

Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases:  
Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 34:359-69, 2015.

前田 直之：角膜形状解析を知る 角膜疾患. 前眼部画像診断 A to Z OCT・角膜形状・波面収差の読み方、152-163、メジカルビュー社、2016

2. 学会発表

前田 直之：シンポジウム：円錐角膜の病態と診断. 第69回日本臨床眼科学会，名古屋 2015年10月23日

前田 直之：シンポジウム：円錐角膜の視機能. 角膜カンファランス 2016，軽井沢、2016年2月18日

#### 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り、特に両眼性の場合には小児の視覚障害の原因になりやすい。

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を検討する研究を行った。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ったところ、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、国内で最も多数の症例を集積している国立成育医療センターに於いて症例調査を行った。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、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。

先天性角膜混濁の原因は前眼部形成異常以外に、輪部デルモイド、先天性角膜ジストロフィ、代謝異常に伴う角膜混濁、胎内感染などなど様々であるが、出生児に占める頻度と重症度の観点から、本研究では前眼部形成異常について検討を行っている。

本年度は、希少難治性疾患としての前眼部形成異常の診断基準と重症度分類の検証

と改訂を行い、診療ガイドライン（案）を作成した。

## B. 研究方法

昨年度に作成した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前眼部形成異常の症例データベースを用いて前眼部形成異常の診断基準と重症度分類案の妥当性について検討した。前眼部形成異常症例データベースには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が、個人情報保護のため、姓名やイニシャル、生年月日、診療録IDは含めていない。本症例データベースには139例220眼の臨床情報が含まれている。

前眼部形成異常の症例の内容を検討し、予後や合併症、視覚障害児・者認定基準、継続的な医学的管理の必要性など総合的な観点から前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を見直し、改訂版を作成した。また、診療ガイドライン（案）を作成した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、厚生労働省、文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。また、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いる（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登録例139例220眼の概要を示す。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。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眼を疾患別に細分類すると、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%）、分類不能4眼（2%）となった。

視力を眼数ベースでみた場合には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。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（両眼のうち良い方の目の視力）が重要と考えられる。症例ベースでみた場合、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%）となった。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、手術治療が行われた症例とその予後、後眼部（眼底）異常の合併、全身的な合併症、家族歴についても検討を行った。

以上の検討結果を基に前眼部形成異常の診断基準と重症度分類案を改訂し、診療ガイドライン（案）を策定した。

## 前眼部形成異常の診断基準と重症度分類（改訂案）

### 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。

#### 診療ガイドライン（案）

#### 定義

眼先天異常のうち主な異常所見が前眼部（角膜・虹彩・隅角）に局限しているものであり、後部胎生環、Axenfeld 異常、Rieger 異常、後部円錐角膜、Peters 異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫の総称である。

#### 疫学

角膜混濁を伴う前眼部形成異常の発症頻度は出生 12,000-15,000 人に 1 人と推定される。性差はない。

孤発例が多いが、常染色体劣性遺伝または常染色体優性遺伝を示す例もみられる。

#### 病態生理

前眼部の発生は、胎生 5 週頃に表面外胚葉より水晶体胞の分離がはじまり、続いて角膜上皮の形成、胎生 6 週（第 1 波）：角膜内皮の形成、胎生 7 週（第 2 波）：角膜実質の形成、胎生 8 週（第 3 波）：虹彩実質の形成が連続して短い期間に生じる。各々の組織の由来も神経外胚葉、表面外胚葉、神経堤細胞と様々であり、この時期に生じる発生異常は様々な臨床型を呈する。*PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, または *FOXC1* 遺伝子変異が報告されている。

前眼部形成異常は片眼性の場合も両眼性の場合もあるが、両眼性が 3/4 程度を占める。また、一眼が Peters 異常である場合、僚眼も約半数では Peters 異常であり、20-30%では強膜化角膜、前部ぶどう腫など別の前眼部形成異常を示す。このことから上記の疾患群は一連のスペクトラムにある疾患群と捉えることができる。

## 臨床所見

### 1) 眼所見

前眼部形成異常を示す代表所見として、①Schwalbe 線の前方移動、②虹彩索、③虹彩の萎縮、④角膜後面陥凹、⑤角膜後部欠損・角膜混濁、⑥虹彩索の角膜混濁部位への接着、⑦水晶体前方移動・混濁、が挙げられる(付図1)。

前眼部形成異常の代表疾患と観察される異常所見を以下に列記する(付図2)。

後部胎生環：①

Axenfeld 異常：①、②

Rieger 異常：①、②、③

後部円錐角膜：④

Peters 異常：⑤、⑥、⑦

Peters 異常では、⑤中央部の角膜後部欠損と⑥虹彩索状物を示す(Peters 異常 I 型)。⑦水晶体の前方移動や白内障を伴う場合があり、Peters 異常 II 型と呼ばれる。

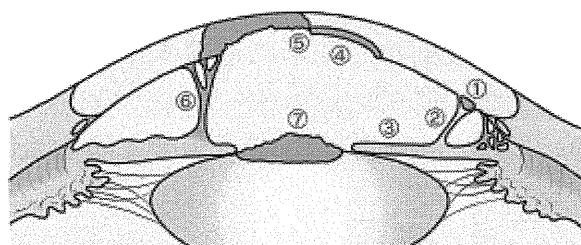
### 2) 全身所見

20-30%に心血管異常、神経疾患、発達遅滞、全身多発奇形など多様な全身異常を合併する。

このうち、歯奇形、顔面骨奇形、臍異常、下垂体病変などを合併したものを Axenfeld-Rieger 症候群と呼ぶ。PITX2 遺伝子異常が報告されており、常染色体優性遺

伝を示す。口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併したものを Peters plus 症候群と呼ぶ。B3GALTL 遺伝子変異が報告されており、常染色体劣性遺伝を示す。

付図1



後部胎生環：①

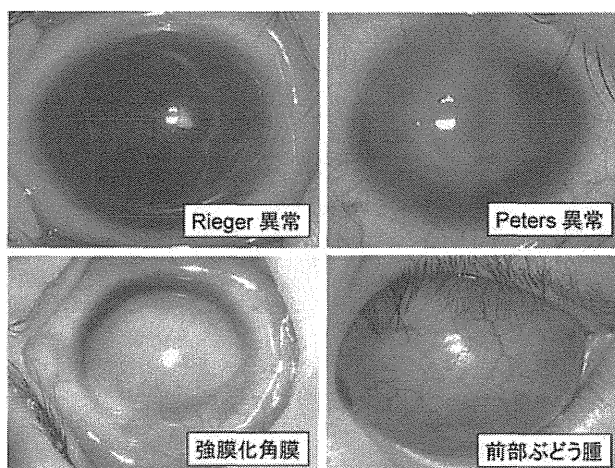
Axenfeld 異常：①、②

Rieger 異常：①、②、③

後部円錐角膜：④

Peters 異常：⑤、⑥、⑦

付図2



## 診断と検査

乳幼児の片眼または両眼の角膜混濁を診た場合には前眼部形成異常(Peters 異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫)を考慮する。最も頻度の高い Peters 異常では、角膜後部

欠損部に一致した中央部の角膜混濁が基本所見であるが、びまん性の混濁を呈することもある。細隙灯顕微鏡検査で虹彩索状物や水晶体の前方移動または白内障が確認できれば確定診断につながる。

Peters 異常や強膜化角膜で角膜混濁が強くと、細隙灯顕微鏡検査で観察困難な場合には、前眼部光断層計 (OCT) や前眼部超音波検査が有用である (付図 3)。

強膜化角膜では角膜の大部分または全てが強膜と判別困難な白色組織で形成され、表面は血管を伴った上皮組織で覆われる。周辺部や中央部の一部に正常角膜組織が観察されることもある。強膜化角膜においても Peters 異常と同様に前眼部 OCT では角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、水晶体異常がみられる。前部ぶどう腫は角膜実質の広範な菲薄化と前房消失があり、虹彩が角膜上皮を裏打ちした状態で眼圧によって前方に突出したものである。

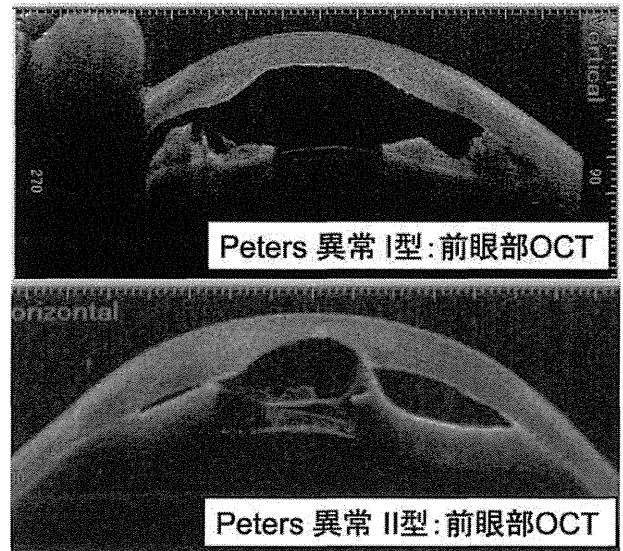
後眼部の異常の有無を検索するために B モード超音波検査、可能なら眼底検査を行う。続発性に眼圧上昇を生じる可能性があり、定期的な眼圧測定が推奨される。眼圧検査を含め、幼少児で眼科的検査が施行困難な場合には全身麻酔下での検査を計画する。

視力検査・屈折検査による視機能評価が望ましいが、角膜混濁のため屈折の評価は自覚的検査に依ることが多い。幼少児や発達遅滞など視力検査が不可能な例では、眼科検査所見と視反応、日常生活での行動などから推定する場合もある。

鑑別診断として乳幼児の角膜混濁の原因となり得る他の疾患、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)、先天無虹彩症などが挙げられる。

付図 3



### 治療と予後

Peters 異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが、強膜化角膜、前部ぶどう腫では混濁は変化しない。いずれの場合も視性刺激遮断弱視を伴うので、視力予後は不良である。視力は Peters 異常では 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く、強膜化角膜と前部ぶどう腫ではほぼ全例が 0.01 未満である。

前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性緑内障をきたしやすく、視機能の維持のためにも眼圧管理に注意を払う必要がある。続発性に水晶体混濁 (白内障) をきたす場合もある。

Peters 異常や強膜化角膜では全層角膜移植術が施行されることがあるが、乳幼児の角膜移植は手術手技と術後管理が難しく、

本邦ではほとんど行われていない。前部ぶどう腫では眼球突出や角膜穿孔などのために眼球摘出術が施行されることがある。

#### D. 考按

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類(案)を改訂し、診療ガイドライン(案)を作成した。これらは研究分担者が以前に施行した全国調査と前眼部形成異常データベースを基に作成したものである。前眼部形成異常データベースには139例220眼の症例が含まれており、前眼部形成異常発症者数が年間70-90例程度、出生12,000-15,000に1名と希少疾患であることを考慮すると、本データベースは非常に大規模なものとみなすことができる。

データベースの臨床所見を基に診断基準と重症度分類(案)を改訂した。難病としての前眼部形成異常を考慮した場合、日常生活や就学に影響を及ぼすような視覚障害の有無、定期的な医学的管理の必要性の有無とその程度が重要となる。

この観点から、診断基準では前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重症の視覚障害を生じるPeters異常と強膜化角膜、前眼部ぶどう種を主な対象とすることを明記した。また重症度分類では、日常生活機能に最も影響する良い方の眼の視力で分類を行い、前眼部形成異常の軽症例である後部胎生環、Axenfeld異常、Rieger異常、後部円錐角膜は緑内障を併発しない限り除外されるようにした。また学童期以降に緑内障の合併に伴い視力予後が悪化する症例、頻繁な通院を要する症例への配慮として、付記として「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」を追記した。

診療ガイドラインでは、定義、疫学、病態生理、臨床所見について記載し、診断と検査、治療と予後についても概要を述べた。前眼部形成異常では成人後など長期の視機能予後について不明な点が多い。しかし、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必要があると考えられた。

本診断基準でどのくらいの症例が正しく診断できるか、除外診断を含めてデータベースの追加入力を今後実施し、その妥当性を検証していく予定である。また診療ガイドラインについても必要に応じて改訂作業を進めていく予定である。

#### 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診断基準と重症度分類(案)を改訂し、診療ガイドライン(案)を作成した。

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。重度の視覚障害を伴う例や緑内障併発例など長期にわたる医学的管理が必要な例への配慮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

1. Fukui M, Yamada M, Akune Y, Shigeyasu C, Tsubota K. Fluorophotometric Analysis of the Ocular Surface Glycocalyx in Soft

Contact Lens Wearers. *Curr Eye Res.* 2016;41:9-14.

2. Tamura H, Goto R, Akune Y, Hiratsuka Y, Hiragi S, Yamada M. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Markov Modeling Study. *PLoS One.* 2015;10:e0133628.

3. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Tsubota K. Diquafosol sodium ophthalmic solution for the treatment of dry eye: clinical evaluation and biochemical analysis of tear composition. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59:415-20.

4. Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Onishi Y, Takegami M, Yamada M, Fukuhara S, Murakami A. Retinal vessel diameters in a Japanese population: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study (LOHAS). *Acta Ophthalmol* (in press)

5. Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Inoue S, Tsubota K, Yamada M. The association between legal Japanese visual impairment grades and vision related quality of life. *Jpn J Ophthalmol* (in press)

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

「疫学調査のためのデータベース構築に向けた取り組み」

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
研究協力者	山本 景一	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	特任准教授
研究協力者	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
研究協力者	山本 紘司	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	寄附講座准教授
研究協力者	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
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
研究協力者	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
研究協力者	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
研究協力者	加葉田 大志朗	大阪大学 医科学専攻	大学院生
研究協力者	Zhou Yi	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	研究生

**【研究要旨】**

本事業では、データを適切に収集するために、米国 Vanderbilt 大学で開発され、世界中で広く利用されている web ベースのデータ収集システムである REDCap システムを用いる。REDCap システムサーバの実運用を開始し、昨年度導入済のセキュリティ対策システムによるセキュリティ面の監視状況をもとに、現状把握を行うとともに、セキュリティ上の問題点がないか、評価を行った。また、データベース構築作業を加速させるため、4つの疾患領域におけるデータベースのプロトタイプを構築することとし、そのための技術的サポートを実施した。

**A. 研究目的**

セキュリティ対策システム導入後の REDCap システムサーバの実運用を通して、セキュリティ面の監視結果から、現状を把握したうえで、セキュリティ上の問題点がないか評価を実施する。また、データベース構築作業を加速することを企図し、残る5つのうち4つの疾患領域におけるデータベースのプロトタイプを構築し、本番データの投入を開始する。このプロトタイプ版

に実際に本番データを入力することを通して、データ収集項目を精査し、データベースを確定するための作業に着手する。

**B. 研究方法**

REDCap システムのセキュリティ強化のために導入済の統合型サーバセキュリティ対策システムにより、ウィルス対策や不正侵入検知、セキュリティログ監視等が行われるため、実運用開始後のこれらの情報を

もとに REDCap システムサーバのセキュリティ面に関する状況の把握および評価を実施する。また、遺伝性角膜ジストロフィに続き、角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症の4領域において、REDCap システムを用いてデータベース構築を行い、本番データの投入を開始する。実データの投入を通して、来年度以降に予定しているデータベース確定に向けて、データ項目の精査に着手する。

(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

REDCap システムサーバの実運用を通して、セキュリティ対策システムによる監視結果等を検証した結果、現状、特に問題は発生していない。また、4つの疾患領域（角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症）について、実際にデータベースのプロトタイプ版の構築を行い、本番データの投入を開始した。現時点で特筆すべき問題点は抽出されなかった。

### D. 考按

上述のように、セキュリティ対策システム導入後のサーバ運用において、現状、セキュリティ上の問題は発生しておらず、安定したシステム運用が実現できており、本

事業で収集するデータの安全性も担保されていると考えられる。運用上のセキュリティ面における評価は、今後も継続的に行っていく必要がある。データベース構築に関しては、プロトタイプ作成が終了した5つの疾患領域について、実データの投入を進めながら、収集項目を精査し、データ入力運用上の問題点があれば抽出を行い、データベースの確定に向けた作業を継続していく必要がある。

### E. 結論

セキュリティ対策における現時点での評価は良好であるが、今後も評価は継続していく必要がある。また、特発性周辺部角膜潰瘍領域についてもデータベース構築を行い、6つの領域のデータベースを確定するため、継続して、データ項目の精査を行っていく。

### 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

「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」

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】

遺伝性角膜ジストロフィの代表的疾患である膠様滴状角膜ジストロフィに関して、疫学調査のデータを収集して保管するシステムとして REDCap にてデータベースを構築し患者情報の入力を行った。また診断基準、重症度分類を作成し、診断基準については所定のレビューイングプロセスを経て学会承認となる見込みである。また診療ガイドラインについては、診療アルゴリズムの作成とともにクリニカルクエスションの設定、エビデンス総体の検索等を行った。希少疾患であるためエビデンス総体は少なかったが、これに基づき可能な限りエビデンスレベルの高い診療ガイドラインを作成する予定である。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous Drop-Like Dystrophy）は10歳代に角膜にアミロイド沈着が生じて著大な視力低下をもたらす疾患である。本疾患は1914年に中泉によって世界で初めて報告され、その後1999年には辻川によって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謎の解明において世界で最も貢献していると言っても過言

ではない。

本疾患は稀であるとはいえ、現時点の最新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、多くの患者は慢性的な低視機能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。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において、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、患者由来の不死化細胞を樹立することに成功した。また不死化細胞を用いて、遺伝子治療の可能性についてレンチウイルスとプラスミドの両面から検討し、生化学的レベルではあるものの遺伝子治療の有効性を示すことに成功した。また臨床面ではソフトコンタクトレンズの有用性を示すことに成功し、ソフトコンタクトレンズがアミロイドの原因物質であるラクトフェリンの吸着を行っている可能性を示唆するデータを得た。

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。しかしながら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から現在の医療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。

H27年度から本研究課題（希少難治性角膜疾患の疫学調査）が厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業として採択された。本疾患は本研究課題で対象とされる6つの疾患領域のうちの一つ、角膜ジストロフィにおいて対象とする疾患である。本研究課題では本疾患の疫学調査、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・啓蒙を行うことを目的とする。これらにより、本疾患における診療の均てん化が図れ、患者は国内の広い範囲で均一な診療を受けることが可能となり、巨視的な視点で我が国における本疾患の予後改善が期待できるものと考えている。

## B. 研究方法

本研究課題の最終目標は希少難治性角膜

疾患において、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、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。データを収集して保管するシステムとしてREDCapにてデータベースを構築し、H27年度より疫学調査を開始した。これに基づき、遺伝性角膜ジストロフィワーキンググループ内での議論を経て、対象疾患である膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの暫定版を作成する。膠様滴状角膜ジストロフィは遺伝性疾患であるものの、臨床表現型が均一でなく多様性が見られるため、角膜専門の眼科医であっても時に診断を誤ることがあるため、診断確定のために遺伝子検査を実施した。

### (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、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

遺伝性角膜ジストロフィワーキンググループにおいては、対象疾患である膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの暫定版を作成した。（診断基準、重症度分類、診療ガイドラインのページ参照）

臨床的に膠様滴状角膜ジストロフィを疑った症例については遺伝子検査による確定診断を行った。TACSTD2 遺伝子に異常が見つかった症例のうち1例については新規変異であった。TACSTD2 遺伝子に異常が見つから

なかった 1 例は CHST6 遺伝子に異常が見つかり斑状角膜ジストロフィであることがわかった。また片眼のみにアミロイドの角膜沈着を認めたために二次性アミロイドーシスと診断した 1 例についても TACSTD2 遺伝子に異常が見つかった。この症例は本疾患の診断に遺伝子検査が重要であることを示すとともに、本疾患が環境要因などによって著しい左右差を生じる可能性を示唆し、両眼性としている現在の診断基準を今後一部修正することも考慮している。

#### D. 考按

膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの暫定版を作成した。診療ガイドラインについては Minds の方法に準じて、可能な限りエビデンスに基づいたものとしたいと考えているが、本疾患が希少性疾患であるため、エビデンス総体そのものが少なく、エビデンスレベルの高いガイドラインを作成することは簡単ではないと考えている。角膜専門医でなくても診療が可能となるよう、多数例の前眼部写真を付けるなどすることも考えている。

#### E. 結論

今年度の予定であった膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの暫定版の作成については終了した。診療ガイドラインについてはさらに修正が必要で、できうる限り Minds の方法に準じて作業を行う予定である。今後はワーキンググループ内およびワーキンググループ外でのレビューイングプロセスおよびパブリックコメント募集を経て、学会承認レベルの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインとし、眼科医および一般市民への啓蒙

活動を来年度の角膜学会年会にて行う予定としている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Passara Jongkhajornpong, Kaevalin Lekhanont, Mayumi Ueta, Koji Kitazawa, Satoshi Kawasaki, Shigeru Kinoshita. Novel TACSTD2 mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy. Human Genome Variation (2015) 2, 15047; doi:10.1038/hgv.2015.47

##### 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

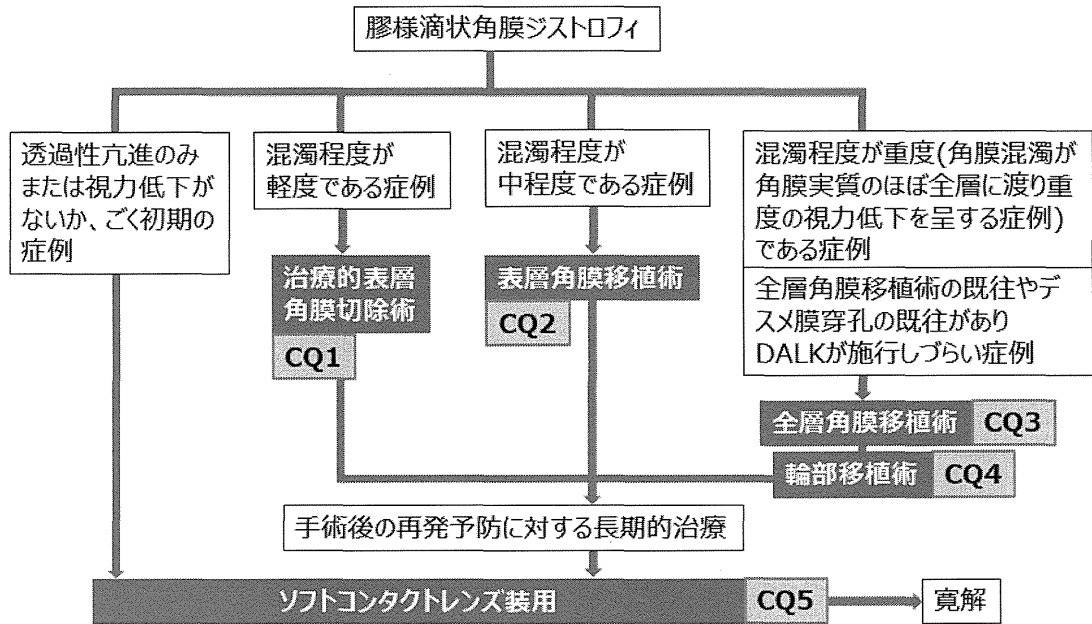
##### 2. 実用新案特許

なし

##### 3. その他

なし

膠様滴状角膜ジストロフィ 診療アルゴリズム



**CQ1** : 膠様滴状角膜ジストロフィ患者の治療に**表層角膜切除術**は推奨されるか？

**CQ2** : 膠様滴状角膜ジストロフィ患者の治療に**表層角膜移植術**は推奨されるか？

**CQ3** : 膠様滴状角膜ジストロフィ患者の治療に**全層角膜移植術**は推奨されるか？

**CQ4** : 膠様滴状角膜ジストロフィ患者の治療に**輪部移植術**は推奨されるか？

**CQ5** : 膠様滴状角膜ジストロフィ患者の治療に**ソフトコンタクトレンズ装用**は推奨されるか？

[IV]

診断基準、重症度分類、診療ガイドライン  
(草案)

## Fuchs 角膜内皮ジストロフィ 診断基準

### 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プ検査で（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プ検査における角膜中央部内皮細胞密度が 1500 cells/mm<sup>2</sup> 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。



## Fuchs 角膜内皮ジストロフィ 重症度分類

---

正常：角膜内皮細胞密度 $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 以上。正常の角膜の機能を維持するうえで支障のない細胞密度が維持されている。

---

角膜内皮障害(Grade 4：水疱性角膜症)：角膜内皮細胞密度が測定不能であり、角膜が浮腫とともに混濁した状態。角膜内皮移植などが必要となる。

---

角膜内皮障害(Grade 3：高度)：角膜内皮細胞密度  $500 \text{ cells/mm}^2$ 未満で角膜浮腫を伴っていない状態。水疱性角膜症を生じる前段階である。

---

角膜内皮障害(Grade 2：中等度)：角膜内皮細胞密度  $500 \text{ cells/mm}^2$ 以上  $1,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満。角膜の透明性を維持するうえで危険な状態。内因性あるいは外因性によるわずかな侵襲が引き金となって水疱性角膜症に至る可能性がある。白内障手術後に水疱性角膜症に至るリスクが増大するため、内眼手術における十分な配慮と術後の経時的な経過観察が必要となる。

---

角膜内皮障害(Grade 1：軽度)：角膜内皮細胞密度  $1,000 \text{ cells/mm}^2$ 以上  $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満。正常の角膜における生理機能を逸脱しつつある状態。米国アイバンクでは角膜内皮細胞密度が  $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満のドナーは角膜移植に不適とされている。また、細胞密度が $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満になると、その機能を維持するためポンプ機能が亢進されてくるとの報告がある。 $1,500 \text{ cells/mm}^2$ 未満の場合は、コンタクトレンズの装用は控えるか、定期的な観察が必要とされている。

---

## PEX 角膜内皮症 診断基準

### 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。 $( < 2000 \text{ 個}/\text{mm}^2 )$
- 2) 虹彩もしくは、散瞳状態にて水晶体前嚢に 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 眼の傍眼、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）

## PEX 角膜内皮症 重症度分類

---

正常：角膜内皮細胞密度 $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 以上。正常の角膜の機能を維持するうえで支障のない細胞密度が維持されている。

---

角膜内皮障害(Grade 4：水疱性角膜症)：角膜内皮細胞密度が測定不能であり、角膜が浮腫とともに混濁した状態。角膜内皮移植などが必要となる。

---

角膜内皮障害(Grade 3：高度)：角膜内皮細胞密度  $500 \text{ cells/mm}^2$ 未満で角膜浮腫を伴っていない状態。水疱性角膜症を生じる前段階である。

---

角膜内皮障害(Grade 2：中等度)：角膜内皮細胞密度  $500 \text{ cells/mm}^2$ 以上  $1,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満。角膜の透明性を維持するうえで危険な状態。内因性あるいは外因性によるわずかな侵襲が引き金となって水疱性角膜症に至る可能性がある。白内障手術後に水疱性角膜症に至るリスクが増大するため、内眼手術における十分な配慮と術後の経時的な経過観察が必要となる。

---

角膜内皮障害(Grade 1：軽度)：角膜内皮細胞密度  $1,000 \text{ cells/mm}^2$ 以上  $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満。正常の角膜における生理機能を逸脱しつつある状態。米国アイバンクでは角膜内皮細胞密度が  $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満のドナーは角膜移植に不適とされている。また、細胞密度が $2,000 \text{ cells/mm}^2$ 未満になると、その機能を維持するためポンプ機能が亢進されてくるとの報告がある。 $1,500 \text{ cells/mm}^2$ 未満の場合は、コンタクトレンズの装用は控えるか、定期的な観察が必要とされている。

---

## サイトメガロウイルス角膜内皮炎 診断基準

### 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内皮炎が疑われる。
  - 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。