

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作成と、無虹彩症および
Fuchs 角膜内皮ジストロフィの QOL 調査に関する研究」

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	斉之平 真弓	鹿児島大学 眼科学教室	非常勤講師
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	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	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	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	講師
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)	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
研究協力者	阿曾沼 早苗	大阪大学 医学部附属病院(眼科)	視能訓練士

【研究要旨】

本研究で対象とする疾患はいずれも希少難治性疾患であり、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、著しい視力低下を来すため重点的に対策を講じる必要がある疾患である。本研究では関連学会との連携のもと、Minds に準拠した方法でエビデンスベースの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。これにより国内における診療の均てん化を図り、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、患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。

今年度は担当疾患である無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて、診療ガイドライン作成および QOV 実態調査を実施した。

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* 遺伝子である。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、緑内障などの眼合併症を発症する。また Fuchs 角膜内皮ジスト

ロフィーは優性遺伝性疾患といわれており、*COL8A2* 遺伝子、*TCF4* 遺伝子などのいくつかの遺伝子において変異が報告されている。両眼性に滴状角膜が進行し、最終的には水疱性角膜症となり、視機能が低下する。

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、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、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、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

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。まず初めにガイドライン作成のための体制を構築し、外部評価委員を任命する。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全ての研究分担者とし、診療ガイドライン作成グループに各疾患担当の研究分担者、システマティックレビュー (SR) チームに各疾患担当の研究協力者および大阪大学統計グループを割り当てた。診療ガイドライン作成グループは議論を重ね、ガイドライン作成の企画書にあたるスコープを作成する。次に SR チームはスコープに従い文献検索、スクリーニング、エビデンス評価を行う。その結果に基づき、診療ガイドライン作成グループは推奨文および草案を作成し、外部評価を経て最終版とする。本研究では 5 疾患を対象としているが、まず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を作成することとし、残り 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進めながら作成可否について検討を行うこととした。

QOV 実態調査に関しては、各施設にて患者リストを作成し、NEI VFQ-25 アンケート調査票を用いて行うこととした。アンケート結果は症例報告書 (CRF) とともに事務局へ

集約し、解析を行う事で、患者の視覚の質と生活に質について評価を行う。

(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

担当疾患である無虹彩症のガイドライン作成において、診療ガイドライン作成グループおよび SR チームを兼任した。平成 29 年度はスコープ草案を作成し、平成 30 年度は外部評価および、メーリングリストによる議論や班会議による議論を重ね、スコープを最終化した。作成した CQ (クリニカルクエスチョン) および BQ (バックグラウンドクエスチョン) リストのうち「BQ1. 無虹彩症患者の視機能を決める因子として重要なものは眼合併症のうちどれか？」について SR を実施した。また Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて、ガイドライン作成可否の検討を行った。令和元年度には、レビュー結果を元に推奨文および草案を作成し、外部評価を経た後、最終化を行う。

また大阪大学医学部附属病院に来院した無虹彩症患者 10 名に対して、VFQ-25 アンケート調査および補助具 (遮光眼鏡や拡大読書器など) の使用状況についての聞き取り調査を行った。Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者 8 名に対しては VFQ-25 アンケート調査および羞明に関するアンケート調査 (VAS 方式) を実施した。

D. 考按

無虹彩症は希少疾患のため、強いエビデンスを得ることは難しい。従って、Minds に準拠した診療ガイドライン作成の目的は、作成過程の透明性の担保であり、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や、外部評価による適正な修正であると考えられる。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。今年度は、前年度に作成したスコープ案について外部評価を実施し、いくつかのアドバイスをいただいた。そのうち CQ「無虹彩症患者の視機能を決める因子として重要なものは眼合併症のうちどれか?」「眼外合併症の合併率はどのくらいか?」については、CQ ではなく基本的な知識としてまとめた方が良いのではないかとアドバイスを受け、診療ガイドライン作成グループにて協議を行った。その結果、BQ として診療アルゴリズムや重要臨床課題に記載を残し、CQ 同様に文献検索およびエビデンス評価を実施することとした。SR については、通常であれば検索ワードや検索式により、ある程度文献を絞り込んだうえでレビューを実施するが、無虹彩症は希少疾患であるため文献自体が少なく、そのため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。

QOV の実態調査としては、大阪大学医学部附属病院に来院している無虹彩症患者および Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者についてリストを作成し、来院時にアンケート調査および視機能検査を実施した。視機能検査については、患者の視機能を評価するために必要な項目として、無虹彩症は視力（小数視力、ETDRS）、写真撮影（前眼部写真、前眼部 OCT、眼底写真等）、Fuchs 角膜内皮ジストロフィについては視力（小数視力、ETDRS

（明所・暗所）、コントラスト感度、写真撮影（前眼部写真、前眼部 OCT、眼底写真、内皮スペキュラ等）を実施することとした。また無虹彩症患者に対しては、遮光眼鏡や拡大読書器といった補助具の使用状況についても聞き取り調査を行い、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者に対しては VAS 方式の羞明アンケート調査（資料 1）を実施した。

来年度は引き続きこれらのデータを収集するとともに、健康眼についてもアンケート調査および視機能検査を実施し、解析を行いたいと考えている。また Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者のうち羞明の症状を訴える患者に対して遮光眼鏡の処方提案し、遮光眼鏡の効果についてもデータ収集することを考えている。

E. 結論

今年度は無虹彩症の診療ガイドラインについて、スコープの最終化およびシステムティックレビューを行った。視覚の質の実態調査については、大阪大学の無虹彩症患者 10 名について VFQ-25 アンケートおよび補助具の聞き取り調査を行い、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者 8 名について VFQ-25 アンケート調査および羞明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

1. Soma T, Koh S, Oie Y et al: Clinical evaluation of a newly developed graft inserter (NS Endo-Inserter) for Descemet stripping automated endothelial

keratoplasty. *Clinical ophthalmology* 2019;13:43-48.

2. Winegarner A, Oie Y, Nishida K: Acute hydrops with a 180-degree massive edematous cavern demonstrated by three dimensional view of anterior segment optical coherence tomography in a patient with pellucid marginal corneal degeneration, a case report. *BMC Ophthalmol* 2018;18:92.
3. Busch C, Koh S, Oie Y et al: In vivo confocal microscopy of multiple myeloma associated crystalline keratopathy. *Am J Hematol* 2019;94:164.

2. 学会発表

1. 大家義則、西田幸二 角膜再生と幹細胞 第 18 回日本再生医療学会総会 シンポジウム 2 眼科領域の幹細胞研究と再生医療 平成 31 年 3 月 21 日 兵庫県 口演
2. 大家義則、西田幸二 角膜再生医療のリバーストランスレーショナルリサーチ 第 18 回日本再生医療学会総会 シンポジウム 31 再生医療のリバーストランスレーショナルリサーチ 平成 31 年 3 月 23 日 兵庫県 口演
3. 大家義則 角膜上皮の再生医療 第 42 回日本眼科手術学会 シンポジウム 7 再生医療と眼科手術 平成 31 年 2 月 2 日 神奈川県 口演
4. 大家義則 体制幹細胞を用いた角膜の再生医療 ―普遍的治療を目指した挑戦― 大阪医大眼科オープンカンファレンス 平成 30 年 11 月 15 日 大阪府 口演
5. 大家義則 培養口腔粘膜及び角膜上

皮細胞を用いた眼表面再建 第 72 回日本臨床眼科学会 インストラクションコース 事例を通じて学ぼう！トランスレーショナルリサーチとは 平成 30 年 10 月 12 日 東京都 口演

6. Yoshinori Oie Ocular surface reconstruction using cultivated epithelial cell sheets シンポジウム アジアが熱い 平成 30 年 10 月 12 日 東京都 口演
7. Yoshinori Oie Ocular surface reconstruction using cultivated epithelial cell sheet WOC 2018 corneal surgery update 2018 年 6 月 16 日 バルセロナ 口演
8. Yoshinori Oie *Mycobacterium chelonae* keratitis with shallow anterior chamber caused by ciliochoroidal detachment after femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. ACS 2018 2018 年 5 月 18 日 青島 口演
9. Yoshinori Oie Cultivated epithelial cell sheet transplantation -challenge towards universal therapy- ACS 2018 2018 年 5 月 18 日 青島 口演
10. 大家義則、渡辺真矢、三木篤也、相馬剛至、高静花、川崎諭、辻川元一、西田幸二 フックス角膜内皮ジストロフィ患者における隅角パラメーターと角膜厚の相関 第 71 回日本臨床眼科学会優秀学術展示賞講演 2018 年 4 月 20 日 大阪 口演

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

羞明に関するアンケート

【1】日常生活の中で、羞明を感じるがありますか？

ある ・ ない

【2】日常生活の中で、視界が白っぽい、とか、かすんで見えることがありますか？

ある ・ ない

【3】日常生活の中で、羞明対策を目的としてサングラスを使うことがありますか？

ある ・ ない

【4】昼間の屋外で感じる羞明・白っぽさ・かすみの強さを、下の線の左端を「まったくそうでない状態」、右端を「症状が強くて眼が開けられないほどの状態」とすると、どのくらいですか？ 線の上に印をつけてください。

左端からの距離
 cm

【5】夜間の屋外で車のヘッドライトの光源を見た時に感じる羞明・白っぽさ・かすみの強さを、下の線の左端を「まったくそうでない状態」、右端を「症状が強くて眼が開けられないほどの状態」とすると、どのくらいですか？ 線の上に印をつけてください。

左端からの距離
 cm

【6】屋内でテレビやパソコンの画面を見たときに感じる羞明・白っぽさ・かすみの強さを、下の線の左端を「まったくそうでない状態」、右端を「症状が強くて眼が開けられないほどの状態」とすると、どのくらいですか？ 線の上に印をつけてください。

左端からの距離
 cm

匿名化番号 _____

生年月日 _____ 年 ____ 月 ____ 日

実施日 _____ 年 ____ 月 ____ 日