた(表1)。あわせて診断上の便宜を図るためにスリットランプおよび角膜トポグラフィの典型例を提示した(写真1)。

D. 考按

今回、PMDの診断基準と重症度分類が定まったことで、本疾患の疫学調査、治療効果判定などが共通の土俵で論議できるようになることが期待される。診断基準、重症度分類の有用性について今後臨床例に適用して必要に応じて改変を行うことを計画している。

E. 結論

研究分担者間で、ペルーシド角膜辺縁変性

の診断基準及び重症度分類を作成した。

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

愛新覚羅維、臼井智彦、宮井尊史、豊野哲也、山上聡. ペルーシド角膜変性に対する角膜クロスリンキングの臨床治療成績. 角膜カンファレンス2016、軽井沢。

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

表1 PMD重症度分類

重症度	定義	スリットランプ	トポグラフィ所見	眼鏡矯正視力	HCLによる矯正	主な治療法
Stage I	角膜トモグラフィ、角膜厚マップなどによってのみ異常が検出される	異常なし	異常なし	1.0以上	容易。視力1.0以上	眼鏡、SCL、HCL
Stage II	角膜トポグラフィでも異常が検出されるが、眼鏡矯正視力は正常	異常なし	カニの爪様	1.0以上	容易。視力1.0以上	眼鏡、SCL、HCL
Stage III	眼鏡矯正では不十分だが、HCLで矯正可能	わずかな下方角膜の菲薄化	カニの爪様	1.0未満	可能。視力1.0以上	HCL
Stage IV	HCLによっても十分な矯正視力が得られない	角膜下方の明らかな菲薄化、角膜実質混濁	カニの爪または不整	1.0未満	1.0未満	特殊CL、角膜内リング、角膜移植

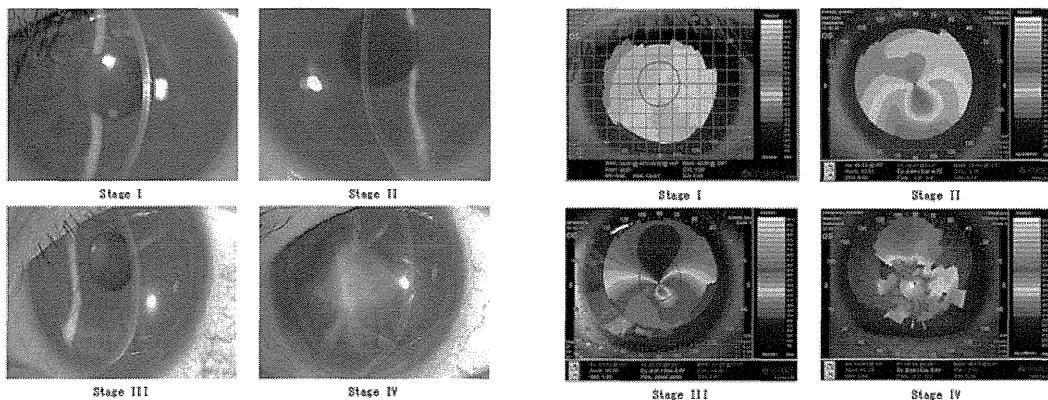


写真1 PMD重症度別のスリットランプおよび角膜トポグラフィ所見

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	宮田 和典	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	院長
研究協力者	子島 良平	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師
研究協力者	森 洋斉	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師

【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の作成に協力した。登録された症例は139例220眼で、疾患では、Peters異常が73%と最も多く、前眼部ぶどう腫11%、Rieger異常8%、強膜化角膜6%などであった。視力予後は概ね不良であり、先天性角膜混濁は、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、緑内障などの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、重症度分類の改定を行った。今後はweb上でのデータ収集およびガイドラインの作成を行う予定である。

A. 研究目的

先天性角膜混濁は稀な疾患ではあるものの、視力予後が不良な症例が多く、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。先天性角膜混濁は稀な疾患であるため、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。

研究分担者の宮田は、同じく研究分担者の山田らと協議を行い、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ている。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では、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報告されている。

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・検証および先天性角膜混濁症例のガイドライン作成を目的としており、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

昨年度山田らが作成した国立成育医療センターの前眼部形成異常データベース(139例 220眼)の内容を検証し、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。

また2015年12月よりweb上でのデータ集積管理システムであるREDCapを使用し、データの入力を開始した。

(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、宮田眼科病院の倫理審査委員会の承認を得て行った。(申請番号CS-228、承認番号033)

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ヵ月であった。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%)あった。

視力が測定できた症例は61例 98眼あり、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おり、本疾患

は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。

手術治療が行われた症例が18眼あったが、このうち13眼は角膜穿孔または切迫穿孔のため眼球内容除去術であり、症例は全例が前眼部ぶどう腫であった。視力回復目的で角膜移植を行った症例は5眼あり、疾患の内訳はPeters異常4眼、強膜化角膜1眼であった。このうち移植片が透明治癒であったのは1例のみであった。

全身的な合併症を伴っている症例は25%あり、その内訳では多発奇形16例が最も多く、以下、心疾患5例、甲状腺疾患2例、泌尿器疾患2例などであった。また、家族歴を有する例は4%で、残りの96%は明確な家族歴はなかった。

以上の検討結果および昨年度作成した前眼部形成異常の診断基準と重症度分類案を基に山田らと討議し、緑内障を発症した場合も念頭に置き改定を行った。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類(案)

1. 診断基準

本診断基準は前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重度の視覚障害を生じるPeters異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫を主な対象としたものである。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(OCT)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

以下の疾患を全身所見、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

（視力が測定できない例、乳幼児については眼検査所見や視反応から視力を推定する場合がある）

付記。続発性に片眼または両眼に緑内障を生じた I-III 度の例では、1 段階上の重症度分類に移行する。

D. 考按

本年度は、昨年度に作成した前眼部形成異常データベース（139 例 220 眼）の症例を解析し、これを基に診断基準および重症度分類案の改定を行った。前眼部形成異常では、成人後など長期の視力予後は不明であり、本疾患が思春期以降に続発性緑内障や併発白内障など晚期合併症を伴いやすく、更に視機能が低下する可能性があることを考慮すると、長期間の定期的な医学的管理が必要と考えられた。

今後は REDCap を利用し、web 上でのデータの蓄積および本疾患のガイドラインの作成を行う予定である。

E. 結論

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常についてデータベースの内容を検証した。症例データベースの臨床像を検討し、診断基準、重症度分類を山田らと改定した。

前眼部形成異常は小児の視覚障害の原因として重要であり、晚期合併症の発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。

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
「角膜形状異常症に関する研究」

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	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】

角膜形状異常症の代表的疾患である円錐角膜に関して、その診断基準、重症度、およびガイドライン作製のための予備調査、および国際的に行われた Delphi 法によるコンセンサスの結果に基づき、円錐角膜の診断および重症度の案を作成した。

A. 研究目的

円錐角膜は、角膜中央が菲薄化し、角膜実質の脆弱化に伴い角膜中央が前方突出する疾患である。この角膜変形によって不正乱視が生じ、視機能が低下する。

本疾患の原因が不明であるため、従来は細隙灯顕微鏡検査、プラチド型角膜形状解析装置および視力測定によって疾患の診断と重症度判定が行われてきたが、近年、さまざまな前眼部画像解析装置が開発され円錐角膜がより早期に診断、あるいはより詳細に解析できる可能性がある。

また、治療においても、従来は眼鏡矯正で視力が不十分な症例にハードコンタクトレンズを処方し、視力が十分でない場合に、全層角膜移植が施行されていたが、近年、ハードコンタクトレンズと全層角膜移植の間の

治療として、角膜内リング挿入術や深部層状角膜移植が普及しつつある。さらに、円錐角膜の進行予防のために角膜クロスリンクが開発された。

このように、円錐角膜の診断と治療は近年めまぐるしく変化している。

そこで、本研究では、今日の診療レベルに応じた円錐角膜の診断基準、重症度分類、および診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 過去の文献、成書から円錐角膜の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインに関する記述を渉猟し、現状を把握する。
- 2) 円錐角膜および角膜拡張症の定義、診断、および治療に関する Delphi 法によるグロー

バルコンセンサスに Panelist として参加し、完成した論文を参考に、円錐角膜の診断基準および重症度の案を作製する。

(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、大阪大学および東京歯科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

過去の円錐角膜とペルーシド角膜変性に関する文献、成書、Delphi 法によるグローバルコンセンサス、および昨年度の本研究の結果から、円錐角膜、ペルーシド角膜変性、球状角膜は、本態性の角膜実質菲薄化疾患の範疇にはいる類縁疾患であると結論した。

そのため、円錐角膜とペルーシド角膜変性の定義、診断基準、および重症度分類は、両疾患の共通点、相違点を明確にできるように共通のフォーマットで作製する必要があるという認識に至った。

また、診断に用いる機器に関しては、Delphi 法によるグローバルコンセンサスで合意が得られたように、角膜形状解析のゴールドスタンダードであるプラチド型装置による検査所見に加えて、シャインプルーク型および前眼部光干渉断層計による検査所見を追加した。

ついで、作製した定義の案に基づいて診断した円錐角膜の症例を試験的に REDCap の疾患レジストリに入力し、今後の調査に備えた。

さらに、現在の円錐角膜の診断に関わる角膜形状解析の現況に関して執筆を行い、診断、および視機能に関して講演した。

D. 考按

円錐角膜の定義においては、近年の研究で本疾患に軽度の慢性炎症が関与していることが示唆されているため、従来記載されていた非炎症性との記載を省いた。また、類縁疾患であるペルーシド角膜変性と共通した記載に従ったため、今後は両疾患の鑑別が容易になると考えられる。

診断基準については、シャインプルーク型および前眼部光干渉断層計による検査所見を追加したことによって、プラチド型装置で検出できる状態よりより軽症例においてもペルーシド角膜変性と鑑別診断が行えるようになると思われる。そのため、重症度分類には、そのような従来の装置で診断できず、新しい装置で診断可能なものとして Stage I を定義した。このことによって、REDCap を用いた疾患レジストリにおいて、軽症例における新しい装置の有用性が明確になってゆくと考えられる。

ただし、円錐角膜は、今回の希少難治性角膜疾患の中では、比較的頻度が高いと考えられるので、今後どのように調査するかを検討する必要があると考えられた。

E. 結論

円錐角膜の定義、診断基準、および重症度の案を作製した。今後、作製した案の日常臨床における有用性を今後検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F,