

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	村上 晶	順天堂大学 眼科学	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	診療部長・室長
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	榛村 重人	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	准教授
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	非常勤講師
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	特任教授(常勤)
研究分担者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	助教

【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、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。また難病レジストリへのデータ提供、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。

今年度は、指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症について、Minds に準拠した診療ガイドライン作成のためのスコープ作成およびシステマティックレビューを実施した。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて実施した。また指定難病 2 疾患について、乳幼児等視力測定が出来ない場合も臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう、重症度分類の修正を行ったほか、膠様滴状角膜ジストロフィについて診断基準の修正を行った。

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、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡の 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東邦大学の堀裕一教授と浜松医科大学の尾島俊之教授の 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、平成 29 年度には指定難病となった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作成グループによりスコープの原案を作成する。平成 30 年度には議論を重ねスコープを最終化し、システマティックレビューチームによりクリニカルクエスチョン (CQ) リストについてシステマティックレビュー (SR) を行う。令和元年度には診療ガイドライン作成グループにより推奨文および草案作成を行い、最終化する。指定難病以外の 3 疾患については、指定難病 2 疾患のガイドライン作成を行いながら作成の可否について検討を行う。

視覚の質の実態調査に関しては、NEI VFQ-25 アンケート調査票を用いて行うこととする。アンケート結果は症例報告書 (CRF) と共に研究班事務局へ集約し、REDCap データベースへの登録および解析を行う。

また指定難病データベースへの情報提供や、診断基準および重症度分類の改訂、普及・啓発活動については全年度を通して行うこととする。

(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
ンの企画書にあたるスコープ案を最終化し、
各 CQ ごとに文献検索およびスクリーニング
を実施した。

視覚の質の実態調査に関しては、無虹彩
症患者 17 名と Fuchs 角膜内皮ジストロフィ
患者 8 名について VFQ-25 アンケートを実施
した。

診断基準および重症度分類の改訂として
は、指定難病において乳幼児等視力測定が
出来ない場合であっても臨床調査個人票へ
の記載が問題なくできるよう、重症度分類
の付記に追加修正を行った。また膠様滴状
角膜ジストロフィの診断基準および指定難
病個票について、指定難病検討委員会から
の要請に従い修正を行った。(資料 1)

D. 考按

平成 30 年度は、前年度に作成したスコー
プ案をもとに議論を行い、最終版とした。
システマティックレビュー (SR) は、各 CQ
ごとにシステマティックレビューチーム 2
名が大阪大学図書館員協力のもと、キーワ
ードとシソーラスを組み合わせた検索式を
設定し、文献検索を行った。対象疾患がい
ずれも希少疾患であることから検索式による
絞り込みは緩めに設定し、スクリーニング
にて絞り込む方式とした。一次スクリーニ
ングではタイトル、アブストラクトから CQ
に合致しないものを除外し、二次スクリー
ニングでは文献全文から選択基準に合致し

ているものを採用した。SR 中に検索式およ
びスコープを修正する必要が生じた際には、
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にて協議を行い、
日本医療機能評価機構の Minds 担当官とも
相談のうえ、適正に修正を行った。来年度
には SR レポートをもとにガイドライン作成
グループが推奨文および草案を作成し、外
部評価等を経て最終化する。

視覚の質の実態調査に関しては、指定難
病 2 疾患である前眼部形成異常、無虹彩症
および Fuchs 角膜内皮ジストロフィについ
て、結果の解析に必要な検査項目を選定し、
CRF を作成した。CRF は疾患レジストリの登
録票も兼ねている事から、患者基本情報や
診療情報についての項目を盛り込み、指定
難病 2 疾患については臨床調査個人票にも
出来る限り合わせた。具体的には家族歴、
発症年月、視力、アンケート実施状況、同
意取得状況、遺伝子検査結果、症状、検査
所見、診断のカテゴリー、治療歴等である
が、検査結果のうち画像や写真から得られ
る情報をどのようにデータとして落とし込
むのかが課題であり、これについては研究
班内で議論を重ねる必要があると考えてい
る。VFQ-25 アンケートについては無虹彩症
患者 17 名と Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患
者 8 名について実施した。来年度は引き続
きアンケート調査を実施し解析を行うほか、
アンケート結果および CRF のレジストリ入
力を進める。

診断基準および重症度分類の改定につい
ては、昨年度は無虹彩症において遺伝子検
査の実施困難により難病認定できない状況
があることから、遺伝子検査を行わなくとも
認定可能となるよう診断基準を修正した。
今年度は乳幼児等、視力測定が困難な場合
に臨個票の視力の項が空欄となる事を避け

るため、重症度分類の付記に追記を行った。また膠様滴状角膜ジストロフィにおいては、指定難病検討委員会からの要請に従い、診断基準および個票の修正を行った。今後も学会参加等により新たな知見を収集するとともに、診療現場からの要請に応じて、議論を重ねたうえで改定を実施する。

難病レジストリへの協力については、来年度より難病プラットフォーム（AMED）へデータ提供できるよう準備を行っている。情報提供に際しては、二次利用等について患者に十分な説明を行い、同意を得たうえで実施する。

E. 結論

H30 年度には Minds に準拠した診療ガイドラインのスコア作成およびシステムティックレビューを行った。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィの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

膠様滴状角膜ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

角膜実質にアミロイドが沈着することにより、眼痛などの不快感とともに著明な視力低下を来す疾患。常染色体劣性遺伝を示唆する家族歴(兄弟姉妹間の家系内発症、両親の血族婚など)を認める遺伝性角膜ジストロフィーで、TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能の破綻が原因とされる。

2. 原因

責任遺伝子である TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失によって疾患が生じ、片アレルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下しており、これにより、涙液中のたんぱく質等が角膜組織内に侵入してアミロイドを形成し、発症すると考えられている。

3. 症状

基本的に生涯にわたって角膜上皮下にアミロイドの沈着が進む進行性の疾患である。発症が早い症例では 10 歳前後から、羞明、流涙及び異物感を訴え、その際、角膜中央に透明なアミロイドの小隆起を認めることがある。その後、加齢とともに、アミロイド沈着数、大きさが増していき、灰白色から黄色の沈着となり、視力に障害が起こる。通常、成人期以降には瞼裂部を主体にこの沈着が角膜の大部分を覆い、周辺部からの血管侵入、著明な視力低下及び眼痛をきたし、その他整容的な問題も引き起こすことで患者の QOL を大きく低下させる。以上が本疾患における症状の典型例であるが、本疾患においては臨床像に大きな揺らぎがあり、他の角膜アミロイドーシスや帯状角膜変性などによく似た臨床像を示すことがある。この場合は後述の遺伝子診断が有用であることが多い。

4. 治療法

角膜の透明性を回復するための角膜移植が行われるが、角膜移植を行っても角膜混濁の再発率は 100%であり、再発した角膜混濁の治療のために、生涯にわたって数年ごとの角膜移植が必要である。また、混濁を外科的処置以外で除去する方法は知られていない。

5. 予後

角膜疾患の中では予後が悪い疾患の一つである。視力維持のために若年から生涯にわたり角膜移植を繰り返す必要がある。本疾患による角膜混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障の発症により失明に至る場合も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 400 人
2. 発病の機構
不明(TACSTD2 の機能欠損により上皮バリア機能が破綻すると推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(視機能の向上を目指して角膜移植を含めた角膜手術を行うが、再発は必発である。)
4. 長期の療養
必要(若年期から重篤な視力障害に至り、頻繁に再発するため、角膜移植は有効ではない。)
5. 診断基準
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成し、日本眼科学会にて承認されている。)
6. 重症度分類
膠様滴状角膜ジストロフィーの重症度評価を用いてⅢ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

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班」

研究代表者 大阪大学 教授 西田 幸二

日本眼科学会

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

膠状滴状角膜ジストロフィーの診断基準

A 症状

1. 視力低下
2. 羞明
3. 異物感
4. 流涙

B 検査所見

1. 両眼の角膜中央部から瞼裂に灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物の集簇(桑の実状と呼ばれる)を認める。
2. 透過性の亢進から角膜上皮障害がないにもかかわらず、フルオレセイン染色後数分後に蛍光が観察される delayed staining を認める。
3. 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次性アミロイドーシス(注1)
2. Climatic droplet keratopathy(注2)

D 眼外合併症

なし

E 遺伝学的検査

TACSTD2 遺伝子に異常を認める。(注3)

<診断のカテゴリー>

Definite: ・D を満たし、Aのいずれかを認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例

・D を満たし、Aのいずれかを認め、Bの2または3を認め、Eを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例(注4)

注釈

- 注1. 睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や、円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。
- 注2. 40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。
- 注3. TACSTD2 はシングルエクソン遺伝子であり、検索が容易であること、また、本邦患者において同祖性が存在し Q118X 変異(創始者変異)が病因染色体の 80%以上を占めること、さらに、非典型例もこの創始者変異により発症することから診断的価値は高い。

注4. 本症においては、B1は非常に特徴的な所見であり、診断に苦慮することはない(典型例)。
B1を認めない非典型例においては、A～Cのいずれかの組み合わせとEの遺伝子検査を持って診断する。

<重症度分類>

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。

注4:乳幼児等の患者において視力測定ができない場合は、眼所見等を総合的に判断して重症度分類を決定することとする。

※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。