

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	春日 俊光	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

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィー（Gelatinous drop-like dystrophy, GDL）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。GDL 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。本年度はシステマティックレビュー結果について統計チームによる確認およびレビューヤーによる修正を行い、班会議にて推奨および解説草案を最終化した。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィー

（Gelatinous drop-like dystrophy、以下 GDL）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、GDL 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。昨年度施行した 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 項目ごとのシステマティックレビュー（SR）レポートをもとに、本年度は推奨レベル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、昨年度に実施した CQ, BQ（図 1）ごとのシステマティックレビューから推奨レベルを決定した。

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発症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、に分担いただいた。

「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？」については、「膠様滴状角膜ジストロフィー（GDL）に対して治療用ソフトコンタクトレンズ（SCL）装用を行うことを弱く推奨する。SCL 装用を行うことにより、多くの症例で膠様隆起病変の再発抑制、手術間隔の延長を得ることができる。一方、感染性角膜炎、脂質やタンパク成分による SCL 表面沈着物形成、タイトフィッティングによる眼痛などが問題となる。このため、定期的なレンズ交換や経過観察を行った上で選択されるべき治療である。」とした。「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）は推奨されるか？」については、「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）は、治療用ソフトコンタクトレンズ（SCL）装用の使用でも視力低下や異物感などの自覚症状が悪化すれば、実施することを弱く推奨する。」とした。「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？」については、「膠様滴状角膜ジストロフィーに対して、輪部上

皮移植、角膜上皮形成術を行うことを弱く提案する。ただし、拒絶反応や緑内障などの発症に関して適切な術後管理を行うことが必要である。」とした。

BQ1「膠様滴状角膜ジストロフィーの発症頻度はどのくらいか?」については、対象文献が1篇のみ、単一施設による報告であり、バイアスリスクを評価することは困難だった。日本全体で共通のプラットフォームによるデータベースを作成し、発症頻度を解析する必要がある。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?」については、少数症例の後ろ向き研究が4報のみであり、また角膜移植後症例の報告も含まれており、眼圧や視野検査の結果など緑内障診療における重要な臨床データの記載のない報告しかみられなかった。現状では膠様滴状角膜ジストロフィーの緑内障合併率についての前向き研究およびメタアナリシスの報告はなく、BQに対する明確な解答を得るのは困難な状況であった。より信頼できる答えを得るためには、眼圧、視野を含む緑内障診療に重要なパラメータ解析のため、新規に診断した膠様滴状角膜ジストロフィー症例の経時的な前向き研究が望まれる。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?」については、希少疾患であるために症例数の少なから観察研究または症例報告の論文しかなく、現在のところ全国規模の調査やRCTの論文がない。今後は、病型分類による長期の視力予後や遺伝子変異と重症度や視力予後との関係についての全国的な調査や、様々な介入による長期視力予後の比較試験が必要であると思われる。

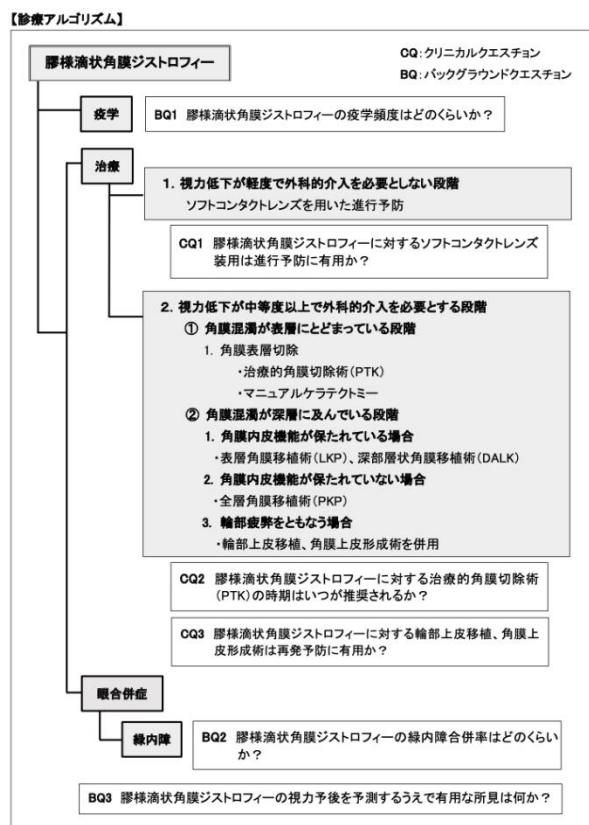


図1： 策定したスコープ

D. 考察

重要臨床課題6項目 (CQ3項目、BQ3項目) についてシステマティックレビューを行い、推奨レベルを策定した。膠様滴状角膜ジストロフィーは希少疾患である事から、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。診療ガイドライン草案を作成し、今後は外部評価やパブリックコメントを実施する予定である。希少疾患であることから患者会などもなく、診療ガイドラインへ患者の価値観を取り入れるのは難しいと考えるが、出来る限り患者の価値観に沿った内容に近づけたいと考えている。

E. 結論

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、システムティックレビュー結果について統計チームによる確認およびレビュワーによる修正を行い、班会議にて推奨および解説草案を最終化した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuzawa M, Ando T, Fukase S, Kimura M, Kume Y, Ide T, Izawa K, Kaitani A, Hara M, Nakamura E, Kamei A, Matsuda A, Nakano N, Maeda K, Tada N, Ogawa H, Okumura K, **Murakami A**, Ebihara N, Kitaura J: The protective role of conjunctival goblet cell mucin sialylation. *Nat Commun.* 2023 Mar 17;14(1):1417. doi: 10.1038/s41467-023-37101-y.
2. Watanabe K, Aouadj C, Hiratsuka Y, Yamamoto S, **Murakami A**: Quality of Life and Economic Impacts of Retinitis Pigmentosa on Japanese Patients: A Non-interventional Cross-sectional Study. *Adv Ther.* 2023 May;40(5):2375-2393. doi: 10.1007/s12325-023-02446-9. Epub 2023 Mar 22.
3. Miura M, Inomata T, Nojiri S, Sung J, Nagao M, Shimazaki J, Midorikawa-Inomata A, Okumura Y, Fujio K, Akasaki Y, Kuwahara M, Huang T, Nakamura M, Iwagami M, Hirosawa K, Fujimoto K, **Murakami A**: Clinical efficacy of diquafosol sodium 3% versus

hyaluronic acid 0.1% in patients with dry eye disease after cataract surgery: a protocol for a single-centre, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022 Jan 31;12(1):e052488. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052488.

4. Zhu J, Inomata T, Nakamura M, Fujimoto K, Akasaki Y, Fujio K, Yanagawa A, Uchida K, Sung J, Negishi N, Nagino 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 inhibit inflammatory reaction and improve graft survival in a high-risk murine corneal transplantation rejection model. *Sci Rep.* 2022 Mar 22;12(1):4853. doi: 10.1038/s41598-022-08949-9.
5. Fujio K, Inomata T, Fujisawa K, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Muto K, Ebihara N, Nakamura M, Okano M, Akasaki Y, Okumura Y, Ide T, Nojiri S, Nagao M, Fujimoto K, Hirosawa K, **Murakami A**: Patient and public involvement in mobile health-based research for hay fever: a qualitative study of patient and public involvement implementation process. *Res Involv Engagem.* 2022 Sep 2;8(1):45. doi: 10.1186/s40900-022-00382-6.

6. 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.* 2022 Oct;29(5):531–536. doi: 10.1080/09286586.2021.1968004. Epub 2021 Aug 24.
7. Watanabe K, Hiratsuka Y, Yamamoto S, Murakami A: Economic Impacts and Quality of Life for Caregivers of Patients with Retinitis Pigmentosa: A Cross-Sectional Japanese Study. *Healthcare (Basel).* 2023 Mar 30;11(7):988. doi: 10.3390/healthcare11070988.
8. Miura Y, Inagaki K, Hutfilz A, Seifert E, Schmarbeck B, Murakami A, Ohkoshi K, Brinkmann R: Temperature Increase and Damage Extent at Retinal Pigment Epithelium Compared between Continuous Wave and Micropulse Laser Application. *Life (Basel).* 2022 Aug 26;12(9):1313. doi: 10.3390/life12091313.
9. 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 Mar;66(2):199–204. doi: 10.1007/s10384-022-00900-9. Epub 2022 Jan 19.
10. Sano Y, Koyanagi Y, Wong JH, Murakami Y, Fujiwara K, Endo M, Aoi T, Hashimoto K, Nakazawa T, Wada Y, Ueno S, Gao D, Murakami A, Hotta Y, Ikeda Y, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Sonoda KH, Akiyama M, Fujimoto A: Likely pathogenic structural variants in genetically unsolved patients with retinitis pigmentosa revealed by long-read sequencing. *J Med Genet.* 2022 Nov;59(11):1133–1138. doi: 10.1136/jmedgenet-2022-108428. Epub 2022 Jun 15.
11. Inomata T, Sung J, Fujio K, Nakamura M, Akasaki Y, Nagino K, Okumura Y, Iwagami M, Fujimoto K, Ebihara N, Nakamura M, Midorikawa-Inomata A, Shokirova H, Huang T, Hirosawa K, Miura M, Ohno M, Morooka Y, Iwata N, Iwasaki Y, Murakami A: Individual multidisciplinary clinical phenotypes of nasal and ocular symptoms in hay fever: Crowdsourced cross-sectional study using AllerSearch. *Allergol Int.* 2023 Feb 3:S1323–8930(23)00001-1. doi: 10.1016/j.alit.2023.01.001.
12. Nishijima E, Honda S, Kitamura Y, Namekata K, Kimura A, Guo X, Azuchi Y, Harada C, Murakami A,

- Matsuda A, Nakano T, Parada LF, Harada T: Vision protection and robust axon regeneration in glaucoma models by membrane-associated Trk receptors. *Mol Ther.* 2023 Mar 1;31(3):810-824. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.11.018. Epub 2022 Dec 5.
13. Nagino K, Inomata T, Nakamura M, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Iwagami M, Fujio K, Akasaki Y, Okumura Y, Huang T, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Hurrarnhon S, Zhu J, Ohno M, Hirokawa K, Morooka Y, Dana R, **Murakami A**, Kobayashi H: Symptom-based stratification algorithm for heterogeneous symptoms of dry eye disease: a feasibility study. *Eye (Lond).* 2023 Apr 15. doi: 10.1038/s41433-023-02538-4. Online ahead of print.
 14. 大場絢加, 海老原伸行, 山口昌大, 春日俊光, 田部陽子, 保坂好恵, **村上晶**: 初診から 32 年後に眼感染症網羅的 PCR 検査にて診断に至った HSV-2 壊死性ヘルペス性網膜炎の 1 例, *あたらしい眼科* 39 (10): 1408-1411, 2022
 15. 矢田千紘, 根岸貴志, **村上晶**: 斜視多重手術が長期予後に与える影響とその治療 羊膜移植を伴う結膜嚢形成を行った 2 例, *眼臨紀要* 15 (3): 217-220, 2022
 16. 中村藍, 根岸貴志, **村上晶**: 固定内斜視に対する上外直筋結合術の術後成績の検討, *眼臨紀要* 15 (1): 60-62, 2022
 17. 猪俣武範, Sung Jaemyoung, Yee Alan, **村上晶**, 奥村雄一, 柳野健, 藤尾謙太, 赤崎安序, 緑川明恵[猪俣], 江口敦子, 藤本啓一, 黄天翔, 諸岡裕城, 三浦真里亜, Hurrarnhon Shokirova, 廣澤邦彦, 大野瑞, 小林弘幸: ドライアイの多様性に対する P4 医療 モバイルヘルスを用いたデジタルコホート研究, *順天堂醫事雑誌* 69(1): 2-13, 2023
 18. 爲谷祐樹, 根岸貴志, 太田優, 坂本好昭, **村上晶**: 頭蓋骨延長術の長期経過後に恒常性外斜視を呈した 1 例, *眼臨紀要* 16 (2): 122-124, 2023
2. 学会発表
1. **村上晶**: コンタクトレンズ診療とオルソケラトロジーの現状, 第 20 回眼科診療アップデートセミナー2022 in Kyoto, 京都, 2022 年 3 月 12 日 (土)
 2. **村上晶**: 遺伝性眼疾患診療の展望, 第 355 回順天堂医学会学術集会 教授定年退職記念講演会, 東京, 2022 年 3 月 30 日 (水)
 3. **村上晶**: 角膜ジストロフィへのアプローチ, 第 76 回日本臨床眼科学会シンポジウム 20「難治性眼科疾患に対する新たなアプローチと医療技術」, 東京, 2022 年 10 月 15 日 (土)
- 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