

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	榛村 重人	慶應義塾大学眼科学教室	准教授
研究協力者	内野 裕一	慶應義塾大学眼科学教室	専任講師
研究協力者	羽藤 晋	慶應義塾大学眼科学教室	特任講師

【研究要旨】

前眼部形成異常および Fuchs 角膜内皮ジストロフィーなどの希少難治性前眼部疾患は、極めて重篤な視力障害をきたし、原因ないし病態が明らかでなく、確立された治療法が無い、早急な対策が必要な疾患である。これら希少難治性前眼部疾患の診療ガイドライン作成と国内における診療の均てん化、希少難治性前眼部疾患の医療水準の向上、予後改善を目指す。

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

前眼部形成異常の診療ガイドラインおよび無虹彩症の診療ガイドラインについて、普及・啓発活動を実施する。まず初めに日本眼科学会雑誌への掲載および日本眼科学会 HP での公開を行い、次いで Minds に対してガイドラインの評価および Minds ガイドラインライブラリへの掲載依頼を行う。また海外へ向けて発信するため、英語版を作成する。令和 4 年度には普及・啓発活動に加え、眼科医師向けにアンケート調査を実施し、ガイドラインの普及率および使用実態の調査を行うとともに、改定に向けた検

討を行う。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し、令和 4 年度には評価を実施し、改定について検討を行う。

また 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のシステマティックレビューの結果をもとに国際的な基準に出来る限り合致するよう診断基準および重症度分類の改定を行う。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。

（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

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は、日本眼科学会雑誌へ掲載され、学会 HP にて公開を行った。また Minds 専門部会による審議の結果選定となり、Minds ガイドラインライブラリへ掲載された。英語版については作成が終わり、海外雑誌へ投稿する予定である。アンケートについては調査票を作成し、令和 4 年度には日本眼科学会専門医制度認定研修施設 965 施設を対象にアンケート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、システムティック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。また難病プラットフォームへ症例登録を行うためレジストリ構築を依頼中である。患者 QOV 調査として遮光眼鏡を用いた検査やアンケート調査、遺伝子検査についても実施した。来年度にはこれらについて解析・検討を行う予定である。

D. 考察

前眼部形成異常の診療ガイドラインおよび無虹彩症の診療ガイドラインについて、日本眼科学会雑誌および日本眼科学会 HP での診療ガイドラインの公開に加え、Minds HP へ掲載され公開されたことで、眼科医だけではなく一般の人についてもアクセスが容易になったと考える。来年度に予定しているアンケート調査では、普及率および使用実態について調べるとともにガイドラインの活用を促進する要因や阻害する要因等についても検討を行いたいと考えている。またアンケート調査を実施することにより、医師への周知につながることも期待している。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては、これまでの研究結果により海外と日本では患者病態に違いがある事が示唆されて

いる。診療ガイドラインの策定に際しては、国際的な基準に出来る限り合致させつつも本邦の実態に沿った内容になるよう、AMED 研究班等と連携を取りながら取り組んでいきたいと考えている。

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、日本眼科学会雑誌への掲載および学会 HP での公開を行った。また Minds 専門部会による審議の結果選定となり、Minds ガイドラインライブラリへ掲載された。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについてはシステムティックレビュー結果をもとに診断基準の改定を行った。また、患者 QOV 調査および遺伝子検査を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamane M, Sato S, Shimizu E, Shibata S, Hayano M, Yaguchi T, Kamijuku H, Ogawa M, Suzuki T, Mukai S, Shimmura S, Okano H, Takeuchi T, Kawakami Y, Ogawa Y, Tsubota K. Senescence-associated secretory phenotype promotes chronic ocular graft-vs-host disease in mice and humans. *FASEB J*. 2020 Aug; 34(8):10778-10800.
2. Yamazaki R, Nejima R, Ichihashi Y, Miyata K, Tsubota K, Shimmura S. Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK) versus non-Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (nDSAEK) for bullous keratopathy. *Jpn J*

- Ophthalmol. 2020 Nov; 64(6):585-590.
3. Hata-Mizuno M, Ingaki E, Mitamura H, Uchino Y, Tsubota K, Shimmura S. Conjunctival epithelial ingrowth after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2020; 39(9): 1181-1183.
 4. Higa K, Higuchi J, Kimoto R, Miyashita H, Shimazaki J, Tsubota K, Shimmura S. Human corneal limbal organoids maintaining limbal stem cell niche function. *Stem Cell Res*. 2020 Sep 30; 49:102012.
 5. Shimizu S, Sato S, Taniguchi H, Shimizu E, He J, Hayashi S, Negishi K, Ogawa Y, Shimmura S. Observation of Chronic Graft-Versus-Host Disease Mouse Model Cornea with In Vivo Confocal Microscopy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11.
 6. Rusch RM, Ogawa Y, Sato S, Morikawa S, Inagaki E, Shimizu E, Tsubota K, Shimmura S. MSCs Become Collagen-Type I Producing Cells with Different Phenotype in Allogeneic and Syngeneic Bone Marrow Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
 7. Hatou S, Sayano T, Higa K, Inagaki E, Okano Y, Sato Y, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Transplantation of iPSC-derived corneal endothelial substitutes in a monkey corneal edema model. *Stem Cell Res*. 2021;55:102497.
2. 学会発表
 1. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2020 Annual meeting, Boston, USA, 23-27 June 2020. Inagaki E, Hatou S, Arai E, Miyashita H, Sayano T, Kanai Y, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. A new anterior chamber transplantation model of in vivo tumorigenicity test towards iPSC derived cell therapy.
 2. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2020 Annual meeting, Boston, USA, 23-27 June 2020. Hatou S, Sayano T, Niwano H, Aso K, Inagaki E, Shimizu S, Tsubota K, Shimmura S. Pilot proof of concept study for bullous keratopathy treatment by corneal endothelial cells substitute from human iPS cells with monkey model.
 3. 第45回日本角膜学会総会、第37回日本角膜移植学会（角膜カンファレンス 2021）比嘉 一成、樋口 順子、大本 玲緒奈、宮下 英之、島崎 潤、坪田 一男、榛村 重人。メチルセルロースを用いたヒト角膜輪部オルガノイドの培養
 4. 第45回日本角膜学会総会、第37回日本角膜移植学会（角膜カンファレンス 2021）羽藤 晋、佐矢野 智子、庭野 博子、麻生 くみ、稲垣 絵海、坪田 一男、榛村 重人。カニクイザル水疱性角膜症モデルによるiPS細胞由来角膜代替細胞の有効性評価

5. 第 45 回日本角膜学会総会、第 37 回日本角膜移植学会（角膜カンファレンス 2021）島 優作、内野 裕一、三田村 浩人、片山 泰一郎、平山 オサマ、榛村 重人、坪田 一男. 全層角膜移植を実施した Axenfeld-Reiger 症候群の 4 例

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