

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
システマティックレビューに関する研究」

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・経済的負担は大きく、積極的な介入支援が必要である。本年度はスコープの重要臨床課題 6 項目（CQ3 項目、BQ3 項目）に基づいて SR（システマティックレビュー）を行った。今後、SR レポートをもとに推奨を決定し、診療ガイドラインの草案作成に進む。

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

膠様滴状角膜ジストロフィーについては、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver3.0 に従い診療ガイドラインの作成を行う。これまでに作成したスコープをもとに、今年度はCQ（クリニカルクエスチョン）3項目、BQ（バックグラウンドクエスチョン）3項目ごとに文献検索およびシステマティックレビュー（SR）を実施する。文献検索についてはキーワードおよび主要既知文献を選出し、日本医学図書館協会へ検索式の設定および文献検索を依頼する。SRは1つのCQ, BQに対して2名ずつが担当し、一次スクリーニングでは論文タイトルおよびアブストラクトからCQに合致しないものを「不採用」として除外する。明らかに臨床研究、疫学研究のデザインでないもの（Letter、系統的でない総説）なども「不採用」として除外し、抄録で判断できないものは「採用」として残す。二次スクリーニングでは論文全文を読み、選択基準に合った論文を「採用」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。二次スクリーニングで採用した論文について定性的SRを実施し、SRレポートを作成する。適切な論文が検索されなかった場合、または検索された全ての論文の質が高くなかった場合など、将来的な研究が必要と判断される場合には Future Research

Question としてまとめ今後の課題とする。令和4年度にはSRレポートをもとに推奨および解説文草案を作成し、外部評価およびパブリックコメント募集を行い最終化する。

（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

膠様滴状角膜ジストロフィーの診療ガイドラインについては、昨年度に設定したCQ, BQ（図1）ごとに文献検索およびシステマティックレビューを実施した。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?」を大阪大学・大阪みなと中央病院、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?」を京都府立医科大学、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?」を東京歯科大学、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?」を順天堂大学、BQ2「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?」を東京大学・国際医療福祉大学、BQ3「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?」を東邦大学、各先生方に分担いただいた。

まず検索式、主要既知文献の決定を行い、次に日本医学図書館協会に文献検索を依頼した。検出した文献を用いて、タイトル、要約のみから不要なものを除外する一次ス

クリーニングを行い、選択した論文の文献収集を大阪大学事務局で行なっていた。次に、フルテキストを読んで選択基準を満たすものを選択する2次スクリーニングを施行した。

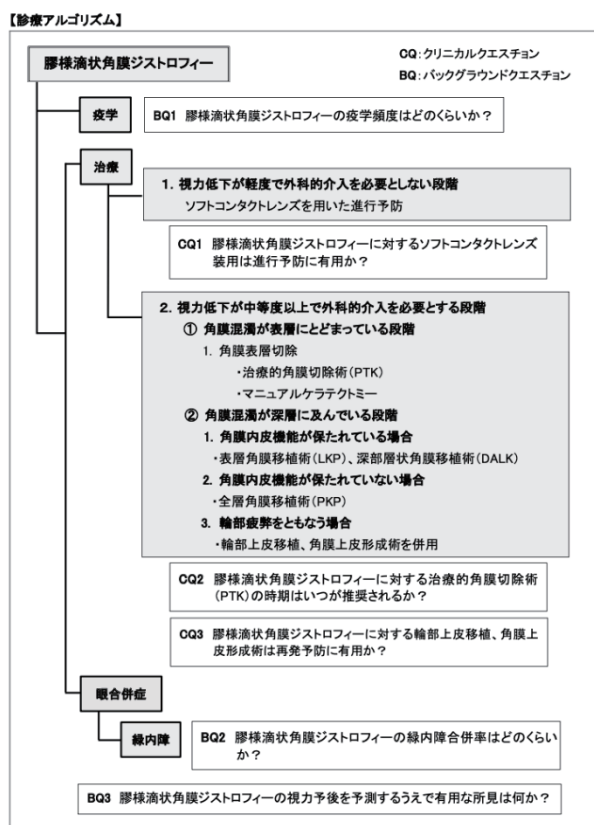


図1： 策定したスコープ

D. 考察

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(CQ3項目、BQ3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

スコープの重要臨床課題6項目(CQ3項目、BQ3項目)に基づいてSR(システマティックレビュー)を行った。今後、SRレポートを作成し、診療ガイドラインの草案作成に進む。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Sung J, Nakamura M, Ebihara N, Fujisawa K, Muto K, Nojiri S, Ide T, Okano M, Okumura Y, Fujio K, Fujimoto K, Nagao M, Hirosawa K, Akasaki Y, Murakami A: Symptom-based stratification for hay fever: A crowdsourced study using the smartphone application AllerSearch. *Allergy*, 2021; 76(12): 3820-3824.
- Inomata T, Nakamura M, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Iwagami M, Fujio K, Akasaki Y, Okumura Y, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Nagino K, Shokirova H, Zhu J, Kuwahara M, Hirosawa K, Dana R, Murakami A: Smartphone-based digital phenotyping for dry eye toward P4 medicine: a crowdsourced cross-sectional study. *NPJ Digital Medicine*, 2021; 4(1): 171.
- Fukase S, Ando T, Matsuzawa M, Kimura M, Sone Y, Izawa K,

- Kaitani A, Kamei A, Kojima M, Nakano N, Maeda K, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Nishiyama M, **Murakami A**, Ebihara N, Kitaura J: Pollen shells and soluble factors play non-redundant roles in the development of allergic conjunctivitis in mice. *Ocul Surf*, 2021; 22: 152-162.
4. Zhu J, Inomata T, Fujimoto K, Uchida K, Fujio K, Nagino K, Miura M, Negishi N, Okumura Y, Akasaki Y, Hirosawa K, Kuwahara M, Eguchi A, Shokirova H, Yanagawa A, Midorikawa-Inomata A, **Murakami A**: Ex Vivo-Induced Bone Marrow-Derived Myeloid Suppressor Cells Prevent Corneal Allograft Rejection in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021; 62(7): 3.
 5. Ono K, **Murakami A**, Haishima Y: A web-based survey of contact lens-related adverse events among the Japanese female population. *Sci Rep* 2021 Published online Aug 05; 11(1): 15939
 6. Kudo D, Hiratsuka Y, Nakamura M, Uchida Y, Ono S, **Murakami A**. Optimal methods for estimating sports vision in kendo athletes. *Sci Rep*. 2021 Jan 11;11(1):315. doi: 10.1038/s41598-020-79534-1. PMID: 33431981.
 7. Hirakata T, Hiratsuka Y, Yamamoto S, Kanbayashi K, Kobayashi H, **Murakami A**: Risk factors for macular pucker after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Sci Rep*, 2021 Sep 14; 11(1): 18276.
 8. Shokirova H, Inomata T, Saitoh T, Zhu J, Fujio K, Okumura Y, Yanagawa A, Fujimoto K, Sung J, Eguchi A, Miura M, Nagino K, Hirosawa K, Kuwahara M, Akasaki Y, Nagase H, **Murakami A**. Topical administration of the kappa opioid receptor agonist nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 8647.
 9. Zhu J, Inomata T, Di Zazzo A, Kitazawa K, Okumura Y, Coassin M, Surico PL, Fujio K, Yanagawa A, Miura M, Akasaki Y, Fujimoto K, Nagino K, Midorikawa-Inomata A, Hirosawa K, Kuwahara M, Huang T, Shokirova H, Eguchi A, **Murakami A**: Role of immune cell diversity and heterogeneity in corneal graft survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*, 2021; 10(20): 4667.
 10. Hirakata T, Huang T, Hiratsuka Y, Yamamoto S, Inoue A, **Murakami A**: Clinical patterns of rhegmatogenous retinal detachment during the first state of emergency for the COVID-19 pandemic in a Tokyo center. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261779.
 11. Chiba-Mayumi M, Hirakata T, Yamaguchi M, **Murakami A**:

- Infliximab recovers central cone dysfunction with normal fundus in a patient with ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021; 25: 101244. (IF: 3.240)
12. Hiratsuka Y, Ono K, Takesue A, Sadamatsu Y, Yamada M, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Fukuhara S, **Murakami A**; The prevalence of uncorrected refractive error in Japan: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *Jpn J Ophthalmol*, 2022 (in press). (IF: 2.447)
 13. Mashimo K, Usui-Ouchi A, Ito Y, Wakasa-Arai R, Yokoi N, Kawasaki S, **Murakami A**, Matsuda A, Ebihara N: Role of oncostatin M in the pathogenesis of vernalkeratoconjunctivitis: focus on tissue remodeling. *Jpn J Ophthalmol*, 2021; 65(1): 144-153. (IF: 2.447)
 14. Hirakata T, Fujinami K, Saito W, Kanda A, Hirakata A, Ishida S, **Murakami A**, Tsunoda K, Miyake Y: Acute unilateral inner retinal dysfunction with photophobia: importance of electrodiagnosis. *Jpn J Ophthalmol*, 2021; 65(1): 42-53. (IF: 2.447)
 15. Sadamatsu Y, Ono K, Hiratsuka Y, Takesue A, Tano T, Yamada M, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S, **Murakami A**: Prevalence and factors associated with uncorrected presbyopia in a rural population of Japan: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *Jpn J Ophthalmol*, 2021 Sep; 65(5): 724-730. (IF: 2.447)
 16. Eguchi A, Inomata T, Nakamura M, Nagino K, Iwagami M, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Okumura Y, Fujio K, Fujimoto K, Miura M, Akasaki Y, Shokirova H, Hirosawa K, Kuwahara M, Zhu J, Dana R, **Murakami A**, Kobayashi H: Heterogeneity of eye drop use among symptomatic dry eye individuals in Japan: large-scale crowdsourced research using DryEyeRhythm application. *Jpn J Ophthalmology*, 2021; 65(2): 271-281. (IF: 2.447)
 17. Fujimoto K, Uchida K, Yin E, Zhu J, Kojima Y, Uchiyama M, Yamamoto Y, Bashuda H, Matsumoto R, Tokushige K, Harada M, Inomata T, Kitaura J, **Murakami A**, Okumura K, Takeda K. Analysis of therapeutic potential of monocytic myeloid-derived suppressor cells in cardiac allotransplantation. *Transpl Immunol*, 2021; 67: 101405. (IF: 1.708)
 18. Yoshida Y, Ono K, Tano T, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Yamada M, Fukuhara S, **Murakami A**: Corneal eccentricity in a rural Japanese population: the locomotive syndrome and health outcome in aizu cohort study (LOHAS). *Ophthalmic Epidemiol*, 2021

Published online Aug 24; 1-6.
(IF: 1.648)

19. Hiratsuka Y, Michihata N, Jo T, Matsui H, Inoue A, **Murakami A**, Fushimi K, Yasunaga H: Improvement in activities of daily living after cataract surgery in the very old. *Annals of Clinical Epidemiology*, 2021; 3(4): 1-7.
20. Widjaja SA, Hiratsuka Y, Ono K, Yustiarini I, Nurwasis N, **Murakami A**: Ocular trauma trends in indonesia: poor initial uncorrected visual acuity associated with mechanism of injury. *Open Access Maced J Med Sci*, 2021 Aug 29; 9(B): 903-908.
21. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Okumura Y, Fujio K, Akasaki Y, Fujimoto K, Yanagawa AI, Midorikawa-Inomata A, Nagino K, Eguchi A, Shokirova H, Zhu J, Miura M, Kuwahara M, Hirosawa K, Huang T, Morooka Y, **Murakami A**: Cross-hierarchical Integrative Research Network for Heterogenetic Eye Disease Toward P4 Medicine: A Narrative Review. *Juntendo Medical Journal*. 2021;advpub.
22. **村上晶**, 藤巻拓郎, 舟木俊成, 山口昌大, 川村雄一, 藤木慶子, 岩田文乃, 平形寿彬, 平塚 義宗, 土至田宏, 小野 浩一, 中谷 智, 太田 俊彦, 猪俣 武範, 松田 彰, 海老原伸行, 横山 利幸, 早川むつ子: 眼科遺伝学— 分子遺伝学と難治性眼

疾患治療への展開—。日眼会誌, 2021; 125(3) 210-229.

2. 学会発表

1. Akasaki A, Inomata T, Zhu J, Nakamura M, Fujimoto K, Fujio K, Yanagawa A, Uchida K, Sung J, Negishi N, Nagano K, Okumura Y, Miura M, Shokirova H, Kuwahara M, Hirosawa K, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Huang T, Yagita H, Habu S, Okumura K, **Murakami A**. Anti-CD80/86 antibodies suppress inflammatory reaction and improve grafts survival in a high-risk murine corneal transplantation model. The 14th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists, Japan 2021年11月27日.
2. 奥村雄一, 猪俣武範, 中谷智, 山口昌大, 岩本怜, 廣澤邦彦, 藤尾謙太, 赤崎安序, **村上晶**: 角膜移植提供眼の眼球保存液におけるMRSA汚染率および薬剤耐性の変遷. 第57回日本眼感染症学会, 仙台 2021年7月24日.
3. Akasaki Y, Zhu J, Inomata T, Fujimoto K, Uchida K, Negishi N, Yanagawa A, Sung J, Fujio K, Nagino K, Miura M, Okumura Y, Hirosawa K, Kuwahara M, Eguchi A, Hurrarnhon S, Midorikawa-Inomata A, Tianxiang H, **Murakami A**: Anti-CD80/86 antibodies suppress inflammatory reaction and prolong the grafts survival in a high-risk murine corneal

transplantation model. 第 54 回
日本眼炎症学会, 仙台 2021 年 7 月
24 日.

4. Tianxiang H, Zhu J, Inomata I, Fujimoto K, Uchida K, Fujio K, Nagino K, Miura M, Negishi N, Okumura Y, Akasaki Y, Hirose K, Kuwahara M, Eguchi A, Hurrarmon S, Yanagawa A, Midorikawa-Inomata A, **Murakami A**: Ex vivo-induced bone marrow-derived myeloid suppressor cells prevent corneal allograft rejection in mice. 第 54 回日本眼炎症学会, 仙台 2021 年 7 月 23 日.
5. 奥村雄一, 猪俣武範, 藤本啓一, 藤尾謙太, 柳川愛, 廣澤邦彦, 三浦真里亜, 桑原瑞, 赤崎安序, **村上晶**. マウス角膜上皮創傷治癒モデルによる多血小板血漿点眼と血清点眼の創傷治癒効果の比較. 第 125 回日本眼科学会総会, 東京 2021 年 4 月 8 日.

6. Zhu J, Inomata T, Fujimoto K, Uchida K, Fujio K, Nagino K, Miura M, Negishi N, Okumura Y, Akasaki Y, Hirose K, Kuwahara M, Eguchi A, Hurrarmon S, Yanagawa A, **Murakami A**: Ex vivo-induced bone marrow-derived myeloid suppressor cells prevent corneal allograft rejection in mice. 角膜カンファレンス 2021, 愛媛 2021 年 2 月 11 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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