

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
 （難治性疾患政策研究事業））
 「角膜難病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」

分担研究報告書

「膠様滴状角膜変性 20年以上の長期臨床経過」

| | | | |
|-------|-------|-----------|----------|
| 研究分担者 | 村上 晶 | 順天堂大学 眼科学 | 教授 |
| 研究協力者 | 松田 彰 | 順天堂大学 眼科学 | 准教授 |
| 研究協力者 | 中谷 智 | 順天堂大学 眼科学 | 准教授 |
| 研究協力者 | 山口 昌大 | 順天堂大学 眼科学 | 准教授 |
| 研究協力者 | 舟木 俊成 | 順天堂大学 眼科学 | 准教授（非常勤） |
| 研究協力者 | 本田 理峰 | 順天堂大学 眼科学 | 助教 |
| 研究協力者 | 堀 寛爾 | 順天堂大学 眼科学 | 助教 |
| 研究協力者 | 岩本 怜 | 順天堂大学 眼科学 | 助教 |
| 研究協力者 | 浅田 洋輔 | 順天堂大学 眼科学 | 助教 |
| 研究協力者 | 春日 俊光 | 順天堂大学 眼科学 | 助手 |
| 研究協力者 | 平形 寿彬 | 順天堂大学 眼科学 | 大学院生 |

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous drop-like dystrophy）は若年発症であり、長期的治療が必要であり、視力予後は不良である。20年以上の長期経過症例の臨床像を検討した。初診時視力が不良の症例が多く、長期の視力変化は少なかったが、重症度分類度以上の重症症例が大半であり、2眼は失明した。角膜移植を繰り返し、網膜剥離、緑内障、角膜潰瘍などの合併症も認めた。GDLD 症例は長期にわたる継続治療が必要であり、視力改善も乏しいため、患者の心理的・経済的負担は計り知れず、積極的な介入支援が必要と考えられた。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous drop-like dystrophy、以下 GDLD）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、両眼性に著しい視力低下を来す疾患である。Tumor associated calcium transducer 2（TACSTD2）が原因遺伝子として Tsujikawa らにより同定され、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。治療は角膜移植であるが、数年で再発するため、若年時から一生に渡る経過観察が必要であり、角膜疾患の中で予後が悪い疾患の一つである。角膜移植の繰り返しによって、混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障発症により失明に至る場合も多い。そのため、患者の心理的・経済的負担は膨大であ

る。今回、20年以上の長期間観察できたGDLD症例の臨床所見を評価し、医療的ニーズを検討した。

B. 研究方法

順天堂医院眼科外来でGDLDと診断され、20年以上経過観察が可能であった6例12眼についてレトロスペクティブに評価した。評価項目は初診時平均年齢・視力、観察期間、最終診察時平均年齢・視力、角膜移植回数、合併症、治療用ソフトコンタクトレンズ装用の有無、重症度である。重症度分類は「角膜難病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」のワーキンググループで定義した分類を使用した。(表1)

表1 重症度分類

- 度：罹患眼が片眼、僚眼が健常なもの
- 度：罹患眼が両眼
優位眼の矯正視力0.3以上
- 度：罹患眼が両眼
優位眼の矯正視力0.1以上、0.3未満
- 度：罹患眼が両眼
優位眼の矯正視力0.1以下

(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、遺伝子解析は順天堂大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行なわれた。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した。

C. 研究結果

対象は6例12眼(男性4例8眼、女性2例4眼)、初診時年齢は 24.0 ± 7.5 歳(14-33歳)、logMAR平均視力は1.79(0.52-2.0)だった。観察期間は 39.8 ± 7.3 年(28-48年)、

角膜移植回数は片眼 4.3 ± 2.2 回(2-9回)、最終受診時の平均年齢は 65.5 ± 10.1 歳(47-77歳)、logMAR平均視力は1.57、2眼は光覚弁消失となった。経過観察中に認めた合併症は、緑内障点眼4眼、緑内障手術1眼、角膜潰瘍3眼、拒絶反応1眼、網膜剥離1眼、であった。治療用ソフトコンタクトレンズは8眼で使用していた。重症度は度1例、度1例、度4例であった。

D. 考按

GDLDは若年発症のため経過が長く、角膜移植を繰り返す。また、初診時視力が不良の症例が多く、長期の視力変化は少なかったが、重症度分類度以上の重症症例が大半であり、2眼は失明した。網膜剥離、緑内障、角膜潰瘍などの合併症も認めた。再発予防を目的として治療用ソフトコンタクトレンズが必要であり、頻回の診察が求められる。

GDLD症例は長期にわたる継続治療が必要であり、視力改善も乏しいため、患者の心理的・経済的負担は計り知れず、行政レベルの介入支援が必要と考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A: Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm.

- Ophthalmology. 2018 Dec 11.
pii: S0161-6420(18)33109-9.
2. Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T: Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):3392-3403.
 3. Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, Fujimoto K, Okumura Y, Shiang T, Murakami A: Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 13443.
 4. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A: Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 1918.
 5. Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M: Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep*, 2018; 8(1): 12032.
 6. Iwatake A, Murakami A, Ebihara N: The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 62(1): 92-100.
 7. Ogawa M, Inomata T, Shiang T, Tsubota K, Murakami A: Method for selective quantification of immune and inflammatory cells in the cornea using flow cytometry. *J Biol Methods*, 2018; 5(4): e102.
 8. Miyagawa Y, Murakami A, Ebihara: The proteolytic effect of mast cell tryptase to eotaxin-1/CCL11 center dot eotaxin-2/CCL24 and eotaxin-3/CCL26 produced by conjunctival fibroblasts. *Jpn J Ophthalmol*, 2018; 63(2): 215-220
 9. 土至田宏, 太田俊彦, 須藤史子, 村上晶: 副交感神経除神経家兔ドライアイモデルにおけるレチノールパルミチン酸エステル点眼液の治療効果. *眼薬理*, 2018; 32(1): 28-32
 10. 大野瑞, 舟木俊成, 山口昌大, 岩本怜, 春日俊光, 村上晶: 白内障術後に角膜穿孔を来した3症例. *日眼会誌*, 2018; 122(4): 300-305
 11. 平形寿彬, 李賢喆, 大場麻生, 佐伯和子, 奥野利明, 松田彰, 村上晶, 横溝岳彦: アレルギー性結膜炎に対するオメガ3脂肪酸の効果の検証. *脂質生化学研究*, 2018, 60: 34-36

12. 巢山亜紀子, 平塚義宗, 村上晶:
網膜色素変性の経時的評価における Functional VisionScore の有用性について. 眼科, 2018; 60(11): 1393-1400

2. 学会発表
なし

G. 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