

厚生労働科学研究費補助金（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療ガイドラインの作成」

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り、本研究班ではその診断基準や重症度分類を作成し、その妥当性について検討してきた。本年度は、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行った。

Minds に準拠した診療ガイドラインでは、診療上重要と考えられる 3 つの臨床クエスチョンを設定し、システムティックレビューを行い、決定した推奨および解説文をまとめて診療ガイドラインとし、最終案としてまとめた。前眼部形成異常は希少疾患であり、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高い研究はないため、強い推奨を提示することはできなかった。前眼部形成異常において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。診療ガイドラインが最善と考えられる診療方法の選択や、患者のアウトカム向上に寄与するためには、その妥当性、有用性に関して今後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る難病である。

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、国立成育医療研究センターで行った症例調査では、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 0.1 未満が 6 割以上、0.01 未満が 4 割以上と不良例が多く、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。

本年度は診断基準および重症度分類に加えて、診療ガイドラインの作成を行った。診療ガイドラインは Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいて作成することとした。診療ガイドラインは国内における診療の均てん化の推進を図るためのものであり、本ガイドラインの作成により希少難治性角膜疾患の医療水準の向上が期待できる。

## B. 研究方法

指定難病の前眼部形成異常の診断基準を検証し、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。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した。

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 年度には研究班内で議論を重ねてスコープを最終化した。令和元年度には、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ション (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。更にこれらをまとめる形で診療ガイドライン作成グループにより推奨文およびガイドライン全体の草案作成を行った。

(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した。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 (H26-105-02)。

## 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、3つのCQごとにシステマティックレビュー結果を元に議論を重ね、推奨を決定した。決定した推奨および解説文をまとめて診療ガイドラインとし、外部評価等を行った後、最終案としてまとめた。

平成 31 年 2 月 9 日に開催された班会議でシステマティックレビューの進行状況と問題点について討論を行い、これに基づいてエビデンスの評価およびシステマティックレビューを行った。令和元年 10 月 25 日の班会議で 3 つの CQ の推奨草案が示され、問題点や疑問点について討議が行われた。この後にメーリングリストでの意見交換を行い、インフォーマルコンセンサス形成法により推奨を決定した。

CQ1 は診断、CQ2 は治療、CQ3 は眼合併症の管理に着目し、各 CQ とサマリーおよび推奨提示、推奨の強さは以下の通りである。

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？

サマリーおよび推奨提示：  
臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、超音波生体顕微鏡（Ultrasound Biomicroscope；UBM）および前眼部光干渉断層計（前眼部 Optical Coherence Tomography；前眼部 OCT）を提案する。  
推奨の強さ：弱い：「実施する」ことを提案する。

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？

サマリーおよび推奨提示：  
前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はない。手術治療によって短期的には角膜透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできない。  
推奨の強さ：弱い：「実施しない」ことを提案する。

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？

サマリーおよび推奨提示：  
小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要である。前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見、管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査を提案する。眼底が透視可能な症例では、視神経乳頭陥凹の程度も参考になる。

推奨の強さ：弱い：「実施する」ことを提案する

診療ガイドライン（案）は令和2年2月

に外部評価委員による外部評価を受け、若干の修正を行った。現在は日本角膜学会での審査を受けている。

また、指定難病の診断基準については、日本眼科学会雑誌へ論文投稿を行い、眼科医、眼科医療関係者に広く周知した。

#### 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、令和元年度は前年度に作成したCQをもとにシステマティックレビューを行い、このレポートをもとに議論を重ね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案とした。

前眼部形成異常は希少疾患であるため、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高い研究は行われておらず、いずれのCQにおいても強い推奨をまとめることはできなかった。しかしながら患者および医療者にとって少しでも科学的合理性が高いと考えられる診療方法の選択肢となるよう、患者の希望・信条や、医療者としての倫理性、社会的な制約条件等も考慮の上で推奨を提示するようにした。また患者と医療者が推奨を理解する際の手助けとなるよう、解説文やシステマティックレビュー結果、推奨作成に至る経緯、補足事項を付記した。

解説文には、前眼部形成異常の臨床的特徴、疫学的特徴、病態生理、臨床症状・検査所見、診断と検査、治療と予後について記載した。前眼部形成異常は病態が多岐にわたるため幅広い臨床像を示し、個々の症例により視機能障害の程度が異なるものの、残存視機能の発達と活用を図ることが重要である旨を記載した。

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？」は診断に関する問

題である。今回のガイドラインでは、臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、超音波生体顕微鏡 (Ultrasound Biomicroscope ; UBM) および前眼部光干渉断層計 (前眼部 Optical Coherence Tomography ; 前眼部 OCT) を提案した。

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？」は治療に関するものである。前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はなく、手術治療によって短期的には角膜透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。そのため術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできないと結論付けた。

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？」は眼合併症に関する設問である。ここでは小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要であり、前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見、管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査を提案した。なお眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の程度も参考になる旨を記載した。

本診療ガイドラインは現在、日本角膜学会の審査を受けている。今後、パブリックコメントの募集と日本眼科学会での審査を経て、公表に至る見込みである。本診療ガイドラインにより希少難治性角膜疾患の均てん化の推進、医療水準の向上が期待できる。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。

## E. 結論

Minds に準拠した前眼部形成異常の診療ガイドラインを作成した。また指定難病としての前眼部形成異常の診断基準、重症度分類を広く周知するために論文を作成し、日本眼科学会雑誌に掲載された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、仁科幸子、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、臼井智彦、西田幸二；厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、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。前眼部形成異常の診断基準および重症度分類。日眼会誌 124:89-95, 2020
2. 大家義則、川崎諭、西田希、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山田昌和、山上聡、臼井智彦、西田幸二；厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、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。無虹彩症の診断基準および重症度分類。日眼会誌

124:83-88, 2020

- 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

## 前眼部形成異常の診療ガイドライン

前眼部形成異常は、眼先天異常のうち主な異常所見が前眼部（角膜・虹彩・隅角）に限局しているものであり、後部胎生環、Axenfeld異常、Rieger異常、後部円錐角膜、Peters異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫の総称である。孤発例が多いが、常染色体劣性遺伝または常染色体優性遺伝を示す例もみられ、*PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, *FOXC1* などの遺伝子変異が報告されている。前眼部形成異常は片眼性の場合も両眼性の場合もあるが、本邦の統計では両眼性が 3/4 程度を占めている。角膜混濁を伴う前眼部形成異常では形態覚遮断弱視を伴うので、視力予後は概して不良であり、重度の視覚障害を呈する例が多い。

本疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づき指定難病に定められており、「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」研究班において、診断基準および重症度分類を作成してきた。今回我々は、前眼部形成異常患者の診療をより高いレベルで行うことを目的として Minds (Medical Information Network Distribution Service) 形式に沿った診療ガイドラインを作成した。Minds とは厚生労働省の委託を受けて公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業である。

Minds によると診療ガイドラインは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されている。本研究班では、前眼部形成異常の診療上の重要臨床課題について、専門家の意見を集約した“authority-based”の方法論ではなく、“evidence-based”のガイドライン作成を目指した。すなわち、エビデンスを系統的な方法、システマティックレビューの形で収集し、採用されたエビデンスを総体として評価してまとめ、それに基づいて重要臨床課題に対する推奨をまとめたものである。

本診療ガイドラインにおいては、診療上重要と考えられる3つのクリニカルクエスションについてエビデンスをまとめ、クリニカルクエスションについてはその推奨を作成した。前眼部形成異常のような希少疾患においてはランダム化比較試験などのエビデンスの高い研究が行われておらず、いずれのクリニカルクエスションについても強い推奨をまとめることはできなかった。このため厳密な意味での整合性や明瞭性の面には議論となる部分が残っているが、診療ガイドラインの本来の目的が「教科書や決まりごとを示すのが目的ではなく、あくまで診療の手助けになること」であることを考慮した結果とご理解いただければ幸甚である。本ガイドラインが患者と医療者が最善と考えられる診療方法を選択する助けとなることを願っている。

厚生労働科学研究費補助金 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」研究班

研究分担者 山田昌和

研究分担者 東 範行

研究代表者 西田幸二

## 執筆者一覧

### 委員長

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学／眼科学

### 委員（五十音順）

東 範行 国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室／眼科学  
池田 陽子 京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学  
内野 裕一 慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学  
大家 義則 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学／眼科学  
大本 美紀 慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学  
倉上 弘幸 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部／統計学  
重安 千花 杏林大学医学部眼科学教室／眼科学  
榛村 重人 慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学  
外園 千恵 京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学  
子島 良平 医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学  
三田村浩人 慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学  
宮田 和典 医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学  
森 洋斉 医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学  
山田 知美 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部／生物統計学  
山田 昌和 杏林大学医学部眼科学教室／眼科学

### 外部評価委員

堀 裕一 東邦大学医療センター大森病院眼科／眼科学  
尾島 俊之 浜松医科大学健康社会医学／公衆衛生学、疫学

### 承認学会

日本眼科学会  
日本角膜学会  
日本小児眼科学会

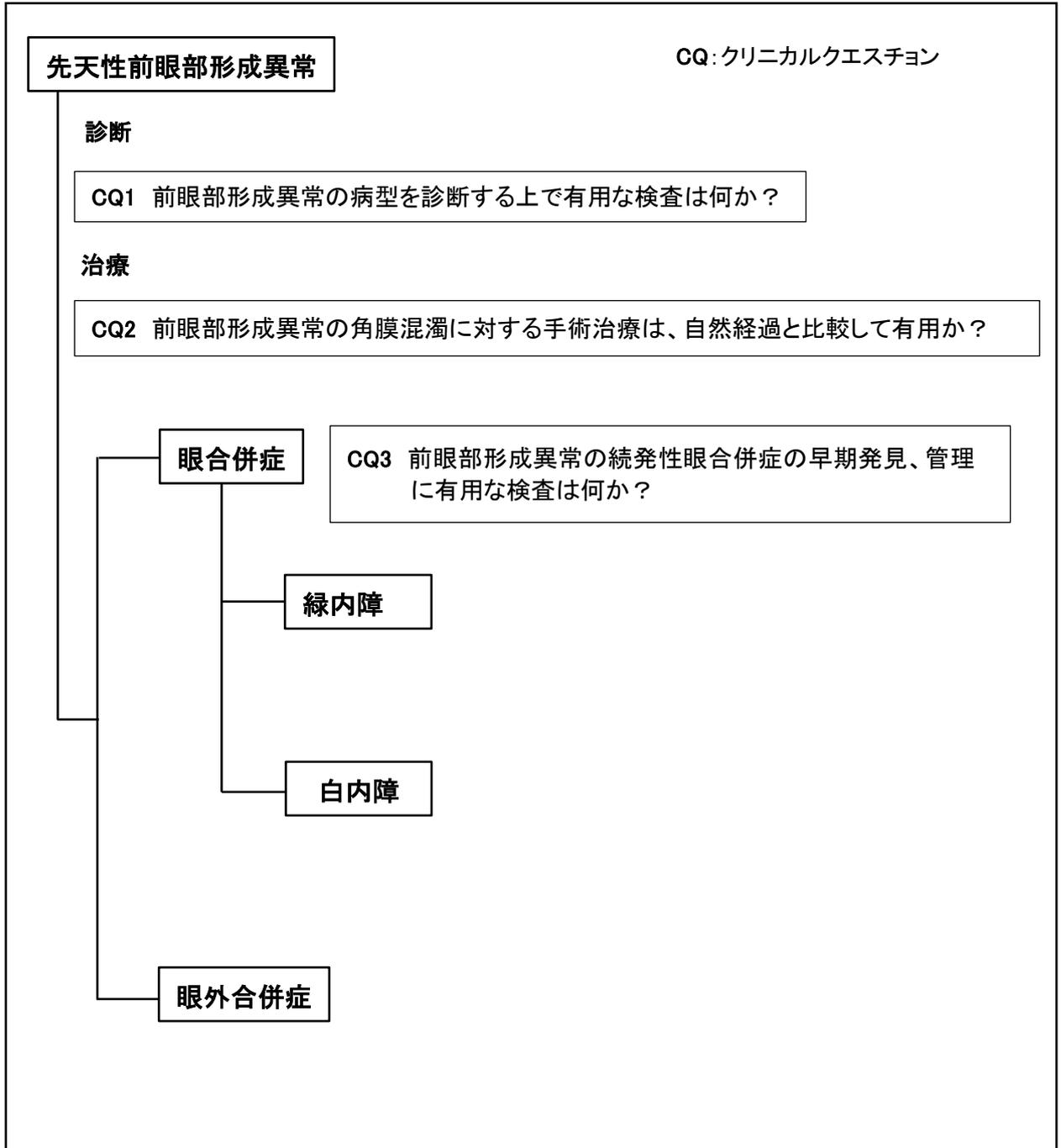
### 協力者

赤井 規晃 大阪大学附属図書館生命科学図書館  
西田 希 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学／眼科学

## ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	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？	臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、超音波生体顕微鏡 (Ultrasound Biomicroscope ; UBM) および前眼部光干渉断層計 (前眼部 Optical Coherence Tomography ; 前眼部 OCT) を提案する。	弱い:「実施する」ことを提案する
2	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？	前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はない。手術治療によって短期的には角膜透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできない。	弱い:「実施しない」ことを提案する
3	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？	小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要である。前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見、管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査を提案する。眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の程度も参考になる。	弱い:「実施する」ことを提案する

## 診療アルゴリズム



## 重要用語の解説

用語名	解説
Axenfeld (アクセンフェルド) 異常	前眼部形成異常のひとつで、隅角の Schwalbe (シュワルベ) 線の肥厚と前方移動、虹彩前癒着を特徴とする。緑内障を合併することが多い。
強膜化角膜	角膜の一部または全部が不透明で、強膜に類似する先天異常。扁平角膜とも呼ばれる。
後部円錐角膜	角膜後部実質が限局性に欠損する先天疾患。病変部は限局性に陥凹し、後面の湾曲が強くなる。
後部胎生環	Schwalbe (シュワルベ) 線が前房側に突出、肥厚し、前方に偏位した先天異常。角膜周辺部に輪状の白濁としてみられる。
形態覚遮断弱視	角膜混濁、白内障、眼瞼下垂などのために鮮明な網膜像が得られないことから生じる弱視。
羞明	まぶしい症状。
前眼部形成異常	眼の発生異常のうち主な異常所見が前眼部(角膜・虹彩・隅角)に限局しているもの。
前部ぶどう腫	角膜が虹彩組織とともに前方に突出した先天異常。菲薄化した角膜と虹彩は癒着している。
Peters (ペータース) 異常	前眼部形成異常のひとつで、角膜内皮および Descemet (デスメ) 膜の欠損部に一致して角膜混濁を生じる。前房隅角の異常や白内障を伴うこともある。緑内障の合併に注意を要する。
Rieger (リーガー) 異常	前眼部形成異常のひとつで、隅角の Schwalbe (シュワルベ) 線の前房内への突出、虹彩癒着、虹彩萎縮を伴う。緑内障を生じることが多い。
ロービジョンケア	視覚障害者に対するリハビリテーション。

## 略語一覧

略語名	正式名称
CQ	Clinical Question クリニカルクエスション
OCT	Optical Coherence Tomography 光干渉断層計
PKP	Penetrating Keratoplasty 全層角膜移植
SR	Systematic Review システマティックレビュー
UBM	Ultrasound Biomicroscope 超音波生体顕微鏡

## 推奨と解説の読み方

### ガイドライン全体を通じて

本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に準拠して作成を行った。ガイドライン作成委員会の検討により重要臨床課題を決定し、推奨として提示可能なものはクリニカルクエスチョン（CQ）の形で取り上げ、CQ のアウトカムごとにシステムティックレビュー（SR）を実施し、その結果に基づいた推奨を作成した。

### クリニカルクエスチョン（CQ）

クリニカルクエスチョンとは、診療ガイドラインで取り上げた重要臨床課題に基づいて、診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素（PICO）を抽出し、ひとつの疑問文で表現したものである。本診療ガイドラインでは、重要臨床課題を「診断」「治療」「眼合併症」の3つの項目に分け、3つのCQを設定した。

### 推奨提示

推奨文は各CQのSR結果をもとに、アウトカムに関する「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」「患者の価値観や意向の多様性」「経済的な視点」を考慮して、ガイドライン作成グループの審議により決定した。

希少疾患という特性上、科学的根拠に基づく推奨提示が困難と考えられるものについても、限られたエビデンスを集約し最善と考えられる方針を推奨として提示した。

### 推奨の強さ

推奨の強さは、スコープに定めた方法によりガイドライン作成グループが決定し、推奨の向きと強さにより次の4つのカテゴリーで提示した。

- 「実施する」ことを強く推奨する
- 「実施する」ことを弱く推奨する（提案する）
- 「実施しない」ことを弱く推奨する
- 「実施しない」ことを強く推奨する（提案する）

### CQに対するエビデンスの強さ

アウトカムごとに評価された「エビデンスの強さ（エビデンス総体）」を統合して、CQに対するエビデンスの総括を提示した。エビデンスの強さA～Dの定義は下記の通りで、症例報告や症例集積研究しかない場合は原則としてエビデンスの強さはD（非常に弱い）あるいはC（弱）と判定した。

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

- C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である  
D (非常に弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

#### 推奨作成の経過

CQ をもとに推奨提示に至った経緯について、記載した。

#### SR レポートのまとめ

定性的システマティックレビューの結果、エビデンス総体の強さの決定についての解説を記載した。

#### 文献

システマティックレビューに用いた引用文献一覧を提示した。

## 第1章 作成組織・作成経過

### 作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名	厚生労働科学研究費補助金 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」研究班
	関連・協力学会名	日本眼科学会
	関連・協力学会名	日本角膜学会
	関連・協力学会名	日本小児眼科学会

(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究 科脳神経感覚器外科学(眼 科学)／眼科学	ガイドライン作 成の統括
		村上 晶	順天堂大学大学院医学研究 科眼科学／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		東 範行	国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室／眼 科学	ガイドライン作 成の指示
		島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院 眼科／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病 院／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室 ／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医 学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究 科眼科学／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学 教室／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		臼井 智彦	東京大学医学部附属病院眼 科・視覚矯正科／眼科学	ガイドライン作 成の指示
		大家 義則	大阪大学大学院医学系研究 科脳神経感覚器外科学(眼 科学)／眼科学	ガイドライン作 成の指示

(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	大家 義則	大阪大学大学院医学系研究 科脳神経感覚器外科学(眼 科学)／眼科学	パブリックコメ ントビュー、ガ イドラインの開 示
	西田 希	大阪大学大学院医学系研究 科脳神経感覚器外科学／眼 科学	パブリックコメ ントビュー、ガ イドラインの開	

				示
--	--	--	--	---

(4) 診療ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室 ／眼科学	ガイドライン作 成
		西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究 科脳神経感覚器外科学(眼 科学)／眼科学	ガイドライン作 成
		東 範行	国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室／眼 科学	ガイドライン作 成
		宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病 院／眼科学	ガイドライン作 成
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医 学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作 成
		榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学 教室／眼科学	ガイドライン作 成

(6) システムティック レビューチーム	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	山田 知美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部／生物統 計学	システムティッ クレビューの統 括
		重安 千花	杏林大学医学部眼科学教室 ／眼科学	システムティッ クレビュー
		子島 良平	医療法人明和会宮田眼科病 院／眼科学	システムティッ クレビュー
		森 洋斉	医療法人明和会宮田眼科病 院／眼科学	システムティッ クレビュー
		内野 裕一	慶應義塾大学医学部眼科学 教室／眼科学	システムティッ クレビュー
		三田村浩人	慶應義塾大学医学部眼科学 教室／眼科学	システムティッ クレビュー
		大本 美紀	慶應義塾大学医学部眼科学 教室／眼科学	システムティッ クレビュー
		池田 陽子	京都府立医科大学大学院医 学研究科眼科学／眼科学	システムティッ クレビュー
	倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部／統計学	システムティッ クレビュー	

(7) 外部評価委員会	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
		堀 裕一	東邦大学医療センター大森 病院眼科／眼科学	ガイドラインの 評価
	尾島 俊之	浜松医科大学健康社会医学 ／公衆衛生学、疫学	ガイドラインの 評価	

作成経過

項目	本文
作成方針	前眼部形成異常の診療に関わる全ての眼科医に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては可能な限り Minds に準拠し、ガイドライン作成の全課程を通じて作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは、患者と医療者の意思決定をサポートするために最適と考えられる推奨を提示するものであり、医療現場の裁量を制限するものではない。 実際の判断は、医療施設の状況や医師の経験、患者の病態、価値観、コスト等を考慮し、主治医と患者が協働して決定すべきである。
利益相反	<p>診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告対象は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態</li> <li>・申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。</li> </ul> <p>&lt;カテゴリー&gt;</p> <p>F (Financial Support / 経済的支援) 勤務先組織をとおして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*: 企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ)</p> <p>I (Personal Financial Interest / 個人的な経済利益) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合</p> <p>E (Employee / 利害に関係のある企業の従業員) 利害に関係のある企業の従業員である場合</p> <p>C (Consultant / 利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている) 現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合</p> <p>P (Patent / 特許権を有する、または特許を申請中) 研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業等)特許権を有する場合、または特許を申請中の場合</p> <p>R (薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬等を受け取っている) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合(*: 報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会&lt;Review panel&gt;に関する委員に対する費用、などを含む)</p> <p>N (No Commercial Relationship / 上記カテゴリーのすべてに該当しない) 上記カテゴリーのすべてに該当しない場合</p> <p>&lt;クラス&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I. 0円</li> <li>II. 1円から50万円未満</li> <li>III. 50万円から500万円</li> <li>IV. 500万円超</li> </ul> <p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである。</p>

	<p>企業名（50音順）：HOYA株式会社、MSD株式会社、エイエムオー・ジャパン株式会社、カールツァイス株式会社、株式会社アールテック・ウエノ、キッセイ薬品工業株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、コスモ・バイオ株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、スター・ジャパン合同会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、ロート製薬株式会社、わかもと製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、花王株式会社、株式会社シード、株式会社セルージュン、株式会社タカギセイコー、株式会社トーマコーポレーション、株式会社ヘルスケアシステムズ、株式会社レイメイ、興和株式会社、興和創薬株式会社、参天製薬株式会社、千寿製薬株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、中央産業貿易株式会社、日東メディック株式会社、日本アルコン株式会社、日本ビーシージー製造株式会社</p>
作成資金	<p>厚生労働科学研究費補助金 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</p>
組織編成	<p>ガイドライン統括委員会</p>
	<p>研究代表者および研究分担者である、眼科医 11 名により編成された。</p>
	<p>ガイドライン作成グループ</p>
	<p>ガイドライン統括委員会によって選定された、眼科医 6 名により編成された。</p>
	<p>システマティックレビューチーム</p>
	<p>ガイドライン統括委員会によって選定された眼科医 7 名、統計グループ 2 名により編成された。</p>
作成工程	<p>準備</p>
	<p>2017 年 7 月 15 日 第 1 回班会議（大阪） ・診療ガイドラインの定義、作成する上での注意事項の確認が行われた。</p>
	<p>2017 年 10 月 14 日 第 2 回班会議（東京） ・作成体制の決定、外部評価委員の決定が行われた。</p>
	<p>2017 年 11 月 ・Minds 作成セミナーの受講を開始した。</p>
	<p>スコープ</p>
	<p>2018 年 7 月 15 日 第 4 回班会議（東京） ・ガイドライン作成グループにより作成されたスコープ草案をもとにディスカッションが行われた。</p>
	<p>2018 年 10 月 ・メーリングリスト等にてディスカッションが行われ、スコープの最終化が行われた。</p>
	<p>システマティックレビュー</p>
<p>2018 年 7 月 15 日 第 4 回班会議（東京） ・文献検索方法、検索データベース、データベースの採録期間等についてディスカッションが行われた。</p>	
	<p>2018 年 11 月</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・文献検索を開始した。</li> </ul>
	<p>2019年2月9日 第5回班会議（京都）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・進捗報告および問題点についてのディスカッションが行われた。</li> </ul>
	<p>2019年7月～10月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エビデンスの評価およびSRまとめが行われた。</li> </ul>
	<p>推奨作成</p>
	<p>2019年10月25日 第6回班会議（京都）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨草案についてディスカッションが行われた。</li> </ul>
	<p>2019年12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・メーリングリスト等にて、インフォーマルコンセンサス形成法により推奨が決定された。</li> </ul>
	<p>最終化</p>
	<p>2020年2月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価委員による外部評価が行われた。</li> </ul>
	<p>2020年3月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価で寄せられた意見に基づき改定が行われ、最終化された。</li> </ul>
	<p>公開</p>

## 第2章 スコープ

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を改訂し、診療ガイドラインを作成した。前眼部形成異常は先天性角膜混濁の主要な原因であるが、その臨床像は多岐にわたり、重症度は症例により大きく異なることが知られている。診断基準ならびに重症度分類は厚生労働省研究班で提唱されたものに準じ、臨床判断を必要とする問題：クリニカルクエスション (clinical question: CQ) に対しては evidence based medicine (EBM) に基づく回答を記載した。しかしながら当該疾患は希少性が高いゆえ国内外におけるエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない。このため本診療ガイドラインにおいては、研究分担者が以前に施行した全国調査や前眼部形成異常データベースなど、本委員会の見解に頼らざるを得なかった部分が多く存在する。

本診療ガイドラインは現時点における本邦での標準的な診療指針を示したものであるが、実際の診療では個々の症例において個々の事情や病態を十分に考慮したうえで治療方針を決定する必要がある。本診療ガイドラインは治療選択を強制するものではなく、医師の裁量を制限するものでもない。なお、今後、診断や治療法の進歩に伴い、適宜改定されていく必要がある。

### I 臨床的特徴

前眼部形成異常は、眼先天異常のうち主な異常所見が前眼部（角膜・虹彩・隅角）に限局しているものであり、後部胎生環、Axenfeld 異常、Rieger 異常、後部円錐角膜、Peters 異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫の総称である（付図 1）。

付図 1



## II 疫学的特徴

本邦における角膜混濁を伴う前眼部形成異常の発症頻度は、先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究（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、出生 12,000-15,000 人に 1 人、年間 70-90 例程度と推定される希少疾患である<sup>1-3)</sup>。しかしながら、角膜混濁を伴わないか明瞭でない軽症例はこれらの調査に含まれておらず、実数はさらに多い可能性がある。スペインの報告では、出生 5,000-6,000 人に 1 人と推定されている<sup>4)</sup>。性差はない。

孤発例が多いが、常染色体劣性遺伝または常染色体優性遺伝を示す例もみられる<sup>5)</sup>。

## III 病態生理

前眼部の発生は、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。

前眼部形成異常に伴う角膜混濁は角膜後面の欠損を基本所見とし、胎生 6 週の第 1 波の神経堤細胞の遊走異常に由来する<sup>6-8)</sup>。続発的に第 2 波、第 3 波の異常も伴うため臨床像は多岐にわたり、上記の疾患群は一連のスペクトラムにある疾患群と捉えることができる<sup>9-14)</sup>。*PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, *FOXC1* などの遺伝子変異が報告されている<sup>13, 15, 16)</sup>。

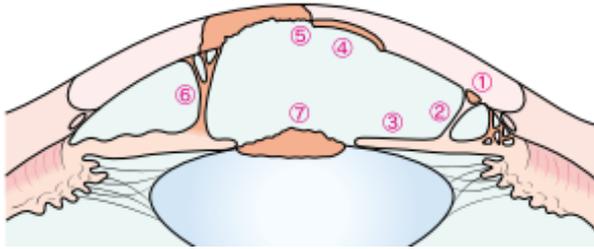
前眼部形成異常は片眼性の場合も両眼性の場合もあるが、本邦の統計では両眼性が 3/4 程度を占めている。また、一眼が Peters 異常である場合、僚眼も約半数では Peters 異常であり、20-30%では強膜化角膜、前部ぶどう腫など別の前眼部形成異常を示す<sup>2, 5)</sup>。

## IV 臨床症状、検査所見

### 1. 眼所見

前眼部形成異常を示す代表所見として、①Schwalbe 線の前方移動、②虹彩索、③虹彩実質の萎縮、④角膜後面陥凹、⑤角膜後面欠損・角膜混濁、⑥角膜混濁部位への虹彩癒着、⑦角膜混濁部位への水晶体前方移動、があげられる（付図 2）<sup>9, 10, 17)</sup>。

付図 2



		後部胎生環	Axenfeld 異常	Rieger 異常	後部鈍角膜	Peters 異常		
Schwalbe 線の前方移動	①							
虹彩索	②							
虹彩実質の萎縮	③							
角膜後部陥凹	④							
角膜後部欠損・混濁	⑤							
角膜後部への虹彩癒着	⑥							
角膜後部への水晶体変位	⑦							

Peters 異常では、⑤中央部の角膜後部欠損と⑥虹彩索状物を示す (Peters 異常 I 型)。⑦水晶体の前方移動や白内障を伴う場合があり、Peters 異常 II 型と呼ばれる。

## 2. 全身所見

片眼性の症例と比較して両眼性の症例において、全身合併症を有する確率が高いと報告されている<sup>18)</sup>。20-30%に心血管異常、神経疾患、発達遅滞、全身多発奇形など多様な全身異常を合併する<sup>2, 5, 19)</sup>。発生学的に神経堤 (neural crest) を共通の起源とする正中線上の組織の異常が多くみられることを特徴とする<sup>6, 20, 21)</sup>。

このうち、歯奇形、顔面骨奇形、臍異常、下垂体病変などを合併したものを Axenfeld-Rieger 症候群と呼ぶ。PITX2 遺伝子異常が報告されており、常染色体優性遺伝を示す。また口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併したものを Peters plus 症候群と呼ぶ。B3GALT1 遺伝子変異が報告されており、常染色体劣性遺伝を示す。

## V 診断と検査

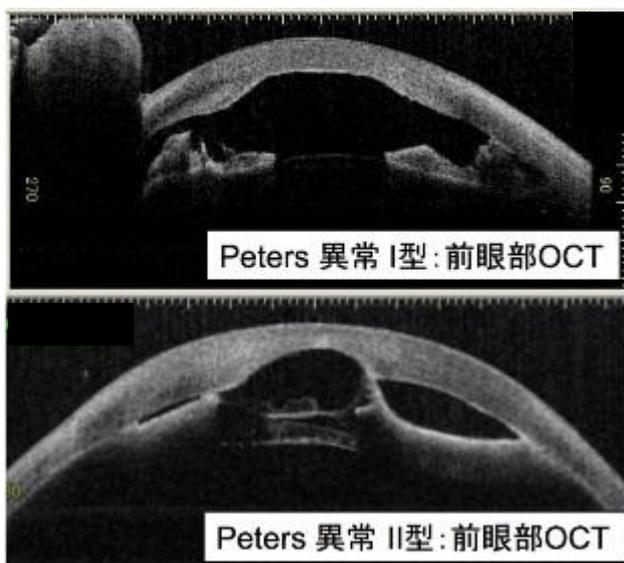
新生児、乳幼児の片眼または両眼の全面または一部の角膜混濁で、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損を伴っている場合には前眼部形成異常を考慮する。

最も頻度の高い Peters 異常では、角膜後部欠損部に一致した中央部の角膜混濁が基本所見であるが、広範なびまん性の混濁を呈することもある。細隙灯顕微鏡検査で虹彩索状物

や水晶体の前方移動または白内障が確認できれば確定診断につながる。

Peters 異常や強膜化角膜で角膜混濁が強く、細隙灯顕微鏡検査で観察困難な場合には、前眼部光干渉断層計（前眼部 OCT）や前眼部超音波検査（UBM）が有用である（付図 3）<sup>22-26</sup>。

付図 3



強膜化角膜では角膜の大部分または全てが強膜と判別困難な白色組織で形成され、表面は血管を伴った上皮組織で覆われる。周辺部や中央部の一部に正常角膜組織が観察されることもある。強膜化角膜においても Peters 異常と同様に前眼部 OCT では角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、水晶体異常がみられる。前部ぶどう腫は角膜実質の広範な菲薄化と前房消失があり、虹彩が角膜上皮を裏打ちした状態で眼圧によって前方に突出したものである<sup>23</sup>。

後眼部の異常の有無を検索するために B モード超音波検査、可能なら眼底検査を行う。続発性に眼圧上昇を生じる可能性があり、定期的な眼圧測定が推奨される。眼圧検査を含め、幼少児で眼科的検査が施行困難な場合には全身麻酔下での検査を計画する。

屈折検査・視力検査による視機能評価が望ましいが、角膜混濁のため屈折の評価は自覚的検査に依ることが多い。幼少児や発達遅滞など視力検査が不可能な例では、眼科検査所見と視反応、日常生活での行動などから推定する場合もある。

## VI 治療と予後

Peters 異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが<sup>27, 28</sup>、強膜化角膜、前部ぶどう腫では混濁は変化しない。いずれの場合も形態覚遮断弱視を伴うので、特に片眼性の場合には弱視治療を早期から開始する必要があるが、視力予後は概して不良である。

視力は Peters 異常では 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈する例が多く、強膜化角膜と前部ぶどう腫ではほぼ全例が 0.01 未満である<sup>2)</sup>。

Peters 異常や強膜化角膜では全層角膜移植術が施行されることがあるが、術後の視力は疾患重症度に依存することが多い<sup>18, 19, 29)</sup>。また乳幼児の角膜移植は手術手技と術後管理が難しく<sup>19, 30-35)</sup>、角膜移植片の拒絶反応、白内障、手術不可能な網膜剥離や眼球瘻などの合併が成人より多くみられ<sup>30, 36)</sup>、本邦ではほとんど行われていない<sup>27, 37)</sup>。前部ぶどう腫では眼球突出や角膜穿孔などのために眼球摘出術・眼球内容除去術が施行されることがある。

前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発緑内障をきたしやすく<sup>9, 27, 38)</sup>、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。続発性に水晶体混濁（白内障）をきたす場合もある<sup>9, 39)</sup>。

症例により角膜混濁の程度に幅があるため視機能障害の程度は異なるものの、ロービジョンケアを行い残存視機能の発達と活用を図ることは重要である。前眼部形成異常では角膜混濁と不正乱視に伴いコントラスト感度の低下や羞明を生じやすいため、可能な場合は屈折矯正を行い、また照明などに留意する工夫が必要である<sup>40)</sup>。

## Ⅶ 診療の全体的な流れ

難病としての前眼部形成異常を考慮した場合、日常生活や就学に影響を及ぼすような視覚障害の有無とその程度、定期的な医学的管理の必要性の有無が重要となる。

この観点から、診断基準では前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重症の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫を主な対象とすることを明記した。また重症度分類では、日常生活機能に最も影響する良い方の眼の視力で分類を行い、前眼部形成異常の軽症例である後部胎生環、Axenfeld 異常、Rieger 異常、後部円錐角膜は緑内障を併発しない限り除外されるようにした。また学童期以降に緑内障の合併に伴い視力予後が悪化する症例、頻繁な通院を要する症例への配慮として、付記として「続発性に片眼または両眼に緑内障を生じた I~III 度の例では、1 段階上の重症度分類に移行する」を追加した。

### I. 診断基準

本診断基準は前眼部形成異常のうち、角膜混濁のために重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜、前部ぶどう腫を主な対象としたものである。

診断に特に有用な検査は、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（前眼部 OCT）検査である。

診断基準項目

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または片眼性の、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。

## II. 重症度分類

1) または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。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考すべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけはないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

### 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

## Ⅷ 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およ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。

- ・前眼部形成異常の診断
- ・角膜混濁の治療
- ・主要な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およ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

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

#### 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様々である。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度も様々である。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。

#### 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混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけての弱視治療と視覚リハビリテーションが基本である。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。

#### 3) 緑内障等の眼合併症の管理

前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発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。

### 7. 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. 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？

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？

## IX 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：2018年11月～12月

文献スクリーニング：2018年12月～2019年6月

エビデンス総体の評価および統合：2019年7月～10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

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

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。

## X 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

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

外部評価を実施する。また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

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。また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

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。

(山田 昌和、重安 千花)

## 文献

- 1) 山田昌和：先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究：平成21年度総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業，東京，2010.
- 2) Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N: Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea* 31: 293-298, 2012.
- 3) 山田昌和：小児眼科疾患 前眼部形成異常. *眼科* 59: 931-936, 2017.
- 4) Bermejo E, Martinez-Frias ML: Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 75: 497-504, 1998.
- 5) Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ: Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea* 23: 565-570, 2004.
- 6) Beauchamp GR, Knepper PA: Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21: 209-214, 1984.
- 7) Kenyon KR: Mesenchymal dysgenesis in Peter's anomaly, sclerocornea and

- congenital endothelial dystrophy. *Exp Eye Res* 21: 125-142, 1975.
- 8) Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, Khaw PT: A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol* 51: 213-231, 2006.
  - 9) Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR: Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol* 20: 3-27, 1975.
  - 10) Reese AB, Ellsworth RM: The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol* 75: 307-318, 1966.
  - 11) 尾関年則, 佐野雅洋, 森宏明, 白井正一郎, 馬嶋昭生: 神経堤細胞遊走不全と前眼部形成異常. *臨床眼科* 45: 1419-1423, 1991.
  - 12) Nischal KK: Congenital corneal opacities - a surgical approach to nomenclature and classification. *Eye (Lond)* 21: 1326-1337, 2007.
  - 13) Nischal KK: Genetics of Congenital Corneal Opacification--Impact on Diagnosis and Treatment. *Cornea* 34 Suppl 10: S24-34, 2015.
  - 14) Ohuchi H, Sato K, Habuta M, Fujita H, Bando T: Congenital eye anomalies: More mosaic than thought? *Congenit Anom (Kyoto)*, 2019.
  - 15) Sowden JC: Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond)* 21: 1310-1318, 2007.
  - 16) Azuma N, Yamada M: Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 828-830, 1998.
  - 17) 重安千花: 角膜先天異常. 仁科幸子 編 専門医のための眼科診療クオリファイ 9 子どもの眼と疾患. 中山書店, 東京, 105-109, 2012.
  - 18) Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR: Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 30: 939-944, 2011.
  - 19) Chang JW, Kim JH, Kim SJ, Yu YS: Long-term clinical course and visual outcome associated with Peters' anomaly. *Eye (Lond)* 26: 1237-1242, 2012.
  - 20) Steinsapir KD, Lehman E, Ernest JT, Tripathi RC.: Systemic neurocristopathy associated with Rieger's syndrome. *Am J Ophthalmol* 110: 437-438, 1990.
  - 21) Traboulsi EI, Maumenee IH: Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol* 110: 1739-1742, 1992.
  - 22) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森和彦, 上野盛夫, 木下茂: 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. *日眼会誌* 119: 16-21, 2015.
  - 23) Majander AS, Lindahl PM, Vasara LK, Krootila K: Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology* 119: 2450-2457, 2012.
  - 24) Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS: Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound

- biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86: 62-69, 2002.
- 25) Kiryu J, Park M, Kobayashi H, Kondo T: Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eyes of infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 35: 320-322, 1998.
  - 26) 朴真紗美, 桐生純一, 栗本康夫, 小林博, 近藤武久: 超音波バイオマイクロスコープによる強膜化角膜と小角膜の前眼部の観察. *日眼会誌* 101: 69-73, 1997.
  - 27) Yoshikawa H, Sotozono C, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Kinoshita S: Long-term clinical course in eyes with Peters anomaly. *Cornea* 36: 448-451, 2017.
  - 28) 佐野雅洋, 尾関年則, 白井正一郎, 馬嶋 昭生: Peters 奇形における角膜混濁の臨床経過. *臨床眼科* 48: 995-999, 1994.
  - 29) Kim YW, Choi HJ, Kim MK, Wee WR, Yu YS, Oh JY: Clinical outcome of penetrating keratoplasty in patients 5 years or younger: Peters anomaly versus sclerocornea. *Cornea* 32: 1432-1436, 2013.
  - 30) Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD: Long-term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly. *Ophthalmology* 106: 833-848, 1999.
  - 31) Zhu AY, Marquezan MC, Kraus CL, Prescott CR: Pediatric corneal transplants: Review of current practice patterns. *Cornea* 37: 973-980, 2018.
  - 32) Lin Q, Shi W, Miao S, Zhang Y, Li L, Pan Z: Visual outcomes and prognostic factors of successful penetrating keratoplasty in 0- to 7-year-old children with congenital corneal opacities. *Cornea* 37: 1237-1242, 2018.
  - 33) Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC: Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *Am J Ophthalmol* 144: 104-108, 2007.
  - 34) Dana MR, Schaumberg DA, Moyes AL, Gomes JA: Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgenesis. Multicenter Pediatric Keratoplasty Study. *Ophthalmology* 104: 1580-1586, 1997.
  - 35) Huang C, O'Hara M, Mannis MJ: Primary pediatric keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea* 28: 1003-1008, 2009.
  - 36) Yang LL, Lambert SR, Drews-Botsch C, Stulting RD: Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. *J AAPOS* 13: 175-180, 2009.
  - 37) 山田昌和: 手術手技のコツ 小児の角膜移植のコツ. *眼科手術* 26: 62-65, 2013.
  - 38) Stone DL, Kenyon KR, Green WR, Ryan SJ: Congenital central corneal leukoma (Peters' anomaly). *Am J Ophthalmol* 81: 173-193, 1976.
  - 39) Withers SJ, Gole GA, Summers KM: Autosomal dominant cataracts and Peters

anomaly in a large Australian family. Clin Genet 55: 240-247, 1999.

- 40) 仁科幸子, 新井千賀子, 越後貫滋子, 赤池祥子, 富田香, 守田好江, 他: 乳幼児のロービジョンケアの現状と問題点 医療機関と教育機関の共同ケアによる成果. 眼科臨床医報 96: 57-61, 2002.

## 第3章 推奨

### — 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？

(宮田 和典、子島 良平、森 洋斉)

#### 推奨提示

臨床所見より前眼部形成異常が疑われる症例での病型を診断する検査として、UBMおよび前眼部 OCT を提案する。両検査とも、細隙灯顕微鏡では観察が困難である角膜裏面や隅角、虹彩の状態の把握に有効であると考えられ、病型を診断する検査として実施することを提案する。ただし症例によっては、局所または全身麻酔下での検査が必要である。

#### 推奨の強さ

弱い：「実施する」ことを提案する

#### CQに対するエビデンスの強さ

A (強)    B (中)    C (弱)    D (非常に弱い)

#### 推奨作成の経過

本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、細隙灯顕微鏡では観察困難である前眼部の詳細が把握できることを重要視した。

前眼部形成異常では角膜混濁を伴う症例が多く、細隙灯顕微鏡のみでの病型の診断は困難と考える。角膜混濁を有する症例において、角膜や隅角、虹彩の構造異常を解析できる可能性のある検査として UBM や前眼部 OCT が考えられ、これらの検査の有効性についての論文検索を行った。

前眼部形成異常の診断における UBM や前眼部 OCT の有効性に関する文献は、系統的検索を行った結果、7 編の症例報告<sup>1-7)</sup>、6 編のケースシリーズスタディ<sup>8-13)</sup>、1 編のコホート研究<sup>14)</sup>を採用した。このうち UBM を用い診断を行った報告は 8 編<sup>4-8, 11, 13, 14)</sup>、前眼部 OCT を用いた報告は 6 編であった<sup>1-3, 9, 10, 12)</sup>。これらにつき病型の診断での有効性、有害事象についての SR を行った。

なお前眼部形成異常は希少疾患であるため、先行するガイドラインやシステマティックレビュー、ランダム化比較試験といった質の高い文献が存在しない。このため SR では症例報告、ケースシリーズスタディ、コホート研究をベースに検討を行っている。このため各

報告における患者年齢や国籍、検査機器が多岐にわたる点には注意が必要である。

病型の診断に UBM を用いた報告 8 編では、いずれにおいても UBM を用いることで前房内の詳細な観察が可能であったとされている。しかしながら接触型検査である UBM では、局所もしくは全身麻酔が必要であることに留意すべきである。

前眼部 OCT を用いた報告 6 編では UBM と同様、前眼部 OCT を用いることで、細隙灯顕微鏡では観察できなかった前眼部の詳細な観察が可能であったと報告されている。

有害事象については UBM および前眼部 OCT いずれにおいても、今回、検討対象となったいずれの文献においても報告されていない。

## SR レポートのまとめ

### 1. 病型の診断

病型の診断に UBM を用いた報告については 8 編採用した。いずれの報告においても UBM により前房内の詳細な観察が可能であったとされている。接触型検査である UBM では局所もしくは全身麻酔が必要と考えられるが、症例報告ではどのような麻酔を行ったかの詳細について述べられている文献は無かった。Dietlein らは Peters 異常や Rieger 症候群を含んだ先天性緑内障についてのケースシリーズスタディで全身麻酔下での UBM 検査の有効性を報告している<sup>13)</sup>。吉川らの報告したケースシリーズスタディでは鎮静剤内服下での検査が行われていた<sup>11)</sup>。また Mannino らは協力的な被検者であれば、0.4%オキシプロカイン塩酸塩を用い局所麻酔下での検査が可能であったと報告している<sup>14)</sup>。

非接触型検査である前眼部 OCT を用いた報告は 6 編採用した。UBM と同様、前眼部 OCT を用いることで、細隙灯顕微鏡では観察できなかった前眼部の詳細な観察が可能であったと報告されている。Hong らは、角膜移植術の際の全身麻酔下での検査が術式の選択に有効であったと報告している<sup>12)</sup>。また Wang らは、疼痛が強く UBM が行えなかった成人男性の診断に前眼部 OCT が有効であったと報告している<sup>1)</sup>。

患者年齢や国籍、使用機器のばらつきなどのリスクの存在があり、またこれらの報告は観察研究レベルであることからエビデンスレベルは C と判断した。

### 2. 有害事象

前眼部形成異常の診断における UBM および前眼部 OCT での有害事象は、今回、検討対象となったいずれの文献においても報告されていないが、局所麻酔についてのリスクは低く、また適切な管理下での全身麻酔であればリスクは高くないと考える。

以上、臨床所見から前眼部形成異常が疑われる患者の病型診断における UBM、前眼部 OCT は病型の診断において有効であり、有害事象のリスクは低いと結論づける。

## 文献

- 1) Wang D, Wang M, Console JW, He M, Seider MI, Lin SC : Distinctive findings in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome using high-resolution AS-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40: 589-592, 2009.
- 2) Hashemi H, Ghaffari R, Mohebi M : Posterior lamellar keratoplasty (DSAEK) in Peters anomaly. *Cornea* 31: 1201-1205, 2012.
- 3) Hou JH, Crispim J, Cortina MS, Cruz Jde L : Image-guided femtosecond laser-assisted cataract surgery in Peters anomaly type 2. *J Cataract Refract Surg* 41: 2353-2357, 2015.
- 4) Zhang Y, Zhou J, Zhu D : Ultrasonographic characteristics of congenital corneal staphyloma. *J Med Ultrason* 43: 291-293, 2016.
- 5) Todorova MG, Grieshaber MC, Cámara RJ, Miny P, Palmowski-Wolfe AM. : Anterior segment dysgenesis associated with Williams-Beuren syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* doi: 10.1186/1471-2415-14-70. 2014.
- 6) Badlani VK, Quinones R, Wilensky JT, Hawkins A, Edward DP : Angle-closure glaucoma in teenagers. *J Glaucoma* 12: 198-203, 2003.
- 7) Nishide T, Nakanishi M, Hayakawa N, Kimura I, Mizuki N : Cataract surgery for tilted lens in Peters' anomaly type 2. *Case Rep Ophthalmol* 26: 134-137, 2013.
- 8) Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS : Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 86: 62-69, 2002.
- 9) Cauduro RS, Ferraz Cdo A, Morales MS, Garcia PN, Lopes YC, Souza PH, Allemann N : Application of anterior segment optical coherence tomography in pediatric ophthalmology. *J Ophthalmol* doi:10.1155/2012/313120. 2012.
- 10) Majander AS, Lindahl PM, Vasara LK, Krootila K : Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology* 119: 2450-2457, 2012.
- 11) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森和彦, 上野盛夫, 木下茂 : 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. *日眼会誌* 119 : 16-21, 2015.
- 12) Hong J, Yang Y, Cursiefen C, Mashaghi A, Wu D, Liu Z, Sun X, Dana R, Xu J. : Optimising keratoplasty for Peters' anomaly in infants using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 101: 820-827, 2017.
- 13) Dietlein TS, Engels BF, Jacobi PC, Krieglstein GK : Ultrasound biomicroscopic patterns after glaucoma surgery in congenital glaucoma. *Ophthalmology* 107: 1200-1205, 2000.
- 14) Mannino G, Abdolrahimzadeh B, Calafiore S, Anselmi G, Mannino C, Lambiase A : A review of the role of ultrasound biomicroscopy in glaucoma associated with rare diseases of the anterior segment. *Clin Ophthalmol* 29: 1453-1459, 2016.

## —治療—

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？

(榛村 重人、内野 裕一、三田村浩人、大本美紀)

### 推奨提示

前眼部形成異常の角膜混濁に対する手術治療を自然経過と比較した報告はない。手術治療によって短期的には角膜透明治癒が得られることもあるが、長期予後は不明である。術中の硝子体切除や水晶体切除に伴う合併症のリスクや術後の続発緑内障の発症もあり、実施を推奨することはできない。

### 推奨の強さ

弱い：「実施しない」ことを提案する

### CQに対するエビデンスの強さ

A (強)    B (中)    C (弱)    D (非常に弱い)

### 推奨作成の経過

前眼部形成異常の混濁に対する手術治療は、全層角膜移植 (PKP) であり、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、移植角膜の透明治癒率と術後視力を重要視した。しかしながら術後長期予後が不明であり、前眼部形成異常の角膜混濁が希少疾患であることから RCT など存在しないため、医療者の考え方、医療環境、患者やその家族の強い要望などに大きく左右される可能性がある。

前眼部形成異常の混濁に対する手術治療の有効性についての論文検索を行った。自然経過と PKP を直接比較した RCT やシステマティックレビューなどの質の高い文献は存在しないため、16 編のケースシリーズスタディと 1 編のレビュー、1 編の症例報告を採用した。各報告における手術施行時の年齢、術後観察期間、人種、疾患重症度にはばらつきが多い点に注意が必要である。またケースシリーズや症例報告が論文化される場合、比較的経過の良好な症例が報告されやすい一方で、不良な症例は論文化されにくい出版バイアスを考慮する必要がある。

前眼部形成異常の角膜混濁に対する PKP の術後視力は、疾患の重症度に依存するところが多く、乳幼児の角膜移植の手術手技の術後管理の難しさも相まって、本邦ではほとんど行われていない。また Peters 異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが、自然経過と手術治療を比較検討した報告はない。従って、前眼部形成異常による角膜混濁

に対して、角膜移植が自然経過より優れているかは現時点で判断できない。また緑内障併発例や、PKP 手術時に水晶体切除や硝子体切除術を併用した場合は、移植片混濁を起しやすいため、術前の手術適応を慎重に検討する必要がある。なお、現在までに報告されている最長の術後観察期間は 10 年であり、それ以降の角膜移植術後経過については詳細な報告が存在しないことにも留意する必要がある。

#### SR レポートのまとめ

前眼部形成異常の混濁に対する手術治療は、PKP である。自然経過と PKP 術後を直接比較した RCT やシステマティックレビューなどの質の高い文献は存在しないため、16 編のケースシリーズスタディ<sup>1-5), 7-17)</sup>と 1 編のレビュー<sup>6)</sup>、1 編の症例報告<sup>18)</sup>を採用した。各報告における手術施行時の年齢、術後観察期間、人種、疾患重症度にはばらつきが多い点に注意が必要である。

角膜移植術後の視力は疾患の重症度に依存するところが多い。また乳幼児の特徴として手術手技ならびに術後管理の難しさは特筆すべき事項である。前眼部形成異常の角膜混濁を有する疾患には Peters 異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫が含まれる。その中でも特に単独疾患のケースシリーズスタディとして、Peters 異常に対する PKP の術後経過が比較的多く報告されている。レビュー<sup>6)</sup>において、PKP 術後における角膜の透明性は I 型（角膜混濁のみ）では比較的維持されるものの、II 型（角膜混濁以外の眼異常も示す）では不良であった。Peters 異常に対する PKP を施行したケースシリーズスタディ<sup>5, 7, 8, 14)</sup>でも、角膜混濁以外の眼異常を伴う症例や術後 1 か月以内に拒絶反応を示した症例では有意に移植片混濁が生じやすく<sup>5)</sup>、緑内障がある場合には視力予後は有意に不良となる<sup>8)</sup>。また Peters 異常に限らず、先天性角膜混濁に対する PKP 術後視力は、両眼性混濁の方が片眼性混濁に比較して有意に良好という報告がある<sup>1, 7)</sup>。また長期予後としては、移植片の状態が比較的安定している Peters 異常であっても、術後 10 年における角膜透明治癒率は約 35%に留まるとも報告されている<sup>14)</sup>。

前眼部形成異常による角膜混濁の中でも Peters 異常と比較検討されているのは強膜化角膜である。この 2 つの疾患群で比較したケースシリーズスタディで、角膜透明治癒期間として Peters 異常が平均で約 11 年に対し、強膜化角膜は約 3 年であり、術後平均 7 年における透明治癒率は、強膜化角膜は Peters 異常より PKP 術後経過は有意に不良であることが報告されている<sup>4)</sup>。

Peters 異常や強膜化角膜のみならず、先天性角膜混濁を有するほかの疾患群を含むケースシリーズスタディでの術後角膜透明治癒率の検討では、術後 3~4 年で約 45~70%であった<sup>2, 10, 11)</sup>。移植後拒絶反応は、白内障手術同時手術有りの場合で約 4 割に対し、無しの場合には約 3 割と差が生じ<sup>2)</sup>、PKP 再手術例や続発緑内障を生じた症例では移植片混濁が起きやすい<sup>2, 11)</sup>。また多施設共同研究でも、PKP 以外の眼内手術が必要であった症例では、移植角膜透明率や術後視力の低下が生じやすく<sup>16)</sup>、特に硝子体手術や水晶体切除術を同時に施行

した症例は移植片混濁の発生率が有意に高いことがわかっている<sup>17)</sup>。

以上から、前眼部形成異常の角膜混濁に対する角膜移植は、疾患の重症度に依存するところが多く、乳幼児の角膜移植の手術手技ならびに術後管理の難しさも相まって、本邦ではほとんど行われていない。また Peters 異常では成長に伴って角膜混濁自体は軽快することが多いが、自然経過と手術治療を比較検討した報告はない。従って、前眼部形成異常による角膜混濁に対して、角膜移植が自然経過より優れているかは現時点で判断できない。また緑内障合併症例や、PKP 手術時に水晶体切除や硝子体切除術を併用した場合は、移植片混濁を起こしやすいことから、術前の手術適応を慎重に検討する必要がある。さらに現在までに報告されている最長の術後観察期間は 10 年であり、それ以降の角膜移植術後経過については詳細な報告が存在しないことにも留意する必要がある。

## 文献

- 1) Lin Q, Shi W, Miao S, Zhang Y, Li L, Pan Z: Visual outcomes and prognostic factors of successful penetrating keratoplasty in 0- to 7-year-old children with congenital corneal opacities. *Cornea* 37: 1237-1242, 2018.
- 2) Zhang Y, Liu Y, Liang Q, Miao S, Lin Q, Zhang J, Pan Z, Lu Q: Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in infants and children of Beijing, China. *Cornea* 37: 1243-1248 2018.
- 3) Elbaz U1, Ali A, Mireskandari K: Long-term corneal endothelial cell counts after penetrating keratoplasty in infants. *Cornea* 35: 784-788, 2016.
- 4) Kim YW, Choi HJ, Kim MK, Wee WR, Yu YS, Oh JY: Clinical outcome of penetrating keratoplasty in patients 5 years or younger: Peters anomaly versus sclerocornea. *Cornea* 32: 1432-1436 2013.
- 5) Chang JW, Kim MK, Kim JH, Kim SJ, Wee WR, Yu YS: Long-term visual outcomes of penetrating keratoplasty for Peters anomaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 953-958, 2013.
- 6) Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR: Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 30: 939-944, 2011.
- 7) Basdekidou C, Dureau P, Edelson C, De Laage De Meux P, Caputo G: Should unilateral congenital corneal opacities in Peters' anomaly be grafted? *Eur J Ophthalmol* 21: 695-699, 2011.
- 8) Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC: Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *Am J Ophthalmol* 144: 104-108, 2007.
- 9) Michaeli A, Markovich A, Rootman DS: Corneal transplants for the treatment of congenital corneal opacities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 42: 34-44, 2005.

- 10) Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ: Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea* 23: 565-570, 2004.
- 11) Huang C, O'Hara M, Mannis MJ: Primary pediatric keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea* 28: 1003-1008, 2009.
- 12) Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD: J AAPOS Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS* 11:41-47, 2007.
- 13) Comer RM, Daya SM, O'Keefe M: Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS* 5: 285-290, 2001.
- 14) Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD: Long-term results of corneal graft survival in infants and children with peters anomaly. *Ophthalmology* 106: 833-848, 1999.
- 15) Frueh BE, Brown SI: Transplantation of congenitally opaque corneas. *Br J Ophthalmol* 81: 1064-1069, 1997.
- 16) Dana MR, Schaumberg DA, Moyes AL, Gomes JA: Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgenesis. Multicenter Pediatric Keratoplasty Study. *Ophthalmology* 104: 1580-1586, 1997.
- 17) Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, Holland EJ, Sugar A, Sugar J: The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology* 102: 1129-1138, 1995.
- 18) Bothun ED, Decanini A, Summers CG, Orchard PJ, Tolar J: Outcome of penetrating keratoplasty for mucopolysaccharidoses. *Arch Ophthalmol* 129: 138-144, 2011.

## —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？

(外園 千恵、池田 陽子)

### 推奨提示

小児では緑内障を疑う基準が成人とは異なることへの理解が必要である。前眼部形成異常における続発緑内障の早期発見、管理に有用な検査として、乳幼児では角膜径の測定と非啼泣時の眼圧検査、学童期以降から成人では眼圧検査を提案する。眼底が透見可能な症例では、視神経乳頭陥凹の程度も参考になる。

### 推奨の強さ

弱い：「実施する」ことを提案する

### CQに対するエビデンスの強さ

A (強)    B (中)    C (弱)    D (非常に弱い)

### 推奨作成の経過

本CQに対する推奨の作成に当たっては、続発してくる緑内障をいかに見逃さないかを重要視した。眼圧測定は複数の機器で測定する必要がある。また小児の緑内障の臨床所見は成人と異なるため、その理解が必要である。

前眼部形成異常は希少疾患であるため、先行するガイドラインやSR、ランダム化比較試験を行っている文献が存在せず、症例報告と、それをまとめたレビューしかない。前眼部形成異常の緑内障発見には、乳幼児では眼圧測定と角膜径測定が基本となる。眼圧は成人では21 mmHg以上が異常値となるが小児では15 mmHg以上になった時には異常を疑う。また、角膜径が12 mmを超える場合や角膜径の拡大が見られる場合には緑内障を疑う。角膜径の拡大がなくても眼軸が伸長することで眼球拡大が起こっている場合があることに注意が必要である。そのため眼軸測定も必要な検査の一つと考える。成人では視神経乳頭陥凹が0.7を超えると緑内障を疑うが、小児は視神経乳頭陥凹が0.3を超えれば緑内障を疑う必要がある。このように成人と小児の緑内障所見を疑う基準の違いを理解しておく必要がある。しかし角膜混濁の強い症例では前眼部や視神経乳頭陥凹などの眼底所見は透見不能であることも多い。UBMを使用すれば前眼部の把握ができる。検査協力が得られる年齢以降は前眼部OCTが、非接触・短時間の検査で前眼部把握に有用である。UBMや前眼部OCTが緑

内障の診断に直接的に役立つわけではないが、詳細な病型を把握することで緑内障の発症リスクを推測することができる。

前眼部形成異常における緑内障の早期発見・管理に有用な検査は、小児においてはまず非啼泣時の眼圧測定であり、入眠下で複数の機器での測定が望ましい。

## SR レポートのまとめ

### 1. 続発性眼合併症の早期発見に有用な検査

前眼部形異常の対象疾患を Peters 異常、強膜化角膜、無虹彩症、Axenfeld 異常、角膜混濁、小児緑内障、小児続発緑内障などで総説／解説、症例報告の文献検索を行い、検討を行った。眼合併症として特に緑内障を念頭に置く必要があることから、最も重要な検査は眼圧、角膜径、眼底検査（視神経乳頭陥凹）の観察である。眼圧は複数の機器で眼圧測定することが推奨されており、アイケア眼圧計、アイケアプロ眼圧計、パーキンスアプラネーション眼圧計、トノペン、触診などにおける方法をできるだけ多く用いることが望ましい<sup>1)</sup>。成人と違って小児では眼圧が低く<sup>2, 3)</sup>、15 mmHg 以上であれば緑内障を疑う<sup>4, 5)</sup>。また小児は2歳ころまでは眼圧上昇が起きた際に、眼球拡大を伴い、角膜径が増大する。そのため角膜径の測定が早期発見の重要な決め手となる。角膜径が12 mmを超える場合や角膜径の拡大が見られる場合には緑内障を疑う。また眼球拡大に代償されて一見眼圧が正常な場合もあるため、眼軸長の測定も必要である。視神経乳頭陥凹は0.3以上ある場合や、左右差がある場合は緑内障を疑う必要がある<sup>6)</sup>。成人の前眼部形成異常患者に関しても同様に眼圧を複数の機器で測定し経過観察を行う。眼底の透見が可能であれば網膜神経線維層厚菲薄化を、前眼部 OCT を用いて定期的に行って経過を見ていくことも緑内障発症の早期発見に有用である。眼底については目視でスケッチする以外に、乳幼児では RetCam の手持ち式広角撮影装置<sup>7)</sup>、成人では眼底カメラがあれば眼底所見や隅角所見を記録に残すことができ有用である。

また角膜混濁があり、前眼部の透見が悪い場合には UBM が有用であり<sup>8)</sup>、この機器を使用することにより前房隅角の状態（開放隅角か隅角の閉塞部分があるか、どのような範囲か）、角膜厚、デスメ膜欠損、虹彩から立ち上がる索状物、水晶体の位置異常の有無、無虹彩かどうかなどを知ることができる。成人や検査の協力が得られる年齢以降では UBM 以外に前眼部 OCT でも検査が可能である。前眼部 OCT は UBM と比較して非接触であり、検査時間も短時間で済むため有用である。

### 2. 続発性眼合併症の発見に有用な検査

小児は視野測定ができず、OCT であっても測定できないことが多いので、緑内障管理においては最初の所見と比較していくことが基本となる。眼圧、角膜径、眼軸、視神経乳頭陥凹比、網膜、UBM での隅角の状態など、できる限り所見をそろえて記載しておく。できれば前眼部、眼底など写真撮影して残しておくことが望ましい。

早期発見や管理に必要な検査項目を知ること以外に、小児の発達時期の眼圧、眼軸、屈折、視神経乳頭陥凹など成人とは違う正常値および特性を知っておくことが大切である。小児の眼圧測定は啼泣時には高値をとるため、入眠させて安静時の眼圧を測定しなければならない。内服、座薬で十分な入眠が得られない場合は全身麻酔での検査を検討する必要がある。全身麻酔下検査が可能であれば、眼圧以外に角膜径、眼軸、眼底など必要と考えられる検査を全て行う。

小児期以降成人においては、定期的な眼圧測定が緑内障の早期発見につながる検査である。前眼部形成異常のために角膜表面が不整な場合は正しく眼圧を測定することが難しいため、触診も含めた複数の機器で眼圧を測定することが望ましい。

### 3. 続発性眼合併症の管理に有用な検査

前眼部形成異常の続発性眼合併症として、特に緑内障を念頭に置く必要があることから、管理においても最も重要な検査は眼圧となる。治療を始める際の眼圧が高値で緑内障があると診断されてから、眼圧コントロールを行う治療（点眼、手術）がなされる。管理としては眼圧がうまくコントロールされているか経過を見ていくことになる。症例報告の中に、緑内障手術後、眼圧は正常にコントロールされているにもかかわらず、片眼のみの眼軸が増大した症例があった<sup>9)</sup>。小児は2歳くらいまでは眼圧上昇が起きた際に角膜径の増大などを起こすことがあるのと同様に<sup>8, 10)</sup>、眼軸が代償性に増大して眼圧が一見正常に測定されていると考えられる。そのため管理には定期的な角膜径および眼軸測定が有用である<sup>10, 11)</sup>。角膜が白濁して隅角の透見ができない症例においては開放隅角かどうか、もしくは開放隅角であっても経過により隅角が閉塞していくことも考えられるため、眼圧上昇をみた場合はUBMを測定して以前の隅角の状態と比較することは有用となる<sup>8)</sup>。また眼圧が正常範囲内に保たれていても視神経乳頭陥凹が拡大してくれば緑内障として悪化していると考えられるため、視神経乳頭陥凹も同様に定期的な観察が必要である。

### 4. 現在緑内障がない症例に対する管理

緑内障の発見に必要な検査は、同様に管理に必要である。前眼部形成異常の病型の診断がついていると、おおよその緑内障発症確率が分かる場合もある<sup>12-16)</sup>。現時点で緑内障が発症していないからといって、将来にわたり緑内障が発症しないわけではないため、成人になっても緑内障を念頭に置いた管理が必要となる。

小児は身体の成長に伴い刻々と眼軸や角膜径、眼圧が変化していくので、その時々々の正常値を知っておく必要がある<sup>2, 10, 11)</sup>。また視神経乳頭陥凹の評価も成人と異なるため<sup>17)</sup>、その違いを理解しておく必要がある。小児の眼圧測定は啼泣時には高値をとるため、入眠させて安静時の眼圧を測定しなければならない。内服、座薬で十分な入眠が得られない場合は全身麻酔での検査を検討する必要がある。全身麻酔下検査が可能であれば、眼圧以外に角膜径、眼軸、眼底など必要と考えられる検査を全て行う。

学童期以降、成人においては定期的な眼圧測定が緑内障の管理に必要な検査である。前眼部形成異常のため角膜表面が不整な場合は正しく眼圧を測定することが難しいため、触診も含めた複数の機器で眼圧を測定することが望ましい。

なお前眼部形成異常の診断における眼圧測定機器、UBMおよび前眼部 OCT での有害事象は、今回、検討対象としたいずれの文献でも報告されていない。眼圧測定や UBM を行う際に使用する局所麻酔についてのリスクは低く、また適切な管理下での全身麻酔であれば麻酔のリスクは低いと考える。

## 文献

- 1) 斎藤代志明. 小児の緑内障管理：あたらしい眼科 29: 13-17, 2012.
- 2) Goethals M, Missotten L: Intraocular pressure in children up to five years of age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 20: 49-51, 1983.
- 3) 山本節, 奥田斗志, 西原ひろ美: 全身麻酔下における小児眼圧の検討. *臨床眼科* 35: 842-846, 1981.
- 4) 根木昭: 小児緑内障の治療. *日本の眼科* 80: 443-447, 2009.
- 5) Pensiero S1, Da Pozzo S, Perissutti P, Cavallini GM, Guerra R: Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 29: 79-84, 1992.
- 6) Richardoson KT: Optic cup symmetry in normal newborn infants. *Invest Ophthalmol* 7:137-140, 1968.
- 7) Chen F, Cheng D, Pan J, Huang C, Cai X, Tian Z, Lu F, Shen L: The efficacy and safety of Retcam in detecting neonatal retinal hemorrhages. *BMC Ophthalmol* 18: 202-207, 2018.
- 8) 吉川晴菜, 池田陽子, 外園千恵, 森和彦, 上野盛夫, 木下茂: 先天角膜混濁の超音波生体顕微鏡所見と臨床診断および眼圧の関係. *日眼会誌* 119:16-21, 2015.
- 9) 松岡洋一郎, 宇田高広, 山本正治, 高岡明彦, 松田久美子: 先天緑内障の術後管理における眼軸長測定の重要性. *あたらしい眼科* 21:691-694, 2004.
- 10) Kiskis AA, Markowitz SN, Morin JD: Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol* 20: 93-97, 1985.
- 11) Sampaolesi R, Caruso R: Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 100: 574-577, 1982.
- 12) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L: Aniridia: a review. *Surv Ophthalmol* 28: 621-642, 1984.
- 13) Heon E, Barsoum-Homsy M, Cevrette L, Jacob JL, Milot J, Polemeno R, Musarella MA: Peters' anomaly. The spectrum of associated ocular and systemic malformations. *Ophthalmol Paediatr Genet* 13: 137-143, 1992.
- 14) Ninios K, Jonescu-Cuypers CP, Seitz B: Glaucoma with primary iris malformations.

- Axenfeld-Rieger syndromes, ICE syndromes (essential iris atrophy, Chandler's syndrome, Cogan-Reese syndrome), aniridia. *Ophthalmologie* 108: 585-593, 2011.
- 15) Ken K. Nischal KK: Anterior segment developmental anomalies. Kenneth W, Wright MD, Yi Ning J Strube (ed) *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Oxford University Press Ink, New York, 676-700, 2012.
  - 16) Rubin SE, Marcus CH: Glaucoma in childhood. *Ophthalmol Clin North Am* 9: 215-227, 1996.
  - 17) Shaffer RN, Hetherington J Jr: The glaucomatous disc in infants. A suggested hypothesis for disc cupping. *Trans Am Acad Ophthalmol* 73: 923-934, 1969.

## 第4章 公開後の取り組み

### 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	解散するが、次回改定時に再編成予定
ガイドライン作成グループ	解散するが、次回改定時に再編成予定
SR チーム	解散するが、次回改定時に再編成予定

### 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌にて掲載する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会（日本眼科学会、日本角膜学会、日本小児眼科学会）を通じて日常診療への導入および活用促進を図る

### 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会（日本眼科学会、日本角膜学会、日本小児眼科学会）での使用状況の調査	アンケート調査など

### 改定

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する
実施体制	ガイドライン統括委員会、ガイドライン事務局、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を再編成する