

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

「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	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	講師
研究分担者	島崎 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	平山 雅敏	慶應義塾大学医学部 眼科学教室	専任講師
研究分担者	小林 颯	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 眼科学	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。

研究期間の3年間を通して、前眼部形成異常および無虹彩症については診療ガイドラインの普及・啓発活動および使用状況実態調査を実施した。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た。眼類天疱瘡については皮膚科難病班との連携体制を構築し、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診断基準および重症度分類を改訂し、レジストリを構築した。全疾患について症例収集を行い、遺伝性の疾患については遺伝子検査を実施した。また無虹彩症および Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては QOV 調査を行った。

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

前眼部形成異常および無虹彩症については、令和 2 年度は前年度に作成した診療ガイドライン草案を日本眼科学会 HP に掲載しパブリックコメントを募集する。寄せられた意見について研究班内で検討を行い、最終版について日本眼科学会の承認を得る。

承認後は日本眼科学会雑誌への掲載および日本眼科学会 HP、Minds HP での公開等により医師、患者ならびに広く国民に普及・啓発活動を行う。また海外へ向けても発信するため英語版を作成する。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を行う。令和 4 年度には使用状況実態調査を実施し、改定について検討を行う。

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に従い診療ガイドラインの作成を行う。令和 2 年度には、ガイドライン作成のための体制構築、外部評価委員の選任を行い、スコopingサーチ（事前文献検索）を行う。次いで診療ガイドラインの設計図となるスコープを作成し、疾患の臨床的特徴や疫学的特徴、診療の流れについて整理するとともに、重要臨床課題についてそれぞれ 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）を設定する。また SR（システマティックレビュー）に用いるデータベースや検索の基本方針、エビデンスの選定基準を決定する。令和 3 年度には日本医学図書館協会の支援により文献検索を開始し、SR を行う。SR は各 CQ、BQ につき 2 名が担当し、結果を SR レポートの形でまとめる。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する。

眼類天疱瘡については、指定難病である類天疱瘡に含まれるよう調整を行う。令和 2 年度には皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、令和 3 年度からは免疫学的検査方法等について詳細な検討を行うとともに患者リストアップ等を開始する。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては、診療ガイドライン作成の前段階として、診断基準および重症度分類の改定を行う。

令和 2 年度にはシステマティックレビューを実施し、令和 3 年度には改定案を作成する。令和 4 年度には診断基準および重症度分類をもとにレジストリを構築し、症例収集を開始する。

全ての年度を通して患者 QOV 調査および症例収集を行い、研究班 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。また確定診断を目的に遺伝子検査を行い、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

令和 2 年度には、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パブリックコメントを実施し、寄せられた意見をもとに研究班内で検討を行った。前眼部形成異常については続発緑内障（小児緑内障のうち先天眼形成異常に関連した緑内障）について、緑内障ガイドラインの記載と整合性が取れるよう修正を行い、無虹彩症については画像情報追加等の要望が寄せられたことから画像を入手し修正を行った。最終化した診療ガイドラインのうち前眼部形成異常については日本緑内障学会および日本眼科学会の学会承認を得た。無虹彩症については日本眼科学会の承認を得て、令和 3 年 1 月発行の日本眼科学会雑誌 第 125 巻 1 号に掲載されたほか、日本眼科学会 HP において公開された。

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作成のための体制を構築

し、外部評価委員 2 名を選任した。また日本医学図書館協会と診療ガイドライン作成支援契約覚書を取り交わした。スコープについては重要臨床課題 6 項目（CQ4 項目、BQ2 項目）を含む案を作成し、研究班内にて検討を行った。

眼類天疱瘡については皮膚科難病研究班との連携体制を構築し、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、診断基準および重症度分類の改訂を目的として、国際的にどのような分類が多く使用されているのかを把握するためシステマティックレビューを実施した。また患者 QOV 調査および遺伝子検査を実施し、解析を行った。

令和 3 年度には、無虹彩症に次いで前眼部形成異常の診療ガイドラインが日本眼科学会雑誌へ掲載され、学会 HP にて公開された。また両診療ガイドラインともに 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い、難病プラットフォームのレジストリ構築を開始した。また遮光眼鏡を用いた患者 QOV 調査および遺伝子検査を実施した。

令和 4 年度には、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、日本眼科学会専門医制度認定研修施設 965 施

設を対象に使用実態調査を行った。解析の結果、前眼部形成異常は稀少疾患であるため症例を有する施設が少なく、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が、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認知度に課題があると考えられたが、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ったほか、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、推奨を決定した。「CQ1. 膠様滴状角膜ジストロフィーに対するソフトコンタクトレンズ装用は進行予防に有用か？」については、「膠様滴状角膜ジストロフィー(GDLD)に対して治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)装用を行うことを弱く推奨する。SCL装用を行うことにより、多くの症例で膠様隆起病変の再発抑制、手術間隔の延長を得ることができる。一方、感染性角膜炎、脂質やタンパク成分によるSCL表面沈着物形成、タイトフィッティングによる眼痛などが問題となる。このため、定期的なレンズ交換や経過観察を行った上で選択されるべき治療である。」とした。「CQ2. 膠様滴状角膜ジストロフィーに対する治療的角膜切除術(PTK)は推奨されるか？」については、「膠様滴状角膜ジストロフィーに対する治療的角膜切除術(PTK)は、治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)装用の使用でも視力低下や異物感などの自覚症状が悪化すれば、実施することを弱く推奨する。」とした。「CQ3. 膠様滴状角膜ジストロフィーに対

する輪部上皮移植、角膜上皮形成術は再発予防に有用か？」については、「膠様滴状角膜ジストロフィーに対して、輪部上皮移植、角膜上皮形成術を行うことを弱く提案する。ただし、拒絶反応や緑内障などの発症に関して適切な術後管理を行うことが必要である。」とした。

眼類天疱瘡については、免疫学的検査方法および全国実態調査について検討を行った。全国実態調査としては2014年の難病研究班において既に実施されていることから、本研究班では二次調査を行い、その結果をもとに免疫学的検査および診断基準の改訂を行うこととした。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーについては、難病プラットフォームに登録画面を追加構築し、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。その結果、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。またFECD患者31名とコントロール群11名に対して視機能検査およびアンケート調査を行い、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判明した。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については策定より1年半が経過し、無虹彩症の診療ガイドラインについては策定より2年が経過した。最終年度である令和4年度

に実施した使用状況実態調査では、前眼部形成異常の回答率は20%、無虹彩症の回答率25%で、どちらも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。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。ただし回答施設のほとんどが大学病院や総合病院、大規模眼科病院であったことから、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。

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。希少疾患であることから患者会などもなく、診療ガイドラインへ患者の価値観を取り入れるのは難しいと考えるが、出来る限り患者の価値観に沿った内容に近づけたいと考えている。

眼類天疱瘡については、眼科での臨床による診断だけではなく、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。しかし眼科での生検はなかなか難しいうえに、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について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、レジストリ登録を進めると同時に、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、現在「不明」となっている項目を出来る限り埋めて行きたい。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ている。また引き続き患者視機能評価を実施し、解析を行うことで予後予測や療養生活改善等につなげたい。

E. 結論

研究期間の3年間を通して、前眼部形成異常および無虹彩症については診療ガイドラインの普及・啓発活動および使用状況実態調査を実施した。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た。眼類天疱瘡については皮膚科難病班との連携体制を構築し、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診断基準および重症度分類を改訂し、レジストリを構築した。全疾患について症例収集を行い、遺伝性の疾患については遺伝子検査を実施した。また無虹彩症およびFuchs 角膜内皮ジストロフィーについてはQOV調査を行った。

F. 研究発表

卷末研究成果の刊行に関する一覧表参照

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