

200936195A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性角膜混濁の実態把握と

診断 法確立のための研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成22年（2010年）4月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性角膜混濁の実態把握と
診断方法確立のための研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成22年（2010年）4月

目 次

I. 総括研究報告書

先天性角膜混濁の実態把握と診断方法確立のための研究

II. 分担研究報告書

1. 前眼部形成異常、輪部デルモイドの臨床像
東 範行
2. 小児の角膜移植治療の現状
大橋 裕一
3. 先天性角膜混濁の発生頻度とPAX6遺伝子異常
西田 輝夫
4. 先天性角膜混濁のオミックス分析による病態解析
東城 博雅

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

先天性角膜混濁の実態把握と診断方法確立のための研究

研究代表者 山田 昌和

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター視覚研究部・部長

研究要旨

全国の大学病院、小児医療センターを対象とした先天性角膜混濁の症例登録調査を行い、91施設（66.4%）から回答を得ることができ、全体で1歳未満の初診症例90例、1歳以上の初診症例60例を登録した。先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常と輪部デルモイドの臨床像を把握するために、国立成育医療センターの症例調査を行った。前眼部形成異常139例220眼について検討した結果、罹患眼は両眼性が74%、片眼性が26%であった。その視力予後は眼数ベースでは、6割以上が0.1未満、4割以上が0.01未満と重度の視覚障害を呈し、症例ベースで良い方の目の視力で検討した場合にも両眼性の例では、視力0.5未満のロービジョンが41%、0.1未満の社会的失明が35%となり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが推測された。輪部デルモイド42例42眼の調査結果では、全体の58.6%が弱視を合併しており、弱視のある症例では乱視が強く、遠視が強い傾向があった。デルモイドはほとんどが片眼性であり、視覚障害の原因にはなりにくい、罹患眼は弱視を伴いやすく、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

先天性角膜混濁発症者数は年間120-140例程度、出生8000-9000人に1名の頻度と推定された。このうち30-40例が視覚障害児になると推定され、先天性角膜混濁は視覚障害児全体の10-14%を占める小児の視覚障害の原因として重要な疾患であると考えられた。

研究分担者・所属機関名及び所属機関における役職名

東 範 行・国立成育医療センター
眼科 医長

大橋 裕一・愛媛大学医学系研究科医学
専攻高次機能制御部門・感
覚機能医学講座視機能外科
学分野・眼科学 教授

西田 輝夫・山口大学大学院医学系研究
科眼科学 教授

東城 博雅・大阪大学大学院医学系研究
科生化学分子生物学生命機
能研究科細胞ネットワー
ク・生化学 准教授

A. 研究目的

先天性角膜混濁は頻度は少ないものの、視力予後が不良であることから小児の視覚障害の原因として重要な疾患である。その原因は単一ではなく、先天性角膜ジストロフィなどの遺伝性角膜疾患、Peters 異常や強膜化角膜などの発生異常、輪部デルモイド、先天緑内障など様々な疾患が含まれている。先天性角膜混濁は欧米では1万の出生に1人の割合とする報告があるが、本邦での疫学的資料はこれまでになかった。個々の施設では症例の経験が少なく、臨床経験、臨床データを集積することが難しいため、その診断方法、治療方針が施設により異なってい

るのが現状である。先天性角膜混濁の多くは両眼性であり、視覚障害のために盲学校に入る症例が少なくないが、予後の判定や就学支援、教育指導の面でも基になる疫学資料がなく、適切なコンサルテーションを行いにくい。

以上のような背景から、本研究では先天性角膜混濁の実態と臨床像を把握し、的確な診断方法や治療方法の可能性について検討することを目的とした。

B. 方法

本研究では、全国の大学病院、小児医療センターを対象として先天性角膜混濁の症例登録を行うことで、本邦における先天性角膜混濁の頻度とその原因疾患について調査を行った。平成21年12月に全国の大学病院116施設、小児医療センター21施設、合計137施設に調査票を送付し、平成21年1年間に初診の先天性角膜混濁症例の有無、診断名、罹患眼を1歳未満と1歳以上の症例に分けて調査を依頼した。

研究分担者の東は先天性角膜混濁のうち最も頻度が高い前眼部形成異常と輪部デルモイドについて、両者の臨床像を把握するために国立成育医療センターの症例調査を行った。研究分担者の大橋は、網羅的に国内外の先天性角膜混濁及び小児の角膜移植に関する報告を検索し、先天性角膜混濁に対する治療の経緯、現状の把握解析を行った。研究分担者の西田は角膜ジストロフィや前眼部形成異常の

症例を対象に TGFBI および PAX6 の遺伝子異常の検索を行い、遺伝子診断の有用性について検討した。研究分担者の東城は角膜に結晶状実質混濁をきたすシュナイダークリスタル角膜ジストロフィの詳しい病態情報を得るため、患者角膜の網羅的脂質解析を行った。各々の詳細に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

倫理面への配慮として、今回の全国調査では症例の姓名、イニシャル、生年月日、居住地域など個人情報に関わる情報は収集しなかった。重複登録を防ぎ、全国調査の精度を高めるためにはイニシャルや生年月日の情報が有用であるが、上記の理由から今回は収集していない。

C. 結果

全国の大学病院 116 施設、小児医療センター 21 施設、合計 137 施設に調査票を送付し、平成 22 年 1 月末までに 91 施設 (66.4%) から回答を得ることができた。回答が得られた 91 施設中先天性角膜混濁の初診例があった施設は 56 施設 (61.5%) であった。全体で 1 歳未満の初診症例は 90 例、1 歳以上の初診症例は 60 例であった。

症例の概要を表 1 に示す。1 歳未満では前眼部形成異常が 55 例 (61%) と半数以上を占め、以下、輪部デルモイド 19 例、胎内感染 5 例、鉗子分娩 2 例などであった。1 歳以上では、前眼部形成異常が 28 例 (47%)、輪部デルモイド 22 例 (37%) が主要なものであった。原因不明例は 1

歳未満で 6 例、1 歳以上で 3 例あった。罹患眼は全体では 42% が両眼性で、58% が片眼性であった。先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。

成育医療センターの前眼部形成異常の症例調査では 139 例 220 眼の臨床像について検討した。性別は男児 68 例 109 眼、女児 71 例 111 眼であり、性差はなかった。罹患眼は両眼性が 81 例 (74%)、片眼性が 58 例 (26%) であった。前眼部形成異常 220 眼を疾患別に分類すると、Peters 異常が 160 眼 (73%) と圧倒的に多く、以下、前眼部ぶどう腫 25 眼 (11%)、Rieger 異常 17 眼 (8%)、強膜化角膜 14 眼 (6%) となり、分類不能が 4 眼 (2%) があった。

前眼部形成異常 139 例 220 眼のうち、視力が測定できた症例は 61 例 98 眼あり、その視力予後を検討した結果を表 2、表 3 に示す。測定時の平均年齢は 9.0 ± 4.4 歳であった。表 2 は視力を眼数ベースで、両眼性と片眼性に分けて検討すると、両眼性は 37 例 74 眼、片眼性は 24 例 24 眼であり、両群とも 6 割以上が 0.1 未満で、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで、良い方の目の視力で検討した結果を表 3 に示す。日常生活機能や就学を考えるうえでは症例ベースの視力が重要と考えられる。片眼性 24 例では正常眼が基準となるため全例で 0.5 以上の視力があつたが、

両眼性 37 例では、視力 0.5 未満のロービジョン（米国基準）が 15 例（41%）、0.1 未満の社会的失明（米国基準）が 13 例（35%）となり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが確認された。

輪部デルモイドについても同様に成育医療センターで症例調査を行い、2002 年 4 月から 2009 年 10 月の間に 42 例 42 眼の受診症例があった。全例が片眼性であり、性別は男児 17 例、女児 25 例であった。輪部デルモイドの大きさと乱視度数、球面等価度数を検討した結果、デルモイドの大きさの grade が高いものほど、乱視が強くなり、遠視が強い傾向があった。また、視力が測定できた 29 例のうち 17 例（58.6%）が弱視を合併していた。弱視の有無と乱視の度数を検討すると、弱視のある症例の方が有意に乱視と遠視の度数が強かった。輪部デルモイドのほとんどは片眼性であり、この場合視覚障害の原因にはならないが、罹患眼は弱視を伴いやすく、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。症例の詳細については東の分担研究報告書を参照されたい。

また、国内外の先天性角膜混濁及び小児の角膜移植に関する経緯、現状については大橋の、角膜ジストロフィや前眼部形成異常の症例を対象に TGFBI および PAX6 の遺伝子異常の検索を行い、遺伝子診断の有用性について検討した。研究分担者の東城は角膜に結晶状実質混濁をきたすシュナイダークリスタル角膜ジストロフィの詳しい病態情報を得るため、患

者角膜の網羅的脂質解析を行った。各々の詳細に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

D. 考察

本研究では、全国の大学病院、小児医療センターを対象として先天性角膜混濁の症例登録を行うことで、本邦における先天性角膜混濁の頻度とその原因疾患について調査を行った。先天性角膜混濁は重症度が高く希な疾患であるために、一般病院から大学病院や専門施設への紹介率が高いと考えられ、症例の重複登録をできるだけ避けるために調査対象を大学病院、小児医療センターに絞った。その結果、91 施設（66.4%）から回答を得ることができ、回答が得られた 91 施設中先天性角膜混濁の初診例があった施設は 56 施設（61.5%）であった。全体で 1 歳未満の初診症例は 90 例、1 歳以上の初診症例は 60 例であった。1 歳未満と以上に分けたのは、1 歳未満の初診症例数から、年間発症者数を推計するためである。

症例の内訳は、1 歳未満では前眼部形成異常が 61%と半数以上を占め、1 歳以上では、前眼部形成異常が 47%、輪部デルモイド 37%が主要なものであった。先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。本邦でのこれまでの臨床報告としては、国立成育医療センターが 1998 年に報告した先

天性前眼部形成不全の臨床統計で 48 例、京都府立医大が 2003 年に報告した輪部デルモイドの臨床統計で 21 例が報告されている以外は、まとまった臨床統計はなかった。従って、今回の全国調査で、先天性角膜混濁の患者数や原因疾患の内訳を示したことには一定の価値があると考えられる。

また、原因不明例が 1 歳未満で 6 例、1 歳以上で 3 例あり、全体の 6.5% の先天性角膜混濁で診断が困難な例が存在することが明らかとなった。確定診断が困難な例では前眼部超音波検査や光干渉断層計 (OCT)、あるいは遺伝子診断の有用性が検討されるべきと考えられた。研究分担者の西田は、先天性角膜混濁の PAX6 の遺伝子異常を 7 例中 3 例に認めたが、その遺伝子異常に傾向がみられなかったことから遺伝子異常の検索にはさらなる調査が必要であると考えられた。

先天性角膜混濁の原因疾患として主要なものである前眼部形成異常と輪部デルモイドの視力予後について成育医療センターの症例調査を行った。前眼部形成異常の視力予後に関しては、眼数ベースで見ると 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで良い方の眼の視力で検討した場合には、片眼性の例では視覚障害に該当しないが、両眼性の例では 76% の症例が視覚障害に該当し、小児の視覚障害の原因として無視できないことが推測された。デルモイドは両眼性の

症例も報告されているが、ほとんどは片眼性であり、症例ベースで考えた場合に視覚障害の原因にはなりにくい、約 6 割の症例で弱視を合併していたことは考慮すべきと考えられた。デルモイドでは大きさの評価と屈折検査が視力予後の判定に重要な要素であり、罹患眼は弱視を伴いやすいために、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

今回の全国調査と成育医療センターの症例調査から先天性角膜混濁の実態の推計を行った。全国調査には回答率の問題や重複登録、登録もれの可能性があるが、回答率と年間出生数から推計すると、先天性角膜混濁発症者数は年間 120-140 例程度、出生 8000-9000 人に 1 名となった。また、両眼発症の割合や両眼性の例では視力予後が不良であることを考慮すると、このうち 30-40 例が視覚障害児になると推定された。これは視覚障害児全体の 10-14% を占め、小児の視覚障害の原因として重要であることが確認された。

先天性角膜混濁に関する課題と展望としては、まず、全国的症例登録調査を継続して行い、認知度、回答率の向上を図り、データを積み重ねることで実態把握の精度を上げることが挙げられる。また、長期の視力予後や晩発合併症など長期経過の調査も必要と考えられる。診断の面では前眼部超音波検査や OCT、遺伝子診断の有用性が検討されるべきであり、治療の面では角膜移植の実態、予後の調査を行うことで、手術の適応基準、適切な手

術方法の選択や標準化が必要と考えられる。

E. 結論

全国の大学病院、小児医療センターを対象とした先天性角膜混濁の症例登録調査を行い、91施設(66.4%)から回答を得ることができ、全体で1歳未満の初診症例90例、1歳以上の初診症例60例を登録した。先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。

先天性角膜混濁発症者数は年間120-140例程度、出生8000-9000人に1名の頻度と推定された。このうち30-40例が視覚障害児になると推定され、先天性角膜混濁は視覚障害児全体の10-14%を占める小児の視覚障害の原因として重要な疾患であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada M, Hatou S, Mochizuki H. Conjunctival Fixation Sutures for Refractory Superior Limbic Keratoconjunctivitis. Br J Ophthalmol. 2009;93:1570-1571.

2. Hatou S, Yamada M, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko A, Nishida T. The effects of dexamethasone on the Na,K-ATPase activity and pump function of corneal endothelial cells. Curr Eye Res 2009;34:347-354
3. Hatou S, Yamada M, Mochizuki H, Nishida T. Role of protein kinase C in regulation of Na⁺- and K⁺-Dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells. Jpn J Ophthalmol 2009;53:235-242
4. Mochizuki H, Yamada M, Hatou S, Tsubota K. Turnover rate of tear film lipid layer determined by Fluorophotometry. Br J Ophthalmol 2009;93:1535-1538
5. Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, Miyake K, Taylor HR. Prevalence and causes of visual impairment in adult Japanese population: present status and future projection. Ophthalmic Epidemiol. 2010;17(1):50-57.
6. Yamada M, Mizuno Y, Miyake Y, the Cataract Survey Group of National

Hospital Organization in Japan. A multicenter study on health-related quality of life of cataract patients: baseline data. Jpn J Ophthalmol 53:470-476, 2009

7. 山田昌和. 本邦の視覚障害の現状と将来. 日本の眼科 80:1005-1009, 2009

2. 学会発表

1. 山田昌和、平塚義宗、Chris Roberts, Lynne Pezzullo, Katie Yates, 高野繁、三宅謙作、Hugh Taylor. 本邦の視覚障害の有病率：現況と将来予測. 第 113 回日本眼科学会総会、東京、2009. 4

2. 山田昌和. 患者の視点からみた眼科医療の評価. シンポジウム、第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10

3. 福島梨紗、重安千花、水野嘉信、望月弘嗣、山田昌和、横井匡、中川温子、東範行. セントラルデルモイドの 1 例. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10

4. 山田昌和、阿久根陽子、望月弘嗣、東城博雅. シュナイダー角膜ジストロフィの沈着脂質の網羅的解析. 第 34 回角膜カンファレンス、仙台、2010. 2

5. 重安千花、水野嘉信、横井匡、仁科幸子、東範行、山田昌和. 角膜混濁を伴う前眼部形成不全 139 例 220 眼の臨床像. 第 34 回角膜カンファレンス、仙台、2010. 2

H. 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

表 1. 先天性角膜混濁全国調査。症例の概要。

	1歳未満			1歳以上		合計
	両眼性	片眼性	合計	両眼性	片眼性	
前眼部形成異常	31	24	55	16	12	28
輪部デルモイド	1	18	19	3	19	22
胎内感染	2	3	5	0	1	1
鉗子分娩	0	2	2	0	3	3
先天性角膜ジストロフィ	1	0	1	1	0	1
先天性代謝異常症	1	0	1	0	0	0
その他	1	0	1	1	1	2
原因不明	1	5	6	1	2	3
合計	38	52	90	22	38	60

表 2. 前眼部形成異常の視力予後。視力を眼数ベースで、両眼性と片眼性に分けて示す。

視力	両眼性 (n=74)		片眼性 (n=24)	
	眼数	%	眼数	%
0.5以上	11	15	3	12
0.1以上0.5未満	18	24	5	21
0.01以上0.1未満	15	20	5	21
0.01未満	30	41	11	46

表 3. 前眼部形成異常の視力予後。視力を症例ベースで、良い方の眼の視力を基準として両眼性と片眼性に分けて示す。

better eyeの視力	両眼性 (n=37)		片眼性 (n=24)	
	例数	%	例数	%
0.5以上	9	24	24	100
0.1以上0.5未満	15	41		
0.01以上0.1未満	4	11		
0.01未満	9	24		

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

前眼部形成異常、輪部デルモイドの臨床像

研究分担者 東 範行

国立成育医療センター眼科医長

研究要旨

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常と輪部デルモイドの臨床像を把握するために、国立成育医療センターの症例調査を行った。

前眼部形成異常に関しては、2002年4月から2009年10月の間に139例220眼の受診症例があり、性差はなかった。罹患眼は両眼性が81例（74%）、片眼性が58例（26%）であった。疾患別に分類すると、Peters異常が160眼（73%）と圧倒的に多く、以下、前眼部ぶどう腫25眼（11%）、Rieger異常17眼（8%）、強膜化角膜14眼（6%）となり、分類不能が4眼（2%）あった。その視力予後は眼数ベースでは、6割以上が0.1未満、4割以上が0.01未満と重度の視覚障害を呈した。症例ベースで良い方の目の視力で検討した場合にも両眼性の例では、視力0.5未満のロービジョンが41%、0.1未満の社会的失明が35%となり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが推測された。

輪部デルモイドについても同様に症例調査を行い、2002年4月から2009年10月の間に42例42眼の受診症例があり、全例が片眼性であった。輪部デルモイドの大きさと乱視度数、球面等価度数を検討した結果、デルモイドの大きさのgradeが高いものほど、乱視が強く、遠視が強い傾向があった。また、全体の58.6%が弱視を合併しており、弱視のある症例では乱視が強く、遠視が強い傾向があった。デルモイドは片眼性であり、視覚障害の原因にはならないが、罹患眼は弱視を伴いやすく、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

A. 研究目的

先天性角膜混濁は単一疾患ではなく、先天性角膜ジストロフィなどの遺伝性角膜疾患、Peters 異常や強膜化角膜、先天性無虹彩症などの前眼部形成異常、輪部デルモイド、奇形種などの先天性腫瘍性疾患、先天緑内障など様々な疾患が含まれている。疾患によって片眼性のもの、両眼性のものなど様々であるが、一般に両眼性のものが多く、視性刺激遮断弱視のために視力予後は不良と考えられている。

国立成育医療センターでは、先天性角膜混濁に関して国内で最大規模の症例経験を有しており、5年前から小児角膜外来という専門外来を開設している。小児角膜外来では様々な先天性角膜混濁例を診療しているが、このうち最も頻度が高いのは前眼部形成異常と輪部デルモイドであり、両者の臨床像を把握する必要があると考えられた。そこで、今回は国立成育医療センターの前眼部形成異常と輪部デルモイドの臨床像について検討した。

B. 方法

国立成育医療センターの電子カルテ・病名データベースから前眼部形成異常と輪部デルモイドの症例を抽出した。各々について診療録を基に初診時年齢、性別、罹患眼、罹患眼の眼所見、視力予後などについて調査を行った。

症例の診療録調査を行う際には、姓名や生年月日、診療録 I D は調査対象に含

まないようにし、個人情報の保護に努めた。

C. 結果

(1) 前眼部形成異常

前眼部形成異常に関しては、2002 年 4 月から 2009 年 10 月の間に 139 例 220 眼の受診症例があった。性別は男児 68 例 109 眼、女児 71 例 111 眼であり、性差はなかった。初診時の年齢は生後 2 日から 25 歳まで、平均 1 歳 2 ヶ月であった。罹患眼は両眼性が 81 例 (74%)、片眼性が 58 例 (26%) であった。

前眼部形成異常 220 眼を疾患別に分類すると、Peters 異常が 160 眼 (73%) と圧倒的に多く、以下、前眼部ぶどう腫 25 眼 (11%)、Rieger 異常 17 眼 (8%)、強膜化角膜 14 眼 (6%) となり、分類不能が 4 眼 (2%) あった。

139 例 220 眼のうち、視力が測定できた症例は 61 例 98 眼あり、その視力予後を検討した結果を示す。測定時の平均年齢は 9.0 ± 4.4 歳であった。視力を眼数ベースで、両眼性と片眼性に分けて検討すると、両眼性は 37 例 74 眼、片眼性は 24 例 24 眼であり、両群とも 6 割以上が 0.1 未満で、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで、良い方の目の視力で検討した。日常生活機能や就学を考えるうえでは症例ベースの視力が重要と考えられる。片眼性 24 例では正常眼が基準となるため全例で 0.5 以上の視力があつたが、両眼性 37

例では、視力 0.5 未満のロービジョン（米国基準）が 15 例（41%）、0.1 未満の社会的失明（米国基準）が 13 例（35%）となり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが推測された。

角膜混濁の自然経過については、経過を追うことのできた 170 眼について検討した。その結果、不変が 142 眼（84%）、軽減が 28 眼（16%）であった。混濁の軽減がみられた 28 眼のうち 25 眼は Peters 異常であった。

手術治療が行われた症例が 18 眼あったが、このうち 13 眼は角膜穿孔または切迫穿孔のため眼球内容除去術を余儀なくされたものであり、全例が前眼部ぶどう腫であった。視力回復目的で角膜移植を行った症例は 5 眼あり、疾患の内訳は Peters 異常 4 眼、強膜化角膜 1 眼であった。このうち 1 例だけが移植片透明治癒が得られていた。

前眼部形成異常にどの程度の割合で後眼部（眼底）異常を伴うかを検討した。眼底透見不能例で詳細が不明の例が 137 眼（62%）と多かったが、70 眼（32%）では眼底は正常と考えられた。13 眼（6%）で眼底疾患を伴っており、コロボーマ 3 眼、網脈絡膜萎縮 3 眼、第一次硝子体過形成遺残 3 眼などであった。

全身的な合併症を伴っている症例は 25%あり、その内訳では多発奇形 16 例が最も多く、以下、心疾患 5 例、甲状腺疾患 2 例、泌尿器疾患 2 例などであった。また、家族歴を有する例は 4%で、残りの

96%は明確な家族歴はなかった。

（2）輪部デルモイド

輪部デルモイドについても同様に症例調査を行い、2002 年 4 月から 2009 年 10 月の間に 42 例 42 眼の受診症例があった。全例が片眼性であり、性別は男児 17 例、女児 25 例であった。初診時の年齢は生後 1 日から 19 歳まで、平均 3.6 歳であった。罹患眼は右眼が 23 例、左眼が 19 例であった。

このうち屈折検査ができた症例は 34 例で、屈折検査の時期は 6 ヶ月から 19 歳（平均 6.3 ± 4.9 歳）であった。視力検査ができた症例は 29 例で、最初に信頼性のある視力測定ができた日のデータを用い、測定時期は 2 歳 4 ヶ月から 19 歳（平均 7.2 ± 4.7 歳）であった。弱視の判定は視力の数値だけでなく年齢も考慮し、健眼との視力差が明らかなものや健眼遮蔽などの弱視治療を経過中に行った例は弱視ありと判定した。また、輪部デルモイドでは、その大きさから grade 1 から 3 に分けて、大きさと屈折、視力の関係を検討した。42 例中 1 例はセントラルデルモイドであり、この 1 例を除いた 41 例中、Grade 1（角膜半径の 1/4 までを覆うもの）が 20 例（48.7%）、Grade 2（角膜半径の 1/4 ~ 1/2 までを覆うもの）が 15 例（36.6%）、Grade 3（角膜半径の 1/2 以上を覆うもの）が 6 例（14.6%）であった。

輪部デルモイドの大きさと乱視度数、球面等価度数を検討した結果、乱視につ

いては、Grade 1 では 1.3 ± 1.3 D (範囲 0-4.75 D)、Grade 2 では 4.8 ± 2.3 D (範囲 0.5-8.0 D)、Grade 3 では 8.4 ± 1.4 D (範囲 7.25-10.0 D)、であった。等価球面度数については、Grade 1 では $+0.4 \pm 1.2$ D、Grade 2 では $+1.5 \pm 3.2$ D、Grade 3 では $+3.8 \pm 1.6$ D であり、デルモイドの大きさの grade が高いものほど、乱視が強く、遠視が強い傾向があった。

視力が測定できた 29 例のうち 17 例 (58.6%) が弱視を合併していた。弱視の有無と乱視の度数を検討すると、弱視のある症例では 5.3 ± 2.8 D、弱視のない症例では 2.3 ± 2.2 D となり、弱視のある症例の方は乱視度数が有意に大きかった。また、弱視の有無と等価球面度数を検討すると、弱視のある症例では $+1.8 \pm 3.1$ D、弱視のない症例では $+0.5 \pm 1.8$ D となり、弱視のある症例の方が有意に遠視の度数が強かった。デルモイドは片眼性であり、視覚障害の原因にはならないが、罹患眼は弱視を伴いやすく、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

D. 考察

前眼部形成異常 139 例 220 眼のうち、Peters 異常が 73% と圧倒的に多かった。これは Peters 異常の疾患スペクトルが広いために、軽症の Rieger 異常と重症の前眼部ぶどう腫、強膜化角膜以外のほとんどの症例が含まれるためと考えられた。Peters 異常には重症度に差があり、混濁の程度や視力予後にはかなりの幅がある

ものと考えられた。罹患眼は両眼性が 81 例 (74%)、片眼性が 58 例 (26%) であった。

前眼部形成異常の視力予後に関しては、眼数ベースで見ると 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで良い方の目の視力で検討した場合には片眼性の例では視覚障害に該当しないが、両眼性の例では 76% の症例が視覚障害基準に該当し、今回の症例の 74% が両眼性であったことから、小児の視覚障害の原因として無視できないことが推測された。

手術治療が行われた症例が 18 眼あったが、このうち 13 眼は眼球内容除去術であり、視力回復目的で角膜移植を行った症例は 5 眼であった。このうち 1 例だけが移植片透明治癒が得られていた。前眼部形成異常は後眼部合併症を伴うこともあるが、今回の検討からは眼底が正常と思われる例も多いことから、積極的な角膜移植による手術治療で、視力予後が改善できる可能性があると考えられた。

デルモイドは両眼性の症例も報告されているが、今回の検討では全例片眼性であった。従って、症例ベースで考えた場合に視覚障害の原因にはなりにくい、約 6 割の症例で弱視を合併していたことは考慮すべきと考えられた。デルモイドでは大きさの評価と屈折検査が視力予後の判定に重要な要素であり、罹患眼は弱視を伴いやすいために、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

E. 結論

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常と輪部デルモイドの臨床像について検討した。前眼部形成異常では Peters 異常が 73% と多く、罹患眼は両眼性が 74%、片眼性が 26% であった。前眼部形成異常の視力予後は不良であり、両眼性の例では 76% が視覚障害に該当し、小児の視覚障害の原因として無視できないと推測考えられた。輪部デルモイドは全例片眼性であり、視覚障害の原因にはならないが、約 6 割の症例で弱視を合併しており、弱視の治療や管理が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1 . Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals. Jpn J Ophthalmol. 2009, 53: 384-388.
- 2 . Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography. Am J Ophthalmol. 2009;148:544-550.
- 3 . Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. Ophthalmology 2009;116: 1377-1382.
- 4 . Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. Ophthalmology 2009; 116:2442-2447.
- 5 . Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocularity. Jpn J Ophthalmol 2009; 53:452-454.
- 6 . Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N. Analysis of pathology in type I Stickler syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009 247:715-718.

7. Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H. Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells. Biol Pharm Bull 2009 32:999-1003.
8. Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajihō H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H. CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells. Biochem Biophys Res Commun 2009; 390: 1129-1135.
9. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2010 ; 95:756-764.
10. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery. Am J. Ophthalmol 2010, in press.
11. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果. 眼臨紀 2010 ; 3:70-73.
12. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. 眼臨紀 2010 ; 3: in press.

総説

1. 東 範行：未熟児網膜症の最新の医療. 医療 2010;62: In press
2. 東 範行：黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用. 医学のあゆみ 2008;226:965-972.
3. 東 範行：未熟児網膜症の診断と治療. 日本眼科医会 2010; In press.
4. 平岡美依奈・東 範行：未熟児網膜症 Current Therapy 2009;27:902-906.
5. 東 範行：未熟児網膜症診療—最近の考え方. あたらしい眼科 2009; 26: 433.