

associated with vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res* 91:748-754, 2010.

2. Yamaguchi M, Ebihara N, Shima N, Kimoto M, Funaki T, Yokoo S, Murakami A, Yamagami S. Adhesion, migration, and proliferation of cultured human corneal endothelial cells by laminin-5. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:679-684, 2011.

3. Ebihara N, Ohtomo K, Tokura T, Ushio H, Murakami A. Effect of tacrolimus on chemokine production by corneal myofibroblasts via Toll-like receptors, compared with cyclosporine and dexamethasone. *Cornea* in press.

2. 論文発表

1. 舟木俊成、海老原伸行、松田彰、

中谷智、村上晶 膠様滴状角膜ジストロフィーに対する表層角膜移植後のソフトコンタクトレンズ装用の効果
第 64 回日本臨床眼科学会 2010 年 10 月 10 日 神戸

2. 松永透、佐藤隆郎、渡辺保男、舟木俊成、松田彰、海老原伸行、川崎諭、村上晶 リン酸基含有ハイドロゲルをデバイスとした前眼部への TACSTD2 遺伝子導入 第 35 回日本角膜学会 2011 年 2 月 17 日 東京

H. 知的所有権の取得状況

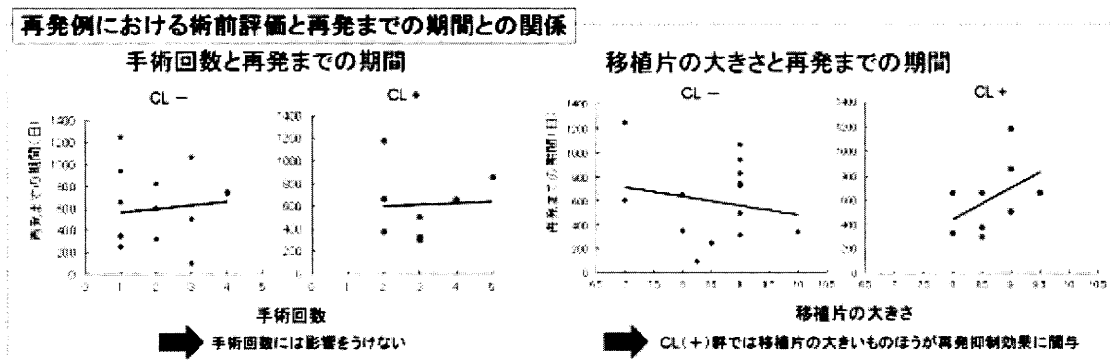
1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

表1 ソフトコンタクトレンズ装用の有無による平均再発期間への影響

	年齢	性別		移植回数	CL(-)平均再発期間 (回数)	CL(+)平均再発期間 (回数)
症例1	56	女	右	3	249 (1)	338 (2)
			左	1	247 (1)	/
症例2	55	女	右	5	704 (5)	/
			左	5	693 (4)	860 (1)
症例3	35	男	右	4	358 (2)	497 (2)
			左	4	不明 (1)	783 (4)
症例4	37	男	右	2	657 (1)	再発 -
			左	2	344 (1)	663 (1)
症例5	60	男	右	3	657 (3)	/
			左	2	不明 (1)	再発 -
				3.1	488±199 日	628±200日

CL 装用群において、有意ではないが再発抑制の傾向を認めた。

図1 手術回数および移植片の大きさと再発までの期間



CL装用群に限ると移植片が大きいものほど再発までの期間が長い傾向が認められた

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「膠様滴状角膜変性背用の標準治療レジメンの確立と新規療法の創出」

分担研究報告書
「膠様滴状角膜ジストロフィの遺伝的背景」

分担研究者 西田幸二 大阪大学医学部眼科学教室 教授
研究協力者 辻川元一 大阪大学医学部眼科学教室 助教
相馬剛至 大阪大学医学部眼科学教室 医員

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィ（以下 GDL D）は常染色体劣性遺伝の遺伝形式をもつ失明にいたる重篤な遺伝病である。頻度は 30 万人に 1 人とされ比較的まれな疾患ではあるが、患者のほとんどが日本人であることが特徴的である。したがって、本邦以外での疫学的研究や病因論解明は難しく、治療法確立のためには本邦の研究機関が共同して研究していく必要がある疾患であると認識されている。我々は、この疾患の原因遺伝子を Positional Cloning 法で単離し、第 1 番染色体上にあり、1 回膜貫通型の蛋白である TACSTD2 であることを示した（Nature Genet. 1999）。これにより、GDL D の分子生物学的解析に道が開かれた。今回我々は Positional Cloning 時に収集した患者データを解析するとともに、現在も大阪大学眼科に通院している患者について疫学的調査を行うとともに、非典型的臨床所見を示す症例に対して遺伝学的解析を行った。これにより、班全体として GDL D の臨床像、治療方法を中心とした疫学的情報を得たのと同時に、非典型例においても創始者の持っていた染色体断片を保持し発症していることが示された。

A. 研究目的

1) 非典型例膠様滴状ジストロフィの遺伝学的検討

膠様滴状ジストロフィ（GDL D）には典型的な表現型のほかに、非典型的な表現型が報告されている。また、一方で本疾患には創始者効果が報告されており、我々および後述の研究等において、患者の多くは創始者変異を持つと

考えられている。ここで、非典型例の遺伝学的背景について考察することを目的として、大阪大学医学部眼科における非典型例に対し、遺伝学的検査を行った。

2) 大阪大学医学部眼科における膠様滴状ジストロフィの臨床的検討
希少な疾患である GDL D の疫学の調査、および標準的治療レジメンの確立を行

うため、大阪大学医学部眼科における GDL D 症例をレトロスペクティブに調査した。

B. 研究方法

1) 非典型例膠様滴状ジストロフィの遺伝学的検討

本学における非典型例 5 例に対し、表現型を聴取するのとともに原因遺伝子である TACSTD2 のゲノムシーケンスを行い、責任変異を同定した。さらに、近傍の Micro Satellite Marker のジェノタイプを行い、その変異の同祖性を検討した。

2) 大阪大学医学部眼科における膠様滴状ジストロフィの臨床的検討

大阪大学眼科における GDL D に対する臨床像、治療方法等を主任研究者が指定したフォーマットに従い調査し、報告した。また、GLDL の Positional Cloning 時に採取した家系、患者についてもその時点での検討を行った。

(倫理面への配慮)

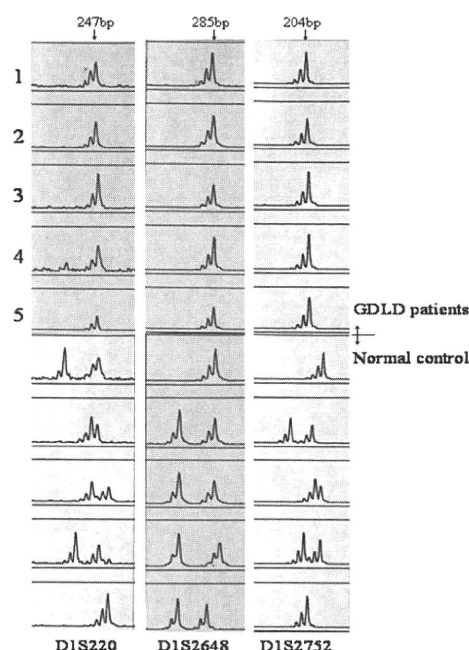
本研究では患者への介入は一切行っておらず、研究による危険性は一切ないとと言える。

C. 研究結果

1) 非典型例膠様滴状ジストロフィの遺伝学的検討

非典型例の内訳は、家族内で著しく重症度の異なる兄弟のうち、典型的でない軽症例 1 例、Band keratopathy 型 3 例、Stromal Opacity 型 1 例であった。直接塩基決定法により、これらのすべては創始者変異として我々が報

告した Q118X のホモ接合体であった。また、同様に遺伝子内の一塩基変異 D216E のホモ接合体であった。この変異は以前に我々が行った検討では正常にも認められ、アミノ酸置換の程度も軽度であることからポリモルフィズムと考えられる。同時に、近傍の Micro Satellite Marker、D1S2572、D1S220、D1S2648 において、204bp、247bp、285bp のホモ接合体であり、共通のハプロタイプをもっていた。こ



れは我々が報告している創始者のハプロタイプと共通であった。正常対照ではこのような homogeneity の状態

図：GDL D 患者における各マーカーのジェノタイプ結果。すべてホモ接合体である。

は認めなかった。(図)

2) 我々がクローニング時に使用した患者は 36 名で病因変異のうち 90%が Q118X 変異であった。このうち 14 人は他の医療施設からのサンプル

ル提供であったため、残りの 22 人についてその時点の臨床像を診療録から入手した。また、6 名は現在も通院中であるため、経時的データを入手することができた。

D. 考案

1) GDL D 非典型例においても患者の多くは創始者の染色体断片を共有していると考えられ、共通の遺伝学的背景をもつ。その表現型異質性は GDL D 原因遺伝子である TACSTD2 領域以外で決定されている。

2) 詳細は総合研究報告書にゆずるが、GDL D の原因変異としては全体としても Q118X が 90%ほどを示すこと。治療に際してできるだけ全層角膜移植は避けるべきであること。また、ソフトコンタクトレンズは再発防止に対して有効であろうことがしめされた。

E. 結論

当科において受診歴のある GDL D 患者に対して、遺伝学的解析を含めた、臨床像と治療歴のデータを収集し、病因の解析と標準的治療レジメの確立に貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsujikawa M., Maeda N, Tsujikawa K, Hori Y, Inoue T,

Nishida K. Chromosomal Sharing in Atypical Cases of Gelatinous Drop-like Corneal Dystrophy. Japanese Journal of Ophthalmology 2010, 54: 494-498

2. Nishida K, Kamei M, Du ZJ, Xie P, Yamamoto T, Suzuki M, Sakaguchi H, Nishida K : Safety threshold of intravitreal activated

protein-C. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Nov 24.

3. Watanabe R, Nakazawa T, Yokokura S, Kubota A, Kubota H, Nishida K: Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effects on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium. Clin Ophthalmol. 2010 Oct 21;4:1181-7.

4. Duncan TJ, Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Quantock AJ, Nishida K: Flow-manipulated, crosslinked collagen gels for use as corneal equivalents. Biomaterials. 2010 Dec;31(34):8996-9005.

5. Oie Y, Hayashi R, Takagi R, Yamato M, Takayanagi H, Tano Y, Nishida K: A novel method of culturing human oral mucosal epithelial cell sheet using post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells and modified keratinocyte culture medium for ocular surface reconstruction. Br J Ophthalmol. 2010 Sep;94(9):1244-50

2. 学会発表

1. 辻川元一、西田幸二 TACSTD2

遺伝子の系統発生学上の特徴 第 35
回日本角膜学会総会 2011 年 2 月 17
日東京

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「膠様滴状角膜変性背用の標準治療レジメンの確立と新規療法の創出」

分担研究報告書

「膠様滴状角膜変性症に対して全層角膜移植術を行った症例の長期臨床経過」

分担研究者 天野史郎 東京大学医学部眼科学教室 教授
研究協力者 臼井智彦 東京大学医学部眼科学教室 助教
宮井尊史 東京大学医学部眼科学教室 助教
佐藤尚人 東京大学医学部眼科学教室 特任臨床医

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィ（以下 GDL D）は常染色体劣性遺伝の遺伝形式をもつ失明にいたる重篤な遺伝病である。頻度は 30 万人に 1 人とされ比較的まれな疾患である。今までさまざまな治療法が試みられてきたが、全層角膜移植術もその一つの方法であり、まれな疾患であるがゆえにその長期治療成績の報告も少ない。今回我々は東京大学眼科にて全層角膜移植術を行いその長期経過を観察することのできた GDL D 症例の臨床成績をレトロスペクティブに検討し、再発率が高いこと、高眼圧症及び拒絶反応の発症率が比較的高いという結果が得られた。

A. 研究目的

東京大学医学部眼科における GDL D に対する全層角膜移植術の臨床長期成績の検討

希少な疾患である GDL D の標準的治療レジメンの確立を行うため、東京大学医学部眼科における GDL D 症例に対する全層角膜移植術の長期臨床成績をレトロスペクティブに調査した。

B. 研究方法

東京大学医学部眼科における対象は 1976 年 8 月 25 日から 2002 年 5 月 2 日までに東大病院で GDL D に対し全

層角膜移植術を行い、2 年以上経過観察した 6 症例 8 眼（年齢 平均 48.5 ± 11.0 歳：36 歳～68 歳、男性 5 例 6 眼、女性 1 例 2 眼）。検討項目は初回手術からの経過観察期間、初回手術後の再発率、全層角膜移植術（以下 PKP）の手術回数、手術回数による再発までの期間、術後の最良視力及び最終視力、ソフトコンタクトレンズの連続装用の有無、術後合併症とした。尚、膠様滴状隆起物の角膜上皮下への出現をもって再発と定義した。

（倫理面への配慮）

本研究では患者への介入は一切行っ

ておらず、研究による危険性は一切ないと言える。

C. 研究結果

平均経過観察期間は 209.3 ± 101.1 ヶ月 (25 ヶ月～348 ヶ月)、初回手術後の GDL D の再発率は 87.5% であった。PKP の手術回数は 1 回が 3 眼、2 回が 2 眼、3 回が 2 眼であり、手術回数による再発までの期間は、初回手術で 41.7 ± 34.2 ヶ月 (9～96 ヶ月)、2 回目で 22.7 ± 7.6 ヶ月 (12～29 ヶ月) 3 回目で 15 ± 0 ヶ月、平均術後最良視力は 0.50 ± 0.27 (小数視力換算 0.31)、平均最終視力は 1.25 ± 0.73 (小数視力換算 0.06)、PKP 術後にソフトコンタクトレンズを連続装用した症例はなかった。術後合併症は高眼圧症 5 眼 (62.5%)、拒絶反応 5 眼 (62.5%)、移植片機能不全 3 眼 (37.5%) であった。

D. 考案

GDL D に対する PKP は再発率が高く、手術を繰り返すほど再発期間が短くなる傾向にあった。また合併症では、高眼圧症及び拒絶反応の発症率が比較的高い傾向にあった。

E. 結論

当科で受診歴のある GDL D 患者に対し PKP を行い長期経過観察することのできた症例の臨床像と治療歴のデータを収集し、標準的治療レジメンの確立に一部貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 佐藤尚人、宮井尊史、白井智彦、天野史郎 膠様滴状角膜変性症に対して全層角膜移植術を行った症例の長期臨床経過 第 35 回日本角膜学会総会 2011 年 2 月 17 日 東京

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
課題「膠様滴状角膜変性症の標準治療レジメンの確立と新規療法の創出」

分担研究報告書

「膠様滴状角膜変性症における疫学のおよび臨床的検討と
標準治療レジメンの確立」

分担研究者 稲富 勉 京都府立医科大学眼科学教室 助教
研究協力者 福本暁子 京都府立医科大学眼科学教室 研修員
足立紘子 京都府立医科大学眼科学教室 大学院生

【研究要旨】

膠様滴状角膜変性症は10歳代に角膜上皮直下にアミロイド沈着が生じ、次第に角膜全面を覆うために著明な視力低下を来す疾患である。常染色体劣性遺伝を呈し、責任遺伝子として1999年に辻川らによってTACSTD2遺伝子が同定された。しかしながらその病態の詳細は未だ不明で、また希な疾患であるため臨床的にも様々な点において不明な状況が続いている。本研究では角膜専門外来をもち本疾患について積極的に診断・治療を行っている国内4施設（京都府立医科大学、大阪大学、順天堂大学、東京大学）において本疾患患者45例90眼について疫学背景、臨床像、治療成績についてデータを収集し一括して解析しその成果として本疾患に対する標準的治療レジメンを作成した。また極めて重要な知見として、ソフトコンタクトレンズの装用が膠様滴状角膜変性症の角膜移植術後の再発抑制に極めて有効であるということが明らかとなった。

A. 研究目的

膠様滴状角膜変性症は10歳代に角膜上皮直下にアミロイド沈着が生じ、次第に角膜全面を覆うために著明な視力低下を来す疾患である。常染色体劣性遺伝を呈し発症頻度は稀であるが、日本人特有の疾患であることから大阪大学の辻川らによってその責任遺伝子としてTACSTD2遺伝子が同定された。本疾患は希な疾患であるためこれまでその疫学的情報については不明な点が少なくなかった。また本疾患は再発傾向が強く、他疾患にくらべステロイド緑内障を合併しやすいことな

どが知られていたが、その理由および予防策については明らかにされていなかった。さらに本疾患に対する外科的治療である表層角膜移植、角膜上皮移植、角膜表層切除についても、治療時期と治療法の最適な組み合わせについては明らかではなかった。そこで本研究では、我が国における本疾患の疫学、臨床像、治療成績について検討し、その結果を元に標準的治療レジメンを作成することを試みた。

B. 研究方法

1) 我が国における膠様滴状角膜

変性症の疫学、臨床像、治療経過についての検討

本研究班の4施設を受診し膠様滴状角膜変性症と診断された45例90眼について、近親婚の有無、発症年齢、遺伝子変異型、臨床病型などの疫学的検討を行った。

2) 角膜移植術を施行された膠様滴状角膜変性症患者42例78眼(複数回手術施行眼で手術毎にカウントすると延べ88眼)について術式毎の治療成績を合併症も含めて検討した。

3) 角膜移植術を施行された膠様滴状角膜変性症患者42例78眼(複数回手術施行眼で手術毎にカウントすると延べ88眼)について、ソフトコンタクトレンズ装用の有無による術後の再発の有無、再発までの期間についてKaplan-Meierの生存分析法を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者への介入は一切行っておらず、研究による危険性は一切ないと言える。

C. 研究結果

患者の43%で近親婚が認められた。また発症年齢については、50%が10歳未満、28%が10歳代、22%が20歳代であった。遺伝子型については87%の患者でp.Gln118Xのホモ変異であった。臨床病型については、Ideらの報告

(Ide et al, Am J Ophthalmol, 2004)に従い、Typical mulberry type, Band keratopathy type, Kumquat-like type, Stromal opacity typeの4型に分類したところ、Typical mulberryが79%、Band keratopathy typeが13%、

Kumquat-like typeが8%、Stromal opacity typeが0%となった。本疾患に対する角膜移植術の治療成績については、phototherapeutic keratectomy (PTK, 治療的レーザー角膜切除術)では90%以上の割合で2段階以上の視力改善が得られ、lamellar keratoplasty (LKP, 表層角膜移植術)およびdeep lamellar keratoplasty (DLKP, 深層表層角膜移植術)でも87%の割合で2段階以上(LogMAR換算で0.2以上の変化として算出した。)の視力改善が得られた。一方でPenetrating keratoplasty (PKP, 全層角膜移植術)では59%の割合でしか2段階以上の視力改善は得られなかった。合併症については、緑内障が主なもので、PTKでは緑内障の合併は全く見られなかったが、LKPおよびDLKPでは15%に、またPKPでは29%に視野の異常を認めるか緑内障手術を施行していた。ソフトコンタクトレンズ装用の有無による術後の再発の有無については、ソフトコンタクトレンズを装用した方が有意に($p=0.000006$)術後の再発を抑制していた。(図参照)

D. 考案

我が国における膠様滴状角膜変性症の疫学、臨床像、治療経過について本研究で、膠様滴状角膜変性症患者のほぼ半数で近親婚がみられたが、従来から言われている様に、近親婚が我が国において本疾患が多い主な理由で

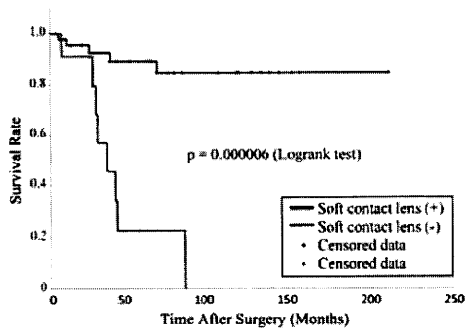


図 ソフトコンタクトレンズ装用群 (Soft contact +) とソフトコンタクトレンズ非装用群 (Soft contact -) における角膜移植術後経過。Kaplan-Meier 生存分析にて解析し再発を死亡と定義した。ソフトコンタクトレンズ装用群で術後再発率が有意 ($p = 0.000006$, Logrank test) に低いことがわかる。

あることがあらためて浮き彫りとなった。本疾患の発症年齢については80%弱が20歳までに発症しており、本疾患の患者のQOLに与える影響がいかに甚大かつ長期にわたるものであるかが明確となった。遺伝子型についてはp.Gln118Xが80%以上を占め、我が国においてこの遺伝子変異を持つ患者および保因者の存在が多い事が明白となった。p.Gln118X遺伝子変異は創始者変異であることが知られており、近親婚とともに本疾患の有病率が諸外国に比べ我が国で高い理由となっているものと推察された。臨床病型については、Ideらの報告ではTypical mulberryとBand keratopathy typeが主で、それらはほぼ同程度の存在率であったが、本研究ではTypical mulberry typeが全体の約80%を占める結果となった。Ideらの検討した症例数が10例20眼であったことを考慮

すると、本研究結果の方が我が国における分布としてはより真値に近いものと推察される。術式毎の治療成績については、ほぼすべての術式で視力改善が得られたが、緑内障の合併がPTK<LTPおよびDLKP<PKPの順で高くなる傾向が見られた。これは主に術後の経口ないし点眼ステロイド剤の影響であると考えられる。特にPKPの場合は角膜内皮細胞の拒絶反応を抑える必要があるため、ステロイド剤の総投与量が他の術式に比べて多くなってしまいう傾向がありこのような結果を来したものと推察される。術式の性質上、一度PKPを施行すると以後はPKPしか施行できなくなるため、安易にPKPを施行することは絶対に避けなくてはならず、可能な限り侵襲の少ない治療を選択することが合併症を防ぐ上で最も重要な要件であると考えられた。総じて、本疾患の治療の際にはアドホックな治療を場当たり的に行うのではなく、治療初期から長期予後を見越した綿密な治療計画を作成すべきであると言える。ソフトコンタクトレンズ装用によって術後の再発が著明に抑制されるという知見は本疾患の治療を考える上で極めて重要なものと言える。今回は検討できなかったが、ソフトコンタクトレンズ装用が術後の再発抑制だけではなく、本疾患の進行予防の上でも効果がある可能性が高く、今後検討すべきと項目と言える。またその治療的効果のメカニズムについては現時点では不明で、解明することでソフトコンタクトレンズ

の本疾患治療への最適化あるいは全く新しい治療法の開発につながる可能性がある。これらは次年度の研究計画として申請中である。

E. 結論

膠様滴状角膜変性症の疫学、臨床像、治療成績について検討し、標準的治療レジメンを作成した。また角膜移植術後の再発抑制にはソフトコンタクトレンズの装用が極めて有効であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 22 年度）

1. 論文発表

1. Higashihara H, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. The blood-aqueous barrier breakdown in eyes with endothelial decompensation after argon laser iridotomy. *Br J Ophthalmol*.
2. Nakamura T, Sotozono C, Bentley AJ, et al. Long-term phenotypic study after allogeneic cultivated corneal limbal epithelial transplantation for severe ocular surface diseases. *Ophthalmology*. 117:2247-2254 e2241.
3. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J*

Ophthalmol.

4. Sasaki M, Sotozono C, Chihara H, et al. Characteristic appearance of early-stage *Acanthamoeba* keratitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 114:1030-1035.

2. 学会発表

1. Tsutomu Inatomi et al. Corneal endothelial cell loss and graft thickness following Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. 2010 Association for Research in Vision and Ophthalmology 2010.5.2 Florida USA
2. Tsutomu Inatomi et al. Clinical Outcomes of Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Bullous Keratopathy with Pre-Existing Glaucoma The 6th World Cornea Congress 2010.4.8 Massachusetts USA
3. 稲富勉ら、無水晶体眼水疱性角膜症に対する角膜内皮移植術の応用と術式選択 第 64 回日本臨床眼科学会 2010 年 11 月 12 日 神戸
4. 足立紘子、稲富勉ら、角膜内皮移植眼における角膜内皮細胞密度の推移と長期予後 第 64 回日本臨床眼科学会 2010 年 11 月 12 日 神戸
5. 足立紘子、稲富勉ら、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症における全層移植と内皮移植での内皮細胞密度の比較 第 35 回角膜カンファレンス 2011 年 2 月 19 日 東京

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

[IV]

膠様滴状角膜ジストロフィ治療指針

膠様滴状角膜ジストロフィ治療指針

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

課題「膠様滴状角膜変性症の標準的治療レジメンの確立と新規治療法の創出」に関する研究による成果物
京都府立医科大学、順天堂大学、大阪大学、東京大学 眼科学教室による合同研究

1. 疾患

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous drop-like dystrophy）は常染色体劣性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで、10歳代に角膜上皮下にアミロイドが沈着し、著しい視力低下を来す疾患である。原因遺伝子は Tumor associated calcium transducer 2（TACSTD2）で、この遺伝子の機能喪失型変異によってタイトジャンクションの形成不全が生じるため、涙液中のラクトフェリンが角膜内に侵入しアミロイドを形成すると考えられている。視力改善の目的で角膜移植術が行われるが、高率に再発するため度重なる移植手術が余儀なくされる症例が少なくない。また角膜移植後には緑内障を合併しやすいことが知られている。

2. 治療原則

現時点では膠様滴状角膜ジストロフィを完治させる治療法はない。そのため治療の目標は膠様滴状角膜ジストロフィの進行を遅らせる、視力が低下した場合には手術等の処置で改善させる、手術治療後の再発を遅らせる、手術後の再発抑制を行う、等によって失明を予防し患者の生涯にわたる QOL を維持することにある。以下に示すように疾患の進行程度に合わせて適切な術式を選択すべきであるが、基本的な考え方としては、できうる限り侵襲の少ない術式を選択しなるべく全層角膜移植術を回避するような治療計画をたてることが肝要となる。またソフトコンタクトレンズの装用に角膜移植後の再発を有意に遅らせる効果があることが明らかとなっており、これを積極的に用いることが推奨される。

3. 治療指針

(ア) 膠様滴状角膜ジストロフィに対する手術治療

- ① 透過性亢進のみまたは視力低下がないか、軽度の膠様滴状角膜ジストロフィに対する治療
現時点でその効果は明かとなっていないが、ソフトコンタクトレンズに疾患進行抑制効果がある可能性があり、これを用いることが推奨される。
- ② 軽症に対する治療
軽症例には治療的表層角膜切除術（Phototherapeutic keratectomy、PTK）を使用して角膜アミロイドを部分切除する方法が推奨される。アミロイド沈着による突出が少ない場合は、照射径を小さくして沈着部位毎に切除するが、突出が多い場合には機械的搔爬とレーザー照射を併用する。術後は感染予防、炎症抑制のために抗生剤点眼剤と低濃度ステロイド剤を漸減しながら3ヶ月使用する。
- ③ 中等症に対する治療
治療的表層角膜切除術では取り除けない程アミロイド沈着が強い場合や、角膜実質混濁が強い場合は表層角膜移植術（Lamellar keratoplasty、LKP）を行い、特に全層の角膜混濁を呈する症例には深層表層角膜移植術（Deep anterior keratoplasty、DALK）を行う。この場合、移植片由来の正常角膜上皮が再発抑制効果をもつため、可能な限り新鮮ドナー角膜を用いる事が望ましい。また術後には抗炎症治療として経口ステロイド（プレドニン10-20mg/日程度）を2週間程度行うとともに感染予防、炎症抑制のために局所投与として抗生剤点眼剤とステロイド点眼剤を長期的に使用する。
- ④ 重症（全層角膜移植術の既往のある場合、DALK の手術中にデスメ膜穿孔を来したした場合や重度の視力低下を呈する症例）に対する治療
全層角膜移植術（Penetrating keratoplasty、PKP）の術後には緑内障を来しやすいことが知られており、そのため可能な限り中等症までの治療にとどめ、全層角膜移植術はなるべく回避することが望まれる。しかし既に全層角膜移植術の既往のある場合、DALK の手術中にデスメ膜穿孔を来した場合や重度の視力低下を呈する場合には全層角膜移植術が必要となる。この場合も、中等症に対する手術と同様、移植片由来の正常角膜上皮が再発抑制に重要な役割を持つため、可能な限り上皮の状態の良好な新鮮ドナー角膜を用いる事が望ましい。また内皮細胞の状態にも、一般的な全層角膜移植術と同様注意すべきである。術後には抗炎症治療（リンデロン2mg/日程度）を2週間程度行い、感染予防、炎症抑制のために抗生剤点眼剤と低濃度ステロイド剤を使用する。緑内障の合併が多いため眼圧の推移には十分注意し、眼圧上昇が見られる場合にはステロイド剤を中止して免疫抑制剤への変更を考慮する。

(イ) 手術後の再発予防に対する長期的治療

すべての手術後においてソフトコンタクトレンズの連続装用を強く推奨する。若年者でソフトコンタクトレンズの自己管理が可能であっても連続使用の方が再発予防効果が高いと考えられる。また感染予防と炎症抑制を目的として、抗生剤点眼と低濃度ステロイド点眼剤を併用することが望ましい。

[V]

班會議・班會議議事録

平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「膠様滴状角膜変性症の標準的治療レジメンの確立と新規治療法の創出」
研究会議

第一回研究会議

日時：平成 22 年 6 月 26 日（土）16:00～17:40

場所：リーガロイヤルホテル 6 階 宝の間

参加者：8 名

第二回研究会議

日時：平成 22 年 11 月 13 日（土）12:30～13:30

場所：神戸ポートピアホテル 本館 2 階 すみれ

参加者：7 名

第三回研究会議

日時：平成 23 年 2 月 17 日（木）12:15～13:15

場所：TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 7

参加者：10 名

平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「膠様滴状角膜変性症の標準的治療レジメンの確立と新規治療法の創出」
第一回研究班会議 議事録

作成：篠宮 克彦

日時：平成 22 年 6 月 26 日（土）16:00～17:40

場所：リーガロイヤルホテル 6 階 宝の間

参加者：8 名（敬称略）

川崎 諭（京都府立医科大学）

稲富 勉（京都府立医科大学）

篠宮 克彦（京都府立医科大学）

西田 幸二（大阪大学）

辻川 元一（大阪大学）

相馬 剛至（大阪大学）

天野 史郎（東京大学）

松田 彰（順天堂大学）

1. 配布資料の説明

研究代表者である京都府立医科大学の川崎から、当日の配布資料を用いて研究概要、研究分担者、研究協力者、事業計画の説明があった。続いて、第 114 回日本眼科学会総会で発表した TACSTD2 と tight junction の機能的意義に関する研究結果の紹介があった。

本研究は 3 年間を想定しているが、1 年ごとに成果に対しての審査があり、継続の可否が判断される。次年度継続できるものは 6～7 割程度ということ。

2. Discussion

上記説明の後、本研究を 1 年間どのように進めていくべきか、川崎から以下の提案ならびに議論する項目が示された。その後各施設からの参加者とフリーディスカッションを行った。

- ・複数施設のデータを集中的に解析するだけでなく、興味を持つ施設がそれぞれのテーマについて主導的な立場をとって検討を進めるという提案。
- ・疫学調査はどう行うか。
- ・GDLD サブタイプのカテゴリをどうするか。
- ・手術成績（SCL）は？

- ・ 遺伝子解析に関して。

以下、ディスカッションにおける発言、議論内容を時系列で列記した。

- ・ 疫学調査は多施設で行うべき。しかし、GDL D は症例数が少ないことから、100 例集められるか？

→現時点で把握している症例数は、京都府立医大 20 例、大阪大 20 例以上、東京大 20 例、順天堂大 14 例程度で、4 施設のみでは 100 例に満たないと想定される。

→調査する内容に関しては詳細に、メールベースで議論する。

→症例数が少ないため、全国の施設に対してアンケート形式で集計をかけても出てこないのでは？あまり意味がないのでは？

→診断基準を府立医大で作成して各施設に送付する。

→順天堂大、東京大はどの程度確定患者がいるのか。遺伝子解析を実施している患者数、実施可能な患者数を調べる。遺伝子解析は府立医大が委託実施してもよい。

→古い血液サンプルのみが残っている場合、病状が active ではなく、患者が来院していない場合は、今から同意を取得することは困難である。遺伝子解析を必須にすると組み込める症例数は減少してしまうが、ここ 5 年程度の症例は問題ない。東京大では遺伝子解析をほとんど実施していない。

- ・ 中間報告までに、各施設の患者リストをできるだけ多く集める。現在通院している患者については遺伝子解析を行う。

→疫学調査の項目、フォーマット（サブタイプ分類、遺伝子解析、手術成績など）は府立医大で決める。

→手術成績に関しては、カルテのコピーを調べていかないと作ることができない。

→history が不明な患者は結構な数存在する。

→臨床成績の評価は実際のところ難しい。研究期間が短いため、prospective な観察ができない。

- ・ endpoint を再発に置けばいいのでは？

- ・ 疫学調査フォーマット例

→術式および 3 か月後、6 か月後の状態（視力、再発の有無、SCL 装着の有無）

→各施設からカルテのコピーを提出してもらうことはできない。

→府立医大でフォーマットの見本（たたき台）を作成して、各施設にメールで送付する。

- ・ 臨床成績

→府立医大主導でアンケートを行い、まとめてみる。

・ TACSTD2 naked plasmid 順天堂大でやっている？

→別の遺伝子らしい。

・ Normal、GDL D の細胞シートを作り、遺伝子導入実験を行って TJ がリカバリーするかを調べる。GDL D から培養シートを作ったことがある。GDL D の組織があればトライできるが、現状、症例が少なすぎて難しい。Cell line を作ることであれば実験が進められる。実験は各施設でそれぞれやっていけばいい。(以上、大阪大より)

・ 各施設の手持ちデータは、差し障りがない範囲で他の施設に提供する。

・ 厚労省科研費研究は疫学データを重視するので、しっかりやっておかなければいけない。

・ GDL D に対するこれまでの考え方を証明できるようなデータを示すことができればいいのでは？

→客観的なデータを秋くらいまでに。

・ 疫学調査は各施設、過去 5～10 年程度まで、発症率などには言及しなくてもよい。

・ 4 施設だけで標準治療レジメンを作るためのデータを集めればいいのか？

・ SCL はなぜ効果があるのか？

→上皮が fragile だから？

→SCL の有用性を示している論文は少ない。

→SCL の有用性が証明できれば治療レジメンへ組み込める。

→SCL 装着の有無に関して、retrospective に評価はできない。

・ 新規治療法について

→TACSTD2 遺伝子治療は KO 動物が無い場合、現状難しい。

→TACSTD2 KO に関しては、上皮バリア機能を指標にすれば使える。

→新規治療法の開発は難しい。証明する系 (モデル、cell line) が必要。

・ レジメンを作成して、prospective に評価するのがきれいなやり方。

・ 遺伝子治療をヒトに使うには非常に時間を要する。まずモデル動物で評価をしないと。いきなりヒトは無理。

・ SCL の効果を補強できる現実的な治療法があればいい。たとえば、SCL の素材、汚れにくいなど・・・

・ SCL の代わりになるものは無いだろうか。

→SCL の効果は確かにある。micro trauma が少ないから？

→SCL が TJ 機能を補強しているとは考えにくい。

→SCL 装着は手術をしていない患者に対しても効果がある、という論文が出ている。