

[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）
「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」

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	東 範行	国立成育医療センター 眼科・視覚科学研究室	医長・室長
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	宮田 和典	医療法人明和会 宮田眼科病院	院長
研究分担者	山田 昌和	杏林大学 眼科学教室	教授
研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科学	教授
研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学	教授
研究分担者	臼井 智彦	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	准教授
研究分担者	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（常勤）

【研究要旨】

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。本研究では難治性の角膜疾患として、無虹彩症、前眼部形成異常、フックス角膜内皮ジストロフィ、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィの5疾患を対象としている。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。

本研究では、これらの5疾患に対して Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成し、これらを医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行うことで国内における診療の均てん化を図ることを目的とする。さらに対象疾患における視覚の質の実態調査を行い、患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。また指定難病データベース入力、指定難病の認定条件の修正等への協力および対象5疾患の疾患レジストリへの入力についても行うこととする。

今年度には Minds に準拠した診療ガイドラインの作成のための体制構築、スコープの草案作成を行った。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、SOPの作成とコールドランを行い、大阪大学の無虹彩症患者 2 例でアンケート調査を行った。また無虹彩症の難病認定基準を再考し、遺伝子検査を行わなくとも認定可能となるように診断基準を修正した。

A. 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。本研究では難治性の角膜疾患として、無虹彩症、前眼部形成異常、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィの 5 疾患を対象としている。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。

我々は日本眼科学会、角膜学会、角膜移植学会、小児眼科学会等の関連学会と連携して、これまでに我々が作成した希少難治性角膜疾患の診断基準と重症度分類をより質の高いものに改定する。また Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成し、これらを医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行うことで国内における診療の均てん化を図ることを目的とする。さらに対象疾患における視覚の質の実態調査を行い、患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。これらによって、希少難治性角膜疾患の医療水準の向上、予後改善が期待できる。このことは厚生労働行政の希少難治性疾患の克服という課題に供することとなり、最終的には医療費や社会福祉資源の節約に大きく寄与することが期待される。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠して行うこととする。Minds ではガイドライン統括委員会、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの 3 層構造を最初に構築する。また Minds 診療ガイドライン作成の一連に

ついて外部評価を行うための外部評価委員を設定する。

我々の研究班ではガイドライン統括委員会を研究代表者および研究分担者とし、診療ガイドライン作成グループに各疾患を担当する研究分担者、システマティックレビューチームに各疾患を担当する研究協力者および大阪大学統計グループを割り当てた。また外部評価委員については浜松医科大学の尾島俊之教授と東邦大学の堀裕一教授の 2 名を選出した。

実際の Minds 診療ガイドラインの作成に当たっては、まず診療ガイドライン作成グループによりスコープを作成する。H29 年度では指定難病となった無虹彩症についてスコープの原案を作成した。スコープの原案について診療ガイドライン作成グループ内で議論を尽くして最終版とするが、その際には Minds について理解している必要がある。そのため H30 年度上半期までに、診療ガイドライン作成グループおよびシステマティックレビューチームの構成員は Minds 講習会に参加し、Minds についての理解を深める予定である。スコープ作成の後は、作成した clinical question に対してシステマティックレビューチームによる文献検索を行う。

視覚の質の実態調査に関しては、NEI が作成した VFQ-25 アンケートを用いて行うこととする。このアンケートでは条件設定（自己記入式で行うか、面接式で行うか、患者からの質問への対応方法など）を厳密に行うことが要求されており、多施設でアンケート実施条件を統一することを目的として標準手順書（SOP）の作成を最初に行った。SOP に従ってコールドランを行い問題点を見出し、アンケートを実施する。

また指定難病データベースへの入力、指

定難病の認定条件の修正等への協力および対象 5 疾患の疾患レジストリへの入力についても行うこととする。

(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、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

今年度は Minds に準拠した診療ガイドラインの作成を行うため、三層構造の担当組織の構築を行った。また外部評価委員として 2 名に協力を仰ぎ了承を得た。Minds 準拠の診療ガイドラインはまず指定難病である無虹彩症と前眼部形成異常の 2 疾患から行うこととし、H29 年度には無虹彩症のスキームの草案を作成した。

VFQ-25 アンケートを用いた視覚の質の実態調査に関しては、班会議を通じてアンケートの条件を設定し、SOP を作成してコールドランを行った。実際に大阪大学の 2 名の無虹彩症患者に対して SOP に従って VFQ-25 アンケート調査を行った。

D. 考按

我々は H26 年から H28 年度の 3 年間で 6 疾患領域における診断基準、重症度分類を作成した。また H28 年度には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。これらの重症難治性角膜疾患が指定難病となったことは患者の医療費負担の軽減という観点から大きな意義をもつと考えている。H28 年度から始まった無虹彩症の難病申請では遺伝子検査が認定に必須であったが、

PAX6 遺伝子の遺伝子検査を行える施設が全国にほとんどなかったことから、全国の医療現場で少なからぬ混乱が生じた。PAX6 遺伝子検査を外注で行う検査会社があれば問題は解決するが、希少疾患であることからペイラインに乗せることは困難であり、今後も営利企業が PAX6 遺伝子検査を開始する可能性は極めて低いと考えられた。そこで改めて無虹彩症の診断基準を研究班で見直し、遺伝子検査を行わなくとも認定可能となるように診断基準をやや緩和した。

H29 年度からは対象疾患をこの指定難病 2 疾患を含む 5 疾患に絞り込んだ。Minds に準拠した診療ガイドラインの作成は、希少疾患では強いエビデンスがほとんど得られないことから、一般的な意味からは簡単とは言えない。それにも関わらず Minds のシステムによって診療ガイドラインを作成することが推奨されるのは、作成過程の透明性の担保、権威者の主観や思い込みを可能な限り排除するシステムティックな作成手順、外部評価による適正な修正ということが挙げられる。この点をよく理解したうえで診療ガイドラインの作成にあたりたいと考えている。

VFQ-25 アンケートは対象疾患患者の視覚の質の実態調査のために行う。計画当初はアンケートを郵送し、患者に自己記入してもらい返送してもらうことを想定していた。しかし対象疾患患者の視力が不良であることから自己記入が困難な場合があること、自己記入よりも面接式の方がスコアが上がりやすい傾向があること（自己記入式ではアンケートによる患者への心理的ストレスからスコアが下がりやすい。）などの理由から班会議での議論を通じて面接式で行うこととした。VFQ-25 アンケート調査では心理的な要因を調整することが重要とされてお

り、面接式の場合には読み上げる速度や声色等の細々とした点についても可能な限り一定にすることが望ましいとされている。またアンケートを行う部屋についても、可能な限り静寂な閉ざされた部屋で行うことが望ましいとされている。実際の臨床の現場においてはこのような環境を得ることは施設によっては難しいが、これらの因子はアンケート結果に強く影響するため可能な限り研究班内で統一したいと考えている。

E. 結論

H29 年度には Minds に準拠した診療ガイドラインの作成のための体制構築、スコアの草案作成を行った。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、SOPの作成とコールドランを行い、大阪大学の無虹彩症患者 2 例でアンケート調査を行った。

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