

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

「角膜難病の診断法・治療法に対する科学的検討およびエビデンス構築に関する研究」

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
研究協力者	倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部	特任助教
研究協力者	神宮司 希和子	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部	特任研究員

【研究要旨】

本研究では、希少難治性角膜疾患の5つの領域（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）の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究を科学的側面から支援する。具体的には、(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成におけるシステマティックレビュー（SR）チームの取り纏め、(2) 疾患レジストリーの構築と統計解析、(3) 視覚の質の実態調査（VFQ-25 アンケート調査）のデータマネジメントと統計解析という3つの役割を担う。希少難治性疾患領域では特に診療録データの有効活用が求められる。本研究では、既存の調査研究の科学性を評価・検討しながら、効率的なデータ収集方法や解析方法を提案・実践する。

今年度は、膠様滴状角膜ジストロフィーについて、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver3.0 に従い、クリニカルクエスチョン（CQ）、バックグラウンドクエスチョン（BQ）ごとにシステマティックレビューを実施した。また、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについて、疾患レジストリーの運用基盤を構築した。

A. 研究目的

本研究の目的は、希少難治性角膜疾患の5つの領域（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）の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究を、科学的側面から支援することである。

既存の調査研究に対する科学性の評価・検討に加え、効率的なデータ収集方法や解析・評価の方法を検討し、希少難治性疾患領域における科学的エビデンスの構築を目指す。

B. 研究方法

(1) Minds 準拠の診療ガイドライン作成については、診療ガイドライン作成グループにより設定された CQ 及び BQ について、SR チームの各メンバーが実施したシステマティックレビュー結果を取り纏め、科学的視点からのエビデンス評価を加える。今年度は、膠様滴状角膜ジストロフィーを対象として実施する。

(2) 疾患レジストリーに関しては、REDCap の運用に加え、難病プラットフォーム（AMED）との連携やデータの二次利用など、将来を見据えた効率的な運用方法を構築する。

(3) VFQ-25 アンケートによる視覚の質の実態調査については、収集されたデータの品質管理と統計解析を実施する。

(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

今年度は、膠様滴状角膜ジストロフィーについて、診療ガイドライン作成グループより設定された CQ 及び BQ に対するシステマティックレビューを実施した。昨年度に検索した文献 (CQ1 : 185 編、CQ2 : 333 編、CQ3 : 173 編、BQ1 : 270 編、BQ2 : 224 編、BQ3 : 119 編) を対象として二段階のスクリーニングが実施され、最終的に採用された論文数は CQ1 : 9 編、CQ2 : 3 編、CQ3 : 4 編、BQ1 : 10 編、BQ2 : 4 編、BQ3 : 5 編であった。クエスチョン毎に評価シートを用いて統計チームとしてのエビデンス評価を行い、膠様滴状角膜ジストロフィーチームの各担当メンバーにより作成された、定性的 SR の結果、SR レポート、Future Research Question についてレビューを行い、SR チームとしてのレポートを完成させた。非直接性、バイアスリスク、非一貫性がみられたため、検討した 3 つの CQ に対しては、いずれも「弱く推奨 (或いは提案) する」に留まった。

疾患レジストリーに関しては、難病プラットフォームレジストリーの追加構築を行い、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの症例登録を開始した。また、定期的実施するデータレビューや統計解析に係る作業の効

率化のため、R プログラムを用いたツールの開発にも着手した。

D. 考察

希少疾患であることから質・量ともに十分なエビデンスを得ることは困難であった。希少疾患では強いエビデンスがほとんど得られないにも関わらず Minds のシステムによって診療ガイドラインを作成することが推奨されるのは、作成過程の透明性の担保、権威者の主観や思い込みを可能な限り排除するシステマティックな作成手順が極めて重要である為と考えられる。膠様滴状角膜ジストロフィーについては、今後、診療ガイドライン草案を作成し、外部評価やパブリックコメントを実施する予定である。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を推奨できるよう、診療ガイドライン作成に寄与する科学的エビデンスの創出に向けて、疾患レジストリーや VFQ-25 アンケート等の実態調査から得られる情報を、適切に収集・分析し、効率的に活用できる基盤作りに、引き続き取り組んでいく。

E. 結論

今年度は、膠様滴状角膜ジストロフィーについて、診療ガイドライン作成グループより設定された CQ 及び BQ に対するシステマティックレビューを実施した。また、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについて、疾患レジストリーの運用基盤を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

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