

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】

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。平成 29 年度に本疾患は指定難病となったが、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て、その診断基準の妥当性について検討した。また、国内における診療の均てん化を図ることを目的として、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の作成を計画した。

今年度は、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。また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。

前眼部形成異常は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、有用性に関しても検証を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

前眼部形成異常は、出生 8,000-9,000 人に 1 人と推定される稀少疾患であるが、小児の視覚障害の原因として重要な位置を占めている。

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調査研究を行った。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。その原因疾患は前眼部形成異常、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研究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。

このように先天性角膜混濁に占める頻度と重症度の観点から、前眼部形成異常は小児の視覚障害の原因疾患として重要であることが確認された。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および重症度分類をより質の高いものに改定することを目的とした。

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の推進を図ることとした。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、最終的には医療や社会福祉に寄与することが期待される。

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、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にした。

診療ガイドラインの作成に当たっては、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 層構造を構築した。その上で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した。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) を行った。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、最終化する予定である。

視覚の質の実態調査に関しては、NEI VFQ-25 調査票を用いて行うこととした。調査票の結果は症例報告書 (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。

指定難病の診断基準と重症度分類の検証には、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。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

今年度は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(資料1)。

指定難病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項目が採用されている。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。今回は重症度分類の改訂として、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、付記に追加修正を行った。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を以下に示す。重症度分類の注4が今回新たに付記された部分である。

<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^(注1)

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。^(注2)

<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。

(注4) 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視力が 0.1 以上、0.3 未満であると判断される場合には 0.1 以上、0.3 未満とし、視力が 0.1 未満であると判断される場合には 0.1 未満とする。

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。

指定難病の診断基準と重症度分類の検証を前眼部形成異常と先天性角膜混濁(前眼部形成異常以外)の自験例を対象として行った結果を以下に示す。

前眼部形成異常は 139 例 220 眼あり、その内訳は 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症例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

Minds に準拠した診療ガイドラインの作成については、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が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。希少疾患である事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。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予定である。

視覚の質の実態調査に関しては、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、臨床調査個人票に出来る限り合致させた。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、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。来年度は CRF のレジストリ入力およびアンケート調査を実施し解析を進める。

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

前眼部形成異常の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マティックレビューを行った。また指定難病の診断基準、重症度分類の見直しを行い、乳幼児等、視力測定が困難な場合に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。

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* 2018;41:357-361
2. Shigeyasu C, Yamada M, Aoki K, Ishii Y, Tateda K, Yaguchi T, Okajima Y, Hori Y. Metagenomic Analysis for Detecting *Fusarium solani* in a Case of Fungal Keratitis. *J Infect Chemother.* 2018;24:664-668
3. 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;125:1181-1188
4. 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(4):e0195806.
 5. Nagamoto T, Mizuno Y, Shigeyasu C, Mizuno Y, Fukui M, Yamada M. Conjunctival eosinophilic masses with chronic eosinophilic pneumonia. *Cornea* 2018;37:1326-1327
 6. 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* 2018;62:432-437.
 7. Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol*. 2018;45(2):e27-e28.
 8. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12032.
 9. Shigeyasu C, Yamada M, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K. Quality of Life Measures and Health Utility Values among Dry Eye Subgroups. *Health and Quality of Life Outcomes* 2018;16:170
 10. Yaginuma S, Akune Y, Shigeyasu C, Takano Y, Yamada M. Tear Protein Analysis in Presumed Congenital Alacrima. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2591-2595.
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

前眼部形成異常のスコープ

【疾患トピックの基本的特徴】

	病態	胎生5週頃に表面外胚葉より水晶体胞の分離がはじまり、続いて角膜上皮の形成、胎生6週（第1波）：角膜内皮の形成、胎生7週（第2波）：角膜実質の形成、胎生8週（第3波）：虹彩実質の形成が連続して短い期間に生じる。各々の組織の由来も神経外胚葉、表面外胚葉、神経堤細胞と様々であり、この時期に生じる発生異常は様々な臨床型を呈する。 <i>PAX6</i> , <i>PITX2</i> , <i>CYP11B1</i> , または <i>FOXC1</i> などいくつかの遺伝子変異の報告例がある。
臨床的特徴	診断	<p>診断基準で definite のものが難病指定の対象となる。definite は、(1) Aの1つ以上を認め、Bの1と2を認めるもの、または(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、である。</p> <p>A. 症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>C. 鑑別診断</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>診療の歴史的事項</p>	<p>乳幼児から学童期にかけては視覚リハビリテーションとともに弱視治療が行われる。重症例には角膜移植が施行されることが稀にあるが、術後に白内障、緑内障、移植片拒絶反応などの合併症が生じやすく予後は良好でないため、本邦ではほとんど行われていない。</p> <p>思春期から成人期になると 1/3 以上の症例で緑内障や白内障が続発するため、更に視機能が低下することがある。生涯にわたって定期的な眼検査が必要である。</p>
<p>疫学的特徴</p>	<p>有病率は出生 12,000-15,000 人に 1 人と推定される。性差はない。</p>	
<p>診療の全体的な流れ</p>	<p>1. 診察 病歴、家族歴、全身合併症の聴取など</p> <p>2. 検査 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、眼底検査など</p> <p>3. 重症度評価 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 なお 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。 難病指定では III 度以上の者が対象となる。</p> <p>4. 治療 角膜混濁には乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療や白内障、緑内障等の眼合併症に対する治療を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁：視覚リハビリテーション、弱視治療が基本。両眼性の高度の角膜混濁には角膜移植を行うこともあるが、予後は概して不良であるため本邦ではほとんど行われていない。 ・白内障：白内障手術を行う。 ・緑内障：点眼・内服治療ないし手術治療を行う。 	

【診療アルゴリズム】

先天性前眼部形成異常

CQ: クリニカルクエスション

BQ: バックグラウンドクエスション

診断

CQ1 前眼部形成異常の病型を診断する上で有用な検査は何か？

CQ2 前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は、自然経過と比較して有用か？

眼合併症

CQ3 前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見、管理に有用な検査は何か？

緑内障

白内障

眼外合併症

BQ1 眼外合併症の合併率はどのくらいか？

BQ2 前眼部形成異常の視力予後を予測するうえで有用な所見は何か？

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1) タイトル	前眼部形成異常の診断及び眼合併症の臨床管理(簡略タイトル:前眼部形成異常)	
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・前眼部形成異常の診断 ・角膜混濁の治療 ・眼合併症である緑内障の管理 ・視力予後 	
(3) トピック	前眼部形成異常の診断及び眼合併症の臨床管理	
(4) 想定される利用者、利用施設	適応が想定される医療現場 <ul style="list-style-type: none"> ・大学病院眼科の勤務医 ・地域中核病院眼科の勤務医 ・眼科開業医 	
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦において既存のガイドラインは存在しない。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1	重要臨床課題1:「前眼部形成異常の診断」 前眼部形成異常の症例において角膜混濁の程度はさまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度はさまざまである。前眼部形成異常の診断においてどの所見を用いるのが最適であるか、現在の診断基準が妥当であるか、多数例で再評価する必要がある。
	重要臨床課題2	重要臨床課題2:「角膜混濁の治療オプション」 前眼部形成異常の主症状である角膜実質混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療が基本である。両眼性の高度の角膜混濁には角膜移植を行うこともあるが、予後は概して不良であるため本邦ではほとんど行われていない。片眼性・両眼性、角膜混濁の程度により、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。
	重要臨床課題3	重要臨床課題3:「緑内障の合併」 前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性緑内障をきたしやすく、視機能の維持のためにも眼圧管理に注意を払う必要がある。前眼部形成異常は幅広い病態であるため、緑内障の合併頻度とその予後を明らかにする必要がある。

【スコープ】

(7)ガイドラインがカバーする範囲	本疾患ガイドラインがカバーする範囲 ・前眼部形成異常と診断された患者	
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	前眼部形成異常の病型を診断する上で有用な検査は何か？ 1. UBM 2. 前眼部 OCT
	CQ2	前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は、自然経過と比較して有用か？
	CQ3	前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見、管理に有用な検査は何か？（緑内障が中心） 1. UBM 2. 前眼部 OCT
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	・文献検索 … 1ヶ月 ・文献スクリーニング … 2ヶ月 ・エビデンス総体の評価および統合 … 2ヶ月	
(2)エビデンスの検索	(1)エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。 個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究、ケースシリーズを対象とする。 (2)データベース Medline(OvidSP)、The Cochrane Library、医中誌 Web を検索対象とする。またこれらのデータベースに採録されていない文献であっても引用文献等があれば追加する。 (3)検索の基本方針 既存ガイドライン、SR/MA 論文等の把握および検索漏れを防ぐため、まず初めに全般検索を行い、その後 CQ ごとに個別検索を行う。 全てのデータベースについて、特に明示しない限りデータベースの採録期間全てを検索対象とする。	

(3)文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・採用条件を満たす既存のガイドライン、SR論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ・採用条件を満たす既存のガイドライン、SR論文がない場合は、個別研究論文を対象として独自にSRを実施する。(de novo SR) ・de novo SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。 ・採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。 ・CQによっては症例集積研究、症例報告も対象とする。
(4)エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds作成の手引き2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2)最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集し、結果を最終版に反映させる。
(3)外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題1: 「前眼部形成異常の診断」</p> <p>前眼部形成異常の症例において角膜混濁の程度はさまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度はさまざまである。前眼部形成異常の診断においてどの所見を用いるのが最適であるか、現在の診断基準が妥当であるか、多数例で再評価する必要がある。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<p>・I: UBM / 前眼部 OCT C: slit</p>				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	病型の診断	益	10 点	
O2	有害事象	害	4 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
<p>前眼部形成異常の病型を診断する上で有用な検査は何か？</p>				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題2:「角膜混濁の治療オプション」 前眼部形成異常の主症状である角膜実質混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療が基本である。両眼性の高度の角膜混濁には角膜移植を行うこともあるが、予後は概して不良であるため本邦ではほとんど行われていない。片眼性・両眼性、角膜混濁の程度により、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I 角膜移植 / C 自然経過				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視機能の改善	益	9 点	
O2	有害事象	害	8 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療は、自然経過と比較して有用か？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

重要臨床課題3:「緑内障の合併」

前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性緑内障をきたしやすく、視機能の維持のためにも眼圧管理に注意を払う必要がある。前眼部形成異常は幅広い病態であるため、緑内障の合併頻度とその予後を明らかにする必要がある。

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの
地理的要件	特になし
その他	日本人

I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト

・I: UBM ・前眼部 OCT C: 眼圧

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	緑内障の診断	益	8 点	
O2	有害事象	害	4 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	

作成した CQ

前眼部形成異常の続発性眼合併症の早期発見、管理に有用な検査は何か？