

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ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者	堀 裕一	東邦大学医療センター大森病院 眼科	教授
研究協力者	鈴木 崇	東邦大学医療センター大森病院 眼科	寄附講座准教授
研究協力者	岡島 行伸	東邦大学医療センター大森病院 眼科	助教
研究協力者	柿栖 康二	東邦大学医療センター大森病院 眼科	助教

【研究要旨】

眼球の最前面に位置する角膜は、眼球光学系で最大の屈折力を持ち、わずかな混濁や変形であっても著しい視力低下を来す。本研究では、角膜混濁のために特に顕著な視力低下を来す「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5つの前眼部難病に対して 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。また、これらの疾患に対するレジストリへの登録を行い、国内外の難病研究班と情報共有することにより難病研究の促進に貢献する。

我々の主な担当は、「膠様滴状角膜ジストロフィー」と「フックス角膜内皮ジストロフィー」であり、指定難病に認定（令和元年7月1日施行）された「膠様滴状角膜ジストロフィー」に関しては、Minds 準拠の診療ガイドラインの草案を作成し、外部評価をもとに検討を加えた。「フックス角膜ジストロフィー」については、倫理承認が済んだため、患者レジストリの登録を開始した。

A. 研究目的

我々の主な担当である「膠様滴状角膜ジストロフィー」「フックス角膜内皮ジストロフィー」に関しては、「膠様滴状角膜ジストロフィー」では、その目的は Minds 準拠の診療ガイドライン作成を行うことであり、「フックス角膜内皮ジストロフィー」では、疾患レジストリから疫学調査を行い、診断基準の改定や Minds 準拠の診療ガイドライン作成をその目的とする。

B. 研究方法

「膠様滴状角膜ジストロフィー」においては、Minds 準拠の診療ガイドライン作成のためにガイドライン作成グループを形成し、スコープの作成およびクリニカルクエストの設定を行った後、システマティックレビューを行った。システマティックレビューの結果をもとに推奨文・診療ガイドライン草案を作成し、外部評価を実施して検討を加える。

「フックス角膜内皮ジストロフィー」においては、症例収集やレジストリ登録を行っている。

(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

○「膠様滴状角膜ジストロフィー」:

重要臨床課題 6 項目に設定された CQ, BQ (「膠様滴状角膜ジストロフィーの疫学的頻度」「治療用コンタクトレンズの予防効果」「治療的角膜切除術の治療時期」「再発予防のオプション (角膜上皮幹細胞疲弊症)」「緑内障の合併」「膠様滴状角膜ジストロフィーの視力予後を予測する上での有用な所見」) のうち、我々は、「BQ3 膠様滴状角膜ジストロフィーの視力予後を予測するうえで有用な所見は何か?」を担当し、システマティックレビューチームの分析をもとに解説を作成した。現在までに外部評価を終え、外部評価にて寄せられた意見に対して、研究班内でディスカッションを行っている。

○「フックス角膜内皮ジストロフィー」: 倫理申請がとおり、難病プラットフォームレジストリから、患者登録を行っている。AMED 研究班と連携して全国 11 施設から 512 例を収集し、日本人患者の特徴についての解析を行った。

D. 考察

今回、膠様滴状角膜ジストロフィーの視力予後に関連する因子についてシステマティックレビューの結果から抽出し、一方、膠様滴状角膜ジストロフィーは希少疾患であるために、観察研究または症例報告の論

文しか存在しないことも判明した。現在、外部評価から寄せられた意見を元に班内でディスカッションを行っている。今後は修正を行った後にパブリックコメントを募集し、学会承認に持っていきたいと考える。フックス角膜内皮ジストロフィーに関しては、レジストリ研究から日本人患者の特徴を知ることができた。今後診断基準や重症度分類の学会承認を目指したいと考える。

E. 結論

「膠様滴状角膜ジストロフィー」の Minds 準拠の診療ガイドライン作成において、解説草案を作成し、外部評価の意見を取り入れることができた。「フックス角膜内皮ジストロフィー」については、疾患レジストリから日本人の特徴を知ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itokawa T, Yamazaki K, Suzuki T, Koh S. Advances in Contact Lens Care Solutions: PVP-I Disinfectant and HAD Wetting Agents from Japan. *Eye & Contact Lens* 2023, doi: 10.1097/ICL.0000000000001060.
2. Amano S, Shimazaki J, Yokoi N, Hori Y, Arita R. Meibomian Gland Dysfunction Clinical Practice Guidelines. *Jpn J Ophthalmol* 67:448-539, 2023
3. Takashi Itokawa, Yukinobu Okajima, Hiroko Iwashita, Koji Kakisu, Takashi Suzuki, Yuichi Hori. Association between mask-associated dry eye (MADE) and

- corneal sensations. Scientific Reports 13:1625, 2023
4. Saito T, Suzuki T, Nakayama C, Kato Y, Kakisu K, Itokawa T, **Hori Y**, Ushida K. Measurement of Anions in Tear Fluid Using Ion Chromatography. Cornea Jul 4. Doi: 10.1097/ICO.0000000000003330. Online ahead of print.
 5. Okamoto K, Takahashi N, Kobayashi T, Shiba T, **Hori Y**, Fujii H. Novel superpixel method to visualize fundus blood flow resistvity in healthy adults. Scientific Reports 13:6171, 2023
 6. Itokawa T, Suzuki T, Koh S, **Hori Y**. Evaluating the between fluorescein tear break-up time and noninvasive measurement techniques. Eye & contact lens. 49: 104-109, 2023
2. 学会発表
1. Suzuki T, Kato Y, Saito T, Itokawa T, **Hori Y**: 2 Measurement of Anions in Tear Fluid collected by Schirmer Strip. ARV02023, 2023/04/23, 国外、ポスター
 2. Saito T, Suzuki T, **Hori Y**: Role of sulfatase in adhesion and internalization of Staphylococcus aureus by human corneal epithelial cells. ARV02023, 2023/04/23, 国外、ポスター
 3. Tei Y, Mikami Y, Tomita T, Ohshima D< Yamasaki K, Hisamura R, **Hori Y**, Adachi-Akahane S. ARV02023, 2023/07/08, 国外、ポスター
 4. 鈴木崇、赤田結奈、菊池智文、高静花、**堀裕一**. コンタクトレンズ装用が白内障術後の角膜内皮細胞に与える影響 第65回日本コンタクトレンズ学会学術総会, 2023/09/11, 国内、口頭
 5. 大矢紘輔, 柿栖康二, 岡島行伸, 鈴木 崇, **堀 裕一**. 角膜上皮幹細胞疲弊症を合併した重症デュピルマブ関連結膜炎の一例. 第6回日本眼科アレルギー学会 2023/09/03 国内、口頭
 6. **堀裕一**、須磨崎さやか、鈴木崇、福岡詩麻、有田玲子: マイボーム腺機能不全に対するサーモメカニカルアブレーション (Tixel C) の有効性. 第77回臨床眼科学会, 2023/10/07、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