

[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））

「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」

分担研究報告書

「無虹彩症の診断基準改定、診療ガイドライン作成および QOL 調査に関する研究」

研究代表者	西田 幸二	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	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）
研究協力者	川崎 良	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	松下 賢治	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師
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	特任講師
研究協力者	高 静花	大阪大学 視覚先端医学寄附講座	寄附講座准教授
研究協力者	相馬 剛至	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師・助教
研究協力者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師・助教
研究協力者	河本 晋平	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	専攻医
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	大学院生

【研究要旨】

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の希少疾患で、出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障がい児となる。平成 29 年 4 月 1 日より難病医療費等助成の対象となったが、認定に必須とされる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、実際の認定は困難であった。そのため診断基準を再考し、遺伝子検査を行わなくとも認定可能となるように改定を行った。また診療ガイドライン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（QOL）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実施した。

A. 研究目的

無虹彩症は遺伝性の希少疾患で、幼少時より網膜の黄斑低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して視力をより低下させる。また、重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治

療がなされないと失明を起こしうる。

本研究では関連学会との連携のもと、Minds 準拠の診療ガイドライン作成、診断基準および重症度分類の改定、疾患レジストリへの入力および解析を行う。また普及・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。さらに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で医療水準の向上、予後改善が期待できると考える。

## B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠した方法で行う。まずはじめに体制作りおよび外部評価委員の選定を行い、利益相反を実施する。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し、作成したクリニカルクエスチョン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。まずはじめに大阪大学にて SOP を作成し、コールドランを行い問題点を見出した後、アンケートを実施する。その後、各機関においてもアンケートを実施する。

診断基準および重症度分類の改定、疾患レジストリへの入力および解析は、研究期間全体を通して必要に応じ行う。

(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。

- ・ **ガイドライン統括委員会**：研究代表者および研究分担者
- ・ **診療ガイドライン作成グループ**：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**：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

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。またスコープ案を作成し、クリニカルクエスチョンの設定を行った。

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、大阪大学にて SOP を作成してコールドランを行った後、実際に 2 名の無虹彩症患者に対して VFQ-25 アンケート調査を行った。

また難病情報センターからの依頼により、病気の解説を執筆したほか、普及・啓発活動の一端として、雑誌「新薬と臨床」へ「無虹彩症の診断と治療の実際」を寄稿した。

無虹彩症は平成 29 年 4 月 1 日より難病医療費等助成の対象となったが、認定に必須とされる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、実際の認定は困難であった。そのため診断基準を再考し、遺伝子検査を行わなくとも認定可能となるように改定を行った。

また上記検討を行うため、大阪大学の無虹彩症患者についてリストを作成し、27 症例に対し遺伝子検査を実施した。その結果は、ミスセンス変異 3 例、ノンセンス変異 7 例、フレームシフト変異 9 例、変異無 2 例であった。

## D. 考按

診療ガイドライン作成については、無虹彩症は希少疾患であることから、論文数は限られており、強いエビデンスはほとんど得られないと考えられる。しかし Minds 準拠により診療ガイドラインを作成することで、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マティックな作成手順、外部評価による適正

な修正が可能と考えられる。この点をよく理解したうえで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が、患者の視力によっては自己記入が困難な場合があること、また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事から、面接式で統一するべきとの結論に達した。面接式の場合、アンケートを実施するための静かな環境や、面接者の教育が必要である事に加え、スコアに影響をできるだけ及ぼさないよう可能な限り研究班内で方法を統一する必要がある。そのため大阪大学にて SOP を作成し、それを元に各機関にて SOP を作成する事とした。

診断基準改定については、指定難病の認定に必須である 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ことによる。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。診断基準および重症度分類については、今後も新しい検査機器や治療法、国際基準等について情報収集を行い、必要に応じて改定を行っていく予定である。

## E. 結論

今年度は 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。

また指定難病については、遺伝子検査を行わなくても無虹彩症患者が認定されるよう診断基準の改定を行った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Winegarner A, Oie Y, Kawasaki S, Nishida N, Nishida K., Novel PAX6 mutation reported in an aniridia patient., Hum Genome Var., 2017 Dec 7;4:17053., doi: 10.1038/hgv.2017.53. eCollection 2017.
2. Iwama Y, Soma T, Maeda N, Sasamoto Y, Oie Y, Koh S, Nishida K. Factors Limiting the Visual Outcome After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: Comprehensive Analysis Including the Graft Position and Irregularity. Cornea. 2018;37(1):20-7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001424.
3. Busch C, Koh S, Oie Y, Ichii M, Kanakura Y, Nishida K. Increased Corneal densitometry as a subclinical Corneal change associated with multiple myeloma. Eye (Lond). 2017;31(12):1745-6. doi: 10.1038/eye.2017.132.

4. Nagahara Y, Koh S, Oshita Y, Nagano T, Mano H, Nishida K, Watanabe H. Diquafosol Ophthalmic Solution Increases Pre- and Postlens Tear Film During Contact Lens Wear in Rabbit Eyes. Eye Contact Lens. 2017;43(6):378-82. doi: 10.1097/ICL.0000000000000283.
5. Soma T, Koh S, Maeda N, Mitomo K, Quantock AJ, Nishida K. New Graft Insertion Device for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2017;36(11):1432-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000001302.
6. Oie Y, Nishida K. Triple procedure: cataract extraction, intraocular lens implantation, and Corneal graft. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(1):63-7. DOI:10.1097/ICU.0000000000000337
7. 川崎 諭, 西田幸二 無虹彩症の診断と治療の実際 新薬と臨床 J. New Rem. & Clin. Vol. 67 No. 3 2018 (総説)

## 2. 学会発表

1. 「無虹彩症における眼合併症の検討」河本 晋平 第42回日本角膜学会総会 (2018年2月16日、広島)
2. 膠様滴状角膜ジストロフィに対する低分子治療薬の探索, ポスター発表, 甲斐千舟, 川崎諭, Peng Xu, 辻川元一, 相馬剛至, 大家義則, 高静花, 丸山和一, 前田直之, 西田幸二, グランドプリンスホテル広島, 2018/2/15-16, 国内
3. Mechanism how TACSTD2 missense mutations lead to gelatinous drop like corneal dystrophy, ポスター発表, Peng Xu, 甲斐千舟, 川崎諭, 辻川元一, 高静花, 大家義則, 相馬剛至, 丸山和一, 前田直之, 西田幸二, グランドプリンスホテル広島, 2018/2/15-16, 国内

## 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

# 無虹彩症の診断基準

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

### B. 検査所見

1. 細隙燈顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常を認める。  
(注3)
2. 眼底検査、OCT 検査等で、黄斑低形成を認める。(注4)
3. 細隙燈顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める。(注5)
4. 細隙燈顕微鏡検査で、白内障を認める。(注6)
5. 超音波検査、MRI、CT で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める。(注7)

### C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科の既感染による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ
4. リーガー奇形
5. 虹彩角膜内皮(iridocorneal endothelial:ICE)症候群

### D. 眼外合併症

*PAX6* 遺伝子変異に伴う異常(注8)

### E. 遺伝学的検査

*PAX6* 遺伝子の病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。

### F. その他の所見

家族内発症が認められる。(注9)

## <診断のカテゴリー>

Definite:

Aのいずれか+B1+Eを満たし、Cを除外したもの

Probable:

(1)Aのいずれか+B1+Fを満たし、Cを除外したもの

(2)Aのいずれか+B1およびB2を満たし、Cを除外したもの

(3) Aのいずれか+B1およびB3を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aのいずれか+B1を満たし、Cを完全には除外できない

注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。

注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。

注3. 60~90%が両眼性。

注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。

注5. 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管を伴った結膜組織の侵入、上皮の角化まで様々な程度の角膜病変をとりうる。

注6. 約 80%に合併する。

注7. 隅角の形成不全により 50~75%に合併する。

注8. *PAX6* 遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓ランゲルハンス島、嗅上皮にも発現しており、これらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性など様々な眼外合併症を伴うことがある。

注9. 家族性(常染色体優性遺伝)が 2/3 で残りは孤発例である。

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」

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 FCD）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 FCD 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。昨年度実施した FCD 患者の遺伝子検査の結果を踏まえ、本年度は、FCD の診断基準および重症度分類作成における、遺伝子検査の扱いについて検討した。

**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<sup>1)</sup>。また、一部の late-onset FCD では、SLC4A11 遺伝子異常

<sup>2)</sup>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<sup>3,4,5)</sup>。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。

昨年度は、慶應義塾大学病院眼科にて通院治療中で、し、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、既知の遺伝子変異について遺伝子検査を行った。今年度はその結果の解釈を含め、FCD 診断基準・重症度分類を検討した。また、これら

の診断基準とともに、FCD の予後についてもグループで検討を行い、指定難病検討用資料に反映させた。

- 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

慶應義塾大学医学部眼科学教室で検証できた6例は、いずれも臨床的にはlate onset FCDと診断されていた。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が検出できたものは、日本人5例中2例にとどまっていた。以上の調査結果を踏まえ、分担研究者内でFCD診断基準・重症度分類における遺伝子診断の意義とその扱いについて議論を行った。また、FCDの現時点での国内外の治療法を文献検索にてサーベイし、その予後について分担研究者内で議論を行った。

## C. 研究結果

日本人FCD患者の遺伝子診断における検出率の低さから、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。一方、FCDの予後については、国内外の文献検索によりサーベイしたところ、現在のところ視力を回復させるための薬物療法あるいは保存的治療は開発されていない状況であった。

(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。

## D. 考按

FCDはいくつかの遺伝子変異が報告されている一方で、女性に多いなど遺伝子異常以外の要因の存在も示唆される。また加齢によって有病率が上昇する傾向があり、細胞老化や外的・内的ストレス（小胞体ストレス、酸化ストレス）などの要因も推測されていることを考慮すると、FCDにおける更なる原因究明の進展が望まれると考えられた。そのような現状においては、現時点でFCDの診断基準に遺伝子診断を組み込むには工夫が必要と考えられた。

FCDは視力回復効果のある薬物療法や保存的治療が存在せず、自然回復も無いため、角膜移植を受けない限り、生涯にわたり視力障害や眼痛が遷延する。両眼性疾患であるため、重症例では長期にわたり生活面での支障が生じる。角膜移植を受けたとしても、拒絶反応予防と角膜移植術の合併症としての緑内障に対する管理が一生涯必要となることを考慮すると、発症した場合の予後は長期の療養が必要になると考えられた。

## E. 結論

FCDの診断基準に遺伝子異常を組み込むには工夫が必要と考えられた。また、FCDを発症した場合の予後は長期の療養が必要になると考えられた。以上の内容を指定難病検討用資料に反映させた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Aketa N, Yamaguchi T, Asato T,  
Yagi-Yaguchi Y, Suzuki T, Higa K,  
Kurihara T, Satake Y, **Tsubota K**,  
Shimazaki J. Elevated Aqueous  
Cytokine Levels in Eyes With Ocular  
Surface Diseases. Am J Ophthalmol.  
2017;184:42-51.

### 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）  
「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」

分担研究報告書  
「前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドライン作成に関する研究」

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

**【研究要旨】**

前眼部形成異常は、前眼部の発生異常により先天的に角膜混濁を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。また無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の疾患である。これらは共に希少難治性の疾患であり、平成29年4月1日より難病医療費等助成の対象となった。

本研究ではこれらの疾患について診療ガイドラインを作成し、広く医師、国民に普及・啓発する。今年度は研究を行うための準備としてIRBの申請を行い、COIの実施およびスコープ案の作成を行った。また無虹彩症の診断基準について改訂を行った。

**A. 研究目的**

指定難病である前眼部形成異常および無虹彩症について、診療ガイドラインの作成を行い、広く医師、国民に普及・啓発する。

これにより希少難治性角膜疾患に対する診療の均てん化が図れ、予後の大幅な改善が期待できる。

**B. 研究方法**

診療ガイドラインの作成については、Mindsに準拠した方法で行う。

具体的には診療ガイドライン作成グループがスコープおよびCQリストを作成し、作成したCQに対してシステムティックレビューチームが文献検索を行う。

それを元に、作成チームは推奨および草案を作成し、外部評価を経たのち公開を行う。

**C. 研究結果**

研究を行うための準備として、IRBの申請を行った。

診療ガイドラインの作成についてはCOIを実施し、作成グループのメンバーとして無虹彩症のスコープ案を作成した。

また無虹彩症の診断基準について、遺伝子検査をしなくても無虹彩症患者が認定を受けられるよう改訂を行った。

(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。

**D. 考按**

前眼部形成異常および無虹彩症は、とも

に希少疾患であることから信頼できるエビデンスは限られており、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成は困難であると考えられる。

しかし、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示することは患者さんにとって必要であり、また Minds に準拠した方法や過程を経る事により、透明性等を確保できる事から、希少疾患においても Minds 準拠の診療ガイドライン作成を行うことには大きな意義があると考えられる。

また今年度は無虹彩症について診断基準の改定を行ったが、これは診断に必須である遺伝子検査を行うことの出来る施設が全国にほとんどない事から、遺伝子検査をしなくても無虹彩症の診断が出来るようにするためのものである。この改訂は厚生労働省の指定難病検討委員会においても認められ、平成 30 年 4 月 1 日より新しい診断基準にて指定難病の認定が行われることとなった。

これにより、明らかに無虹彩症であると診断されつつも、遺伝子検査の実施が困難なため指定難病の認定を受ける事の出来なかった患者さんが、難病認定されることとなった。今後も診断基準および重症度分類については必要に応じて改訂を行っていく必要があると考えられる。

## E. 結論

今年度は、IRB の申請、診療ガイドライン作成のための COI の実施、無虹彩症のスコープ案作成、無虹彩症の診断基準の改定を行った。

来年度は無虹彩症のシステムティックレビューにとりかかるほか、前眼部形成異常についてもスコープの作成を行い、システムティックレビューにとりかかる予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, **Azuma N**. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep*. 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.
2. Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, **Azuma N**. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017; 7: 4-8
3. Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, **Azuma N**. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Apr;255(4): 719-723
4. Seko Y, **Azuma N**, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 2017 Jan;42(1): 145-154

5. Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, **Azuma N**. Long-term surgical outcome of conventional trabeculotomy for childhood glaucoma. Jpn J Ophthalmol, 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0. [Epub ahead of print]
  6. Tahakashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, **Azuma N**. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. Jpn J Ophthalmol, 2017 Nov 3. doi: 10.1007/s10384-017-0547-4. [Epub ahead of print]
  7. Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, **Azuma N**. Atypical form of retinopathy of prematurity with severe fibrovascular proliferation in the optic disc region. Retina, 2017 Aug 9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001779. [Epub ahead of print]
  8. Katagiri S, Yokoi T, Yoshida-Uemura T, Nishina S, **Azuma N**. Characteristics of retinal breaks and surgical outcomes in rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology Retina, 2017, in press
  9. 吉田 朋世、仁科 幸子、萬束 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、**東 範行**：乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. 眼臨紀 10 (1): 58-63, 2017.
2. 学会発表
1. 細野克博、仁科幸子、倉田健太郎、宮道大督、横井匡、簗島伸生、深見真紀、佐藤美保、近藤寛之、堀田喜裕、**東範行**. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第 121 回日本眼科学会総会, 東京, 2017. 4. 7
  2. 仁科幸子、細野克博、横井匡、倉田健太郎、宮道大督、吉田朋世、深見真紀、簗島伸生、佐藤美保、堀田喜裕、**東範行**. CRB1 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第 42 回日本小児眼科学会総会, 金沢, 2017. 6. 16
  3. 吉田朋世、仁科幸子、越後貫滋子、赤池祥子、萬束恭子、松岡真未、横井匡、**東範行**. Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. 第 73 回日本弱視斜視学会総会, 金沢, 2017. 6. 16
  4. 羅秀玉、仁科幸子、吉田朋世、木村由依、塩田曜子、松本公一、入江理恵、吉岡孝子、田中慎、横井匡、**東範行**. 虹彩若年性黄色肉芽腫 4 例の臨床像と治療経過. 第 71 回日本臨床眼科学会, 東京, 2017. 10. 12 5.
  5. Nishina S, Yokoi T, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Kurata K, Hotta Y, Azuma N. OCT and ERG initial findings in Leber

congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium, 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12.1

6. 田中慎、横井匡、片桐聡、吉田朋世、仁科幸子、東範行. 重症未熟児網膜症における抗 VEGF 薬治療後の重篤な再燃. 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12.3

#### 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）  
「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」

分担研究報告書

「膠様滴状角膜ジストロフィの遺伝学的検査実施に関する検討」

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	松田 彰	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	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
研究協力者	春日 俊光	順天堂大学 眼科学	助手
研究協力者	平形 寿彬	順天堂大学 眼科学	大学院生

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィ (Gelatinous drop-like dystrophy) の標準的な治療を進める上で、遺伝学的検査による確定診断の意義は高いと思われる。従来から行われているサンガー法を用いた解析は有用であるが、今後、他の眼希少疾患とともに、診断パネルを作成し次世代シーケンシングによる解析の導入を検討する必要がある。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ (Gelatinous drop-like dystrophy) は常染色体劣性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで、10 歳代に角膜上皮下にアミロイドが沈着し、著しい視力低下を来す疾患である。Tumor associated calcium transducer 2 (*TACSTD2*) が原因遺伝子として Tsujikawa らにより同定され、この遺伝子の機能喪失型変異によってタイトジャンクションの形成不全が生じるため、涙液中のラクトフェリンが角膜内に侵入しアミロイドを形成すると考えられている。臨床像はさまざまであり、長期にわたり典型的な病像を示さない

ものも少なくない。初期に診断をつけることが難しく、他の角膜疾患として診断されていることも少なくない。そのため *TACSTD2* を候補遺伝子とした遺伝学的検査は診断に有用であり、Tsujikawa らの報告以降、国内外における解析例の報告がされている。日本人では、創始者効果を強くもつ、p. Gln118X の変異が 80% 異常を占める特徴があるものの、今後遺伝学的検査として診療に反映するためどのような施行が考えられるか、これまでの解析結果をレビューし考察をおこなった。

## B. 研究方法

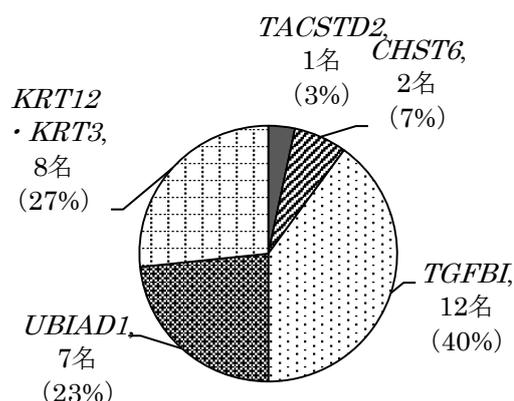
1990年から順天堂大学医学部眼科学教室において行われた角膜ジストロフィ症例の遺伝子解析についてレビューを行うとともに、最近10年（2007年から2017年）の遺伝子解析の傾向について検討をおこなった。

## C. 研究結果

1990年から当施設において約310家系の角膜ジストロフィが解析されており、TGGBI関連角膜ジストロフィが70%以上をしめていた。GDL Dの症例は、海外の家系4家系を含む16家系が*TACSTD2*について解析されていた。このうち1例1家系（日本）については*TACSTD2*に遺伝子変異は検出されず、プロモーター領域についても解析をおこなったが、異常は検出されなかった。病理学的には他の症例と違いはなく、典型的な病理像をしめていた。2007年以降の36家系の角膜疾患の遺伝子解析がおこなわれ、25家系30例に原因遺伝子の同定が可能であった。しかし、典型的なGDL D症例は一家系にとどまっており、日本人で最も頻度の高いp.Gln118X変異がホモ接合で検出されていた。

他に3家系3例の角膜疾患についても*TACSTD2*の解析が行われていたが、原因不明の輪部機能不全、先天性角膜混濁等の症例で、異常は検出されなかった。近年は、当施設では*TGFBI*関連角膜ジストロフィについては、別途、先進医療のもと、臨床検査部門での解析が可能になっており、研究を目的とした遺伝子解析については、*KRT12*、*KR3*、*CHST6*、*UBIADI*を占める割合が増加してきている。（図1）

図1 角膜関連疾患における遺伝子毎の変異検出症例の内訳（2007年以降）



（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、遺伝子解析は順天堂大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行こなわれた。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した。

## D. 考按

角膜ジストロフィの診断において、従来から行われているサンガー法による候補遺伝子解析の有用性は高く70%以上に原因遺伝子の特定が可能であった。

現在、遺伝性眼疾患の遺伝子解析において次世代シーケンサー（NGS）を用いた解析にも取り組んでおり遺伝的な多様性の高い網膜ジストロフィ等については、ターゲットリシーケンスを行い約40%の症例については原因となる遺伝子変異を検出できている。GDL Dのような極めて稀な疾患の遺伝学的解析についても、臨床的に鑑別を要する他の角膜ジストロフィの候補遺伝子や前眼部疾患の候補遺伝子とともに遺伝子診断パネルを作成して解析を行うことは有用である可能性は高いと思われる。また、従来の方法で遺伝子変異が検出されていない症

例については、費用面での問題が緩和されれば、エクソーム解析、ホールゲノム解析を行う意義はあると思われる。

## E. 結論

GDDL のような極めて稀な疾患の遺伝学的解析を、鑑別を要する他の角膜ジストロフィの候補遺伝子とともに解析可能な遺伝子診断パネルを作成することの有用性について今後検討を行う必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kasuga T, Aruga F, Ono K, Hiratsuka Y, Murakami A. Visual impairment as an independent risk factor for falls in hospitalized patients. *Can J Ophthalmol*. 2017 Dec;52(6):559-563. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.04.010. Epub 2017 Jun 23.
2. Iwatake A, Murakami A, Ebihara N. The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Nov 1. doi: 10.1007/s10384-017-0541-x. [Epub ahead of print]
3. Iwamoto S, Koga T, Ohba M, Okuno T, Koike M, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T. Non-steroidal anti-inflammatory drug delays

- corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2. *Sci Rep*. 2017 Oct 16;7(1):13267. doi: 10.1038/s41598-017-13122-8.
4. Tabuchi N, Toshida H, Koike D, Odaka A, Suto C, Ohta T, Murakami A. Effect of Retinol Palmitate on Corneal and Conjunctival Mucin Gene Expression in a Rat Dry Eye Model After Injury. *Ocul Pharmacol Ther*. 2017 Jan/Feb;33(1):24-33. doi: 10.1089/jop.2015.0161. Epub 2016 Dec 23.
  5. Inomata T, Ono K, Matsuba T, Shiang T, Di Zazzo A, Nakatani S, Yamaguchi M, Ebihara N, Murakami A. Pre-banking microbial contamination of donor conjunctiva and storage medium for penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Jun 8. doi: 10.1007/s10384-017-0521-1. [Epub ahead of print]
  6. Toshida H, Funaki T, Ono K, Tabuchi N, Watanabe S, Seki T, Otake H, Kato T, Ebihara N, Murakami A. Efficacy and safety of retinol palmitate ophthalmic solution in the treatment of dry eye: a Japanese Phase II clinical trial. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jun 23;11:1871-1879. doi: 10.2147/DDDT.S137825.

- eCollection 2017.
7. Nakatani S, Murakami A. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using corneas from elderly donors. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 2017;255(1):209-210.
  8. Arai R, Usui-Ouchi A, Ito Y, Mashimo K, Murakami A Ebihara N. Effects of Secreted Mast Cell Mediators on Retinal Pigment Epithelial Cells: Focus on Mast Cell Tryptase. Mediat Inflamm, 2017; 2017:3124753. 2017 Jun. [Epub ahead of print] (IF: 3.232)
  9. Ohta T, Ichikawa K, Matsuzaki Y, Toshida H, Murakami A. L-pocket scleral incision. J Cataract Refract Surg, (in press)
  10. Hamada M, Ohkoshi K, Inagaki K, Ebihara N, Murakami A. Subthreshold Photocoagulation Using Endpoint Management in the PASCAL® System for Diffuse Diabetic Macular Edema. J Ophthalmol. 2018 Jan 31;2018:7465794. doi: 10.1155/2018/7465794. eCollection 2018.
  11. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A. Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. Sci Rep. 2018 Jan 30;8(1):1918. doi: 10.1038/s41598-018-19775-3.
  12. Hamada M, Ohkoshi K, Inagaki K, Ebihara N, Murakami A. Visualization of microaneurysms using optical coherence tomography angiography: comparison of OCTA en face, OCT B-scan, OCT en face, FA, and IA images. Jpn J Ophthalmol. 2018 Mar;62(2):168-175. doi: 10.1007/s10384-018-0570-0. Epub 2018 Jan 30. Erratum in: Jpn J Ophthalmol. 2018 Feb 24
  13. Hamada M, Ohkoshi K, Inagaki K, Ebihara N, Murakami A. Correction to: Visualization of microaneurysms using optical coherence tomography angiography: comparison of OCTA en face, OCT B-scan, OCT en face, FA, and IA images. Jpn J Ophthalmol. 2018 Mar;62(2):176-178. doi: 10.1007/s10384-018-0577-6.
  14. Takei M, Obana A, Inomata T, Tanaka T, Shiang T, Bae Y, Takemura T, Murakami A. Fundus changes in type III membranoproliferative glomerulonephritis: a case report. BMC Ophthalmol. 2018 Mar 6;18(1):72. doi: 10.1186/s12886-018-0738-x.

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））

「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」

分担研究報告書

「角膜難病患者の QOL 調査および診療ガイドライン作成に関する研究」

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	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

**【研究要旨】**

角膜難病患者 QOL 調査、診療ガイドライン作成に向けて、倫理委員会への申請、ガイドライン作成グループの整備に関する作業を行った。

**A. 研究目的**

- 1) 難治性角膜疾患について、患者 QOL 調査を行う。
- 2) 主に無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて、Minds 形式に基づいた診療ガイドライン作成に向けての体制作りと CQ 作成を進める。

**B. 研究方法**

- 1) VFQ25 を用いて、難治性角膜疾患患者に対して QOL 調査を行う
- 2) 班会議などの機会を通じて、クリニカルクエスチョンの作成に関しての意見を述べる。また、診療ガイドライン作成に向けての準備を進める。

**研究成果:**

- 1) 当院倫理委員会に上記調査に関する倫理審査を依頼し、その了承を得た。
- 2) Minds 形式に基づいた診療ガイドライン

作成に監視、ガイドライン作成委員として参加し、クリニカルクエスチョンの策定、システマティックレビューチームの任命などの作業を行った。

**C. 研究結果**

本年度は上記研究を進める上で必要な体制作りを行った

(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。

**D. 考按**

本年度の体制作りをふまえ、来年度以降に具体的な計画の実行を行う予定である。

## E. 結論

患者 QOL 調査、診療ガイドライン作成に向けての作業を行った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kojima T, Simsek C, Igarashi A, Aoki K, Higa K, Shimizu T, Dogru M, Tsubota K, **Shimazaki J**. The Role of 2% Rebamipide Eye Drops Related to Conjunctival Differentiation in Superoxide Dismutase-1 (Sod1) Knockout Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Mar 1;59(3):1675-1681.
2. Yazu H, Yamaguchi T, Aketa N, Higa K, Suzuki T, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Abe T, Tsubota K, **Shimazaki J**. Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Feb 1;59(2):612-620.
3. Aketa N, Yamaguchi T, Asato T, Yagi-Yaguchi Y, Suzuki T, Higa K, Kurihara T, Satake Y, Tsubota K, **Shimazaki J**. Elevated Aqueous Cytokine Levels in Eyes With Ocular Surface Diseases. *Am J Ophthalmol*. 2017 Dec;184:42-51.
4. Kasai K, Kato N, Konomi K, Shinzawa M, **Shimazaki J**. Flattening effect of corneal cross-linking depends on the preoperative severity of keratoconus. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(40):e8160.
5. Shimizu E, Yamaguchi T, Tomida D, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Tsubota K, **Shimazaki J**. Corneal Higher-order Aberrations and Visual Improvement Following Corneal Transplantation in Treating Herpes Simplex Keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2017 Dec;184:1-10.
6. Aketa N, Yamaguchi T, Suzuki T, Higa K, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Tsubota K, **Shimazaki J**. Iris Damage Is Associated With Elevated Cytokine Levels in Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(6):BI042-BI051.
7. Yazu H, Yamaguchi T, Dogru M, Satake Y, Tsubota K, **Shimazaki J**. Decreased Visual Acuity by an Irregular Corneal Posterior Surface After Repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2017 May 16. doi: 10.
8. **Shimazaki J**, Den S, Saga M, Fukagawa K, Sakata M, Iwasaki M, Okano T. A Prospective, Randomized Trial of Two Mucin Secretagogues for the Treatment of Dry Eye Syndrome in Office Workers. *Sci Rep*. 2017 Nov 9;7(1):15210.
9. 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, Li M, Liu Z, Asia Dry Eye S. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. The ocular surface 2017;15(1):65-76.
10. Yamaguchi T, Shimizu E, Yagi-Yaguchi Y, Tomida D, Satake Y, Shimazaki J. A Novel Entity of Corneal Diseases with Irregular Posterior Corneal Surfaces: Concept and Clinical Relevance. Cornea. 2017 Nov;36 Suppl 1:S53-S59.
11. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Aketa N, Dogru M, Satake Y, Shimazaki J. Association between corneal endothelial cell densities and elevated cytokine levels in the aqueous humor. Sci Rep. 2017 Oct 19;7(1):13603.
12. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Yazu H, Aketa N, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Preoperative Aqueous Cytokine Levels Are Associated With a Rapid Reduction in Endothelial Cells After Penetrating Keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2017 Sep;181:166-173.
13. Hayashi T, Yamaguchi T, Yuda K, Kato N, Satake Y, Shimazaki J. Topographic characteristics after Descemet's membrane endothelial keratoplasty and Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. PLoS One. 2017 Nov 30;12(11):e0188832.
14. Higa K, Satake Y, Shimazaki J. The characterization of human oral mucosal fibroblasts and their use as feeder cells in cultivated epithelial sheets. Future Sci OA. 2017 Sep 6;3(4):FS0243.
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）  
「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」

分担研究報告書  
「前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究」

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	岩崎 琢也	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	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	李 真熙	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師

**【研究要旨】**

平成 29 年度に指定難病となった前眼部形成異常の診断基準の妥当性について、研究分担者の山田らとともに検討した。検討には、前眼部形成異常 139 例 220 眼の臨床情報を用いた。

前眼部形成異常の診断基準は症状 3 項目と検査所見 2 項目で構成されている。診断基準のうち、症状と検査所見の 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はすべての前眼部形成異常例が該当した。また、検査所見の 2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、は前房内が透見できなかった一部の症例を除き確認できた。前眼部形成異常のうち 95.0%が診断基準の definite、5.0%が probable となり、診断基準に該当しない症例はなかった。このことから、前眼部形成異常の診断基準には妥当性があると考えられた。

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。今後はクリニカルクエスチョン (CQ) リストの作成や CQ に対するエビデンスの検索を行う予定である。

**A. 研究目的**

研究分担者の宮田は同じく研究分担者の山田とともに、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、150 例の症例が登録された。そ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全体の56%と高く、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が80%を占めることがわかった。

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。これまでの結果を基にして、診断基準と重症度分類、臨床個人調査票が作成され、平成29年度に前眼部形成異常が指定難病となった。

## B. 研究方法

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。

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<sup>(注1)</sup>

#### 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。<sup>(注2)</sup>

#### <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、下垂体病変などを併発した場合。

Peters plus 症候群：口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを併発した場

合。

注2. 一部の症例で PAX6, PITX2, CYP1B1, 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。

前眼部形成異常 139 例 220 眼の内訳は Peters 異常 160 眼、Axenfeld-Rieger 異常 17 眼、前眼部ぶどう腫 25 眼、強膜化角膜

14 眼、その他 4 眼であった。

症状に関してはすべての症例で 1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁を満たしていた。Axenfeld-Rieger 異常以外の症例では 2. 視覚障害が存在すると確認または推定できたが、3. 羞明に関してはデータベースに記載がなく、確認できなかった。

検査所見に関しては、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については全例が該当した。

(Axenfeld-Rieger 異常には明らかな角膜混濁を呈さない症例も存在するが、今回用いたデータベースでは角膜混濁を契機に受診した Axenfeld-Rieger 異常のみが含まれているためである。) 2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損について、Peters 異常の一部と強膜化角膜において強度の角膜混濁のために前房内が透見できなかった一部の症例を除くと該当する所見が見られた。前房内が透見できなかった症例でも、前眼部超音波検査または前眼部光干渉断層計検査を施行した例では角膜後面から虹彩に連続する索状物または角膜後部欠損を確認することができ、この所見が前眼部形成異常を特徴付ける所見であることが確認できた。

以上の結果を基に、症例ベースで両眼の検査結果を組み合わせると診断基準に該当するかどうかを判断した。前眼部形成異常 139 例のうち definite と判定された例が 132 例 (95.0%)、probable と判定された例が 7 例 (5.0%) となり、診断基準に全く該当しない症例はなかった。

#### D. 考按

指定難病としての前眼部形成異常の診断

基準は症状と検査所見で構成されている。今回は前眼部形成異常例のデータベースを基に、この診断基準の妥当性について検討した。

診断基準のうち、症状に関しては、全ての前眼部形成異常症例で該当していた。新生児・乳児期から存在する角膜混濁、視覚障害、羞明の 3 項目は小児の角膜混濁の非特異的な症状と考えられた。

検査所見に関しても、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については、前眼部形成異常例ですべて該当した。また検査所見の 2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損は、角膜混濁が強く前房内が透見できなかった一部の症例を除き認められた。強度の角膜混濁のために前房内が透見できない場合には、前眼部超音波検査や前眼部光干渉断層計検査を行い角膜後面から虹彩に連続する索状物の有無を検索することが重要と考えられた。

今回の検討では前眼部形成異常の症例を診断基準に当てはめると 95.0% が definite、5.0% が probable と判定され、診断基準に全く該当しない症例はなかった。このことから、前眼部形成異常の診断基準は妥当性が担保されると考えられた。今後、各症例の重症度を検討し、どのくらいの症例が指定難病の対象である重症度 III 度以上に該当するのか、また本疾患の患児、患者の日常の生活機能などについて検討していく予定である。またこれに並行してクリニカルクエスチョン (CQ) リストの作成や CQ に対するエビデンスの検索を行う予定である。

## E. 結論

指定難病としての前眼部形成異常の診断基準の妥当性についてデータベースを基に検討した。登録された139例のうち95.0%がdefinite、5.0%がprobableと判定され、診断基準に全く該当しない症例はなく、前眼部形成異常の診断基準には妥当性があると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
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

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」

分担研究報告書  
「前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究」

研究分担者	山田 昌和	杏林大学 眼科学教室	教授
研究協力者	重安 千花	杏林大学 眼科学教室	非常勤講師
研究協力者	久須見 有美	杏林大学 眼科学教室	助教

**【研究要旨】**

平成 29 年度に指定難病となった前眼部形成異常の診断基準の妥当性について自験例を基に検討した。検討には、前眼部形成異常 139 例 220 眼と前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁 58 例 67 眼の臨床情報を用いた。

前眼部形成異常の診断基準は症状 3 項目と検査所見 2 項目で構成されている。診断基準のうち、症状と検査所見の 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、に関しては前眼部形成異常でもそれ以外の先天性角膜混濁でもすべての症例が該当した。これらの項目は小児の角膜混濁の特徴を示し、小児の角膜混濁を他の眼疾患と区別するのに働くと考えられた。一方、検査所見の 2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、は前眼部形成異常を他の原因による角膜混濁と区別するのに有用であることが確認できた。前眼部形成異常のうち 95.0%が診断基準の definite、5.0%が probable となり、診断基準に該当しない症例はなかった一方で、前眼部形成異常でない先天性角膜混濁例では 96.6%が診断基準に該当しなかった。以上から前眼部形成異常の診断基準には妥当性があると考えられた。

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要である。重症度分類を含めて、指定難病の範囲の妥当性、有用性についても検証を進める必要があると考えられた。

**A. 研究目的**

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、150 例の症例が登録された。その原因

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全体の 56%と高く、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が 80%を占めることがわかった。

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。これまでの結果を基にして、診断基準と重症度分類、臨床個人調査票が作成され、平成 29 年度に前眼部形成異常が指定難病となった。今回はその診断基準の妥当性について自験例を基に検討した。

## B. 研究方法

指定難病の前眼部形成異常の診断基準を自験例を基に検証した。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。本データベースには前眼部形成異常 139 例 220 眼の臨床情報が含まれている。また、前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁の自験例 58 例 67 眼について、前眼部形成異常の診断基準から正しく除外できるかどうかについても検討した。

(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。

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た(申請番号 H26-105-02、承認番号 561-02)。

## C. 研究結果

平成 29 年度から前眼部形成異常が指定難病に加わった。その診断基準については、症状と検査所見で構成され、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の 2 項目が採用された。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がなされている。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、呼吸のスケールが用いられている。全体として、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ている。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を以下に示す。

<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<sup>(注1)</sup>

#### 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。<sup>(注2)</sup>

#### <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。

#### <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。

前眼部形成異常 139 例 220 眼の内訳は Peters 異常 160 眼、Axenfeld-Rieger 異常

17 眼、前眼部ぶどう腫 25 眼、強膜化角膜 14 眼、その他 4 眼であった。

症状に関してはすべての症例で 1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁を満たしていた。Axenfeld-Rieger 異常以外の症例では 2. 視覚障害が存在すると確認または推定できたが、3. 羞明に関してはデータベースに記載がなく、確認できなかった。

検査所見に関しては、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については全例が該当した。Axenfeld-Rieger 異常には明らかな角膜混濁を呈さない症例も存在するであるが、今回用いたデータベースでは角膜混濁を契機に受診した Axenfeld-Rieger 異常のみが含まれているためである。2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損については、Peters 異常の一部と強膜化角膜においては強度の角膜混濁のために前房内が透見できなかった一部の症例を除くと該当する所見が見られた。前房内が透見できなかった症例でも前眼部超音波検査または前眼部光干渉断層計検査を施行した例では角膜後面から虹彩に連続する索状物または角膜後部欠損を確認することができ、この所見が前眼部形成異常を特徴付ける所見であることが確認できた。

以上の結果を基に、症例ベースで両眼の検査結果を組み合わせで診断基準に該当するかどうかを判断した。前眼部形成異常 139 例のうち definite と判定された例が 132 例 (95.0%)、probable と判定された例が 7 例 (5.0%) となり、診断基準に全く該当しない症例はなかった。

次に先天性角膜混濁（前眼部形成異常以外）の自験例 58 例 67 眼について検討した。症例の内訳は、胎内感染に伴うもの 2 例 2 眼、分娩時外傷（鉗子分娩）2 例 2 眼、生後

の感染に伴うもの 4 例 5 眼、全身の先天性代謝異常症に伴うもの 2 例 4 眼、先天角膜ジストロフィ 4 例 8 眼、無虹彩症 2 例 4 眼、角膜輪部デルモイド 42 例 42 眼であった。

症状に関してはほとんどの症例で 1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁、を満たしていたが、全身の代謝異常症に伴う 2 例 4 眼はムコ多糖症であり、角膜混濁の発症は幼児期と考えられ、診断基準に該当しなかった。ただしこれらのムコ多糖症の 2 例では羞明と視覚障害があったため、症状の項目については全例が診断基準を満たすと考えられた。

検査所見に関しては、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については全例が該当した。2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損については、胎内感染に伴う角膜混濁と思われる 1 例で角膜穿孔に起因する虹彩前癒着がみられ、角膜輪部デルモイドの 1 例でも角膜後面から虹彩に連続する索状物が観察された。このデルモイドの例は角膜全体を覆うほどの大きなセントラルデルモイドであり、輪部デルモイドとしては極めて特殊な例であった。

以上の結果を基に、症例ベースで診断基準に該当するかどうかを判断した。前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁 58 例のうち、definite と判定しうる例が 2 例 (3.4%) あったが、probable と判定される例はなく、残りの 56 例 (96.6%) は診断基準に該当しなかった。

#### D. 考按

指定難病としての前眼部形成異常の診断基準は症状と検査所見で構成されている。今回は前眼部形成異常と前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁の自験例を基に、この

診断基準の妥当性について検討した。

診断基準のうち、症状に関しては、前眼部形成異常でもそれ以外の先天性角膜混濁でもすべての症例が該当することがわかった。新生児・乳児期から存在する角膜混濁、視覚障害、羞明の3項目は小児の角膜混濁の非特異的な症状と考えられた。

検査所見に関しても、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については、前眼部形成異常でもそれ以外の先天性角膜混濁でもすべての症例が該当した。従って、この項目は小児の角膜混濁を他の眼疾患と区別するために働くと考えられた。一方、検査所見の2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、は前眼部形成異常を他の原因による角膜混濁と区別するための項目である。前眼部形成異常ではほとんどの例で観察される所見である一方で、前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁で見られる頻度は低いことが確認できた。今回の検討から、角膜後面から虹彩に連続する索状物が前眼部形成異常を特徴付ける検査所見であることが再確認できた。強度の角膜混濁のために前房内が透見できない場合には前眼部超音波検査や前眼部光干渉断層計検査を行って、角膜後面から虹彩に連続する索状物を検索することが重要と考えられた。

今回の検討では前眼部形成異常の症例を診断基準に当てはめると95.0%がdefinite、5.0%がprobableと判定され、診断基準に全く該当しない症例はなかった。また、前眼部形成異常でない先天性角膜混濁では96.6%が診断基準に該当しなかった。以上から、前眼部形成異常の診断基準は妥当性が担保されると考えられた。今後、各症例の重症度を検討し、どのくらいの症例がし低難病の対象である重症度 III 度以上に該

当するのか、また本疾患の患児、患者の日常生活機能などについて検討していく予定である。

## E. 結論

指定難病としての前眼部形成異常の診断基準の妥当性について自験例を基に検討した。自験例139例のうち95.0%がdefinite、5.0%がprobableと判定され、診断基準に全く該当しない症例はなかった一方で、前眼部形成異常でない先天性角膜混濁58例では96.6%が診断基準に該当しなかった。前眼部形成異常の診断基準には妥当性があると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui M. The Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Ocular Surface Mucins in Soft Contact Lens Wearers. *Contact Lens Ant Eye*. 2017 Dec 13. doi: 10.1016/j.clae.2017.12.016. [Epub ahead of print]
2. 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(3):732-743.
3. 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, Li M, Liu Z, Asia Dry Eye S. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *The ocular surface* 2017;15(1):65-76.
4. Vu CHV, Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Uchino M, Shigeyasu C, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K; Dry Eye Cross-Sectional Study in Japan Study Group. Influence of Meibomian Gland Dysfunction and Friction-Related Disease on the Severity of Dry Eye. *Ophthalmology*. 2018 Feb 16. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.01.025. [Epub ahead of print]
5. Niihata K, Fukuma S, Hiratsuka Y, Ono K, Yamada M, Sekiguchi M, Otani K, Kikuchi S, Konno S, Fukuhara S. Association between vision-specific quality of life and falls in community-dwelling older adults: LOHAS. *PLoS One*. 2018;13:e0195806.
6. Nagamoto T, Mizuno Y, Shigeyasu C, Mizuno Y, Fukui M, Yamada M. Conjunctival eosinophilic masses with chronic eosinophilic pneumonia. *Cornea* (in press).
7. Akune Y, Yamada M, Shigeyasu C. Determination of 5-Fluorouracil and Tegafur in Tear Fluid of Patients Treated with Oral Fluoropyrimidine Anticancer Agent, S-1. *Jpn J Ophthalmol* (in press)
8. 朝井知佳子、小川佳子、川島素子、平塚義宗、山田昌和. 視覚障害の疾病負担についての検討:両眼性と片眼性の比較. *眼臨紀要* 2017;10(11):891-896.
9. 名畑浩昌、秋山陽一、重安千花、新崎賢一、山田昌和、平形明人. スリットランプ型スペキュラーマイクロスコープを用いた角膜内皮の評価. *あたらしい眼科* 2017;34(10):1450-1454
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）  
「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」

分担研究報告書  
「角膜難病の診断基準に関する調査研究」

研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科学	教授
研究協力者	横井 則彦	京都府立医科大学 眼科学	准教授
研究協力者	中村 隆宏	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	小泉 範子	京都府立医科大学 眼科学	客員教授
研究協力者	稲富 勉	京都府立医科大学 眼科学	講師
研究協力者	池田 陽子	京都府立医科大学 眼科学	客員講師
研究協力者	上野 盛夫	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	稗田 牧	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	福岡 秀記	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	東原 尚代	京都府立医科大学 眼科学	医員
研究協力者	中司 美奈	京都府立医科大学 眼科学	医員
研究協力者	吉川 晴菜	京都府立医科大学 眼科学	医員

**【研究要旨】**

京都府立医科大学付属病院眼科に受診、加療した難治性角膜疾患のデータベースを作成し、診断について検討した。特定疾患となった無虹彩症、前眼部形成異常の2疾患について診断基準との合致度を検討したところ、無虹彩症は全例で家族歴があり Probable であったが、Definite の症例はなかった。前眼部形成異常は臨床所見から Definite と判定されたが、重症度判定に必要な視力検査値は乳幼児では測定不可であった。無虹彩症の診断において、家族歴があれば遺伝子検査は必須でなくともよいと考えられた。重症度判定において、乳幼児の視力の記載には今後検討の余地がある。

**A. 研究目的**

希少難治疾患である無虹彩症、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について、標準的診断法および治療法を確立することを目的とする。

加療した難治性角膜疾患すなわち無虹彩症、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疾患についてデータベースを作成し、診断法および治療と予後を検討する。特定疾患となった無虹彩症、前眼部形成異常の2疾患について、診断基準との合致度を検討する。

**B. 研究方法**

京都府立医科大学付属病院眼科に受診、

## C. 研究結果

5 疾患のデータベース作成を開始し、それに基づいて診断基準との合致度を検討した。

当院の無虹彩症および前眼部形成異常で、遺伝子検査を行った症例はなかった。すなわち無虹彩症は全例で家族歴があり Probable であったが、Definite の症例はなかった。前眼部形成異常は遺伝子検査が必須項目ではなく、臨床所見から Definite と判定されたが、重症度判定に必要な視力検査値は乳幼児では測定不可であるという矛盾が明らかとなった。

(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。

## D. 考按

無虹彩症の診断において、家族歴が明らかであれば遺伝子検査は必須でなくともよいと考えられた。前眼部形成不全の重症度判定に視力を用いることに議論の余地がある。

## E. 結論

無虹彩症の診断基準は本研究班で見直され、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が緩和された。重症度判定において、乳幼児の視力の記載には今後の検討を要する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, Ohtani F, Kandori-Inoue M, Inatomi T, Sotozono C, Nakagawa H, Horikiri T, Ueta M, Nakamura T, Inoue Y, Ohashi Y, Kinoshita S. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis. Br J Ophthalmol. 101(2):114-119, 2017.
2. Yoshikawa H, Sotozono C, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Kinoshita S. Long-Term Clinical Course in Eyes With Peters Anomaly. Cornea. 36(4):448-451, 2017.
3. Kitazawa K, Sotozono C, Koizumi N, Nagata K, Inatomi T, Sasaki H, Kinoshita S. Safety of anterior chamber paracentesis using a 30-gauge needle integrated with a specially designed disposable pipette. Br J Ophthalmol. 101(5):548-550, 2017.
4. Kitazawa K, Kayukawa K, Wakimasu K, Yokota I, Inatomi T, Hieda O, Mori K, Sotozono C, Kinoshita S. Cystoid Macular Edema after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Ophthalmology. 124(4):572-573, 2017.
5. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, Sotozono C, Kinoshita S, Masui S. PAX6 regulates human corneal epithelium cell identity. Exp Eye Res. 154:30-38, 2017.

6. Motozawa N, Nakamura T, Takagi S, Fujihara M, Hiram Y, Ishida K, Sotozono C, Kurimoto Y. Unique circumferential peripheral keratitis in relapsing polychondritis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 96(41):e7951, 2017. Panoramic view of human corneal endothelial cell layer observed by a prototype slit-scanning wide-field contact specular microscope. *Br J Ophthalmol*. 101(5):655-659, 2017.
7. Maruyama Y, Ikeda Y, Yokoi N, Mori K, Kato H, Ueno M, Kinoshita S, Sotozono C. Severe Corneal Disorders Developed After Brimonidine Tartrate Ophthalmic Solution Use. *Cornea*. 36(12):1567-1569, 2017.
8. Tanaka H, Okumura N, Koizumi N, Sotozono C, Sumii Y, Kinoshita S.
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）  
「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」

分担研究報告書

「眼類天疱瘡標準的診断法および治療法の確立に関する研究」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学	教授
研究協力者	鄭 暁東	愛媛大学 眼科学	准教授
研究協力者	原 祐子	愛媛大学 眼科学	准教授
研究協力者	林 康人	愛媛大学 眼科学	非常勤講師
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学 眼科学	助教
研究協力者	坂根 由梨	愛媛大学 眼科学	助教
研究協力者	鳥山 浩二	愛媛大学 眼科学	大学院生医員

**【研究要旨】**

眼類天疱瘡は診断が比較的困難である。指定難病として眼類天疱瘡を類天疱瘡に組み入れるよう調整していたが、両疾患が重なる部分は小さく、疾患の診断法や、重症とする根拠に乖離があるため、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、多くの重篤な視機能障害を有する患者を救済できる。

**A. 研究目的**

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成する必要がある。我々研究班が以前作成し、ブラッシュアップした眼類天疱瘡診断基準の試案でも、問題点があり、すでに確立されている皮膚科の類天疱瘡との整合性や、類天疱瘡のなかにおける、眼類天疱瘡の位置づけを文献的に明らかにし、指定難病への登録を目指すとともに、治療指針の作成に向けた組織の構築を目指した。

**B. 研究方法**

我々が改訂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 $\beta$ 4 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、羞明
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. 蛍光抗体間接法、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  $\beta$  4 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 (注5)
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。
- 注5. 薬剤に起因することが明らかな場合は鑑別する。

### C. 研究結果

以前に厚労省の難病対策課より皮膚科の類天疱瘡に眼類天疱瘡を組み合わせるよう、ご指導を頂いたが、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、Definite となるには病理組織学的診断と免疫組織学的な診

断の何れか必要で、眼表面組織を採取する必要があるが、確定診断のために急性増悪の危険性が避けられないこと。

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。

(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。

#### 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83%であり、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一部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、医事紛争のリスクも考えないといけない。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Naito T, Namiguchi K, Yoshikawa K, Miyamoto K, Mizoue S, Kawashima Y, **Shiraishi A**, Shiraga F. Factors affecting eye drop instillation in glaucoma patients with visual field defect. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185874.
2. Zhang Y, Kao WW, Hayashi Y, Zhang L, Call M, Dong F, Yuan Y, Zhang J, Wang YC, Yuka O, **Shiraishi A**, Liu CY. Generation and Characterization of a Novel Mouse Line, Keratocan-rtTA (KeraRT), for Corneal Stroma and Tendon Research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4800-4808.
3. Joko T, **Shiraishi A**, Kobayashi T, Ohashi Y, Higashiyama S. Mechanism of Proliferation of Cultured Human Corneal Endothelial Cells. *Cornea*.

- 2017;36 Suppl 1:S41-S45.
4. Nishida K, Sotozono C, Yamagami S, Shiraishi A, Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Progress in Corneal Research and Practice in Japan and Abroad," 22nd Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 25 and 26, 2016. Cornea. 2017;36 Suppl 1:S1-S2.
  5. Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A. Observation of Retrocorneal Plaques in Patients With Infectious Keratitis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Cornea. 2017;36(10):1237-1242.
  6. Hara Y, Shiraishi A, Sakane Y, Takezawa Y, Kamao T, Ohashi Y, Yasunaga S, Sugahara T. Effect of Mandarin Orange Yogurt on Allergic Conjunctivitis Induced by Conjunctival Allergen Challenge. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(7):2922-2929.
  7. Ikegawa Y, Shiraishi A, Hayashi Y, Ogimoto A, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic Observations of Vortex Keratopathy in Patients with Amiodarone-Induced Keratopathy and Fabry Disease. Journal of Ophthalmology Volume 2018, Article ID 5315137, 7 pages.
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））

「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

「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 眼科・視覚矯正科	准教授
研究協力者	宮井 尊史	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	講師
研究協力者	吉田 絢子	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	白川 理香	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	豊野 哲也	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	秋山 玲奈	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	登録診療員
研究協力者	石井 一葉	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	研修登録医
研究協力者	橋本 友美	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	研修登録医
研究協力者	南 貴紘	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	大学院生

【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。

B. 研究方法

角膜疾患領域の難治性疾患に対する実態

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。

診療ガイドラインの作成については、Mindsに準拠して行う。本年度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。

### C. 研究結果

本年度は主に無虹彩症、膠様滴状角膜ジストロフィーについて、診断基準および重症度分類の見直し、スコープやクリニカルクエスチョンリストの原案の作成、疾患レジストリの項目の見直し、普及啓蒙活動などを行った。

(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。

### D. 考按

無虹彩症に関して、診断基準作成の見直しを行い、PAX6 遺伝子検査を行わなくても、眼科一般診療の中で認定可能となる診断基準とした。今後も予定した方法に従い、Minds 講習会に参加後、診療ガイドライン作成グループおよびシステムティックレビュー、スコープ作成し、クリニカルクエスチョンに対する文献検索を行う予定である。

### E. 結論

無虹彩症、膠様滴状角膜ジストロフィーについて、診療ガイドライン作成の為に体制構築、スコープやクリニカルクエスチョンリストの草案作成、診断基準の改定を行った。引き続き診療ガイドラインの作成をMinds に準拠して行う。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, Kimakura M, Toyono T, Yamagami S, Amano S, Kuroda M, Moore T, Usui T, Ouchi Y. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. *Sci Rep* 7: 16713, 2017
2. Aixinjueluo W, Usui T, Miyai T, Toyono T, Sakisaka T, Yamagami S. Accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus: a prospective study of 12 months. *Br J Ophthalmol* 101; 1244-1249, 2017
3. Kim EC, Toyono T, Berlinicke CA, Zack DJ, Jurkunas U, Usui T, Jun AS. Screening and characterization of drugs that protect corneal endothelial cells against unfolded protein response and oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58; 892-900, 2017
4. Hashimoto Y, Yokoo S, Usui T, Tsubota Y, Yamagami S. High permeability and intercellular space widening with brimonidine tartrate eye drops in cultured stratified human corneal epithelial sheets. *Cornea* 37; 242-247, 2018

### 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））

「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」

分担研究報告書

「角膜難病の診断法・治療法に対する科学的検討およびエビデンス構築のための調査研究」

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
研究協力者	倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院	未来医療開発部	特任助教
研究協力者	山本 尚子	大阪大学医学部附属病院	未来医療開発部	特任研究員

**【研究要旨】**

本研究では、希少難治性角膜疾患の5つの領域（無虹彩症、前眼部形成異常、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィ、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ）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を科学的側面から支援する。具体的には、(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成におけるシステマティックレビュー (SR) チームの取り纏め、(2) 疾患レジストリーの構築と統計解析、(3) Quality of Vision (QOV) 調査のデータマネジメントと統計解析という3つの役割を担う。希少難治性疾患領域では特にデータの有効活用が求められる。本研究では、既存の調査研究の科学性を評価・検討しながら、効率的なデータ収集方法や解析・評価の方法を提案する。

今年度は実践のための準備として、情報収集および調査手順と解析計画の検討を行った。まずは無虹彩症について検討を進めたが、他の4疾患についても同様の手順が適用可能なので、今年度の成果は研究全体の品質確保に資するものである。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、希少難治性角膜疾患の5つの領域（無虹彩症、前眼部形成異常、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィ、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ）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を、科学的側面から支援することである。

既存の調査研究に対する科学性の評価・検討に加え、効率的なデータ収集方法や解析・評価の方法を検討し、希少難治性疾患領域における科学的エビデンスの構築を目指す。

**B. 研究方法**

(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成におけるシステマティックレビューを実施するための準備として、公益財団法人日本医療機能評価機構が開催する講習会に参加する。また、診療ガイドライン作成の経験を有する図書館員より文献検索方法を習得する。

(2) 疾患レジストリーに関しては、指定難病データベースとの連携を見据え、REDCapにて構築したレジストリデータの収集項目の見直しを行う。

(3) QOV 調査に関しては、VFQ-25 アンケート調査を多施設に広げる際の運用方法を確定し手順書を作成する。また、臨床情報との関

連分析の統計解析計画を立てる。

### C. 研究結果

診療ガイドライン作成については、Minds 講習会にて概論を理解し、図書館員による講習にて文献検索の具体的なノウハウを習得した。疾患レジストリーと QOV 調査については、今年度は、5つの疾患のうち指定難病である無虹彩症について検討を進めた。特に VFQ-25 アンケートでは、品質の担保を目的として、多施設での実施条件や評価を統一する為の工夫および手順書の作成を行った。

(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。

### D. 考按

希少疾患では強いエビデンスがほとんど得られないにも関わらず 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が極めて重要である為と考えられる。しかし希少難治性疾患領域にエビデンスは不要という訳ではなく、疾患レジストリーや QOV 等の実態調査から得られるデータを、如何に適切に収集・分析し、有効活用できるかが肝要である。

### E. 結論

本研究の遂行に必要な事前準備として、情報収集および調査手順と解析計画の検討を行った。今年度は無虹彩症について検討を進めたが、他の 4 疾患についても同様の手順が適用可能なので、今年度の成果は研究全体の品質確保に資するものである。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

西田栄美, 神宮司希和子, 古島大資, 山本尚子, 岩尾友秀, 山田知美: 「EDC システムに依存しない動的データチェックが可能なソフトウェアの開発」 JJMI 医療情報学会誌春季学術大会論文, 2018.

#### 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））

「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」

分担研究報告書

「無虹彩症の診療ガイドラインの作成と視覚の質の実態調査に関する研究」

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（常勤）
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
研究協力者	川崎 良	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	松下 賢治	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師
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	特任講師
研究協力者	高 静花	大阪大学 視覚先端医学寄附講座	寄附講座准教授
研究協力者	相馬 剛至	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師・助教
研究協力者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	講師・助教
研究協力者	河本 晋平	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	専攻医
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	大学院生

**【研究要旨】**

無虹彩症は先天性の遺伝性疾患で、責任遺伝子は PAX6 遺伝子で、常染色体優性遺伝形式を呈する。無虹彩症は虹彩の低形成、黄斑部の低形成を先天的に示し、生後は白内障、角膜輪部疲弊症、緑内障などの加齢疾患を若年性に発症する。発症メカニズムは未だ明らかでないが、片アリの PAX6 遺伝子の機能喪失性変異によって遺伝子量が半分となり、PAX6 遺伝子の高発現状態が必要な組織、細胞において遺伝子量が不十分となり低形成の表現型を示すのではないかと想像されている。

本研究では、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無虹彩症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こととする。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り、無虹彩症の予後を改善することを目的とする。さらに視覚の質の実態調査を行い、無虹彩症患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。

今年度には Minds に準拠した無虹彩症の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。また VFQ-25 アンケートによる無虹彩症の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。また無虹彩症の診断基準について、遺伝子検査を行わなくとも典型例であれば診断可能となるように診断基準を改定した。

## A. 研究目的

無虹彩症は先天性の遺伝性疾患で、責任遺伝子はPAX6遺伝子で、常染色体優性遺伝形式を呈する。無虹彩症は虹彩の低形成、黄斑部の低形成を先天的に示し、生後は白内障、角膜輪部疲弊症、緑内障などの加齢疾患を若年性に発症する。発症メカニズムは未だ明らかでないが、片アリのPAX6遺伝子の機能喪失性変異によって遺伝子量が半分となり、PAX6遺伝子の高発現状態が必要な組織、細胞において遺伝子量が不十分となり低形成の表現型を示すのではないかと想像されている。

無虹彩症の診療では、先天的異常に対する治療と後天的異常に対する治療に分けられる。先天的異常としては虹彩低形成、黄斑低形成があり、虹彩低形成は羞明を来すため、それに対して虹彩付きコンタクトレンズ、あるいは遮光眼鏡が用いられる。黄斑低形成は成人期までの低視力の主な原因となるが、それに対する対処法はない

本研究では、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無虹彩症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こととする。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り、無虹彩症の予後を改善することを目指す。さらに視覚の質の実態調査を行い、無虹彩症患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。

## B. 研究方法

無虹彩症の診療ガイドラインの作成については、班会議にて議論し、Mindsに準拠して

行うこととした。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、システマティックレビューチームの3層構造を最初に形成する。

無虹彩症の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あぶりだした。対象としては、大阪大学において無虹彩症として診療している患者をリストアップする。

また指定難病データベース等の各種データベースへの協力および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

H29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を構築を行った。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おこなった。実際に大阪大学の2名の無虹彩症患者に対してVFQ-25 アンケート調査を行った。H30年度にも引き続きアンケート調査は行っていく。

また無虹彩症の診断基準について、遺伝子検査を行わなくとも典型例であれば診断可能となるように診断基準を改定した。これにより、無虹彩症の指定難病の認定が多くの症例で現実的なレベルで行うことができるようになった。

#### D. 考按

Minds に準拠した診療ガイドラインの作成は希少疾患については一般的な意味からは簡単とは言えない。強いエビデンスは希少疾患ではほとんど得られないからである。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無虹彩症の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。しかし対象とする無虹彩症患者の視力が不良（成人期までで 0.2-3 程度、白内障や輪部疲弊症、緑内障を合併するとさらに低下する。）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を可能な限り一定と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、可能な限り静かな閉ざされた部屋で行うことが望ましいとされている。ほとんどの場合、アンケートは患者が通常診療で来院した際に行うこととなるが、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。しかし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すべきと考えられる。

#### 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、スコープの草案作成を行った。VFQ-25 アンケートによる無虹彩症の視覚の質の実態調査については、SOP の作成を行い、それに基づいて2名の患者からデータを得た。また無虹彩症の診断基準について、遺伝子検査を行わなくとも典型例であれば診断可能となるように診断基準を改定した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

川崎 諭、西田幸二 無虹彩症の診断と治療の実際 新薬と臨床 J.New Rem. &Clin. Vol.67 No.3 2018 (総説)

## 2. 学会発表

1. 「無虹彩症における眼合併症の検討」河本 晋平 第42回日本角膜学会総会（2018年2月16日、広島）
2. 膠様滴状角膜ジストロフィに対する低分子治療薬の探索，ポスター発表，甲斐千舟，川崎諭，Peng Xu，辻川元一，相馬剛至，大家義則，高静花，丸山和一，前田直之，西田幸二，グランドプリンスホテル広島，2018/2/15-16，国内
3. Mechanism how TACSTD2 missense mutations lead to gelatinous drop like corneal dystrophy, ポスタ

ー発表，Peng Xu，甲斐千舟，川崎諭，辻川元一，高静花，大家義則，相馬剛至，丸山和一，前田直之，西田幸二，グランドプリンスホテル広島，2018/2/15-16，国内

## 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