

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

「膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドライン構築にむけたスコープ作成に関する研究」

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	根岸 貴	順天堂大学眼科学	准教授
研究協力者	岩本 怜	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	助教

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィー（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。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・経済的負担はおおきく、積極的な介入支援が必要である。本年度は診療ガイドラインの作成体制を構築し、ガイドライン構築にむけた、設計図にあたるスコープを作成した。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィー（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ーで、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。

本研究では Minds に準拠した方法でエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成し、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。さらに患者の視覚の質の実態調査を行い、療養生活環境改善への提案に資する。また難病プラットフォームへ症例登録を行い、国内外の難病研究班と情報共有する事により、新しい治療の開発等、希少難治性疾患の克服へ

貢献する。これらにより希少難治性前眼部疾患の医療水準の向上、予後改善が期待でき、最終的には医療費や社会福祉資源の節約に大きく寄与することが期待される。

B. 研究方法

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017に従い診療ガイドラインの作成を行うこととする。令和2年度には、ガイドライン作成のための体制構築、外部評価委員の選任を行い、スコーピングサーチ（事前文献検索）を行う。次に診療ガイドラインの設計図となるスコープを作成し、疾患の臨床的特徴や疫学的特徴、診療の流れについて整理するとともに、重要臨床課題についてそれぞれCQ(クリニカルクエスチョン)、BQ（バックグラウンドクエスチョン）を設定する。またSR（システマティックレビュー）に用いるデータベースや検索の基本方針、エビデンスの選定基準を決定する。

（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

資料参照。

D. 考按

膠様滴状角膜ジストロフィーについては診療ガイドライン作成のための体制を構築し、外部評価委員2名を選任した。また日本医学図書館協会と診療ガイドライン作成支援契約覚書を取り交わした。スコープについては重要臨床課題6項目（CQ4項目、

BQ2項目）を含む案を作成し、研究班内にて検討を行った。膠様滴状角膜ジストロフィーは希少疾患であることから、エビデンスが乏しく科学的根拠に基づいた推奨の提示は難しいと推察される。しかしMindsからの提言等を参考に、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示したいと考えている。

E. 結論

スコープについては重要臨床課題6項目（CQ4項目、BQ2項目）を含む案を作成した。今後、スコープに基づいてSR（システマティックレビュー）に用いるデータベースや検索の基本方針、エビデンスの選定基準を決定し、SRを行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Fujimoto K, Okumura Y, Iwata N, Fujio K, Hiratsuka Y, Hori S, Tsubota K, Dana R, **Murakami A**: Association between dry eye and depressive symptoms: Large-scale crowdsourced research using the DryEyeRhythm iPhone application. Ocul Surf. 2020; 18(2): 312-319. doi: 10.1016/j.jtos.2020.02.007, Epub 2020 Feb 27.
2. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata Nanami, 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.* 2020; 138(1): 58-68. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4815
3. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Midorikawa-Inomata A, Sung J, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Fujio K, Nagino K, Hori S, Tsubota K, Dana R, **Murakami A**: Stratification of Individual Symptoms of Contact Lens-Associated Dry Eye Using the iPhone App DryEyeRhythm: Crowdsourced Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res.* 2020; 22(6): e18996. doi: 10.2196/18996
 4. Inomata T, Fujimoto K, Okumura Y, Zhu J, Fujio K, Shokirova H, Miura M, Okano M, Funaki T, Sung J, Negishi N, **Murakami A**: Novel immunotherapeutic effects of topically administered ripasudil (K-115) on corneal allograft survival. *Sci Rep.* 2020;10(1):19817. doi: 10.1038/s41598-020-76882-w.
 5. Hayashi T, Kameya S, Mizobuchi K, Kubota D, Kikuchi S, Yoshitake K, Mizota A, **Murakami A**, Iwata T, Nakano T: Genetic defects of CHM and visual acuity outcome in 24 choroideremia patients from 16 Japanese families. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15883. doi: 10.1038/s41598-020-72623-1.
 6. Hirosawa K, Inomata T, Sung J, Nakamura M, Okumura Y, Midorikawa-Inomata A, Miura M, Fujio K, Akasaki Y, Fujimoto K, Zhu J, Eguchi A, Nagino K, Kuwahara M, Shokirova H, Yanagawa A, **Murakami A**. Diagnostic ability of maximum blink interval together with Japanese version of Ocular Surface Disease Index score for dry eye disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):18106. doi: 10.1038/s41598-020-75193-4.
 7. Yoshida Y, Hiratsuka Y, Kawachi I, **Murakami A**, Kondo K, Aida J: Association between visual status and social participation in older Japanese: The JAGES cross-sectional study. *Soc Sci Med.* 2020; 253: 12959. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112959. Epub 2020 Apr 1.
 8. Iwagawa T, Aihara Y, Umutohi D, Baba Y, **Murakami A**, Miyado K, Watanabe S: Cd9 Protects Photoreceptors from Injury and Potentiates Edn2 Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61(3): 7. doi: 10.1167/iovs.61.3.7.
 9. Nishiguchi KM, Kunikata H, Fujita K, Hashimoto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, **Murakami A**, Wada Y, Nakazawa T: Association of CRX genotypes and retinal phenotypes confounded by variable expressivity and electronegative

- electroretinogram. Clin Exp Ophthalmol. 2020; 48(5): 644-657. doi: 10.1111/ceo.13743, Epub 2020 Mar 17.
10. Fujimoto K, Inomata T, Okumura Y, Iwata N, Fujio K, Eguchi A, Nagino K, Shokirova H, Karasawa M, Murakami A: Comparison of corneal thickness in patients with dry eye disease using the Pentacam rotating Scheimpflug camera and anterior segment optical coherence tomography. PLoS One. 2020; 15(2): e0228567. doi: 10.1371/journal.pone.0228567, eCollection 2020.
 11. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Midorikawa-Inomata A, Okumura Y, Fujimoto K, Iwata N, Eguchi A, Shokirova H, Miura M, Fujio K, Nagino K, Nojiri S, Murakami A: Comparing the Japanese Version of the Ocular Surface Disease Index and Dry Eye-Related Quality-of-Life Score for Dry Eye Symptom Assessment. Diagnostics(Basel). 2020; 10(4): 203. doi: 10.3390/diagnostics 10040203.
 12. Kabashima K, Murakami A, Ebihara N: Effects of Benzalkonium Chloride and Preservative-Free Composition on the Corneal Epithelium Cells. J Ocul Pharmacol Ther. 2020; 36(9): 672-678. doi: 10.1089/jop.2019.0165, Online ahead of print.
 13. Koiwa C, Nakatani S, Inomata T, Yamaguchi M, Iwamoto S, Murakami A: Multiple excimer laser phototherapeutic keratectomies for Avellino corneal dystrophy: a case report. Int J Ophthalmol. 2020 ;13(5): 841-844. doi: 10.18240/ijo.2020.05.22, eCollection 2020. (IF: 1.330)
 14. 足立 啓介, 根岸 貴志, 村上 晶: 外斜視を主訴に眼科受診して判明した甲状腺機能異常の検討. 眼臨紀. 2020; 13(2): 116-119
 15. 小岩 千尋, 海老原 伸行, 原 貴恵子, 村上 晶: 眼科受診を契機に確定診断に至った再発性多発軟骨炎の1例. 眼科. 2020; 62(3): 291-296.
 16. 足立 啓介, 根岸 貴志, 村上 晶. 外斜視を主訴に眼科受診して判明した甲状腺機能異常の検討. 眼臨紀. 2020; 13(2): 116-119
 17. 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ジストロフィの6症例. 臨眼. 2020; 74(8): 971-976.
 18. 松島 梨恵, 柳生 夏実, 廣瀬 祐子, 佐々木 秀憲, 平塚 義宗, 村上 晶: 視覚障害者手帳の助成に関するニーズの検討. 日本ロービジョン学会誌. 2020; 19: 46-50.
2. 学会発表
 1. Inomata T, Fujimoto K, Okumura Y, Okano M, Funaki T, Murakami A: Rho-Kinase Inhibitor Ripasudil suppresses immune-mediated corneal allograft rejection, Gordon Research Conference on

- Cornea and Ocular Surface Biology and Pathology, Italy, Feb 16, 2020
2. Okumura Y, Inomata T, Fujimoto K, Uchida K, Shiang T, Murakami A, Blockade of CD80/86 prolongs corneal allograft survival Gordon Research Conference on Cornea and Ocular Surface Biology and Pathology Lucca (Barga), Italy, Feb 16, 2020
 3. Inomata T, Midorikawa-Inomata A, Nakamura M, Iwagami M, Sung J, Okumura Y, Fujimoto K, Iwata N, Eguchi A, Miura A, Fujio K, Ken Nagino, Shokirowa H, Shu Z, Hirosawa K, Akasaki Y, Hori S, Tsubota K, Dana R, Murakami A: Machine learning-based stratification of Dry Eye Symptom using DryEyeRhythm. 第74回日本臨床眼科学会, 東京, 2020年10月15日
 4. Akasaki Y, Eguchi A, Inomata T, Nagino K, Nakamura M, Iwagami M, Okumura Y, Fujio K, Murakami A: Heterogeneity of Eye Drop Use among Dry Eye Individuals using DryEyeRhythm. 第74回日本臨床眼科学会, 東京 2020年10月15日
 5. 山口 昌大, 中谷 智, 舟木 俊成, 村上 晶: 感染性角膜潰瘍後の角膜混濁とフェムトセカンドレーザー表層角膜移植術. 角膜カンファランス2020, 東京ドームホテル, 2020年2月28日
 6. 平形 寿彬, 足立 啓介, 李 賢喆, 安川 賢, 佐伯 和子, 奥野 利明, 村上 晶, 松田 彰, 横溝 岳彦: 好中球のアレルギー性結膜炎への関与の検証. 第124回日本眼科学会総会, 東京, 2020年4月16日
 7. 奥村 雄一, 猪俣 武範, 岩田 七奈美, Jaemyoung Sung, 藤尾 謙太, 赤崎 安序, 村上 晶: ドライアイ質問紙票における患者報告アウトカムに基づいた健康関連QOL評価の比較. 第74回日本臨床眼科学会, 東京 2020年10月17日
 8. 足立 啓介, 平形 寿彬, 佐々木 文之, 佐伯 和子, 李 賢喆, 松田 彰, 村上 晶, 横溝 岳彦: 「オメガ3脂肪酸経口摂取の加齢黄斑変性マウスモデルに対する効果の検証」, 第124回日本眼科学会総会, WEB開催, 2020年4月16日
 9. 藤尾 謙太, 猪俣 武範, 中村 正裕, 岩上 将夫, 奥村 雄一, 海老原 伸行, 村上 晶: スマホアプリアレルギーを用いた患者・市民参画の推進による双方向性の研究の実現. 第74回日本臨床眼科学会, 東京 2020年10月16日
 10. 赤崎 安序, 江口 敦子, 猪俣 武範, 棚野 健, 中村 正裕, 岩上 将夫, 奥村 雄一, 藤尾 謙太, 村上 晶: 症候性ドライアイ患者の点眼薬使用状況の解析: iPhoneアプリを用いた大規模臨床研究, 第74回日本臨床眼科学会, 東京国際フォーラム, 2020年10月15日
 11. ショキロワ フラムホン, 猪俣 武範, 奥村 雄一, 藤本 啓一, 村上 晶: κ オピオイド点眼による角膜血管新生の抑制効果の検討. 角膜カ

ンファランス 2020, 東京. 2020 年
2 月 27 日

12. 高 丹, 平形 寿彬, 村上 晶: CRX
遺伝子バリエーションが検出された黄斑
ジストロフィの 3 症例. 第 124 回日
本眼科学会総会, 東京, 2020 年 4 月
17 日

G. 知的所有権の取得状況

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

膠様滴状角膜ジストロフィーのスコープ

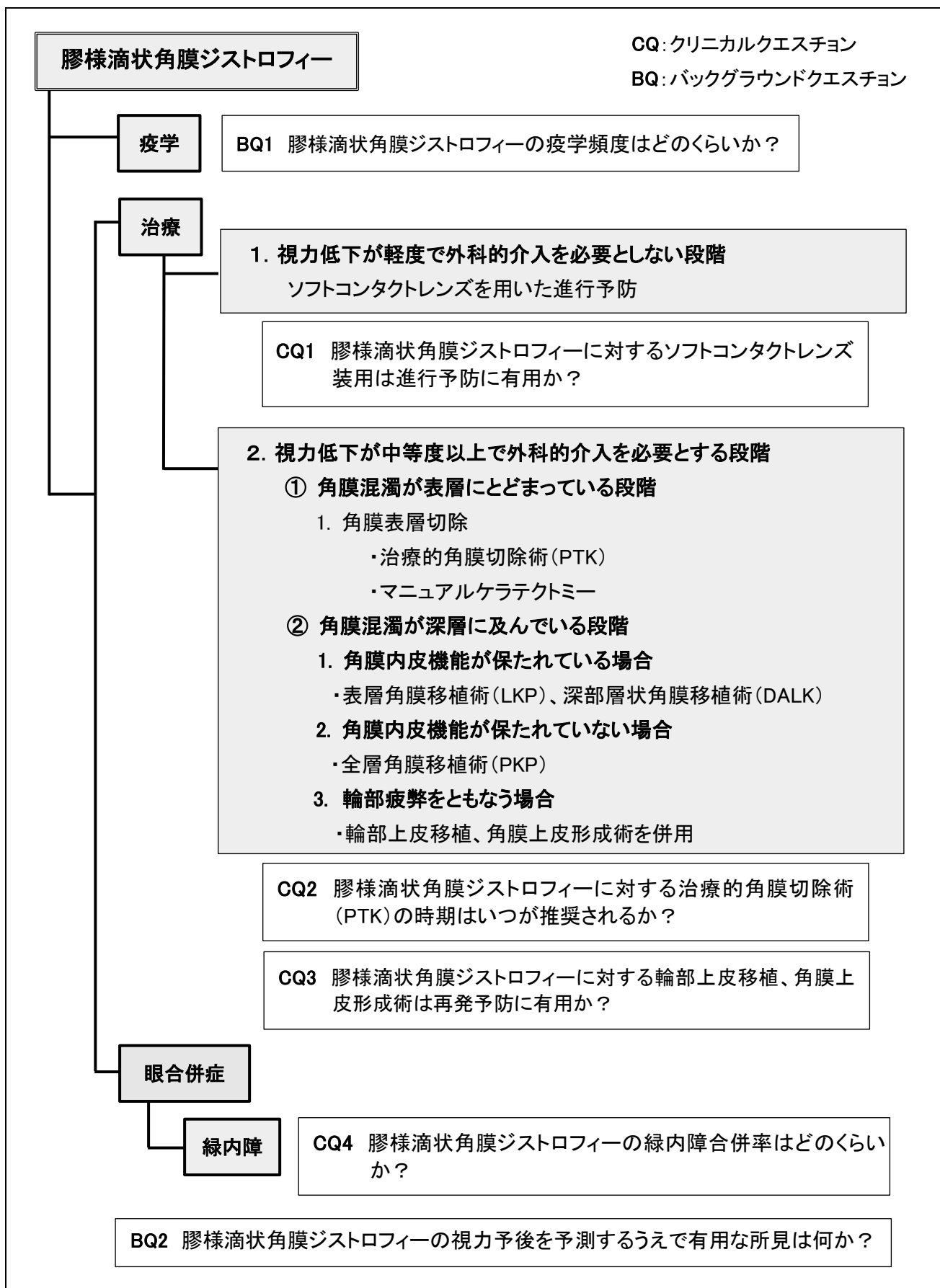
【疾患トピックの基本的特徴】

臨床的特徴	病態	角膜実質にアミロイドが沈着することにより、眼痛などの不快感とともに著明な視力低下を来す疾患。常染色体劣性遺伝を示唆する家族歴(兄弟姉妹間の家系内発症、両親の血族婚など)を認める遺伝性角膜ジストロフィーで、 <i>TACSTD2</i> 遺伝子の両アレルの機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能の破綻が原因とされる。
	診断	<p>診断基準で definite のものが難病指定の対象となる。Definite は D を満たし、A のいずれかを認め、B の 1 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例。もしくは D を満たし、A のいずれかを認め、B の 2 または 3 を認め、E を認め、C の鑑別すべき疾患を除外できる症例(注4)</p> <p>A 症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 視力低下 2. 羞明 3. 異物感 4. 流涙 <p>B 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両眼の角膜中央部から瞼裂に灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物の集簇(桑の実状と呼ばれる)を認める。 2. 透過性の亢進から角膜上皮障害がないにもかかわらず、フルオレセイン染色後数分後に蛍光が観察される delayed staining を認める。 3. 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める。 <p>C 鑑別診断</p> <p>以下の疾患を鑑別する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 二次性アミロイドーシス(注1) 2. Climatic droplet keratopathy(注2) <p>D 眼外合併症</p> <p>なし</p> <p>E 遺伝学的検査</p> <p><i>TACSTD2</i> 遺伝子に異常を認める。(注3)</p>

		<p>注1. 睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や、円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。</p> <p>注2. 40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。</p> <p>注3. <i>TACSTD2</i>はシングルエクソン遺伝子であり、検索が容易であること、また、本邦患者において同祖性が存在し Q118X 変異(創始者変異)が病因染色体の 80%以上を占めること、さらに、非典型例もこの創始者変異により発症することから診断的価値は高い。</p> <p>注4. 本症においては、B1は非常に特徴的な所見であり、診断に苦慮することはない(典型例)。B1を認めない非典型例においては、A～Cのいずれかの組み合わせと E の遺伝子検査を持って診断する。</p>
	診療の歴史的事項	<p>角膜混濁に対して他家角膜移植(表層、深部表層、全層)が行われている。エキシマレーザー治療の角膜表層切除術(PTK)が開発され、角膜混濁に対する初期治療法となった。</p> <p>再発予防及び角膜幹細胞疲弊症の治療として、輪部上皮移植、角膜上皮形成術が行われてきた。近年、治療的コンタクトレンズ装用が再発予防に有用であると報告されている。</p>
疫学的特徴		<p>有病率は出生 3 万～30 万人に 1 人と推定される。性差はない。</p>
診療の全体的な流れ		<p>1. 診察 病歴、家族歴の聴取など</p> <p>2. 検査 視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、前眼部光干渉断層計検査、眼底検査、遺伝子検査など</p> <p>3. 重症度評価 I 度 : 罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの II 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上 III 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満 IV 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満</p>

	<p>注1. 健常とは、矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また、眼球に器質的な異常を認めない状況である。</p> <p>注2. I～Ⅲ度の例で、続発性の緑内障等で良好な方の目の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。</p> <p>注3. 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンⅠ/4視標で20度以内とする。</p> <p>注4. 乳幼児等の患者において視力測定ができない場合は、眼所見等を総合的に判断して重症度分類を決定することとする。</p> <p>4. 治療</p> <p>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。治療用ソフトコンタクトレンズ装用が再発時期を遅くする可能性がある。</p>
--	--

【診療アルゴリズム】



01. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1) タイトル	膠様滴状角膜ジストロフィーの診断ガイドライン	
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 膠様滴状角膜変性の診断 ・ 角膜混濁の治療 ・ 再発予防の管理 ・ 視力予後の判断 	
(3) トピック	膠様滴状角膜ジストロフィーの治療及び眼合併症の臨床管理	
(4) 想定される利用者、利用施設	適応が想定される医療現場 <ul style="list-style-type: none"> ・ 大学病院眼科の勤務医 ・ 地域中核病院眼科の勤務医 ・ 眼科開業医 	
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦において既存のガイドラインは存在しない。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1	重要臨床課題1:「膠様滴状角膜ジストロフィーの疫学的頻度」 3万～30万人に1人と報告されているが、近年の報告はされていない。常染色体劣性遺伝であり、近親婚の減少によって頻度が低下している可能性がある。
	重要臨床課題2	重要臨床課題2:「治療用ソフトコンタクトレンズの予防効果」 治療用ソフトコンタクトレンズ装用が再発期間を延長させる効果が報告されている。外科的治療前の初期段階における進行予防に対する効果は不明である。
	重要臨床課題3	重要臨床課題3:「治療的角膜切除術の治療時期」 膠様滴状角膜ジストロフィーの治療選択肢は治療的角膜切除術、他家角膜移植があり、術式選択および手術時期は術者に一任され、統一基準は存在しない。
	重要臨床課題4	重要臨床課題4:「再発予防のオプション(角膜上皮幹細胞疲弊症)」 手術を繰り返すことによる角膜上皮幹細胞疲弊症の治療として角膜輪部移植や角膜上皮形成術が行われる。また、近年、培養上皮移植が臨床応用された。どの治療が最適であるのかについては定まっていない。
	重要臨床課題5	重要臨床課題5:「緑内障の合併」 アミロイドの線維柱帯への沈着、術後長期のステロイド使用が原因と報告されている。眼合併症の一つである緑内障の治療としては点眼および内服治療と手術治療がある。手術治療は点眼および内服治療に反応しない場合に行われる。手術治療にはさらに線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、インプラント手術があり、患者の年齢や残存視野、眼圧値、背景因子などに

		よって選択される。おのこの固有の副作用・合併症があり、どの治療法を行うことが適切かは明らかになっていない。
	重要臨床課題6	重要臨床課題 6:「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？」 膠様滴状角膜ジストロフィーは予後不良の疾患である。40 年以上経過しても矯正視力が 0.7 保たれている症例も報告されている。視力予後を予測する所見、および治療に関する検討はされていない。

【スコープ】

(7)ガイドラインがカバーする範囲	本疾患ガイドラインがカバーする範囲 ・膠様滴状角膜変性と診断された患者	
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	BQ1	膠様滴状角膜ジストロフィーの疫学頻度はどのくらいか？
	CQ1	膠様滴状角膜ジストロフィーに対するソフトコンタクトレンズ装用は進行予防に有用か？
	CQ2	膠様滴状角膜ジストロフィーに対する治療的角膜切除術(PTK)の時期はいつが推奨されるか？
	CQ3	膠様滴状角膜ジストロフィーに対する輪部上皮移植、角膜上皮形成術は再発予防に有用か？
	CQ4	膠様滴状角膜ジストロフィーの緑内障合併率はどのくらいか？
	BQ2	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？
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	<ul style="list-style-type: none"> ・文献検索 … 3 ヶ月 ・文献スクリーニング … 3 ヶ月 ・エビデンス総体の評価および統合 … 6 ヶ月 	
(2)エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。 個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究、ケースシリーズを対象とする。</p> <p>(2) データベース PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web を検索対象とする。またこれらのデータベースに採録されていない文献であっても引用文献等があれば追加する。</p> <p>(3) 検索の基本方針 既存ガイドライン、SR/MA 論文等の把握および検索漏れを防ぐため、まず初めに全般検索を行い、その後 CQ ごとに個別検索を行う。 全てのデータベースについて、特に明示しない限りデータベースの採録期間全てを検索対象とする。</p>	
(3)文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・採用条件を満たす既存のガイドライン、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ・採用条件を満たす既存のガイドライン、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として独自に SR を実施する。(de novo SR) ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 	

	<ul style="list-style-type: none"> ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・CQ によっては症例集積研究、症例報告も対象とする。
(4)エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2)最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集し、結果を最終版に反映させる。
(3)外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【クリニカルクエスチョン(バックグラウンドクエスチョン)の設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題1:「膠様滴状角膜ジストロフィーの疫学的頻度」 3 万～30 万人に 1 人と報告されているが、近年の報告はされていない。常染色体劣性遺伝であり、近親婚の減少によって頻度が低下している可能性がある。				
BQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から膠様滴状角膜ジストロフィーが疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
・ TACSTD2遺伝子検査陽性の頻度				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	TACSTD2遺伝子の発現頻度	益	8 点	
O2	有害事象	害	7 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した BQ				
膠様滴状角膜ジストロフィーの疫学的頻度はどのくらいか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題 2: 「治療用ソフトコンタクトレンズの予防効果」 治療用ソフトコンタクトレンズ装用が再発期間を延長させる効果が報告されている。外科的治療前の初期段階における進行予防に対する効果は不明である。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から膠様滴状角膜ジストロフィーが疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
・治療用ソフトコンタクトレンズ				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	眼表面の再建	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
膠様滴状角膜ジストロフィーに対するソフトコンタクトレンズ装用は進行予防に有用か？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題 3:「治療的角膜切除術の治療時期」 膠様滴状角膜ジストロフィーの治療選択肢は治療的角膜切除術、他家角膜移植があり、術式選択および手術時期は術者に一任され、統一基準は存在しない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	臨床所見から膠様滴状角膜ジストロフィーが疑われるもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
・治療的角膜切除術(PTK)				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	角膜透明治癒率	益	7 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
膠様滴状角膜ジストロフィーに対する治療的角膜切除術(PTK)の時期はいつが推奨されるか？				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題 4: 「再発予防のオプション(角膜上皮幹細胞疲弊症)」 手術を繰り返すことによる角膜上皮幹細胞疲弊症の治療として角膜輪部移植や角膜上皮形成術が行われる。また、近年、培養上皮移植が臨床応用された。どの治療が最適であるのかについては定まっていない。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	無虹彩症のうち角膜症を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
・他家角膜輪部移植 ・Living related donor 由来他家角膜移植 ・他家培養角膜上皮細胞シート移植 ・自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の改善	益	9 点	
O2	眼表面の再建	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
膠様滴状角膜ジストロフィーに対する輪部上皮移植、角膜上皮形成術は再発予防に有用か？				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題 5:「緑内障の合併」</p> <p>アミロイドの線維柱帯への沈着、術後長期のステロイド使用が原因と報告されている。眼合併症の一つである緑内障の治療としては点眼および内服治療と手術治療がある。手術治療は点眼および内服治療に反応しない場合に行われる。手術治療にはさらに線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、インプラント手術があり、患者の年齢や残存視野、眼圧値、背景因子などによって選択される。おのおの固有の副作用・合併症があり、どの治療法を行うことが適切かは明らかになっていない。</p>				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	膠様適状角膜ジストロフィーのうち緑内障を合併しているもの			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・点眼 ・内服 ・手術(線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、緑内障インプラント手術) 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視野の維持	益	8 点	
O2	眼圧の低下	益	5 点	
O3	有害事象	害	7 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した CQ				
<p>膠様適状角膜ジストロフィーの緑内障合併頻度はどのくらいか？</p>				

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
重要臨床課題 6:「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？」 膠様滴状角膜ジストロフィーは予後不良の疾患である。40 年以上経過しても矯正視力が 0.7 保たれている症例も報告されている。視力予後を予測する所見、および治療に関する検討はされていない。				
BQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	膠様滴状角膜ジストロフィーの視力			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト				
・視力				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	視力の維持	益	8 点	
O2	有害事象	害	7 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
作成した BQ				
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？				