

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

「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。令和元年度は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草案とし、外部評価等を行った後、最終化した。

また視覚の質の実態調査に関しては、これまでに集められた VFQ-25 アンケート調査結果のうち無虹彩症患者 58 名について解析を行った。

D. 考按

令和元年度は、無虹彩症について、システマティックレビュー結果をもとに議論を重ね、推奨文を作成した。本疾患は希少疾患であることから、ランダム化比較試験などのエビデンスの高い研究は行われていなかった。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うえ推奨を提示した。また診療ガイドライン使用者が推奨を理解する際の手助けとなるよう、解説文としてSR結果や推奨作成に至る経緯、補足事項を付記した。無虹彩症の重要臨床課題のうち、推奨提示の難しいものについてはバックグラウンドクエスチョンという形でシステムティックレビューを実施し、結果を解説文としてまとめた。作成した診療ガイドラインについては、アンケート等による評価を実施し、適宜改定を行う予定である。

視覚の質の実態調査に関しては、VFQ-25アンケート調査を実施し、今年度は無虹彩症について解析を行った。解析の結果、無虹彩症では総合得点(コンポ11)は 57.5 ± 14.7 と低く、優位眼矯正視力(換算 logMAR 値)は遠見視力による行動、見え方による社会生活機能と有意な負の相関を認めた。一般的健康感、一般的見え方、目の痛み、近見視力、心の健康、役割機能、自立、色覚、周辺視力、総合点数は優位眼矯正視力と有意な相関を認めなかった。

E. 結論

今年度は、指定難病である無虹彩症について、Mindsに準拠した診療ガイドラインを作成した。VFQ-25アンケートによる視覚の質の実態調査については、無虹彩症について解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Oie Y, Miki A, et al. Correlation Between Angle

Parameters and Central Corneal Thickness in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2019.

2. 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.
3. Shiozaki D, Sakimoto S, Shiraki A, Wakabayashi T, Fukushima Y, Oie Y, Usui S, Sato S, Sakaguchi H, Nishida K. Observation of treated iris neovascularization by swept-source-based en-face anterior-segment optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2019;9:10262.
4. Nishiyama I, Oie Y, Matsushita K, Koh S, Winegarner A, Nishida K. Transient extremely shallow anterior chamber caused by ciliochoroidal detachment in a patient with *Mycobacterium chelonae* keratitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;15:100530.
5. Maeno S, Soma T, Tsujikawa M, Shigeta R, Kawasaki R, Oie Y, Koh S, Maruyama K, Kawasaki S, Maeda N, Nishida K. Efficacy of therapeutic soft contact lens in the management of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *The British journal of ophthalmology* 2019.
6. Maeno S, Oie Y, Sunada A, et al.

- Successful medical management of *Pythium insidiosum* keratitis using a combination of minocycline, linezolid, and chloramphenicol. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;15:100498.
7. Maeno S, Koh S, Ichii M, Oie Y, Nishida K, Kanakura Y. Prominent regression of corneal crystalline deposits in multiple myeloma after treatment with proteasome inhibitor. *Ann Hematol* 2019.
 8. Kiritoshi S, Oie Y, Nampei K, Sato S, Morota M, Nishida K. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography in Patients Following Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *American journal of ophthalmology* 2019.
 9. Ichii M, Koh S, Maeno S, Busch C, Oie Y, Maeda T, Shibayama H, Nishida K, Kanakura Y. Noninvasive assessment of corneal alterations associated with monoclonal gammopathy. *Int J Hematol* 2019.
 10. Busch C, Koh S, Oie Y, Ichii M, Kanakura Y, Nishida K. In vivo confocal microscopy of multiple myeloma associated crystalline keratopathy. *Am J Hematol* 2019;94:164.
 11. 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
 12. 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
 1. 大家義則、保倉祐一、川崎良、前田直之、西田幸二 フックス角膜内皮ジストロフィにおける前眼部 OCT を用いた角膜前後面のフーリエ解析角膜カンファランス 2020 2月27日 東京都
 2. 前田鈴香、大家義則、阿曾沼早苗、藤本智穂美、西田希、川崎良、前田直之、西田幸二 フックス角膜内皮ジストロフィ患者の視力表による矯正視力の差 角膜カンファランス 2020 2月27日 東京都
 3. 井口智詠、大家義則、島崎潤、榛村重人、外園千恵、白石敦、臼井智彦、村上晶、宮田和典、西田幸二 無虹彩症患者における NEI VFQ-25 を用いた QOL 調査 角膜カンファランス 2020 2月27日 東京都

4. **大家義則** 全層角膜移植—角膜移植の基本手技— 第 43 回日本眼科手術学会教育セミナー 2020 年 1 月 26 日 東京都
5. **大家義則** 角膜の再生医療 第 21 回前眼部疾患研究会 2019 年 12 月 15 日 岡山県
6. **Yoshinori Oie** Ocular surface reconstruction using cultivated epithelial cell sheet Philippine Cornea Society 20th Anniversary Symposium 2019 年 12 月 5 日マニラ フィリピン
7. **Yoshinori Oie** Visual function in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy Philippine Cornea Society 20th Anniversary Symposium 2019 年 12 月 5 日マニラ フィリピン
8. **大家義則** 眼科疾患に関する再生医療の取り組みと治療の現状 IQVIA 眼科領域セミナー2019 2019 年 11 月 19 日 東京都
9. 河本晋平、**大家義則**、川崎良、西田幸二 フックス角膜内皮ジストロフィにおける iridotrabecular contact と重症度の関係 第 73 回日本臨床眼科学会 2019 年 10 月 24 日 京都府
10. 的場あゆみ、**大家義則**、保倉佑一、川崎良、中尾武史、相馬剛至、高静花、川崎諭、辻川元一、前田直之、西田幸二 フックス角膜内皮ジストロフィにおける中心角膜厚および中心角膜容積の自然経過解析 第 73 回日本臨床眼科学会 2019 年 10 月 24 日 京都府
11. **大家義則** 前眼部疾患の病診連携 第 11 回北摂眼科病診連携の会 2019 年 9 月 21 日 大阪府
12. **大家義則**、西田幸二 iPS 細胞を用いた角膜移植 第 39 回日本眼薬理学会 2019 年 9 月 15 日 愛知県
13. **大家義則** フックス角膜内皮ジストロフィ update 第 8 回関西角膜セミナー 2019 年 7 月 13 日 大阪府
14. **大家義則** フックス角膜内皮ジストロフィ update 第 18 回府立総合医療センター眼科 update conference 2019 年 6 月 22 日 大阪府
15. **Yoshinori Oie**, Shinpei Komoto, Ryo Kawasaki, Reiko Kobayashi, Takeshi Nakao, Takeshi Soma, Shizuka Koh, Kazuichi Maruyama, Satoshi Kawasaki, Motokazu Tsujikawa, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida. Clinical course analysis based on optical coherence tomography after cataract surgery in patients with Fuchs' endothelial corneal dystrophy. ARV02019 2019 年 4 月 30 日バンクーバー カナダ
16. Shoko Kiritoshi, **Yoshinori Oie**, Kanako Nampei, Shinnosuke Sato, Misa Morota, Reiko Kobayashi, Takeshi Nakao, Takeshi Soma, Shizuka Koh, Kazuichi Maruyama, Satoshi Kawasaki, Motokazu Tsujikawa, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida Analysis on depth of corneal neovascularization using anterior segment optical coherence tomography angiography in patients following cultivated oral mucosal epithelial sheet

- transplantation ARV02019 2019 年
4 月 29 日バンクーバー カナダ
17. Honami Tanibuchi, Yoshinori Oie,
Sanae Asonuma, Reiko Kobayashi,
Takeshi Nakao, Takeshi Soma,
Shizuka Koh, Kazuichi Maruyama,
Satoshi Kawasaki, Motokazu
TsujiKawa, Naoyuki Maeda, Kohji
Nishida. In vivo confocal
microscopic observation in
patients with Fuchs'
endothelial corneal dystrophy
based on severity grading using
anterior segment optical
coherence tomography. ARV02019
2019 年 4 月 30 日バンクーバー カ
ナダ
18. Kanako Nampei, Yoshinori Oie,
Shoko Kiritoshi, Misa Morota,
Shinnosuke Satoh, Satoshi
Kawasaki, Takeshi Nakao, Takeshi

Soma, Shizuka Koh, Kazuichi
Maruyama, Motokazu Tsujikawa,
Naoyuki Maeda, Kohji Nishida
Analysis on conjunctival
vasculature using anterior
segment optical coherence
tomography angiography in
patients with ocular surface
squamous neoplasia ARV02019 2019
年 4 月 30 日バンクーバー カナダ

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