

図 1

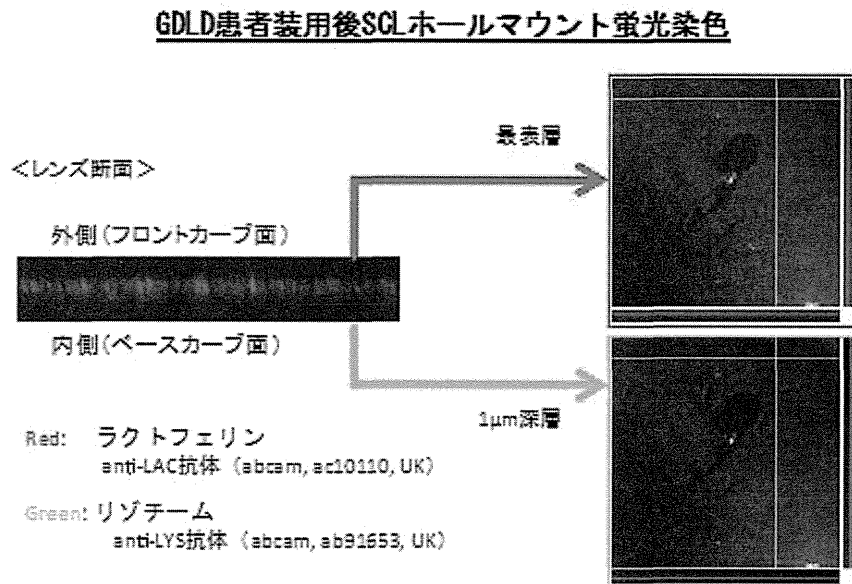
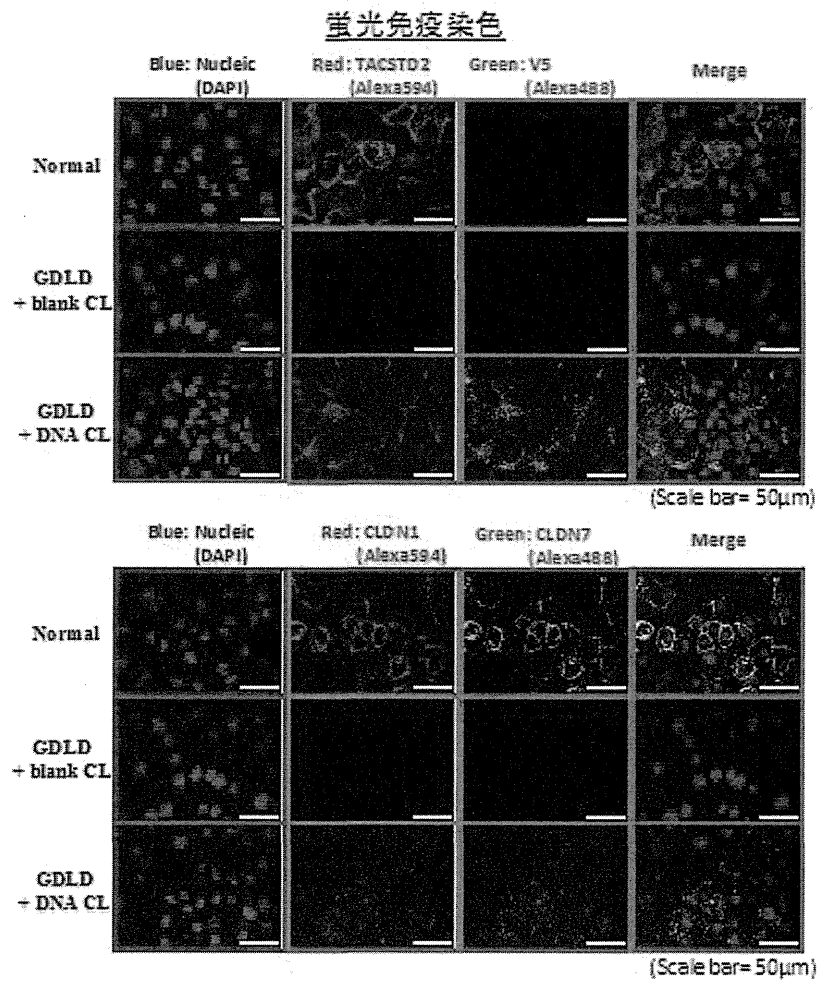


図 2



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の全層角膜移植術後再発症例に対する
前眼部光干渉断層計検査による角膜体積測定」

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

【研究要旨】

前年度、我々は膠様滴状角膜変性症（GDLD）に対する角膜移植後症例に対する共焦点顕微鏡及び前眼部光干渉断層計による検査所見について報告した。前眼部光干渉断層計は近赤外線光を光源として用いているため、GDLD 等角膜混濁眼に対しても測定可能であるという長所を持っている。今までに角膜体積を測定できる器械としては Scheimplufg 型前眼部解析装置のみがみられていたが、光源の問題で角膜混濁眼への使用は困難であった。我々は swept source 型前眼部光干渉断層計を用いた角膜体積測定法について正常眼についての報告を行い、その妥当性について報告している。（Curr Eye Res. 2013）今回は、swept source 型前眼部光干渉断層計に内蔵した自動角膜体積測定機能を用いて GDLD 後角膜移植後眼の 1 症例を測定した。

A. 研究目的

GDLD に対する全層角膜移植術後再発症例に対し、前眼部光干渉断層計検査による角膜体積測定を行うこと。

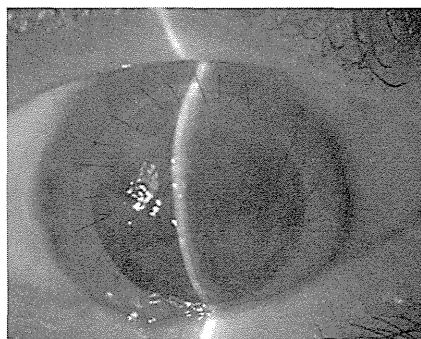
検査を術後半年、1 年、1 年半の時点で行い、内臓ソフトウェアによる自動角膜体積測定を行った。

B. 研究方法

対象は GDLD に対し全層角膜移植術を行い、術後に再発のみられた 59 歳女性。

この症例にたいし、swept source 型前眼部光干渉断層計

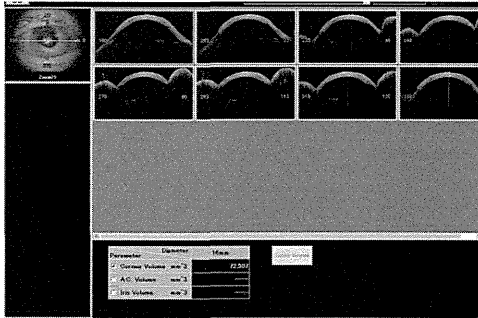
SS-1000,CASIA(TOMEY 社)による



本症例の前眼部細隙灯写真

C. 研究結果

術後半年で 151.335mm^3 、術後1年で 108.753mm^3 、術後1年半で 72.512mm^3 という結果が得られた。



Swept source 型前眼部光干渉断層計の自動角膜体積測定画面

D. 考按

今回は、GDLD に対する全層角膜移植後眼に対する術後角膜体積測定を行った。

われわれは正常眼に対する角膜体積測定については、その妥当性を報告している。

従来角膜体積を測定可能な機種としては Sheimplufg 型前眼部解析装置があるが、青色 LED 光源 (475nm) が用いられているため、角膜混濁眼に対する測定はできないことが多い。今回は深達度の高い波長 1310nm の光源を用いた swept source 型前眼部光干渉断層計で GDLD の角膜移植後症例の再発例に対して、撮像が可能であった。

GDLD 症例自体が希少であり、今回の研究期間では1例のみの測定であったため、測定値及び測定範囲の妥当性については、今後さらなる症例を積み重ねて検討していく必要があると考え

られる。

E. 結論

GDLD に対する PKP 術後再発症例に対して、光干渉断層計検査による角膜体積測定を行った。今回は症例数が少なく、また測定値及び測定範囲の妥当性の検討が必要であるものの、角膜混濁眼の撮像が可能である swept source 型光干渉断層計による角膜体積測定は今後 GDLD に対する PKP 術後再発症例に対する病状に関する情報が得られる可能性が示唆され、膠様滴状角膜変性症の標準治療レジメンの確立の一助に今後なり得ると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Mori Y, Miyata K, Amano S. Corneal thickness and volume measurements by swept source anterior segment optical coherence tomography in normal subjects. *Curr Eye Res.* 38:531-536,2013.

2. 学会発表

1. 宮井尊史、臼井智彦、寺尾亮、山上聡、天野史郎 膠様滴状角膜変性症に対する全層角膜移植後再発例の共焦点顕微鏡及び前眼部 OCT での検討 第 35 回日本角膜学会総

会 2013年2月15日 和歌山県白
浜町

なし

3. 実用新案特許

なし

H. 知的所有権の取得状況

4. その他

2. 特許取得

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）
「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

「角膜および口腔粘膜上皮シートにおける TACSTD2 遺伝子の発現」

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

【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）。次に、本研究班における成果として我々は昨年まで膠様滴状角膜変性症（GDL D）の表現型と遺伝子型との相関（相関を認めず）や病因論について報告した。また、患者の臨床記録を検討することで班としての本疾患の診断基準、治療指針の設定にむけ貢献した。本年度は本疾患が角膜上皮のバリア機能に重要であるという知見から、実際に再生医療での治療を行っている角膜上皮シート、口腔粘膜上皮シート、また、その供給源である角膜上皮、口腔上皮における TACSTD2 の発現、および、やはり角膜においてバリア機能が重要であると考えられる角膜内皮における TACSTD2 の発現を検討した。ここで、動物種をこえて、角膜上皮、角膜上皮シートでの強い発現をみとめたが、口腔粘膜上皮シートではその発現は弱かった。また、角膜内皮細胞にもその発現を認めた。

A. 研究目的

バリア機能が重要であると思われる眼の組織、角膜上皮、角膜内皮での TACSTD2 の発現と再生医療での治療

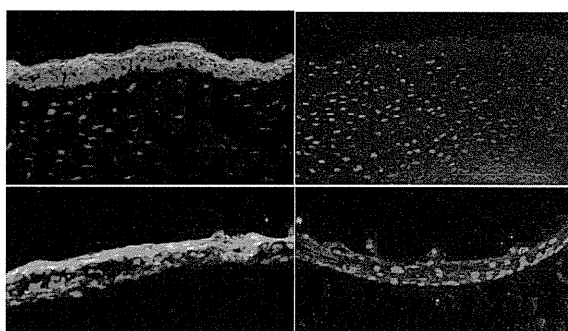
に用いられている角膜上皮シート、および、角膜内皮シートにおける TACSTD2 の発現を免疫組織化学、および、定量的 RT-PCR 法により検討す

ること。

B. 研究方法

家兎、および人の角膜、口腔組織、角膜上皮シート、口腔粘膜上皮シートの凍結切片を作成し、TACSTD2 についての免疫組織化学を行った。また、定量的 RT-PCR によってこれら組織における TACSTD2 の発現量を検討した。

C. 研究結果



家兎における TACSTD2 の発現

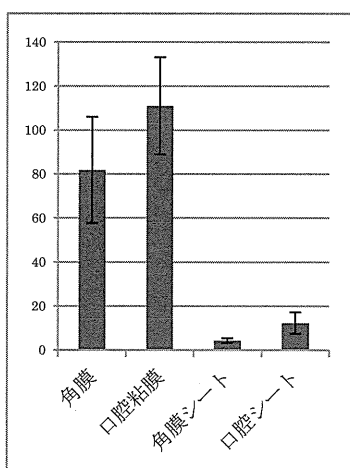
角膜（左上）では上皮層の表層に高発現、口腔粘膜（右上）では全体に弱い発現。角膜シート（左下）では全体に発現し、表層に高発現、口腔シート（右下）ではシート全体に弱い発現を認める。

免疫組織化学による検討においてヒト角膜では以前の我々の報告と同様に角膜上皮の全層に発現し、特に表層細胞の apical 側に強い発現を認めた。ヒト角膜上皮シート、ヒト口腔粘膜上皮細胞シートにおいても発現を認めたが、口腔粘膜上皮シートにおいてはやや発現が弱いと思われた。

家兎組織における染色も人と同様の傾向が認められ、角膜、角膜シートでの表層側の発現は強く、口腔組織で

は発現していなかった。口腔粘膜上皮細胞シートの発現については明らかに弱く、角膜シートとの差は人の場合よりも顕著であった。

しかしながら RT-PCR の検討においては組織、培養シートの両者で口腔は角膜と比較して TACSTD2 の発現が高かった。また、角膜、口腔のいずれにおいてもシートにおける TACSTD2 の発現量が組織の 1/10 程度であり、免疫染色の結果と乖離していた。また、



定量 RT-PCR(家兎)

組織、培養シートの両者で口腔は角膜と比較して TACSTD2 の発現が高かった。また、角膜、口腔のいずれにおいてもシートにおける TACSTD2 の発現量が組織の 1/10 程度であり、免疫染色の結果と乖離していた

ヒト角膜内皮細胞においても TACSTD2 の発現が免疫組織化学において認められた。

D. 考按

TACSTD2 は治療に使用している細胞シートにおいても発現していた。ただし、バリア機能が不十分と考えられる口腔粘膜上皮シートにおいては角膜と比べ発現が弱かった。ただし、ウサギによる RT-PCR 解析では結果が乖離しており、さらに詳細な検討が必要と思われた。また、角膜内皮細胞にもその発現を認めたが、これは角膜内

皮細胞においても TACSTD2 がバリア機能に参与している可能性を示すものと考えられた。

E. 結論

ヒト、ウサギにおいては角膜上皮、角膜上皮シートの Apical 側に強い発現をみとめた。口腔粘膜上皮シートは発現をみとめたが、角膜と比較するとやや弱い発現と思われた。この傾向は家兎のほうが強く認められたが、このことが、実際の再生医療で使用されている口腔粘膜上皮シートが角膜上皮シートに比べ、血管を誘導してしまうなどやや劣る面があることと関連がある可能性があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsujikawa M. Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy. *Cornea* 2012;31, S37-40

2. 学会発表

なし

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

「日本における膠様滴状角膜変性症の実態調査」

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】

膠様滴状角膜ジストロフィ（膠様滴状角膜変性症、以下GDLD）は常染色体劣性遺伝の遺伝形式をもち、世界的には稀であるが、日本には比較的多いとされている。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。また本研究班の一昨年度の調査の中で、本疾患の分子病態が明らかにされた。一昨年度に本研究班の4施設において本疾患の臨床実態を調査し、45例90眼のデータをもとに様々な臨床実態が明らかとなった。今年度は4施設以外の日本の研究施設において本疾患がどのような臨床実態を示すのかどうかを検討すべく全国調査を行った。結果として、10研究施設より26例52眼のデータを集めることができた。疫学的内容は概ね一昨年度の4施設のデータと変わりなかったが、ソフトコンタクトレンズの再発抑制効果についてはこのデータセットでは認められなかった。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（以下GDLD）は10歳代に角膜上皮下にアミロイド沈着が生じ、初期から流涙、羞明、疼痛を自覚し、比較的早期から病気が進行して視力障害を生じる。常染色体劣性遺伝を呈し発症頻度は稀であるが、1999年に辻川らによって責任遺伝子がTACSTD2遺伝子であることが同定されたが、その分子メカニズムは未だ不明である。また本疾患は稀な疾患であることから疫学情報や手術成績などの臨床実態についての情報が少なかった。そこで一昨年度に本疾患の本研究班の4施設において本疾患の臨床実

態を調査し、45例90眼のデータをもとに様々な臨床実態が明らかとなった。特に重要な知見としては、角膜移植術後にソフトコンタクトレンズを連続装用できた症例において有意に再発が抑制されたという知見で、本疾患におけるソフトコンタクトレンズの有用性が示されたものと考えている。今年度は4施設以外の日本の臨床研究施設において本疾患がどのような臨床実態を示すのかどうかを検討すべく全国調査を行った。

B. 研究方法

- 1) 京都府立医科大学倫理委員会に対し、課題「日本における膠様滴状角膜変性症の実態調査」として全国調査の申請を行い、承認を得た。(承認番号：E-440)
- 2) 日本角膜学会に課題「日本における膠様滴状角膜変性症の実態調査」についての全国調査の申請を行い、承認を得た。
- 3) あらかじめ大学病院および基幹病院に勤務している日本角膜学会会員に手紙を送付し、膠様滴状角膜変性症患者の診療経験の有無を調査した。(一次調査)
- 4) 膠様滴状角膜変性症患者の診療経験がありとした日本角膜学会会員に日本における膠様滴状角膜変性症の実態調査への参加を手紙にて依頼した。(二次調査)
- 5) 参加可能との返信を得た10施設(広島大学、山口大学、山梨大学、自治医科大学、新潟大学、鳥取大学、鶴見大学、東京歯科大学市川総合病院、東京都立広尾病院、藤田保健衛生大学)に対し、調査データシートとして時系列データ入力フォーム(図1)と非時系列データ入力フォーム(図2、図3)を送付し(本調査)、後日返信された調査データシートを解析した。
- 6) 調査内容は、非時系列データとして、以下の項目について検討した。(図1)

- 生年月日(患者の重複を調べるための項目)
- 性別
- 居住地
- 治療施設
- 出生都道府県

- 両親の出生都道府県
- 近親婚の有無、家系図、遺伝子検査結果
- 全身性疾患の既往歴
- 本疾患以外の眼疾患の既往歴
- 眼科手術歴
- 眼症状発症年齢
- 発症時診断
- 確定診断施設
- Ideらの分類に従った臨床病型
- 矯正視力
- 角膜へのアミロイド沈着の有無
- 角膜表層混濁の有無
- 角膜深層混濁の有無
- 角膜新生血管の有無
- 角膜上皮透過性亢進の有無
- 緑内障の合併の有無
- その他の眼疾患の合併の有無

また時系列データとして、受診日毎に以下の項目について検討した。(図2、3)

- 矯正視力
- 眼圧
- コンタクトレンズの装用状態
- 施行手術
- 再発の有無
- 再手術の決定の有無
- 眼圧下降点眼剤の使用の有無
- ステロイド点眼剤の使用の有無
- ステロイド内服薬の使用の有無
- 視野の悪化の有無

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、患者への前向きな介入は一切行っていない

ため、研究によって患者に与える危険性は一切ないと言える。また患者個人の臨床情報および既に得られているゲノム個人情報の取り扱いに関しては、京都府立医科大学の倫理委員会承認のもと行っている。調査依頼先から患者の氏名や住所などの個人を特定可能な個人情報は得ていないため、臨床情報と患者個人との連結可能性はほぼ起こりえないと考えている。

C. 研究結果

得られたデータの総数は26例52眼であり、うち2例4眼が性別と生年月日および臨床所見から同一人物と判断されたため実質24例48眼となった。性別は男性16例、女性8例であった。近親婚の有無については、4例がいとこ婚で、7例で近親婚はなく、13例で不明であった。発症年齢は11例で0～10歳、2例で10歳～20歳、1例で20歳～30歳、10例が不明であった。臨床病型としては、Typical mulberry typeが15例、Band keratopathy typeが2例、Kumquat-like typeが1例、Stromal opacity typeが3例認められた。発症時の症状としては、視力低下が12例で、流涙が2例、眼痛が3例で、羞明が5例で見られ、2例は不明であった。発症時の診断としては、7例で膠様滴状角膜変性症の診断がなされており、8例は角膜変性症として診断されていた。3例は角膜潰瘍ないし角膜炎と診断されていた。調査時点の視力は6眼で0.01以下となり、5眼で0.02～0.1と、16眼で0.15～0.5

と、21眼で0.6以上となり、一昨年の研究班4施設における調査よりも良好な結果となった。遺伝子変異は6例でp.Gln118Xが見られ、1例でp.Gln211ArgfsX60が見られた。角膜アミロイド沈着については、30眼で認められ、18眼で認められなかった。角膜表層混濁については、34眼で認められ、14眼では認められなかった。角膜深層混濁については、20眼で認められ、28では認められなかった。角膜新生血管については、20眼で認められ、28では認められなかった。角膜上皮透過性亢進については、21眼で認められ、17眼で認められなかった。緑内障手術歴については、1眼でのみ手術歴があり、残りの47眼では手術歴はなかった。視野異常については、4眼で認められ、17眼で認められず、のこり27眼では不明であった。眼圧下降点眼剤の使用の有無については、6眼で使用されており、残り42眼で使用されていなかった。角膜移植術後におけるソフトコンタクトレンズを装用の有無による再発の起こりやすさについて生存曲線を作成し統計学的処理を行ったところ、ソフトコンタクトレンズの装用による再発予防効果は認められなかった。(図4)

D. 考按

今回10施設より情報を得た24例48眼について、疫学的には視力の分布以外は一昨年度の調査結果と大きな差は認められなかった。今回の調査では一昨年度の調査の時よりも軽症例が多かった可能性がある。一方で一昨年度の調査で有意な再発予防効果を認

めた角膜移植術後のソフトコンタクトレンズ装用については、今回の調査では差を認めなかった。その理由として、今回の調査では角膜移植術後より長期間の経過観察ができていないということが考えられる。一昨年度の調査の時には、ソフトコンタクトレンズ装用眼で最長で200か月を超える経過観察ができていたが、今回は最長でも64か月の経過観察しかできていなかった。実際再発が明確に認められたのは角膜移植後眼20眼のうち2眼であり、残りのすべての症例は生存曲線分析における「打ち切り」になってしまっていた。一昨年度のデータと合わせて解析したところ、ソフトコンタクトレンズ装用により有意 ($P=0.00004$ 、ログランク検定) な再発抑制効果が得られた。

E. 結論

日本における膠様滴状角膜変性症の実態調査として国内10施設から24例48眼の臨床データを得た。疫学的な結果としては一昨年度の結果と概ね同じであったがソフトコンタクトレンズ装用による角膜移植後の再発抑制効果については10施設からのデータでは認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成24年度)

1. 論文発表

1. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, et al. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy.

Am J Ophthalmol.

2013;155(1):66-72 e1 DOI:
10.1016/j.ajo.2012.06.022.

2. Hino T, Sotozono C, Inatomi T, et al. [Indications and surgical outcomes of amniotic membrane transplantation]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2012;116(4):374-8
3. Iwamoto S, Asada Y, Ebihara N, et al. Interaction between conjunctival epithelial cells and mast cells induces CCL2 expression and piecemeal degranulation in mast cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2465-73 DOI: 10.1167/iovs.12-10664.
4. Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, et al. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):362-6 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302631.
5. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology.* 2013;120(1):193-200 DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.053.
6. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, et al. Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open.* 2012;2(5):DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001330.

2. 学会発表

1. Interleukin-25 expression in Chronic Allergic Keratoconjunctivitis. Asada Y, Matsuda A, Ebihara N, et al.; ARVO May 8, 2012, Fort lauderdale, Florida
2. Preferential Expression Of Periostin In Conjunctival Tissue And Its Roles For Chronic Allergic Conjunctivitis. Inomata

T, Matsuda A, Ebihara N, et al.;
ARVO May 8, 2012, Fort
Lauderdale, Florida

3. Wide field Contact Specular
Microscopy Analysis Of
Post-DSAEK Endothelial Cell
Remodeling. Nakagawa H,
Inatomi T, Hieda O, et al.; ARVO
May 6, 2012, Fort Lauderdale,
Florida
4. Toll-like Receptor Subtype Tlr5
Expression In Human
Conjunctival Epithelium In
Various Cicatricial Corneal
Conjunctival Disorders. Yamada
K, Ueta M, Sotozono C, et al.;
ARVO May 8, 2012, Fort
Lauderdale, Florida

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

入力項目	記入上の注意	左右	例1	例2	診察日1	診察日2
受診日	受診日をyyyy/mm/ddにて記載してください		1999/2/3	1998/9/17		
矯正視力	指数弁、手動弁、光覚弁はそれぞれnd, mm, slで記載ください。記載がなければ空白のままです。	右眼	0.09	0.09		
		左眼	0.06	0.09		
眼圧 (mmHg)	カルテ記載のままをお願いします。記載がなければ空白のままです。	右眼	15	14		
		左眼	35	30		
コンタクトレンズの装着状態	装着状況について3段階で記載ください。不明の場合は「不明」と記載してください。	右眼	十分な時間装着	実質的に非装着		
		左眼	十分な時間装着	非装着		
手術	手術を施行した場合、術式を記載ください。施行していない場合は空白のままです。使用できる略記術式としては 1.PTK, 2.LKP, 3.DLKP, 4.PTK, 5.KEP, 6.TLE, 7.TLO, 8.PEA, 9.JOL があります。併設の場合は各術式を+で結んでください。その他の術式については可能な限り一般的な日本語名称にてお願いします。手術はしているが、術式について詳細不明であれば「術式詳細不明」と記載ください。	右眼	PEA+IOL			
		左眼		術式詳細不明		
再発の有無	再発が見られた場合、「再発」と記載ください。再発がなければ空白のままとしてください。	右眼	再発			
再手術の決定	再発や視力低下などで再手術を決定した場合、「決定」と記載ください。なければ空白のままとしてください。	左眼		再発		
		右眼	決定			
眼圧下降剤の使用	眼圧下降剤(内服および点眼)の使用があれば「有り」、なければ空白のままとしてください。	左眼				
		右眼	有り	有り		
ステロイド点眼剤の使用	ステロイド点眼剤の使用があれば「有り」、なければ空白のままとしてください。	右眼	有り	有り		
ステロイド内服薬の使用	ステロイド内服薬の使用があれば「有り」、なければ空白のままとしてください。	左眼				
視野の悪化	視野の悪化があれば「悪化」と記載、なければ空白のままとしてください。	全身	有り	有り		
		右眼	悪化			
特記事項	特記すべき事項がある場合は記載してください。無ければ空白のままです。	左眼				
		右眼				

図 1

全国調査の時系列データ入力フォーム

大項目	小項目	例1	例2	入力上の注意点	入力方法	患者1
患者基本情報	データ取得施設名	大阪大学	順天堂大学	データを取得した施設を入力してください。	リストから選択または入力	
	データ取得科名	眼科	眼科	データを取得した科名を入力してください。	リストから選択または入力	
	データ入力者名	辻川 元一	松田 彰	データを入力した先生のお名前を入力してください。	フリー入力	
	患者イニシャル	SK	MK	名前、苗字の順をお願いします。	フリー入力	
	生年月日	1961/2/17	1977/2/8	西暦年で、yyyy/mm/ddの形式で入力してください。	フリー入力	
	性別	男	男	男または女として入力してください。	リストから選択	
	年齢(現在)	52	36	生年月日のデータにて自動計算します。	自動計算です、入力できません。	
	施設1	京都府立医大	京都府立医大	主な施設を入力してください。	リストから選択または入力	
	施設2	中野眼科	田中眼科医院	2番目に主な施設を入力してください。	リストから選択または入力	
	施設3			3番目に主な施設を入力してください。	リストから選択または入力	
	患者ID(施設1)	12-3456-7	01-9876-5	施設ID番号をそのまま記入してください。	フリー入力	
	患者ID(施設2)	不明	123-234-21	施設ID番号をそのまま記入してください。	フリー入力	
	患者ID(施設3)			施設ID番号をそのまま記入してください。	フリー入力	
	現居住都道府県	京都府	岡山県	現在患者が住んでいる都道府県名を入力してください。	リストから選択	
現治療施設	京都府立医大	京都府立医大	現在治療ないし経過観察を行っている施設を記載してください。	リストから選択または入力		
家族歴・ 遺伝的事項	本人の出生都道府県	不明	岡山県	わかる範囲で記載をお願いします。	リストから選択	
	父の出生都道府県	不明	岡山県	わかる範囲で記載をお願いします。	リストから選択	
	母の出生都道府県	不明	広島県	わかる範囲で記載をお願いします。	リストから選択	
	両親の近親婚	無し	有り	わかる範囲で記載をお願いします。	リストから選択	
	家族構成(家系図)	例)家系図(家系図例).jpg	両親と他の3人の兄弟は正常	カルテに家系図がある場合はそれをスキャンして、画像ファイルを同一階層にある家系図フォルダに入れ、ハイパーリンクしてください。詳細な家系図はないが、断片的な情報がある場合はそれをスキャンしてください。不明の場合は不明と入力してください。※ハイパーリンクの挿入はメニュー>挿入>ハイパーリンクとし、リンク先をファイル、ウェブページとして該当する画像ファイルを選んでください。	画像ファイルをハイパーリンクしてください。	
	遺伝子検査の有無	有り	有り	有り・無しにて入力してください。	リストから選択	
	遺伝子検査機関	京都府立医大	京都府立医大	遺伝子検査を行った機関を入力してください。	リストから選択または入力	
	変異型(塩基型)	c.352C>T	c.619C>T	アミノ酸の変化ではなく塩基の変化を元にした記載をお願いします。可能であればHGVSの変異命名ルール(http://www.hgvs.org/mutnomen/)に従って記入して下さい。わからなければカルテに記載のままでも結構です。遺伝子検査して変異が見つからない場合は変異なしと、未解析であれば未解析と、不明であれば不明と入力してください。	リストから選択または入力(リストにはこれまで報告のある変異型が入っています。)	
	変異型(アミノ酸型)	p.Gln118X	Q207X	可能であればHGVSの記述ルールに従って記入して下さい。わからなければカルテに記載のままでも結構です。未解析であれば未解析と、不明であれば不明と入力してください。	リストから選択または入力(リストにはこれまで報告のある変異型が入っています。)	
	既往歴	全身性疾患の既往歴	高血圧、高脂血症	不明	カルテに記載のわかる範囲で結構です。	フリー入力
眼疾患の既往歴		斜視	特記事項なし	GDLI以外の眼疾患の既往がありましたら、できる限り一般的な日本語病名にて記載してください。	フリー入力	
眼科手術歴		有り	有り	有り・無しまたは不明にて入力してください。	リストから選択	
眼科手術歴(詳細)		1980 左右5回ずつLKP 1999/11 左眼球内容除去術 2000/4 右PKP+KEP 2003/6 右再発による上皮剝離術 2004/2 右PTK 2006/7 右PTK 2008/1 右PKP+PEA+IOL	2004/2 右DLKP 2008/11 左DLKP	手術既往について、例のように日付(不確定な場合はわかる範囲で)と術式(右左も明記)を間にスペースを入れて記載してください。また術式は1行ずつ箇条書きにしてください。セル内で改行するにはAltとEnterキーを同時に押してください。 使用できる略記術式としては 1.PTK, 2.LKP, 3.DLKP, 4.PTK, 5.KEP, 6.TLE, 7.TLO, 8.PEA, 9.IOLがあります。併設の場合は各術式を+で結んでください。その他の術式については可能な限り一般的な日本語名称にてお願いします。	フリー入力	
症状と病型	眼症状発症年齢	27	不明	わかる範囲で結構です。	フリー入力	
	発症時の症状(複数回答可)	視力低下	異物感、羞明、流涙	できる限り一般的な症状名にて記載をお願いします。	フリー入力	
	発症時の診断	GDLI	帯状角膜炎性症	できる限り一般的な日本語病名にて記載してください。GDLIは可。	フリー入力	
	確定診断施設	京都府立医大	パブテストアイクリニック	GDLIの診断を確定または最初に疑った施設を記載してください。	リストから選択または入力	
	GDLI臨床病型	Band keratopathy type	Typical mulberry type	井出先生の論文に従って、Typical mulberry type, Band keratopathy type, Kumquat-like type, Stromal opacity typeの4型に分類して入力してください。	リストから選択	

図 2

非時系列データ入力フォーム (その1)

現在の視力	右矯正視力	0.7	0.08	直近の最高矯正視力を記載してください。	フリー入力
	左矯正視力	0.5	0.9	直近の最高矯正視力を記載してください。	フリー入力
右眼現症 (角膜)	角膜アミロイド沈着	有り	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜表層混濁	無し	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜深層混濁	無し	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜血管新生	無し	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜上皮透過性亢進	有り	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	その他の角膜所見	上皮欠損、SPK	特記事項なし	カルテの記載ないしスリット写真より判断して所見で記載してください。(複数記入可)	フリー入力
	スリット写真	例\sリット写真\スリット写真例1右.jpg	無し	直近の角膜スリット写真について、画像ファイルを同一階層にあるスリット写真フォルダに入れ、ハイパーリンクしてください。不明の場合は不明と記載してください。	画像ファイルをハイパーリンクしてください。
右眼現症 (緑内障)	緑内障手術既往	無し	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	視野異常	無し	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	眼圧下降剤(点眼、内服)の使用	有り	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
右眼現症 (その他)	上記以外の右眼疾患	網膜剥離	特記事項なし	カルテの記載ないしスリット写真より判断して所見で記載してください。	フリー入力
左眼現症 (角膜)	角膜アミロイド沈着	有り	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜表層混濁	無し	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜深層混濁	無し	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜血管新生	無し	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	角膜上皮透過性亢進	有り	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	その他の角膜所見	特記事項なし	特記事項なし	カルテの記載ないしスリット写真より判断して所見で記載してください。(複数記入可)	フリー入力
	スリット写真	例\sリット写真\スリット写真例1左.jpg	無し	直近の角膜スリット写真について、ファイルを同一階層にあるスリット写真フォルダに入れ、ハイパーリンクしてください。不明の場合は不明と記載してください。	画像ファイルをハイパーリンクしてください。
左眼現症 (緑内障)	緑内障手術既往	無し	無し	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	視野異常	無し	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
	眼圧下降剤(点眼、内服)の使用	有り	有り	カルテの記載ないしスリット写真より判断して有り・無し・不明で入力してください。	リストから選択
左眼現症 (その他)	上記以外の左眼疾患	緑内障	特記事項なし	カルテの記載ないしスリット写真より判断して所見で記載してください。	フリー入力
備考	備考			患者に関する特記事項があれば記載してください。	フリー入力

図 3

非時系列データ入力フォーム (その2)

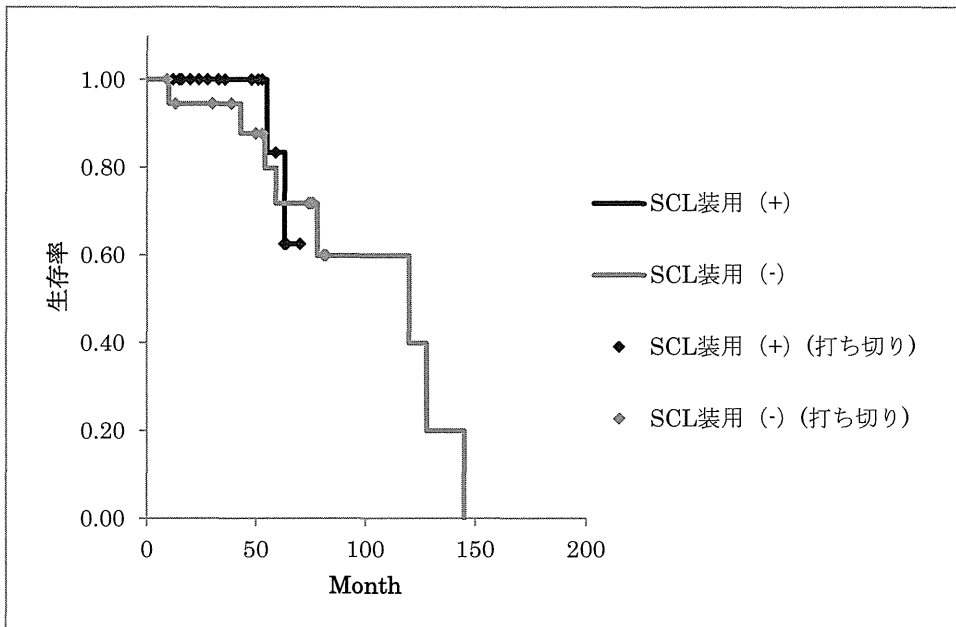


図 4

ソフトコンタクトレンズ(SCL)装用の有無による角膜移植術後の再発の有無 (10 施設のデータをもとにカプランマイヤー生存曲線を作成)。ログランク検定ではP 値は 0.81 と有意差を認めない。

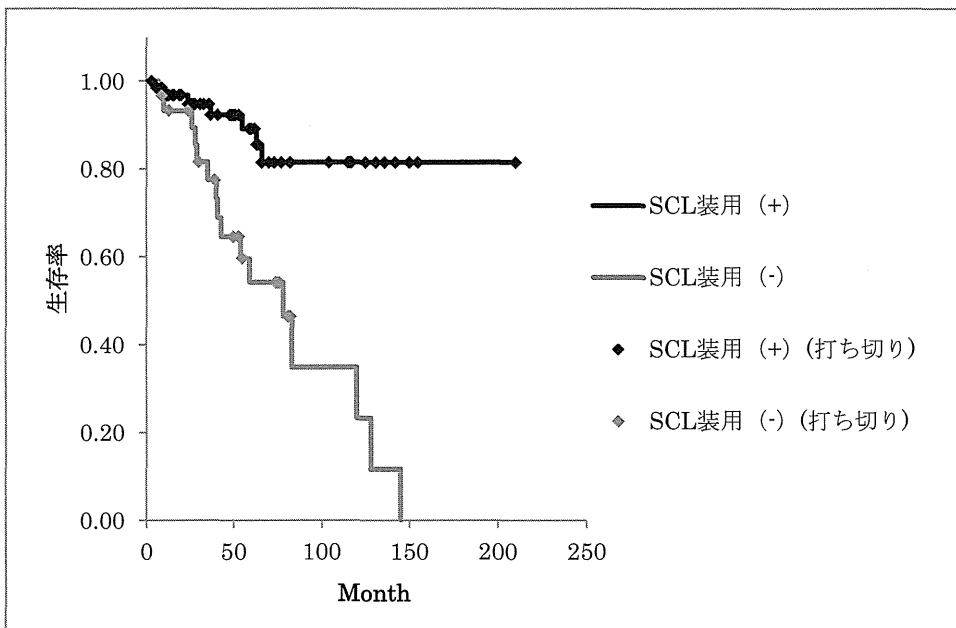


図 5

一昨年度の研究班 4 施設のデータと合わせた 14 施設におけるソフトコンタクトレンズ (SCL) 装用の有無による角膜移植術後の再発の有無。ログランク検定ではP 値は 0.00004 と有意差を認める。

[IV]

膠状滴状角膜ジストロフィ診断基準

膠状滴状角膜ジストロフィ診断基準

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（2012年度改訂版）

- 疾患名：膠状滴状角膜ジストロフィ、膠状滴状角膜変性症、Gelatinous Drop-Like Dystrophy
- 疾患概念：TACSTD2 遺伝子の機能喪失性変異によって角膜上皮下から実質にアミロイドが沈着する疾患。
- 診断基準
 1. 臨床所見
 - ① 両眼性 注1
 - ② 角膜実質沈着物 注2
 - i. 灰白色隆起上の角膜上皮下沈着物（Typical mulberry type）
 - ii. Band keratopathy 様の角膜上皮下カルシウム沈着（Band keratopathy type）
 - iii. 角膜実質混濁（Stromal opacity type）
 - iv. 角膜実質に黄色物質の沈着（Kumquat-like type）
 - ③ フルオレセインによる角膜上皮透過性の亢進
 2. 症状
 - ① 羞明
 - ② 異物感
 - ③ 流涙
 - ④ 視力低下
 3. 家族歴・遺伝子異常
 - ① 常染色体劣性遺伝を示す。（いとこ婚などの血族結婚が約半数に見られる。）
 - ② TACSTD2 遺伝子（かつてはM1S1やTrop2などとも呼ばれていた。）に異常を認める。

注1：片眼性あるいは左右で程度に著明な差のある症例がまれに存在する。

注2：括弧内はIdeらの報告（Ide T et al., Am J Ophthalmol. 2004, 1081-4）の臨床分類を示す。Typical mulberry type と Band keratopathy type が症例の大半を占める。

[V]

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（2012年度改正版）

1. 疾患

膠様滴状角膜ジストロフィ（膠様滴状角膜変性症、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。視力不良患者には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。

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、できる限り侵襲の少ない術式を選択し、合併症の多い全層角膜移植術をなるべく回避するような治療計画をたてるのが肝要となる。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) 手術治療

- ① 透過性亢進のみまたは視力低下がないか、ごく初期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 注1
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。
- ③ 中等症に対する治療 注2
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。
- 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場合や重度の視力低下を呈する症例）に対する治療 注2、注3
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角膜混濁程度が強く LKP または DALK による視機能改善が期待できない場合には全層角膜移植術が必要となる。

(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。就眠中も連続使用させる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。

注1：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ヶ月程度使用する。

注2：移植片由来の正常角膜上皮が再発抑制効果をもつため、可能な限り角膜上皮の状態が良好な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（リンデロン1-2mg/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。

注3：術後に緑内障を合併すること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。