

膠様滴状角膜ジストロフィの診療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「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」研究班
診療ガイドライン作成委員会[†]

膠様滴状角膜ジストロフィ(gelatinous drop-like dystrophy: GDLD)は常染色体潜性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで、10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による治療的レーザー角膜切除術(phototherapeutic keratectomy: PTK)、角膜移植術(表層、深部層状、全層)などが行われるが、本疾患は再発率が高い。数年で再発するため、若年時から一生にわたる経過観察が必要であり、予後不良な疾患の一つである。再発する角膜混濁に加えて、繰り返す角膜移植による合併症や緑内障により失明に至る場合も多い。

本疾患は、難病の患者に対する医療などに関する法律(難病法)に基づき指定難病に定められており、「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」研究班において、診断基準および重症度分類を作成してきた。今回我々は、膠様滴状角膜ジストロフィ患者の診療をより高いレベルで行うことを目的としてMedical Infor-

mation Network Distribution Service(Minds)形式に沿った診療ガイドラインを作成した。Mindsとは厚生労働省の委託を受けて公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業である。

Mindsによると診療ガイドラインは「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されている。本研究班では、膠様滴状角膜ジストロフィの診療上の重要臨床課題について、専門家の意見を集約した“authority-based”の方法論ではなく、“evidence-based”のガイドライン作成を目指した。すなわち、エビデンスを系統的方法、システマティックレビューの形で収集し、採用されたエビデンスを総体として評価してまとめ、それに基づいて重要臨床課題に対する推奨をまとめたものである。

本診療ガイドラインにおいては、診療上重要と考えられる3つのクリニカルクエスション、3つのバックグラウンドクエスションについてエビデンスをまとめ、その推奨を作成した。膠様滴状角膜変性のような希少疾患においてはランダム化比較試験などのエビデンスの高い研

[†]：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「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」研究班診療ガイドライン作成委員会

委員長：西田 幸二(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感觉器外科学(眼科学))

統括委員：村上 晶(順天堂大学大学院医学系研究科眼科学)

東 範行(国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

宮田 和典(医療法人明和会宮田眼科病院)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

外園 千恵(京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学)

白石 敦(愛媛大学大学院医学系研究科眼科学)

榛村 重人(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

小林 顕(金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学教室)

堀 裕一(東邦大学医学部眼科学講座)

白井 智彦(国際医療福祉大学大学院医学研究科眼科学)

宮井 尊史(東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科)

大家 義則(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感觉器外科学(眼科学))

委員：本文参照

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觉器外科学(眼科学) 西田 幸二

利益相反：本文参照

究が行われておらず、いずれのクリニカルクエスチョンおよびバックグラウンドクエスチョンについても強い推奨をまとめることはできなかった。このため厳密な意味での整合性や明瞭性の面には議論となる部分が残っている

るが、診療ガイドラインの本来の目的が「教科書のような体系的知識や決まりごとを示すのが目的ではなく、あくまで診療の手助けになること」であることを考慮した結果とご理解いただければ幸甚である。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「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」研究班
研究分担者 村上 晶

執筆者一覧

委員長

西田 幸二 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)

委員(五十音順)

白井 智彦 国際医療福祉大学医学部眼科
大家 義則 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)
岡島 行伸 東邦大学医学部眼科学講座
小野 喬 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科
北澤 耕司 京都府立医科大学医学部眼科学教室
島崎 潤 東京歯科大学市川総合病院眼科
鈴木 崇 東邦大学医学部眼科学講座
外園 千恵 京都府立医科大学医学部眼科学教室
辻川 元一 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻再生発生医学研究室
出口 英人 京都府立医科大学医学部眼科学教室
富田 大輔 東京歯科大学市川総合病院眼科
豊野 哲也 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科
西田 幸二 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)

平山 雅敏 東京歯科大学市川総合病院眼科
堀 裕一 東邦大学医学部眼科学講座
前野 紗代 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)
宮井 尊史 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科
村上 晶 順天堂大学大学院医学研究科眼科学講座
山口 昌大 順天堂大学大学院医学研究科眼科学講座

外部評価委員

天野 史郎 お茶の水・井上眼科クリニック
尾島 俊之 浜松医科大学健康社会医学講座

承認学会

日本眼科学会
日本角膜学会

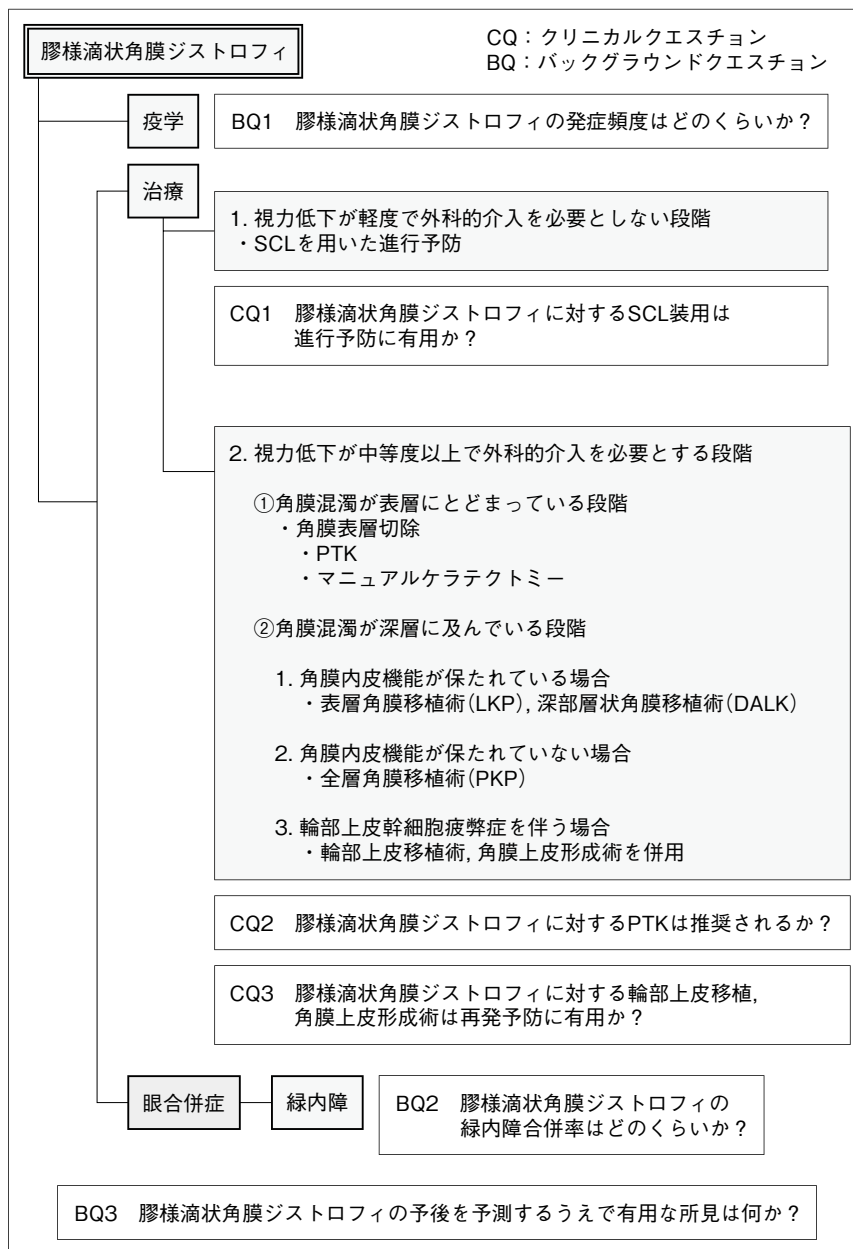
協力者

日本医学図書館協会
西田 希 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)

ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	膠様滴状角膜ジストロフィに対するソフトコンタクトレンズ(SCL)装用は進行予防に有用か？	膠様滴状角膜ジストロフィに対して治療用 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、脂質や蛋白質成分による 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うことを前提に選択されるべき治療である。	「実施する」ことを弱く推奨する
2	膠様滴状角膜ジストロフィに対する治療的角膜切除術(PTK)は推奨されるか？	膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK は、治療用 SCL 装用下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。	「実施する」ことを弱く推奨する
3	膠様滴状角膜ジストロフィ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？	膠様滴状角膜ジストロフィに対して、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。	「実施する」ことを弱く推奨する

診療アルゴリズム



重要用語の解説

用語名	解説
アミロイド	蛋白質が線維状に連なり、水に溶けにくくなったもの
マニュアルケラテクトミー	混濁した角膜を刃物などで切除する手術
輪部上皮幹細胞疲弊症	角膜上皮幹細胞は角膜と結膜の境界領域である輪部の基底部に存在することが知られている。この細胞が消失して混濁と血管を伴った結膜上皮が角膜上に侵入することで視力が低下した状態

略語一覧

用語名	解説
GDLD	膠様滴状角膜ジストロフィ (gelatinous drop-like dystrophy)
PTK	治療的レーザー角膜切除術 (phototherapeutic keratectomy)
LKP	表層角膜移植術 (lamellar keratoplasty)
DALK	深部層状角膜移植術 (deep anterior lamellar keratoplasty)
PKP	全層角膜移植術 (penetrating keratoplasty)
CQ	クリニカルクエスション (clinical question)
BQ	バックグラウンドクエスション (background question)
SR	システマティックレビュー (systematic review)
SCL	ソフトコンタクトレンズ (soft contact lens)
RCT	ランダム化比較試験 (randomized controlled trial)

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」に準拠して作成を行った。ガイドライン作成委員会の検討により重要臨床課題を決定し、推奨として提示可能なものはクリニカルクエスチョン(CQ)の形で取り上げ、CQのアウトカムごとにシステマティックレビュー(SR)を実施し、その結果に基づいた推奨を作成した。推奨提示の難しい重要臨床課題についてはバックグラウンドクエスチョン(BQ)として取り上げ、BQのアウトカムごとにSRを実施し、その結果をまとめた。

クリニカルクエスチョン(CQ)

CQとは、診療ガイドラインで取り上げた重要臨床課題に基づいて、診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素(PICO)を抽出し、一つの疑問文で表現したものである。本診療ガイドラインでは、重要臨床課題を「疫学」「治療」「眼合併症」の3つの項目にわけ、3つのCQを設定した。一般的に診療ガイドラインでのCQとして診断が重要臨床課題として考えられるが、すでに診断基準を策定しているため、本ガイドラインにおいては診断のCQは含めないこととした。

推奨提示

推奨文は各CQのSR結果をもとに、アウトカムに関する「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」「患者の価値観や意向の多様性」「経済的な視点」を考慮して、ガイドライン作成グループの審議により決定した。

希少疾患という特性上、科学的根拠に基づく推奨提示が困難と考えられるものについても、限られたエビデンスを集約し最善と考えられる方針を推奨として提示した。

推奨の強さ

推奨の強さは、スコープに定めた方法によりガイドライン作成グループが決定し、推奨の向きと強さにより次の4つのカテゴリーで提示した。

- 「実施する」ことを強く推奨する
- 「実施する」ことを弱く推奨する(提案する)
- 「実施しない」ことを弱く推奨する(提案する)
- 「実施しない」ことを強く推奨する

CQに対するエビデンスの強さ

アウトカムごとに評価された「エビデンスの強さ(エビデンス総体)」を統合して、CQに対するエビデンスの総括を提示した。エビデンスの強さA~Dの定義は下記のとおりで、症例報告や症例集積研究しかない場合は原則としてエビデンスの強さはD(非常に弱い)あるいはC(弱)と判定した。

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある
- B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

CQをもとに推奨提示に至った経緯について、記載した。

SRレポートのまとめ

定性的SRの結果、エビデンス総体の強さの決定についての解説を記載した。

文献

SRに用いた引用文献一覧を提示した。

第1章 作成組織・作成経過

作成組織

(1) 診療ガイドライン作成主体	学会・研究会名	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患研究事業「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」研究班		
	関連・協力学会名	日本眼科学会		
	関連・協力学会名	日本角膜学会		

(2) 診療ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
	○	西田 幸二	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)/眼科学	ガイドライン作成の統括
		村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成の指示
		東 範行	国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室/眼科学	ガイドライン作成の指示
		島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院眼科/眼科学	ガイドライン作成の指示
		宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病院/眼科学	ガイドライン作成の指示
		山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室/眼科学	ガイドライン作成の指示
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成の指示
		白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成の指示
		榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学教室/眼科学	ガイドライン作成の指示
		小林 顕	金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学教室/眼科学	ガイドライン作成の指示
		堀 裕一	東邦大学医学部眼科学講座/眼科学	ガイドライン作成の指示
		白井 智彦	国際医療福祉大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成の指示
		宮井 尊史	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	ガイドライン作成の指示
		大家 義則	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)/眼科学	ガイドライン作成の指示

(3) 診療ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
	○	大家 義則	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)/眼科学	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示
		西田 希	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)	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示

(4) 診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
	○	村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成
		島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院眼科/眼科学	ガイドライン作成
		外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成
		堀 裕一	東邦大学医学部眼科学講座/眼科学	ガイドライン作成
		白井 智彦	国際医療福祉大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	ガイドライン作成
		宮井 尊史	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	ガイドライン作成
		西田 幸二	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)/眼科学	ガイドライン作成
(6) システマティックレビュー(SR)チーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
	○	山田 知美	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部/生物統計学	SRの統括
		岡島 行伸	東邦大学医学部眼科学講座/眼科学	
		小野 喬	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	
		北澤 耕司	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	
		鈴木 崇	東邦大学医学部眼科学講座/眼科学	
		出口 英人	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	
		富田 大輔	東京歯科大学市川総合病院眼科/眼科学	

		豊野 哲也	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	
		平山 雅敏	東京歯科大学市川総合病院眼科/眼科学	
		辻川 元一	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻再生発生医学研究室/眼科学	
		前野 紗代	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)/眼科学	
		山口 昌大	順天堂大学大学院医学研究科眼科学/眼科学	
		倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部/統計学	SR

(7) 外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
		天野 史郎	医療法人社団 済安堂 お茶の水・井上眼科クリニック/眼科学	ガイドラインの評価
		尾島 俊之	浜松医科大学健康社会医学/公衆衛生学, 疫学	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	膠様滴状角膜ジストロフィの診療に関わるすべての眼科医に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては可能な限り Minds に準拠し、ガイドライン作成の全課程を通じて作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは、患者と医療者の意思決定をサポートするために最適と考えられる推奨を提示するものであり、医療現場の裁量を制限するものではない。 実際の判断は、医療施設の状況や医師の経験、患者の病態、価値観、コストなどを考慮し、主治医と患者が協働して決定すべきである。
利益相反	診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告対象は次のとおりである。 - 委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態 - 申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。 <カテゴリー> F (Financial Support / 経済的支援) 勤務先組織をとおして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*: 企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ) I (Personal Financial Interest / 個人的な経済利益) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 E (Employee / 利害に関係のある企業の従業員) 利害に関係のある企業の従業員である場合 C (Consultant / 利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている) 現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合 P (Patent / 特許権を有する、または特許を申請中) 研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業など)特許権を有する場合、または特許を申請中の場合 R (薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬などを受け取っている) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合。*: 報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む N (No Commercial Relationship / 上記カテゴリーのすべてに該当しない) 上記カテゴリーのすべてに該当しない場合 <クラス> I. 0円 II. 1円から50万円未満 III. 50万円から500万円 IV. 500万円超 確認した結果、申告された企業は次のとおりである。 企業名(50音順): CorneaGen, HOYA, Novoxel Japan, 大塚製薬, サンコンタクトレンズ, トーメーコーポレーション, メニコン, レイメイ, 参天製薬, ジョンソン・エンド・ジョンソン ビジョンケアカンパニー, 千寿製薬, 第一三共, 日本アルコン, ビーバービテックインターナショナルジャパン, ロート製薬 各 CQ/BQ の内容に関連する利益相反がある委員はいなかった。そのため申告された利益相反はいずれも推奨決定に影響しなかった。

項目	本文
作成資金	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 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
組織編成	ガイドライン統括委員会
	研究代表者および研究分担者である、眼科医14名により編成された。
	ガイドライン作成グループ
	ガイドライン統括委員会によって選定された、眼科医8名により編成された。
	SR チーム
	ガイドライン統括委員会によって選定された眼科医20名および統計グループ2名により編成された。
作成工程	準備
	2020年7月20日 第1回班会議(web開催) ・診療ガイドラインの定義、作成するうえでの注意事項の確認が行われた。 ・作成体制の決定、外部評価委員の決定が行われた。
	スコープ
	2020年10月 メーリングリストによる議論 ・ガイドライン作成グループにより作成されたスコープ草案をもとにディスカッションが行われた。 2021年3月29日 第3回班会議(web開催) ・スコープ草案修正版をもとにディスカッションが行われ、スコープの最終化が行われた。
	SR
	2021年1月28日 ・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書を取り交わした。 2021年5月31日 ガイドライン作成グループミーティング(web開催) ・文献検索方法、検索データベース、データベースの採録期間などについてディスカッションが行われた。 2021年11月～12月 ・日本医学図書館協会から文献検索の結果を受け取り、SRを開始した。 ・検索式および検索結果は研究班ホームページ上で公開を予定している 2022年1月～4月 ・一次スクリーニングおよび二次スクリーニングを実施した。 ・エビデンスの評価およびSRまとめが行われた。 2022年4月～11月 ・統計チームによる確認およびSRまとめの修正が行われた。
	推奨作成
	2022年11月～2023年2月 ・ガイドライン作成グループにより推奨草案が作成された。 2023年3月 第4回班会議(web開催) ・推奨草案をもとに、インフォーマルコンセンサス形成法により推奨が決定された。 2023年9月～2024年9月 ・外部評価が行われ、推奨および解説文の修正が行われた。(外部評価の結果は研究班ホームページ上で公開を予定している。
	最終化
	2024年10月～2025年3月 ・作成した診療ガイドライン案に対してパブリックコメントの募集を行い、寄せられた意見をもとに改訂後、最終化した。(パブリックコメントの結果は研究班ホームページ上で公開を予定している。
	公開

第2章 スコープ

I 臨床的特徴

膠様滴状角膜ジストロフィ (gelatinous drop-like dystrophy: GDLD) は常染色体潜性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで, tumor associated calcium transducer 2 (TACSTD2) 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¹⁾²⁾. 角膜移植を行っても再発し, 繰り返す角膜移植により, 混濁による視機能低下に加えて, 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^{3)~6)}. 緑内障の発症頻度についてバックグラウンドクエスチョン (BQ) 2 でまとめ, 予後を予測するうえで有用な所見について BQ3 でまとめた.

II 疫学的特徴

本疾患は遺伝性疾患で, 常染色体潜性遺伝形式を示す. 発症頻度の地域差があり, 日本は発症頻度が高く, 欧米ではまれである. 日本における有病率は 33,000 人に 1 人とされるが⁷⁾, 全国調査ではなく, '90 年代はじめに行われたアンケート調査からの推定方式である. また, 常染色体潜性遺伝をとることから, 30 年経過して, 近親婚の低下などにより発症頻度はさらに低下していると推測され, 実数と乖離している可能性が高い. 性差はない. 海外の論文は少数の症例報告のみであり, 発症頻度の検討はなされていない. これらの結果を BQ1 にまとめた.

III 診療の全体的な流れ

1. 診断および重症度

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では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について以下のように定めている.

1) 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脛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)⁸⁾ を認める.
- 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⁹⁾.

- 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 keratopathy (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.

2) 重症度分類

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。

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。

2. 治療

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レーザー角膜切除術(phototherapeutic keratectomy：PTK)、角膜移植術(表層、深部層状、全層)などが行われる。診断基準の症状および検査所見を満たす場合、エキシマレーザーによるPTK、角膜移植を施行可能な専門施設における治療介入を検討する。

PTKが手術の第一選択になるが、開始時期の判断についてクリニカルクエスション(CQ)2にまとめた。膠様滴状角膜ジストロフィは再発率が高いことが問題となる。治療後数年で再発するため、若年時から一生にわたる経過観察が必要であり、予後不良な角膜疾患の一つである。再発、拒絶反応などにより繰り返し角膜移植が行われることも多く、混濁に加えて、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。したがって、再発予防が大事になるが、輪部上皮移植や角膜上皮形成術、治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)の再発に対する影響について、CQ2およびCQ3にまとめた。

Ⅳ 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の診療ガイドライン

2. 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする。

- ・膠様滴状角膜ジストロフィの診断
- ・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の治療およ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

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、患者

5. 既存ガイドラインとの関係

本邦において既存の診療ガイドラインは存在しない。

6. 重要臨床課題

1) 膠様滴状角膜ジストロフィの発症頻度

3万人に1人と報告されているが、近年の報告はされていない。常染色体潜性遺伝であり、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。

2) 治療用SCLの予防効果

治療用SCL装用が再発までの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。

3) PTKの術式選択および治療時期

膠様滴状角膜ジストロフィの治療選択肢はPTK、角膜移植術があり、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。

4) 再発予防のオプション

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。

5) 緑内障の合併

アミロイドの線維柱帯への沈着、術後長期の副腎皮質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。

6) 膠様滴状角膜ジストロフィの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は予後不良の疾患である。一方で、40年以上経過しても矯正視力が0.7以上に保たれている症例も報告されているが、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。

7. ガイドラインがカバーする範囲

膠様滴状角膜ジストロフィと診断された患者

8. CQリスト

CQ1：膠様滴状角膜ジストロフィに対するSCL装用は進行予防に有用か？

CQ2：膠様滴状角膜ジストロフィに対するPTKは推奨されるか？

CQ3：膠様滴状角膜ジストロフィ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？

V システマティックレビュー(SR)に関する事項

1. 実施スケジュール

文献検索：2021年11月～12月

文献スクリーニング：2022年1月～2022年4月

エビデンス総体の評価および統合：2022年4月～11月

2. エビデンスの検索

1) エビデンスタイプ

既存の診療ガイドライン, SR/メタアナリシス(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(RCT), 観察研究(コホート研究, 症例対照研究など), 症例集積研究を対象とする.

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などがあれば追加する.

3) 検索の基本方針

既存ガイドライン, SR/MA 論文などの把握および検索漏れを防ぐため, まずはじめに全般検索を行い, その後 CQ ごとに個別検索を行う. すべ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すべてを検索対象とする. 言語については英語と日本語を対象とする.

3. 文献の選択基準, 除外基準

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. 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

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.

VI 推奨作成から最終化, 公開までに 関する事項

1. 推奨作成の基本方針

推奨の決定は, ガイドライン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」のほか, 「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

外部評価を実施する. また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

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. また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

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うえ決定する.

(村上 晶, 山口 昌大)

文 献

- 1) 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.
- 2) Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, Fukuoka H, Matsuda A, Nishida K, et al : Two novel mutations of TACSTD2 found in three Japanese gelatinous drop-like corneal dystrophy families with their aberrant subcellular localization. *Mol Vis* 17 : 965-970, 2011.
- 3) Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Chuephanich P, Inatomi T, Kinoshita S : Boston Type 1 Keratoprosthesis for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Optom Vis Sci* 93 : 640-646, 2016.
- 4) 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.
- 5) 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* 74 : 971-976, 2020.
- 6) 田中 文, 栗山泰明, 大橋裕一, 木下 茂, 眞鍋 禮三 : 膠様滴状角膜変性症と続発緑内障. *日眼* 42 : 923-925, 1991.
- 7) 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.
- 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) 辻川元一 : 膠様滴状角膜ジストロフィ. *眼科* 66 : 533-539, 2024.

第3章 推 奨

I 疫 学

BQ1 膠様滴状角膜ジストロフィの発症頻度はどのくらいか？

(村上 晶, 山口 昌大)

膠様滴状角膜ジストロフィの発症頻度について文献検索を行った。日本語を除く非英語論文は除外した。膠様滴状角膜ジストロフィは発症頻度の地域差があり、日本では高く、欧米ではまれとされてきた。今回、発症頻度をアウトカムとしてシステマティックレビュー(SR)を行った。

1. 日本国内

膠様滴状角膜ジストロフィの発症頻度について直接調査した日本国内の報告は1報のみであった。1992年の論文¹⁾では、全国25大学からのアンケート回答で得られた54症例50家系について、発症者の正常両親の近親婚率から集団遺伝学的解析が行われ、発症頻度は33,000人に1人と推定されている。しかし、全国調査ではなく、アンケート調査からの推定方式であるため、実際の発症頻度と乖離している可能性を否定できない。また、常染色体潜性遺伝をとることから、30年経過して、近親婚の低下などにより発症頻度はさらに低下していると推測される。

2. 海外

海外の論文は中国、ベトナム、インド、イラン、レバノン、トルコ、アメリカ、メキシコ、ブラジル、コロンビアなどから報告があった^{2)~10)}。しかし、いずれも少数の症例報告のみであり、発症頻度の検討ができるほどの症例集積研究は行われていない。

3. Future Research Question

Future Research Questionとして今後の検討を要する。日本および世界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。今回の検討対象としたのは文献1報のみ、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であった。

文 献

- 1) 河野博之, 藤木慶子, 金井 淳: こう様滴状角膜変性症の発症頻度. あたらしい眼科 9巻: 1879-1882, 1992.
- 2) Morantes S, Evans CJ, Valencia AV, Davidson AE, Hardcastle AJ, Ruiz Linares A, et al: Spectrum of clinical signs and genetic characterization of gelatinous drop-like corneal dystrophy in a Colombian family. *Cornea* 35: 1141-1146, 2016.

- 3) Cabral-Macias J, Zenteno JC, Ramirez-Miranda A, Navas A, Bermudez-Magner JA, Boullosa-Graña VM, et al: Familial gelatinous drop-like corneal dystrophy caused by a novel nonsense TACSTD2 mutation. *Cornea* 35: 987-990, 2016.
- 4) Fadlallah A, Jakobiec FA, Mendoza PR, Zalloua PA, Melki SA: Boston type I keratoprosthesis for treatment of gelatinous drop-like corneal dystrophy after repeated graft failure. *Semin Ophthalmol* 30: 150-153, 2015.
- 5) Magalhães Ode A, Rymer S, Marinho DR, Kwitko S, Cardoso IH, Kliemann L: Optical coherence tomography image in gelatinous drop-like corneal dystrophy: case report. *Arq Bras Oftalmol* 75: 356-357, 2012.
- 6) Paliwal P, Gupta J, Tandon R, Sharma N, Titiyal JS, Kashyap S: Identification and characterization of a novel TACSTD2 mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis* 16: 729-739, 2010.
- 7) Alavi A, Elahi E, Tehrani MH, Amoli FA, Javadi MA, Rafati N et al: Four mutations (three novel, one founder) in TACSTD2 among Iranian GDL patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 4490-4497, 2007.
- 8) Markoff A, Bogdanova N, Uhlig CE, Groppe M, Horst J, Kennerknecht I: A novel TACSTD2 gene mutation in a Turkish family with a gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mov Vis* 12: 1473-1476, 2006.
- 9) Ha NT, Chau HM, Cung le X, Thanh TK, Fujiki K, Murakami A, et al: A novel mutation of M1S1 gene found in a Vietnamese patient with gelatinous droplike corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 135: 390-393, 2003.
- 10) Jing Y, Liu C, Wang L: A novel TACSTD2 mutation identified in two Chinese brothers with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis* 15: 1580-1588, 2009.

II 治 療

CQ1 膠様滴状角膜ジストロフィに対するソフトコンタクトレンズ(SCL)装用は進行予防に有用か？

(西田 幸二, 辻川 元一, 大家 義則, 前野 紗代)

推奨提示

膠様滴状角膜ジストロフィに対して治療用 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、脂質や蛋白質成分による 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うことを前提に選択されるべき治療である。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

エビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

膠様滴状角膜ジストロフィは *TACSTD2* 遺伝子の機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能低下を本態とする疾患である。バリア機能低下に伴う膠様滴状物の角膜上皮下への沈着や角膜混濁を生じるために角膜移植を必要とする症例が多いが, 移植後にも同様病変の再発が必発である。また膠様隆起病変出現による羞明, 異物感, 眼痛などの刺激症状を生じることも多い。本邦では, これらの病変の進行や再発抑制を目的に膠様滴状角膜ジストロフィに対する SCL 装用は慣例的に行われてきた。膠様滴状角膜ジストロフィへの SCL 装用による利益(視力および自覚症状の改善, 臨床所見の改善, 手術介入回数の減少)および不利益(有害事象)を調べるために SR を行った。

SCL 装用による利益としては, 視力の改善または維持, SCL 装用後 1 か月から自覚症状改善, 膠様隆起病変の再発抑制, 手術間隔の延長が期待される。一方不利益として, 感染性角膜炎, 脂質や蛋白質成分による 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あるが, 定期的なレンズ交換や経過観察で安全性は確保され则认为。しかしながら膠様滴状角膜ジストロフィが希少疾患であることが関連しているのか, ランダム化比較試験(RCT)やメタアナリシス(MA)などのエビデンスレベルの高い研究デザインでの報告はなかった。以上のことから, 膠様滴状角膜ジストロフィに対して SCL 装用を行うことを弱く推奨することとした。

SR レポートのまとめ

SCL 使用の適応となる症例としては, ①手術未施行症例, ②手術後症例(再発あり), ③手術施行症例(再発なし)の 3 つがある。

1. 視力の改善

視力の改善に関しては, ①手術未施行症例および②手術後症例(再発あり)の SCL 装用・非装用を比較した後ろ向きコホート研究 1 報¹⁾と③手術施行症例(再発なし)の SCL 装用症例集積 1 報²⁾を採用した。

Maeno らの SCL 装用・非装用を比較した後ろ向きコホート研究では, 視力変化に関して SCL 装用(11/17 眼)と非装用(6/17 眼)を手術介入のない 3 年間で比較した。

SCL 装用では視力維持または改善を認め, SCL 非装用では視力低下または維持という結果であったが, 有意差はなかった(Mann-Whitney の U 検定, $p=0.14$)¹⁾。大浦らの治療的レーザー角膜切除術(phototherapeutic keratectomy: PTK)後の SCL 装用症例集積では, 術後 3 年間視力維持を認めた(5/5 眼)²⁾。全体として, SCL 装用 3 年間で視力の増悪は認めないものの, 視力の改善効果は明らかではないと考えられた。

2. 自覚症状の改善

自覚症状の改善に関しては, ①手術未施行例, ②手術後症例(再発あり), および③手術施行症例(再発なし)での SCL 装用症例集積 1 報³⁾を採用した。

宮本らの SCL 装用症例集積では, SCL 装用 1 か月後より羞明, 異物感, 流涙の自覚症状改善を認めた(3 眼/4 眼)³⁾。概して, ①手術未施行例, ②手術後症例(再発あり), ③手術施行症例(再発なし)において SCL 装用後 1 か月から自覚症状改善を認めると考えられた。

3. 眼表面再建

1) 臨床所見の改善

臨床所見の改善に関しては, ①手術未施行例, ②手術後症例(再発あり)での SCL 装用・非装用を比較した後ろ向きコホート研究 1 報¹⁾, ①手術未施行例, ②手術後症例(再発あり), ③手術施行症例(再発なし)での SCL 装用症例集積 1 報³⁾, ③手術施行症例(再発なし)での SCL 装用および非装用症例集積 1 報⁴⁾, ③手術施行症例(再発なし)の SCL 装用症例集積 1 報²⁾, ③手術施行症例(再発なし)の SCL 装用症例報告 2 報⁵⁾⁶⁾を採用した。

Maeno らの SCL 装用・非装用を定量比較した研究では, 角膜混濁および血管侵入では SCL 装用(11/17 眼)と非装用(6/17 眼)で有意差はないものの($p=0.509$, $p=1.000$), 膠様隆起病変に関しては SCL 装用により有意な進行抑制効果を認めた(Fisher 検定, $p=0.0179$)¹⁾。宮本らの SCL 装用症例集積では, 手術未施行例, 手術後症例(再発あり), 手術施行症例(再発なし)いずれでも SCL 装用 1 か月後より膠様隆起病変, 前眼部炎症, 上皮下混濁の改善を認めた(2 例 3 眼)³⁾。Nakatsukasa らの症例集積では, 若年 typical mulberry type(桑の実状と呼ばれる典型的な沈着の表現型)では PTK 施行例への SCL 装用で平均 8 年の再発を認めず(2 例 4 眼), 高齢の kumquat-like type(金柑型と呼ばれる表現型)の SCL 非装用症例(1 例 2 眼)に関しては, 全層角膜移植術(PKP)後 1 年, 角膜上皮形成術後 11 年で臨床所見の再発を認めた⁴⁾。大浦らの PTK 施行例への SCL 装用症例集積では, 術後 3 年で血管侵入は認めた(4/5 眼)ものの, 膠様隆起病変再発(5 例 5 眼)はなかった²⁾。宮本らの, 周辺部結膜切除・表層角膜移植(LKP)および角膜上皮形成術施行例での SCL 装用症例報告では 3 年間臨床所見の再発は認めなかった⁵⁾。その他, 井田らは, 若年 kumquat-like type 再発への角膜切除術施行症例の SCL 装用を報告している⁶⁾。

全体として、①手術未施行例、②手術後症例(再発あり)、③手術施行症例(再発なし)いずれにおいても、装用後1か月から効果が出現し、3年以上の期間でもSCL装用により膠様隆起病変再発抑制を認めるという結果であった。

2) 手術介入回数の減少

手術介入回数の減少に関しては、①手術未施行例、②手術後症例(再発あり)、および③手術施行症例(再発なし)へのSCL装用・非装用での手術介入間隔を定量比較した後ろ向きコホート研究1報¹⁾、SCL装用指導した場合の平均40年の長期治療成績の症例集積1報⁷⁾を採用した。

Maenoらの後ろ向きコホート研究では、初診日より手術介入までの期間(中央値)に関してはSCL装用(16/38眼)で6.9年、非装用(22/38眼)で2.7年であり、有意差を認めた(logrank検定、 $p=0.0007$)。手術介入の発生率はSCL装用例では4.57/100人年、非装用例では25.03/100人年であった¹⁾。野地らはSCL装用指導した場合の平均40年(範囲:28~48年)の長期治療成績を報告しており、1眼あたりの平均移植回数 4.3 ± 2.2 回(平均値 $\pm$ 標準偏差、範囲:2~9回)で、LKPでもPKPでも約10年での再移植を施行していた(6例12眼)⁷⁾。

Lekhanontらの進行例に対するBoston keratoprosthesis(以下、Boston Kpro)に関する3例の症例集積では、Boston Kpro後はSCL脱落によりSCL装用できなかったが、SCL非装用でも5~6年間にわたり視力維持、および術後手術介入を要さない良好な経過を得た(3/4例)⁸⁾。

全体として、膠様滴状角膜ジストロフィでは角膜移植後も再移植を繰り返すが、再移植までの手術間隔は、SCL装用指導では6.9~10年、SCL非装用では2.7年という結果であった。①手術未施行例、②手術後症例(再発あり)、および③手術施行症例(再発なし)において、SCL装用により手術介入頻度の減少に寄与するという結果であった。

4. 有害事象

SCL装用での有害事象に関しては、手術未施行例、手術後症例(再発あり)、手術施行症例(再発なし)へのSCL装用での細菌性角膜炎の症例集積1報⁹⁾、SCL装用症例集積1報³⁾。手術施行症例(再発なし)へのSCL装用症例報告1報⁵⁾、Boston Kproに関する症例集積1報⁸⁾を採用した。SCL装用、SCL非装用で比較した報告はなかった。

前野らのSCL装用での細菌性角膜炎の症例集積では、平均12.1年(22例42眼)の経過観察期間中、SCL装用下感染性角膜炎の発症は16.7%(7/42眼)であった。発症例は全例角膜移植既往があり、全例抗菌薬・副腎皮質ステロイド点眼使用中であった。角膜穿孔や角膜移植を要した症例はなく、全例保存的加療で改善を認めた⁹⁾。複数回の角膜移植、角膜移植後の副腎皮質ステロイド使用、使用点眼・防腐剤のレンズ貯留による薬剤毒性、膠様滴状角膜ジストロフィ本態の角膜上皮バリア機能異常、幹

細胞疲弊など、膠様滴状角膜ジストロフィでのSCL装用は感染リスクを有する²⁾⁹⁾。宮本らのSCL装用症例集積では、タイトフィッティングによる眼痛を認めた(1/3例)³⁾。また、30%の症例において、脂質や蛋白質成分、薬剤によるSCL表面沈着物形成を認めると報告されている³⁾⁵⁾。Lekhanontらの進行例に対するBoston Kproに関する症例集積では、周辺部角膜のアミロイド沈着でSCL脱落を認め、Boston Kpro後SCL装用は困難であったという結果(4/4眼)であった⁸⁾。

Future Research Question

SCL装用による視力への影響に関しては、SCL装用で視力維持または改善を認めるが後ろ向きコホート研究1報¹⁾、症例集積1報²⁾の報告であり、SCL装用・非装用での有意差は明らかではなかった。さらに多数例での検討が望ましいが、希少疾患のため実施には相当のハードルが存在する。また、自覚症状の変化に関する論文も国内からの症例集積1報³⁾のみと非常に限られる。今後多施設共同研究により、多数のSCL装用症例の蓄積を図り、視力、自覚症状についてもSCL装用効果を評価していくことが望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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. *日眼紀* 58: 384-388, 2007.
- 3) 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.
- 4) Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, Fukuoka H, Matsuda A, Nishida K, et al: Two novel mutations of TACSTD2 found in three Japanese gelatinous drop-like corneal dystrophy families with their aberrant subcellular localization. *Mol Vis* 19: 965-970, 2011.
- 5) 宮本和久, 石井康雄, 大橋裕一: 膠様滴状角膜変性症患者の連続装用ソフトコンタクトレンズ沈着物. *臨眼* 50: 1391-1393, 1996.
- 6) 井田泰嗣, 春木智子, 宮崎 大, 井上幸次, 難波栄二, 中川奈保子: 遺伝子診断で確定した若年発症の金柑型膠様滴状角膜ジストロフィの1例. *臨眼* 69: 671-676, 2015.
- 7) 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* 74: 971-976, 2020.
- 8) Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Chuephanich P, Inatomi T, Kinoshita S: Boston type 1 kerato-

prosthesis for gelatinous drop-like corneal dystrophy. Optom Vis Sci 93 : 640-646, 2016.

- 9) 前野紗代, 辻川元一, 繁田龍二郎, 大家義則, 相馬剛至, 高 静花, 他: 膠様滴状角膜ジストロフィでの治療用ソフトコンタクトレンズ装用時における細菌性角膜炎. 日コンタクトレンズ会誌 61 : 124-131, 2019.

CQ2 膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK は推奨されるか?

(外園 千恵, 北澤 耕司, 出口 英人)

推奨提示

膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK は, 治療用 SCL 装用下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。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

膠様滴状角膜ジストロフィに対しては治療用 SCL を使用することで病変の進行を遅らせ, 外科的治療の必要性を減らせることが報告されているが, 病変が進行すると SCL 装用が困難となるため, PTK が実施される。本 CQ の作成にあたっては視力の改善と角膜透明治癒率を重要視した。しかしながら膠様滴状角膜ジストロフィは海外からの報告がほとんどなく, また希少疾患であることから RCT など存在しないため, 医療者の考え方, 医療環境, 患者やその家族の強い要望などに大きく左右される可能性がある。

膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK の術後成績についての論文検索を行ったところ, 該当する海外からの報告はなく, 術後長期成績を検討した本邦からの症例集積研究 2 報を採用した。各報告における手術施行時の年齢, 術後観察期間, 疾患の重症度にはばらつきが多い点に注意が必要である。また症例集積研究や症例報告では, 比較的経過の良好な症例が報告されやすい一方で, 不良な症例は報告されにくいという出版バイアスを考慮する必要がある。

膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK は保険診療として実施可能である。しかしながらこれまでの研究はいずれも PTK を行わなかった群との比較はできておらず, また膠様滴状角膜ジストロフィは日本からの報告がほとんどで海外からの報告は非常に限られ, 患者数も限られている。さらに治療の特性上 RCT は困難である。

SR レポートのまとめ

膠様滴状角膜ジストロフィに対する PTK について論文検索を実施した。海外からの報告はなく, 今回採用した 2 論文はいずれも日本からの報告であった。いずれの論文も膠様滴状角膜ジストロフィに対して PTK を実施し, 長期の予後を検討した論文であり, 治療介入の時期は, 臨床医が治療を必要と判断した時点と考えられた。

10 例 16 眼に対して PTK を行い, 長期経過を観察した研究¹⁾では, 術後 1, 3, 6 か月後に視力を測定し, そのうちの最高視力を術後視力として採用した。PTK 施行により, 術前の平均 logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) 視力が 1.09 ± 0.80 (平均値 $\pm$ 標準偏差) から術後 0.20 ± 0.18 へと改善がみられた。また 2 段階以上の視力の改善がみられた割合は 87.5% であった。一方 5 例 5 眼に対して PTK を行い, 3 年間術後経過を観察した研究²⁾では, 術前視力の平均値が小数視力で 0.09 なのに対し, 術後は 0.55 (術後 1 か月), 0.70 (術後 3 か月), 0.66 (術後 6 か月), 0.59 (術後 1 年), 0.67 (術後 3 年) といずれも改善しており, 2 段階以上の視力改善は 80.0% であった。

透明治癒率については直接的な記述はなかった。10 例 16 眼に対して PTK を行い, 平均 44.0 か月の長期経過を観察した研究¹⁾では 1 眼で再発を認め, 深部層状角膜移植術 (DALK) を施行されたが, 他の 15 眼は再発なく予後良好であった。Kaplan-Meier 解析に基づく再発までの推定期間は術後 119.6 か月であった。また 5 例 5 眼に PTK を行い, 術後 3 年まで観察した研究²⁾では全症例で術後再発を認めず予後良好であった。有害事象についてはいずれの報告でも重篤な合併症に関する記載はなかった。

膠様滴状角膜ジストロフィに治療用 SCL を装着することで, 病変の進行を遅らせ, 外科的手術の必要性を減少させることが過去に報告されている³⁾。採用した 2 論文はいずれも術後に全例で治療用 SCL を装用しており, 再発予防に寄与したと考えられた。また全例で重篤な合併症は認めなかった。PTK には混濁除去に加え, 表層を滑らかにすることから, 不正乱視を可能な限り取り除くことができ, さらに治療用 SCL がスムーズにフィットすることで術後視力改善が期待できる²⁾。

以上より, 膠様滴状角膜ジストロフィへの PTK は, 視力低下や異物感などの自覚症状が悪化すれば推奨される。

Future Research Question

今回対象となった研究は, いずれも PTK を行わなかった群との比較はできておらず, その検討が必要である。また膠様滴状角膜ジストロフィは日本からの報告がほとんどで海外からの報告は非常に限られ, 患者数も限られている。さらに治療の特性上 RCT は困難である。そのため今後のエビデンス構築として, 多施設共同研究で膠様滴状角膜ジストロフィに対し, 前向きおよび後ろ向きに

PTKを行った症例とPTKを行わなかった症例を比較検討し、年齢、術前視力、眼表面の所見を考慮して術後予後を評価するのが望ましい。

文 献

- 1) Hieda O, Kawasaki S, Yamamura K, Nakatsukasa M, Kinoshita S, Sotozono C: Clinical outcomes and time to recurrence of phototherapeutic keratectomy in Japan. *Medicine (Baltimore)* 98: e16216, 2019.
- 2) 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. *日眼紀* 58: 384-388, 2007.
- 3) 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.

CQ3 膠様滴状角膜ジストロフィ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？

(島崎 潤, 富田 大輔, 平山 雅敏)

推奨提示

膠様滴状角膜ジストロフィに対して、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。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

☐ A(強) ☐ B(中) ☒ C(弱) ☐ D(非常に弱い)

推奨作成の経過

膠様滴状角膜ジストロフィによって高度の角膜混濁を生じた場合、視力回復のために角膜移植が必要となる。しかしながら、PKPやLKPのみでは、術後数年で混濁の再発が必発であり、角膜移植を繰り返さなければならぬことが患者の大きな負担となってきた。膠様滴状角膜ジストロフィの再発は、上皮細胞によって産生されるアミロイドの沈着によってもたらされることより、輪部上皮移植、角膜上皮形成術によって角膜上皮の未分化細胞を移植することで再発を予防もしくは抑制することができるのではないかと仮説により臨床研究が行われた。

SRの結果、角膜上皮形成術とLKPを併用して実施した報告、および輪部上皮移植とLKPあるいはPKPを併用して実施した報告が各2報存在した。いずれの報告でも、再発の割合の減少、および再発までの期間の延長が

報告されており、輪部上皮移植、角膜上皮形成術は膠様滴状角膜ジストロフィの再発予防や抑制に有用であると考えられた。一方で、上皮移植後の免疫学的拒絶反応は通常の角膜移植と比較してその頻度が高いことが知られており、その抑制のために副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の長期投与が行われることが一般的である。投与中には、定期的な採血などの全身チェックや、白内障や緑内障、感染性角膜炎などに対する厳密な術後管理が必要と考えられる。これらによって頻回の通院や費用などの患者負担が生じる場合が多く、手術決定の際に考慮に入れる必要がある。

ここにあげた論文は、いずれも後ろ向きの比較的小数の症例集積研究であり、エビデンスレベルが高いとはいえない。また、組入れ基準の不統一や出版バイアスが存在する可能性も考えられた。

SR レポートのまとめ

膠様滴状角膜ジストロフィ症例において、輪部上皮移植、角膜上皮形成術は再発予防に有用かどうかを目的とし論文検索を実施した。

膠様滴状角膜ジストロフィに対する輪部上皮移植、角膜上皮形成術について、臨床成績を検討した文献は、系統的検索を実施した結果、角膜上皮形成術をLKPに併用して実施した報告が2報¹⁾²⁾、輪部上皮移植をLKPあるいはPKPに併用して実施した報告が2報³⁾⁴⁾であった。

膠様滴状角膜ジストロフィの輪部上皮移植、角膜上皮形成術後の再発については、これまでに前向き研究やMAの報告はなく、今回、検討した文献は後ろ向き症例集積研究であった。

1. 再発率と再発期間

角膜上皮形成術を併用した膠様滴状角膜ジストロフィの治療では、併用しない群と比較し、2報¹⁾²⁾とも再発率は減少した。また、再発までの期間も併用群のほうが長かった。また、輪部上皮移植を併用した膠様滴状角膜ジストロフィの治療では、Shimazakiら⁴⁾は6年の経過観察で再発率は11.1%にとどまり、Mavahedanら³⁾は平均23か月の期間において再発を認めず、良好であると報告した。

2. 有害事象

角膜上皮形成術併用、角膜輪部上皮移植併用のいずれにおいても拒絶反応、術後続発緑内障の報告があった。Shimazakiらの報告では、輪部上皮移植併用例でシクロスポリン内服の必要性や、拒絶反応の危険性、外科手術が必要となる緑内障の発生が指摘されている。

上記の結果から、輪部上皮移植、角膜上皮形成術は術後管理における拒絶反応や緑内障に気を付ける必要があるものの、再発予防に有用であると考えられた。

Future Research Question

今回の調査において、膠様滴状角膜ジストロフィに対

する単角膜移植と輪部上皮移植/角膜上皮形成の併用術式の有用性について、一定の有用性は考えられたものの、少数の症例による後ろ向き研究を主体とした臨床研究が主であり、バイアスリスクも懸念された。今後、多施設研究による多数例の組入れや前向き研究、比較対照研究によって、角膜移植術と輪部上皮移植/角膜上皮形成術併用の有用性について検討が行われることが望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

III 眼合併症

BQ2 膠様滴状角膜ジストロフィの緑内障合併率はいくらですか？

(臼井 智彦, 宮井 尊史, 豊野 哲也, 小野 喬)

膠様滴状角膜ジストロフィの緑内障合併率についてSRを行った。また膠様滴状角膜ジストロフィでは、角膜混濁を呈すること、角膜剛性が変化していることなどから、眼圧測定、眼底検査、視野検査といった緑内障の評価自体が困難な疾患であるが、日本語論文および英語論文の検索を行い、英語2報¹⁾²⁾、日本語2報³⁾⁴⁾、計4報の症例対照研究および症例集積研究について検討が行われた。合併率を算出するため、1例報告などの症例報告は除外された。

1. 緑内障の発生割合

SRによると膠様滴状角膜ジストロフィの緑内障発症率は8.3~55.6%となった^{1)~4)}。ただし、角膜移植後の緑内障合併について記載したものも含まれており^{1)~3)}、角膜移植未施行の症例においては46眼中12眼(28.6%)に緑内障が発症したとの報告が1報認められている⁴⁾。

2. 視野の維持

膠様滴状角膜ジストロフィでは重篤な角膜混濁を呈するようになるため、視野の評価自体が困難であることが推察され、各報告において緑内障の進行評価についての詳細な記載はみられなかった。今回の検討の中では、角膜移植を行った症例を含めて視野狭窄の進行が22.2%に

認められたことと²⁾、20年以上長期観察可能であった6例12眼のうち1眼(8.3%)で光覚が消失したという報告がみられた³⁾。

3. 眼圧の低下

膠様滴状角膜ジストロフィでは、上皮が粗造なことや、角膜剛性の変化から眼圧の評価や解釈が難しいことが考えられ、今回のSRで調査した報告においては具体的な眼圧の記載がみられるものがなかった。ただし緑内障を発症したケースでは、眼圧下降点眼薬の使用や¹⁾³⁾、外科的介入が行われていた²⁾³⁾。

今回のSRにおいては、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いた。いずれも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であった。膠様滴状角膜ジストロフィの緑内障合併率についての前向き研究およびMAの報告はなく、現状ではBQに対する明確な解答を得るのは困難な状況であった。

Future Research Question

今回実施した系統的文献検索において、膠様滴状角膜ジストロフィにおける緑内障合併率について記載した文献はわずか4報と非常に少なかった。いずれの報告も後ろ向きの観察研究であり、眼圧や視野検査の結果などの緑内障診療における重要な臨床データが記載されていなかった。

今後のリサーチクエストとして、角膜移植前の膠様滴状角膜ジストロフィにおける緑内障の合併率の評価が必要と考えられる。

膠様滴状角膜ジストロフィの症例における眼圧評価は困難であるが、圧平眼圧計や眼瞼眼圧計などを用いた評価は参考になると考えられ、また光干渉断層計による緑内障性視神経症や網膜の評価などは角膜混濁が強くなければ可能である。

今後、緑内障眼において変化すると考えられる上記を含むパラメータの解析のため、新規に診断した膠様滴状角膜ジストロフィの症例における視神経や網膜、そして視野の評価を行うと同時に、その経時的な推移を前向きに評価する研究が望まれる。

文 献

- 1) Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Chuephanich P, Inatomi T, Kinoshita S: Boston type 1 keratoprosthesis for gelatinous drop-like corneal dystrophy. Optom Vis Sci 93: 640-646, 2016.
- 2) 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.
- 3) 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 74 : 971-976, 2020.

- 4) 田中 文, 桑山泰明, 大橋裕一, 木下 茂, 眞鍋禮三 : 膠様滴状角膜変性症と続発緑内障. 日眼紀 42 : 923-925, 1991.

BQ3 膠様滴状角膜ジストロフィの視力予後を予測するうえで有用な所見は何か?

(堀 裕一, 鈴木 崇, 岡島 行伸)

膠様滴状角膜ジストロフィは *TACSTD2* 遺伝子の異常が原因で起こる進行性の疾患で, 角膜実質にアミロイドが沈着する. 幼少期から思春期にかけて発症し両眼に異物感や羞明感, 流涙などを呈し, はじめに角膜中央にアミロイドの小隆起を認める. その後, 黄色隆起物が出現し視力低下を来す.

SR チームの検討では, 膠様滴状角膜ジストロフィの視力予後を決める因子に関して特化して研究を行った過去の論文は見当たらなかった. しかしながら, いくつかの観察研究から, どのような症例は重症で, 視力の予後が悪く, どのように介入すれば視力維持ができる可能性があるかは, 類推することができ, 本項ではそれらについて報告する. 今後, 長期経過観察や RCT が実施されれば, 臨床診療のためのより確かなエビデンスが得られると思われる.

1. 病型分類

膠様滴状角膜ジストロフィは, 角膜混濁のタイプによって typical mulberry type, band-keratopathy type, kumquat-like type, stromal opacity type の4つのタイプに分類される¹⁾. これは細隙灯顕微鏡を用いて前眼部を観察することで分類が可能である. Typical mulberry type, band-keratopathy type は初期～中期に発生しやすく, kumquat-like type は後期に発生する傾向がある. 特に kumquat-like type では時間の経過とともに症状が重くなると報告されている¹⁾. よって, 前眼部を観察し, 膠様滴状角膜ジストロフィの病型が kumquat-like type であった場合, 視力予後が不良であることが予想される.

2. 角膜上皮保護(治療用 SCL 装用)

膠様滴状角膜ジストロフィは角膜上皮障害を来すため, 角膜上皮障害が持続することによりアミロイド沈着が促進され視力の低下を招くおそれがある. そのため, すべての病期において角膜保護点眼薬などによる角膜上皮のメンテナンスは重要である²⁾. よって, 長期にわたって角膜上皮障害が持続する症例では, 視力予後が不良となる可能性が高い. 長期にわたって視力を維持するためには積極的な角膜上皮保護への介入が重要であると思われる. 特に, Maeno²⁾らは, 角膜上皮細胞の turnover や脱落を減らし, 瞬目などの機械的な刺激から角膜上皮を保護する目的で, 積極的に治療用 SCL を使用すべきであると述べている.

以上のことから, 早期から角膜保護点眼および治療用 SCL を代表とする角膜上皮保護の介入を受けている患者の視力は比較的長期に維持されと考えられる.

3. 角膜移植などの外科的手術

重症の膠様滴状角膜ジストロフィでは角膜移植などの外科的手術が行われるが, 多くの場合, 角膜混濁は再発し, 手術は複数回に及ぶことで視力予後は不良であるとされている³⁾. Shimazaki ら⁴⁾, Movahedan ら⁵⁾は角膜移植に加え輪部上皮移植を併用することで数年間視力の維持が可能であり, また角膜移植術後の視力維持には角膜上皮修復促進, 治療用 SCL による上皮保護, 十分な抗炎症治療が重要であることを報告している. また野地らは PKP では拒絶反応や緑内障, 網膜剥離といった合併症の可能性もあるため, 術後管理の重要性も報告³⁾している.

以上のことから, もともと膠様滴状角膜ジストロフィで角膜移植が必要となる症例は, 再発リスクと緑内障, 網膜剥離などの合併症発症リスクの高さから, 長期にわたる視力予後は良好ではないと考える.

Future Research Question

膠様滴状角膜ジストロフィの視力予後に関しては, 希少疾患であるために症例数の少なさから観察研究または症例集積の論文しかなく, 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, さまざま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.

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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 74, 971-976, 2020.
- 4) 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.
- 5) 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.

第4章 公開後の取り組み

公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	解散するが、次回改訂時に再編成予定
ガイドライン作成グループ	解散するが、次回改訂時に再編成予定
システマティックレビュー(SR)チーム	解散するが、次回改訂時に再編成予定

導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌と日本眼科学会ホームページにて掲載する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会)を通じて日常診療への導入および活用促進を図る

有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会)での使用状況の調査	アンケート調査など

改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する
実施体制	ガイドライン統括委員会, ガイドライン事務局, ガイドライン作成グループ, SR チームを再編成する