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

「無虹彩症の診療ガイドラインの普及・啓発活動および評価」
「Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの疫学調査」

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	川﨑 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	前野 紗代	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	阿曽沼 早苗	大阪大学 医学部附属病院(眼科)	視能訓練士

【研究要旨】

無虹彩症は、完全または不完全な虹彩の形成異常に加えて角膜症、白内障、緑内障、黄斑低形成、眼球振盪症などを合併する難治性眼疾患である。本研究ではこれまでに無虹彩症の診療ガイドラインを策定し、普及・啓発活動を行って来た。今年度は全国の眼科医向けにアンケート票を送付し実態調査を行うことで、現状の把握および診療ガイドラインの改訂に向けた検討を行った。その結果、無虹彩症は希少疾患であるため症例を有する施設は少なく、ガイドラインの認知度に課題があると考えられたが、ガイドラインの内容についてはおおむね高評価であり、多くの施設で活用されていた。

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しない。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。今年度は難病プラットフォームにレジストリを構築し、症例登録を実施した。中間解析の結果、男女比は 3:7、家族歴は 6%に見られた。自覚症状や重症度についても解析を行ったが、不明の項目が目立った。今後は診察時の聞き取り等を行い不明の項目を減らすとともに、各種データ解析を行う事により診療ガイドライン作成のためのエビデンスを創出したいと考える。

A．研究目的

我々はこれまでに無虹彩症について、Minds が提案する方法に従い診療ガイドラインを策定し、普及・啓発活動を行って来た。

Minds 活用促進部会では、診療ガイドラインの公表後に普及と医療の質向上の評価を行い、今後の診療ガイドラインの改訂を

行うことが提言されている。そこで診療ガイドラインの普及状況や活用状況を把握するとともに、改訂へ向けた問題点の洗い出しを行うことを目的として、眼科医を対象に使用状況実態調査を実施した。

またFECDについては、本邦における患者実態把握および診療ガイドライン作成のためのエビデンス創出を目的として、研究班各施設に通院中あるいは過去に通院していた患者についてレジストリ登録を実施し解析を行った。

B．研究方法

① 無虹彩症の診療ガイドラインの使用状況実態調査

2022年8月～10月に日本眼科学会専門医制度認定研修施設965施設にQRコード付きの調査票を郵送し、調査票の返送あるいはwebフォームからの回答について集計を行った。調査票は12の質問により構成され、質問1～2は回答者の属性、質問3～4は無虹彩症の診療実態、質問5以降はガイドラインについて、である。

質問1. あなたの眼科医としての経験年数を教えてください。

質問2. あなたのご所属を教えてください。

質問3. 無虹彩症患者の診療にどの程度関与していますか？

質問4. 貴施設にて、これまでに無虹彩症の難病申請をしたのは何例ですか？

質問5. 無虹彩症の診療ガイドラインについてご存知ですか？

質問6. 無虹彩症の診療において、診療ガイドラインをどの程度参照していますか？

質問7. 貴施設の無虹彩症患者の何%くらいで本診療ガイドラインに準じた診療が行われていますか？

質問8. 本診療ガイドラインに準じた診療が行われない理由は何ですか？

質問9. ガイドラインの使用目的は何ですか？

質問10. 本診療ガイドラインの以下の内容はどの程度評価できますか（役に立ちますか）？

・ＣＱの数
・ＣＱが臨床現場に即している
・推奨の分かりやすさ
・解説の内容
・本邦の現状を加味している

質問11. 日本の無虹彩症診療において、本診療ガイドラインはどのように役に立つと思いますか？

質問12. その他、本診療ガイドラインに関してご要望などがあればお書きください。

② FECDのレジストリ登録

難病プラットフォームレジストリへFECD登録項目を構築し、診断基準に合致する患者について症例登録を実施した。主な登録項目は下記の通りである。

1. 基本情報（年齢、性別、身長、体重、家族歴、診断時期等）
2. 既往歴（血圧、糖尿病、喫煙歴、コンタクトレンズ装用、白内障、緑内障等）
3. 除外診断（角膜および虹彩炎の有無、手術歴等）
4. 自覚症状（視力低下の自覚、光のぎらつきや羞明、眼痛等）
5. 投薬歴、手術歴（点眼薬名、手術の内容、角膜移植後の合併症の有無等）
6. 眼科検査結果（矯正視力、コントラス

ト感度、眼圧、重症度グレード、前眼部写真、内皮スペキュラ、前眼部光干渉断層計等）
7. 遺伝子検査結果
8. 生体試料情報

（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 無虹彩症の診療ガイドラインの使用状況実態調査

日本眼科学会専門医制度認定研修施設965施設に対して無虹彩症の診療ガイドラインの使用実態調査を行い、227施設（25%）から回答を得た。

質問1～2（回答者の属性について）では、眼科医としての経験年数は10～19年が21%、20～29年が38%、30年以上が31%であった。また所属は大学病院が31%、総合病院・市民病院が65%、大規模眼科病院が4%であった。

質問3～4（無虹彩症の診療実態について）では、無虹彩症患者の診療に関与している症例数は年間0例が56%、1例以上5例未満が37%であった。難病申請の経験は0例が84%、1例が7%であった。

質問5以降（ガイドラインについて）では、診療ガイドラインを知っている施設は67%、診療ガイドラインを参考にしている施設は60%、診療ガイドラインに準じた診療が概ね行われていると回答した施設は46%であった。本診療ガイドラインに準じた診療が行われない理由については、患者がいない（症例がない）が40%、ガイドラインに賛同できない、分からないが16%、患者側の要望のためが11%、ガイドラインの存在を知らなかったが8%であった。ガイドラインの使用目的については、施設内の治療の標準化が49%、自身の臨床疑問の解決が39%、学生・研修医・看護師などへの教育が10%であった。診療ガイドラインの評価としては、CQの数は適当が85%、CQが臨床現場に即しているが76%、推奨がわかりやすいが80%、解説の内容は役に立つが87%、本邦の現状を加味しているが68%であった。診療ガイドラインがどのように役立つかについては、診療の標準化が40%であった。

本診療ガイドラインに対する要望としては、Wilms腫瘍など全身的なことや緑内障に関するCQが欲しい、類似疾患との鑑別など一般的な眼科医が困る内容について充実させて欲しい、推奨する術式があれば知りたい、新たな追加事項が集まれば数年後に追加して欲しい、写真・図譜などで示してもらえると分かりやすい、などのコメントがあった。普及・啓発については、ガイドラインがあることを今回のアンケートで知った、良い内容なのでもっと存在をアナウンスして頂きたい、学会・講演会等で解説して欲しい、などのコメントがあった。その他、ガイドラインが作成されたことでエビデンスに沿った診療方針がたてられるようになった、希少疾患のためガイドラインがあると助かる、ガイドラインの存在を知らなかったので今後は参考にしたい、などの肯定的コメントも数件あった。

② FECDのレジストリ登録

難病プラットフォームレジストリへFECD登録項目を構築し、症例登録を行った。

360 例について中間解析を行った結果、男女比は男性 29%、女性 71%であった。年齢については男女とも 70 歳代にピークがあり、6%に家族歴があった。既往歴については現時点ではほとんどが不明であった。自覚症状については視機能低下、ぎらつき（グレア）が比較的多かった。視力は比較的良好であったが、0.1～0.9 程度の症例もあった。眼圧は正常が多く、重症度（modified Krachmer grading）については現時点では不明が多かった。白内障については眼内レンズと白内障が同じ割合であった。中心角膜厚の平均値は 590μm であった。

D．考察

今回実施した無虹彩症の診療ガイドラインの使用状況実態調査では、症例を有する施設は少なく診療ガイドラインの認知度は低かった。自由記載の意見として「今回の調査をきっかけに本診療ガイドラインを認知した」という回答も見られたことから、アンケート調査の実施が診療ガイドラインの普及・啓発に役立ったと考えられるものの、「もっと存在をアナウンスして頂きたい」「学会・講演会等で解説して欲しい」などのコメントもあり、今後いかに普及・啓発活動を行っていくかが課題である。

また診療ガイドラインの目的として、診療の標準化や、本疾患を専門としない一般眼科医に対する推奨の提示あるいは診療の底上げ等があるが、今回の調査結果では回答のあった施設の多くで診療ガイドラインが活用されていた。ただし今回の実態調査では日本眼科学会専門医制度認定研修施設を対象としたため、回答施設は大学病院や総合病院、大規模眼科病院に限られており、今後は小規模眼科クリニック等に向けても普及・啓発を進める必要があると考えられた。また医師だけではなく患者やその家族に対しても、一般向けの分かりやすい小冊子の作成や、HP を活用した活動が必要であると考えられる。

今回のアンケート調査で寄せられた、本診療ガイドラインに対する要望については次回改訂時に検討を行う予定である。

FECD については、レジストリ登録データの中間解析を行うことにより本邦患者の実態についてある程度の傾向を把握することが出来た。ただし現時点では不明の項目がやや目立つことから、カルテ記載のない家族歴や自覚症状等について問診を行い、出来る限りの項目を埋めて行く必要がある。将来的にはレジストリデータを活用し診療ガイドライン作成のためのエビデンスを創出したいと考える。

E．結論

無虹彩症の診療ガイドラインについて使用実態調査を行った結果、無虹彩症は希少疾患であるため症例を有する施設は少なく、ガイドラインの認知度に課題があると考えられたが、ガイドラインの内容についてはおおむね高評価であり、多くの施設で活用されていた。また Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについて難病プラットフォームにレジストリを構築し、症例登録を実施した。中間解析の結果、男女比は 3:7、家族歴は 6%に見られた。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Hamano Y, Maruyama K, Oie Y, Maeda N, Koh S, Hashida N, Nishida K. Novel corneal morphological alterations in

Vogt-Koyanagi-Harada diseaseJpn J Ophthalmol. 2022 Jul;66(4):358-364. doi: 10.1007/s10384-022-00914-3. Epub 2022 May 5.10.1007/s10384-022-00914-3

2. Maeno S, Koh S, Inoue R, Oie Y, Maeda N, Jhanji V, Nishida K. Fourier Analysis on Irregular Corneal Astigmatism Using Optical Coherence Tomography in Various Severity Stages of KeratoconusAm J Ophthalmol. 2022 Nov;243:55-65. doi: 10.1016/j.ajo.2022.07.002. Epub 2022 Jul 16.10.1016/j.ajo.2022.07.002
3. Tanikawa A, Soma T, Miki A, Koh S, Kitaguchi Y, Maeda N, Oie Y, Kawasaki S, Nishida K. Assessment of the corneal biomechanical features of granular corneal dystrophy type 2 using dynamic ultra-high-speed Scheimpflug imagingGraefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Mar;261(3):761-767. doi: 10.1007/s00417-022-05847-8. Epub 2022 Sep 30.10.1007/s00417-022-05847-8
4. Oie Y, Sugita S, Yokokura S, Nakazawa T, Tomida D, Satake Y, Shimazaki J, Hara Y, Shiraishi A, Quantock AJ, Ogasawara T, Inoie M, Nishida K. Clinical Trial of Autologous Cultivated Limbal Epithelial Cell Sheet Transplantation for Patients with Limbal Stem Cell DeficiencyOphthalmology. 2023 Feb 1:S0161-6420(23)00061-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.01.016. Online ahead of print.10.1016/j.ophtha.2023.01.016
5. 大家 義則. 角膜手術における再生医療等製品. 眼科手術 35 巻 2 号 Page229-232
6. 稲富 勉, 臼井 智彦, 大家 義則, 小林 顕, 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
7. 大家 義則, 相馬 剛至, 西田 幸二. 【再生医療の現状と未来】角膜の再生医療. 日本医師会雑誌 151 巻 4 号 Page565-568
8. 大家 義則. 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植. 眼科手術 35 巻 4 号 Page614-616
9. 大家 義則.【眼科外来診療クオリティアップ】難病申請書の書き方. あたらしい眼科 39 巻臨増 Page61-67
10. 前野 紗代, 大家 義則.【指定難病と医療費助成】膠様滴状角膜ジストロフィ. あたらしい眼科 39 巻 12 号 Page1579-1584
11. 大家 義則.【角膜・結膜疾患アップデート】角膜再生医療. 医学と薬学 80 巻 1 号 Page63-66

2. 学会発表

1. Yoshinori Oie. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy When to Perform Endothelial Keratoplasty. The 38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2023,Kuala Lumpur,Malaysia,2023/2/25,国外,口頭.
2. 大家 義則、前野 紗代、相馬 剛至、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の白内障術後角膜内皮代償不全の術前因子による予測. 角膜カンファランス 2023、2023 年 2 月 10 日、パシフィコ横浜、国内、口頭.
3. 前野 紗代、大家 義則、小藤 良太、西田 希、山下 愛理彩、吉岡 弥慎、吉原 正仁、川崎 良、辻川 元一、西田 幸二. フックス角膜内皮ジストロフィにおける TCF4 遺伝子のリピート伸長と表現型の解析. 角膜カンファランス 2023　2023 年 2 月 11 日　パシフィコ横浜、国内、口頭
4. 藤元 智穂美、大家 義則、阿曽沼 早苗、土井 鈴香、西田 希、前野 紗代、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遮光眼鏡の有用性. 角膜カンファランス 2023 2023 年 2 月 10 日 パシフィコ横浜、国内、口頭
5. 土井 鈴香、大家 義則、阿曽沼 早苗、藤元 智穂美、西田 希、前野 紗代、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グレア負荷による視機能変化. 角膜カンファランス 2023 2023 年 2 月 10 日 パシフィコ横浜、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