

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フックス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。

フックス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

これまで、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。CQ の数や推奨の分かりやすさ、解説の内容等で高評価であった無虹彩症の診療ガイドラインについては、無虹彩症についてのさらなる認知度の改善のために英語版の作製を行った。膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドライン草案について、外部評価やパブリックコメントを実施してさらに精度を高めた。特発性周辺部角膜潰瘍について、診断基準改定のための検討を行った。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。希少疾患であり情報収集は容易ではないが、88 例の症例を対象とした二次調査を行い臨床像の実態を把握した。フックス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症例について追加解析を行い、日本人患者の特徴について知見が得られた。

### 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、前年度施行されたアンケート調査における普及率および使用実態の解析により継続して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。英語版ガイドラインを作成し、利用を通じた疾患の実態の医師への周知につながることを期待された。膠様滴状角膜ジストロフィーのガイドラインは外部意見を取り入れさらに推敲を重ねている。フックス角膜内皮ジストロフィーなど他の対象疾患の解析についても進展がみられ、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、前年度の使用状況実態調査の結果をもとに、普及・啓発活動を継続して行った。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、解説草案に対する外部意見の確認と検討を行っている。フックス角膜内皮ジストロフィーについては構築された患者レジストリを用いて、登録患者の解析を行っており、視機能評価に関する新たな知見を得るなど着実に成果が上がっており、広く発信していくことが期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Shimizu E, Ishikawa T, Tanji M,

- Agata N, Nakayama S, Nakahara Y, Yokoiwa R, Sato S, Hanyuda, A, Ogawa Y, **Hirayama M**, Tsubota K, Sato Y, Shimazaki J, Negishi K. Artificial intelligence to estimate the tear film breakup time and diagnose dry eye disease. *Sci Rep.* 2023 Apr 10;13(1):5822.
2. Shimizu E, Sato S, Asai K, Ogawa Y, Shimmura S, Negishi K. Clinical Features of Sjögren Syndrome-Related Dry Eye Disease in Anterior Segment Photographs. *Cornea.* 2023 Jul 17.
3. Hatou S, Shimmura S. Advances in corneal regenerative medicine with iPS cells. *Jpn J Ophthalmol.* 2023 Sep;67(5):541-545. doi: 10.1007/s10384-023-01015-5. Epub 2023 Aug 14.
4. Sakakura S, Inagaki E, Sayano T, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, **Hirayama M**, Tsubota K, Negishi K, Okano H, Shimmura S. Non-apoptotic regulated cell death in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Regen Ther.* 2023 Dec;24:592-601.
5. Sakakura S, Inagaki E, Ochiai Y, Yamamoto M, Takai N, Nagata T, Higa K, Toshida H, Murat D, **Hirayama M**, Ogawa Y, Negishi K, Shimmura S. A Comprehensive Assessment of Tear-Film

Oriented Diagnosis (TFOD) in a Dacryoadenectomy Dry Eye Model. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec;24(22):16510.

## 2. 学会発表

1. Sakakura S, Inagaki E, Sayano T, Sugai E, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, **Hirayama M**, Negishi K, Tsubota K, Okano H, Shimmura S. DNA damage and cell death in an in vitro model of Fuchs endothelial corneal dystrophy. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2023, Boston. 14-17 June 2023.
2. Inagaki E, Rusch RM, Nonaka H, Ueno Y, Tamai R, Ogawa Y, **Hirayama M**, Negishi K, Shimmura S. Establishment of adipose derived mesenchymal stem cell therapy as novel modality towards ocular intractable diseases. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2023, Boston. 14-17 June 2023.

## 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