

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

「前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究」

研究分担者	山口 昌大	順天堂大学眼科学	准教授
研究協力者	松田 彰	順天堂大学眼科学	非常勤講師
研究協力者	中谷 智	順天堂大学眼科学	准教授
研究協力者	村上 晶	順天堂大学眼科学	特任教授
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	非常勤講師
研究協力者	猪俣 武範	順天堂大学眼科学	准教授

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィー（Gelatinous drop-like dystrophy, GDL D）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 D 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。本年度は班会議にて最終化した推奨および解説草案について外部評価を行い、パブリックコメント募集の準備を行なった。

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 D）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 D 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 (クリニカルクエスション) 3 項目、BQ (バックグラウンドクエスション) 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、推奨レベルおよび解説文草案を作成した。本年度は外部評価を依頼し、パブリックコメント募集の準備をしている。

(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、以前に実施した 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。

上記の結果を踏まえた診療ガイドライン草案を昨年度作成した。本年度は外部評価を行い、外部評価で寄せられた意見に対して研究班内にてディスカッションを行い、

現在修正を行っている。また、パブリックコメント募集の準備を行なっている。

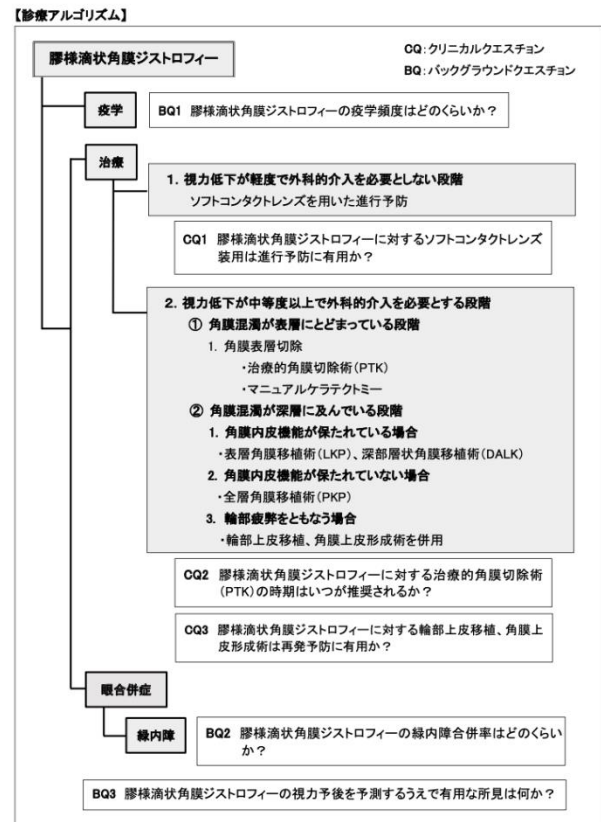


図1： 策定したスコープ

D. 考察

昨年、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、外部評価を依頼し、現在修正している。また、パブリックコメント募集の準備を行なっている。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

昨年度作成した診療ガイドライン草案の外部評価を行い、外部評価で寄せられた意見に対して研究班内にてディスカッションを行い、現在修正を行っている。また、パブリックコメント募集の準備を行なっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishijima E, Honda S, Kitamura Y, Namekata K, Kimura A, Guo XL, 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; 31(3): 810-824, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.11.018,
2. Kimura M, Ando T, Kume Y, Fukase S, Matsuzawa M, Kashiwagi K, Izawa K, Kaitani A, Nakano N, Maeda K, Ogawa H, Okumura K, Nakao S, Murakami A, Ebihara N, Kitaura J: A nerve-goblet cell association promotes allergic conjunctivitis through rapid antigen passage, *JCI Insight*, 2023; 8(21): e168596, doi: 10.1172/jci.insight.168596
3. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Akasaki Y, Fujio K,

Nakamura M, Ebihara N, Ide T, Nagao M, Okumura Y, Nagino K, Fujimoto K, Eguchi A, Hirosawa K, Midorikawa-Inomata A, Muto K, Fujisawa K, Kikuchi Y, Nojiri S, Murakami A: Using the AllerSearch Smartphone App to Assess the Association Between Dry Eye and Hay Fever: mHealth-Based Cross-Sectional Study, *J Med Internet Res*, 2023; 25: e38481, doi: 10.2196/38481

4. Nagino K, Okumura Y, Akasaki Y, Fujio K, Huang TX, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Hurrarmon S, Yee A, Miura M, Ohno M, Hirosawa K, Morooka Y, Murakami A, Kobayashi H, Inomata T: Smartphone App-Based and Paper-Based Patient-Reported Outcomes Using a Disease-Specific Questionnaire for Dry Eye Disease: Randomized Crossover Equivalence Study, *J Med Internet Res*, 2023; 25: e42638, doi: 10.2196/42638
5. 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, TX, 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;
72(3): 418–427, doi:
10.1016/j.alit.2023.01.001
6. Wolffsohn JS, Lingham G, Downie LE, Huntjens B, Inomata T, Jivraj S, Kobia-Acquah E, Muntz A, Mohamed-Noriega K, Plainis S, Read M, Sayegh RR, Singh S, Utheim TP, Craig JP: TFOS Lifestyle: Impact of the digital environment on the ocular surface, *Ocul Surf*, 2023; 28: 213–252, doi: 10.1016/j.jtos.2023.04.004
 7. Nakao T, Inomata T, Blanco T, Musayeva A, Tahvildari M, Amouzegar A, Yin J, Chauhan SK, Chen Y, Dana R: Amplified Natural Killer Cell Activity and Attenuated Regulatory T-cell Function Are Determinants for Corneal Alloimmunity in Very Young Mice, *Transplantation*, 2023; 107(6): 1302–1310, doi: 10.1097/TP.0000000000004424
 8. Kanazawa A, Fujibayashi K, Watanabe Y, Kushiro S, Yanagisawa N, Fukataki Y, Kitamura S, Hayashi W, Nagao M, Nishizaki Y, Inomata T, Arikawa-Hirasawa E, Naito T: Evaluation of a Medical Interview-Assistance System Using Artificial Intelligence for Resident Physicians Interviewing Simulated Patients: A Crossover, Randomized, Controlled Trial, *Int J Environ Res Public Health*, 2023; 20(12): 6176, doi:10.3390/ijerph20126176
 9. Fujio K, Nagino K, Huang TXm, Sung JMY, Akasaki Y, Okumura Y, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Hurrarmon S, Yee A, Hirosawa K, Ohno M, Morooka Y, Murakami A, Kobayashi H, Inomata T: Clinical utility of maximum blink interval measured by smartphone application DryEyeRhythm to support dry eye disease diagnosis, *Sci Rep*, 2023; 13(1): 13583, doi: 10.1038/s41598-023-40968-y
 10. Nagino K, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Fujimoto K, Okumura Y, Yee A, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Miura M, Hurrarmon S, Hirosawa K, Ohno M, Morooka Y, Kobayashi H, Inomata T: The minimal clinically important difference of app-based electronic patient-reported outcomes for hay fever, *Clin Transl Allergy*, 2023; 13(5): e12244, doi: 10.1002/clt2.12244
 11. Okumura Y, Inomata T, Fujimoto K, Fujio K, Zhu J, Yanagawa A, Shokirova H, Saita Y, Kobayashi Y, Nagao M, Nishio H, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Nagino K, Akasaki Y, Hirosawa K, Huang T, Kuwahara M, Murakami A: Biological effects of stored

- platelet-rich plasma eye-drops in corneal wound healing, *Br J Ophthalmol*, 2023(1); 108:37-44, doi: 10.1136/bjo-2022-322068
12. Nagino K, Inomata T, Nakamura M, Sung JMY, Midorikawa-Inomata A, Iwagami M, Fujio K, Akasaki Y, Okumura Y, Huang TX, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Hurrarnhon S, ZhuJ, Ohno M, Hirosawa K, Morooka Y, Dana R, Murakami A, Kobayashi H: Symptom-based stratification algorithm for heterogeneous symptoms of dry eye disease: a feasibility study, *Eye*, 2023; 37(16): 3484-3491, doi: 10.1038/s41433-023-02538-4, Epub 2023 Apr 15
 13. Tomioka Y, Kitazawa K, Yamashita Y, Numa K, Inomata T, Hughes JB, Soda R, Nakamura M, Suzuki T, Yokoi N, Sotozono C: Dyslipidemia Exacerbates Meibomian Gland Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Med*, 2023;12(16):2131, doi: 10.3390/jcm12062131
 14. 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; 40(5): 2375-2393, doi: 10.1007/s12325-023-02446-9
 15. 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*, 2023; 11(7): 988, doi: 10.3390/healthcare11070988
 16. Nagino K, Okumura Y, Yamaguchi M, Sung J, Nagao M, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Hirosawa K, Iwagami M, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Okajima Y, Kakisu K, Tei Y, Yamaguchi T, Tomida D, Fukui M, Yagi-Yaguchi Y, Hori Y, Shimazaki J, Nojiri S, Morooka Y, Yee A, Miura M, Ohno M, Inomata T: Diagnostic Ability of a Smartphone App for Dry Eye Disease: Protocol for a Multicenter, Open-Label, Prospective, and Cross-sectional Study, *JMIR Res Protoc*, 2023; 12: e45218, doi: 10.2196/45218
 17. 山口昌大, 山口達夫, 石田誠夫, 糸井素純, 平塚義宗: 直像鏡と眼底カメラを用いた円錐角膜検出における網膜徹照法の有効性, *あたらしい眼科*, 2023; 40(11), 101-105
 18. 廣澤邦彦, 猪俣武範: 新型コロナウイルス感染症流行下における糖尿病網膜症診療への影響, *臨眼*, 2023; 77(7): 826-31
 19. 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*, 2023; 16(2): 122-124

2. 学会発表

1. **Yamaguchi M**, Kanehara S, Ebihara N, Matsuda A, Sadamatsu Y, Hiratsuka Y: Effect of soft contact lens on corneal biomechanical properties of allergic conjunctivitis, ARVO2023, New Orleans, USA, May 10, 2023
2. Inomata T, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Sung J, Nagino K, Hirosawa K, Okumura Y, Morooka Y, Midorikawa-Inomata A, Suzuki R: Smartphone-based Cataract Detection and Grade Estimation: a Model Development and Validation Study, AAO 2023, San Francisco, USA, Nov 3, 2023
3. Inomata T: P4 Medicine for Heterogeneity of Dry Eye: A mobile Health-based Digital Cohort Study, Symposium, 48th Annual Meeting of Indonesian Ophthalmologists Association, Yogyakarta, Indonesia, Aug 24, 2023
4. Hirakata T, Hara F, Hiratsuka Y, Murakami A, Nakao S: ERG severity is associated with visual prognosis in AZOOR patients, ISCEV 2023, Kyoto, Mar 16, 2023
5. **山口昌大**, 山口達夫, 石田誠夫, 平塚義宗: 網膜徹照法による円錐角膜

検出における角膜形状の影響, 角膜カンファレンス 2023, 横浜, 2023年2月10日

6. **山口昌大**, 岩本怜, 平塚義宗, 中尾新太郎: HCL 不耐症に対してユーソフトを処方した5症例, フォーサム 2023, 大阪, 2023年7月9日
7. **山口昌大**, 村上晶, 高丹, 岩本怜, 中谷智, 平塚義宗, 中尾新太郎: TGFBI 関連角膜変性の遺伝子発現型別の臨床成績, 第77回日本臨床眼科学会, 東京, 2023年10月7日
8. 猪俣武範: Society5.0時代におけるモバイルヘルスアプリによるP4医療の実現, 第27回日本病院総合診療医学会学術総会, 東京, 2023年8月27日
9. 猪俣武範: モバイルヘルスによる花粉症の臓器横断的解析による疾患の多様性理解, 第72回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2023年10月22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