

膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準および重症度分類

山口 昌大¹⁾, 村上 晶¹⁾, 東 範行²⁾³⁾, 島崎 潤⁴⁾, 宮田 和典⁵⁾
 山田 昌和⁶⁾, 外園 千恵⁷⁾, 白石 敦⁸⁾, 榛村 重人⁹⁾¹⁰⁾, 小林 顕¹¹⁾
 堀 裕一¹²⁾, 臼井 智彦¹³⁾¹⁴⁾, 宮井 尊史¹³⁾, 山口 剛史⁴⁾, 平山 雅敏⁹⁾
 川崎 諭¹⁵⁾¹⁶⁾, 大家 義則¹⁵⁾, 西田 幸二¹⁵⁾;

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班
 前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究班

I 疾患概要

膠様滴状角膜ジストロフィ (gelatinous drop-like corneal dystrophy : GDL) は、角膜上皮下にアミロイドが沈着し、眼痛などの不快感とともに両眼性に著明な視力低下を来す疾患である。常染色体潜性遺伝を示す希少疾患であり、日本での発症頻度は比較的高いとされているが、欧米ではまれである¹⁾。日本における有病率は、1991 年に行われた全国調査から 33,000 人に 1 人と推定されたが²⁾、常染色体潜性遺伝形式であることや近親婚の減少などにより、現在ではさらに低下しているものと推測される。

GDL は、tumor associated calcium transducer 2 (TACSTD2) 遺伝子に機能喪失型の変異が生じることで、角膜上皮細胞のタイトジャンクションに形成不全が生じ、角膜上皮バリア機能が低下して涙液中のラクトフェリン蛋白質が角膜内に侵入しアミロイドを形成することで発症すると考えられている^{3)~7)}。基本的に生涯にわたってアミロイドの沈着が進む進行性の疾患であり、10~20 代で発症することが多く、羞明や流涙、異物感などの臨床症状を呈す。角膜混濁のタイプにより ① typical mulberry type, ② band-keratopathy type, ③ kumquat-like type, ④ stromal opacity type の 4 つのタイプに分類され、これらは細隙灯顕微鏡を用いた前眼部の観察によって分類が可能である⁸⁾ (図 1)。典型例では、加齢とともにアミロイドの沈着量や沈着範囲が増していき、灰白色から黄色の沈着となり、視力に障害が起こる。通常、成人期以降には瞼裂部を主体にこの沈着が角膜の大部分を覆い、周辺部からの血管侵入、著明な視力低下および眼痛を来し、さらに整容的な問題も引き起こすことで患者

の生活の質 (QOL) を大きく低下させる。非典型例では他の角膜アミロイドーシスや帯状角膜変性などによく似た臨床像を示すことがあり、この場合は遺伝子診断が有用であることが多い。GDL の遺伝子診断のための遺伝学的検査として TACSTD2 遺伝子解析を、令和 2 年度から保険収載されている D006-20 角膜ジストロフィー遺伝子検査として実施することが可能である。

GDL の治療には、混濁の範囲に応じてエキシマレーザーによる治療的角膜切除術 (phototherapeutic keratectomy : PTK)⁹⁾¹⁰⁾、角膜移植術 (表層、深部層状、全層) などが行われるが^{11)~16)}、遺伝性疾患であるため再発率が非常に高く、若年時から一生にわたる経過観察が必要な予後不良な疾患の一つである¹⁷⁾¹⁸⁾。また複数回に及ぶ角膜移植手術により、角膜移植の合併症や緑内障によって失明に至る場合も多い。詳しいメカニズムは分かっていないが、ソフトコンタクトレンズ (SCL) を装用することでアミロイド沈着による灰白色から黄色の膠様隆起病変の再発を抑制し、手術間隔の延長を得られることが知られており¹⁹⁾²⁰⁾、治療用 SCL の装用が慣例的に行われてきた。

GDL は希少疾患であることから個々の施設では臨床経験を持つ医師は少なく、標準的な診断法や治療法が確立されていないという課題があった。そこで著者らは厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班」において、GDL の診断基準および重症度分類を作成した。また GDL は 2019 年に指定難病「膠様滴状角膜ジストロフィー」に認定され、医療費助成の対象となった。GDL の診断基準では、検査所見に遺伝学的検査を組み合わせることで、判別の難しい非典型例についても診断できるようになった。重症度分類について

著者所属：¹⁾順天堂大学大学院医学研究科眼科学、²⁾国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室、³⁾東京科学大学総合研究院難治疾患研究所発生再生生物学分野、⁴⁾東京歯科大学市川総合病院眼科、⁵⁾宮田眼科病院、⁶⁾杏林大学医学部眼科学教室、⁷⁾京都府立医科大学眼科学教室、⁸⁾愛媛大学医学部眼科学教室、⁹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室、¹⁰⁾藤田医科大学医学部臨床再生医学講座、¹¹⁾金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学教室、¹²⁾東邦大学医療センター大森病院眼科、¹³⁾東京大学医学部眼科学教室、¹⁴⁾国際医療福祉大学医学部眼科学教室、¹⁵⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学 (眼科学)、¹⁶⁾東海眼科

Corresponding author : 565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学 (眼科学) 西田 幸二



図 1 膠様滴状角膜ジストロフィ(GDLK)の角膜混濁パターン.

- A : typical mulberry type.
- B : band-keratopathy type.
- C : kumquat-like type.
- D : stromal opacity type.

は、日常生活機能に最も影響する良好なほうの眼の矯正視力でⅠ～Ⅳ度に分類した。診断基準により definite と診断されると指定難病の対象となり、重症度分類でⅢ度以上と診断されると医療費助成の対象となる。

Ⅱ 診断基準

A. 症 状

- ① 視力低下
- ② 羞明
- ③ 異物感
- ④ 流涙

B. 検査所見

- 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。(図1)
- ② 角膜上皮障害がないにもかかわらず、タイトジャンクションの形成不全による透過性の亢進から、フルオレセイン染色数分後に蛍光が観察される delayed staining を認める²¹⁾。
- ③ 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める⁸⁾。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ① 二次性アミロイドーシス(注1)
- ② climatic droplet keratopathy²²⁾(注2)

D. 眼外合併症

なし

E. 遺伝学的検査

TACSTD2 遺伝子に異常を認める。(注3)

< 診断のカテゴリー >

- Definite : ・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
- ・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)

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。

- 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みられ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。
- 注 3. *TACSTD2* 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。
- 注 4. 本症においては、B ① 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)。B ① 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 の遺伝子検査をもって診断する。

III 重症度分類

- I 度：罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健全なもの
- II 度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力 0.3 以上
- III 度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満
- IV 度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力 0.1 未満
- 注 1：健全とは矯正視力が 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。
- 注 2：I~III 度の例で続発性の緑内障などで良好なほうの眼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。
- 注 3：視野狭窄ありとは、中心の残存視野が Goldmann 視野計 I/4 視標で 20 度以内とする。
- 注 4：乳幼児などの患者において視力測定ができない場合は、眼所見などを総合的に判断して重症度分類を決定することとする。

IV 今後の展望

本稿では GDLD の診断基準および重症度分類について述べた。本疾患においては臨床像に大きな揺らぎがあり、また他の角膜変性疾患や炎症性疾患、後天性疾患との鑑別に苦慮する場合もあることから、注意深い継続的な診療が必要である。診断基準および重症度分類の妥当性については、引き続き評価や見直しが必要と考えられる。

現在著者らは、厚生労働省難治性疾患政策研究事業として前眼部難病の診療ガイドライン作成および普及・啓発の研究を行っており、GDLD についてもシステムティックレビューおよびその総体評価に基づいた evidence-based の Medical Information Network Distribution Service

(Minds) 準拠の診療ガイドラインを作成し、公開準備を進めている。今後、本診断基準、重症度分類およびガイドラインを用いることで、より高いエビデンスに基づいた質の高い診断および診療が日本中で行われることが期待される。

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班」(課題番号：H26-難治等(難)一般-072)、「希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班」(課題番号：H29-難治等(難)一般-011)、「前眼部難病の標準的診断基準およびガイドライン作成のための調査研究班」(課題番号：20FC1032)、「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」(課題番号：23FC1044)の助成により実施した研究の成果である。

利益相反：宮田和典(カテゴリー F: HOYA, ビーバービジテックインターナショナルジャパン, 日本アルコン, 千寿製薬, カテゴリー P), 外園千恵(カテゴリー F: 参天製薬, サンコンタクトレンズ, Aurion Biotech, カテゴリー P), 白石 敦(カテゴリー F: 参天製薬, カテゴリー P), 榛村重人(カテゴリー F: ロート製薬), 堀 裕一(カテゴリー F: 日本アルコン), 白井智彦(カテゴリー P), 宮井尊史(カテゴリー F: 第一三共, 大塚製薬), 平山雅敏(カテゴリー F: ロート製薬, セルージュン), 西田幸二(カテゴリー F: HOYA, 大塚製薬, 参天製薬, トプコン, ロート製薬, レイメイ, カテゴリー P)

文 献

- 1) Gartry DS, Falcon MG, Cox RW: Primary gelatinous drop-like keratopathy. Br J Ophthalmol 73: 661-664, 1989.
- 2) 河野博之, 藤木慶子, 金井 淳: 膠様滴状角膜変性症の発症頻度. あたらしい眼科 9: 1879-1882, 1992.
- 3) Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, Nishida K, Shimomura Y, Tano Y, et al: Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. Nat Genet 21: 420-423, 1999.
- 4) Kinoshita S, Nishida K, Dota A, Inatomi T, Koizumi N, Elliott A, et al: Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. Cornea 19: 551-555, 2000.
- 5) Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, Fukuoka H, Matsuda A, Tsujikawa M, et al: Tumor-associated calcium signal transducer 2 is required for the proper subcellular localization of claudin 1 and 7: implications in the pathogenesis of gelatinous drop-like corneal dystrophy. Am J Pathol 177: 1344-1355, 2010.
- 6) Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, Fukuoka H, Matsuda A, Nishida K, et al: Two novel muta-

- tions of TACSTD2 found in three Japanese gelatinous drop-like corneal dystrophy families with their aberrant subcellular localization. *Mol Vis* 17 : 965-970, 2011.
- 7) **Maeno S, Soma T, Nishida K** : A case of clinically atypical gelatinous drop-like corneal dystrophy with unilateral recurrent amyloid depositions. *Cornea* 41 : 1447-1450, 2022.
 - 8) **Ide T, Nishida K, Maeda N, Tsujikawa M, Yamamoto S, Watanabe H, et al** : A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in japan. *Am J Ophthalmol* 137 : 1081-1084, 2004.
 - 9) **Hieda O, Kawasaki S, Yamamura K, Nakatsukasa M, Kinoshita S, Sotozono C** : Clinical outcomes and time to recurrence of phototherapeutic keratectomy in Japan. *Medicine* 98 : e16216, 2019.
 - 10) **大浦嘉仁, 西田幸二, 堀 裕一, 前田直之, 田野保雄** : 膠様滴状角膜ジストロフィに対する phototherapeutic keratectomy の長期成績. *日本眼科紀要* 58 : 384-388, 2007.
 - 11) **高村悦子, 金子行子, 内田幸男** : 2回にわたる表層角膜移植術が奏効した膠様滴状角膜変性症の1例. *眼科臨床医報* 80 : 848-851, 1986.
 - 12) **土至田 宏, 上杉祐子, 中安清夫, 金井 淳** : 膠様滴状角膜ジストロフィに対する角膜移植術. *臨眼* 49 : 449-452, 1995.
 - 13) **上杉祐子, 土至田 宏, 中安清夫, 金井 淳** : 実質性角膜ジストロフィに対する角膜移植. *あたらしい眼科* 13 : 275-280, 1996.
 - 14) **山口由佳, 権田恭広, 一ノ瀬ルル, 柿栖康二, 岡島行伸, 堀 裕一, 他** : 角膜移植により重度の羞明が改善した金柑型膠様滴状角膜ジストロフィの1例. *臨眼* 71 : 583-586, 2017.
 - 15) **Movahedan H, Anvari-Ardekani HR, Nowroozzadeh MH** : Limbal stem cell transplantation for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *J Ophthalmic Vis Res* 8 : 107-112, 2013.
 - 16) **Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K** : Limbal stem cell transplantation for the treatment of subepithelial amyloidosis of the cornea (gelatinous drop-like dystrophy). *Cornea* 21 : 177-180, 2002.
 - 17) **大菌澄江, 小川憲治, 木下 茂, 森山穂積, 真鍋禮三** : 角膜変性症の移植後再発. *臨眼* 38 : 747-749, 1984.
 - 18) **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. *臨床眼科* 74 : 971-976, 2020.
 - 19) **宮本和久, 大橋裕一, 木下 茂** : 膠様滴状角膜変性症に対するソフトコンタクトレンズ連続装用の効果. *あたらしい眼科* 9 : 1899-1902, 1992.
 - 20) **Maeno S, Soma T, Tsujikawa M, Shigeta R, Kawasaki R, Oie Y, et al** : Efficacy of therapeutic soft contact lens in the management of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 104 : 241-246, 2020.
 - 21) **辻川元一** : 膠様滴状角膜ジストロフィ. *眼科* 66 : 533-539, 2024.
 - 22) **Freedman A** : Climatic droplet keratopathy. I. Clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 89 : 193-197, 1973.
-