

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「前眼部難病の標準的診断基準およびガイドライン作成に関する研究」

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、晩期合併症も少なくない。平成 29 年度に本疾患は指定難病となり、本研究班ではその診断基準や重症度分類を作成し、その妥当性について検討してきた。本年度は、令和元年度に作成した診療ガイドラインについて、パブリックコメントと学会承認を得て、公表の段階に進めた。

本診療ガイドラインは、国内における診療の均てん化を図ることを目的としたものである。前眼部形成異常においては重度の視覚障害を伴う例や緑内障併発例など長期にわたる医学的管理を要する例への配慮が必要であり、疾患の特性と医学的管理について医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行うことが求められる。また、本診療ガイドラインが最善と考えられる診療方法の選択や、患者のアウトカム向上に寄与するためには、その妥当性、有用性に関して今後も検証を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

前眼部形成異常は、出生 8,000-9,000 人に 1 人と推定される稀少疾患であるが、小児の視覚障害の原因として重要な位置を占める難病である。

研究分担者の山田は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）において、先天性角膜混濁の全国的症例登録調査を行った。先天性角膜混濁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%を占めていた。

前眼部形成異常の臨床像を把握するため

に、国立成育医療研究センターで行った症例調査では、前眼部形成異常の視力予後は眼数ベースで 0.1 未満が 6 割以上、0.01 未満が 4 割以上と不良例が多く、小児の重篤な視覚障害の原因としての重要性が再確認された。

このような結果を基にして、前眼部形成異常の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。

平成 30 年度からは国内における診療の均てん化を推進するために、診断基準および重症度分類に加えて、診療ガイドラインの作成を行ってきた。診療ガイドラインは Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいて作成したものであり、希少難治性角膜

疾患の医療水準と患者アウトカムの向上に寄与することを目的としている。本年度は診療ガイドラインの公表に向けて、パブリックコメントの募集と関連各学会の審査を受け、公表への準備を進めた。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成に当たっては、ガイドライン統括委員会、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの3層構造を構築した。また Minds 診療ガイドライン作成の一連について外部評価を行うための外部評価委員を設定した。

平成 30 年度には診療ガイドライン作成グループスコープを最終化し、令和元年度には、システマティックレビューチームによりクリニカルクエスチョンリストについてシステマティックレビューを行った。更にこれらをまとめる形で診療ガイドライン作成グループにより推奨文およびガイドライン全体の草案作成を行った。令和 2 年 2 月に外部評価委員による外部評価を受け、診療ガイドライン草案に若干の修正を加えた。

令和 2 年度は 4 月に研究班からパブリックコメントの募集を行い、その後、日本角膜学会と日本小児眼科学会での審査を受けた。細かい修正と校正作業を行った後に令和 2 年 7 月に日本眼科学会に提出して承認を要望した。9 月に日本眼科学会から審議結果の通知を受け、日本緑内障学会の審査を受けることを勧奨された。このため日本緑内障学会の審査を受け、続発緑内障に関する記載を修正して承認を得た。最終的に本診療ガイドラインの関連学会として日本緑内障学会を加えた形で日本眼科学会の承認を得て、最終稿とした。

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

本研究は、厚生労働省、文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。また、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会の承認を得た (H26-105-02)。

C. 研究結果

令和 2 年 4 月に、診療ガイドラインについて研究班からパブリックコメント募集を行い、日本角膜学会と日本小児眼科学会での審査を受けた。若干の修正と校正作業を行ってから診療ガイドラインの草案をまとめ、令和 2 年 7 月に日本眼科学会に提出して承認を要望した。

本診療ガイドラインは令和 2 年 9 月に日本眼科学会診療ガイドライン委員会で審議され、Minds 方式に則った本格的な診療ガイドラインであり、全体的にはよく書かれていると評価されたが、再審議が必要と判定された。これは既存のガイドライン（緑内障診療ガイドライン第 4 版）との整合性をとるために、日本緑内障学会の承認を得ることを求められたためである。このため日本緑内障学会の審査を受けることとし、続発緑内障に関する記載を修正、加筆することで承認を得ることができた。本診療ガイドラインの最終稿には、関連学会として日本緑内障学会を加えてある。最終稿は令和 3 年 1 月に日本眼科学会においても承認された。近日中に、日本眼科学会雑誌に掲

載され、日本眼科学会ホームページ上でも公表される予定になっている。

D. 考按

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

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

本診療ガイドラインは日本眼科学会の審査と承認を経て、近日中に日本眼科学会の学会誌やホームページ上で公表される予定になっている。前眼部形成異常においては重度の視覚障害を伴う例や緑内障併発例など長期にわたる医学的管理を要する例への配慮が必要であり、疾患の特性と医学的管理について医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行うことが求められる。また、本診療ガイドラインが最善と考えられる診療方法の選択や、患者のアウトカム向上に寄与するためには、その妥当性、有

用性に関して今後も検証を進める必要があると考えられた。診療ガイドラインとこれを用いた啓発活動によって、希少難治性角膜疾患である前眼部形成異常の診療の均てん化の推進、医療水準の向上が期待できると考えられた。

E. 結論

Minds に準拠した前眼部形成異常の診療ガイドラインを作成し、関連各学会の審査と承認を受けた。本診療ガイドラインは近日中に日本眼科学会雑誌に掲載、公表される予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiratsuka Y, Yokoyama T, Yamada M. Higher participation rate for specific health checkups concerning simultaneous ophthalmic checkups. J Epidemiol. 2020 May 30. doi: 10.2188/jea.JE20200052. Online ahead of print.
2. Kawashima M, Yamada M, Shigeyasu C, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K. Association of systemic comorbidities with dry eye diseases. J Clin Med 2020;9:2040 doi:10.3390/jcm9072040
3. Yamada M, Nakano T, Matsuda H, Kim SW, Takagi Y. Cost-effectiveness and budget impact analysis of a patient visit support system for blindness reduction in Japanese patients with glaucoma. J Med Econ.

- 2020;11:1293-1301. doi:
10.1080/13696998.2020.1804392.
4. Shigeyasu C, Yamada M, Yokoi N, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Tsubota K. Characteristics and Utility of Fluorescein Breakup Patterns among Dry Eyes in Clinic-Based Setting. *Diagnostics* 2020;10, 711.
 5. Yamada M, Hiratsuka Y, Nakano T, Watanabe T, Tamura H, Kawasaki R, Yokoyama T, Takano S. Detection of Glaucoma and Other Vision-threatening Ocular Diseases in the Population Recruited at Specific Health Checkups in Japan. *Clin Epidemiol* 2020;12:1381-1388.
 6. 寺崎浩子, 東範行, 北岡隆, 日下俊次, 近藤寛之, 仁科幸子, 盛隆興, 山田昌和, 吉富健志, 未熟児網膜症眼科管理対策委員会. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. 日眼会誌 124: 1013-1019, 2020
 7. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」研究班、診療ガイドライン作成委員会. 無虹彩症の診療ガイドライン. 日眼会誌 125:38-76, 2021
2. 学会発表
なし
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし