

[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」

平成 26 年度 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	准教授
研究分担者	木下 茂	京都府立医科大学眼科	教授
研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科 眼科学	教授
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	順天堂大学大学院医学研究科 眼科学講座	教授
研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 市川総合病院 眼科	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	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 の疾患領域の研究担当者を決定し、各々のグループで独自に研究を進めた。結果として、すべてのグループで診断基準の暫定版の作成を行うことができ、また疫学調査についても角膜ジストロフィのグループではデータベースの構築およびデータ入力まで進めることができた。また遺伝性角膜ジストロフィの研究グループでは診断基準の作成に遺伝子検査が必要と判断し、ゲノム審査の承認とともに遺伝子解析を知識がなくとも行えるソフトを独自に開発した。来年度上半期には疫学調査を終え、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインのさらなる改良に繋げる予定である。

A. 研究目的

人間は外界情報の80%以上を目から得ていると言われており、視力低下はたとえ軽度であっても患者の生活の質や労働力の低下を来し、同時に医療費や社会福祉費の増大を招く。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い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、治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、

治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

今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の疾患領域の研究担当者を決定した。角膜上皮幹細胞疲弊症は無虹彩、眼類天疱瘡などを対象とし、大橋裕一と川崎諭をリーダーおよびサブリーダーとした。周辺部角膜潰瘍はモーレン潰瘍などを対象とし、木下茂と坪田一男をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜内皮症については、フックス角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、角膜内皮炎、ICE症候群などを対象とし、西田幸二と山上聡をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜形状異常症については、円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性症などを対象とし、島崎潤と前田直之をリーダーおよびサブリーダーとした。角膜ジストロフィについては、膠様滴状角膜ジストロフィなどを対象とし、村上晶と川崎諭をリーダーおよびサブリーダーとした。先天性角膜混濁については、先天性角膜内皮ジストロフィ、Peter奇形などを対象とし、山田昌和と宮田和典をリーダーおよびサブリーダーとした。(表1)各疾患領域については、グループ毎にメールなどを介して独自に研究を進めることとした。

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。REDCapデータベースは米国Vanderbilt大学で開発され、世界中で広く利用されている。診断基準、重症度分類、

治療ガイドラインについては疫学調査の結果により今後修正を加える予定であるが、現時点のデータや知識をもとに、各疾患領域で暫定版を作成した。

(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

角膜内皮症の研究グループでは西田幸二と山上聡を中心として、Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて研究を進めた。その中で、Fuchs 角膜内皮ジストロフィの前方散乱の程度を測定し、これと従来の臨床指標とを比較評価して診断基準作成のための検討を行った。結果として、軽度の Fuchs ジストロフィにおいても Guttae の増加により前方散乱も含めた視機能は有意に障害されていた。Guttae 面積、前方散乱の定量化は軽症 FECD 眼における治療適応の判断に有用と考えられた。

角膜形状異常症の研究グループでは島崎潤と前田直之を中心として円錐角膜とペルーシド角膜辺縁変性について研究を進めた。円錐角膜については、診断基準、重症度、および診療ガイドライン作製のための予備調査を行い、現況を調査した。さらに、Delphi 法によるグローバルコンセンサス確立のための会議に出席し、円錐角膜の診断と治療に関するコンセンサスの原案を作成した。ペルーシド角膜辺縁変性については、わが国におけるペルーシド角膜辺縁変性の全国

調査を行った。その結果、従来欧米を中心に報告されているものと比較して、男性に多い、片眼生の症例が比較的多い、アレルギー性疾患の合併例が多い、などの特徴が明らかとなった。

先天性角膜混濁の研究グループでは山田昌和と宮田和典を中心として研究を進めた。その中で、前眼部形成異常について、そ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、疾患別には 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。得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。

特発性周辺部角膜潰瘍の研究グループでは木下茂と坪田一男を中心として、国内実態調査 100 例 120 眼を対象に、平成 22 年度に厚労省研究班で作成した診断基準との適合性を再検討し、その診断基準が特発性周辺部角膜潰瘍の診断に有用かつ妥当であると結論づけた。一方で、治療の影響で診断基準を満たさない場合があり得ることがわかった。

角膜ジストロフィの研究グループでは村上晶と川崎諭を中心として、遺伝性角膜ジストロフィの中でも最も重症で難治性である膠様滴状角膜ジストロフィについて研究を進めた。その中で、研究分担者の新谷歩とともに疫学調査のためのデータベース構築を行い、実際のデータ入力を開始した。また診断確定のために大阪大学のゲノム審査の承認のもと、遺伝子解析のシステム構築とを行い、実際に遺伝子解析を開始した。また診

断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて暫定版を作成した。

角膜上皮幹細胞疲弊症の研究グループでは大橋裕一と川崎諭を中心として、無虹彩症・眼類天疱瘡等の角膜上皮幹細胞疲弊症の疫学調査について担当した。この中で、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診断基準案を議論して作製した。さらに、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、全国基幹病院に対するアンケート調査を実施し、現在データ集積中である。

D. 考按

今年度、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、治療ガイドラインの暫定版の作成を行うことを目標に上記の6疾患領域についておのおの研究グループを構築して、グループ毎に独自に研究を進めることで、小回りの利く研究班とすることを目指した。結果として、すべてのグループで診断基準の作成を行うことができ、また疫学調査についても角膜ジストロフィのグループではデータベースの構築およびデータ入力まで進めることができた。また遺伝性角膜ジストロフィの研究グループでは診断基準の作成に遺伝子検査が必要と判断し、ゲノム審査の承認とともに遺伝子解析を知識がなくとも行えるソフトを独自に開発した。

来年度上半期には疫学調査を終え、その結果を踏まえて診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改良を行う予定である。

E. 結論

上記のように6つの疾患領域において

各々で研究を進めることで、小回りの利く研究グループが構築でき、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考えられる。

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

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」

平成 27 年度 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・教授
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	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。

I. 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い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。

J. 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。

K. 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。

L. 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。

M. 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。

N. 健康危険情報

なし

O. 研究発表

3. 論文発表

巻末研究成果一覧表参照

4. 学会発表

各分担者の項を参照

P. 知的所有権の取得状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案特許

なし

6. 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」

平成 28 年度 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	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・教授
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	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	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。

今年度にはすべての疾患領域について診断基準および重症度分類の最終化を行い、角膜学会、角膜移植学会での意見募集を行い、さらに前眼部形成異常と無虹彩症の 2 疾患については日本眼科学会の学会承認を得た。また指定難病検討委員会への情報提供を行い、その結果、無虹彩症と前眼部形成異常の 2 疾患が指定難病となった。これら作成した診断基準、重症度分類について、角膜カンファレンスにてシンポジウムを行い、眼科医への啓蒙を行った。

Q. 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。本研究で対象としている角膜疾患はいずれも希少な疾患で、原因ないし病態が明らかでなく、効果的な治療方法がいまだ確立しておらず、また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と言える。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に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、日本眼科学会の主導のもと、角膜学会、角膜移植学会および小児眼科学会と連携して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。

R. 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つ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）進め方としては重要案件については班会議で対面形式で話し合い、それ以外の些事たる案件についてはメールベースで話し合うこととした。

（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。

S. 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。H28年度にはすべての疾患領域について診断基準および重症度分類を作成した。今年度はそれらについて最終化を行い、角膜学会、角膜移植学会での意見募集を行い、さらに前眼部形成異常と無虹彩症の2疾患については日本眼科学会の学会承認を得た。また指定難病検討委員会への情報提供を行い、その結果、無虹彩症と前眼部形成異常の2疾患については指定難病となった。作成した診断基準、重症度分類について、角膜カンファレンスにてシンポジウムを行い、眼科医への啓蒙を行った。

T. 考按

今年度は本研究の最終年度であったが、診断基準と重症度分類の最終化と無虹彩症と前眼部形成異常の2疾患についての学会承認に至ることができた。残りの9疾患に

についても学会承認を得るために調整を行っている。

U. 結論

H28 年度にはすべての疾患領域について診断基準および重症度分類の最終化を行い、角膜学会、角膜移植学会での意見募集を行い、さらに前眼部形成異常と無虹彩症の2疾患については日本眼科学会の学会承認を得た。また指定難病検討委員会への情報提供を行い、その結果、無虹彩症と前眼部形成異常の2疾患が指定難病となった。

V. 健康危険情報

なし

W. 研究発表

5. 論文発表

巻末研究成果一覧表参照

6. 学会発表

各分担者の項を参照

X. 知的所有権の取得状況

7. 特許取得

なし

8. 実用新案特許

なし

9. その他

なし