

200936235A

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

小眼球による視覚障害の原因を特定するための
疫学調査と診断・治療基準の創成

平成21年度 総括・分担報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 仁科 幸子
(国立成育医療センター眼科医員)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

小眼球による視覚障害の原因を特定するための
疫学調査と診断・治療基準の創成

(課題番号H21-難治-一般-180)

平成21年度 総括・分担報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 仁科 幸子
(国立成育医療センター眼科医員)

目 次

I. 総括研究報告書

小眼球による視覚障害の原因を特定するための疫学調査と診断・治療基準の創成 仁科 幸子 国立成育医療センター 眼科	1
---	---

II. 分担研究報告書

1. 小眼球に関する全国疫学調査

仁科 幸子 国立成育医療センター 眼科	6
東 範行 国立成育医療センター 眼科	
小林 百合 国立成育医療センター 眼科	

2. 小眼球の原因究明：多型マーカーを用いた遺伝子解析

近藤 寛之 産業医科大学 眼科学教室	10
--------------------	----

3. 小眼球症例に関する画像評価法に関する研究

西田 保裕 滋賀医科大学医学部 眼科	12
--------------------	----

4. 小眼球症の白内障手術治療と合併症に関する研究

黒坂 大次郎 岩手医科大学 眼科学講座	14
---------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

16

IV. 研究成果の刊行物、別刷

22

小眼球による視覚障害の原因を特定するための疫学調査と診断・治療基準の創成

研究代表者 仁科 幸子 国立成育医療センター眼科医員

研究要旨：小眼球（症）患者の実態を把握し、臨床上の問題点を抽出するための全国疫学調査、小眼球症の病因および視覚障害の早期診断法、小眼球症・合併異常に関する画像評価法、小眼球症・合併異常に対する治療法の実施し、臨床において有用な、よりよい診断・治療基準作成の礎とすることを目的とした。本研究の成果として、1) 全国疫学調査の結果、総計 454 施設から総数 851 症例 1254 眼の調査結果を得て、国内外に類のない詳細な実態把握ができた。調査結果の集計・分析によって、早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いこと、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の治療基準・手術法の開発、長期的な管理プロトコールを作成する必要があることが示された。2) 小眼球の原因究明・病因診断のためのアプローチとして、マイクロサテライトマーカーを用いた小眼球遺伝子のスクリーニング（連鎖解析）は、優性遺伝の家系に対して特定の遺伝子の関与を特定・除外するために有用な方法であることが示された。3) 小眼球症の眼球、眼窩骨、眼球付属器の形態評価のため MRI 撮像と CT 撮影の最適条件を検討した。最近の MRI、CT の機器の進歩により、薄切スライスでかつ良好な解像度の断層像が得られるようになり、小眼球症例の眼球・眼窩組織の観察と計測に充分応用できると考えられた。4) 小眼球症に対する白内障手術の際には、閉塞隅角緑内障などの眼合併症を伴っていることが多いこと、チン小帯の脆弱例が多いことから、白内障手術を安全確実に行うためには、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必要であることが示された。

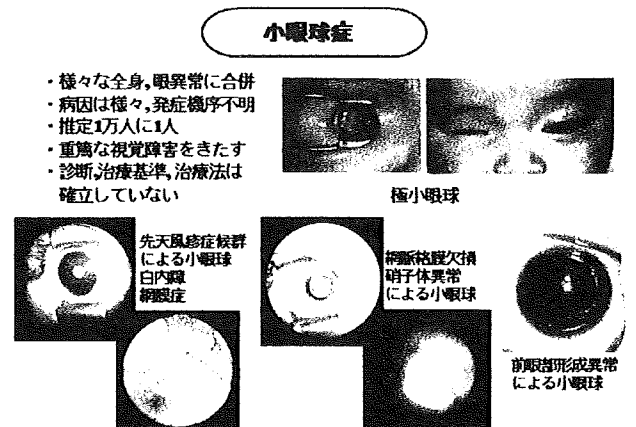
研究分担者

近藤 寛之 産業医科大学眼科学教室
准教授
西田 保裕 滋賀医科大学医学部眼科
准教授、病院教授
黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座
教授

小眼球症は原因や病態を早期に明らかにし、適切な治療や訓練を行えば、保有視力の発達が可能であるものもある。一方、視力が望めない場合は早期からリハビリ（ロービジョンケア）を開始し社会参画を促す必要がある。しかし乳幼児期には眼科検診が行われないため、十分な診察が受けられず、適切な対応が得られていないものが多い。

A. 研究目的

小眼球（症）は小児期より生涯にわたり重篤な視力障害を起こす疾患で、全身疾患に伴う例のみならず、単独の眼疾患であっても、生活面で長期に支障をきたす。小眼球に関する調査研究は欧米でもきわめて少ないが、その頻度は出生数 10 万人に 10～19 人と推測され、我が国においても同等と考えられる希少な疾患である。小眼球症には眼球全体が小さいもの以外に、角膜、水晶体、網膜硝子体などの異常を合併するものも多く、その程度はさまざまである。一部で原因遺伝子が発見されているものもあるが、多くは原因が十分に明らかにされていない。また視覚障害の効果的な治療法も確立していない。



本研究の目的は、1) 小眼球症について疫学指針に則った調査票を作成し、当該疾患についての原因、合併異常、視覚障害などの実態を把握し、臨床上的問題点を抽出するための全国疫学調査を実施する。2) 小眼球症の病因および視覚障害の早期診断法、3) 小眼球症・合併異常に関する画像評価法に関する研究を行い、臨床における早期診断プロトコルの作成をめざす。4) 小眼球症・合併異常に対する治療・リハビリの方法を開発し、長期管理プロトコルの作成をめざす。

本研究によって、第一に小眼球症に関する疫学的データが集積し、本疾患の主要な原因や合併異常、視覚障害の実態を明らかとすることができる。そして臨床上的問題点を抽出することができる。第二に病因や視覚障害の早期診断法、画像評価法、さらに治療・リハビリの方法の研究を進めることで、臨床において有用な、よりよい診断・治療基準を作成する礎となり、早期に保有視機能の発達を促し、成人まで続く障害を軽減する成果を期待できる。また長期管理プロトコルの作成によって生涯のQOLの向上を期待できる。このように、小児の重症視覚障害に対し、保有視機能を向上させ、早期に社会参加を可能とすることは、少子時代の医療、福祉問題の解決に大きく寄与することができると考えられる。

B. 研究方法

1) 小眼球に関する全国疫学調査

小眼球(症)患者の疫学、臨床像、視覚障害の実態を把握し、臨床上的問題点を抽出するために、全国疫学調査を実施した。日本眼科学会専門医制度研修施設他1151病院に対し、過去2年間(2008.1~2009.12)に診療した小眼球患者の実態を書面にて調査した。小眼球症例の有無、手術症例の有無、および患側、性別、年齢、家族歴と遺伝形式、眼所見、手術治療、全身異常、視力、眼鏡・補助具および義眼の使用について例・眼数を調査し、その結果を集計・分析した。

2) 小眼球症の原因究明：多型マーカーを用いた遺伝子解析

小眼球の原因遺伝子の同定のためにマイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行い、その有用性を評価した。

高度の前眼部形成異常(無瞳孔、白内障)を伴う小眼球の1家系(常染色体優性遺伝)を対象とし、罹患者4名を含む7名からDNAを抽出し連鎖解析を行った。前眼部形成異常または小眼球との関連が知られている18遺伝子(*BMP4*, *CHX10*, *EYA1*, *FOXC1*, *FOXE3*, *GJA1*, *MAF*, *MITF*, *PAX2*, *PAX6*, *PITX2*, *PITX3*, *RAX*, *SIX6*, *SOX2*, *SOX11*, *Sp1*, *WNT7B*)を候補として選定した。

3) 小眼球症の画像評価法に関する研究

小眼球症例では、眼球の発育不良だけでなく、小眼球により眼窩骨の発育が大きな影響を受ける。また外眼筋をはじめとする眼球付属器の発育にも影響が及ぶ可能性がある。小眼球症例の眼球、眼窩骨、眼球付属器などの形態評価にはMRIやCTなどの断層画像が有用と考える。本研究では小眼球症例の画像評価のために、眼窩病変を有する患者および正常者の画像を調査し、MRI撮像とCT撮像の最適条件を検討した。検討項目は、①撮影方法、②撮影範囲、③マトリックス数、④スライス厚、⑤スライス方向とした。

4) 小眼球症の白内障手術治療と合併症に関する研究

小眼球症への白内障手術の頻度、眼合併症、術式、手術の問題点などを調べる目的で、岩手医科大学眼科にて平成19年1月1日から平成21年12月31日までに眼内レンズを挿入した白内障手術例3729眼から28D以上の眼内レンズを挿入した症例29例33眼を選び解析を行なった。

C. 研究結果および考察

1) 小眼球に関する全国疫学調査

全国の主要病院(計454施設)から総数851症例1254眼の調査結果を得て、国内外に類のない詳細な実態把握ができた。臨床上的問題点を抽出し、今後よりよい診断・治療基準を作成するための基盤となる成果であった。

過去2年間に医療機関を受診した小眼球患者の患側は両眼性、片眼性とも同等の比率であり、性差はほとんどなかった。両眼性の視覚障害例は医療機関への定期的な受診が必須と考えられるが、たとえ片眼性であっても等しく医学的管理を要することが示唆される。

受診者の年齢分布は0~9歳が50%を占め、視覚の発達途上の小児期における診断・治療・管理・訓練(リハビリ)の重要性が示された。次いで10歳代の患者の比率が16%、20歳代~70歳代の比率はそれぞれ約4~7%と一定していた。小眼球による視覚障害や併発症の問題に対し、小児期・若年から継続した管理が必要とされている。

家族歴は7%に認め、うち常染色体優性遺伝が41%であったが不明例が多い。遺伝的背景や病因診断に関する研究を更に進め、種々の小眼球の病態を解明することが課題である。

眼所見として、真性小眼球26%、無・極小眼球14%など眼球全体の異常に加えコロボーマ19%、網膜硝子体形成異常18%など後眼部異常を伴う例が多かった。併発症として白内障34%、緑内障13%、網膜剥離7%の頻度が高かった。今後さらに後眼部の形態・機能解析を進めることが、視覚障害の早

期診断・治療基準の作成に不可欠な課題と考えられる。

手術治療を要した例は総数の21%と高率であった。その内訳は白内障手術が多いが、緑内障、網膜硝子体手術の比率も高く、いずれも難治である。手術法と予後を解析し小児・若年期から生涯にわたるよりよい治療・管理基準を作成することが課題である。

全身異常の合併は31%と高率で、特に中枢神経系障害・発達遅延13%の合併が多かった。重複障害児(者)に対する治療・管理・リハビリの体制をつくることも必要である。

視力の分布は光覚～0.02未満34.4%、0.02～0.1未満11.4%、0.1～0.3未満9.2%、0.3以上15.5%、測定不能・視反応不良23.8%、測定不能・視反応良好5.7%であった。約30%が0.1以上と推定され、有効な治療・ロービジョンケアの早期導入と併発症の管理によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いと考えられる。

眼鏡・補助具を使用している例は22%であった。保有視機能を十分に発達させるため、眼鏡・補助具を積極的に活用し、ロービジョンケアの早期導入を図る必要がある。義眼の装着は20%であった。片眼の重度小眼球に対しては、重度視覚障害を早期に診断し、更に眼球・眼窩発育不全を早期に画像評価して義眼を導入する整容治療基準を作成することが有益と考えられた。

2) 小眼球症の原因究明：多型マーカーを用いた遺伝子解析

常染色体優性遺伝の小眼球1家系について、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行い原因遺伝子のスクリーニングを試みた結果、今回解析した1・8遺伝子のうち1・6遺伝子は罹患の有無と各代表マーカーの継承が不一致(連鎖なし)であり、候補から除外した。残りの2遺伝子(*EYAL1*, *MAF*)は除外されなかったが、直接シーケンシングを行ったところ、翻訳配列には点突然変異などの遺伝子異常は同定されなかった。

連鎖解析を行う場合、通常家族内で多数の参加者が必要であるが、スクリーニングとして用いる場合には、参加者が少人数であっても多くの遺伝子の関与を除外できた。遺伝子あたり1ないし数個のマイクロサテライトマーカーを設定し、解析すれば比較的容易に除外診断がおこなえることが明らかとなった。

小眼球の原因遺伝子には未同定のものも多くと推測され、今後候補となる遺伝子がみつければ、それに合わせてスクリーニング対象を追加することが可能である。今回検討した方法は、優性遺伝の遺伝形式が明らかで、罹患患者だけでなく数名の家族の協力が得られる場合には、スクリーニングとして有効である。

3) 小眼球症の画像評価法に関する研究

MRI撮像とCT撮影の最適条件を検討し、以下の研究結果を得た。

①撮影方法：CTでは眼球・外眼筋の評価には軟部条件を、眼窩骨は骨条件での撮影が必要である。一方MRIではいずれの組織の観察でもスピネコー法が最も適しており、特に眼球内の水晶体の観察にはスピネコー法のT2強調画像が適する。

②撮影範囲：全眼窩領域を撮影するためには、両頬骨間距離以上の撮影範囲が必要となり、120-150mmの設定が適切と考えた。

③マトリックス数：MRIの画像を構成するマトリックス数は、解像度や5分以内の撮影時間を考慮すると256×256が適切であった。

④スライス厚：CTでは1.0-2.0mmのスライス厚でも組織描出能は良好であった。一方MRIは、静磁場強度1.5テスラの汎用機種では、組織信号強度の点で、CTのような薄切スライスでは描出能が低下するため、2.0-3.0mmのスライス厚が必要である。しかし静磁場強度3.0テスラの装置では1.0mmの薄切スライスでも可能であった。

⑤スライス方向：軸位断(水平断)では、眼球の長軸方向での断面が観察することができ、角膜と強膜の形状比較や水晶体などの眼内組織の観察にも適していた。また眼窩骨容積の計測や左右の比較にも有用で、水平外眼筋の走行の観察にも適していた。冠状断では眼球、外眼筋、眼窩骨の位置関係の把握に適していた。矢状断では眼球と眼瞼の位置関係と垂直外眼筋の走行の観察にも適していた。

MRI, CTの利点は眼球のみならず眼窩組織も同時に断層像として観察できることである。最近のMRI, CTの機器の進歩により、薄切スライスでかつ良好な解像度の断層像が得られるようになってきた。今回の検討でも、CTでは1.0-2.0mm, MRIでも3.0テスラ装置では1.0mmのスライスが可能で、解像度も0.5-1.0mm程度は確保でき、小眼球症例の眼球・眼窩組織の観察と計測に充分応用できると考える。

4) 小眼球症の白内障手術治療と合併症に関する研究

28D以上の眼内レンズを挿入した症例29例33眼のうち、角膜屈折力などが原因でなく眼軸長が短いために28D以上のレンズが挿入されたのは、20例24眼(0.64%)で、小児、閉塞隅角緑内障、脈絡膜欠損(コロボーマ)を伴った症例が多く、視力予後も0.3以下が8/17眼(47.1%)と高く、通常の白内障例に比して不良であった。術式でPEA+IOLのみで対応できたものは13/20眼(65%)であったが、チン小帯の脆弱例が多く、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必

要と思われた。

17例20眼と小児3例4眼中、馬嶋の基準により小眼球であったものは3例4眼で、2例3眼は閉塞隅角緑内障、1例1眼は未熟児網膜症の既往があり、小児は含まれなかった。全症例に占める小眼球の割合は、0.11% (4/3729) であった。

D. 結論

本研究の成果として、小眼球（症）に関する全国疫学調査を実施し、詳細な実態把握ができた。病因・病態に基づく早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多く、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の治療基準・手術法の開発、長期的な管理プロトコルを作成する必要があることが示された。

小眼球の原因究明・病因診断のためのアプローチとして、マイクロサテライトマーカーを用いた小眼球遺伝子のスクリーニング（連鎖解析）は、優性遺伝の家系に対して特定の遺伝子の関与を特定・除外するために有用な方法であることが示された。

小眼球症の眼球、眼窩骨、眼球付属器の形態評価のためMRI撮像とCT撮影の最適条件を検討した。最近のMRI、CTの機器の進歩により、薄切スライスでかつ良好な解像度の断層像が得られるようになり、小眼球症例の眼球・眼窩組織の観察と計測に充分応用できると考えられた。

小眼球症に対する白内障手術の際には、閉塞隅角緑内障などの眼合併症を伴っていることが多い。チン小帯の脆弱例が多く、白内障手術を安全確実に行うためには、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必要と思われた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocular function. *Jpn J Ophthalmol*, 53: 452-454, 2009
2. 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*, 32: 999-1003, 2009
3. 仁科幸子、横井匡、横井多恵、小林百合、野田英一郎、東範行. 乳幼児眼疾患の発見・受

診経路と初診時期. *眼科臨床紀要* 3: 172-177, 2010

4. 伊藤-清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、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. *眼科臨床紀要* 3: 70-73, 2010
5. 仁科幸子. 視神経無形成. *眼科* 52: 205-209, 2010
6. 仁科幸子. 眼科における先天異常一網膜硝子体疾患. *眼科* 51: 755-764, 2009
7. 仁科幸子. 乳幼児健診とその周辺一眼科の問題. 重症眼疾患を早期に発見するために. *小児科診療* 62: 2748-2754, 2009
8. 仁科幸子. ケーススタディ乳児の眼鏡. *あたらしい眼科* 26: 753-740, 2009
9. 仁科幸子. 乳児の眼鏡. *日本視能訓練士協会誌* 38: 71-76, 2009
10. Kozawa M, Kondo H, et al. Novel mutation in PAX3 gene in Waardenburg syndrome accompanied by unilateral macular degeneration. *Eye*. 2009;23:1619-21
11. Sima C, Kusaka S et al. Lens-sparing vitrectomy effective for reattachment of newly developed falciform retinal detachment in a patient with Norrie disease. *Arch Ophthalmol* 2009;127:779-580
12. Kondo H, Arita N, et al. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;147:661-666
13. Sanae Muraki, Yasuhiro Nishida, Yuri Harada, Masashi Kakinoki, Osamu Sawada, Kenichi Yoshida, Masahito Ohji. A New Muscle Transposition Procedure to Correct Cyclodeviation without Tenotomy. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2010 in press
14. 西田保裕：斜視・眼球運動障害の画像評価 MRIの撮像方法. *眼科臨床紀要* 2: 18-22, 2009
15. 西田保裕：神経眼科疾患 固定内斜視. *眼科* 51: 1655-1658, 2009
16. 中島智子, 西田保裕, 村木早苗, 大路正人：片眼の強度近視性斜視のMRI所見と術中外眼筋所見. *あたらしい眼科* 26: 1697-1701, 2009
17. 黒坂 大次郎：白内障における新技術と倫理. *日本の眼科* 80: 577-580: 2009
18. 黒坂大次郎：白内障手術教育の進化. *あたらしい眼科* 26: 1065-1068: 2009
19. 黒坂大次郎：ここにフォーカス！多焦点レンズ 眼内レンズ編 応用知識. *眼科ケア* 11: 1267-1273: 2009
20. 黒坂 大次郎：極小切開へのチャレンジ. *新ES NOW 超音波白内障手術* (ピッセン宮島弘

子編) . 114-121. メジカルビュー社. 東京
都. 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小眼球に関する全国疫学調査

研究分担者 仁科 幸子 国立成育医療センター眼科医員
研究協力者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長
小林 百合 国立成育医療センター眼科医員

研究要旨：小眼球（症）に関する全国疫学調査として、過去2年間に医療機関を受診した小眼球患者の実態を書面にて調査した。全国の主要病院（計454施設）から総数851症例1254眼の調査結果を得て、国内外に類のない詳細な実態把握ができた。また調査結果の集計・分析によって、小眼球は未だ根治的な治療法のない難病であるが、早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いこと、片眼の重度小眼球には義眼を導入する整容治療基準を作成することが有益であること、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の治療基準・手術法の開発、長期的な管理プロトコルを作成する必要があることが示された。

A. 研究目的

小眼球（症）患者の疫学、臨床像、視覚障害の実態を把握し、臨床上の問題点を抽出するために、全国疫学調査を実施した。本研究はさらに有益な診断・治療基準を作成するための基盤的なデータを集計・分析することを目的とした。

B. 研究方法

日本眼科学会専門医制度研修施設他1151病院に対し、過去2年間（2008.1～2009.12）に診療した小眼球患者の実態を書面にて調査した。重複を避けるため、当該期間に他施設に紹介した例は除外した。

対象となる小眼球の定義として、正常の眼球容積の2/3以下、すなわち眼軸長が年齢の正常の約0.87以下とする馬嶋の基準（表1、参考文献1）、または明らかな左右差を認める例とした。

表1. 小眼球の眼軸長 参考値 (mm)

	出生時	2歳	6～7歳	13歳以降成人
男性	14.7≥	18.0≥	19.2≥	20.4≥
女性	14.5≥	17.7≥	18.9≥	20.1≥

過去2年間の小眼球症例、手術症例、患側、性別、年齢、家族歴と遺伝形式、眼所見、手術治療、全身異常、視力、眼鏡・補助具および義眼の使用について、例・眼数を調査した。

（倫理面への配慮）

本調査は例・眼数のみの調査である。個人を特定するデータが一切含まれないように留意した。

C. 研究結果

今回の調査で総計454施設（39.4%）から回答を得た。うち小眼球症例あり148施設（回答施設の32.6%）、総数851症例1254眼の調査結果を得た。手術治療を行った例は182例（21.4%）であった。

患側は両眼性405例（48%）、片眼性444例（52%）と同等の比率、性別は女性455例（53.5%）、男性396例（46.5%）であった。

受診者の年齢分布（図1）は0～9歳が50%を占め、以降10歳代16%、20歳代5.5%、30歳代4.3%、40歳代4.3%、50歳代6.8%、60歳代6.5%、70歳代5.5%、80歳代0.9%であった。

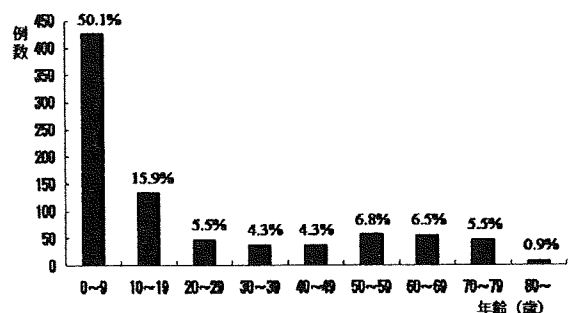


図1. 年齢分布

家族歴は61例（7.2%）に認め、遺伝形式は常染色体優性25例、常染色体劣性1例、伴性劣性3例、不明32例であった。

眼所見、手術治療、全身異常、眼鏡・補助具および義眼の使用について回答が得られたのは722症例1069眼である。また視力について回答が得られたのは1013眼であった。

眼所見(図2)は、臨床的無眼球・極小眼球152眼(14.2%)、真性小眼球275眼(25.7%)、コロボーマ(虹彩, 水晶体, 網脈絡膜)203眼(19.0%)、前眼部形成異常(Peters異常, 無虹彩など)119眼(11.1%)、網膜硝子体形成異常(変性, 網膜ひだ, 第一次硝子体過形成遺残など)194眼(18.1%)、視神経形成異常(低形成, 乳頭部異常など)73眼(6.8%)、白内障(初診時および中途発症)364眼(34.1%)、緑内障(初診時および中途発症)135眼(12.6%)、裂孔原性網膜剥離(初診時および中途発症)22眼(2.1%)、滲出性網膜剥離(真性小眼球における中途発症など)53眼(5.0%)である。

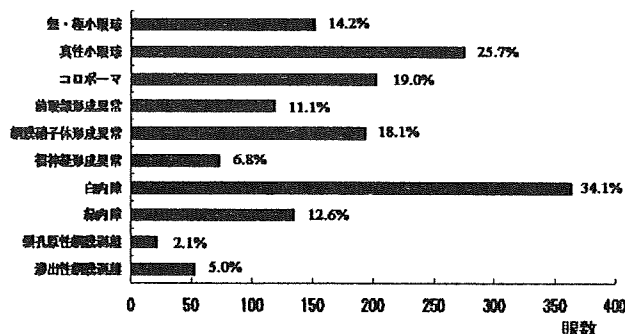


図2. 小眼球(症)の眼所見

手術治療の内訳(図3)は白内障手術が246眼(23.0%)と多く、次いで緑内障手術72眼(6.7%)、網膜硝子体手術45眼(4.2%)が高率であった。また結膜嚢・眼瞼形成手術16眼(1.5%)、角膜手術13眼(1.2%)、斜視手術12眼(1.1%)、その他の手術が24眼(2.2%)であった。

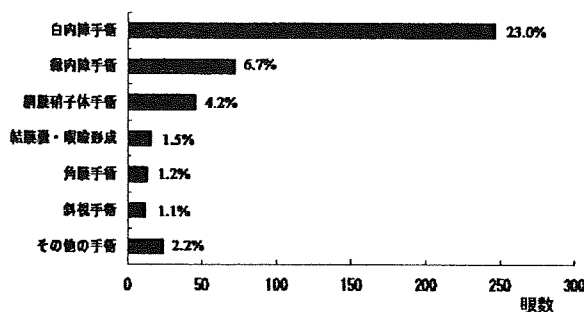


図3. 小眼球(症)の手術治療

全身異常(図4)を認めた例は224例(31%)と高率で、その内訳は中枢神経系障害・発達遅延92例(12.7%)、多発奇形・症候群68例(9.4%)、染色体異常26例(3.6%)、その他の全身異常が38例(5.3%)であった。

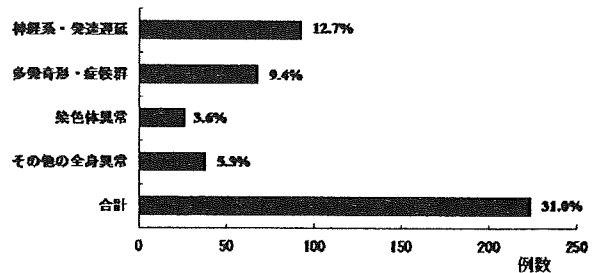


図4. 小眼球(症)の全身所見

視力の分布(図5)は光覚~0.02未満348眼(34.4%)、0.02~0.1未満116眼(11.4%)、0.1~0.3未満93眼(9.2%)、0.3以上157眼(15.5%)、測定不能・視反応不良241眼(23.8%)、測定不能・視反応良好58眼(5.7%)であった。

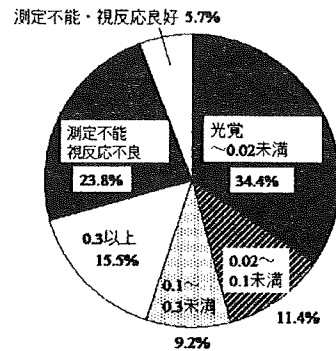


図5. 小眼球(症)の視力

眼鏡・補助具の使用は156例(21.6%)、義眼の装着は211眼(19.7%)であった。

D. 考察

小眼球に関する疫学調査はこれまでEngland、Scotlandにおける調査(参考文献2-4)があるのみで、その頻度は出生数10万人に10-19人と推測されている。しかし小眼球(症)の詳細な実態調査は国内外に類がない。本研究において、本邦の診断基準にそって全国の主要病院から多数例の回答を得て疫学、遺伝の他、眼所見、併発症、手術治療、全身所見、視力、眼鏡・補助具・義眼の使用状況に至るまで詳細な調査が行えたことは、小眼球の実態を十分に把握し、今後のよりよい診断・治療基準作成のための基盤となる大きな成果であった。

(1) 患側・性別

当該期間に医療機関を受診した小眼球患者の患側は両眼性、片眼性とも同等の比率であった。真性小眼球や全身疾患に伴う小眼球は両眼性が

多く、前眼部異常、コロボーマ、網膜ひだを伴う小眼球においてもしばしば両眼に異常をきたす。このような両眼性の視覚障害例は医療機関への定期的な受診が必須と考えられるが、たとえ片眼性であっても等しく医学的管理を要することが示唆される。

性別や人種による差はないと言われているが、今回の調査でも性差はほとんどなかった。

(2) 年齢分布

当該期間に医療機関を受診した小眼球患者の年齢分布は0～9歳が50%を占め、視覚の発達途上の小児期における診断・治療・管理・訓練（リハビリ）の重要性が示された。次いで10歳代の患者の比率が16%と比較的高く、20歳代～70歳代の比率はそれぞれ約4～7%と一定していた。小眼球による視覚障害や併発症の問題に対し、小児期・若年から継続した管理が必要とされている。

(3) 家族歴・遺伝

家族歴を7%に認め、うち常染色体優性遺伝が41%であったが不明例も多く、十分な検索がなされていない可能性がある。遺伝的背景や病因診断に関する研究を更に進め、種々の小眼球の病態を解明することが課題である。

(4) 眼所見・併発症

真性小眼球26%、無・極小眼球14%など眼球全体の異常に加えコロボーマ19%、網膜硝子体形成異常18%など後眼部異常を伴う例が多い。今後さらに後眼部の形態・機能解析を進めることが、小眼球による視覚障害の早期診断・治療基準の作成に不可欠な課題と考えられる。

併発症として白内障34%、緑内障13%、網膜剥離7%の頻度が高く、いずれも手術治療を要するが難治である。手術法と予後を解析し小児・若年から生涯にわたるよりよい治療・管理基準を作成することが課題である。

(5) 手術治療

手術治療を要した例は総数の21%に達した。年齢分布（0～19歳が66%）を考慮すると非常に高率である。その内訳は白内障手術が圧倒的に多いが、緑内障、網膜硝子体手術の比率も高い。前述のように、これらの併発症に対する手術法の開発と標準化は、視機能を生涯にわたり保持するために重要である。

(6) 全身所見

全身異常の合併が31%と高率で、特に中枢神経系障害・発達遅延13%の合併が多い。重複障害児（者）に対する治療・管理・リハビリの体制をつくることも必要である。

(7) 視力

視力は約30%が0.1以上と推定され、0.02未満は34%である。有効な治療・ロービジョンケアの早

期導入と併発症の管理によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いと考えられる。一方、重症片眼例に対しては、よりよい整容治療を早期に開始することも重要な課題である。

(8) 眼鏡・補助具・義眼

眼鏡・補助具を使用している例は22%にとどまっていた。低年齢児が多いためとも考えられるが、保有視機能を十分に発達させるため、眼鏡・補助具を積極的に活用し、ロービジョンケアの早期導入を図る必要がある。

義眼の装着は20%であった。片眼の重度小眼球に対しては、重度視覚障害を早期に診断し、更に眼球・眼窩発育不全を早期に画像評価して義眼を導入する整容治療基準を作成することが有益と考えられる。

E. 結論

小眼球（症）に関する全国疫学調査を実施し、詳細な実態把握ができた。病因・病態に基づく早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いこと、片眼の重度小眼球には義眼を導入する整容治療基準を作成することが有益であること、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の治療基準・手術法の開発、長期的な管理プロトコルを作成する必要があることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

21. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocular function. *Jpn J Ophthalmol*, 53: 452-454, 2009
22. 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*, 32: 999-1003, 2009
23. 仁科幸子、横井匡、横井多恵、小林百合、野田英一郎、東範行. 乳幼児眼疾患の発見・受診経路と初診時期. *眼科臨床紀要* 3: 172-177, 2010
24. 伊藤-清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、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. *眼科臨床紀要* 3: 70-73, 2010
25. 仁科幸子. 視神経無形成. *眼科* 52: 205-209, 2010

26. 仁科幸子. 眼科における先天異常—網膜硝子体疾患. 眼科 51: 755-764, 2009
 27. 仁科幸子. 乳幼児健診とその周辺—眼科の問題. 重症眼疾患を早期に発見するために. 小児科診療 62: 2748-2754, 2009
 28. 仁科幸子. ケーススタディ乳児の眼鏡. あたらしい眼科 26: 753-740, 2009
 29. 仁科幸子. 乳児の眼鏡. 日本視能訓練士協会誌 38: 71-76, 2009
2. 学会発表
1. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical Features and Pathogenesis of Congenital Retinal Fold. Annual Meeting of American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2009.10
 2. 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 fundus fluorescein angiography. World ROP Meeting, New Dehli, India, 2009.11
 3. Yokoi T, Ito M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in APROP after early vitreous surgery. World ROP Meeting, New Dehli, India, 2009.11
 4. Nishina S. ROP...When to treat? The 7th Jakarta Eye Center Saturday Seminar, Jakarta, Indonesia, 2010.2
 5. 仁科幸子, 横井匡, 横井多恵, 小林百合, 野田英一郎, 東範行. 乳幼児眼疾患の発見・受診経路と初診時期. 第65回日本弱視斜視学会総会・第34回日本小児眼科学会総会合同学会, 大阪, 2009.6
 6. 伊藤里美, 赤池祥子, 越後貫滋子, 仁科幸子, 東範行. 液晶視力表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. 第65回日本弱視斜視学会総会・第34回日本小児眼科学会総会合同学会, 大阪, 2009.6
 7. 仁科幸子. 小児IOLの適応. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会, 東京, 2009.6
 8. 仁科幸子. 先天性眼疾患の診断と治療. 眼科診療アップデートセミナー, 東京, 2009.7
 9. 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患とそのケア. 九州ロービジョンフォーラム, 大分, 2009.8
 10. 仁科幸子. 乳幼児眼疾患の早期発見と治療. 第568回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2009.9
 11. 仁科幸子. 小児の眼科診療の進め方. 北海道眼科医会北海道ブロック講習会, 札幌, 2009.9
 12. 仁科幸子. 小児眼科のABCそしてDへ. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡, 2009.10
 13. 仁科幸子. 小児眼内レンズの安全性を求めて. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡, 2009.10
 14. 伊藤里美, 赤池祥子, 越後貫滋子, 仁科幸子, 東範行. 液晶視力表によるロービジョン児のコントラスト視力測定. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡, 2009.10
 15. 伊藤牧子, 横井匡, 田中三知子, 野田英一郎, 小林百合, 仁科幸子, 東範行. 乳児に見られたカンジダ性網脈絡膜炎の一例. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡, 2009.10
 16. 小林百合, 伊藤牧子, 田中三知子, 横井匡, 野田英一郎, 仁科幸子, 東範行. 牽引性網膜剥離を伴った先天性眼トキソプラズマ症の1例. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡, 2009.10
 17. 仁科幸子. 小児の視覚障害、その原因疾患. 福島県ロービジョンネットワーク第3回フォーラム, 郡山, 2009.11
 18. 仁科幸子. 小児白内障手術の術後管理. 第33回日本眼科手術学会, 東京, 2010.1
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- I. 参考文献
1. 馬嶋昭生. 小眼球症とその発生病理学的分類. 日眼会誌 98: 1180-1200, 1994
 2. Dolk H, Busby A, Armstrong BG, et al. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England. 1988-94. BMJ, 317: 905-909, 1998
 3. Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: Investigation of genetic aetiology. J Med Genet, 39: 16-22, 2002
 4. Busby A, Dolk H, Collin R, et al. Compiling a national register of babies born with anophthalmia microphthalmia in England 1988-94. Arch Dis Child (Fetal Neonatal Edition), 79: 168-173, 1998

小眼球症の原因究明：多型マーカーを用いた遺伝子解析

研究分担者 近藤 寛之 産業医科大学眼科学教室 准教授

研究要旨：小眼球の原因には環境要因とともに、単一または複数の遺伝素因（遺伝子異常）が関与すると考えられている。原因となる遺伝子の同定は、発症機序を解明し、併発症に対する予防法や治療法の確立に役立つだけでなく、遺伝カウンセリングや将来の治療法の開発にも有用である。しかし、小眼球はきわめて多様な疾患群であり、該当するすべての遺伝子を直接検索するのは多大の労力と費用を要して困難であり、診断に向けた新しいアプローチが必要である。候補となる遺伝子の網羅的なスクリーニングは有用な方法の一つであり、今回、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行い、その有用性を評価した。常染色体優性遺伝の小眼球1家系（7名）について連鎖解析を用いた原因遺伝子の同定を試みた。小眼球または前眼部形成異常に関与すると考えられる18遺伝子を標的としてスクリーニングを行ったところ、16遺伝子は除外可能であった。マイクロサテライトマーカーを用いた小眼球遺伝子のスクリーニング（連鎖解析）は優性遺伝の家系に対して特定の遺伝子の関与を除外するために有用な方法である。

A. 研究目的

小眼球はきわめて多様な疾患群であり、併発する眼組織障害や機能異常も多岐にわたっている。原因は環境要因とともに、単一または複数の遺伝素因（遺伝子異常）であると考えられている。原因となる遺伝子の同定は、発症機序を解明し、併発症に対する予防法や治療法の確立に役立つだけでなく、遺伝カウンセリングや将来の治療法の開発にも有用である。

原因となる遺伝子は多様であり、未知の遺伝子も存在すると推測される。該当するすべての遺伝子をシーケンシングなどの方法によって直接検索するのは多大の労力と費用を要して困難であり、診断に向けた新しいアプローチが必要である。候補となる遺伝子の網羅的なスクリーニングは有用な方法の一つであり、直接診断に要する労力を軽減することが期待できる。

公共に公開されているヒトゲノム情報を利用すれば、各遺伝子とその近傍の塩基配列を入手することができる。このような配列のうち縦列繰り返し配列（マイクロサテライトマーカー）には個体差がみられ、個人の識別に用いられている。

家族性疾患では、家系内に罹患者と非罹患者が存在する。家系内での疾患の継承が特定のマイクロサテライトマーカーの伝達と一致（連鎖あり）すれば、マーカー付近の遺伝子が原因として関与している可能性があり、逆に、不一致（連鎖なし）であれば関与を除外することができる。このようなマイクロサテライトマーカーを用いた解析方法（連鎖解析）は、除外診断（スクリーニング）として用いることができる。

今回の研究の目的は、小眼球の原因遺伝子の同

定のためにマイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行い、その除外診断としての有用性を評価することである。

B. 研究方法

高度の前眼部形成異常（無瞳孔、白内障）を伴う小眼球の1家系（常染色体優性遺伝）を対象とした。罹患者4名を含む7名からDNAを抽出し連鎖解析を行った。（臨床所見については参考文献1を参照）

（倫理面への配慮）

研究にあたり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守し、福岡大学倫理委員会の承認のもと、参加者全員にインフォームド・コンセントを行い、文書で同意を確認した。

① 遺伝子の選定：

前眼部形成異常または小眼球との関連が知られている遺伝子を候補として選定した。

② DNA多型マーカーの選定：

各遺伝子の近傍に存在するマイクロサテライトマーカーを1~数箇所選定し、polymerase chain reaction (PCR) による増幅の有無とマーカーとしての多型性の有無を検討し、有用と思われるものについて適切な反応条件を選定した（詳細は参考文献2を参照）。

③ 連鎖解析によるスクリーニング：

参加者7名のDNAに対してPCRを行い、増幅

された産物を蛍光色素で標識をした。この試料をシーケンサーで電気泳動、多型解析（連鎖解析）を行った。

④除外されなかった遺伝子のシーケンス：

連鎖解析により除外されなかった遺伝子については各エクソンの直接シーケンスを行い、遺伝子異常の同定を試みた。

C. 研究結果

①遺伝子の選定：

18 遺伝子 (*BMP4*, *CHX10*, *EYA1*, *FOXC1*, *FOXE3*, *GJA1*, *MAF*, *MITF*, *PAX2*, *PAX6*, *PITX2*, *PITX3*, *RAX*, *SIX6*, *SOX2*, *SOX11*, *Spi1*, *WNT7B*) を候補として選定した。

②DNA 多型マーカーの選定：

各遺伝子に対して1個以上のマイクロサテライトマーカー（プライマー対）が利用可能であり、反応条件の最適化の後に連鎖解析に供した。

③ 連鎖解析によるスクリーニング：

18 遺伝子のうち16 遺伝子は罹患の有無と各代表マーカーの継承が不一致（連鎖なし）であり、候補から除外した。残りの2 遺伝子 (*EYA1*, *MAF*) は除外されなかった。

④除外されなかった遺伝子のシーケンス：

除外されなかった *EYA1* と *MAF* に対して直接シーケンスを行った。翻訳配列には点突然変異などの遺伝子異常は同定されなかった。

D. 考察

常染色体優性遺伝の小眼球1家系について連鎖解析を用いて原因遺伝子の同定を試みた。今回解析した18 遺伝子については原因となる遺伝子は同定されなかった。

連鎖解析を行う場合、通常家族内で多数の参加者が必要であるが、このような協力者を得ることは現実的には困難である。しかし、スクリーニングとして用いる場合には、参加者が少人数であっても多くの遺伝子の関与を除外できることが明らかとなった。

擬陽性（スクリーニングで除外されない）となる可能性は、家系内で検索可能な減数分裂の数 (N) に依存し、マイクロサテライトマーカーの情報量が高い場合には、その可能性は $(1/2)^N$ ないし $(1/2)^{N-1}$ （前者は罹患の phase が確定、後者は不明の場合）と計算できる。今回7名の参加者（減数分裂数=4、phase 確定）で検討したところ、 $2/18 = 1/9$ が除外されずに残った。擬陽性となる可能性は計算上 $1/16$ であり、今回の結果におおむね合致していると思われる。遺伝子あたり1ないし数個のマイクロサテライトマーカーを設定し、解析すれば比較的容易に除外診断がおこなえることが明らかとなった。

小眼球の原因遺伝子には未同定のものも多いと推測され、今後候補となる遺伝子がみつければ、

それに合わせてスクリーニング対象を追加することが可能である。今回検討した方法は、優性遺伝の遺伝形式が明らかで、罹患者だけでなく数名の家族の協力が得られる場合には、スクリーニングとして有効である。

E. 結論

マイクロサテライトマーカーを用いた小眼球遺伝子のスクリーニング（除外診断）は優性遺伝の家系に対して有用な方法である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kozawa M, Kondo H, et al. Novel mutation in *PAX3* gene in Waardenburg syndrome accompanied by unilateral macular degeneration. *Eye*. 2009;23:1619-21

2) Sima C, Kusaka S et al. Lens-sparing vitrectomy effective for reattachment of newly developed falciform retinal detachment in a patient with Norrie disease. *Arch Ophthalmol* 2009;127:779-580

3) Kondo H, Arita N, et al. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;147:661-666

2. 学会発表

1) 近藤寛之ほか：連鎖解析の手法により新規 *COL2A1* 遺伝子異常を同定した stickler 症候群の1家系（第113回日本眼科学会総会：2009. 4. 16、東京）

2) 近藤寛之ほか：わが国の常染色体優性家族性滲出性硝子体網膜症の遺伝子診断に基づいた浸透率（第63回日本臨床眼科学会：2009. 10. 10、福岡）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1) 中森玄司、近藤寛之、小西健一、小瞳孔を合併した家族性小眼球の1家系 眼紀 2006;57:102-107

2) Kondo H, Tahira T et al. Diagnosis of autosomal dominant retinitis pigmentosa by linkage-based exclusion screening with multiple locus-specific microsatellite markers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1275-81

小眼球症例に関する画像評価法に関する研究

研究分担者 西田 保裕 滋賀医科大学医学部眼科 准教授，病院教授

研究要旨：小眼球症例では、眼球の発育不良だけでなく、小眼球により眼窩骨の発育が大きな影響を受ける。また、それにともない、外眼筋をはじめとする眼球付属器の発育にも影響が及ぶ可能性がある。そして、小眼球症例の眼球、眼窩骨、眼球付属器などの形態評価にはMRIやCTなどの断層画像が有用と考える。本研究では小眼球症例の画像評価のために、MRI撮像とCT撮影の最適条件を検討した。

A. 研究目的

小眼球症例では多くの場合、角膜・強膜のみならず、眼内組織にも異常をともなうことが多く、それによる視機能障害が問題となる。一方、小眼球という形態異常の基準は、馬嶋により提唱された眼軸長測定によるものである。しかし、この基準は眼軸長という一次元的評価であり、眼球の横径や角膜と強膜の各サイズを評価していない。このため、小眼球の形態評価には二次元的な画像評価が必要と考える。また、小眼球症例ではしばしば眼窩骨の発育不良が併発し、整容的にも問題となる。このため、小眼球での眼窩骨の形態的発育評価のための画像診断も重要となる。さらに、眼窩骨の発育不良が生じると、眼窩付属器、特に外眼筋の発育にも影響を及ぼす可能性がある。本研究では、小眼球症例の眼球、眼窩骨、外眼筋の二次元的形態評価を行うためのMRI撮像とCT撮影の最適条件を決定する目的で研究を行った。

B. 研究方法

過去に眼窩病変を有する患者で、CTまたはMRI検査を実施して得られた画像を、後ろ向きに調査するとともに、正常者の画像も撮影し、最適な撮影条件を検討した。

検討項目は、1. 撮影方法、2. 撮影範囲 (field of view, FOV)、3. マトリックス数 (matrix number)、4. スライス厚 (slice, SL)、5. スライス方向とした。

(倫理面への配慮)

検討した症例画像は、過去に临床上必要であるとの理由で撮影したものを後ろ向きに用いたため、本研究による患者への負担は生じていない。また、正常者の画像は、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て、研究者自らが被検者となった。

C. 研究結果

1. 撮影方法

CTでは、眼球・外眼筋の評価には軟部条件を、眼窩骨は骨条件での撮影が必要である。一方、MRIではいずれの組織の観察でもスピネコー法が最も適しており、特に眼球内の水晶体の観察にはスピネコー法のT2強調画像が適していると考えた。

2. 撮影範囲

全眼窩領域を撮影するためには、両頬骨間距離以上の撮影範囲が必要となり、120-150mmの設定が適切と考えた。

3. マトリックス数

MRIの画像を構成するマトリックス数は、解像度や5分以内の撮影時間を考慮すると、256×256が適切であった。

4. スライス厚

CTでは1.0-2.0mmのスライス厚でも組織描出能は良好であった。一方MRIは、静磁場強度1.5テスラの汎用機種では、組織信号強度の点で、CTのような薄切スライスでは描出能が低下するため、2.0-3.0mmのスライス厚が必要である。しかし、静磁場強度3.0テスラの装置では1.0mmの薄切スライスでも可能であった。

5. スライス方向

軸位断（水平断）では、眼球の長軸方向での断面が観察することができ、角膜と強膜の形状比較や水晶体などの眼内組織の観察にも適していた。また、眼窩骨容積の計測や左右の比較にも有用で、水平外眼筋の走行の観察にも適していた。

冠状断では、眼球、外眼筋、眼窩骨の位置関係の把握に適していた。

矢状断では、眼球と眼瞼の位置関係と垂直外眼筋の走行の観察にも適していた。

D. 考察

MRI、CTの利点は、眼科臨床で汎用されている超音波スキャンなどと異なり、眼球のみならず眼窩組織も同時に断層像として観察できることで

ある。そして、最近のMRI、CTの機器の進歩により、薄切スライスでかつ良好な解像度の断層像が得られるようになってきた。今回の検討でも、CTでは1.0-2.0 mm、MRIでも3.0テスラ装置では1.0 mmのスライスが可能で、解像度も0.5-1.0mm程度は確保でき、小眼球症例の眼球・眼窩組織の観察と計測に充分応用できると考える。

一方、MRIとCTを使用するにあたり、MRIは眼窩・眼球の組織分解能がCTに比べ良好な反面、撮像時間がCTより長く、しかも撮像中に生じる大きな作動音が問題となる。このため、小学校低学年まではCT検査を、高学年以上はMRI検査を実施するのが妥当と考える。

E. 結論

MRI・CTでの画像検査により、小眼球症例の眼球、眼窩組織、眼窩骨の観察と計測が可能と考える。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sanae Muraki, Yasuhiro Nishida, Yuri Harada, Masashi Kakinoki, Osamu Sawada, Kenichi Yoshida, Masahito Ohji: A New Muscle Transposition Procedure to Correct Cyclodeviation without Tenotomy. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus 印刷中
2. 西田保裕：斜視・眼球運動障害の画像評価 MRI の撮像方法. 眼科臨床紀要 2 : 18-22, 2009
3. 西田保裕：神経眼科疾患 固定内斜視. 眼科 51: 1655-1658, 2009
4. 中島智子, 西田保裕, 村木早苗, 大路正人：片眼の強度近視性斜視のMRI所見と術中外眼筋所見. あたらしい眼科 26: 1697-1701, 2009

2. 学会発表

1. 西田保裕, 村木早苗, 大路正人, 渡辺圭介, 小池義雄：3テスラ高磁場MRI装置による外眼筋信号強度計測. 第113回日本眼科学会総会, 東京都, 2009.04.17
2. 西田保裕：MRIを中心とした眼科領域の画像診断. 第43回京滋眼科臨床懇話会, 京都市, 2009.05.16

3. 西田保裕, 村木早苗, 大路正人, 渡辺圭介, 小池義雄：甲状腺眼症のステロイド治療前後における外眼筋信号強度. 第63回日本臨床眼科学会, 福岡市, 2009.10.10

4. 西田保裕, 村木早苗, 大路正人, 渡辺圭介, 小池義雄：甲状腺眼症のステロイド治療による外眼筋信号強度と断面積の変化. 第47回日本神経眼科学会総会, 東京都, 2009.11.15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小眼球症の白内障手術治療と合併症に関する研究

研究分担者 黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座 教授

研究要旨：小眼球症への白内障手術の頻度、手術の問題点などを調べる目的で、岩手医科大学眼科にて平成19年1月1日から平成21年12月31日までに眼内レンズを挿入した白内障手術例3729眼から28D以上の眼内レンズを挿入した症例29例33眼を選び解析を行なった。このうち、角膜屈折力などが原因でなく眼軸長が短いために28D以上のレンズが挿入されたのは、20例24眼（0.64%）で、小児、閉塞隅角緑内障、脈絡膜欠損(コロボーマ)を伴った症例が多く、視力予後も0.3以下が8/17眼（47.1%）と高く通常の白内障例に比して不良であった。術式で、PEA+IOLのみで対応できたものは13/20眼（65%）であったが、チン小帯の脆弱例が多く、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必要と思われた。

A. 研究目的

小眼球症に対し白内障手術ならびに眼内レンズ挿入術が施行されたものに対し、白内障手術全体における頻度、眼合併症、術式などを調べ、小眼球症の白内障手術治療法の開発への基礎データを得ること。

B. 研究方法

岩手医科大学眼科において平成19年1月1日より平成21年12月31日までに眼内レンズ挿入術を施行した3729眼を対象とした。これらの症例の診療録を調べ、眼内レンズ度数が28D以上の症例を選び、眼内レンズ度数が28D以上になった原因を調べた。そのうち、眼軸長が短いために28D以上の眼内レンズが挿入された症例について、術前眼合併症、手術法、周術期眼合併症、術後予後につき検討を行なった。

28D以上の症例を選択したのは、小眼球症の眼軸長の診断基準が最も長い成人男性で20.4mm以下である。岩手医科大学眼科では、SRK/T式を用いて眼内レンズ度数を決定しているが、岩手医科大学で使用しているすべての眼内レンズにおいて、角膜屈折力が47D以下の場合には、20.4mm以下の眼軸長では、IOL挿入度数は28D以上となる。従って、28D以上のパワーの眼内レンズが挿入されている中に20.4mm以下の短眼軸長眼の症例の多くは含まれると思われる。

（倫理面への配慮）

診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、個人が特定できないように倫理面への配慮を行なった。

C. 研究結果

平成19年1月1日より平成21年12月31日までに眼内レンズ挿入術を施行した3729眼の内訳は、ICCE+IOL 17眼、ECCE+IOL 55眼、PEA+IOL 2597眼、PEA+IOL+Vitrectomy 748眼、PEA+IOL+緑内障手術 170眼、PEA+IOL+角膜移植 44眼、IOL2次挿入 98眼であった。このうち、28D以上の眼内レンズが挿入されたものは、29例33眼であった。このうち、角膜移植術後など、角膜屈折力のために28D以上の眼内レンズが挿入された例が9例9眼であり、他の20例24眼では、眼軸長が短いために28D以上の眼内レンズが挿入されていた。このうち、3例4眼は、小児であり、他の17例20眼で眼軸長が短いために28D以上の眼内レンズが挿入されていた。

この17例20眼は、男性3例4眼、女性14例16眼で、平均年齢は、 64.5 ± 16.9 歳で、全症例の平均 68.1 ± 13.9 歳と有意な差は認めなかった（ $p=0.254$, t-検定）。術前の眼合併症は、閉塞隅角（緑内障）を10例12眼、脈絡膜欠損(コロボーマ)を2例3眼に認めた。手術は、PEA+IOL（虹彩リトラクターなどによる水晶体囊支持例などを含む）が13眼、硝子体の部分切除を行なってからPEA+IOLが3眼、PEAからECCEへコンバートしたものが1眼、計画的ECCE+IOLが1眼、ICCE+IOLが1眼、核落下により近医より転送され硝子体切除を行なったものが1眼であった。視力予後は、0.7以上が3眼、0.4以上0.6以下が6眼、0.1以上0.3以下が5眼、0.1未満が3眼であった（3眼は不明）。

17例20眼と小児3例4眼中、馬嶋の基準により小眼球であったものは3例4眼で、2例3眼は閉塞隅角緑内障、1例1眼は未熟児網膜症の既往があり、

小児は含まれなかった。全症例に占める小眼球の割合は、0.11% (4/3729) であった。

D. 考察

岩手医科大学眼科における眼内レンズを挿入された白内障手術例のうち小眼球症に対して手術が行われた頻度は、3729眼中4眼 (0.11%) であり、3眼で閉塞隅角緑内障、1眼で未熟児網膜症の既往が認められた。また、角膜屈折力ではなく眼軸長のために28D以上の眼内レンズが挿入された症例は、20例24眼 (0.64%) で、小児、閉塞隅角緑内障、脈絡膜欠損(コロボーマ)を伴った症例が多く、視力予後も0.3以下が8/17眼 (47.1%) と高く通常の白内障例に比して不良であった。白内障手術は、PEA+IOLのみで対応できたものは13/20眼 (65%) であったが、この症例の中には虹彩リトラクターなどによる水晶体嚢支持などが必要な例が含まれており、通常の白内障手術に加え、脆弱な水晶体支持(チン小帯の脆弱性)に対する対策が必要と思われた。また、水晶体嚢自体が小さい場合もあり、これらの症例では、通常の大サイズの眼内レンズ挿入が困難な可能性も考えられ対策が必要である。PEA中では、過度なストレスをチン小帯に加えないこと、硬い核へ対応できることなどが求められ、今後前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必要と思われた。

E. 結論

岩手医科大学眼科における眼内レンズを挿入された白内障手術例のうち小眼球症に対して手

術が行われた頻度は、3729眼中4眼 (0.11%) であり、閉塞隅角緑内障などの眼合併症を伴っていた。白内障手術を安全確実に行うためには、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での手術法の開発が必要と思われた。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 黒坂 大次郎：白内障における新技術と倫理. 日本の眼科 80 : 577-580 : 2009
2. 黒坂大次郎：白内障手術教育の進化. あたらしい眼科 26 : 1065-1068 : 2009
3. 黒坂大次郎：ここにフォーカス！多焦点レンズ 眼内レンズ編 応用知識. 眼科ケア 11 : 1267-1273 : 2009
4. 黒坂 大次郎：極小切開へのチャレンジ. 新ES NOW 超音波白内障手術(ピッセン宮島弘子編). 114-121. メジカルビュー社. 東京都. 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
仁科幸子	内科的網膜レーザー凝固. 未熟児網膜症	田野保雄	眼科プラクティス 26. 眼科レーザー治療	文光堂	東京	2009	64-69
仁科幸子	眼科手術関連斜視. 網膜剥離	丸尾敏夫	眼科プラクティス 29. これでいいのだ斜視診療	文光堂	東京	2009	186-189
黒坂大次郎	核処理	永本敏之、 黒坂大次郎 常岡 寛、 徳田芳浩、 宮田和典	白内障手術	銀海社	東京	2009	75-85
黒坂大次郎	エピニュークレウスの除去	永本敏之、 黒坂大次郎 常岡 寛、 徳田芳浩、 宮田和典	白内障手術	銀海社	東京	2009	87-88
黒坂大次郎	皮質吸引	永本敏之、 黒坂大次郎 常岡 寛、 徳田芳浩、 宮田和典	白内障手術	銀海社	東京	2009	88-90
黒坂大次郎	眼内レンズ挿入	永本敏之、 黒坂大次郎 常岡 寛、 徳田芳浩、 宮田和典	白内障手術	銀海社	東京	2009	91-94
黒坂大次郎	小児の白内障	永本敏之、 黒坂大次郎 常岡 寛、 徳田芳浩、 宮田和典	白内障手術	銀海社	東京	2009	169-170

黒坂大次郎	眼科検査とその手順 眼内レンズのパワー 検査	坪田一男、 木下 茂、 山本哲也、 後藤 浩、 大鹿哲郎、 谷原秀信	眼科研修ノート	診断と治 療社	東京	2009	168-170
黒坂大次郎	眼疾患の治療と診断 水晶体疾患	坪田一男、 木下 茂、 山本哲也、 後藤 浩、 大鹿哲郎、 谷原秀信	眼科研修ノート	診断と治 療社	東京	2009	323-329
黒坂大次郎	極小切開へのチャレ ンジ	ビッセン宮 島弘子	新 ES now 超 音波白内障手術	メジカル ビュー社	東京	2009	114-121
黒坂大次郎	Divide & conquer 法	ビッセン宮 島弘子	新 ES now 超 音波白内障手術	メジカル ビュー社	東京	2009	54-61

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N.	Congenital rotated macula with good vision and binocular function.	Jpn J Ophthalmol	53	452-454	2009
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	32	999-1003	2009
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 fundus fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	2442-2447	2009
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	116	1377-1382	2009