

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」

総括研究報告書  
「希少難治性角膜疾患の疫学調査に関する研究」

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
研究協力者	宮井 尊史	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	講師
研究協力者	吉田 絢子	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	白川 理香	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	豊野 哲也	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	助教
研究協力者	秋山 玲奈	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	登録診療員
研究協力者	石井 一葉	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	研修登録医
研究協力者	橋本 友美	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	研修登録医
研究協力者	南 貴紘	東京大学感覚運動機能医学講座眼科学	大学院生

**【研究要旨】**

希少難治性角膜疾患は原因・病態に不明の点が多い。結果として有効な治療法が確立しておらず、早急の対策が必要である。更に希少疾患であるため患者情報の収集は困難である。そこで希少性角膜疾患の過去の疫学データの再解析を大規模に行い、より充実した疫学調査を実施して質の高い診断基準や治療ガイドラインを作成し、それらの普及・啓蒙を行う。

今年度は指定難病である無虹彩症について、昨年度に続き、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、ガイドラインの草案を作成した。

**A. 研究目的**

希少難治性角膜疾患は未だに原因・病態が不明なものが多く、ほとんどのケースで有効な治療法の確立には至っていない。また遺伝子異常によって生じる角膜ジストロフィは、遺伝子解析技術の進歩によって原因遺伝子についての究明は進んでいるものの、臨床情報と遺伝子情報との関連について未だ詳細なデータが得られていない。本研究では、このような希少難治性角膜疾患に対し、質の高い診断基準や診療ガイドラインを作成し、それらの普及・啓蒙を行うこ

とを目的とする。本年度は、前年度に引き続き、無虹彩症について、Minds に準拠した診療ガイドラインの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、ガイドラインの草案を作成し、外部評価や最終案とすることを目的とする。

**B. 研究方法**

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠して行う。担当者はMinds 講習会を受講する。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

システムティックレビューチームの 3 層構造を最初に構築する。

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。我々のグループは無虹彩症を担当した。平成 30 年度には議論を重ねスコープを最終化し、システム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ムティックレビュー (SR) を行う。令和元年度 (本年度) では、各 CQ に対するシステムチックレビュー担当者が推奨文および草案作成を行い、診療ガイドライン作成担当者が取りまとめを行う。

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。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。

(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無虹彩症について、昨年度に引き続き、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、まとめた。これらのクリニカルクエスチョンに対し、「ガイドライン作成担当者が

最終案を作成した。

視覚の質の実態調査に関しては、本年度はアンケートを実施することができなかった。

(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、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

令和元年度は、前年度に作成したスコープ案から各 CQ ごとにシステムティックレビューチームが文献検索を行い、内容をまとめた。ガイドライン作成担当者は推奨文および草案を作成し、会議で確認作業を行った。現在外部評価等を経て最終化の段階である。

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ーについて、倫理委員会の審査後、VFQ-25 を用いたアンケートの予定であったが、前年度は 2 名行ったものの、本年度は実施ができなかった。令和 2 年度はアンケートを進め、アンケート結果および CRF のレジストリ入力を進める予定である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Asano S, Miyai T, Toyono T, Aixinjueluo W, Yoshida J, Usui T. Late corneal acute hydrops in ineffective accelerated

- transepithelial corneal cross-linking in a patient with keratoconus. *JCRS Online Case Reports* 7; 20-22, 2019
2. Fujita A, Yoshida J, Toyono T, Usui T, Miyai T. Severity assessment of acute hydrops due to recurrent keratoconus after penetrating keratoplasty using anterior segment optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 44; 1189-1194, 2019
  3. Inamochi A, Tomioka A, Kitamoto K, Miyai T, Usui T, Aihara M, Yamagami S. Simple oral mucosal epithelial transplantation in a rabbit model. *Sci Rep* 9; 18088, 2019
  4. Kitamoto K, Taketani Y, Fujii W, Inamochi A, Toyono T, Miyai T, Yamagami S, Kuroda M, Usui T, Ouchi Y. Generation of mouse model of TGFBI-R124C corneal dystrophy using CRISPR/Cas9-mediated homology-directed repair. *Sci Rep* 10; 2000, 2020
  5. 川村 裕子, 吉田 絢子, 白川 理香, 豊野 哲也, 宮井 尊史, 山上 聡, 白井 智彦 周辺部角膜穿孔に対する治療的表層角膜移植術の術後経過 日眼会誌 123; 143-149, 2019
  6. 石井 一葉, 吉田 絢子, 宮井 尊史, 白井 智彦, 山上 聡 人工的無水晶体眼水疱性角膜症に対して角膜内皮移植術を行った 3 例 眼科臨床紀要 12: 599-603, 2019
  7. 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, 白井智彦, 西田幸二; 厚生労働省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: 83-89, 2020
  8. 大家義則, 川崎諭, 西田希, 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, 山田昌和, 山上聡, 白井智彦, 東範行, 西田幸二; 厚生労働省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: 90-95, 2020
2. 学会発表  
なし
- 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