

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
「前眼部形成異常と眼圧に関する調査」

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	病院教授
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	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	上野 盛夫	京都府立医科大学 眼科学	助教
研究協力者	中村 隆宏	京都府立医科大学 眼科学	客員講師
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	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】

前眼部形成異常の診療ガイドラインを作成するにあたり、前眼部形成異常の続発性眼合併症として眼圧上昇あるいは緑内障に関連する文献検索を行った。また通院中の前眼部形成不全のうち、高眼圧を示す症例において眼圧測定器が測定値に及ぼす影響を検討した。文献検索ではエビデンスレベルの高い文献を見出すことができなかった。また眼圧測定器により測定値に大きな違いが見られた。小児では眼圧測定が困難なうえに、前眼部形成異常では正確な眼圧がどれであるかの判断が困難である。小児緑内障で診られる一般症状である眼球拡大、角膜混濁、視神経乳頭陥凹拡大の悪化を検討し、眼球拡大のために眼圧上昇を認めない場合もあることに留意して、先天角膜混濁に続発する緑内障が見落とさないことが重要である。

A. 研究目的

前眼部形成異常は先天角膜混濁に加えて隅角形成異常を伴う可能性が高く、先天緑内障の合併あるいは小児の先天緑内障との鑑別が問題となる。

一方、緑内障ガイドラインが第4版に改訂になり、World Glaucoma Association

(WGA)のコンセンサスミーティングの提言を踏まえて従来の発達緑内障に代わり、小児緑内障(childhood glaucoma)の分類と診断基準が新たに設けられた。小児緑内障は原発小児緑内障と続発小児緑内障に大別され、後者は先天眼形成異常に関連した緑内障、先天全身疾患に関連した緑内障、後天

要因による緑内障に分類される。すなわち前眼部形成異常に伴う緑内障は続発小児緑内障に分類される。

本研究班における前眼部形成異常の診療ガイドラインを作成するにあたり、緑内障ガイドラインを踏まえて主に文献検索によるエビデンスの集約を試みた。

B. 研究方法

1) 「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？」のCQを担当し、小児、前眼部形成異常、先天角膜混濁、無虹彩症、眼圧上昇、緑内障をキーワードに文献検索を行った。

2) 京都府立医科大学に通院中の前眼部形成不全のうち、高眼圧を示す症例において眼圧測定の器機が測定値に及ぼす影響を検討した。

C. 研究結果

1) 候補論文 117 件が抽出された。そのうち 109 件が目的に該当せず、残る 8 件も症例報告あるいは総説でありエビデンスレベルの高い報告を見いだせなかった。

2) 前眼部形成異常 6 例 10 眼 (Peters 異常 3 眼、Axenfeld-Reiger 症候群 2 眼、無虹彩症 2 眼、強膜化角膜 2 眼、その他 1 眼)、年齢 9.5 ± 2.4 (range: 7-11) 歳を対象に、ゴールドマン眼圧計およびアイケア眼圧計で眼圧を測定した。ゴールドマン眼圧計では 13 to 28 mmHg、アイケア眼圧計では 19 to 57 mmHg が計測され、アイケア眼圧が高値を示す傾向が明らかであった。

(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、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

前眼部形成異常は発症頻度が低く、エビデンスレベルの高い研究報告を見出すことができなかった。また小児は一般的に眼圧測定が困難なうえに、前眼部形成異常では器機による測定値の違いが大きく、正確な眼圧が何であるかの判断も難しいことが明らかとなった。

小児緑内障で診られる症状は眼球拡大、角膜混濁、視神経乳頭陥凹拡大があるが、眼球拡大のために眼圧上昇を認めない場合もある。先天角膜混濁に続発する緑内障が見落とさないように留意が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okumura N, Matsumoto D, Okazaki Y, Koizumi N, **Sotozono C**, Kinoshita S, Mori K. Wide-field contact specular microscopy analysis of corneal endothelium post trabeculectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 256(4):751-757, 2018.
2. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H, Yamamoto Y, Nakamura T, Inatomi T, Bush J, Toda M, Hagiya M, Yokota I, Teramukai S, **Sotozono C**, Hamuro J. Injection of Cultured Cells with a ROCK. N Engl J Med. 378(11):995-1003, 2018.

3. Kitazawa K, Wakimasu K, Kayukawa K, Sugimoto M, Nakai J, Weiss JJ, Ueno M, **Sotozono C**, Kinoshita S. Long-Term Outcome After Penetrating Keratoplasty in a Pedigree With the G177E Mutation in the UBIAD1 Gene for Schnyder Corneal Dystrophy. *Cornea*. 37(5):554-559,2018.
4. Noguchi A, Okumura N, **Sotozono C**, Kinoshita S. Effect of Posterior Corneal Vesicles on Corneal Endothelial Cell Density and Anisometric Amblyopia. *Cornea*. 37(7):813-817,2018.
5. Okumura N, Kusakabe A, Koizumi N, Wakimasu K, Kayukawa K, Kondo M, Mori K, **Sotozono C**, Kinoshita S. Endothelial cell loss and graft survival after penetrating keratoplasty for laser iridotomy-induced bullous keratopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 62(4): 438-442, 2018.

2. 学会発表

1. Inatomi T, Tanaka H, Numa K, **Sotozono C**, Kinoshita S. Analysis of mid-term corneal endothelial remodeling post Descemet`s membrane endothelial keratoplasty by wide-field contact and non-contact specular microscopy. ARVO 2018 Annual Meeting, Honolulu,Hawaii, USA, 2018.4.30.
2. Kitazawa K, Masuda K, Murakami R, Nakamura T, Kinoshita S, **Sotozono C**. KLF4-depleted-human corneal epithelial cells using CRISPR/Cas9 system lost the epithelial phenotype. ARVO 2018 Annual Meeting, Honolulu,Hawaii, USA, 2018.5.1.
3. Numa K, Ueno M, Toda M, Mukai A, Asada K, Uehara A, **Sotozono C**, Kinoshita S, Hamuro J. Mitochondria as platforms for dictating differentiation/maturation of human corneal endothelial cells with distinct energy metabolism and metabolomic signatures. ARVO 2018 Annual Meeting, Honolulu,Hawaii, USA, 2018.5.1.
4. 沼 幸作、稲富 勉、田中 寛、奥村直毅、脇舛耕一、北澤耕司、**外園千恵**、木下 茂. 角膜内皮移植術(DMEK)後における移植片中央部と周辺部の角膜内皮細胞密度の比較検討. 第72回日本臨床眼科学会、東京、2018.10.11.
5. 向 敦史、藤田智子、植田幸嗣、徳田雄市、中野正和、上野盛夫、木下 茂、**外園千恵**、羽室淳爾. ヒト角膜内皮細胞の機能的タンパクのプロファイリング. 角膜カンファランス2019(第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会) 京都、2019.2.7.
6. 浅田和子、上野盛夫、戸田宗豊、**外園千恵**、木下 茂、羽室淳爾. miR/Exosomeによる角膜内皮機能の制御. 角膜カンファランス2019(第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会) 京都、2019.2.7.

7. 青木崇倫，北澤耕司，草田夏樹，堀内稔子，竹田一徳，横井則彦，木下 茂，外園千恵．落屑症候群における角膜内皮細胞密度減少の検討．角膜カンファランス 2019(第 43 回日本角膜学会総会・第 35 回日本角膜移植学会) 京都、2019.2.7.

G. 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