

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」**

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 幸二

平成31（2019）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 ----- 3
西田 幸二
(資料) 指定難病 膠様滴状角膜ジストロフィーの個票

II. 分担研究報告

1. 無虹彩症の診療ガイドライン作成およびQOL調査に関する研究 ----- 11
西田 幸二
(資料) 無虹彩症のスコープ
2. 前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドライン作成に関する研究 ----- 31
東 範行
3. 膠様滴状角膜変性 20年以上の長期臨床経過 ----- 35
村上 晶
4. 主に無虹彩症とFuchs角膜内皮ジストロフィーの研究に携わる研究 ----- 39
島崎 潤
5. 前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究 ----- 41
宮田 和典
6. 前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究 ----- 45
山田 昌和
(資料) 前眼部形成異常のスコープ
7. 前眼部形成異常と眼圧に関する調査 ----- 61
外園 千恵
8. 無虹彩症診療ガイドライン作成 ----- 65
白石 敦
9. 前眼部形成異常に関するスコープ作成および
クリニカルクエスション設定 ----- 68
榛村 重人

10. 希少難治性角膜疾患の疫学調査に関する研究 -----	70
臼井 智彦	
11. 角膜難病の診断法・治療法に対する科学的検討および エビデンス構築に関する研究 -----	73
山田 知美	
12. 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 -----	75
大家 義則 （資料）羞明に関するアンケート	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	81

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」

総括研究報告書

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
研究分担者	村上 晶	順天堂大学 眼科学	教授
研究分担者	東 範行	国立成育医療センター 眼科・視覚科学研究室	診療部長・室長
研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 歯学部	教授
研究分担者	宮田 和典	医療法人明和会 宮田眼科病院	院長
研究分担者	山田 昌和	杏林大学 眼科学教室	教授
研究分担者	外園 千恵	京都府立医科大学 眼科学	教授
研究分担者	白石 敦	愛媛大学 眼科学	教授
研究分担者	榛村 重人	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	准教授
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
研究分担者	山田 知美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任教授(常勤)
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

【研究要旨】

角膜は眼球の最前部に位置し、眼球光学系で最大の屈折力を持つため、わずかな混濁や変形であっても著しい視力低下を来す。本研究では難治性の角膜疾患として、無虹彩症、前眼部形成異常、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡の 5 疾患を対象としている。いずれも希少な疾患で、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、また著しい視力低下を来すため早急な対策が必要な疾患であると言える。

本研究では、これらの 5 疾患に対して 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ることを目的とする。さらに対象疾患における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。また難病レジストリへのデータ提供、指定難病の認定条件の修正等への協力および対象 5 疾患の疾患レジストリへの入力についても行うこととする。

今年度は、指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症について、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ムティックレビューを実施した。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィについて実施した。また指定難病 2 疾患について、乳幼児等視力測定が出来ない場合も臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう、重症度分類の修正を行ったほか、膠様滴状角膜ジストロフィについて診断基準の修正を行った。

A. 研究目的

角膜は眼球の最前部に位置し、眼球光学系で最大の屈折力を持つため、わずかな混濁や変形であっても著しい視力低下を来す。本研究では難治性の角膜疾患として、無虹彩症、前眼部形成異常、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡の 5 疾患を対象としている。いずれも希少な疾患で、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、また著しい視力低下を来すため早急な対策が必要な疾患であると言える。

我々は日本眼科学会、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、これまでに我々が作成した希少難治性角膜疾患の診断基準と重症度分類をより質の高いものに改定する。また 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ることを目的とする。さらに対象疾患における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。これらによって、希少難治性角膜疾患の医療水準の向上、予後改善が期待できる。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、最終的には医療費や社会福祉資源の節約に大きく寄与することが期待される。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠して行うこととする。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、システマティックレビューチームの 3 層構造を最初に構築する。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を担当する研究分担者、システマティックレビューチームに各疾患を担当する研究協力者および大阪大学統計グループを割り当てた。また外部評価委員については東邦大学の堀裕一教授と浜松医科大学の尾島俊之教授の 2 名を選出した。

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。平成 30 年度には議論を重ねスコープを最終化し、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チョン (CQ) リストについてシステマティックレビュー (SR) を行う。令和元年度には診療ガイドライン作成グループにより推奨文および草案作成を行い、最終化する。指定難病以外の 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行いながら作成の可否について検討を行う。

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こととする。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。

また指定難病データベースへの情報提供や、診断基準および重症度分類の改訂、普及・啓発活動については全年度を通して行うこととする。

(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
を実施した。

視覚の質の実態調査に関しては、無虹彩
症患者 17 名と Fuchs 角膜内皮ジストロフィ
患者 8 名について VFQ-25 アンケートを実施
した。

診断基準および重症度分類の改訂として
は、指定難病において乳幼児等視力測定が
出来ない場合であっても臨床調査個人票へ
の記載が問題なくできるよう、重症度分類
の付記に追加修正を行った。また膠様滴状
角膜ジストロフィの診断基準および指定難
病個票について、指定難病検討委員会から
の要請に従い修正を行った。(資料 1)

D. 考按

平成 30 年度は、前年度に作成したスコー
プ案をもとに議論を行い、最終版とした。
システマティックレビュー (SR) は、各 CQ
ごとにシステマティックレビューチーム 2
名が大阪大学図書館員協力のもと、キーワ
ードとシソーラスを組み合わせた検索式を
設定し、文献検索を行った。対象疾患がい
ずれも希少疾患であることから検索式による
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。一次スクリーニ
ングではタイトル、アブストラクトから CQ
に合致しないものを除外し、二次スクリー
ニングでは文献全文から選択基準に合致し

ているものを採用した。SR 中に検索式およ
びスコープを修正する必要が生じた際には、
ガイドライン作成グループおよびシステマ
ティックレビューチームにて協議を行い、
日本医療機能評価機構の Minds 担当官とも
相談のうえ、適正に修正を行った。来年度
には SR レポートをもとにガイドライン作成
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化する。

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につい
て、結果の解析に必要な検査項目を選定し、
CRF を作成した。CRF は疾患レジストリの登
録票も兼ねている事から、患者基本情報や
診療情報についての項目を盛り込み、指定
難病 2 疾患については臨床調査個人票にも
出来る限り合わせた。具体的には家族歴、
発症年月、視力、アンケート実施状況、同
意取得状況、遺伝子検査結果、症状、検査
所見、診断のカテゴリー、治療歴等である
が、検査結果のうち画像や写真から得られ
る情報をどのようにデータとして落とし込
むのかが課題であり、これについては研究
班内で議論を重ねる必要があると考えてい
る。VFQ-25 アンケートについては無虹彩症
患者 17 名と Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患
者 8 名について実施した。来年度は引き続
きアンケート調査を実施し解析を行うほか、
アンケート結果および CRF のレジストリ入
力を進める。

診断基準および重症度分類の改定につい
ては、昨年度は無虹彩症において遺伝子検
査の実施困難により難病認定できない状況
があることから、遺伝子検査を行わなくとも
認定可能となるよう診断基準を修正した。
今年度は乳幼児等、視力測定が困難な場合
に臨個票の視力の項が空欄となる事を避け

るため、重症度分類の付記に追記を行った。また膠様滴状角膜ジストロフィにおいては、指定難病検討委員会からの要請に従い、診断基準および個票の修正を行った。今後も学会参加等により新たな知見を収集するとともに、診療現場からの要請に応じて、議論を重ねたうえで改定を実施する。

難病レジストリへの協力については、来年度より難病プラットフォーム（AMED）へデータ提供できるよう準備を行っている。情報提供に際しては、二次利用等について患者に十分な説明を行い、同意を得たうえで実施する。

E. 結論

H30 年度には Minds に準拠した診療ガイドラインのスコア作成およびシステムティックレビューを行った。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィ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
巻末研究成果一覧表参照
2. 学会発表
各分担者の項を参照

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

膠様滴状角膜ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

角膜実質にアミロイドが沈着することにより、眼痛などの不快感とともに著明な視力低下を来す疾患。常染色体劣性遺伝を示唆する家族歴(兄弟姉妹間の家系内発症、両親の血族婚など)を認める遺伝性角膜ジストロフィーで、TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能の破綻が原因とされる。

2. 原因

責任遺伝子である TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失によって疾患が生じ、片アレルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下しており、これにより、涙液中のたんぱく質等が角膜組織内に侵入してアミロイドを形成し、発症すると考えられている。

3. 症状

基本的に生涯にわたって角膜上皮下にアミロイドの沈着が進む進行性の疾患である。発症が早い症例では 10 歳前後から、羞明、流涙及び異物感を訴え、その際、角膜中央に透明なアミロイドの小隆起を認めることがある。その後、加齢とともに、アミロイド沈着数、大きさが増していき、灰白色から黄色の沈着となり、視力に障害が起こる。通常、成人期以降には瞼裂部を主体にこの沈着が角膜の大部分を覆い、周辺部からの血管侵入、著明な視力低下及び眼痛をきたし、その他整容的な問題も引き起こすことで患者の QOL を大きく低下させる。以上が本疾患における症状の典型例であるが、本疾患においては臨床像に大きな揺らぎがあり、他の角膜アミロイドーシスや帯状角膜変性などによく似た臨床像を示すことがある。この場合は後述の遺伝子診断が有用であることが多い。

4. 治療法

角膜の透明性を回復するための角膜移植が行われるが、角膜移植を行っても角膜混濁の再発率は 100%であり、再発した角膜混濁の治療のために、生涯にわたって数年ごとの角膜移植が必要である。また、混濁を外科的処置以外で除去する方法は知られていない。

5. 予後

角膜疾患の中では予後が悪い疾患の一つである。視力維持のために若年から生涯にわたり角膜移植を繰り返す必要がある。本疾患による角膜混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障の発症により失明に至る場合も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 400 人
2. 発病の機構
不明(TACSTD2 の機能欠損により上皮バリア機能が破綻すると推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(視機能の向上を目指して角膜移植を含めた角膜手術を行うが、再発は必発である。)
4. 長期の療養
必要(若年期から重篤な視力障害に至り、頻繁に再発するため、角膜移植は有効ではない。)
5. 診断基準
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成し、日本眼科学会にて承認されている。)
6. 重症度分類
膠様滴状角膜ジストロフィーの重症度評価を用いてⅢ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

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班」

研究代表者 大阪大学 教授 西田 幸二

日本眼科学会

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

膠状滴状角膜ジストロフィーの診断基準

A 症状

1. 視力低下
2. 羞明
3. 異物感
4. 流涙

B 検査所見

1. 両眼の角膜中央部から瞼裂に灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物の集簇(桑の実状と呼ばれる)を認める。
2. 透過性の亢進から角膜上皮障害がないにもかかわらず、フルオレセイン染色後数分後に蛍光が観察される delayed staining を認める。
3. 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次性アミロイドーシス(注1)
2. Climatic droplet keratopathy(注2)

D 眼外合併症

なし

E 遺伝学的検査

TACSTD2 遺伝子に異常を認める。(注3)

<診断のカテゴリー>

Definite: ・D を満たし、Aのいずれかを認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例
・D を満たし、Aのいずれかを認め、Bの2または3を認め、Eを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例(注4)

注釈

- 注1. 睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や、円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。
- 注2. 40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。
- 注3. TACSTD2 はシングルエクソン遺伝子であり、検索が容易であること、また、本邦患者において同祖性が存在し Q118X 変異(創始者変異)が病因染色体の 80%以上を占めること、さらに、非典型例もこの創始者変異により発症することから診断的価値は高い。

注4. 本症においては、B1は非常に特徴的な所見であり、診断に苦慮することはない(典型例)。
B1を認めない非典型例においては、A～Cのいずれかの組み合わせとEの遺伝子検査を持って診断する。

<重症度分類>

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:乳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重症度分類を決定することとする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

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および QOL 調査に関する研究」

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】

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の希少疾患で、出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障がい児となる。本研究では 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・啓発する。また患者 QOV の実態調査を行い、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 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た。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 名について VFQ-25 アンケート調査および補助具の聞き取り調査を実施した。

A. 研究目的

無虹彩症は遺伝性の希少疾患で、幼少時より網膜の黄斑低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して視力をより低下させる。また、重篤な例では出生時

に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起こしうる。

本研究では、エビデンスに基づいた無虹彩症の診療ガイドラインを作成し、さらに視覚の質の実態調査を実施・解析する事で、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 に準拠して行うこととする。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、システマティックレビュー (SR) チームの 3 層構造を最初に構築する。また外部評価を行うための外部評価委員を設定する。

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無虹彩症を担当する研究分担者、SR チームに無虹彩症を担当する研究協力者および大阪大学統計グループを割り当てた。

平成 29 年度には診療ガイドライン作成グループが診療ガイドラインの企画書にあたるスコープの草案を作成し、平成 30 年度には議論を重ねて最終版とする。SR チームはスコープに従い、各クリニカルクエスション (CQ) ならびにバックグラウンドクエスション (BQ) について 2 名 1 組で SR を行う。令和元年度には、レビュー結果を元に診療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、協議を重ね最終化する。

QOV 実態調査に関しては、大阪大学医学部附属病院に通院中の患者に対し、NEI が作成した VFQ-25 アンケート調査票を用いて行う。また補助具 (遮光眼鏡、拡大読書器など) の使用状況についても聞き取り調査を行う。VFQ-25 アンケート結果および視機能検査結果についてデータを収集し、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する。

(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 SR を実施した。(資料 1)

また患者リストを作成し、来院した無虹彩症患者のうち、同意を得られた 16 歳以上の患者 10 名に対して VFQ-25 アンケート調査および補助具についての聞き取り調査を行った。

D. 考按

診療ガイドラインの作成にあたり、疾患の基本的特徴や、診療ガイドラインでカバーする内容、SR に関する事項、推奨作成から最終化、公開に関する事項等をまとめたものがスコープである。今年度はスコープについて外部評価を実施し、診療ガイドライン作成グループによる協議を重ね、最終化した。

文献検索は、大阪大学図書館員協力のもと、キーワードとシソーラスを組み合わせた検索式を設定して文献検索を行った。対象疾患が希少疾患である事から、検索式による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。一次スクリーニングではタイトル、アブストラクトから CQ に合致しないものを除外し、二次スクリーニングでは文献全文から選択基準に合致しているものを採用した。またレビュー間でレビュー結果が一致しなかった場合には協議のうえ、診療ガイドライン作成グループおよび日本医療機能評価機構の専門家チームの意見を参考に、SR を実施した。希少疾患のため症例報告等の文献が多く、

そのためバイアスリスクの評価等に注力するよりも、全体としてどこまでのエビデンスが得られているかについて評価する事が肝要と考えている。来年度にはSRレポートをもとに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化する予定である。

QOVの実態調査としては、患者リストを作成し、来院時に研究についての説明を行った後、同意を得られた10名についてVFQ-25アンケート調査を実施した。NEI-VFQ-25アンケート票には自己記入用および面接用の2種類があるが、無虹彩症患者は視力がかなり低いことから面接用のアンケート票を用い、研究員による読み上げ形式により実施した。また設問が成人向けである事から、対象は16歳以上とした。

患者の視機能の評価するために必要な項目としては、アンケートのほかに視力および眼合併症(角膜症、虹彩形成異常、白内障、黄斑症、緑内障)として、それぞれ視力検査結果(小数視力、ETDRS)、コントラスト感度測定結果、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)を設定し、データ収集を行った。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、解析を行う予定である。

E. 結論

今年度は、前年度に作成したスコープ案について、日本医療機能評価機構専門チームおよび外部評価委員会による評価結果をもとに議論を重ね、最終版とした。作成したCQリストおよびBQリストについてSRを実施し、来年度は推奨文および草案を作成、外部評価を経て最終化する予定である。VFQ-25アンケートによる視覚の質の実態調査に

については、大阪大学の無虹彩症患者10例でアンケート調査および補助具の聞き取り調査を行った。来年度は健康眼についてもデータ収集を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hara S, Kawasaki S, Yoshihara M, Winegarner A, Caleb B, Tsujikawa M, **Nishida K.** Transcription factor TFAP2B up-regulates human corneal endothelial cell-specific genes during corneal development and maintenance. *J Biol Chem.* 2019;294(7):2460-2469. doi: 10.1074/jbc.RA118.005527. Epub 2018 Dec 14.
2. Hara S, Tsujikawa M, Maruyama K, **Nishida K.** STAT3 signaling maintains homeostasis through a barrier function and cell survival in corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2019 Feb;179:132-141. doi: 10.1016/j.exer.2018.11.008. Epub 2018 Nov 12.
3. Koh S, Maeda N, Ogawa M, Asonuma S, Takai Y, Maruyama K, Klyce SD, **Nishida K.** Fourier Analysis of Corneal Irregular Astigmatism Due to the Anterior Corneal Surface in Dry Eye. *Eye Contact Lens.* 2019 May;45(3):188-194. doi:10.1097/ICL.000000000000055

- 9.
 4. 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 Mar;98(3):793-795. doi: 10.1007/s00277-019-03614-0. Epub 2019 Jan 15.
 5. 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 Jan;94(1):164. doi: 10.1002/ajh.25135. Epub 2018 Jul 23.
 6. Soma T, Koh S, Oie Y, Maruyama K, Tsujikawa M, Kawasaki S, Maeda N, Nishida K. Clinical evaluation of a newly developed graft inserter (NS Endo-Inserter) for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 21;13:43-48. doi: 10.2147/OPHTH.S182628. eCollection 2019.
 7. Xu P, Kai C, Kawasaki S, Kobayashi Y, Yamamoto K, Tsujikawa M, Hayashi R, Nishida K. A New in Vitro Model of GDLD by Knocking Out. *Transl Vis Sci Technol.* 2018 Dec 21;7(6):30. doi: 10.1167/tvst.7.6.30. eCollection 2018 Nov.
 8. Nishida K, Sotozono C, Yamagami S, Shiraishi A, Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Progress in Corneal Research and Practice in Japan and Abroad": The 23rd Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 24 and 25, 2017. *Cornea.* 2018 Nov;37 Suppl 1:S37-S38. doi: 10.1097/ICO.0000000000001723.
2. 学会発表
1. 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学術展示優秀賞演題), 日本眼科学会雑誌, 122巻臨増, Page204(2018.03), 第122回日本眼科学会総会, 2018/04/20, 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪, 国内.
 2. Ayumi Matoba, Yoshinori Oie, Andrew Winegarner, Kohji Nishida, Acute Hydrops with 180-degree Cavern Demonstrated by Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Pellucid Corneal Degeneration, World Ophthalmology Congress 2018, Fira Gran Via, Barcelona, Spain, 2018/06/19, 国外, E-Poster.
 3. Yuichi Yasukura, Satoshi Kawasaki, Yoshinori Oie, Takeshi Soma, Motokazu Tsujikawa, Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida, New Severity

Grading System For Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography, World Ophthalmology Congress 2018, , Fira Gran Via, Barcelona, Spain, 2018/06/19, 国外.

4. 的場あゆみ, 大家義則, 相馬剛至, 高静花, 丸山和一, 川崎諭, 辻川元一, 前田直之, 西田幸二, 屈折矯正手術後の顆粒状角膜ジストロフィ2型患者の前眼部光干渉断層計を用いた解析, 東京国際フォーラム・JP タワーホール&カンファレンス, 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018/10/12, 国内.
5. 河本晋平, 大家義則, 保倉佑一, 相馬剛至, 高静花, 丸山和一, 川崎諭, 辻川元一, 前田直之, 西田幸二, 前眼部光干渉断層計を用いたフックス角膜内皮ジストロフィ患者の白内障術前後経過解析, 東京国際フォーラム・JP タワーホール&カンファレンス, 第72回日本臨

床眼科学会, 東京, 2018/10/12, 国内.

6. 角結膜クリニック症例検討会, 口頭, 西田幸二, 相馬剛至, 東京国際フォーラム・JP タワーホール&カンファレンス, 第72回日本臨床眼科学会, インストラクションコース50:角結膜, 東京, 2018/10/13, 国内.
7. "Special Lecture", 口頭, 西田幸二, 京都ブライトンホテル, 第24回 Kyoto Cornea Club "Special Lecture", 2018/12/1, 国内.

H. 知的所有権の取得状況

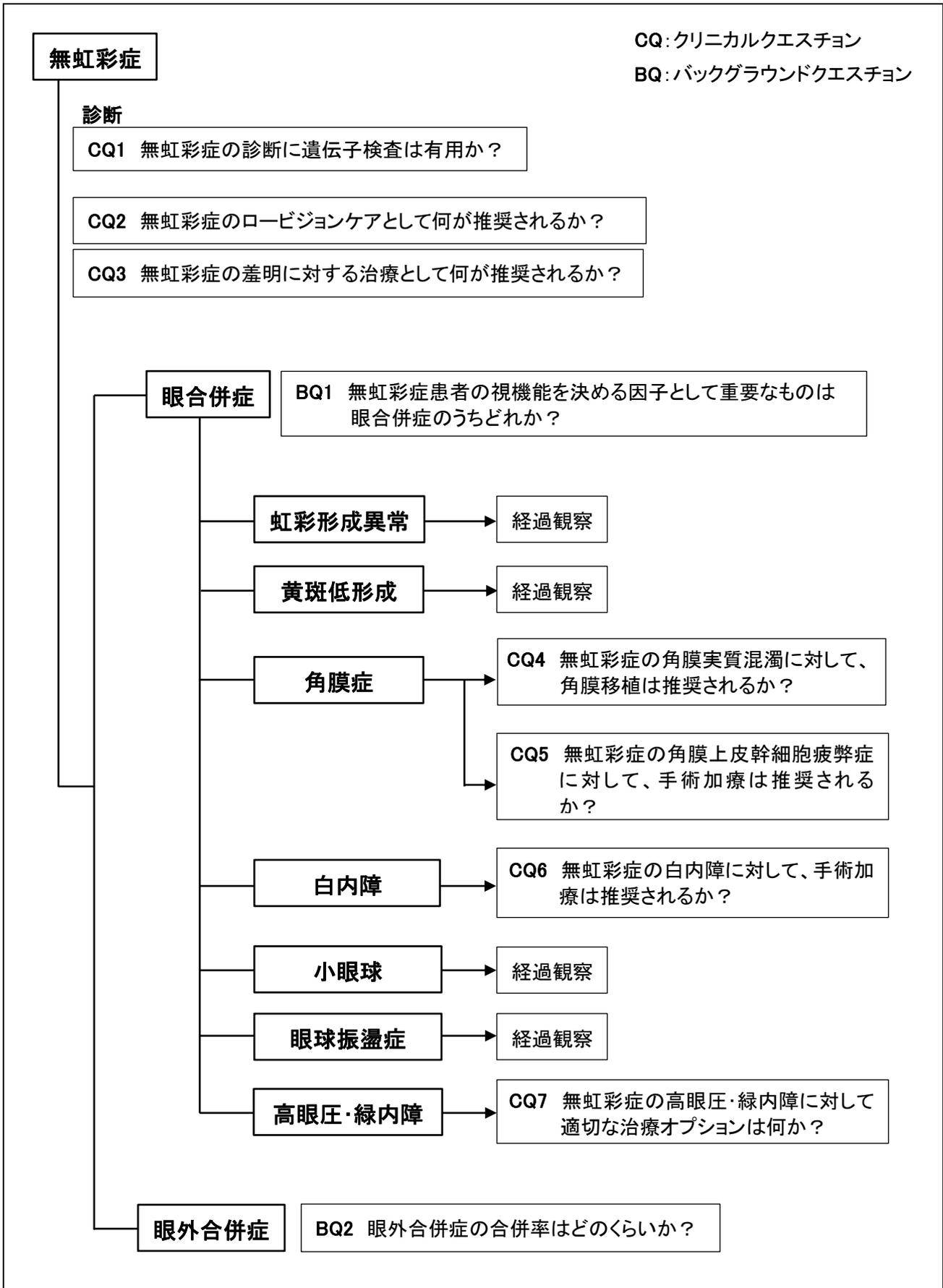
1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

無虹彩症のスコープ

【疾患トピックの基本的特徴】

臨床的特徴	病態	<i>PAX6</i> 遺伝子の片アレルの機能喪失性変異によって同遺伝子のハプロ不全となり虹彩や黄斑の発生異常が生じると考えられている。出生後にも角膜症、白内障、緑内障などの晩発合併症を来すがその病態メカニズムには不明な点が多い。
	診断	虹彩形成不全に加え角膜症、白内障、黄斑低形成などの臨床所見により診断される。遺伝子検査にて <i>PAX6</i> 遺伝子の片方のアレルに病的変異を認めると確定診断となる。
	診療の歴史的事項	角膜実質混濁に対しては他家角膜移植が行われている。角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては従来他家角膜輪部移植術が行われることが多かったが、近年になって培養上皮細胞シート移植も治療オプションに加わることとなった。白内障は進行例に対して白内障手術を施行している。緑内障については、従来の線維柱帯切開術、線維柱帯切除術に加えてインプラントを用いたろ過手術が治療オプションに加わることとなった。
疫学的特徴	有病率は 10 万人あたり 1～2.5 人と考えられる。男女差はない。	
診療の全体的な流れ	<ol style="list-style-type: none"> 1. 診察 病歴、家族歴の聴取など。 2. 検査 視力検査、眼圧検査、前眼部スリット検査、眼底検査、OCT 検査、遺伝子検査など 3. 重症度評価 眼合併症（角膜症、白内障、緑内障）を併発の有無 4. 治療 虹彩形成不全と黄斑低形成に対しては治療法がない。角膜症、白内障、緑内障等の眼合併症に対する治療を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ・角膜症：角膜移植や他家角膜輪部移植術等を行う。 ・白内障：白内障手術を行う。 ・緑内障：点眼・内服治療ないし手術治療を行う。 	

【診療アルゴリズム】



1. 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	無虹彩症の診断及び眼合併症の臨床管理(簡略タイトル: 無虹彩症)	
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・無虹彩症の診断 ・無虹彩症の視機能 ・眼合併症である角膜症 ・眼合併症である白内障 ・眼合併症である緑内障 ・眼外合併症の診断 	
(3) トピック	無虹彩症の診断及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 <ul style="list-style-type: none"> ・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	重要臨床課題1	重要臨床課題1:「無虹彩症の遺伝子検査」 無虹彩症の診断に <i>PAX6</i> 遺伝子の病的遺伝子変異もしくは11p13 領域の欠失についての遺伝子検査が行われている。しかしながらその有用性については議論の余地がある。
	重要臨床課題2	重要臨床課題2:「ロービジョンの治療オプション」 無虹彩症患者では低視力を訴えることが多い。ロービジョンケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっていない。
	重要臨床課題3	重要臨床課題3:「羞明の治療オプション」 無虹彩症患者では羞明を訴えることが多い。羞明ケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっていない。
	重要臨床課題4	重要臨床課題4:「無虹彩症の視機能」 無虹彩症の眼合併症には虹彩形成異常、黄斑低形成、角膜症、白内障、小眼球、眼球振盪症、緑内障がある。しかしながらおのおのの眼合併症がどの程度視機能に影響を与えるかは不明である。
	重要臨床課題5	重要臨床課題5:「角膜症の治療オプション(角膜実質混濁)」 無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜実質混濁の治療としては全層移植などの角膜移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。

	重要臨床課題6	重要臨床課題6:「角膜症の治療オプション(角膜上皮幹細胞疲弊症)」 無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜上皮幹細胞疲弊症の治療として角膜輪部移植や培養上皮移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。
	重要臨床課題7	重要臨床課題7:「白内障の治療オプション」 無虹彩症の白内障手術は角膜混濁や浅前房などのために通常よりも難しいことが多い。また手術侵襲を契機に角膜症が進行すると報告もある。そのため白内障手術をすべきか、経過観察すべきかを明らかにする必要がある。
	重要臨床課題8	重症臨床課題8:「緑内障の治療オプション」 無虹彩症の眼合併症の一つである緑内障の治療としては点眼および内服治療と手術治療がある。手術治療は点眼および内服治療に反応しない場合に行われる。手術治療にはさらに線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、インプラント手術があり、患者の年齢や残存視野、眼圧値、背景因子などによって選択される。おのおのに固有の副作用・合併症があり、どの治療法を行うことが適切かは明らかになっていない。そのためそれを明らかにする必要がある。
	重要臨床課題9	重要臨床課題9:「無虹彩症の眼外合併症」 無虹彩症患者では脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性、ウィルムス腫瘍などの眼外合併症を伴うことがある。

【スコープ】

(7)ガイドラインがカバーする範囲	本疾患ガイドラインがカバーする範囲 ・無虹彩症と診断された患者	
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	無虹彩症の診断に遺伝子検査は有用か？
	CQ2	無虹彩症のロービジョンケアとして何が推奨されるか？
	CQ3	無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか？
	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？
	CQ4	無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植は推奨されるか？
	CQ5	無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療は推奨されるか？
	CQ6	無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？
	CQ7	無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か？
	BQ2	眼外合併症の合併率はどのくらいか？
2. 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 … 1ヶ月 ・文献スクリーニング … 2ヶ月 ・エビデンス総体の評価および統合 … 2ヶ月	
(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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
3. 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

【クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
重要臨床課題1:「無虹彩症の遺伝子検査」 無虹彩症の診断に <i>PAX6</i> 遺伝子の病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失についての遺伝子検査が行われている。しかしながらその有用性については議論の余地がある。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から無虹彩症が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
・ <i>PAX6</i> 遺伝子の病的変異および 11p13 領域の欠失についての遺伝子検査				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	<i>PAX6</i> 遺伝子における各変異と無変異の割合	益	8 点	
O2	11P13 領域欠失の割合	益	8 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
無虹彩症の診断に遺伝子検査は有用か？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題2:「ロービジョンの治療オプション」 無虹彩症患者では低視力を訴えることが多い。ロービジョンケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっていない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から無虹彩症が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・眼鏡 ・光学的視覚補助具 ・非光学的視覚補助具 ・拡大読書器 ・ICT (Information and communication technology) 端末 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視機能の改善	益	9 点	
O2	QOL(Quality of life) の改善	益	7 点	
O3	O&M (orientation & mobility) の改善	益	5 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症のロービジョンケアとして何が推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
重要臨床課題3:「羞明の治療オプション」 無虹彩症患者では羞明を訴えることが多い。羞明ケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっていない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から無虹彩症が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・虹彩付きコンタクトレンズ ・虹彩付き眼内レンズ ・人工虹彩 ・入墨術 ・遮光眼鏡 ・サングラス ・光の回避 				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	羞明の改善	益	10 点	
O2	視機能の改善	益	9 点	
O3	ADL の改善	益	9 点	
O4	有害事象	害	7 点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題4:「無虹彩症の視機能」 無虹彩症の眼合併症には虹彩形成異常、黄斑低形成、角膜症、白内障、小眼球、眼球振盪症、緑内障がある。しかしながらおのおのの眼合併症がどの程度視機能に影響を与えるかは不明である。</p>				
BQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から無虹彩症が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
・虹彩形成異常	・白内障	・緑内障		
・黄斑低形成	・小眼球			
・角膜症	・眼球振盪症			
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	QOL の低下	害	8 点	
O2	長期視力予後の悪化	害	9 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した BQ				
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？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題5:「角膜症の治療オプション(角膜実質混濁)」 無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜実質混濁の治療としては全層移植などの角膜移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	無虹彩症のうち角膜症を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・全層角膜移植、表層角膜移植 ・Boston Kpro 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	角膜透明治癒率	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植は推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題6:「角膜症の治療オプション(角膜上皮幹細胞疲弊症)」 無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜上皮幹細胞疲弊症の治療として角膜輪部移植や培養上皮移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	無虹彩症のうち角膜症を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・他家角膜輪部移植 ・Living related donor 由来他家角膜移植 ・他家培養角膜上皮細胞シート移植 ・自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	眼表面の再建	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療は推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題7:「白内障の治療オプション」 無虹彩症の白内障手術は角膜混濁や浅前房などのために通常よりも難しいことが多い。また手術侵襲を契機に角膜症が進行するとの報告もある。そのため白内障手術をすべきか、経過観察すべきかを明らかにする必要がある。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	無虹彩症のうち白内障を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・白内障手術 ・経過観察 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	QOL の改善	益	9 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重症臨床課題8:「緑内障の治療オプション」</p> <p>無虹彩症の眼合併症の一つである緑内障の治療としては点眼および内服治療と手術治療がある。手術治療は点眼および内服治療に反応しない場合に行われる。手術治療にはさらに線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、インプラント手術があり、患者の年齢や残存視野、眼圧値、背景因子などによって選択される。おのおのに固有の副作用・合併症があり、どの治療法を行うことが適切かは明らかになっていない。そのためそれを明らかにする必要がある。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	無虹彩症のうち緑内障を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・点眼 ・内服 ・線維柱帯切開術 ・線維柱帯切除術 ・緑内障インプラント手術 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視野の維持	益	8 点	
O2	眼圧の低下	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
重症臨床課題9:「無虹彩症の眼外合併症」 無虹彩症患者では脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性、ウィルムス腫瘍などの眼外合併症を伴うことがある。				
BQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から無虹彩症が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・脳梁欠損 ・てんかん ・高次脳機能障害 ・無嗅覚症 ・グルコース不耐性 ・ウィルムス腫瘍 ・11p13 欠失症候群 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	眼外合併症の頻度	害	8 点	
O2			点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した BQ				
眼外合併症の合併率はどのくらいか？				

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

「前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室 診療部長・室長

【研究要旨】

前眼部形成異常は、前眼部の発生異常により先天的に角膜混濁を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。また無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の疾患である。これらは共に希少難治性の疾患であり、平成29年4月1日より難病医療費等助成の対象となった。

本研究ではこれらの疾患について診療ガイドラインを作成し、広く医師、国民に普及・啓発する。今年度は、指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症について、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ムティックレビューを実施した。乳幼児等視力測定が出来ない場合も臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう、重症度分類の修正を行った。

A. 研究目的

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、診療ガイドラインの作成を行い、広く医師、国民に普及・啓発する。

これにより希少難治性角膜疾患に対する診療の均てん化が図れ、予後の大幅な改善が期待できる。

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。

具体的には診療ガイドライン作成グループがスコープおよびCQリストを作成し、作成したCQに対してシステムティックレビューチームが文献検索を行う。

それを元に、作成チームは推奨および草案を作成し、外部評価を経たのち公開を行う。

(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前眼部形成異常と無虹彩症について、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た。

診断基準および重症度分類の改訂として、指定難病において乳幼児等視力測定が出来ない場合を考慮し、固視や眼振を含めた視反応を含めた臨床調査個人票への記載がで

きるよう、重症度分類の付記に追加修正を行った。

D. 考按

前眼部形成異常および無虹彩症は、ともに希少疾患であることから信頼できるエビデンスは限られており、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成は困難であると考えられる。しかし、Minds に準拠した方法や過程を経る事により、診療ガイドライン作成を行うことには大きな意義があると考ええる。本年度は、前年度に作成したスコープ案をもとに議論を行い、最終版とした。

また昨年度は無虹彩症について診断基準の改定を行った。診断に必須である遺伝子検査を行うことの出来る施設が全国にほとんどない事から、遺伝子検査をしなくても無虹彩症の診断が出来るようにし、平成 30 年 4 月 1 日より新しい診断基準にて指定難病の認定が行われることとなった。

今年度は乳幼児等で視力測定が困難な場合を考慮した。臨個票の視力の項が空欄となる事を避けるため、視反応に関する記載を重症度分類の付記に追記を行った。

今後も診断基準および重症度分類については必要に応じて改訂を行っていく必要がある。

E. 結論

今年度は無虹彩症のシステムティックレビューにとりかかったほか、前眼部形成異常についてもスコープの作成を行い、システムティックレビューにとりかかった。

来年度はシステムティックレビューの結果をもとに推奨文および診療ガイドライン草案を作成し、外部評価を経て最終化する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saito H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, **Azuma N**, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z.
2. Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, Nishina S, **Azuma N**, Kawahara A, Kume K, Nishina H. The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. *Sci Rep.* 2019 Jan 9:196. doi: 10.1038/s41598-018-37879-8.
3. Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, **Azuma N**. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019, 13:

- 66-69.
4. Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, **Azuma N**, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci*. 2019, 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518
 5. 吉田朋世、仁科幸子、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貫滋子、横井匡、**東範行**: Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. *眼臨紀* 2018, 11 (1): 61-66,
 6. 太刀川貴子, 武井正人, 清田真理子, 齋藤雄太, **東範行**, 仁科幸子, 丸子一朗, 根岸貴志, 野田英一郎, 大熊康弘, 吉田圭, 藤巻拓郎, 松本直, 渡邊恵美子, 齋藤誠: 低出生体重児における未熟児網膜症: 東京都多施設研究. *日眼会誌* 2018, 122(2): 103-113.
2. 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 1. 日本人 Leber 先天盲の次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析. 口頭, 細野克博、仁科幸子、横井匡、片桐聡、倉田健太郎、宮道大督、溝渕圭、中野匡、簗島伸生、深見真紀、近藤寛之、佐藤美保、林孝彰、**東範行**、堀田喜裕, 第 122 回日本眼科学会総会, 2018.4, 国内
 2. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定の検討. 口頭, 松岡真未、仁科幸子、石井杏奈、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 2018.7, 国内
 3. 両眼の胞状網膜分離を示した X 染色体連鎖網膜分離症の男児の一例. 口頭, 田中慎、片桐聡、横井匡、林孝彰、仁科幸子、門之園一明、**東範行**, 第 66 回日本臨床視覚電気生理学学会, 2018.9, 国内
 4. 小児の神経眼科. 口頭, 仁科幸子, 第 72 回日本臨床眼科学会, 2018.10, 国内
 5. 周期性斜視 7 例の臨床像と治療経過. 口頭, 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 72 回日本臨床眼科学会, 2018.10, 国内
 6. 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener 検査. 口頭, 石井杏奈、仁科幸子、松岡真未、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 59 回日本視能矯正学会, 2018.11, 国内
 7. Six cases of Leber congenital amaurosis associated with Coats-like vasculopathy. Distinguished Papers Symposium, 口頭, Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, **Azuma N**, 第 57 回日本網膜硝子体学会, 2018.12, 国内
 8. *CACNA1F* 遺伝子変異を同定した Leber 先天黒内障の 1 例. 口頭, 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、**東範行**, 第

- 57 回日本網膜硝子体学会総会 ,
2018.12, 国内
9. 家族性滲出性硝子体網膜症に伴う
裂孔原性網膜剥離における網膜裂
孔の特徴と手術成績 . 口頭, 片桐聡、
横井匡、吉田朋世、仁科幸子、**東範
行**, 第 57 回日本網膜硝子体学会総
会 , 2018.12, 国内

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

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

「膠様滴状角膜変性 20年以上の長期臨床経過」

研究分担者	村上 晶	順天堂大学 眼科学	教授
研究協力者	松田 彰	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	中谷 智	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	山口 昌大	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	舟木 俊成	順天堂大学 眼科学	准教授（非常勤）
研究協力者	本田 理峰	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	堀 寛爾	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	岩本 怜	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	浅田 洋輔	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	春日 俊光	順天堂大学 眼科学	助手
研究協力者	平形 寿彬	順天堂大学 眼科学	大学院生

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous drop-like dystrophy）は若年発症であり、長期的治療が必要であり、視力予後は不良である。20年以上の長期経過症例の臨床像を検討した。初診時視力が不良の症例が多く、長期の視力変化は少なかったが、重症度分類度以上の重症症例が大半であり、2眼は失明した。角膜移植を繰り返し、網膜剥離、緑内障、角膜潰瘍などの合併症も認めた。GDLD症例は長期にわたる継続治療が必要であり、視力改善も乏しいため、患者の心理的・経済的負担は計り知れず、積極的な介入支援が必要と考えられた。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous drop-like dystrophy、以下 GDLD）は常染色体劣性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで、10歳代に角膜上皮下にアミロイドが沈着し、両眼性に著しい視力低下を来す疾患である。Tumor associated calcium transducer 2（TACSTD2）が原因遺伝子として Tsujikawa らにより同定され、この遺伝子の機能喪失型変異によってタイトジャン

クションの形成不全が生じるため、涙液中のラクトフェリンが角膜内に侵入しアミロイドを形成すると考えられている。治療は角膜移植であるが、数年で再発するため、若年時から一生に渡る経過観察が必要であり、角膜疾患の中で予後が悪い疾患の一つである。角膜移植の繰り返しによって、混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障発症により失明に至る場合も多い。そのため、患者の心理的・経済的負担は膨大であ

る。今回、20年以上の長期間観察できたGDLD症例の臨床所見を評価し、医療的ニーズを検討した。

B. 研究方法

順天堂医院眼科外来でGDLDと診断され、20年以上経過観察が可能であった6例12眼についてレトロスペクティブに評価した。評価項目は初診時平均年齢・視力、観察期間、最終診察時平均年齢・視力、角膜移植回数、合併症、治療用ソフトコンタクトレンズ装用の有無、重症度である。重症度分類は「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」のワーキンググループで定義した分類を使用した。(表1)

表1 重症度分類

- 度：罹患眼が片眼、僚眼が健常なもの
- 度：罹患眼が両眼
 - 優位眼の矯正視力 0.3 以上
- 度：罹患眼が両眼
 - 優位眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満
- 度：罹患眼が両眼
 - 優位眼の矯正視力 0.1 以下

(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。

C. 研究結果

対象は6例12眼(男性4例8眼、女性2例4眼)、初診時年齢は 24.0 ± 7.5 歳(14-33歳)、logMAR平均視力は1.79(0.52-2.0)だった。観察期間は 39.8 ± 7.3 年(28-48年)、

角膜移植回数は片眼 4.3 ± 2.2 回(2-9回)、最終受診時の平均年齢は 65.5 ± 10.1 歳(47-77歳)、logMAR平均視力は1.57、2眼は光覚弁消失となった。経過観察中に認めた合併症は、緑内障点眼4眼、緑内障手術1眼、角膜潰瘍3眼、拒絶反応1眼、網膜剥離1眼、であった。治療用ソフトコンタクトレンズは8眼で使用していた。重症度は度1例、度1例、度4例であった。

D. 考按

GDLDは若年発症のため経過が長く、角膜移植を繰り返す。また、初診時視力が不良の症例が多く、長期の視力変化は少なかったが、重症度分類度以上の重症症例が大半であり、2眼は失明した。網膜剥離、緑内障、角膜潰瘍などの合併症も認めた。再発予防を目的として治療用ソフトコンタクトレンズが必要であり、頻回の診察が求められる。

GDLD症例は長期にわたる継続治療が必要であり、視力改善も乏しいため、患者の心理的・経済的負担は計り知れず、行政レベルの介入支援が必要と考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A: Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm.

- Ophthalmology. 2018 Dec 11.
pii: S0161-6420(18)33109-9.
2. Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T: Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):3392-3403.
 3. Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, Fujimoto K, Okumura Y, Shiang T, Murakami A: Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 13443.
 4. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A: Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 1918.
 5. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M: Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 12032.
 6. Iwatake A, Murakami A, Ebihara N: The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 62(1): 92-100.
 7. Ogawa M, Inomata T, Shiang T, Tsubota K, Murakami A: Method for selective quantification of immune and inflammatory cells in the cornea using flow cytometry. *J Biol Methods*, 2018; 5(4): e102.
 8. Miyagawa Y, Murakami A, Ebihara: The proteolytic effect of mast cell tryptase to eotaxin-1/CCL11 center dot eotaxin-2/CCL24 and eotaxin-3/CCL26 produced by conjunctival fibroblasts. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 63(2): 215-220
 9. 土至田宏, 太田俊彦, 須藤史子, 村上晶: 副交感神経除神経家兔ドライアイモデルにおけるレチノールパルミチン酸エステル点眼液の治療効果. *眼薬理*, 2018; 32(1): 28-32
 10. 大野瑞, 舟木俊成, 山口昌大, 岩本怜, 春日俊光, 村上晶: 白内障術後に角膜穿孔を来した3症例. *日眼会誌*, 2018; 122(4): 300-305
 11. 平形寿彬, 李賢喆, 大場麻生, 佐伯和子, 奥野利明, 松田彰, 村上晶, 横溝岳彦: アレルギー性結膜炎に対するオメガ3脂肪酸の効果の検証. *脂質生化学研究*, 2018, 60: 34-36

12. 巢山亜紀子, 平塚義宗, 村上晶:
網膜色素変性の経時的評価における Functional VisionScore の有用性について. 眼科, 2018; 60(11): 1393-1400

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

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

「主に無虹彩症と Fuchs 角膜内皮ジストロフィの研究に携わる研究」

研究分担者	島崎 潤	東京歯科大学 歯学部	教授
研究協力者	山口 剛史	東京歯科大学 歯学部	講師
研究協力者	佐竹 良之	東京歯科大学 歯学部	講師
研究協力者	田 聖花	東京歯科大学 歯学部	非常勤講師
研究協力者	富田 大輔	東京歯科大学 歯学部	助教
研究協力者	中川 迅	東京歯科大学 歯学部	助教

【研究要旨】

当該研究における診療ガイドライン作成の参考にするため、希少難治性角膜疾患特に主に無虹彩症と先天性角膜混濁患者に対して角膜難病患者 QOL 調査を行った。また、Minds 形式の診療ガイドライン作成に向けて、先天無虹彩症のクリニカルクエスチョンの作成、およびこれに沿った文献検索を行った。

A. 研究目的

これまでに作成された希少難治性角膜疾患の診断基準と重症度分類をより質の高いものに改定するため、希少難治性角膜疾患特に主に無虹彩症と先天角膜混濁に関する患者 QOL の調査を行う。また 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するためのクリニカルクエスチョン（CQ）の作成と文献検索を行う。

B. 研究方法

1. 当施設に通院中の先天無虹彩症および先天角膜混濁患者に対し、VFQ25 による QOL 調査を行う。
2. 先天無虹彩症の診療ガイドライン作成のためのクリニカルクエスチョンの決定の議論に参加する。また、CQ にもとづく文献調査を行う。

C. 研究結果

1. 先天無虹彩症患者 7 例に対し QOL 調査を行った。
2. 先天無虹彩症の CQ 作成の議論に参加した。また、文献検索を行い、現在 1 次スクリーニングを終了し、2 次スクリーニングを行っている。

（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倫理審査委員会の承認を得たうえで行われた。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

エビデンスレベルの高い診療ガイドラインの作成に向けた活動が行われた。今後は

文献検索に立脚したシステマティックレビューを行い、CQ に対する推奨作成を行う予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, **Shimazaki J**. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. *Mol Vis*. 2018;24:613-620.
2. Suzuki N, Yamaguchi T, Shibata S, Nagai T, Noma H, Tsubota K, **Shimazaki J**. Cytokine levels in the aqueous humor are associated with corneal thickness in eyes with bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 2018 Oct 11. pii: S0002-9394(18)30590-7. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.008.
3. Suzuki N, Yamaguchi T, Tomida D, Tsubota K, **Shimazaki J**. Impact of Corneal Higher-Order Aberrations on Visual Acuity After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Treating Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2018 Oct 22. doi: 10.1097/ICL.0000000000000561.
4. Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, Dogru M, Okamoto S, Tsubota K, **Shimazaki J**. Efficacy of Plate Expression of Meibum on Tear Function and Ocular Surface Findings in Meibomian Gland Disease. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep 21. doi: 10.1097/ICL.0000000000000535.
5. Shinzawa M, Dogru M, Den S, Ichijima T, Higa K, Kojima T, Seta N, Nomura T, Tsubota K, **Shimazaki J**. Epidermal Fatty Acid-Binding Protein: A Novel Marker in the Diagnosis of Dry Eye Disease in Sjögren Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3463;doi: 10.3390/ijms19113463.
6. Shinzawa M, Dogru M, Miyasaka K, **Shimazaki J**, Sekiryu T. Application of CASIA SS-1000 Optical Coherence Tomography Tear Meniscus Imaging in Testing the Efficacy of New Strip Meniscometry in Dry Eye Diagnosis. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S44-S49.
7. Shimizu E, Yamaguchi T, Tsubota K, **Shimazaki J**. Corneal Higher-Order Aberrations in Eyes With Corneal Scar After Traumatic Perforation. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul 12. doi: 10.1097/ICL.0000000000000530.
8. Yazu H, Yamaguchi T, Dogru M, Satake Y, Tsubota K, **Shimazaki J**. Decreased Visual Acuity by an Irregular Corneal Posterior Surface After Repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S249-S254.
9. Yazu H, Dogru M, Miyauchi J,

- Tanaka Y, Yamaguchi T, Den S, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Association of Epithelial Atypia With Recurrence After Surgical Excision in Conjunctival Papilloma. Eye Contact Lens. 2018 Sep;44 Suppl 1:S77-S81.
10. Yazu H, Yamaguchi T, Aketa N, Higa K, Suzuki T, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Abe T, Tsubota K, Shimazaki J. Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Feb 1;59(2):612-620.
11. Ogawa M, Dogru M, Toriyama N, Yamaguchi T, Shimazaki J, Tsubota K. Evaluation of the Effect of Moist Chamber Spectacles in Patients With Dry Eye Exposed to Adverse Environment Conditions. Eye Contact Lens. 2018 Nov;44(6):379-383.
12. Ogawa M, Shinzawa M, Dogru M, Miyauchi J, Tanaka Y, Ogawa Y, Obata H, Tsubota K, Shimazaki J. Caruncular and Pericaruncular Sebaceous Gland Hyperplasia: A Report of 2 Cases and Literature Review. Eye Contact Lens. 2018 Sep;44 Suppl 1:S316-S319.
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

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
「前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究」

研究分担者	宮田 和典	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	院長
研究協力者	子島 良平	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	外来医長
研究協力者	森 洋斉	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	診療部長
研究協力者	中原 正彰	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	副院長
研究協力者	片岡 康志	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	副院長
研究協力者	岩崎 琢也	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医局長
研究協力者	貝田 智子	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師
研究協力者	李 真熙	医療法人明和会	宮田眼科病院	眼科	医師

【研究要旨】

前眼部形成異常は稀な疾患であり、その原因や病態は明らかでなく、効果的な治療法がまだ確立されていない。前眼部形成異常の症例では、小児期より著しい視力低下を来すため早急な対策が必要と考えられる。

本研究では、前眼部形成異常について 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ることを目的とする。

今年度は、前眼部形成異常について、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た。また視覚の質の実態調査として、症例報告書に盛り込むデータの選定およびアンケート調査の実施を予定した。重症度分類の修正では、乳幼児等であり視力測定が行えない症例においても臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう変更した。

A. 研究目的

前眼部形成異常は稀な疾患であり、原因・病態が明らかでなく、効果的な治療法がまだ確立していない。また小児期より著しい視力低下を来すため早急な対策が必要な疾患であると言える。

研究分担者の宮田は同じく研究分担者の山田とともに、平成 29 年度に指定難病とな

った前眼部形成異常について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研究を行った。

また前眼部形成異常の臨床像を把握するために、国内で最も多数の症例を集積している国立成育医療センターに於いて症例調査を行った。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6割以上が0.1未満、4割以上が0.01未満と不良例が多く、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、前眼部形成異常は小児期より重篤な視覚障害を来す疾患である。現時点では、前眼部形成異常について診断のための有効な検査や外科的・保存的加療を含めた治療方針について、定まった見解が無い。このため前眼部形成異常の患者は、個々の医師の経験に基づいた診断や治療が行われている。本研究はそのような現状を鑑み、前眼部形成異常について 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 に準拠して行うこととした。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、システマティックレビューチームの3層構造を最初に構築した。

本研究班では、ガイドライン統括委員会を研究代表者および研究分担者とし、診療ガイドライン作成グループに研究分担者、システマティックレビューチームに研究協力者を割り当てた。

実際の Minds 診療ガイドラインの作成に当たっては、診療ガイドライン作成グループがスコープの原案を作成する。平成30年度にはスコープを最終化し、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チョン(CQ)リストについてシステマティックレビュー(SR)を行う。令和元年度に

は診療ガイドライン作成グループにより推奨文および草案作成を行い、最終化する。

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こととする。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。

また指定難病データベースへの情報提供や、診断基準および重症度分類の改訂、普及・啓発活動については全年度を通して行うこととする。

(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

今年度は前眼部形成異常について、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、CQごとに文献検索およびスクリーニングを実施した。

スコープで最終化した重要診療課題は、前眼部形成異常の診断・角膜混濁の治療オプション・緑内障の合併の三項目とした。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さまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度はさまざまである。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。

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実質混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療が基本である。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。

緑内障の合併：前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性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。

またそれぞれの最重要課題から以下に記す3つのCQを作成した。それぞれ前眼部形成異常の診断に対するCQとして「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？」

角膜混濁の治療オプションに対するCQとして「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？」
緑内障の合併に対するCQとして「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？」である。

続いて上記の3つのCQに対する文献検索を行った。文献検索に関しては大阪大学図書館員協力のもと、キーワードとシソーラスを組み合わせた検索式を設定し、文献検索を行った。対象である前眼部形成異常は希少疾患であることから検索式による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。一次スクリーニング

ではタイトル、アブストラクトからCQに合致しないものを除外し、二次スクリーニングでは文献全文から選択基準に合致しているものを採用した。

視覚の質の実態調査に関しては、CRFの様式の検討を行った。VFQ-25アンケートについては今後、各施設で実施の上、結果を取りまとめる予定とした。

診断基準および重症度分類の改訂では、指定難病において乳幼児等で視力測定が出来ない場合であっても臨床調査個人票への記載が問題なくできるよう、重症度分類の付記に追加修正を行った。

D. 考按

平成30年度は、前年度に作成したスコープ案をもとに議論を行い、最終版とした。来年度にはSRレポートに基づき、ガイドライン作成グループが推奨文および草案を作成、外部評価等を経て最終化する。

視覚の質の実態調査に関しては、結果の解析に必要な検査項目を選定し、CRFを作成した。CRFは疾患レジストリの登録票も兼ねていることから、患者基本情報や診療情報についての項目を盛り込んだ。CRFの具体的な内容には家族歴、発症年月、視力、アンケート実施状況、同意取得状況、遺伝子検査結果、症状、検査所見、診断のカテゴリー、治療歴等がある。これらのデータについて、画像や写真から得られる情報をどのようにデータとして落とし込むのが課題であり、これについては研究班内で議論を重ねる必要があると思われる。VFQ-25アンケートについては、今後アンケート調査を実施し解析を行うほか、結果およびCRFのレジスト

り入力を進める。

診断基準および重症度分類の改定については、乳幼児等、視力測定が困難な場合に臨個票の視力の項が空欄となる事を避けるため、重症度分類の付記に追記を行った。今後も学会参加等により新たな知見を収集するとともに、診療現場からの要請に応じて、議論を重ねたうえで改定を実施する。

E. 結論

H30 年度には Minds に準拠した診療ガイドラインのスコープ作成およびシステムティックレビューを行った。今後 CRF の作成、アンケート調査等の視覚の質の実態調査を実施する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

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
「前眼部形成異常の診断基準の妥当性に関する研究」

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ったが、前眼部形成異常 139 例 220 眼と前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁 58 例 67 眼の臨床情報を用いて、その診断基準の妥当性について検討した。また、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計画した。

今年度は、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た。また乳幼児等視力測定が出来ない場合も臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう、重症度分類の修正を行った。

前眼部形成異常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。重症度分類を含めて、指定難病の範囲の妥当性、有用性に関して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ている。

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、国内で最も多数の症例を集積している国立成育医療研究センターに於いて症例調査を行った。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 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と不良例が多く、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。今回はその診断基準および重症度分類をより質の高いものに改定することを目的とした。

また 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の推進を図ることとした。さらに対象疾患における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。

これらによって、希少難治性角膜疾患の医療水準の向上、予後改善が期待できる。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。

B. 研究方法

指定難病の前眼部形成異常の診断基準を自験例を基に検証し、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。その上で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 年度には議論を重ねスコープを最終化し、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チョン (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。令和元年度には診療ガイドライン作成グループにより推奨文および草案作成を行い、最終化する予定である。

視覚の質の実態調査に関しては、NEI VFQ-25 調査票を用いて行うこととした。調査票の結果は症例報告書 (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。

指定難病の診断基準と重症度分類の検証には、難治性疾患克服研究事業で作成した前眼部形成異常の症例データベースを用いた。前眼部形成異常症例データベースには各々の症例について初診時年齢、性別、罹患眼、罹患眼の眼所見、視力予後などの情報が収集されている。本データベースには前眼部形成異常 139 例 220 眼の臨床情報が含まれている。また、前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁の自験例 58 例 67 眼について、前眼部形成異常の診断基準から正しく除外できるかどうかについても検討した。

(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。

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 (申請番号 H26-105-02、承認番号 561-02)。

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、各CQごとに文献検索およびスクリーニングを実施した(資料1)。

指定難病の診断基準については、症状と検査所見で構成され、検査所見では前眼部形成異常に特徴的なものとして、生下時から乳幼児に存在する角膜混濁、角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損の2項目が採用されている。重症度分類では、罹患眼(両眼性、片眼性)と良い方の眼の視力で基本的な分類を行い、続発性緑内障などで視野狭窄を生じた場合への対応がなされている。更に前眼部形成異常の20~30%の症例で伴う眼外合併症への対応として全身状態の評価スケールとして modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のスケールが用いられている。今回は重症度分類の改訂として、乳幼児等視力測定が出来ない場合であっても臨床調査個人票への記載が問題なくできるよう、付記に追加修正を行った。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を以下に示す。重症度分類の注4が今回新たに付記された部分である。

<診断基準>

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又は片眼性の、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^(注1)

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。^(注2)

<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。

<重症度分類>

1) 又は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。

指定難病の診断基準と重症度分類の検証を前眼部形成異常と先天性角膜混濁(前眼部形成異常以外)の自験例を対象として行った結果を以下に示す。

前眼部形成異常は 139 例 220 眼あり、その内訳は Peters 異常 160 眼、Axenfeld-Rieger 異常 17 眼、前眼部ぶどう腫 25 眼、強膜化角膜 14 眼、その他 4 眼であった。

症状に関してはすべての症例で 1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁を満たしていた。Axenfeld-Rieger 異常以外の症例では 2. 視覚障害が存在すると確認または推定できたが、3. 羞明に関してはデータベースに記載がなく、確認できなかった。

検査所見に関しては、1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、全面または一部の角膜混濁については全例が該当した。Axenfeld-Rieger 異常には明らかな角膜混濁を呈さない症例もあるが、今回用いたデータベースでは角膜混濁を契機に受診した症例のみが含まれているためである。2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損については、Peters 異常の一部と強膜化角膜においては強度の角膜混濁のために前房内が透見できなかった一部の症例を除くと該当する所見が見られた。前房内が透見できなかった症例でも前眼部超音波検査または前眼部光干渉断層計検査を施行した例では角膜後面から虹彩に連続する索状物または角膜後部欠損を確認することができ、この所見が前眼部形成異常を特徴付ける所見であることが確認できた。

以上の結果を基に、症例ベースで両眼の検査結果を組み合わせで診断基準に該当す

るかどうかを判断した。前眼部形成異常 139 例のうち definite と判定された例が 132 例 (95.0%)、probable と判定された例が 7 例 (5.0%) となり、診断基準に全く該当しない症例はなかった。

次に先天性角膜混濁（前眼部形成異常以外）の自験例 58 例 67 眼について検討した。症例の内訳は、胎内感染に伴うもの 2 例 2 眼、分娩時外傷（鉗子分娩）2 例 2 眼、生後の感染に伴うもの 4 例 5 眼、全身の先天性代謝異常症に伴うもの 2 例 4 眼、先天角膜ジストロフィ 4 例 8 眼、無虹彩症 2 例 4 眼、角膜輪部デルモイド 42 例 42 眼であった。

症状に関してはほとんどの症例で 1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁、を満たしていたが、全身の代謝異常症に伴う 2 例 4 眼はムコ多糖症であり、角膜混濁の発症は幼児期と考えられ、診断基準に該当しなかった。ただしこれらのムコ多糖症の 2 例では羞明と視覚障害があったため、症状の項目については全例が診断基準を満たすと考えられた。

検査所見に関しては、1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、全面または一部の角膜混濁については全例が該当した。2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損については、胎内感染に伴う角膜混濁と思われる 1 例で角膜穿孔に起因する虹彩前癒着がみられ、角膜輪部デルモイドの 1 例でも角膜後面から虹彩に連続する索状物が観察された。このデルモイドの例は角膜全体を覆うほどの大きなセントラルデルモイドであり、輪部デルモイドとしては極めて特殊な例であった。

以上の結果を基に、症例ベースで診断基準に該当するかどうかを判断した。前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁 58 例のうち、definite と判定しうる例が 2 例 (3.4%) あ

ったが、probable と判定される例はなく、残りの 56 例 (96.6%) は診断基準に該当しなかった。

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、平成 30 年度は前年度に作成したスコープ案をもとに議論を行い、最終版とした。システマティックレビュー (SR) は、各 CQ ごとにシステマティックレビューチームが図書館員協力のもと、キーワードとシソーラスを組み合わせた検索式を設定し、文献検索を行った。希少疾患である事から検索式による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。一次スクリーニングではタイトル、アブストラクトから CQ に合致しないものを除外し、二次スクリーニングでは文献全文から選択基準に合致しているものを採用した。来年度には SR レポートをもとに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化する予定である。

視覚の質の実態調査に関しては、結果の解析に必要な検査項目を選定し、CRF を作成した。CRF は疾患レジストリの登録票も兼ねている事から、患者基本情報や診療情報についての項目を盛り込み、臨床調査個人票に出来る限り合致させた。具体的には家族歴、発症年月、視力、アンケート実施状況、同意取得状況、症状、検査所見、診断のカテゴリー、治療歴等であるが、検査結果のうち画像や写真から得られる情報をどのようにデータとして落とし込むのが課題であり、これについては研究班内で議論を重ねる必要があると考えている。来年度は CRF のレジストリ入力およびアンケート調査を実施し解析を進める。

指定難病としての前眼部形成異常の診断

基準は症状と検査所見で構成されている。今回は前眼部形成異常と前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁の自験例を基に、この診断基準の妥当性について検討した。

診断基準のうち、症状に関しては、前眼部形成異常でもそれ以外の先天性角膜混濁でもすべての症例が該当することがわかった。新生児・乳児期から存在する角膜混濁、視覚障害、羞明の3項目は小児の角膜混濁の非特異的な症状と考えられた。

検査所見に関しても、1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、全面または一部の角膜混濁については、前眼部形成異常でもそれ以外の先天性角膜混濁でもすべての症例が該当した。従って、この項目は小児の角膜混濁を他の眼疾患と区別するために働くと考えられた。一方、検査所見の2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損、は前眼部形成異常を他の原因による角膜混濁と区別するための項目である。前眼部形成異常ではほとんどの例で観察される所見である一方で、前眼部形成異常以外の先天性角膜混濁で見られる頻度は低いことが確認できた。今回の検討から、角膜後面から虹彩に連続する索状物が前眼部形成異常を特徴付ける検査所見であることが再確認できた。強度の角膜混濁のために前房内が透見できない場合には前眼部超音波検査や前眼部光干渉断層計検査を行って、角膜後面から虹彩に連続する索状物を検索することが重要と考えられた。

今回の検討では前眼部形成異常の症例を診断基準に当てはめると95.0%がdefinite、5.0%がprobableと判定され、診断基準に全く該当しない症例はなかった。また、前眼部形成異常でない先天性角膜混濁では96.6%が診断基準に該当しなかった。以上から、前眼部形成異常の診断基準は妥当性

が担保されると考えられた。今後、各症例の重症度を検討し、どのくらいの症例がし低難病の対象である重症度III度以上に該当するのか、また本疾患の患児、患者の日常生活機能などについて検討していく予定である。

E. 結論

前眼部形成異常のMindsに準拠した診療ガイドラインのスコープ作成およびシステムティックレビューを行った。また指定難病の診断基準、重症度分類の見直しを行い、乳幼児等、視力測定が困難な場合にも臨床調査個人票への記載が問題なくできるよう、重症度分類の付記に追加修正を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui M. The Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Ocular Surface Mucins in Soft Contact Lens Wearers. *Contact Lens Ant Eye* 2018;41:357-361
2. Shigeyasu C, Yamada M, Aoki K, Ishii Y, Tateda K, Yaguchi T, Okajima Y, Hori Y. Metagenomic Analysis for Detecting *Fusarium solani* in a Case of Fungal Keratitis. *J Infect Chemother.* 2018;24:664-668
3. Vu CHV, Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Uchino M, Shigeyasu C, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K; Dry Eye Cross-Sectional Study in

- Japan Study Group. Influence of Meibomian Gland Dysfunction and Friction-Related Disease on the Severity of Dry Eye. *Ophthalmology*. 2018;125:1181-1188
4. Niihata K, Fukuma S, Hiratsuka Y, Ono K, Yamada M, Sekiguchi M, Otani K, Kikuchi S, Konno S, Fukuhara S. Association between vision-specific quality of life and falls in community-dwelling older adults: LOHAS. *PLoS One* 2018;13(4):e0195806.
 5. Nagamoto T, Mizuno Y, Shigeyasu C, Mizuno Y, Fukui M, Yamada M. Conjunctival eosinophilic masses with chronic eosinophilic pneumonia. *Cornea* 2018;37:1326-1327
 6. Akune Y, Yamada M, Shigeyasu C. Determination of 5-Fluorouracil and Tegafur in Tear Fluid of Patients Treated with Oral Fluoropyrimidine Anticancer Agent, S-1. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:432-437.
 7. Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol*. 2018;45(2):e27-e28.
 8. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12032.
 9. Shigeyasu C, Yamada M, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K. Quality of Life Measures and Health Utility Values among Dry Eye Subgroups. *Health and Quality of Life Outcomes* 2018;16:170
 10. Yaginuma S, Akune Y, Shigeyasu C, Takano Y, Yamada M. Tear Protein Analysis in Presumed Congenital Alacrima. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2591-2595.
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

前眼部形成異常のスコープ

【疾患トピックの基本的特徴】

	病態	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。 <i>PAX6</i> , <i>PITX2</i> , <i>CYP1B1</i> , または <i>FOXC1</i> などいくつかの遺伝子変異の報告例がある。
臨床的特徴	診断	<p>診断基準で definite のものが難病指定の対象となる。definite は、(1) A の 1 つ以上を認め、B の 1 と 2 を認めるもの、または (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、である。</p> <p>A. 症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 新生児期から乳幼児期の両眼性又は片眼性の、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 <p>C. 鑑別診断</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>診療の歴史的事項</p>	<p>乳幼児から学童期にかけては視覚リハビリテーションとともに弱視治療が行われる。重症例には角膜移植が施行されることが稀にあるが、術後に白内障、緑内障、移植片拒絶反応などの合併症が生じやすく予後は良好でないため、本邦ではほとんど行われていない。</p> <p>思春期から成人期になると 1/3 以上の症例で緑内障や白内障が続発するため、更に視機能が低下することがある。生涯にわたって定期的な眼検査が必要である。</p>
<p>疫学的特徴</p>	<p>有病率は出生 12,000-15,000 人に 1 人と推定される。性差はない。</p>	
<p>診療の全体的な流れ</p>	<p>1. 診察 病歴、家族歴、全身合併症の聴取など</p> <p>2. 検査 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、眼底検査など</p> <p>3. 重症度評価 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 なお 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。 難病指定では III 度以上の者が対象となる。</p> <p>4. 治療 角膜混濁には乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療や白内障、緑内障等の眼合併症に対する治療を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁：視覚リハビリテーション、弱視治療が基本。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。 ・白内障：白内障手術を行う。 ・緑内障：点眼・内服治療ないし手術治療を行う。 	

【診療アルゴリズム】

先天性前眼部形成異常

CQ: クリニカルクエスション

BQ: バックグラウンドクエスション

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？

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？

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？

緑内障

白内障

眼外合併症

BQ1 眼外合併症の合併率はどのくらいか？

BQ2 前眼部形成異常の視力予後を予測するうえで有用な所見は何か？

1. 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及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。 <ul style="list-style-type: none"> ・前眼部形成異常の診断 ・角膜混濁の治療 ・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及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 <ul style="list-style-type: none"> ・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	重要臨床課題1	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さまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度はさまざまである。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。
	重要臨床課題2	重要臨床課題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実質混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療が基本である。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。
	重要臨床課題3	重要臨床課題3:「緑内障の合併」 前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性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。

【スコープ】

(7)ガイドラインがカバーする範囲	本疾患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)クリニカルクエスチョン(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？ 1. UBM 2. 前眼部 OCT
	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？（緑内障が中心） 1. UBM 2. 前眼部 OCT
2. 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 … 1ヶ月 ・文献スクリーニング … 2ヶ月 ・エビデンス総体の評価および統合 … 2ヶ月	
(2)エビデンスの検索	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	

(3)文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

【クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題1: 「前眼部形成異常の診断」</p> <p>前眼部形成異常の症例において角膜混濁の程度はさまざまである。また前眼部形成異常の眼合併症である白内障、緑内障の合併頻度はさまざまである。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。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
<p>・I: UBM / 前眼部 OCT C: slit</p>				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	病型の診断	益	10 点	
O2	有害事象	害	4 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
<p>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？</p>				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題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実質混濁の治療としては、乳幼児から学童期にかけて視覚リハビリテーションとともに弱視治療が基本である。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。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト				
I 角膜移植/ C 自然経過				
O (Outcomes)のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視機能の改善	益	9 点	
O2	有害事象	害	8 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成した CQ				
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？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

重要臨床課題3:「緑内障の合併」

前眼部形成異常全般に、学童期から思春期にかけて続発性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。

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	臨床所見から前眼部形成異常が疑われるもの
地理的要件	特になし
その他	日本人

I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト

・I: UBM ・前眼部 OCT C: 眼圧

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	緑内障の診断	益	8 点	
O2	有害事象	害	4 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	

作成した CQ

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？

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

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
「無虹彩症診療ガイドライン作成」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	教授
研究協力者	鄭 暁東	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
研究協力者	坂根 由梨	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	助教
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	助教
研究協力者	原 祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	非常勤研究員

【研究要旨】

無虹彩症は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、眼や眼外の様々な部位の障害に対する治療に難渋ことは少なくない。従って診療ガイドライン作成は急務である。そこで今回は診療ガイドライン作成グループが作成したクリニカルクエスチョン及びバックグラウンドクエスチョンに対して、その答えとなる文献の検索式を設定し、そこで選択された文献をタイトルとアブストラクトから篩い分けする一次スクリーニングを行った。

A. 研究目的

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認めるが、発症頻度は約1万人から5万人に1人とされ稀な疾患であるため、各臨床医が治療した経験が希薄であるため、治療法の決定に難渋することがある。そのため、文献検索を中心とした、診療ガイドラインの作成は急務である。

研究方法

我々に与えられたクリニカルクエスチョン及びバックグラウンドクエスチョンは

1. CQ6 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？

2. BQ9 眼外合併症の合併率はどのくらいか？

の2項目である。これらに対して検索式を設定し、文献をタイトルとアブストラクトより必要とされる文献を選択する一次スクリーニングを行う。日本語の文献は医中誌 Web を、英語の文献検索には Ovid MEDLINE(R)、Epub Ahead of Print、In-Process & Other Non-Indexed Citations と Daily and Versions(R) を 1946 年より検索日（2018 年末）までとして検索することとした。

C. 研究結果

1. 「CQ6 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？」に対する検索式では病名が無虹彩 PAX6 変異, 11p13 領域欠損、

虹彩の欠失・欠損のいずれかをキーワードに含むものを人間に限定し、これらに白内障の治療を掛け合わせた後、外傷性の無虹彩と有水晶体眼内レンズを除外した検索式を設定した。その結果、26 報の日本語文献と 163 報の英語文献を選択した。これら 189 報のタイトル及びアブストラクトを熟読玩味して他施設とも意見をすり合わせ 46 報の文献を選択した。

2. 「BQ9 眼外合併症の合併率はどのくらいか？」に対する検索式では病名が無虹彩 PAX6 変異, 11p13 領域欠損、虹彩の欠失・欠損のいずれかをキーワードに含むものを人間に限定し、これらに Wilms 腫瘍、脳梁形成不全、泌尿生殖器奇形、知的障害、WAGR の何れかを含むものとして検索式を設定した。その結果、22 報の日本語文献と 480 報の英語文献を選択した。これら 502 報のタイトル及びアブストラクトを精読して他施設とも意見をすり合わせて 76 報の文献を選択した。

D. 考按

無虹彩症は稀な疾患であるため、多数例の前向きのカリカルトリアル報告は存在せず、ほとんどが数例以下の症例報告である。一方、白内障手術の進歩は速く、治療材料や治療機械、治療法も年々変化している。無虹彩症の白内障手術はチン小帯の発生異常によるチン小帯脆弱性が手術をする上で問題となるが、症例報告では、虹彩の再建も同時に行うことが必要となり、特殊な手術材料や、煩雑な手術手技を報告するものが多い。従って、日本の一般的な医療には適合しないものが多い。白内障によって、高度の視力低下を来していることが明らかな場合は、手術は必要であるが、どのような手術をどのよう

なスキルを持つ術者が行うべきかが問題となる。「無虹彩症の白内障に対して、手術治療は推奨されるか？」という問いに対して、単純に Yes か No で結果を出すことは困難であり、術後の長期副作用も含めた検討が今後必要になると考えられる。

眼外合併症の合併率については、WAGR 症候群(ウィルムス腫瘍、無虹彩、泌尿生殖器異常、精神発達遅滞)を念頭に置いて検索式を設定した。11 番染色体短腕 13 領域には PAX6 遺伝子と WT1 遺伝子が近接していて、両遺伝子とも発生に関わる重要な転写因子であることから、その遺伝子異常は特徴的な症状を示すと考えられるが、遺伝子欠失範囲や異常はバリエーションが存在することが知られており、数多くの文献を読むことで眼以外の問題点を明らかに出来る可能性がある。

E. 結論

無虹彩症の診療ガイドライン作成は急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zheng X, Goto T, Shiraishi A, Nakaoka Y. New method to analyze sagittal images of upper eyelid obtained by anterior segment optical coherence tomography. Orbit. 2019 22:1-7.
2. Yamada T, Nabe S, Toriyama K, Suzuki J, Inoue K, Imai Y, Shiraishi A,

- Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8(+) T Cells. *J Immunol*. 2019 202(4):1088-1098.
3. Yamaguchi M, Shiraishi A. Relationship Between Eyelid Pressure and Ocular Surface Disorders in Patients With Healthy and Dry Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES56-DES63.
 4. Shiraishi A, Sakane Y. Assessment of Dry Eye Symptoms: Current Trends and Issues of Dry Eye Questionnaires in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES23-DES28.
 5. Nabe S, Yamada T, Suzuki J, Toriyama K, Yasuoka T, Kuwahara M, Shiraishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Reinforce the antitumor activity of CD8(+) T cells via glutamine restriction. *Cancer Sci*. 2018 109(12):3737-3750.
 6. Nishida K, Sotozono C, Yamagami S, Shiraishi A, Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Progress in Corneal Research and Practice in Japan and Abroad": The 23rd Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 24 and 25, 2017. *Cornea*. 2018 37 Suppl 1:S37-S38.
 7. Suzuki T, Okamoto S, Oka N, Hayashi N, Gotoh N, Shiraishi A. Role of pvdE Pyoverdine Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis. *Cornea*. 2018 37 Suppl 1:S99-S105.
 8. Naito T, Yoshikawa K, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Ichikawa Y, Fujiwara M, Miki T, Araki R, Umeda Y, Morizane Y, Shiraga F. Comparison of success rates in eye drop instillation between sitting position and supine position. *PLoS One*. 2018 13(9):e0204363.
 9. Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A. Characteristics of Infectious Keratitis in Old and Very Old Patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 34(8):565-569.
 10. Namiguchi K, Mizoue S, Ohta K, Shiraishi A. Effect of Botulinum Toxin A Treatment on Eyelid Pressure in Eyes with Blepharospasm. *Curr Eye Res*. 2018 43(7):896-901.
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

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
「前眼部形成異常に関するスコープ作成およびクリニカルクエスチョン設定」

研究分担者 榛村 重人 慶應義塾大学医学部 眼科学教室 准教授
研究協力者 羽藤 晋 慶應義塾大学医学部 眼科学教室 特任講師

【研究要旨】

前眼部形成異常は、先天的に極めて重篤な視力障害をきたし、確立された治療法が無い指定難病である。今年度は、本研究班内での、前眼部形成異常作業班に加わり、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に携わった。

A. 研究目的

本研究班では、難治性角膜疾患5疾患について、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ることを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、本研究班内での、前眼部形成異常作業班に加わった。Mindsに準拠した診療ガイドライン作成のスコープ作成およびシステマティックレビューに携わった。

C. 研究結果

杏林大学・山田昌和先生を中心とする前眼部形成異常作業班の一員として、グループ内での議論を重ねスコープを最終化し、クリニカルクエスチョン(CQ)リストの設定に至った。

(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こなわれた。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

次年度は、引き続き前眼部形成異常グループの一員として、システマティックレビューチームによりCQリストについてシステマティックレビュー(SR)を行う予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

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」

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	白井 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、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た。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査についても、無虹彩症について実施した。

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。そこで本研究では、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している。本年度は無虹彩症について、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た。VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査についても、無虹彩症について実施した。

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。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。令和元年度には診療ガイドライン作成グループにより推奨文および草案作成を行い、最終化する。

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、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た。具体的には、無虹彩症に対する手術療法、無虹彩症に合併する白内障手術、眼外合併症に関

して SR の一次スクリーニングを行った。

視覚の質の実態調査に関しては、無虹彩症患者 2 名について VFQ-25 アンケートを実施した。

(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

平成 30 年度は、前年度に作成したスコープ案をもとに議論を行い、最終版とした。SR は、無虹彩症に関して、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った。今後 2 次スクリーニングに進み取りまとめたのち、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化する予定である。

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を進めた。本年度は無虹彩症 2 名に実施することができたが、令和元年度はさらにアンケートを進め、アンケート結果および CRF のレジストリ入力を進める。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Omoto T, Sakisaka T, Toyono T, Yoshida J, Shirakawa R, Miyai T,

- Yamagami S, Usui T. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Influence of the Graft-Host Junction on the Graft Survival Rate. Cornea. 2018 Apr;37(4):462-465
2. Yoshida J, Murata H, Miyai T, Shirakawa R, Toyono T, Yamagami S, Usui T. Characteristics and risk factors of recurrent keratoconus over the long term after penetrating keratoplasty. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Dec;256(12):2377-2383
3. Ohtomo K, Arita R, Shirakawa R, Usui T, Yamashita H, Seto Y,

Yamagami S. Quantitative Analysis of Changes to Meibomian Gland Morphology Due to S-1 Chemotherapy. Transl Vis Sci Technol. 2018 Dec 28;7(6):37.

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

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

「角膜難病の診断法・治療法に対する科学的検討およびエビデンス構築に関する研究」

研究分担者	山田 知美	大阪大学医学部附属病院	未来医療開発部	特任教授(常勤)
研究協力者	倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院	未来医療開発部	特任助教
研究協力者	山本 尚子	大阪大学医学部附属病院	未来医療開発部	特任研究員

【研究要旨】

本研究では、希少難治性角膜疾患の5つの領域（無虹彩症、前眼部形成異常、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィ、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ）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を科学的側面から支援する。具体的には、(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成におけるシステムティックレビュー（SR）チームの取り纏め、(2)疾患レジストリーの構築と統計解析、(3)Quality of Vision (QOV) 調査のデータマネジメントと統計解析という3つの役割を担う。希少難治性疾患領域では特にデータの有効活用が求められる。本研究では、既存の調査研究の科学性を評価・検討しながら、効率的なデータ収集方法や解析・評価の方法を提案する。

今年度は、昨年度に引き続き情報収集および調査・運用手順と解析計画について検討を行い、概ね方針を決定した。無虹彩症と前眼部形成異常について検討を進めているが、他の3疾患についても同様の手順が適用可能なので、今年度の成果は研究全体の品質確保に資するものである。

A. 研究目的

本研究の目的は、希少難治性角膜疾患の5つの領域（無虹彩症、前眼部形成異常、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィ、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ）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を、科学的側面から支援することである。

既存の調査研究に対する科学性の評価・検討に加え、効率的なデータ収集方法や解析・評価の方法を検討し、希少難治性疾患領域における科学的エビデンスの構築を目指す。

B. 研究方法

(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成については、無虹彩症、前眼部形成異常に関して設定されたクリニカルクエスチョンについて、SR チームの各メンバーが実施したシステムティックレビュー結果を取り纏め、科学的視点からのエビデンス評価を加える。

(2)疾患レジストリーに関しては、難病プラットフォーム（AMED）との連携やデータの二次利用など、将来を見据えた効率的な運用方法を検討する。

(3)QOV 調査に関しては、昨年度確定させた運用方法に基づいてVFQ-25 アンケート調

査が開始されたことに伴い、統計解析計画の検討を行う。

C. 研究結果

(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成については、無虹彩症、前眼部形成異常に関して設定されたクリニカルクエスチョンについて、現在、SR チームの各メンバーがシステムティックレビューを実施している。

(2) 疾患レジストリーについては、難病プラットフォームに関する情報収集を行い、既に構築していた REDCap システムとの連携方法および運用方針について検討した。

(3) QOV 調査については、国内外の QOL、QOV 関連論文を調査し、アンケート調査結果および臨床情報との関連性を分析する手法を検討した。

(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する。また個人情報情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

D. 考按

希少疾患では強いエビデンスがほとんど得られないにも関わらず Minds のシステムによって診療ガイドラインを作成することが推奨されるのは、作成過程の透明性の担

保、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が極めて重要である為と考えられる。しかし希少難治性疾患領域にエビデンスは不要という訳ではなく、疾患レジストリーや QOV 等の実態調査から得られるデータを、如何に適切に収集・分析し、有効活用できるかが肝要である。

今年度は無虹彩症と前眼部形成異常について検討を進めたが、他の 3 疾患についても同様の手順が適用可能なので、今年度の成果は研究全体の品質確保に資するものである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

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 ー普遍的治療を目指した挑戦ー 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、羞明を感じることはありますか？

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はありますか？

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はありますか？

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

研究成果の刊行に関する一覧表

1. Hara S, Kawasaki S, Yoshihara M, Winegarner A, Caleb B, Tsujikawa M, **Nishida K.** Transcription factor TFAP2B up-regulates human corneal endothelial cell-specific genes during corneal development and maintenance. *J Biol Chem.* 2019;294(7):2460-2469. doi: 10.1074/jbc.RA118.005527. Epub 2018 Dec 14.
2. Hara S, Tsujikawa M, Maruyama K, **Nishida K.** STAT3 signaling maintains homeostasis through a barrier function and cell survival in corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2019 Feb;179:132-141. doi: 10.1016/j.exer.2018.11.008. Epub 2018 Nov 12.
3. Koh S, Maeda N, Ogawa M, Asonuma S, Takai Y, Maruyama K, Klyce SD, **Nishida K.** Fourier Analysis of Corneal Irregular Astigmatism Due to the Anterior Corneal Surface in Dry Eye. *Eye Contact Lens.* 2019 May;45(3):188-194. doi:10.1097/ICL.0000000000000559.
4. 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 Mar;98(3):793-795. doi: 10.1007/s00277-019-03614-0. Epub 2019 Jan 15.
5. 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 Jan;94(1):164. doi: 10.1002/ajh.25135. Epub 2018 Jul 23.
6. Soma T, Koh S, **Oie Y,** Maruyama K, Tsujikawa M, Kawasaki S, Maeda N, **Nishida K.** Clinical evaluation of a newly developed graft inserter (NS Endo-Inserter) for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 21;13:43-48. doi: 10.2147/OPHTH.S182628. eCollection 2019.
7. Xu P, Kai C, Kawasaki S, Kobayashi Y, Yamamoto K, Tsujikawa M, Hayashi R, **Nishida K.** A New in Vitro Model of GDLD by Knocking Out. *Transl Vis Sci Technol.* 2018 Dec 21;7(6):30. doi: 10.1167/tvst.7.6.30. eCollection 2018 Nov.
8. **Nishida K,** **Sotozono C,** Yamagami S, **Shiraishi A,** Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Progress in Corneal Research and Practice in Japan and Abroad": The 23rd Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 24 and 25, 2017. *Cornea.* 2018 Nov;37 Suppl 1:S37-S38. doi: 10.1097/IC0.0000000000001723.
9. Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saito H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, **Azuma N,** Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z.

10. Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, Nishina S, Azuma N, Kawahara A, Kume K, Nishina H. The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. *Sci Rep*. 2019 Jan 9;196. doi: 10.1038/s41598-018-37879-8.
11. Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019, 13: 66-69.
12. Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci*. 2019, 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518
13. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A: Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology*. 2018 Dec 11. pii: S0161-6420(18)33109-9.
14. Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T: Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):3392-3403.
15. Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, Fujimoto K, Okumura Y, Shiang T, Murakami A: Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 13443.
16. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A: Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 1918.
17. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M: Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 12032.
18. Iwatake A, Murakami A, Ebihara N: The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 62(1): 92-100.
19. Ogawa M, Inomata T, Shiang T, Tsubota K, Murakami A: Method for selective quantification of immune and inflammatory cells in the cornea using flow cytometry. *J Biol Methods*, 2018; 5(4): e102.

20. Miyagawa Y, Murakami A, Ebihara: The proteolytic effect of mast cell tryptase to eotaxin-1/CCL11 center dot eotaxin-2/CCL24 and eotaxin-3/CCL26 produced by conjunctival fibroblasts. *Jpn J Ophthalmol*,2018; 63(2): 215-220
21. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. *Mol Vis*. 2018;24:613-620.
22. Suzuki N, Yamaguchi T, Shibata S, Nagai T, Noma H, Tsubota K, Shimazaki J. Cytokine levels in the aqueous humor are associated with corneal thickness in eyes with bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 2018 Oct 11. pii: S0002-9394(18)30590-7. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.008.
23. Suzuki N, Yamaguchi T, Tomida D, Tsubota K, Shimazaki J. Impact of Corneal Higher-Order Aberrations on Visual Acuity After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Treating Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2018 Oct 22. doi: 10.1097/ICL.0000000000000561.
24. Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, Dogru M, Okamoto S, Tsubota K, Shimazaki J. Efficacy of Plate Expression of Meibum on Tear Function and Ocular Surface Findings in Meibomian Gland Disease. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep 21. doi: 10.1097/ICL.0000000000000535.
25. Shinzawa M, Dogru M, Den S, Ichijima T, Higa K, Kojima T, Seta N, Nomura T, Tsubota K, Shimazaki J. Epidermal Fatty Acid-Binding Protein: A Novel Marker in the Diagnosis of Dry Eye Disease in Sjögren Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3463;doi: 10.3390/ijms19113463.
26. Shinzawa M, Dogru M, Miyasaka K, Shimazaki J, Sekiryu T. Application of CASIA SS-1000 Optical Coherence Tomography Tear Meniscus Imaging in Testing the Efficacy of New Strip Meniscometry in Dry Eye Diagnosis. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S44-S49.
27. Shimizu E, Yamaguchi T, Tsubota K, Shimazaki J. Corneal Higher-Order Aberrations in Eyes With Corneal Scar After Traumatic Perforation. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul 12. doi: 10.1097/ICL.0000000000000530.
28. Yazu H, Yamaguchi T, Dogru M, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Decreased Visual Acuity by an Irregular Corneal Posterior Surface After Repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S249-S254.
29. Yazu H, Dogru M, Miyauchi J, Tanaka Y, Yamaguchi T, Den S, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Association of Epithelial Atypia With Recurrence After Surgical Excision in Conjunctival Papilloma. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S77-S81.

30. Ogawa M, Dogru M, Toriyama N, Yamaguchi T, Shimazaki J, Tsubota K. Evaluation of the Effect of Moist Chamber Spectacles in Patients With Dry Eye Exposed to Adverse Environment Conditions. *Eye Contact Lens*. 2018 Nov;44(6):379-383.
31. Ogawa M, Shinzawa M, Dogru M, Miyauchi J, Tanaka Y, Ogawa Y, Obata H, Tsubota K, Shimazaki J. Caruncular and Pericaruncular Sebaceous Gland Hyperplasia: A Report of 2 Cases and Literature Review. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S316-S319.
32. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui M. The Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Ocular Surface Mucins in Soft Contact Lens Wearers. *Contact Lens Ant Eye* 2018;41:357-361
33. Shigeyasu C, Yamada M, Aoki K, Ishii Y, Tateda K, Yaguchi T, Okajima Y, Hori Y. Metagenomic Analysis for Detecting *Fusarium solani* in a Case of Fungal Keratitis. *J Infect Chemother*. 2018;24:664-668
34. Vu CHV, Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Uchino M, Shigeyasu C, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K; Dry Eye Cross-Sectional Study in Japan Study Group. Influence of Meibomian Gland Dysfunction and Friction-Related Disease on the Severity of Dry Eye. *Ophthalmology*.2018;125:1181-1188
35. Niihata K, Fukuma S, Hiratsuka Y, Ono K, Yamada M, Sekiguchi M, Otani K, Kikuchi S, Konno S, Fukuhara S. Association between vision-specific quality of life and falls in community-dwelling older adults: LOHAS. *PLoS One* 2018;13(4):e0195806.
36. Nagamoto T, Mizuno Y, Shigeyasu C, Mizuno Y, Fukui M, Yamada M. Conjunctival eosinophilic masses with chronic eosinophilic pneumonia. *Cornea* 2018;37:1326-1327
37. kune Y, Yamada M, Shigeyasu C. etermination of 5-Fluorouracil and Tegafur in Tear Fluid of Patients Treated with Oral Fluoropyrimidine Anticancer Agent, S-1. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:432-437.
38. Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol*. 2018;45(2):e27-e28.
39. Shigeyasu C, Yamada M, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K. Quality of Life Measures and Health Utility Values among Dry Eye Subgroups. *Health and Quality of Life Outcomes* 2018;16:170
40. Yaginuma S, Akune Y, Shigeyasu C, Takano Y, Yamada M. Tear Protein Analysis in Presumed Congenital Alacrima. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2591-2595.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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 .
46. Zheng X, Goto T, **Shiraishi A**, Nakaoka Y. New method to analyze sagittal images of upper eyelid obtained by anterior segment optical coherence tomography. *Orbit*. 2019 22:1-7.
47. Yamada T, Nabe S, Toriyama K, Suzuki J, Inoue K, Imai Y, **Shiraishi A**, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8(+) T Cells. *J Immunol*. 2019 202(4):1088-1098.
48. Yamaguchi M, **Shiraishi A**. Relationship Between Eyelid Pressure and Ocular Surface Disorders in Patients With Healthy and Dry Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES56-DES63.
49. **Shiraishi A**, Sakane Y. Assessment of Dry Eye Symptoms: Current Trends and Issues of Dry Eye Questionnaires in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES23-DES28.
50. Nabe S, Yamada T, Suzuki J, Toriyama K, Yasuoka T, Kuwahara M, **Shiraishi A**, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Reinforce the antitumor activity of CD8(+) T cells via glutamine restriction. *Cancer Sci*. 2018 109(12):3737-3750.
51. Suzuki T, Okamoto S, Oka N, Hayashi N, Gotoh N, **Shiraishi A**. Role of pvdE Pyoverdine Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis. *Cornea*. 2018 37

Suppl 1:S99-S105.

52. Naito T, Yoshikawa K, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Ichikawa Y, Fujiwara M, Miki T, Araki R, Umeda Y, Morizane Y, Shiraga F. Comparison of success rates in eye drop instillation between sitting position and supine position. PLoS One. 2018 13(9):e0204363.
53. Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A. Characteristics of Infectious Keratitis in Old and Very Old Patients. J Ocul Pharmacol Ther. 2018 34(8):565-569.
54. Namiguchi K, Mizoue S, Ohta K, Shiraishi A. Effect of Botulinum Toxin A Treatment on Eyelid Pressure in Eyes with Blepharospasm. Curr Eye Res. 2018 43(7):896-901.
55. Omoto T, Sakisaka T, Toyono T, Yoshida J, Shirakawa R, Miyai T, Yamagami S, Usui T. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Influence of the Graft-Host Junction on the Graft Survival Rate. Cornea. 2018 Apr;37(4):462-465
56. Yoshida J, Murata H, Miyai T, Shirakawa R, Toyono T, Yamagami S, Usui T. Characteristics and risk factors of recurrent keratoconus over the long term after penetrating keratoplasty. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Dec;256(12):2377-2383
57. Ohtomo K, Arita R, Shirakawa R, Usui T, Yamashita H, Seto Y, Yamagami S. Quantitative Analysis of Changes to Meibomian Gland Morphology Due to S-1 Chemotherapy. Transl Vis Sci Technol. 2018 Dec 28;7(6):37.
58. 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.
59. 吉田朋世、仁科幸子、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貫滋子、横井匡、東範行：Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例。眼臨紀 2018, 11 (1): 61-66,
60. 太刀川貴子，武井正人，清田真理子，齋藤雄太，東範行，仁科幸子，丸子一郎，根岸貴志，野田英一郎，大熊康弘，吉田圭，藤巻拓郎，松本直，渡邊恵美子，齋藤誠：低出生体重児における未熟児網膜症：東京都多施設研究。日眼会誌 2018, 122(2): 103-113.
61. 土至田宏，太田俊彦，須藤史子，村上晶：副交感神経除神経家兔ドライアイモデルにおけるレチノールパルミチン酸エステル点眼液の治療効果。眼薬理，2018; 32(1): 28-32
62. 大野瑞，舟木俊成，山口昌大，岩本怜，春日俊光，村上晶：白内障術後に角膜穿孔を来した3症例。日眼会誌，2018; 122(4): 300-305

63. 平形寿彬, 李賢喆, 大場麻生, 佐伯和子, 奥野利明, 松田彰, **村上晶**, 横溝岳彦:
アレルギー性結膜炎に対するオメガ3脂肪酸の効果の検証. 脂質生化学研究, 2018,
60: 34-36
64. 巢山亜紀子, 平塚義宗, **村上晶**: 網膜色素変性の経時的評価における Functional
VisionScore の有用性について. 眼科, 2018; 60(11): 1393-1400

平成31年2月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法

所属研究機関長 職名 大学院医学

氏名 金田 安

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
- （氏名・フリガナ） 西田 幸二 ・ニシダ コウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 [REDACTED] 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び[REDACTED]については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 眼科 視覚科学研究室・診療部長 室長
（氏名・フリガナ） 東 範行・アズマ ノリユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

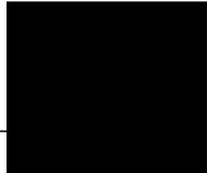
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 新井 一



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授
（氏名・フリガナ）村上 晶（ムラカミ アキラ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

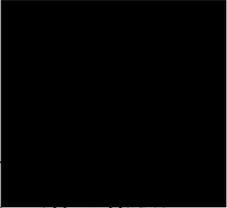
2019年2月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 井出 吉信



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 市川総合病院 眼科・教授
(氏名・フリガナ) 島崎 潤・シマザキ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

31年 / 月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 医療法人明和会 宮田眼科病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 宮田 和典

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 眼科・院長
(氏名・フリガナ) 宮田 和典・ミヤタ カズノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医療法人明和会宮田眼科病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: COI委員会が設置されていないため)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 大阪大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 山田 昌和・ヤマダ マサカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	杏林大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月6日

機関名 京都府公立大学法人京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 外園千恵・ソトゾノ チエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都府立医科大学 医学倫理 審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 1 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 大学院医

氏名 満田 憲

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 白石 敦・シライシ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 章

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利用については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 榎村 重人・シムラ シゲト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・ 属出診療員
（氏名・フリガナ） 白井 智彦・ウスイ トモヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 1 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学 附属病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 木村



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）国立大学法人大阪大学医学部附属病院未来医療開発部・特任教授(常勤)
（氏名・フリガナ） 山田 知美・ヤマダ トモミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法

所属研究機関長 職 名 大学院医学

氏 名 金田 安

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・助教
(氏名・フリガナ) 大家 義則・オオイエ ヨシノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。