

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

「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	小林 颯	金沢大学 眼科学教室	教授
研究分担者	堀 裕一	東邦大学 眼科学講座（大森）	教授
研究分担者	宮井 尊史	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	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】

本研究では難治性の前眼部疾患として、前眼部形成異常、無虹彩症、膠様滴状角膜ジストロフィー、眼類天疱瘡、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの5疾患を対象に、学会主導により Minds 準拠の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 QOV 実態調査等を行い、患者の療養生活環境改善への提案に資することとする。本研究で収集した臨床情報等は全て研究班レジストリへ登録すると共に難病プラットフォームデータベースへ登録を行い、国内外の難病研究班と情報共有する事により難病研究の促進に貢献する。

今年度は、前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドラインについてパブリックコメントを実施し、学会承認を得た。そのうち無虹彩症については学会雑誌へ掲載され、学会HPにて公開された。膠様滴状角膜ジストロフィーについては診療ガイドラインの作成体制を構築し、ガイドラインの設計図にあたるスコープを作成した。眼類天疱瘡については皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、免疫学的検査の方法等について検討を行った。Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては診断基準および重症度分類改定のためのシステムティックレビューを実施し、患者 QOV 調査および遺伝子検査結果の解析を行った。

A. 研究目的

本研究では難治性の前眼部疾患として、前眼部形成異常、無虹彩症、膠様滴状角膜ジストロフィー、眼類天疱瘡、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの5疾患を対象とする。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主導のもと、関連学会と連携して、これまでに希少難治性前眼部疾患の診断基準および重症度分類を策定して来た。本研究ではこれらをより質の高いものに改定するとともに、Minds に準拠した方法でエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成し、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。さらに患者の視覚の質の実態調査を行い、療養生活環境改善への提案に資する。また難病プラットフォームへ症例登録を行い、国内外の難病研究班と情報共有する事により、新しい治療の開発等、希少難治性疾患の克服へ貢献する。これらにより希少難治性前眼部疾患の医療水準の向上、予後改善が期待でき、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

前眼部形成異常および無虹彩症については、前年度までの研究班にて作成した診療ガイドライン案を日本眼科学会 HP に掲載し広く一般から意見を募集する。寄せられた意見について研究班内で検討を行い、最終版について日本眼科学会の承認を得る。承認後は日本眼科学会雑誌への掲載および

日本眼科学会 HP での公開等により医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行う。また海外へ向けても発信するため英語版を作成する。事業2年目の令和3年度には普及・啓発活動を実施するとともに診療ガイドラインの評価方法について検討を行う。令和4年度には評価を実施し、改定について検討を行う。

膠様滴状角膜ジストロフィーについては、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017に従い診療ガイドラインの作成を行うこととする。令和2年度には、ガイドライン作成のための体制構築、外部評価委員の選任を行い、スクーピングサーチ（事前文献検索）を行う。次に診療ガイドラインの設計図となるスコープを作成し、疾患の臨床的特徴や疫学的特徴、診療の流れについて整理するとともに、重要臨床課題についてそれぞれ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)を設定する。またSR(システマティックレビュー)に用いるデータベースや検索の基本方針、エビデンスの選定基準を決定する。令和3年度には日本医学図書館協会の支援により文献検索を開始し、SRを行う。SRは各CQ, BQにつき2名が担当し、結果をSRレポートの形でまとめる。令和4年度にはSRレポートをもとに推奨および解説文草案を作成する。作成した診療ガイドライン草案について外部評価を実施し、パブリックコメント募集の後、最終化する。

眼類天疱瘡については、指定難病である類天疱瘡に含まれるよう診断基準および重症度分類の改定を行う。令和2年度には皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、疫学的検査方法等について検討を行う。令和3年度には検査を開始して解析を行い、令和4年度には診断基準および重症度分類

の改定を行う。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては、診療ガイドライン作成の前段階として、診断基準および重症度分類の改定を行う。令和 2 年度にはシステムティックレビューを実施し、令和 3 年度には改定案を作成する。令和 4 年度には学会発表や論文発表等による普及・啓発活動を実施する。

全ての年度を通して患者 QOV 調査および症例収集を行い、研究班 REDCap レジストリおよび難病プラットフォームレジストリへの登録を行う。また確定診断を目的に遺伝子検査を行い、これらについて解析を行う。（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、前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドラインについてパブリックコメントを実施し、前眼部形成異常については日本緑内障学会および日本眼科学会の学会承認を得た。無虹彩症については日本眼科学会の承認を得て、令和 3 年 1 月発行の日本眼科学会雑誌 第 125 巻 1 号に掲載されたほか、日本眼科学会 HP において公開された。

膠様滴状角膜ジストロフィーについては診療ガイドラインの作成体制を構築し、スコープを作成した。

眼類天疱瘡については皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、免疫学的検査の方法等について検討を行った。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについて

は診断基準および重症度分類改定のためのシステムティックレビューを実施するとともに、患者 QOV 調査および遺伝子検査を実施し、解析を行った。

D. 考按

前眼部形成異常および無虹彩症については、診療ガイドラインのパブリックコメント募集を実施し、寄せられた意見について研究班内で検討を行った。前眼部形成異常については、続発緑内障（小児緑内障のうち先天眼形成異常に関連した緑内障）について、緑内障ガイドラインの記載と整合性が取れるよう修正を行った。無虹彩症については画像情報追加等の要望が寄せられたことから、画像を入手し修正を行った。現在、無虹彩症の診療ガイドラインについて Minds HP での公開を申請中であり、評価が行われているところである。また英語版の作成が終わり、研究班内にて校閲を実施中である。来年度は普及・啓発活動を進めるとともに、アンケート等によるガイドラインの評価および使用状況の調査について検討を行う予定である。

膠様滴状角膜ジストロフィーについては診療ガイドライン作成のための体制を構築し、外部評価委員 2 名を選任した。また日本医学図書館協会と診療ガイドライン作成支援契約覚書を取り交わした。スコープについては重要臨床課題 6 項目（CQ4 項目、BQ2 項目）を含む案を作成し、研究班内にて検討を行った。膠様滴状角膜ジストロフィーは希少疾患であることから、エビデンスが乏しく科学的根拠に基づいた推奨の提示は難しいと推察される。しかし Minds からの提言等を参考に、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示したいと考えている。

眼類天疱瘡については、皮膚科の指定難病である類天疱瘡に含まれる形で指定難病の認定を目指す。そのためには免疫学的検査を実施し、眼類天疱瘡が類天疱瘡の一病態である事を証明するとともに診断基準および重症度分類を改定する必要がある。今年度は皮膚科難病班との連携体制を構築し、検査方法等について検討を行った。来年度より免疫学的検査を実施する予定である。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては前年度までの研究班にて策定した診断基準および重症度分類について、出来る限り国際基準と合致するよう改定を行う。どのような分類が多く使用されているのかを把握するため SR を実施した。SR 結果をもとに検討を行い、来年度には改定を行う予定である。また大阪大学医学部附属病院に通院中の Fuchs 角膜内皮ジストロフィー患者について遺伝子検査を行った結果、海外での報告とは異なる結果となった。

E. 結論

今年度は、前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドラインについてパブリックコメントを実施し、学会承認を得た。膠様滴状角膜ジストロフィーについては診療ガイドラインの設計図にあたるスコープを作成した。眼類天疱瘡については皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、免疫学的検査の方法等について検討を行った。Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては診断基準および重症度分類改定のためのシステムティックレビューを実施し、患者 QOV の調査および遺伝子検査を実施した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shugyo A, Koh S, Inoue R, Ambrósio R Jr, Miki A, Maeda N, **Nishida K.**, Optical Quality in Keratoconus Is Associated With Corneal Biomechanics. *Cornea*. 2020 Dec 16; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/ICO.0000000000002631. Online ahead of print. PMID: 33332893
2. Kobayashi Y, Hayashi R, Shibata S, Quantock AJ, **Nishida K.**, Ocular surface ectoderm instigated by WNT inhibition and BMP4. *Stem Cell Res*. 2020 Jul;46:101868. doi: 10.1016/j.scr.2020.101868. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32603880
3. Baba K, Sasaki K, Morita M, Tanaka T, Teranishi Y, Ogasawara T, Oie Y, Kusumi I, Inoie M, Hata KI, Quantock AJ, Kino-Oka M, **Nishida K.**, Cell jamming, stratification and p63 expression in cultivated human corneal epithelial cell sheets. *Sci Rep*. 2020 Jun 9;10(1):9282. doi: 10.1038/s41598-020-64394-6. PMID: 32518325
4. Koh S, Inoue R, Sato S, Haruna M, Asonuma S, **Nishida K.**, Quantification of accommodative response and visual performance in non-presbyopes wearing low-add contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020

- Jun;43(3):226-231. doi: 10.1016/j.clae.2019.07.004. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31327577
5. Oie Y, Yasukura Y, Nishida N, Koh S, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, **Nishida K.**, Fourier Analysis on Regular and Irregular Astigmatism of Anterior and Posterior Corneal Surfaces in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2021 Mar;223:33-41. doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.045. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039376
 6. Nampei K, Oie Y, Kiritoshi S, Morota M, Satoh S, Kawasaki S, **Nishida K.**, Comparison of ocular surface squamous neoplasia and pterygium using anterior segment optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Aug 27;20:100902. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100902. eCollection 2020 Dec. PMID: 32995664
 7. Nagahara Y, Tsujikawa M, Koto R, Uesugi K, Sato S, Kawasaki S, Maruyama K, **Nishida K.**, Corneal Opacity Induced by Light in a Mouse Model of Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy. *Am J Pathol.* 2020 Dec;190(12):2330-2342. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.017. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33011110
 8. Matoba A, Oie Y, Tanibuchi H, Winegarner A, **Nishida K.**, Anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy in cases of mucopolysaccharidosis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Apr 30;19:100728. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100728. eCollection 2020 Sep. PMID: 32405572
 9. Watanabe S, Oie Y, Miki A, Soma T, Koh S, Kawasaki S, Tsujikawa M, Jhanji V, **Nishida K.**, Correlation Between Angle Parameters and Central Corneal Thickness in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea.* 2020 May;39(5):540-545. doi: 10.1097/ICO.0000000000002220. PMID: 31842041
 10. Shimabukuro M, Maeda N, Koh S, Abe K, Kobayashi R, **Nishida K.**, Effects of cataract surgery on symptoms and findings of dry eye in subjects with and without preexisting dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(4):429-436. doi: 10.1007/s10384-020-00744-1. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495157
 11. Yasukura Y, Oie Y, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, **Nishida K.**, New severity grading system for Fuchs endothelial corneal dystrophy using anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov 30. doi: 10.1111/aos.14690. Online ahead of print. PMID: 33258212
 12. Suzaki A, Koh S, Maeda N, Asonuma

- S, Santodomingo-Rubido J, Oie Y, Soma T, Fujikado T, **Nishida K.**, Optimizing correction of coma aberration in keratoconus with a novel soft contact lens. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021 Jan 10:101405. doi: 10.1016/j.clae.2020.12.071. Online ahead of print. PMID: 33436159
13. Ashworth S, Harrington J, Hammond GM, Bains KK, Koudouna E, Hayes AJ, Ralphs JR, Regini JW, Young RD, Hayashi R, **Nishida K.**, Hughes CE, Quantock AJ., Chondroitin Sulfate as a Potential Modulator of the Stem Cell Niche in Cornea. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 12;8:567358. doi:10.3389/fcell.2020.567358. eCollection 2020. PMID: 33511110
 14. Nomi K, Hayashi R, Ishikawa Y, Kobayashi Y, Katayama T, Quantock AJ, **Nishida K.**, Generation of functional conjunctival epithelium, including goblet cells, from human iPSCs. *Cell Rep.* 2021 Feb 2;34(5):108715. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108715. PMID: 33535050
2. 学会発表
1. **西田幸二**, 眼幹細胞研究と角膜再生, 第 19 回 日本再生医療学会総会, 2020/5/18, 国内, 口頭
 2. **西田幸二**, 角膜疾患に対する医療パラダイムチェンジ, 第 74 回日本臨床眼科学会, 2020/10/17, 国内, 口頭
 3. **西田幸二**, 角膜再生医療の進歩—体性幹細胞から iPS 細胞へ—, 第 6 回 Clinician-Scientist 育成セミナー, 2021/1/14, 国内, 口頭
 4. 大家義則、**西田幸二**, 自家培養角膜上皮細胞シート移植—再生医療製品ネピックの実用化, 第 44 回日本眼科手術学会学術総会, 2021/1/30, 国内, 口頭
 5. **西田幸二**, 角膜上皮疾患への対処法, 新・眼科診療アップデートセミナー 2021 in Kyoto, 2021/2/20, 国内, 口頭
 6. 大家義則、杉田征一郎、島崎潤、中澤徹、白石敦、小笠原隆広、井家益和、**西田幸二**, 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮の多施設共同治験, 角膜カンファランス 2021, 2021/2/11, 国内, 口頭
 7. **西田幸二**, アカデミアから見た産官学連携の変遷と展望, 第 20 回 日本再生医療学会総会, 2021/3/11, 国内, 口頭
 8. 大家義則、杉田征一郎、島崎潤、中澤徹、白石敦、小笠原隆広、井家益和、**西田幸二**, 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養角膜上皮細胞シート移植の多施設共同治験, 第 20 回日本再生医療学会総会, オンデマンド配信, 国内, 口頭
 9. 大家義則、**西田幸二**, 培養角膜上皮細胞を用いた角膜上皮の再生医療, 第 20 回日本再生医療学会総会, オンデマンド配信, 国内, 口頭
 10. 大家義則、前田鈴香、西田希、阿曾沼早苗、藤元智穂美、渡辺敦士、川崎良、前田直之、**西田幸二**, フックス角膜内皮ジストロフィ患者における

羞明の解析，第 124 回日本眼科学会
総会，2020/4/17，国内，口頭

H. 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