

厚生労働科学研究費補助金（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

「膠様滴状角膜ジストロフィ 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、GDLD）は若年発症、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Ⅲ度以上の重症症例が大半であり、2眼は失明した。最終視力が0.1以上であった2症例はいずれも表層移植のみ施行されており、術後合併症も認めなかった。全層移植を可能な限り選択しないことが重要であると示唆された。また、治療用ソフトコンタクトレンズ装用は再移植までの期間を延長した。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・経済的負担はおおしく、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。治療には混濁の範囲に応じてエキシマレーザー治療的角膜表層切除術（PTK）、角膜移植術（表層、深部表層、全層）などが行われるが、GDLD は再発率が高いことが問題となる。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。20年以上の長期間観察できた GDL D 症例の臨床所見を評価し、治療による長期予後および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 GDL D 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、移植合併症、治療用ソフトコンタクトレンズ装用の有無および再移植までの期間、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

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

## 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)、平均視力は1.79(logMAR)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)、平均視力は1.57(logMAR)、2眼は光覚弁消失となった。最終診察時視力が0.01以上あったものは12眼中8眼、0.1以上あったものは2眼であった。0.1以上の2例はいずれも表層移植術のみ施行しており、全層移植は施行されなかった。初診時より視力が改善したのが4眼、変化がなかったのが5眼、悪化したのが3眼であった。経過観察中に認めた合併症は、緑内障点眼4眼(手術1眼)、角膜潰瘍3眼、拒絶反応1眼、網膜剥離1眼だった。合併症が生じた症例はいずれも全層角膜移植後であり、表層角膜移植術のみ施行した症例は合併症を認めなかった。治療用ソフトコンタクトレンズは8眼で使用していた。治療用ソフトコンタクトレンズ着用者は再移植までの期間が11.5±5.4年、非着用者は7.4±4.9年であった。

症例	性別	初診時年齢	左右	手術回数	緑内障治療	PKP:全層角膜移植 LKP:表層角膜移植	
						重症度分類	観察年数
1	男性	21	右	6 (PKP3, LKP3)	治療なし	初診 III 最終 III	48
			左	3 (LKP3)	治療なし		
2	女性	31	右	8 (PKP5, LKP3)	点眼(20年)	初診 IV 最終 III	34
			左	4 (PKP1, LKP3)	点眼(19年)		
3	男性	14	右	3 (PKP2, LKP1)	治療なし	初診 IV 最終 IV	46
			左	2 (LKP2)	治療なし		
4	男性	17	右	4 (LKP4)	治療なし	初診 IV 最終 II	28
			左	4 (PKP1, LKP3)	治療なし		
5	女性	33	右	4 (PKP3, LKP1)	点眼(24年) 手術(35年)	初診 III 最終 IV	43
			左	3 (PKP2, LKP1)	点眼(28年)		
6	女性	25	右	9 (PKP2, LKP7)	治療なし	初診 IV 最終 IV	38
			左	3 (LKP3)	治療なし		

表1 6症例の臨床経過

(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こなわれた。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。

## 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Ⅲ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。0.1以上の視力が保たれた2症例は表層移植のみ施行された。再発を繰り返すことで混濁が深部に進展するため全層移植術が選択肢となるが、可能な限り全層移植術を選択しないことが予後に重要であると示唆された。また、再発予防を目的とした治療用ソフトコンタクトレンズ装用が、再移植までの期間を延長すると報告されている。(Maeno et al. Br J Ophthalmol. 2020 Feb;104(2):241-246.) 今回、我々の検討でも非装用者と比較して再移植までの期間は約4年程度延長できた。しかし、定期的なコンタクトレンズ交換が必要であり、定期的な外来通院を要する。GDLD は2019年に難病指定された。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・経済的負担は大きく、さらなる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. Nishiguchi KM, Ikeda Y, Fujita K, Kunikata H, Akiho M, Hashimoto K, Hosono K, Kurata K, Koyanagi Y, Akiyama M, Suzuki T, Kawasaki R, Wada Y, Hotta Y, Sonoda KH, **Murakami A**, Nakazawa M, Nakazawa T, Abe T. Phenotypic Features of Oguchi Disease and Retinitis

Pigmentosa in Patients with S-Antigen Mutations: A Long-Term Follow-up Study. Ophthalmology. 2019 Nov;126(11):1557-1566.

2. 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 Nov 22;5(4):e102.
3. Honda S, Namekata K, Kimura A, Guo X, Harada C, **Murakami A**, Matsuda A, Harada T. Survival of Alpha and Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in NMDA-Induced Neurotoxicity and a Mouse Model of Normal Tension Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Sep 3;60(12):3696-3707.
4. Midorikawa-Inomata A, Inomata T, Nojiri S, Nakamura M, Iwagami M, Fujimoto K, Okumura Y, Iwata N, Eguchi A, Hasegawa H, Kinouchi H, **Murakami A**, Kobayashi H. Reliability and validity of the Japanese version of the Ocular Surface Disease Index for dry eye disease. BMJ Open. 2019 Nov 25;9(11):e033940.
5. Inomata T, Iwagami M, Nakamura 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**. Characteristics and Risk Factors Associated With

- Diagnosed and Undiagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone Application. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Nov 27.
6. Okumura Y, Inomata T, Miyamoto S, Nakatani S, Hiratsuka Y, Yamaguchi M, Iwamoto S, **Murakami A.** Donor characteristics and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination in storage medium for corneal transplantation: A 10-year retrospective study. *Transpl Infect Dis.* 2019 Jun 5:e13123.
  7. Okumura Y, Inomata T, Iwagami M, Eguchi A, Mizuno J, Shiang T, Kawasaki S, Shimada A, Inada E, Amano A, **Murakami A.** Shortened cataract surgery by standardisation of the perioperative protocol according to the Joint Commission International accreditation: a retrospective observational study. *BMJ Open.* 2019 Jun 14;9(6):e028656.
  8. Nikopoulos K, Cisarova K, Quinodoz M, Koskiniemi-Kuendig H, Miyake N, Farinelli P, Rehman AU, Khan MI, Prunotto A, Akiyama M, Kamatani Y, Terao C, Miya F, Ikeda Y, Ueno S, Fuse N, **Murakami A.** Wada Y, Terasaki H, Sonoda KH, Ishibashi T, Kubo M, Cremers FPM, Kutalik Z, Matsumoto N, Nishiguchi KM, Nakazawa T, Rivolta C. A frequent variant in the Japanese population determines quasi-Mendelian inheritance of rare retinal ciliopathy. *Nat Commun.* 2019 Jun 28;10(1):2884.
  9. Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Omodaka K, Abe T, Komori S, Gao D, Hirakata T, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, **Murakami A.** Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet.* 2019 Jun 17. pii: jmedgenet-2018-105691.
  10. Nishino T, Kobayashi A, Mori N, Masaki T, Yokogawa H, Fujiki K, Yanagawa A, **Murakami A.** Sugiyama K. In vivo histology and p.L132V mutation in KRT12 gene in Japanese patients with Meesmann corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 Jan;63(1):46-55.
  11. Miyagawa Y, **Murakami A.** Ebihara N. The proteolytic effect of mast cell tryptase to eotaxin-1/CCL11·eotaxin-2/CCL24 and eotaxin-3/CCL26 produced by conjunctival fibroblasts. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 Mar;63(2):215-220.
  12. Honda R, Kasuga T, **Murakami A.** Matsuda A. Effects of the Numbers and the Shapes of Venting Slits

- on Intraocular Pressure after Baerveldt Glaucoma Drainage Implant. *Curr Eye Res.* 2019 Mar 20:1-4.
13. 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.* 2019 May;126(5):766-768.
  14. 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.
  15. 吉田悠人, 根岸貴志, 古賀暖子, **村上晶**. 外傷性下直筋断裂の一例. *眼臨紀要* 12(7): 536-538, 2019.
  16. 畑真由美, 根岸貴志, **村上晶**, 高木均. 外傷性脳底動脈解離後に発症した上下斜視の1例. *眼臨紀要* 12(7): 539-542, 2019.
  17. 荒井宣子, 小野浩一, 梅屋玲子, 國分孝道, **村上晶**. 初診時に増殖糖尿病網膜症と診断された患者の心血管イベントの発生頻度と危険因子の検討. *臨眼* 73 (4) : 469-475, 2019.
  18. 酒見郁圭, 根岸貴志, **村上晶**. Cornelia de Lange 症候群の2例. *眼科臨床紀要* 12 (3) : 227-230, 2019.
2. 学会発表
    1. 野地悠太, 山口昌大, 中谷智, 舟木俊成, 松田彰, **村上晶**. 20年以上経過観察できた膠様滴状角膜変性の6症例. 日本臨床眼科学会, 2019.
- 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