

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

「Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの診療ガイドライン作成に関する研究」

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	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
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)	准教授
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	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	河本 晋平	淀川キリスト教病院 眼科	医師
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】

Fuchs 角膜内皮ジストロフィー (FECD) は、角膜内皮が障害され、角膜浮腫による混濁が進行することで重篤な視力低下をきたす疾患である。現時点では角膜移植以外に根治療法は存在せず、全世界の角膜移植例の原因の 39%を占めている。常染色体顕性遺伝性疾患といわれているが、家族歴のはっきりしない症例も多く、中年以降の女性に多いという特徴を持つ。

本研究ではシステマティックレビューを実施し、レビュー結果をもとに診断基準および重症度分類の改定を行った。また患者レジストリの構築を開始した。

A. 研究目的

FECD は角膜内皮が障害され、角膜浮腫による混濁が進行することで重篤な視力低下をきたす疾患である。Global survey において角膜移植の原因としては最も頻度の高い重要な角膜疾患である。

本研究では、①システマティックレビューを実施し、国際的にどのような診断基準や重症度分類が用いられているかを調査するとともに、本研究班において作成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。また②患者レジストリを構築する。

B. 研究方法

①システマティックレビューを実施するにあたりレビュー者2名を選出し、検索キーワードおよび主要既知文献を設定する。文献検索式の設定は大阪大学生命科学図書館へ依頼し、検索データベースはOvid MEDLINE およびWeb of Science を用いることとする。対象とする文献は、FECD を対象とした臨床および基礎研究に関するも

ので5例以上を含むものとし、レビュー、学会抄録、エディトリアル、症例報告、英語文献ではないものは除外する。一次スクリーニングではタイトルおよび抄録のみを、二次スクリーニングでは論文本文を用いてレビュー2名が個別にスクリーニングを実施し、意見が分かれた文献は2名で合議の上、採否を決定する。

②患者レジストリについては、レジストリ登録項目を設定し、それをもとに研究班内 REDCap レジストリを構築・試験運用の後、難病プラットフォームのデータベース構築を請け負っている E P 山梨株式会社へ登録項目の追加依頼を行う。

(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

①システマティックレビューの結果、468 文献中、診断基準に関連する記載があると判断したものは 61 文献、重症度分類についての記載があると判断したものは 99 文献であった。

診断使用機器としては、細隙灯顕微鏡単独が 31 文献 (51%) で最多、生体共焦点顕微鏡、内皮スペキュラ、パキメトリー、前眼部光干渉断層計、問診、組織学的診断と併用したものを加えると 45 文献

(74%) であった。診断必要所見としては滴状角膜のみが 23 文献 (38%) で最多、滴状角膜に加えて浮腫、beaten metal appearance などを併用したものを合わせ

ると 54 文献 (89%) であった。重症度分類で用いられた機器/方法は、細隙灯顕微鏡が 88 文献 (89%) であり、Krachmer 分類及び modified Krachmer 分類が 77 文献 (78%) で用いられていた。

これらの結果をもとに、本研究班において作成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った。(資料 1)

②レジストリ登録項目 (資料 2) を設定し、レジストリ構築を開始した。

D. 考察

①今回のシステマティックレビュー結果により、国際的には細隙灯顕微鏡を用いて滴状角膜の所見を観察することで診断することが標準的であることが示された。同じ方法を用いて本邦でも診断を行うことが適切であると考えられるが、欧米に比べると FECD の重症例が少ないと考えられ、本邦眼科医が細隙灯顕微鏡を用いて適切に滴状角膜を観察できるように、動画や写真を用いた啓蒙が必要であると考えられた。眼科手術歴、また診断補助として内皮スペキュラや生体共焦点顕微鏡、組織学的検討を用いても良いと考えた。除外基準として眼科手術や角膜炎などの他の角膜疾患、虹彩炎などの炎症疾患、コンタクトレンズ装用の既往があげられると考えた。FECD の発症と遺伝子異常については研究段階にあり、診断に用いている文献がなかったことから本邦においても診断に用いることは適切ではないと考えた。

重症度分類としては、細隙灯顕微鏡を用いた Krachmer 分類あるいは modified Krachmer 分類をもちいた文献が多かった。Krachmer 分類では grade0 に正常と異常が混在しており、最も引用回数の多かつ

たLoutittiらの報告で用いられている重症度分類を用いるのが適切ではないかと考えた。しかしながらKrachmer分類で各gradeのthresholdとして用いられている癒合しない滴状角膜の12個や癒合する滴状角膜の範囲が2mmもしくは5mmを超えるかどうかについては、科学的な根拠があって定められたというよりKrachmerらが1978年に定めたものを踏襲していると考えられる。またKrachmer分類はinter-observer agreementがそれほど高くはないことが報告されており、今後は代表性のある十分な対象者数を追跡するレジストリに集積された客観的データを基に、将来起こりうる臨床的に意義のある視機能変化・アウトカムに対して人工知能を含めた種々の予測モデリングを駆使して予後予測を可能とする新分類を提唱すべきではないかと考えた。

②今後構築するレジストリを参考に診断基準や重症度分類のさらなる改定、診療ガイドライン作成の参考とする必要があると考えられた。

E. 結論

システマティックレビューを実施し、レビュー結果をもとに診断基準および重症度分類の改定を行った。また患者レジストリの構築を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Koh S, Soma T, Oie Y, Nishida K. First Diquafosol Treatment for Dry Eye: 10-Year Follow-Up. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022. doi: 10.1097/APO.0000000000000493.

Online ahead of print.

2. Shigeyasu C, Yamada M, Fukuda M, Koh S, Suzuki T, Toshida H, Oie Y, Nejima R, Eguchi H, Kawasaki R, Nishida K; Research Group of Severe Contact Lens-associated Ocular Complications. Severe Ocular Complications Associated With Wearing of Contact Lens in Japan. *Eye Contact Lens*. 2022;48(2):63-68. doi: 10.1097/ICL.0000000000000870.
3. Koh S, Inoue R, Maeda N, Oie Y, Jhanji V, Miki A, Nishida K. Corneal tomographic changes during corneal rigid gas-permeable contact lens wear in keratoconic eyes. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(2):197-202. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317057.
4. 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*. 2021;99(6):e914-e921. doi: 10.1111/aos.14690.
5. 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;44(4):101405. doi:

10. 1016/j. clae. 2020. 12. 071.
Epub 2021 Jan 10.
6. 山田 桂子, 川崎 諭, 小林 礼子, 吉永 優, 大家 義則, 相馬 剛至, 高 静花, 前田 直之, 西田 幸二. 手術を契機に両眼発症した Mooren 潰瘍に対してメチルプレドニゾロン投与が奏功した一例. 日本眼科学会雑誌 126 巻臨増 Page260, 2022.
 7. 稲富 勉, 臼井 智彦, 大家 義則, 小林 颯, 崎元 暢, 山口 剛史, 日本眼科学会, 日本角膜移植学会ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ. ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準. 日本眼科学会雑誌 126 巻 3 号 Page388-394, 2022.
 8. 稲富 勉, 臼井 智彦, 大家 義則, 小林 颯, 崎元 暢, 山口 剛史, 日本眼科学会, 日本角膜移植学会ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ. ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準(改訂第 2 版). 日本眼科学会雑誌 126 巻 1 号 Page43-51, 2022.
 9. 大家 義則, 相馬 剛至, 西田 幸二. 【再生医療への期待～各疾患領域における現況と展望～】眼科領域の再生医療. Pharma Medica39 巻 12 号 Page41-44, 2021.
 10. 夢田 まや子, 相馬 剛至, 高柳 泰, 大家 義則, 齋藤 充弘, 川西 陽子, 木村 正, 名井 陽, 西田 幸二. 大阪大学組織(羊膜)バンクにおける羊膜幹旋の実績ならびに羊膜移植患者の検討. 日本組織移植学会雑誌 19 巻 1 号 Page43, 2021.
 11. 大家 義則. 【この症例このまま診ていて大丈夫? 病診連携にもとづく疾患別眼科診療ガイド】角膜 角膜化学腐食・熱腐食. 臨床眼科 75 巻 11 号 Page119-124, 2021.
 12. 稲富 勉, 臼井 智彦, 大家 義則, 小林 颯, 崎元 暢, 山口 剛史, 日本眼科学会, 日本角膜移植学会ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ. ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準. 日本眼科学会雑誌 125 巻 8 号 Page786-794, 2021.
 13. 大家 義則. 眼科領域初の再生医療製品としてのヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート. 臨床眼科 75 巻 10 号 Page1287-1292, 2021.
 14. 西田 幸二, 村上 晶, 東 範行, 島崎 潤, 宮田 和典, 山田 昌和, 外園 千恵, 白石 敦, 榛村 重人, 臼井 智彦, 大家 義則, 池田 陽子, 内野 裕一, 大本 美紀, 倉上 弘幸, 重安 千花, 子島 良平, 三田村 浩人, 森 洋斉, 山田 知美, 堀 裕一, 尾島 俊之, 赤井 規晃, 西田 希, 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, 日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会, 日本緑内障学会. 前眼部形成異常の診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 125 巻 6 号 Page605-629,

2021.

15. **大家義則**, 西田 希, 前田 鈴香, 藤元 智穂美, 阿曾沼 早苗, 高 静花, 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視機能と散乱および収差の相関解析. 日本眼科学会雑誌 125 巻臨増 Page180, 2021.
 16. 中尾 元, 高 静花, 井上 亮太, 前野 紗代, 小林 礼子, 中尾 武史, **大家義則**, 相馬 剛至, 前田 直之, 西田 幸二. Very asymmetric ectasia の特徴. 眼科臨床紀要 14 巻 6 号 Page396, 2021.
 17. 久保 賢哉, **大家義則**, 小藤 良太, 西田 希, 辻川 元一, 久保田 智哉, 中森 雅之, 高橋 正紀, 西田 幸二. 筋強直性ジストロフィの角膜内皮表現型解析. 眼科臨床紀要 14 巻 6 号 Page396, 2021.
 18. 谷川 彰, 相馬 剛至, 三木 篤也, 高 静花, 北口 善之, 前田 直之, **大家義則**, 中尾 武史, 川崎 諭, 西田 幸二. 顆粒状角膜ジストロフィ 2 型眼における角膜生体力学的特性の解析. 眼科臨床紀要 14 巻 6 号 Page395, 2021.
2. 学会発表
1. **大家義則**, 山口剛史, 西田希, 川崎良, 島崎潤, 西田幸二. フックス角膜内皮ジストロフィの診断基準と重症度分類のシステムティックレビュー. 角膜カンファレンス 2022 2022 年 2 月 10 日 一般講演.
 2. **大家義則**. フックス角膜内皮ジストロフィーのレジストリ構築. 角膜カンファレンス 2022、シンポジウム 1 角膜ジストロフィ研究と治療の最前線、2022 年 2 月 11 日 シンポジウム、国内、口頭.
 3. **大家義則**. 角膜ジストロフィ、結膜疾患 前眼部疾患トリアージ ~治療のタイミングを逃さないために~. 第 75 回日本臨床眼科学会 2021 年 10 月 29 日、インストラクションコース、福岡県、国内、口頭.
 4. **Yoshinori Oie**. What affects visual function in FECD patients? Asia cornea society 7th Biannual meeting Symposium 8 Fuchs endothelial corneal dystrophy and genetics、2021 年 4 月 29 日、国外、ウェブ開催、口頭.
 5. **大家義則**, 西田希, 前田鈴香, 藤元智穂美, 阿曾沼早苗, 高静花, 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視機能と散乱および収差の相関解析. 第 125 回日本眼科学科総会、一般講演、2021 年 4 月 8 日、国内、口頭.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
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

資料 1. フックス角膜内皮ジストロフィーの診断基準および重症度分類（改訂版）

フックス角膜内皮ジストロフィーの診断基準

A 症状

1. 視機能異常（注1）
2. 眼痛（注2）

B 検査所見

1. 細隙灯顕微鏡検査において、角膜中央部を中心とする多発性の滴状角膜を両眼の角膜後面に認める。また茶色の角膜後面沈着物をしばしば認める。
2. 角膜内皮スペキュラ検査や生体共焦点顕微鏡検査で類円形多発性の dark area を両眼に認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
偽滴状角膜（注3）

D 眼外合併症

なし

E 遺伝学的診断

1. *TCF4*, *COL8A2*, *SLC4A11* 等の原因遺伝子に病的遺伝子変異を認める。
2. 家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite : B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable : B-2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible : B-1 もしくは B-2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できないもの

注1. 角膜実質浮腫のある重症例では視力低下を来たすが、浮腫を認めない軽症例においても光のぎらつき（グレア）やコントラスト感度の低下など視機能異常を来たすことがある。

注2. 角膜実質浮腫に加えて角膜上皮びらんを合併する最重症例で認めることがある。

注3. 角膜炎や虹彩炎などの前眼部炎症に伴って一過性に滴状角膜様の所見（本態は角膜内皮細胞の浮腫性変化）を認める。

フックス角膜内皮ジストロフィーの重症度分類

Grade	所見
0	滴状角膜無し
1	1～12 個の癒合のない滴状角膜
2	12 個より多い癒合のない滴状角膜
3	1-2mm の癒合する滴状角膜
4	2-5mm の癒合する滴状角膜
5	5mm より大きい癒合する滴状角膜
6	5mm より大きい癒合する滴状角膜および臨床上明らかな角膜実質および/もしくは上皮浮腫

資料2. フックス角膜内皮ジストロフィーのレジストリ登録項目

基礎データ

○=選択、□=数字記載

大項目	小項目	記載事項	単位	備考
疾患				
生年月日		西暦□年□月□日		
家族歴		○あり ○なし		
	ありの場合	○父、○母、○子、○兄弟、○姉妹、 ○祖父（父方）、○祖母（父方）、 ○祖父（母方）、○祖母（母方）、 ○いとこ、○その他（ ）		
全身状態	身長	□	cm	1の位まで
	体重	□	kg	1の位まで
既往歴（全身疾患）	高血圧	○あり ○なし		
	糖尿病	○あり ○なし		
	喫煙歴	○あり ○なし		
	ありの場合	□本×□年		
	コンタクトレンズ装用	○あり ○なし		
	屋外労働	○あり ○なし		
初診断時期		西暦□年ころ		
緑内障	右眼	○あり ○なし		
	ありの場合	病名□、発症時期□年		
	左眼	○あり ○なし		
	ありの場合	病名□、発症時期□年		
他の眼科疾患	右眼	○あり ○なし		
	ありの場合	病名□、発症時期□年		
	左眼	○あり ○なし		
	ありの場合	病名□、発症時期□年		
除外診断	角膜炎虹彩炎の既往、手術歴	○あり ○なし		
眼科レーザー、手術歴	右眼	○あり ○なし		
		術式□、□年□月		
	左眼	○あり ○なし		
		術式□、□年□月		
角膜移植後合併症	右眼	○あり ○なし		
		○内皮型拒絶反応（発症時期□年□月）、 ○感染性角膜炎（発症時期□年□月）、 ○緑内障/高眼圧（発症時期□年□月）		
	左眼	○あり ○なし		
		○内皮型拒絶反応（発症時期□年□月）、 ○感染性角膜炎（発症時期□年□月）、 ○緑内障/高眼圧（発症時期□年□月）		
視力低下の自覚	右眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
	左眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
光のぎらつき、 羞明（グレア）	右眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
	左眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
眼痛	右眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
	左眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
夜に比べて朝の視力低下	右眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		
	左眼	○あり ○なし		
	問診時期	西暦□年□月□日		

visit毎データ1

大項目	小項目	記載事項	単位	備考
日付		西暦□年□月□日		
矯正視力	右眼	(□ xS□D =C□D Ax□)		
	左眼	(□ xS□D =C□D Ax□)		
眼圧	右眼	□	mmHg	
	測定方法	○ノンコン、○アイケア、○アプラーション		
	左眼	□	mmHg	
	測定方法			

核白内障	右眼	○I0L、○grade1、○grade2、○grade3、○grade4、○grade5、○grade6		
	左眼	○I0L、○grade1、○grade2、○grade3、○grade4、○grade5、○grade6		
前眼部写真（スリット）	○右眼、○左眼	○スリット、○ディフューザー、○スクレラルスキャタリング、○撒膏（散瞳）		
中心角膜厚（スペキュラ）	○右眼、○左眼	<input type="checkbox"/>	um	
	測定方法	○SS-1000、○CASIA2、○スペキュラ		
CASIA (pachymetry map)	○右眼、○左眼	○SS-1000、○CASIA2		
CASIA (posterior elevation map)	○右眼、○左眼	○SS-1000、○CASIA2		
前房深度 (CASIA)	○右眼、○左眼	<input type="checkbox"/>	um	
	測定方法	○SS-1000、○CASIA2		
内皮スペキュラ	○右眼、○左眼	機種 <input type="checkbox"/>		
点眼	右眼	○なし、○クラビット、○リンデロン、○フルメトロン、○その他（具体名）		
	左眼	○なし、○クラビット、○リンデロン、○フルメトロン、○その他（具体名）		

visit毎データ2

大項目	小項目	記載事項	単位	備考
日付		西暦□年□月□日		
modified krachmer grading	右眼	<input type="checkbox"/>	grade	
	左眼	<input type="checkbox"/>	grade	
コントラスト感度 (GSV1000)	右眼	<input type="checkbox"/>	(AULCSF)	
	左眼	<input type="checkbox"/>	(AULCSF)	
ペンタカム	○右眼、○左眼	角膜中央0-2mmの全層のdensitometry <input type="checkbox"/>		