

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	平山雅敏	慶應義塾大学眼科学教室	専任講師
研究協力者	榛村重人	慶應義塾大学眼科学教室	特任教授
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をはじめとする希少難治性前眼部疾患は、極めて重篤な視力障害をきたす一方で、原因や病態が明らかでなく、確立された治療法が無いことから、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。さらに、難病プラットフォームデータベース登録などを通じて、難病研究の促進に貢献する。

**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。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。今年度は、上記ガイドラインについて、使

用状況実態調査を目的として、日本眼科学会専門医制度認定研修施設への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、採用文献について定性的システマティックレビューを実施し、システマティックレビュー結果および Future Research Question をレポートとしてまとめ、確認、修正を行った。SR レポートをもとに推奨および解説文草案を作成し、班会議にて最終化した。

眼類天疱瘡については、患者眼組織について免疫学的検査を実施することとし、血清診断の有効性検証プロトコルを作成した。全国実態調査についてアンケート票案を作成し、班会議にて検討を行った。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィー (FECD) については、難病プラットフォームレジストリの追加構築を行い登録を実施した。また FECD 患者およびコントロール群に対して視

機能検査およびアンケート調査を行い、視機能変化および遮光眼鏡の装用効果について解析した。

(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

日本眼科学会専門医制度認定研修施設 965 施設に対して前眼部形成異常の診療ガイドラインの使用実態調査を行い、195 施設 (20%) から得られた回答を解析したところ、該当疾患の希少性から本診療ガイドラインは認知度に課題があると考えられた一方で、前眼部形成異常の認知度の向上や診療の標準化、教育の向上、アウトカムの向上等に活用されていた。

無虹彩症の診療ガイドラインについては、227 施設 (25%) から回答を得た。解析の結果、無虹彩症の診療ガイドラインは認知度に課題がある一方で、CQ の数や推奨の分かりやすさ、解説の内容等おおむね高評価であり、無虹彩症の認知度の向上や診療の標準化、教育の向上、アウトカムの向上等に役立てられていた。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草案を作成し、今後は外部評価やパブリックコメントを実施する予定である。眼類天疱瘡については、眼科と皮膚科との整合性を取るため自己抗体の陽性を証明する必要がある。眼科での生検実施には課題があり、自己抗体の陽性率は低いと報告されている。今後二次調査を行い実態を把握するとともに、口腔粘膜を用いた検査も検討す

る予定である。Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては、レジストリ登録された 360 症例について中間解析を行ったところ、男女比や家族歴についての知見が得られた。グレア負荷による視機能変化解析では FECD 患者においてグレア負荷による高コントラスト視力の低下は見られなかったが、コントラスト感度は有意に低下している事が明らかとなり、遮光眼鏡の装用効果解析では FECD 患者において遮光眼鏡は暗所のグレア条件下においてコントラスト感度と自覚的な羞明感の改善に有用であることが初めて示唆された。

### 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、今年度施行された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ができ、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うことができた。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事が期待された。

他の対象疾患のガイドライン作成についても進展がみられ、解析を進めることで疾患の予後予測や療養生活改善などへ繋がっていくことが期待された。

### 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、普及・啓発活動および使用状況実態調査を行った。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、システマティックレビュー結果について統計チームによる確認およびレビューによる修正を行い、班会議にて推奨および解説草案を最終化した。眼

類天疱瘡については免疫学的検査の方法等について詳細な検討を行った。Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては患者レジストリを構築し登録・解析を行ったほか、視機能評価解析を実施した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsumae H, Yamaguchi T, Kusano Y, Shimmura S, Kobayashi A, Morizane Y, Shimazaki J. Graft Size and Double Scroll Formation Rate in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res.* 2022. Online ahead of print.
2. Inagaki E, Arai E, Hatou S, Sayano T, Taniguchi H, Negishi K, Kanai Y, Sato Y, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. The Anterior Eye Chamber as a Visible Medium for In Vivo Tumorigenicity Tests. *Stem Cells Transl Med.* 2022 Aug 23;11(8):841-849. doi: 10.1093/stcltm/szac036.

### 2. 学会発表

1. Sakakura S, Inagaki E, Sayano T, Sugai E, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, Negishi K, Tsubota K, Okano H, Shimmura S. Establishment of an in vitro cell viability assay using Fuchs endothelial corneal dystrophy-derived iPSCs (poster presentation). International Society for Stem Cell Research

- (ISSCR) 2022. San Francisco, USA (Virtual). 15-18 June 2022.
2. Inagaki E, Sayano T, Sugai E, Yamazaki E, Robert R, Fusaki N, Hatou S, Okano H, Tsubota K, Negishi K, Shimmura S. NAD-related metabolites attenuate the phenotype of corneal endothelial cells derived from Fuchs corneal endothelial degeneration patient-derived iPSC cells. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2022. San Francisco, USA. 15-18 June 2022.
3. Shimmura S. Pluripotent stem cells in disease models and cell therapy. The 8th World Cornea Congress (WCC). Chicago, USA. 28-29 September 2022.
4. Shimmura S. World Cornea Congress2022 Review. The 28th Annual Meeting of The Kyoto Cornea Club 京都 2022/11/25-26.
5. 稲垣絵海, 佐矢野智子, 菅井恵津子, 山崎梨沙, ロバートルッシュ, 谷口ヒロ子, 房木ノエミ, 羽藤晋, 根岸一乃, 吉松祥, 岡野栄之, 坪田一男, 榛村重人. NAD 関連代謝産物による栄養学的アプローチによる疾患制御の可能性・フックス角膜内皮変性症患者由来 iPSC 細胞を用いて (優秀演題セッション) 第22回日本抗加齢医学会総会 ハイブリッド 2022/6/17.
6. 比嘉一成, 木本玲緒奈, 石渡三冬, 平山雅敏, 山口剛史, 島崎潤. ヒ

- ト羊膜由来線維芽細胞から分離した細胞外小胞体の角膜上皮への効果. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
7. 稲垣絵海, Robert Rusch, 野中秀紀, 上野惟, 玉井里枝, 小川葉子, **平山雅敏**, 根岸一乃, 榛村重人. 眼表面難治疾患に対する新規モダリティを目指した間葉系幹細胞移植療法の実率. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  8. 坂田理恵, 外間梨沙, 加藤直子, 平山オサマ, **平山雅敏**, 根岸一乃. 携帯形微生物観察器を用いて迅速検査を行ったアカントアメーバ角膜炎の一例. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  9. 坂倉早紀, 稲垣絵海, 落合雄一郎, 高井直史, 永田妙子, 谷口ヒロ子, Robert Rusch, **平山雅敏**, 榛村重人, 根岸一乃. Translational research への応用を目指した家兎ドライアイモデルの多角的評価. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  10. 永田妙子, 稲垣絵海, 坂倉早紀, 菅井恵津子, 谷口ヒロ子, Robert Rusch, **平山雅敏**, 榛村重人, 根岸一乃. げっ歯類涙腺組織における NAD 関連因子による老化制御. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  11. 谷口ヒロ子, 稲垣絵海, Robert Rusch, 坂倉早紀, 永田妙子, **平山雅敏**, 榛村重人, 根岸一乃. 非侵襲型インターフェロメーターを用いたげっ歯類ドライアイモデルにおける画像評価. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  12. 清水翔太, 谷口ヒロ子, 羽藤晋, **平山雅敏**, 榛村重人, 根岸一乃. ドライアイモデルマウス角膜内の生体共焦点顕微鏡による経時的観察. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
  13. **平山雅敏**, 外間梨沙, 平山オサマイブラヒム, 根岸一乃. フルオレセイン染色を用いた涙腺導管開口部涙液分泌の観察. 角膜カンファレンス 2023. 第 47 回日本角膜学会. 第 39 回日本角膜移植学会. 横浜. 2023/2/9-11.
- 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