

## 希少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援

研究協力者：尾島 俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：希少難治性角膜疾患について、必要な難病指定が促進し、難病患者への保健医療福祉が向上すべく、臨床班による診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。研究方法は、臨床班と、研究会議への参加、メール、電話、資料の送付などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により臨床班の研究が行われている。今年度の大きな進捗としては、前眼部形成異常、無虹彩症について指定難病として認められる見込みとなった。臨床班としては、診断基準の確立が最重要課題となっており、疫学班からのその支援のノウハウを蓄積する必要がある。難病指定にあたって、患者数が18万人を下回るか否かを明らかにすることが重要となっており、患者数がそれを下回ることが確実な疾患については、難病指定前に正確な患者数を把握する意義が理解されにくいかもしれない。診断基準の妥当性の検証と向上のためには、類似の臨床像をもちながら、当該疾患でない患者のデータも収集できる仕組みが必要であると考えられる。稀少疾患研究において、海外からの報告との比較や海外との共同研究なども重要であると考えられる。さらに、今後、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの策定等において、疫学班からの支援のニーズが大きくなると考えられる。

### A．研究目的

希少難治性角膜疾患について、必要な難病指定が促進し、難病患者への保健医療福祉の向上に貢献することが最終目的である。診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が臨床班の研究目的となっており、疫学班はその研究が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。

疫学班においては、直接的に個別の患者情報を扱うことは無かった。なお、臨床班においては、ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針、特に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を受けた上で研究が行われている。

### B．研究方法

臨床班と、研究会議への参加、メール、電話、資料の送付などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。研究会議には平成28年2月18日及び8月12日開催のものに参加した。

（倫理面への配慮）

### C．研究結果

#### （1）前年度からの状況

臨床班は表1に示すとおり、角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により、日本眼科学会の主導、角膜学会、角膜移植学会

との連携、小児眼科学会、緑内障学会への協力要請を行いながら、精力的に研究が進められている。

難病指定を目指すためには、指定難病検討委員会が示す表2の事項を明らかにし、厚生労働省に提出する必要がある、この中の、患者数を明らかにするために、2月の研究会議後には、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に沿った患者数の把握等について意見交換を行った。しかしながら、研究費の制約や扱う疾患数の多さなどの課題があった。その後、新年度に入り平成28年8月の研究会議では、ほとんどの時間を費やして診断基準の検討が行われた。

## (2) 難病指定の実現

今年度の大きな進捗としては、前眼部形成異常、無虹彩症について、第16回指定難病検討委員会(以下、委員会)(平成28年8月29日)にて検討が行われ、平成29年4月から(第三次実施分)の難病指定が行われる見込みとなっている。患者数は、平成21年度山田班(文献1)による特定の医療機関における患者数からの推計、吉村らの推計(文献2、3)、また海外からの報告(文献4~6)との整合性の検討などにより、前眼部形成異常 約6,000人、無虹彩症 約1,200人との記載で厚生労働省に申請が提出されている。

なお、吉村らの報告は、平成24~25年度厚生労働科学研究「視覚系の希少難治性疾患群に関する症例データベース構築」(研究代表者:京都大学眼科 吉村長久)による全国調査の結果である。対象は、日本眼科学会 専門医制度認定研修施設1,148施設及び主要な小児医療施設10病院の合計1,158施設である。対象疾患は、無虹彩症始め15疾患であった。対象時期:2011年に外来受診した症例数を調査している。調査項目は、過去1年間に受診した症例数、性別、患側、家族歴のある症例数である。回答率は42.2%(ただし、大学病院等症例数が多いと思われる施設はほとんど回答)である。

これまで難病指定の第二次実施分について平成26年9月に、今回の第三次実施分について平成27年10月に厚生労働省から照会があり検討資料の提出等が行われてきた。前述の2疾患以外には、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡について委員会での検討に向けての議論が行われた。その他、落屑症候群角膜内皮症、虹彩角

膜内皮(ICE)症候群、特発性角膜内皮炎(CMV角膜内皮炎)、円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性、先天性角膜ジストロフィ、特発性周辺部角膜潰瘍については申請が行われたが委員会に向けての具体的な検討には至っていない。

## D. 考察

臨床班としては、診断基準の確立が当面の最重要課題となっており、診断基準作成マニュアル等の開発ができたり、疫学の視点から診断基準の作成に当たって的確な支援をしたりできると有用であると考えられる。なお、診断基準の妥当性を検討し、より良い診断基準を確立しようと考えた場合や、検査の感度、特異度等の検討を行おうと考えた場合、類似の臨床像を持ちながら、当該疾患でない患者も含めた疫学的検討が必要である。特定疾患治療研究事業の今後のあり方について、研究面から考えると、それらの結果的に当該疾患でない患者のデータも収集できる仕組みが必要であると考えられる。

難病指定の要件として「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」とされているが、その具体的な基準について図1に示す通り第13回委員会(平成28年3月25日)にて検討が行われ、概ね人口の0.1%程度以下とし、当面の間は患者数18万人未満が基準とされた。その際、医療費助成の対象疾患については、指定難病患者データベースに登録された患者数をもって判断し、対象疾患でない場合には、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断するものとされている。患者数が18万人前後の場合には正確な推計が必要であるが、それを下回ることが確実な疾患については、行政的にも、臨床班としても、正確な患者数を把握する必要性が低く、意義が理解されにくい状況があると考えられる。指定難病になってから、指定難病患者データベースにより正確に把握すればよいという考え方の関係者も多いと考えられる。

本臨床班による厚生労働省への患者数の報告において、海外からの報告との整合性の検討も行った上で行われていた。難病患者数の推計などを含めた今後の稀少疾患研究において、人種による遺伝子変異割合の違いなどの発生要因の差異が大きい疾患や、国による疾患概念の違いなどもあるだろうが、海外からの報告との比較を行うことは重要であると考えられる。さらに、難病医療費助成制度は日本

独特のものであるが、個々の疾患の病態解明や治療法の確立は国際的にも共通の課題であり、海外との共同研究も積極的に進めていく必要がある。

難病指定が行われた疾患については、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの策定が次の重点課題となる。その検討において、疫学班からの支援のニーズが今後大きくなると考えられる。

#### E．引用文献

- 1) 山田昌和．厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究 平成21年度総括研究報告書．2010．
- 2) 吉村長久、東範行、杉山和久、他．難治性疾患の症例数の全国調査．日眼会誌 2014; 118(2):134-136．
- 3) 吉村長久．厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築 平成24年度総括・分担研究報告書．2013．
- 4) 西田輝夫．角膜テキスト．エルゼビア・ジャパン，p188，2010．
- 5) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia. a review. Surv Ophthalmol 1984; 28(6): 621-642.
- 6) Kurilec JM, Zaidman GW. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities

interfering with vision in the United States. Cornea 2014; 33: 848-850.

#### F．研究発表

- 1．論文発表(書籍を含む)  
該当なし
- 2．学会発表  
該当なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1．特許取得  
該当なし
- 2．実用新案登録  
該当なし
- 3．その他  
該当なし

#### H．共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「希少難病性角膜疾患の疫学調査」班(研究代表者:西田幸二大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)教授)との共同研究として実施した。

**表1. 臨床班の構成と概要**

**WG1. 角膜内皮症**

リーダー：西田幸二（大阪大学）、サブリーダー：臼井智彦（東京大学）+ 25 人  
含まれる対象疾患：Fuchs 角膜内皮ジストロフィ（=フックス角膜内皮変性症）、落屑症候群角膜内皮症（= PEX（Pseudoexfoliation）角膜内皮症）、特発性角膜内皮炎（= サイトメガロウイルス角膜内皮炎）、ICE 症候群など

**WG2. 角膜形状異常症**

リーダー：島崎 潤（東京歯科大学）、サブリーダー：前田直之（大阪大学）+ 16 人  
含まれる対象疾患：ペルーシド角膜辺縁変性（= Pellucid marginal degeneration, PMD）、円錐角膜に絞って研究実施  
（他に広義の対象疾患として、角膜変性症、前眼部形成異常などもある）

**WG3. 先天性角膜混濁**

リーダー：山田昌和（杏林大学）、サブリーダー：宮田和典（宮田眼科病院）+ 12 人  
病因：遺伝性角膜疾患（先天性角膜ジストロフィなど）、前眼部形成異常（Peters 異常、強膜化角膜、前眼部ぶどう腫、Rieger 異常、後部胎生環など）、輪部デルモイドなど

**WG4. 特発性周辺部角膜潰瘍**

リーダー：木下 茂（京都府立医科大学）、サブリーダー：坪田一男（慶應義塾大学）+ 8 人  
含まれる対象疾患：（= Mooren 潰瘍）

**WG5. 角膜ジストロフィ**

リーダー：村上 晶（順天堂大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学）  
含まれる対象疾患：膠状滴状角膜ジストロフィ（= 膠様滴状ジストロフィ、膠状滴状角膜変性症、Gelatinous Drop-Like Dystrophy (GDLD)）のみに絞って研究を実施

**WG6. 角膜上皮幹細胞疲弊症**

リーダー：大橋裕一（愛媛大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学）+ 13 人  
含まれる対象疾患：無虹彩症（= アニリジア、aniridia）、眼類天疱瘡（= ocular cicatricial pemphigoid (OCP)）

**WG0. データベース構築・解析班（REDCap (Research Electric Data Capture) 担当）**

リーダー：新谷 歩（大阪大学）+ 3 人

表 2 . 難病指定の要件の判定に必要な事項

- ・患者数：少ないこと
- ・発病の機構：不明であること
- ・効果的な治療方法：未確立であること
- ・長期の療養：必要であること
- ・診断基準：あること
- ・重症度分類：あること

図 1 . 難病患者数の把握方法に関する指定難病検討委員会の考え方

**指定難病の要件について<4>**

**(4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について**

○ 「一定の人数」として示され規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度以下に相当する数」について、以下のように整理する。

- ① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。  
※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)よりから)
- ② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。
- ③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。

○ 患者数の取扱いについては、以下のよう整理する。

- ① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。
- ② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、**指定難病患者データベース(仮称)**に登録された患者数(※)をもって判断するものとする。  
※ 医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外だがであり指定難病データベースに登録されている者の数の合計
- ③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合**など**には、その後、**指定難病患者データベースの登録状況等**を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。

出典：第 13 回指定難病検討委員会資料（平成 28 年 3 月 25 日）