

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	西村 有起	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部	特任講師
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、フックス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 アンケート調査等）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、難病プラットフォームからデータを抽出・加工するためのツールを開発し、フックス角膜内皮ジストロフィーに対して統計解析を実施した。

**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、フックス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。

(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の公的データベース）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。また、データハンドリングに係る作業の標準化・効率化のためのツールを開発する。

(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。

今年度は、フックス角膜内皮ジストロフ

ィーに対して、日本人患者の特徴を明らかにするための統計解析を実施した。

(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

疾患レジストリーについて、定期的の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を図り、データを抽出・加工するためのツール (R プログラム) を開発し、実際に活用することでその有用性を確認した。

難病プラットフォームには、全国 11 施設から 512 症例のフックス角膜内皮ジストロフィー患者が登録された。統計解析の結果は以下の通りである。男女比は 3:7、家族歴は 8.7%に認められた。平均年齢は男性 67.3±13.0 歳、女性 70.2±11.3 歳、平均 BMI は男性 23.8±6.1、女性 22.6±3.4 であった。屋外労働歴は 2.9%、コンタクトレンズ装用歴は 8.9%、喫煙歴は 14.1%、糖尿病は 12.8%、高血圧は 33.8%、緑内障は 15.4%に認めた。水晶体眼が 63.4%、偽水晶体眼は 36.6%であった。自覚症状として、視力低下の自覚は 64.1%に、羞明は 39.8%に、夜に比べて朝の視力低下は 18.9%に、眼痛は 4.7%に認めた。平均 logMAR 換算視力は 0.30±0.47、平均中心角膜厚は 601.8±83.9um、角膜移植既往は 216 眼 (21.1%) に認めた。

### D. 考察

レジストリー登録を行うことにより我が

国の角膜専門施設に通院中のフックス角膜内皮ジストロフィー患者の特徴を把握することができた。より詳細な特徴や危険因子等を明らかにするためには、コホート内での比較や他コホートとの比較が必要となる。今後は、外部情報の利用を含め、当該患者の特徴や危険因子について更なる解析をしてきたいと考えている。

希少疾患においては、質・量ともに十分なエビデンスを得ることは困難と考えられるが、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、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、フックス角膜内皮ジストロフィーについて、AMED 研究班と連携して収集した症例をもとに日本人患者の特徴についての解析を行った。また、難病プラットフォームと連動したデータ抽出・加工ツールの有用性を確認した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当なし

#### 2. 学会発表

1. 希少疾病と生物統計, **山田知美**, 中性脂肪学会第 6 回学術集会, 2023/7/1, 国内 (オンライン), 口頭
2. 飛田英祐, **山田知美**, 渡邊慶, 秦彩乃, オープンサイエンス推進に向けた産学におけるデータマネジメントと利活用の取組と展望, 第 37 回人工知能学会, 2023/6/6-9, 国内 (熊本城

ホール), 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