

[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の重症度分類に関する研究」

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	寄附講座教授
研究協力者	辻川 元一	大阪大学 視覚再生医学寄附講座	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	保倉 佑一	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	研修医
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	大学院生

【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な重症度分類が存在しない。昨年度作製した診断基準に加えて重症度分類を作成し、実際の症例で分類を行った。

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

て難しい。昨年度作製した診断基準に加えて重症度分類を作成し、実際の症例で分類を行った。重症度分類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重症度分類を検索した。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

国際的に認知されている重症度分類として、Krachmer の分類がある。しかしながら細隙灯顕微鏡下で滴状角膜の範囲を計測する物であり、客観的判定が難しいと考えられる。そこで以下のように重症度分類案を作成して他の班員と議論を行った。また、大阪大学の症例で重症度別に症例の分布を検討した。

スペキュラマイクロスコープ像を用いて以下の重症度分類を行い、両者を併記する。
(例：G2C1 など)

滴状角膜 (G)

Grade 0 : 滴状角膜なし

Grade 1 : 1つの角膜内皮細胞内にとどまる滴状角膜

Grade 2 : 複数の内皮細胞にまたがる滴状角膜

Grade 3 : 複数の癒合する滴状角膜

Grade 4 : 滴状角膜の進行によって角膜内皮細胞密度が不明

Grade 5 : 内皮スペキュラ像が得られない

角膜内皮細胞密度 (C)

Grade 0 : 角膜内皮細胞密度 2,000 cells/mm²以上。

Grade 1 : 角膜内皮細胞密度 1,000 cells/mm²以上, 2,000 cells/mm²未満。

Grade 2 : 角膜内皮細胞密度 500 cells/mm²以上, 1,000 cells/mm²未満。

Grade 3 : 角膜内皮細胞密度 500 cells/mm²未満で角膜浮腫を伴っていない。

Grade 4 : 角膜内皮細胞密度が測定不能である。

スペキュラマイクロスコープ像において10個以上の内皮細胞を計測可能であった時に角膜内皮細胞密度が測定可能とする。

例) 水疱性角膜症に至った症例はG5C5となり、水疱性角膜症には至っていないものの滴状角膜の進行によって内皮細胞密度が不明となった症例はG4C5となる。

この重症度分類について、大阪大学医学部附属病院眼科を通院中の FECD 疑い患者 67例 132眼 (男性 20例、女 47例、平均年齢 68歳) を対象として解析を行った。滴状角膜の重症度分類では Grade1 が 0眼 (0%)、1 が 2眼 (2%)、2 が 26眼 (20%)、3 が 92眼 (70%)、4 が 12眼 (9%)、5 が 0眼 (0%) と Grade3 の複数の癒合する滴状角膜を認める症例が最も多かった。内皮細胞数の重症度分類では Grade 0 が 32眼 (24%)、1 が 21眼 (16%)、2 が 16眼 (12%)、3 が 3眼 (2%)、4 が 11眼 (8%)、判定不能が 49眼 (37%) であった。Grade0 の角膜内皮細胞密度が 2000cells/mm² 以上保たれている症例が多く見られた一方で、水疱性角膜症には至っていないものの滴状角膜のため内皮数を測定出来ない症例も多くあった。滴状角膜が Grade3 と判定され、内皮細胞密度が計測可能な 44眼のうち Grade0 の症例が 16眼 (36%) みられ、Grade1 (1000cells/mm² 以上 2000cells/mm² 以下) の症例が 14眼 (32%)、

Grade2(500cells/mm²以上1000cells/mm²以下)の症例が12眼(27%)あり症例ごとに内皮細胞数にばらつきがみられた。

D. 考按

新しい重症度分類によって分類してみたところ、フックス角膜内皮ジストロフィ患者においては滴状角膜と角膜内皮細胞密度の重症度は必ずしも一致しないことが分かった。

E. 結論

本研究によって作成された診断基準および重症度分類案は、今後の Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者調査に大いに役立つと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oie Y, Nishida K. Triple procedure: cataract extraction, intraocular lens implantation, and corneal graft. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28: 63-66.
2. Oie Y, Watanabe S, Nishida K. Evaluation of visual quality in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 2016; 35: S55-58.
3. Oya F, Soma T, Oie Y, Nakao T, Koh S, Tsujikawa M, Maeda, N, Nishida K. Outcomes of photorefractive keratectomy instead of phototherapeutic keratectomy for patients with

granular corneal dystrophy type

2. *Graefes Arch Clin Exp*

Ophthalmol 2016; 254: 1999-2004.

4. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, Oie Y, Soma T, Maeda N, Nishida K. Regional differences in tear film stability and meibomian gland in patients with aqueous-deficient dry eye. *Eye Contact Lens*. 2016; 42: 250-5.

2. 学会発表

1. 大家義則 フックス角膜内皮ジストロフィの重症度分類と診断基準 角膜カンファランス 2017 2017年2月16日 福岡県 シンポジウム 2 角結膜疾患の診断基準を考える
2. 保倉祐一、大家義則、川崎諭、相馬剛至、高静花、辻川元一、前田直之、西田幸二 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者における滴状角膜と内皮細胞密度の関係 角膜カンファランス 2017 2017年2月16日 福岡県

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発症および臨床経過に関する調査に関する研究」

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	客員教授
研究協力者	稗田 牧	京都府立医科大学 眼科	助教
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	医員

【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。今回、特発性周辺部角膜潰瘍の治療ガイドライン作成を目標に臨床成績の解析を行った。予後の向上には角膜穿孔をきたす以前の治療介入が重要であり、まず消炎を目的とした保存的治療を行い、抵抗例では角膜上皮形成術を含む観血的治療の有用性が示された。この研究を用いて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。本研究では本施設での患者の発症背景、臨床経過、予後を明らかにして治療ガイドライン作成に向けた基礎情報を明らかにする。

B. 研究方法

2009年1月から2010年12月までに本疾患で当院を受診した特発性周辺部角膜潰瘍

の患者を対象に、発症背景（罹患眼、潰瘍形成の範囲、穿孔の有無）、臨床効果（穿孔の有無、視力予後）外科的治療の有効性についてレトロスペクティブに解析を行った。

（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、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

対象となった症例は 33 例 53 眼で、内訳は女性 13 例、男性 20 例であった。発症年齢は 36-85 歳で、平均 56.5 ± 11.7 歳。片眼性であったものが 13 例 (39%)、両眼性が 20 例 (61%) であった。潰瘍形成の範囲は、1 象限以内が 16 眼 (30%)、2 象限以内が 20 眼 (38%)、3 象限以内が 11 眼 (21%)、全象限に及んでいた症例が 6 眼 (11%) であった。53 眼中 12 眼に経過中に穿孔を認めた。非穿孔例 34 眼のうち、28 眼 (82%) が保存的治療のみで、寛解、治癒した。全例にステロイド点眼を使用した。ステロイドの内服を行った症例が 29 例中 21 例 (72%) あり、25 例 (86%) でシクロスポリン内服が投与された。観血的治療は 15 眼に実施され、内訳は表層角膜移植術のみが 2 眼、表層角膜移植術と輪部移植術/角膜上皮形成術の併用が 7 眼、輪部移植術/角膜上皮形成術のみが 6 眼だった。

治療開始後 1 年以上の経過を観察できた 34 眼中 14 眼に再発を認め、うち 7 眼は投薬の減量や中止後に再発をきたしていた。最終受診時の矯正視力が 1.0 以上を得たのは 26 眼 (49%) であった。穿孔例では 12 眼中 1.0 以上は 2 眼 (16.7%)、0.5 以上 1.0 未満が 1 眼 (8.3%)、0.1 以上 0.5 未満が 3 眼 (25.0%)、0.1 未満が 6 眼 (50.0%) であり、有意に穿孔例で視力予後が不良であった (p

< 0.05)。

D. 考按

今回の検討での保存的治療内容は、全例にステロイド点眼(主としてベタメタゾン)を使用し、72%の症例にステロイド内服を、86%の症例にシクロスポリン内服を行った。上記の保存的治療により 82%の症例が改善したが、18%の治療抵抗例が存在した。表層移植術を施行した症例は全て穿孔例であり、本疾患で穿孔を呈した場合、表層移植術が必要となる可能性が極めて高い。今回、輪部移植術または角膜上皮形成術を施行した症例が手術症例の 87%と高い割合を占めており、その全例で術後早期に炎症の鎮静化に成功しており、再発を認めていないことから、角膜上皮形成術/輪部移植術による再発予防の有効性が示されたといえる。今回の検討では手術症例全例にシクロスポリン内服が行われており、全例で再発を認めていないことから、再発予防に術後のシクロスポリンの内服が有効であることが示唆された。

E. 結論

角膜穿孔をきたす以前の早期治療介入が重要であり、穿孔をきたした場合も、角膜上皮形成術/輪部移植術を含む観血的治療を行うことで予後は良好であった。また、寛解後もステロイド点眼を継続することが再発予防のために肝要であり、長期の経過観察が必要である

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

後藤周^{1) 2)}，外園千恵¹⁾，稲富勉¹⁾，小泉
範子¹⁾，横井則彦¹⁾木下茂特発性周辺部
角膜潰瘍の発症及び臨床経過に関する
検討. (日本眼科学会雑誌 投稿中)

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）の疫学調査に関する研究」

研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学 本部部局	学長・教授
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	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	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	非常勤研究員

【研究要旨】

眼類天疱瘡の診断基準試案をを眼表面臨床のエキスパートが参加する学会で発表し、問題点について討論した。現診断基準試案の問題点として、①皮膚科の類天疱瘡の一症状として指定難病の指定を受ける場合、病理検査が必要であること、②皮膚科の類天疱瘡の重症度分類では、眼表面のみの眼類天疱瘡は医療助成の対象にならないこと、③偽眼類天疱瘡を鑑別疾患に加えると、Possibleの症例が多くなること、等が議論された。指定難病の指定を目指した眼類天疱瘡の診断基準の確定は急務であるが、今回作製した試案では、眼科医のコンセンサスを得ることは難しく、さらなる改善が必要である。

A. 研究目的

先天無虹彩症は指定難病の指定を受けることになったが、眼類天疱瘡は診断が比較的困難であり、眼科医のコンセンサスが得られる診断基準を作製することが急務である。今回は、以前我々研究班が作製し、ブラッシュアップした眼類天疱瘡診断基準の試案を角膜学会で討論することで、診断基準の問題点を明らかにし、眼表面疾患専門医の合意を目指した。

B. 研究方法

我々が今回発表した眼類天疱瘡診断基準案は以下のとおりである。

疾患概念

上皮基底膜に対する自己免疫疾患である粘膜炎類天疱瘡または水疱性類天疱瘡の中で、角結膜病変を呈する疾患。基底膜部のヘミデスモゾーム構成タンパクであるBP180、ラミニン332（ラミニン5）、インテグリンβ4などへの自己抗体が原因となる。多くは中高年の女性に発症し、角結膜の慢性炎症により瘢痕性変化と角膜上皮幹細胞疲弊を呈する。

診断基準

A 症状

1. 両眼性の視力障害
2. 涙液減少
3. 異物感

4. 眼脂
5. 充血

B 検査所見

I 前眼部検査

1. 細隙燈顕微鏡検査にて、急性増悪を繰り返す両眼性の慢性結膜炎を認める。(注1、注2)
2. 細隙燈顕微鏡検査にて、結膜嚢の短縮、瞼球癒着などの結膜組織の癒痕化と眼表面上皮の角化を認める。
3. 細隙燈顕微鏡検査にて、palisades of Vogt の消失、角膜内への結膜上皮侵入などの角膜上皮幹細胞疲弊所見を認める。

II 免疫学的検査 (注3)

1. 免疫組織化学検査にて上皮基底膜に対する自己抗体(IgG, IgM, IgA) または補体C3の沈着を認める。(注4)
2. ウェスタンブロット、ELISA法などの検査で、患者血清中に上皮基底膜に対する自己抗体(抗BP180抗体、抗ラミニン332抗体、抗インテグリンβ4抗体など)を検出する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. Stevens-Johnson 症候群
2. 偽眼類天疱瘡
3. 移植片対宿主病 (GVHD)
4. 癒痕性トラコーマ
5. 角結膜化学外傷
6. シェーグレン症候群
7. 放射線角膜症

D 眼外合併症

皮膚や口腔、鼻腔等の眼表面以外の粘膜病変。

E 遺伝的診断

なし

診断のカテゴリー

Definite : 1. Aのいずれかを認め、B Iの2または3と、B IIの1項目以上を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例。

2. Aのいずれかを認め、皮膚科で粘膜類天疱瘡または水疱性類天疱瘡の確定診断を受けており、B Iの2または3を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Probable : Aのいずれかを認め、B Iの2または3を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Possible : Aのいずれかを認め、B Iの2または3を認め、Cの鑑別すべき疾患を完全には除外できない症例。

注釈

注1. 急性増悪期には充血や遷延性角膜上皮欠損など非特異的なものが主体であり、診断がつきにくいことがある。

注2. 眼科手術や点眼薬等の眼表面刺激により、急性増悪することがある。

注3. 免疫学的検査の検出率は高くない。

注4. 生検は急性増悪を惹起する可能性があるため実施する際には注意する。

C. 研究結果

上記診断基準の試案を2017年2月16日に行われた日本角膜学会において発表し、討論を行った。問題点は以下のとおりである。

1. 皮膚科の類天疱瘡の一症状として、指定

難病の指定を受ける場合、確定診断に病理検査が必須項目であること。

2. 皮膚科の類天疱瘡の一症状として、指定難病の指定を受ける場合、皮膚科が設定した重症度分類では、眼表面のみの眼類天疱瘡では、中等症以上になることはほとんど無く、医療助成の対象にはなり得ないこと。

3. 鑑別診断に偽眼類天疱瘡の項目があると、鑑別できず、多くの症例が Possible になる可能性があること。

D. 考按

以前本研究事業により行ったアンケート調査より、眼表面のみの眼類天疱瘡は、眼類天疱瘡の 80 %以上あり、皮膚科の類天疱瘡の一症状として発症しているケースは 10 数%程度に留まることが解った。皮膚科の類天疱瘡の患者数は眼類天疱瘡の 10 数倍以上存在すると考えられ、そのほとんどは眼症状を発症していない。このことは皮膚に症状が出る自己抗体では、角結膜に病変を起こしにくい可能性があることと、眼表面のみに炎症を起こす抗基底膜抗体の存在が考えられる。皮膚科の類天疱瘡に眼症状が稀であることから、視機能に関係する症状が診断基準や重症度分類から欠落していることも問題である。

皮膚の場合、病理検査を比較的容易に行えることから、病理検査を確定診断の必須項目としているが、眼表面のみの眼類天疱瘡の場合、結膜の病理検査が必要になる。しかし結膜を切除すると病変が悪化することはよく知られており、本研究事業により行ったアンケート調査でも 4 %程度しか施行されていないことが判明した。診断確定のための検査により病変が悪化した場合、医事紛争のり

スクも考えないといけないという意見もあった。

以上より、眼類天疱瘡を類天疱瘡の一症状として指定難病の指定を目指すべきではなく、眼類天疱瘡として指定難病の指定を目指すことで、多くの重篤な患者を救済できると考えた。

E. 結論

指定難病の指定を目指した眼類天疱瘡の診断基準の確定は急務である。

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

「眼類天疱瘡の診断基準試案」林 康人 日本角膜学会（2017年2月16日、福岡）

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に関する研究」

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。本年度は、慶應義塾大学病院眼科にて、スペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で臨床的に late onset FCD と診断された 6 症例につき、既報にある遺伝子異常の有無を調査した。既報の遺伝子異常が検出された例は 6 例中 3 例（日本人 5 例中 2 例）であった。

A. 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症（FCD: Fuchs corneal dystrophy）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。滴状角膜（guttata cornea）という特徴的所見を伴い、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角膜内皮ジストロフィの一つである。FCD には民族差があり、白人に多く日本では稀とされる。多くの FCD は成人後（多くは 50 代～70 代）で発症する late-onset FCD だが、10 歳未満からすでに滴状角膜が発症する early-onset FCD の家系もあり、early-onset FCD に関しては 8 型コラーゲン遺伝子異常が原因であ

ることがわかっている¹⁾。また、一部の late-onset FCD では、SLC4A11 遺伝子異常²⁾等が指摘されている。

late-onset FCD の原因遺伝子としては TCF4 や CLU があげられる^{3,4,5)}。TCF4 や CLU の SNPs (single-nucleotide polymorphism) が FCD と関連していると報告されている。

進行した FCD は水疱性角膜症を生じ視力が著しく低下する。現在のところ視力の回復のためには角膜移植以外に方法がなく、薬物療法等の保存的治療は開発されていない。

今年度は、臨床的に FCD と診断された患者について、既報にある下記の遺伝子の計 29 カ所につき、遺伝子異常の有無を調査した。COL8A2 gene mutation (L450W, Q455K, Q455V)

SLC4A11 gene mutation (R282P, V575M, G583D, G742R, G834S, G709E, E399K, T754M)

ZEB1 gene mutation (Q840P, N78T, P649A, Q810P, A905T)

LOXHD1 gene mutation (R547C, R157C, R751W)

TCF4 SNPs (the G allele of rs613872)

CLU SNPs (the A allele of rs17466684)

1) Hum Mol Genet. 2001 Oct 1;10(21):2415-2423.

2) Hum Mol Genet. 2008 Mar 1;17(5):656-666.

3) N Engl J Med. 2010;363(11):1016-1024.

4) N Engl J Med. 2010;363(11):1072-1075.

5) Eur J Hum Genet. 2012 Jun;20(6):632-8.

B. 研究方法

慶應義塾大学病院眼科にて通院治療中で、スペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で臨床的に late onset FCD と診断された 6 症例（5 例は日本人、1 例は白人）に対し、インフォームドコンセントのうえ、血液を採取し、上記遺伝子診断を(株)北海道システムサイエンス社に外注した。

C. 研究結果

日本人の FCD、5 例のうち、1 例において TCF4, CLU に 2 カ所ずつ、1 例において TCF4 に 2 カ所、CLU に 1 カ所の SNPs 変異を認め、白人 1 症例において TCF4 の 3 箇所に SNPs 変異を認めた。表 1 に結果を示す。

D. 考按

今回検証できた 6 例は、いずれも臨床的には late onset FCD と診断されていた。予想どおり、この 6 例には early onset FCD の

原因遺伝子異常 (COL8A2, SLC4A11) はいずれも検出されなかった。Late onset FCD に関連するとされる遺伝子 (ZEB1, LOXHD1, TCF4, CLU) のうち、TCF4 および CLU の SNPs が、日本人 5 例中 2 例で検出された。検証できた例が日本人 5 例と限られたものであるため、確定的な結論ではないが、既報にある 29 カ所の遺伝子異常について 1 カ所以上検出できたのは日本人 5 例中 2 例にとどまっており、FCD 症例の遺伝子診断の難しさが、改めて浮き彫りになった。

E. 結論

慶應義塾大学病院眼科にて、スペキュラーマイクロスコープと細隙灯顕微鏡検査で臨床的に late onset FCD と診断された 6 症例につき、既報にある遺伝子異常の有無を調査した。既報の遺伝子異常が検出された例は 6 例中 3 例（日本人 5 例中 2 例）であった。

F. 健康危険情報

無し

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

表 1 : 検出された遺伝子変異はハイライトで示した。

遺伝子名	既報の遺伝子変異パターン	日本人 症例 1	日本人 症例 2	日本人 症例 3	日本人 症例 4	日本人 症例 5	白人 症例 6	
COL8A2	L450W	L450L (TTG)						
	Q455K	Q455Q (CAG)						
	Q455V							
SLC4A11	R282P	R282R (CGC)						
	V575M	V575V (GTG)						
	G583D	G583G (GGC)						
	G742R	G742G (GGA)						
	G834S	G834G (GGC)						
	G709E	G709G (GGG)						
	E399K	E399E (GAG)						
ZEB1	T754M	T754T (ACG)						
	Q840P	Q840Q (CAG)						
	N78T	N78N (AAT)						
	P649A	P649P (CCA)						
	Q810P	Q810Q (CAG)						
LOXHD1	A905T	A905A (GCT)						
	R547C	R547R (CGC)						
	R157C	R157R (CGT)						
TCF4	R751W	R751R (CGG)						
	rs613872	T						K (G/T)
	rs9954153	T				study 脱落 (転院のため、SNPs 追加解析のための IC 取れず)	T	
	rs2286812	C	T	C	C		Y (C or T)	
	rs17595731	C					C	
	rs618869	G					R (A or G)	
	rs17089925	Y (C or T)	T	Y (C or T)	T		C	
rs17089887	Y (C or T)	C	Y (C or T)	C	T			
CLU	rs17466684	R (A or G)	G				G	
	rs867231	C				C		
	rs3087554	R (A or G)	A	R (A or G)	A	A		

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に関する研究」

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	浅田 洋輔	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	岩本 怜	順天堂大学 眼科学	助教

【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、膠様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

「円錐角膜およびペルーシド角膜辺縁変性の実態調査に関する研究」

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	柿栖 康二	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】

昨年度に続いて、研究分担者間で円錐角膜およびペルーシド角膜辺縁変性の疾患概念、診断基準及び重症度分類についての討議を行い、改訂した。

A. 研究目的

円錐角膜は、角膜中央部の菲薄化と前方突出を特徴とする疾患で、高度の不正乱視によって若年者に進行性の視力低下をきたす。また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。両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円錐角膜および PMD の疾患概念、診断基準と重症度に関する討議を行った。

B. 研究方法

従来の文献および研究者の経験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

円錐角膜の疾患概念は、「原発性に角膜中央部の透明な角膜実質が菲薄化し、前方突出を認める両眼性の角膜形状異常疾患で、角膜形状異常の進行により視機能異常を伴う。」とされた。更に以下の点に注意を払うように付け加えた。

- 片眼性あるいは左右で程度に著明な差のある症例がまれに存在する。
- 目を擦る癖、アトピー、喘息、アレルギー疾患、ダウン症候群、floppy eyelid、睡眠時無呼吸症候群などの頻度は高いが、診断に必須ではない。
- 家族性円錐角膜 1 型(VSX1)や円錐角膜を伴う先天異常:Leber 先天黒内障 (AIPL1, LCA1), Ehlers-Danlos 症候群 (PLOD1), Dystal arthrogyryposis type 9 (FBN2), Brittle cornea syndrome (ZNF469, PRDM5)等では遺伝子異常が報告されている。

PMD の疾患概念は、「原発性に角膜下方周辺部の透明な角膜実質が菲薄化し、前方突出を認める角膜形状異常疾患で、角膜形状異常の進行により視機能異常を伴う。」と定めた。またこれに伴う注意点として、以下の2点を明記した。

- 片眼性あるいは左右で程度に著明な差のある症例がまれに存在する。
- 本疾患と円錐角膜の合併例が存在することが報告されている。

診断基準は症状と検査所見に分け、以下のよう定めた。

<円錐角膜>

1) 症状

- 眼鏡矯正視力 1.0 未満
- コントラスト感度低下ないし単眼複視

2) 検査所見

- 細隙灯顕微鏡にて、角膜中央部に明らかな実質の菲薄化と前方突出、ないしは Fleischer ring, Vogt' s striae, 急性角膜水腫後の癒痕のいずれかを認める。
- 角膜前面 axial power map で局所的急峻化、あるいは強主経線の曲線化 (lazy 8 figure) を認める。
- 角膜 pachymetric map で角膜中央部の菲薄化を認め、角膜 elevation map でその部位の前面ないし後面に島状前方突出を伴う。

Definite: 少なくとも片眼に診断基準 A の 1 項目以上と B の 1 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Probable: 診断基準 A の 1 項目以上、B の 1 項目以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Possible: 診断基準 B の 1 項目以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

3) 鑑別診断

1. テリエン角膜変性
2. marginal furrow
3. モーレン潰瘍
4. 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
5. 感染性角膜炎
6. その他の非感染性角膜炎
7. 角膜外傷、コンタクトレンズによる角膜変形
8. 角膜屈折矯正手術後

4) 重症度分類

- 0 本疾患の所見を認めない
 - I 角膜前面 axial power map で本疾患の所見を示さないが、他の検査で本疾患の所見を認める
 - II 角膜前面 axial power map で本疾患の所見を示すが、細隙灯顕微鏡所見で異常を認めず、かつ眼鏡矯正視力は 1.0 以上
 - III 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、HCL で 1.0 以上の矯正視力が得られる
 - IV 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、HCL で 1.0 以上の矯正視力が得られない
 - V 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、急性角膜水腫の既往を有する
- I ~ V のグレードに加え、進行性の場合には P、停止している場合には S を記載することとし、左右眼それぞれについてグレーディングを行う。(表記は右眼 I S、左眼 III P 等)

<PMD>

1) 症状

- 眼鏡矯正視力 1.0 未満
- コントラスト感度低下ないし単眼複視

2) 検査所見

- 細隙灯顕微鏡にて、角膜中央部に明らかな実質の菲薄化と前方突出、ないしは Fleischer ring, Vogt' s striae, 急性角膜水腫後の癒痕のいずれかを認める。

- 角膜前面 axial power map で局所的急峻化、あるいは強主経線の曲線化(lazy 8 figure)を認める。
- 角膜 pachymetric map で角膜中央部の菲薄化を認め、角膜 elevation map でその部位の前面ないし後面に島状前方突出を伴う。

Definite：少なくとも片眼に診断基準 A の 1 項目以上と B の 1 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Probable：診断基準 A の 1 項目以上、B の 1 項目以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Possible：診断基準 B の 1 項目以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。

3) 鑑別診断

1. 円錐角膜
2. marginal furrow
3. モーレン潰瘍
4. 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
5. 感染性角膜炎
6. その他の非感染性角膜炎
7. 角膜外傷、コンタクトレンズによる角膜変形
8. 角膜屈折矯正手術後

4) 重症度分類

- 0 本疾患の所見を認めない
- I 角膜前面 axial power map で本疾患の所見を示さないが、他の検査で本疾患の所見を認める
- II 角膜前面 axial power map で本疾患の所見を示すが、細隙灯顕微鏡所見で異常を認めず、かつ眼鏡矯正視力は 1.0 以上
- III 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、HCL で 1.0 以上の矯正視力が得られる
- IV 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、

HCL で 1.0 以上の矯正視力が得られない

- V 細隙灯顕微鏡で本疾患の所見を認め、急性角膜水腫の既往を有する

I～Vのグレードに加え、進行性の場合には P、停止している場合には S を記載することとし、左右眼それぞれについてグレーディングを行う。(表記は右眼 I S、左眼 III P 等)

D. 考按

今回、円錐角膜および PMD の診断基準と重症度分類を改訂した。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検討することを計画している。

E. 結論

円錐角膜およびペルーシド角膜辺縁変性の診断基準及び重症度分類を改訂した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto H, Maeda N, Shintani A, Nakagawa T, Fuchihata M, Higashiura R, Nishida K: Quantitative Evaluation of the Natural Progression of Keratoconus Using Three-Dimensional Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Jul 1;57(9):OCT169-75.
2. 糸井素啓、東原尚代、百武洋子、山岸景子、外園千恵、木下茂、宇高健一：学術奨励賞 円錐角膜のハード

- コンタクトレンズ装用による角膜前後面形状の変化の検討. 日本コンタクトレンズ学会誌 58. 12-17、2016
3. Aixinjueluo W, Usui T, Miyai T, Toyono T, Sakisaka T, Yamagami S. Accelerated transepithelial corneal crosslinking for progressive keratoconus: a prospective study of 12 months. *Br J Ophthalmol.* Jan 5 2017
 2. 学会発表
 1. 神谷和孝、飯島敬、庄司信行、森洋斉、宮田和典、山口剛史、島崎潤、渡辺真矢、前田直之. 多施設共同研究による円錐角膜に対する白内障手術の予測性の検討(第2報:計算式). 第121回日本眼科学会
 2. 角膜クロスリンキングの術後2年の臨床治療成績、第120回日本眼科学会総会、2016.4.7 仙台市
 3. 脇舛耕一、稗田牧、山村陽、山崎俊秀、外園千恵、木下茂. 角膜クロスリンキングにおける角膜膨潤率の手術時期による差異の検討 第31回JSCRS学術総会、京都市、2016.6.26
 4. Transepithelial Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus: Clinical Results of 24 Months」、Asia-Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons (APACRS) annual meeting 2016. 7. 2 インドネシア
 5. Twenty four months Clinical Results of Accelerated Transepithelial Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus、European Society of Cataract & Refractive Surgeons annual meeting 2016、2016.9.11 コペンハーゲン
 6. ハードコンタクトレンズ装用による円錐角膜の形状変化. 山口昌大、糸井素純、平塚義宗、舟木俊成、村上品. 第58回日本コンタクトレンズ学会総会. 2016.7.11
 7. 糸井素啓、東原尚代、百武洋子、山岸景子、草田夏樹、外園千恵:円錐角膜におけるハードコンタクトレンズ脱後早期の角膜前後面の形状変化. 第59回日本コンタクトレンズ学会総会 2016.7.3
 8. 円錐角膜症例における角膜移植後の再突出症例の検討. 山口昌大、舟木俊成、中谷智、松田彰、村上品. 第70回臨床眼科学会 2016.11.04
 9. 角膜クロスリンキングの長期臨床治療成績、第71回日本臨床眼科学会、2016.11.14 京都市
 10. 神谷和孝、飯島敬、森洋斉、宮田和典、山口剛史、島崎潤、渡辺真矢、前田直之. 多施設共同研究による円錐角膜に対する白内障手術の予測性の検討(第2報:計算式). 第70回日本臨床眼科学会
 11. 角膜移植術後の再突出を認めた円錐角膜の生体力学特性. 山口昌大、舟木俊成、平塚義宗、中谷智、村上品. 第31回日本角膜移植学会. 2017.2.16
 12. 島崎潤. 角結膜疾患の診断基準を考える;円錐角膜・ペルーシド角膜辺縁変性. 角膜カンファレンス 2017、2017.2.16 福岡市

13. 愛新覚羅維、宮井尊史、豊野哲也、向坂俊裕、山上聡、臼井智彦ペルーシド角膜辺縁変性に対する角膜クロスリンクの術後1年治療成績、角膜カンファランス 2017、2017. 2. 18 福岡市
14. 島崎潤. 角結膜疾患の診断基準を考える；円錐角膜・ペルーシド角膜辺縁変性. 角膜カンファランス 2017、2017. 2. 16 福岡市

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

「先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類に関する研究」

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	外来医長
研究協力者	森 洋斉	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	診療部長
研究協力者	中原 正彰	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	副院長
研究協力者	片岡 康志	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	副院長
研究協力者	小野 喬	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	副医局長
研究協力者	貝田 智子	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師
研究協力者	飯田 将元	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師

【研究要旨】

指定難病としての観点から前眼部形成異常の診断基準と重症度分類の改訂を山田らとともにを行い、臨床個人調査票の作成に協力した。診断基準については、症状と検査所見で診断基準を構成し、検査所見では前眼部形成異常に特徴的なものとして、生下時から乳幼児に存在する角膜混濁、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を採用した。重症度分類では、罹患眼（両眼性、片眼性）と良い方の眼の視力で基本的な分類を行い、続発性緑内障などで視野狭窄を生じた場合への対応を加えた。更に前眼部形成異常の20～30%の症例で伴う眼外合併症への対応として全身状態の評価スケールとしてmodified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のスケールを用いることとした。全体として、既に指定難病に指定されている他の視覚器疾患や全身疾患などと基準を合わせ、整合性がとれるようにした。

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、晩期合併症の発症も少ない。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を要する例への配慮が必須である。策定された診断基準と重症度分類はこれらの課題を含めたものになっていると考えられるが、今後その妥当性や有用性に関する検証を進めていきたい。

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を検討する研究を行った。先天性角膜混濁の全国的症例登録調査の結果、先天性角膜混濁の原因疾患は輪部デルモイド、先天性角膜ジストロフィ、代謝異常に伴う角膜混濁、胎内感染など様々であったが、前眼部形成異常の頻度が高く、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。

また、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。

このように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きた。本年度は、前眼部形成異常が指定難病の候補疾患となったため、その診断基準と重症度分類をワーキンググループ外レビューイングで行い、それに基づき改訂した。また併せて臨床個人調査票の作成を行ったので、その概要を報告する。

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、診断基準と重症度分類を指定難病の観点から検討し、改訂を加えた。特に重症度分類に関しては、他の指定難病との整合性に配慮して改訂を行った。

改訂点の検証には、難治性疾患克服研究事業で作成した前眼部形成異常の症例データベースを用いた。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の改訂版を作成した。

（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、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

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、WG 外レビューイングを行い改訂した。改訂された前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を以下に示す。前眼部形成異常は平成 29

年度から指定難病に加わったが、ここで示す診断基準と重症度分類が採用されている。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類

I. 診断基準

A. 症状

1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁
2. 視覚障害
3. 羞明

B. 検査所見

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などにより以下の所見を観察する。

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、全面または一部の角膜混濁
2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損

C. 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの
2. 分娩時外傷（主に鉗子分娩）
3. 生後の外傷、感染症等に伴うもの
4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの
5. 先天角膜ジストロフィ
6. 先天緑内障
7. 無虹彩症
8. 角膜輪部デルモイド

D. 眼外合併症

歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など^(注1)

E. 遺伝学的検査

家族歴がない場合がほとんどであるが、常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝のこと

もある。^(注2)

<診断のカテゴリー>

Definite :

- (1) Aの1つ以上を認め、Bの1と2を認めるもの
- (2) Aの1つ以上を認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable : Aの1つ以上を認め、Bの1を認めるが、Cの鑑別すべき疾患を除外できないもの

注釈

注1. 20~30% の症例で眼外合併症を伴う。Axenfeld-Rieger 症候群：歯牙異常、顔面骨異常、臍異常、下垂体病変などを合併した場合。

Peters plus 症候群：口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併した場合。

注2. 一部の症例で PAX6, PITX2, CYP11B1, FOXC1 遺伝子変異が報告されている。

II. 重症度分類

1) 又は2) に該当するものを対象とする。

- 1) 以下で III 度以上の者を対象とする。
I 度：罹患眼が片眼で、僚眼（もう片方の眼）が健常なもの
II 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上
III 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満
IV 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の

矯正視力 0.1 未満

(注1) 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

(注2) I~III 度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1 段階上の重症度分類に移行する。

(注3) 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書を以下に示す。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	全く症状がない	自覚症状及び他覚徴候が共に見えない状態である
1	症状はあっても明らかな障害はない: 日常の動機や活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に

支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最

も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

D. 考按

指定難病としての前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を作成した。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に改変を加えたものである。難病としての前眼部形成異常を考える場合に、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を重視した。この基本的な考え方は以前と変わっていないが、既に指定難病に指定されている他の視覚器疾患や全身疾患など基準を合わせ整合性がとれるように配慮して改変を行った。

診断基準については、症状の項目を追加し、症状と検査所見で診断基準を構成するようにした。検査所見では、生下時から乳幼児に存在する角膜混濁、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を採用した。これらは前眼部形成異常を小児の他の原因による角膜混濁と区別するために重要と考えた。後者の所見が明確でない例では、鑑別診断の項目を設けて除外診断により確定診断が可能な診断基準とした。診断は definite と probable を設けたが、指定難病の対象は definite とした。

重症度分類では、罹患眼が両眼か片眼か、日常生活機能に最も影響する良い方の眼の視力がどの程度かで基本的な分類を行った。視力の基準については、前回までの

米国基準をベースにしたものから、WHO 基準に準拠するように変更し、他の指定難病の重症度分類との整合性を図るようにした。視力障害で指定難病の対象となるのは、III 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満、または IV 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満、の場合になり、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、後部円錐角膜は基本的に除外される。ただし、緑内障の合併に伴い予後が不良となる症例への配慮として、視野障害に関する項目を付け加え、I~III 度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1 段階上の重症度分類に移行する、とした。視野に関する記載は、本疾患が思春期以降に続発性緑内障や併発白内障などの眼合併症を伴いやすく、視機能が更に低下する場合があることを考慮すると重要な追加点であると考えられる。なお、視野狭窄ありの定義として、他の指定難病の基準に合わせて、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とした。

前眼部形成異常では歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など 20~30% の症例で眼外合併症を伴うことが知られている。いくつかの臨床的特徴が揃う場合に、Axenfeld-Rieger 症候群、Peters plus 症候群などの呼称が用いられることもある。こうした眼外合併症を有する症例に対しては全身状態を考慮する必要性があり、このために modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いることとした。

今後の課題として、本診断基準でどのく

らの症例が正しく診断できるか、重症度を的確に判定できるか、その妥当性を検証していく必要がある。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く、成人例や長期観察例を用いた検証作業も必要と考えられる。診療ガイドラインについては前年度に作成した案があるが、診断基準と重症度分類との整合性を図り、必要に応じて改訂作業を進めていく予定である。

2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

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を山田らと協議の上、改訂した。

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、晩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である。策定された診断基準と重症度分類はこれらの課題を含めたものになっており、今後その妥当性や有用性に関する検証を進めていきたい。

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

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	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
研究協力者	辻川 元一	大阪大学視覚再生医学寄附講座	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	保倉 佑一	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	研修医
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	大学院生

【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確定した。さらに円錐角膜の重症度の進行を定量的に解析する方法を開発し、現況を把握すると共に、円錐角膜を伴う白内障手術による視機能回復が重症度によって異なることを示した。

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。さらに、高齢化に伴って必要となる白内障手術において、円錐角膜の重症度と手術成績について関心が高まっている。

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し、また円錐角膜の診断と治療の現況を把握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疾患概念、臨床所見、重症度分類、スクリーニング法、鑑別診断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を参考に、円錐角膜の診断基準および重症度分類を確定する。
- 3) 円錐角膜の重症度の経時的変化を、光干渉断層計を用いて定量的評価を行うとともに、円錐角膜を伴う白内障手術の治療成績を円錐角膜の重症度別に検討する。

(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) 過去の文献、成書から円錐角膜の疾患概念、臨床所見、重症度分類、スクリーニング法、鑑別診断診療ガイドラインに関する記述を渉猟し、円錐角膜の診断、鑑別診断、治療法に関して執筆し、また総説としてまとめた。
- 2) 円錐角膜のグローバルコンセンサスを参考に、研究グループによる議論をし、円錐角膜の診断基準および重症度分類案を確定

した。

3) 円錐角膜の重症度の経時的変化を、光干渉断層計を用いた定量的評価法を確立し、若年者ほど、重症度が高いほど、円錐角膜が進行しやすく、また急性角膜水腫が発症する前には急速に進行することを発見した。さらに、従来報告と異なり、中高年においても進行する症例があることを示した。

円錐角膜を伴う白内障手術の治療成績を検討したところ、その安全性は十分であるが、術後の屈折誤差は正常角膜眼より大きく、眼内レンズ度数計算に改良が必要であることが示された。

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考えられる。そのため、重症度分類には、そのような従来装置で診断できず、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、今後疾患レジストリにおいて、軽症例の評価がより明確になってゆくと考えられる。また、この基準が明確になったことで、今後円錐角膜の重症度別の進行予測や進行抑制のための角膜クロスリンキングの適応などの判断がしやすくなることが期待される。さらに、急性角膜水腫の発症が予測できれば、

深層角膜移植の適応判断も明確に設定できる。

ただし、円錐角膜は、今回の希少難治性角膜疾患の中では、比較的頻度が高いことが判明し、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さらに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

1. Fujimoto H, Maeda N, Shintani A, Nakagawa T, Fuchihata M, Higashiura R, Nishida K: Quantitative Evaluation of the Natural Progression of Keratoconus Using Three-Dimensional Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Jul 1;57(9):OCT169-75.
2. 渡辺 真矢、前田 直之、大家 義則、相馬 剛至、高 静花、辻川 元一、川崎 教諭、西田 幸二: 角膜異常を有する眼における白内障手術の安全性と有効性. 臨眼 70:1101-1105, 2016.
3. 前田 直之: 最新の円錐角膜の治療. 日本の眼科 87: 481-482, 2016.
4. 前田 直之: 円錐角膜. 日眼会誌. 120: 717-730, 2016

5. 前田 直之: 円錐角膜. 一目でわかる眼疾患の見分け方 上巻 角膜疾患緑内障、29、メジカルビュー社、2016

6. 前田 直之: 円錐角膜. 今日の眼疾患治療指針第3版, 41-43、医学書院、2017.

2. 学会発表

1. Naoyuki Maeda: Invited speaker: Quality of vision in keratoconus, XXII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research, Tokyo, 2016. 9. 27.

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に関する研究」

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】

指定難病としての観点から前眼部形成異常の診断基準と重症度分類の改訂を行い、臨床個人調査票の作成を行った。

診断基準については、症状と検査所見で診断基準を構成し、検査所見では前眼部形成異常に特徴的なものとして、生下時から乳幼児に存在する角膜混濁、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を採用した。重症度分類では、罹患眼（両眼性、片眼性）と良い方の眼の視力で基本的な分類を行い、続発性緑内障などで視野狭窄を生じた場合への対応を加えた。更に前眼部形成異常の20～30%の症例で伴う眼外合併症への対応として全身状態の評価スケールとしてmodified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のスケールを用いることとした。全体として、既に指定難病に指定されている他の視覚器疾患や全身疾患などと基準を合わせ、整合性がとれるようにした。

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、晩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を要する例への配慮が必須である。策定された診断基準と重症度分類はこれらの課題を含めたものになっていると考えられるが、今後その妥当性や有用性に関する検証を進めていきたい。

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。先天性角膜混濁の全国的症例登録調査の結果、先天性

角膜混濁の原因疾患は輪部デルモイド、先天性角膜ジストロフィ、代謝異常に伴う角膜混濁、胎内感染など様々であったが、前眼部形成異常の頻度が高く、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。

また、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。

このように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きた。本年度は、前眼部形成異常が指定難病の候補疾患となったため、その診断基準と重症度分類の改訂を行い、臨床個人調査票の作成を行ったので、その概要を報告する。

B. 研究方法

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を指定難病の観点から検討し、改訂を加えた。特に重症度分類に関しては、他の指定難病との整合性に留意して改訂を行った。

改訂点の検証には、難治性疾患克服研究事業で作成した前眼部形成異常の症例データベースを用いた。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の改訂版を作成した。

(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

改訂された前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を以下に示す。前眼部形成異常は平成29年度から指定難病に加わったが、ここで示す診断基準と重症度分類が採用されている。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類

<診断基準>

Definiteを対象とする。

A. 症状

1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁
2. 視覚障害
3. 羞明

B. 検査所見

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などにより以下の所見を観察する。

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、全面または一部の角膜混濁
2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損

C. 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの
2. 分娩時外傷(主に鉗子分娩)
3. 生後の外傷、感染症等に伴うもの
4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの

- 5. 先天角膜ジストロフィ
- 6. 先天緑内障
- 7. 無虹彩症
- 8. 角膜輪部デルモイド

D. 眼外合併症

歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など^(注1)

E. 遺伝学的検査

家族歴がない場合がほとんどであるが、常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝のこともある。^(注2)

<診断のカテゴリー>

Definite :

- (1) Aの1つ以上を認め、Bの1と2を認めるもの
- (2) Aの1つ以上を認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable : Aの1つ以上を認め、Bの1を認めるが、Cの鑑別すべき疾患を除外できないもの

(注1) 20~30%の症例で眼外合併症を伴う。

Axenfeld-Rieger 症候群 : 歯牙異常、顔面骨異常、臍異常、下垂体病変などを合併した場合

Peters plus 症候群 : 口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併した場合

(注2) 一部の症例で *PAX6*、*PITX2*、*CYP11B1*、*FOXC1* 遺伝子変異が報告されている。

る。

<重症度分類>

1) 又は2) に該当するものを対象とする。

1) 以下で III 度以上の者を対象とする。

I 度 : 罹患眼が片眼で、僚眼 (もう片方の眼) が健常なもの

II 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

III 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

IV 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

(注1) 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

(注2) I~III 度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1 段階上の重症度分類に移行する。

(注3) 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書を以下に示す。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale	参考にすべき点	
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

D. 考按

指定難病としての前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を作成した。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に改変を加えたものである。難病としての前眼部形成異常を考える場合に、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を重視した。この基本的な考え方は以前と変わっていないが、既に指定難病に指定されている他の視覚器疾患や全身疾患など基準を合わせ整合性がとれるように配慮して改変を行った。

診断基準については、症状の項目を追加し、症状と検査所見で診断基準を構成するようにした。検査所見では、生下時から乳幼児に存在する角膜混濁、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を採用した。これらは前眼部形成異常を小児の他の原因による角膜混濁と区別するために重要と考えた。後者の所見が明確でない例では、鑑別診断の項目を設けて除外診断により確定診断が可能な診断基準とした。診断は definite と probable を設けたが、指定難病の対象は definite とした。

重症度分類では、罹患眼が両眼か片眼か、日常生活機能に最も影響する良い方の眼の視力がどの程度かで基本的な分類を行った。視力の基準については、前回までの米国基準をベースにしたものから、WHO 基準に準拠するように変更し、他の指定難病の重症度分類との整合性を図るようにした。視力障害で指定難病の対象となるのは、III 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満、または IV 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満、の場合になり、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、後部円錐角膜は基本的に除外される。ただし、緑内障の合併に伴い予後が不良となる症例への配慮として、視野障害に関する項目を付け加え、I~III 度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1 段階上の重症度分類に移行する、とした。視野に関する記載は、本疾患が思春期以降に続発性緑内障や併発白内障などの眼合併症を伴いやすく、視機能が更に低下する場合があることを考慮すると重要な追加

点であると考えられる。なお、視野狭窄ありの定義として、他の指定難病の基準に合わせて、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とした。

前眼部形成異常では歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など 20~30% の症例で眼外合併症を伴うことが知られている。いくつかの臨床的特徴が揃う場合に、Axenfeld-Rieger 症候群、Peters plus 症候群などの呼称が用いられることもある。こうした眼外合併症を有する症例に対しては全身状態を考慮する必要性があり、このために modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いることとした。

今後の課題として、本診断基準でどのくらいの症例が正しく診断できるか、重症度を的確に判定できるか、その妥当性を検証していく必要がある。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く、成人例や長期観察例を用いた検証作業も必要と考えられる。診療ガイドラインについては前年度に作成した案があるが、診断基準と重症度分類との整合性を図り、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を改訂した。

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、晩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である。策定された

診断基準と重症度分類はこれらの課題を含めたものになっており、今後その妥当性や有用性に関する検証を進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:e432-41.
2. 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.* 2016;60:219-225.
3. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui M. Diquafosol for Contact Lens Dryness: Clinical Evaluation and Tear Analysis. *Optom Vis Sci.* 2016;93:973-8.
4. Tsuda M, Takano Y, Shigeyasu C, Imoto S, Yamada M. Abnormal Corneal Lesions Induced by Trastuzumab Emtansine: An Antibody-Drug Conjugate for Breast Cancer. *Cornea.* 2016;35:1378-80.

5. Nakano T, Kawashima M, Hiratsuka Y, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of quality of life in patients with visual impairments using a new visual function questionnaire: the VFQ-J11. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1939 -1944.
6. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y. Influence of Ophthalmic Solutions on Tear Components. *Cornea.* 2016;35 Suppl: S71 -S77.
7. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Mingwu L, Liu Z. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf.* 2017;15:65-76.
8. Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Shigeyasu C, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K, the DECS-J Study Group. A clinic-based survey of clinical characteristics and practice pattern of dry eye in Japan. *Adv Ther.* 2017;34:732-743.

3. 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
「希少難治性角膜疾患の疫学調査に関する研究」

研究分担者	臼井 智彦	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	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	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	臨床登録医
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	特任臨床医

【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、検討を行う。

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。

B. 研究方法

角膜疾患領域の難治性疾患に対する実態

C. 研究結果

本年度は、Fuchs 角膜内皮変性症、円錐角

膜、ペルーシド辺縁角膜変性、眼類天疱瘡、
膠様滴状角膜変性症について、重症度分類
作製のための検討を行った。

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

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に関する研究」

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	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	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	横濱 則也	兵庫県立大学経営部	シミュレーション教育支援専門員
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、適切なデータ収集の実現のため、米国 Vanderbilt 大学で開発され、世界的に活用されている web ベースのデータ収集システム・REDCap システムを用いる。REDCap システムサーバの実運用を継続しながら、セキュリティ面の監視状況をもとに、引き続き、セキュリティ上の問題点がないか、評価を行った。また、残る1つの疾患領域（特発性周辺部角膜潰瘍領域）におけるデータベースのプロトタイプを構築するための医師との調整に着手したが、要件確定には至らなかった。すでにデータベースを構築済の5つの疾患領域についても、データ入力思ったより進捗せず、データベース確定には至らなかった。6つの疾患領域について、データベース確定は、今後の課題となった。

A. 研究目的

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を継続し、セキュリティ設定の改善点を検討しつつ、セキュリティ上の問題点がないか、引き続き評価を実施する。また、残る1つの疾患領域（特発性周辺部角膜潰瘍領域）

におけるデータベースのプロトタイプを構築するための技術的サポートを実施し、データ項目の精査を行う。すでにプロトタイプを構築済の5つの疾患領域（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）と併せて、データベースを確定

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した統合型サーバセキュリティ対策システムにより実施される、ウィルス対策や不正侵入検知、セキュリティログ監視等の結果を分析し、セキュリティ設定の見直しを実施する。改善点があれば、設定を変更する。また、セキュリティ対策システムを最適な状態とするため、適宜、同システムのバージョンアップを行う。これらの対策を実施しつつ、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、特発性周辺部角膜潰瘍領域において、REDCap システムを用いてデータベース構築を行うための技術的サポートを実施する。構築後、本番データの入力を開始し、他の5つの疾患領域と併せて、データ項目を精査し、データベースを確定する。

(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のセキュリティ設定に改善点が発見されたため、設定変更を実施した。また、同システムのバージョンアップも実施した。

セキュリティ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、特発性周辺部角膜潰瘍領域について、データベースのプロトタイプ版の構築を行うために、医師との要件調整に着手したが、要件確定には至らなかった。すでにデータベースを構築した5疾患領域についても、データ入力が進捗せず、データベース確定には至らなかった。

D. 考按

上述のように、セキュリティ対策システムの設定について、実運用を通じた見直し・設定変更やバージョンアップを実施することにより、安定したシステム運用が実現できており、現状、セキュリティ上の問題は発生していない。このため、本事業で収集するデータの安全性も引き続き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、特発性周辺部角膜潰瘍領域のプロトタイプ作成を進めるとともに、すでにプロトタイプ作成が終了した5つの疾患領域について、収集項目を精査し、データベースを確定させる必要がある。

E. 結論

セキュリティ対策における評価は引き続き良好であるが、今後も設定の見直しやバージョンアップなどの適切な対応を実施するとともに、セキュリティの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のデータベース構築を行い、6つの疾患領域のデータベース確定に努める必要がある。

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

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」

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	教授
研究協力者	辻川 元一	大阪大学視覚再生医学寄附講座	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	保倉 佑一	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	研修医
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	大学院生

【研究要旨】

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 H27 年度に作成した。このうち診断基準と重症度分類については H28 年度に班会議を数回開催し、対面にて議論を尽くして最新版（診断基準、重症度分類のページ参照）とし、日本角膜学会、日本角膜移植学会において学会承認を得た。眼科医への啓蒙活動としては、H29 年 2 月に開催された角膜カンファレンスにおいて本疾患を含めた希少難治性疾患の診断基準、重症度分類の解説と指定難病（無虹彩症と前眼部形成異常の 2 疾患）の解説を行った。

H26 年度に開始した遺伝子検査については H28 年度にも継続し、特に非典型例の診断における有用性を確認した。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous Drop-Like Dystrophy）は 10 歳代に角膜にアミロイド沈着が生じて著名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 年には大阪大学の辻川によって責任遺

伝子が発見され、さらに 2010 年には研究分担者の川崎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現するまでにはまだまだかなりの時間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。さらに本疾患の臨床像は単一遺伝性疾患から想像されるよりもはるかに多様性に富んでおり、診断のむずかしさに加え、個々の症例の臨床経過の多様性と最適な治療の選択のむずかしさが本疾患の予後増悪因子となっていると推測される。

H26 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 H27 年度に作成した。また膠様滴状角膜ジストロフィは単一遺伝性疾患であるものの、臨床像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 H26 年度に開始し H28 年度にも 8 例行った。

（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、各研究施設における倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また匿名化により個人情報の漏洩防止を徹底する。また疫

学調査については、研究内容を公開して、オプトアウト方式による本研究参加への拒否機会を確保を行う。

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 H27 年度に作成した。(診断基準、重症度分類、診療ガイドラインのページ参照)このうち診断基準と重症度分類については H28 年度に班会議を数回開催して対面にて議論を尽くして最新版とし、日本角膜学会、日本角膜移植学会の評議委員会を経て学会承認を得た。

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 H26 年度から遺伝子検査による確定診断を行っている。臨床的に膠様滴状角膜ジストロフィと診断されていた症例についてはすべての症例で TACSTD2 遺伝子に異常が認められた。一方で臨床的に膠様滴状角膜ジストロフィと判断しづらいケースでは、2 例(1 例は片眼性のアミロイド沈着のために二次性アミロイドーシスと診断されていた症例、1 例は 70 歳代でアミロイド沈着を全く認めないが角膜上皮透過性の亢進が認められた症例)で TACSTD2 遺伝子に異常が認められ、1 例では TACSTD2 遺伝子に異常が認められず 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明らかとなった。これら症例の存在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、本疾患が環境要因や他の遺伝子の影響などによって著しい左右差や進行度の多様性を生じる可能性を示唆していると言える。

D. 考按

H28 年度に改変した診断基準と重症度分類については日本角膜学会、日本角膜移植学会において学会承認を得たが、さらに上位の学会機関である日本眼科学会において H29 年度以降に承認を得ることを考えている。また H27 年度に作成した診療ガイドラインの暫定版については、H29 年度以降に Minds の方法に準じて、可能な限りエビデンスに基づいて改変していくことを予定している。また角膜専門医でなくても診療が可能となるよう、多数例の臨床像(臨床経過、治療内容、前眼部写真など)を供覧するなども考えている。

E. 結論

膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類を改変し、日本角膜学会、日本角膜移植学会の学会承認を得た。眼科医への啓蒙活動としては、H29 年 2 月に開催された角膜カンファレンスにおいて本疾患を含めた希少難治性疾患の診断基準、重症度分類の解説と指定難病(無虹彩症と前眼部形成異常の 2 疾患)の解説を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasamoto Y, Hayashi R, Park SJ, Saito-Adachi M, Suzuki Y, Kawasaki S, Quantock AJ, Nakai K, Tsujikawa M, Nishida K. PAX6 Isoforms, along with Reprogramming Factors, Differentially Regulate the Induction of Cornea-specific

- Genes. Scientific reports
2016;6(20807).
2. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, Mitsunaga K, Tanaka A, Nakamura M, Yamakawa T, Furukawa S, Takasaka M, Goshima N, Watanabe A, Okita K, Kawasaki S, Ueno M, Kinoshita S, Masui S. OVOL2 Maintains the Transcriptional Program of Human Corneal Epithelium by Suppressing Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Cell reports
2016;15(6):1359-1368.
 3. Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, Katori R, Nomura N, Ichikawa T, Araki S, Soma T, Kawasaki S, Sekiguchi K, Quantock AJ, Tsujikawa M, Nishida K. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. Nature
2016;531(7594):376-380.
 4. Fukuoka H, Kawasaki S, Yokoi N, Yamasaki K, Kinoshita S. Cytopathological Features of a Severe Type of Corneal Intraepithelial Neoplasia. Case reports in ophthalmology
2016;7(1):253-261.
 5. Yoshihara M, Ohmiya H, Hara S, Kawasaki S, consortium F, 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.
 6. Okumura N, Minamiyama R, Ho LT, Kay EP, Kawasaki S, Tourtas T, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology
2015;95(11):1291-1304.
 7. Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Ueta M, Kitazawa K, Kawasaki S, Kinoshita S. Novel TACSTD2 mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy. Human genome variation
2015;2(15047).
 8. Jongkhajornpong P, Kaevalin L, Ueta M, Kitazawa K, Kawasaki S, Kinoshita S, Novel Mutation of TACSTD 2 in Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy. Human Genome Variation in press
 9. Nakamura T, Hamuro J, Takaishi M, Simmons S, Maruyama K, Zaffalon A, Bentley AJ, Kawasaki S, Nagata-Takaoka M, Fullwood NJ, Itami S, Sano S, Ishii M, Barrandon Y, Kinoshita S. LRIG1 inhibits STAT3-dependent inflammation to maintain corneal homeostasis. The Journal of clinical investigation
2014;124(1):385-397.
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