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 感覚器･形態外科部	眼科診療顧問
研究分担者	島﨑 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 顕	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	臼井 智彦	国際医療福祉大学成田病院 眼科	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、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。膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドラインについては、CQ,BQ ごとに文献検索およびシステマティックレビューを実施した。眼類天疱瘡については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システマ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。

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策定し、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 AMED の公的データベースである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。

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 2020 ver3.0 に従い診療ガイドラインの作成を行う。これまでに作成したスコープをもとに、今年度は CQ（クリニカルクエスチョン）、BQ（バックグラウンドクエスチョン）ごとに文献検索およびシステマティックレビュー（SR）を実施する。文献検索についてはキーワードおよび主要既知文献を選出し、日本医学図書館協会へ検索式の設定および文献検索を依頼する。SR は 1 つの CQ,BQ に対して 2 名ずつが担当し、一次スクリーニングでは論文タイトルおよびアブストラクトから CQ に合致しないものを「不採用」として除外する。明らかに臨床研究、疫学研究のデザインでないもの（Letter、系統的でない総説）なども「不採用」として除外し、抄録で判断できないものは「採用」として残す。二次スクリーニングでは論文全文を読み、選択基準に合った論文を「採用」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。二次スクリーニングで採用した論文について定性的 SR を実施し、SR レポートを作成する。適切な論文が検索されなかった場合、または検索された全ての論文の質が高くなかった場合など、将来的な研究が必要と判断される場合には Future Research Question としてまとめ今後の課題とする。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し、外部評価およびパブリックコメント募

集を行い最終化する。

眼類天疱瘡については、免疫学的検査方法について検討を行い、令和 4 年度には皮膚科難病研究班との連携のもと検査・解析を実施する。最終的に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を改定し、眼類天疱瘡の患者が指定難病に認定されるよう皮膚科難病研究班と調整を行う。

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を実施し、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。

全ての疾患に対して症例収集を行い、研究班内 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とともに、患者 QOV 調査や、確定診断を目的とした遺伝子検査を実施し、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

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。

膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドラインについては、CQ,BQ ごとに文献検索およびシステマティックレビューを実施した。

眼類天疱瘡については免疫学的検査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、システマ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。

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システマティックレビューを実施し、来年度には推奨および草案を作成して外部評価等により最終化する予定である。希少疾患であること

から質・量ともに高いエビデンスを得ることは困難であったが、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の選択肢となるよう、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うえ推奨を提示したい。

眼類天疱瘡については、免疫学的検査について抗体検出率の低さや、検体採取の際の眼表面への刺激による急性増悪を考慮し、慎重に検討を重ねた。今後類天疱瘡の一病態として指定難病に認定されることで、眼類天疱瘡患者の負担が軽減されることを期待している。

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。膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドラインについては、CQ,BQ ごとに文献検索およびシステマティックレビューを実施した。眼類天疱瘡については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システマ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．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

各分担研究報告書を参照

H．知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書を参照