

## **I. 班員構成**

<b>視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究班</b>			
区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	吉村長久	京都大学大学院医学研究科眼科学	教授
研究分担者	山下英俊	山形大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	岩田 岳	東京医療センター臨床研究センター感覚器センター	部長
	東 範行	国立成育医療研究センター病院眼科、同研究所・細胞医療研究室	医長、室長
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	教授
	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学	教授
	外園千恵	京都府立医科大学眼科学	講師
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	教授
経理事務担当者	有井秀幸	〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 Tel: 075-753-4686 Fax: 075-753-4347 E-Mail: igakukenkkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp  京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

## **II. 統括研究報告**

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 統括研究報告

### 視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究

研究代表者 吉村長久  
京都大学医学部眼科学 教授

#### 研究要旨

本研究はこれまで個別に研究されてきた角膜内皮症、視神経疾患、先天性緑内障、遺伝性黄斑症、血管新生黄斑症、先天性角膜混濁、のう胞様黄斑浮腫など、視覚系の稀少難治疾患に対して Web 上の症例データベースおよび、遺伝子、生体サンプルの検体バンクを構築し、全国規模の症例集積および患者サンプルを用いた研究を組織的、体系的に行う体制を整えることを主目的とするものである。

視覚系の稀少疾患としては、非常にまれなものまで含めると多くのものが知られているが、本年度の時点では、その中でも頻度や重症度からわが国での公衆衛生上、影響が大きいと予想されるものとして、角膜疾患：特発性角膜内皮炎、F u c k s 角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、スティーブンスジョンソン症候群、Mooren 周辺部角膜潰瘍、視神経疾患：抗アクアポリン4抗体陽性視神経症、Leber 遺伝性視神経症、常染色体優性視神経症、先天性疾患：先天性緑内障、先天性角膜混濁、Peters 奇形、先天性白内障、Coloboma、Leber 先天盲、黄斑変性疾患：オカルト黄斑ジストロフィ、Stargardt 病、錐体・錐体杆体ジストロフィ、Central areolar choroidal dystrophy、Best 病、特発性 C N V、近視性 C N V、Punctate inner choroidopathy, multifocal choroiditis with panuveitis、特発性傍中心窩毛細血管拡張症、X-linked schisis、またはその他視覚系の稀少疾患を対象とし調査を行うこととした。

東京医療センターのサーバー上に、研究分担施設の症例を Web で登録出来るシステムを構築した。

また各疾患分野ごとに担当の疾患について協力して臨床的、基礎的な研究を行い、結果としていくつかの疾患について診断基準や重症度分類の提言を行うことが出来た。

## A . 研究目的

### 視覚系稀少疾患患者の調査

稀少ゆえに症例の蓄積が進まず、研究進展の妨げとなっている疾患について、今後の研究の基礎となる症例データベースを構築するとともに、全国調査による実態把握を行う。

### 特発性角膜内皮炎

特発性角膜内皮炎はヘルペス属ウイルスの内皮細胞への感染が原因であるが、その中でも予後が不良であるサイトメガロウイルスによる CMV 角膜内皮炎について、ガンシクロピルの全身投与および局所点眼治療の長期的な有効性についてプロスペクティブに検討する。

### Fuchs 角膜内皮変性症

昨年度に作成した Fuchs 角膜内皮変性症の重症度分類の有用性を検討する。

### 偽落屑角膜内皮症

白内障手術を施行した偽落屑症候群症例の角膜内皮細胞および眼圧の変化を検討する。

### Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群およびその重症型：皮膚の罹患面積が 10% を超えるもの、(TEN) の症例において、眼後遺症に関わる因子を検討する。

### 先天緑内障

最適な治療指針の確定のため、単施設での手術成績を retrospective に検討する。またそれと並行して、昨年 of 全国調査で 5 例以上の症例数の受診があると回答のあった施設を対象に治療の実態についてより詳細な調査を行う。

### オカルト黄斑ジストロフィ

オカルト黄斑ジストロフィの症例を集積、

遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異別の症例データベースを構築する。

### 錐体・錐体杆体ジストロフィ

錐体・錐体杆体ジストロフィの原因として海外では *GUCY2D* の遺伝子変異が多く報告されている。本邦の症例でこの遺伝子の寄与、解析の意義を検討する。

### 網膜色素変性症

非症候性網膜色素変性症の患者において、*USH2A* 遺伝子の寄与を明らかにする。

### 近視性脈絡膜新生血管

近視性 CNV に対する ranibizumab 硝子体注射後の長期経過を検討する。

### 黄斑部毛細血管拡張症

本疾患のうち 1 型、2 型と呼ばれる病型について診断基準を作成し、その有用性を検討する。

### 外傷性視神経症

経角膜電気刺激による疑似光覚 (phosphene) の知覚閾値が、外傷性視神経症で視神経・網膜機能の評価および予後予測に活用できるかを検討する。

### 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎について、治療実績に関する全国アンケート調査で、その実態調査を行い、診療ガイドラインの案を策定する。

## B . 研究方法

### 視覚系稀少疾患患者の調査

東京医療センター内のサーバー上にデータベースを構築、ここに年齢 (生年月日)、性別、遺伝形式、登録時視力、病変部の画像 (前眼部写真、眼底写真、光干渉断層計像)、通院医療機関、検体解析情報 (組織生検や前房水の解析を行っているかどうかなどの

情報を登録することとした。

### **特発性角膜内皮炎**

特発性角膜内皮炎研究班が作成した診断基準(案)に基づき診断された症例に、初期治療としてガンシクロビル(デノシン®)点滴(5mg/kg × 1日2回)と0.5%ガンシクロビル点眼6回/日を2週間行った。その後、0.5%ガンシクロビル点眼を6回/日から臨床所見に対応して漸減し、4回/日を維持量として長期観察を行った。なお治療効果の有効性と安全性については前房内CMV DNA量および臨床的改善(角膜後面沈着物の変化、視力推移、角膜内皮細胞数変化、白内障や眼圧上昇などの副所見の有無、追加手術の有無)を指標とした治療効果の評価を行った。

### **Fuchs 角膜内皮変性症**

昨年度に作成した Fuchs 角膜内皮症の重症度分類に基づき、無症候性グッタ 7 名 7 眼、前 Fuchs 角膜内皮症 3 名 3 眼の各重症度の患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。

### **偽落屑角膜内皮症**

強角膜切開小切開白内障手術(超音波乳化吸引術 PEA+IOL)を受け、術中術後合併症なく経過した症例、偽落屑症症例 140 例 181 眼(平均 67 ± 8.2 歳)および性別、年齢をマッチした正常眼 120 例 194 眼(平均 71 ± 7.4 歳)について、術前、術後 2W, 4W, 3M 及び 6M 時点で以下の検査データを比較検討した。

角膜内皮密度検査、細胞密度、変動係数(CV 値)、6 角形細胞出現率(6A)、眼圧

### **Stevens-Johnson 症候群**

2005--2010 年の 6 年間に国内で新規発症し

た患者について 247 例(SJS 168 例、TEN 79 例)について、急性期眼障害の程度を、眼障害なし、グレード 1(結膜充血のみ)、グレード 2(偽膜形成もしくは角膜上皮欠損のどちらか)、グレード 3(偽膜形成と角膜上皮欠損の両方を認める)の 4 段階に分類し、急性期眼障害の程度、全身的重症度、眼後遺症の関連について、探索的解析を実施した。

### **先天緑内障**

2002~2012 年において国立成育医療研究センターにおいて治療を行った 55 例 94 眼について、下記の項目を検討した。

検討項目:

主訴、眼合併症、全身合併症、初診あるいは初回検査所見(眼圧、角膜径、Haab 線条、High insertion、視神経乳頭陥凹)、治療予後(角膜拡大、乳頭陥凹、視力)。

また全国 42 施設を対象に、治療の実態について調査表の郵送による調査を行った。

### **オカルト黄斑ジストロフィ**

すでに論文で報告している 4 家系と別に複数のオカルト黄斑ジストロフィ家系(優性、劣性、孤発)を調査し、タイレクトシークエンスあるいはエクソームシークエンスによって、既知遺伝子変異の出現頻度および新規遺伝子変異の探索を行った。

### **錐体・錐体杆体ジストロフィ**

錐体杆体ジストロフィが疑われた 8 家系 10 症例について、PCR を用いて *GUCY2D* 遺伝子の全エクソンを増幅し、サンガー法によるシークエンシングにより、変異のスクリーニングを行った。

### **網膜色素変性症**

常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、伝子検査について十分な説明を行い、インフ

フォームドコンセントが得られた患者の末梢血より DNA を抽出し、USH2A 遺伝子の 73 エクソンを PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した。また、変異を同定できた患者で、承諾の得られた者に対して聴力検査を行った。

### **近視性脈絡膜新生血管**

近視性脈絡膜新生血管に対して ranibizumab 硝子体内投与を行い、42 か月以上経過観察ができた 15 名 15 眼について年齢、屈折度、眼軸長、治療前および治療 2 年、4 年後の視力、注射後に発生した CNV 周囲網脈絡膜萎縮の有無を調査し、治療効果を判定した。また、治療効果を CNV の発生位置（中心窩下あるいは中心窩外）によって比較検討した。

### **黄斑部毛細血管拡張症**

東京女子医大の症例の解析を基に、診断基準案を作成し、（参考資料に添付）山形大での 7 例 7 眼を対象にその妥当性を検討した。

### **外傷性視神経症**

片眼性の外傷性視神経症患者 42 人（男性 34 人、女性 8 人、 $32.9 \pm 19.9$  歳）に対して経角膜電気刺激を行い、得られた Phosphene と視力、OCT による網膜厚、視野を比較した。

### **抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎**

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、検討を加えた最終案を日本神経眼科学会理事会および評議員会で承認のうえ、日本眼科学会雑誌に掲載することを目指す。

## **C. 研究結果**

### **視覚系稀少疾患患者の調査**

東京医療センター内のサーバーに Web データベースを構築。上記の稀少疾患について計 690 例の症例登録を行った。

### **特発性角膜内皮炎**

CMV 角膜内皮炎と新規に診断された 8 例 8 眼ににおいて検出された前房水 CMV-DNA 量は、治療開始前が平均  $4.38 \times 10^4$  であり  $8.3 \times 10^4$  から  $1.55 \times 10^5$  に分布していた。全身投与終了時には 2 例を除く 6 例でウイルス定量が陰性化しており、2 例では  $6.8 \times 10^3$  と  $2.7 \times 10^2$  が検出されたが点眼治療の継続によりすべての症例で陰性化が観察された。角膜所見は 2 例で角膜後面沈着物の消失が得られ、5 例では色素沈着へ変化し、1 例のみで coin lesion の残存を認めたが最終的には全例で消失もしくは色素性沈着のみに変化した。開始時には 6 例で角膜浮腫を認めたが、全例で浮腫の改善が得られた。治療開始時には角膜内皮細胞密度は  $614 \text{ cells/mm}^2$  から  $2245 \text{ cells/mm}^2$  に分布し治療により最大 53.5% の減少を認めた。再発は 2 例に認めた。視力は全例で改善が認められ、投与後 1 ヶ月での平均 logMAR 視力は 0.58 であった。

### **Fuchs 角膜内皮変性症**

前 Fuchs 角膜内皮症症例は無症候グッタータ症例に比較し、白内障手術前後（1 カ月）の角膜内皮細胞密度減少量が大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかった。一方、角膜内皮細胞密度変化率には両者の間に有意差を認めた。

### **偽落屑角膜内皮症**

偽落屑眼では術前から術後どの時点においても、角膜内皮細胞密度が正常眼に比べ減少しており、眼圧が高値であった。一方変動係数および 6 角形細胞出現率には有意差を認めなかった。

### **Stevens-Johnson 症候群**

眼後遺症の有無に関して有意差が認められ

た要因は、Stevens-Johnson 症候群では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無（それぞれ  $p=0.0004$ 、 $p=0.0091$ ）TEN では初診時と最悪化時それぞれでの角膜上皮欠損の有無（初診時： $p=0.0105$ 、最悪化時： $p=0.0022$ ）であり、偽膜形成の有無は、 $p=0.0578$ であった。

### 先天線内障

主訴は、重複があるが、角膜混濁 42 例、角膜拡大 22 例、流涙 5 例、充血 2 例であった。

6 家系で家族歴があった。

眼合併症では、Sturge-Weber 病 8 眼（8.5%）、無虹彩 14 眼（14.8%）（全欠損 4 眼、部分欠損 10 眼）、Peters 奇形 2 眼（2.1%）、Rieger-Axenfelt 奇形 2 眼（2.1%）、前眼部ぶどう腫 1 眼（1.2%）が見られた。

全身合併症は、心疾患 7 例（12.7%）、発達遅滞 4 例（7.3%）、その他 10 例（18.2%）（多発奇形 3 例、その他症候群 3 例）であった。

ほとんどの症例で手術が施行されており、（手術のみ 48 眼：51.1%、手術と薬物併用 42 眼：44.7%）その大半で術式は trabeculotomy であった（96.7）。半数弱の症例で複数回の手術を要していた。47 眼（59.5%）で 0.1 以上の視力が得られた。

全国調査では 26 施設（61.9%）、370 例 676 眼について回答があった。約 60% の症例で発症年齢は 24 か月未満、初診時眼圧は、21mmHg 以上が 323 眼（47.8%）、30mmHg 以上が 221 眼（32.7%）と、高眼圧の症例が多かった。角膜径拡大は 221 眼と約 1/3 の症例で認めた。隅角所見は隅角異常ありが 100 眼（14.8%）、なしが 336 眼（49.7%）で、検査未施行が 166 眼（24.6%）であり検査の難しさがうかがわれた。家族歴はありが 66 例（17.8%）、なしが 195 例（28.8%）、未聴取が

97 例（26.2%）であった。ほとんどの症例絵で手術が施行され、308 眼（45.5%）で薬物療法を併用していた。全身合併症が 70 例（18.9%）にみられた。経過中に眼振が出現した例が 20 例（5.4%）、斜視は 42 例（11.4%）、弱視治療を行ったのは 46 例（12.4%）、眼鏡装用は 130 例（35.1%）が必要であった。

### オカルト黄斑ジストロフィ

今回新たに 2 家系が調査され、R45W（5 家系）、S1199C（4 家系）、Q1987X（1 家系）、G221R（1 家系）、S676C（1 家系）、G1200D（2 家系）、T1196I（1 家系）、T1194M（1 家系）などの既知と新規遺伝子変異が発見された。最も多い変異は R45W で、2 家系中 10 家系で変異が検出された。さらに S1199C 変異も高い頻度で検出されている。

### 錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

2 家系 4 例に疾患と関連する遺伝子変異が検出された。家系 A の 2 症例は、p.R838H 変異を、他の家系 B の症例は p.R838C 変異をヘテロ接合で持っていた。いずれも他の部位には、病因となりうる遺伝子変異は検出されなかった。発端者はいずれも黄斑の変化は軽微で、視神経乳頭が蒼白化しているため、当初は視神経疾患が疑われ精査を受けており、その後 ERG 検査と眼底 OCT 検査で錐体（杆体）ジストロフィの診断に至っていた。

### 網膜色素変性症

非症候群性の常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、EYS 遺伝子に原因変異を同定できた患者を除いた患者を対象として USH2A 遺伝子の変異解析を行い、3 症例に原因変異を認めた。

### 近視性脈絡膜新生血管

15 眼中 6 眼（40.0%）は 1 回の治療で CNV

の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。追加投与回数は平均 0.9 回であり最大でも 3 回であった。追加投与時期は平均で初回投与後 17.9 か月後 (5~46) であった。追加投与が必要となった群の CNV 面積は  $2.20 \pm 2.64\text{cm}^2$ 、必要としなかった群では  $0.68 \pm 0.36\text{cm}^2$  であり、有意に追加投与不要の群で CNV 面積が小さかった。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 15 眼中 7 眼 (46.7%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 5 眼 (33.3%)、残りの 3 眼 (20.0%) は視力の維持であった。6 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られたが、治療前の logMAR 視力は 0.51、最終受診時の logMAR 視力は 0.41 で、有意な改善は認められなかった。

#### **黄斑部毛細血管拡張症**

全 7 例の内訳は男性 6 例、女性 1 例、平均年齢は 63.3 歳 (44 歳~78 歳) であった。全 7 例 7 眼で Type 1 IMT の診断基準 および を満たしていた。Type 2 IMT の診断基準を満たす症例は存在しなかった。

#### **外傷性視神経症**

周辺 Phosphene 閾値が低いほど視力良好で視野が広がったが、網膜神経線維層厚と Phosphene 閾値は有意な相関を認めなかった。Phosphene 閾値と視力回復に相関はなかったが、視野拡大とは相関を認めた。

#### **抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎**

委員会は主に Web 開催とし、第一次案から計 16 回に及ぶ案の検討を行った。最終案として、第 1 章「定義, 病因, 疫学」, 第 2 章「診断」, 第 3 章「治療」, 第 4 章「予後」の 4 章から成り、本文字数 12,000 字余で、

引用文献 100 件のガイドラインを作成した。これを 2013 年 11 月 21 日に日本神経眼科学会理事会, 11 月 22 日日本神経眼科学会評議員会で承認を受けた後、平成 26 年 5 月発行予定の日本眼科学会雑誌第 118 巻 5 号 446-460 頁に掲載予定である。

#### **D. 考察**

データベース構築事業を中心に、眼科内の分野を横断した研究班で事業を行うことで、効率的な症例の蓄積が可能であった。得られたデータをもとに、診療ガイドラインなどの案を作成することが出来た。

また生体サンプルの解析には通常費用がかさみ、経験を要するが、集約的な解析を行うことで、特に遺伝子解析について効率よく研究を進めることが出来た。

#### **E. 結論**

我が国における視覚系の難治性・稀少疾患について、組織的に症例および臨床サンプルの蓄積、集約的解析を行うための組織および基盤を構築した。。

その過程で各疾患について臨床的、基礎的な研究を行うことにより、いくつかの疾患で診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの提言、より詳細な診断や、治療法の開発につながる成果が得られた。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

各分担研究報告に記載

##### **2. 学会発表**

各分担研究報告に記載

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1 . 特許取得**

各分担研究報告に記載

**2 . 実用新案登録**

各分担研究報告に記載

**3 . その他**

各分担研究報告に記載

### **III. 分担研究報告**

## 1. 視覚系稀少難治性疾患のデータベース構築

分担研究者 大石明生<sup>1</sup>、東範行<sup>2</sup>、飯田知弘<sup>3</sup>、稲富勉<sup>4</sup>、大野京子<sup>5</sup>、大橋裕一<sup>6</sup>、杉山和久<sup>7</sup>、外園千恵<sup>4</sup>、谷原秀信<sup>8</sup>、坪田一男<sup>9</sup>、不二門尚<sup>10</sup>、

堀田喜裕<sup>11</sup>、三村治<sup>12</sup>、村上晶<sup>13</sup>、山下英俊<sup>14</sup>、吉村長久<sup>1</sup>

所属 <sup>1</sup>京都大<sup>2</sup>国立成育医療研究センター<sup>3</sup>東京女子医科大<sup>4</sup>

京都府立医大<sup>5</sup>東京医科歯科大<sup>6</sup>愛媛大<sup>7</sup>金沢大<sup>8</sup>熊本大

<sup>9</sup>慶應大<sup>10</sup>大阪大<sup>11</sup>浜松医大<sup>12</sup>兵庫医科大<sup>13</sup>順天堂大<sup>14</sup>山形大

### 研究要旨

視覚系の稀少難治性疾患に対し、Web上でデータを登録管理出来るシステムを構築し、研究分担施設から症例の登録を行った。登録症例は計690例となり、いくつかの疾患では全国調査で回答があった症例の大半を占めることが確認された。このようなシステムは今後の臨床研究または治験の推進の際に基盤となるものと考えられる。

### A. 研究目的

近年、稀少ゆえに研究の発展が妨げられている難治性疾患について、国際的な連携も含めた、多施設でのネットワークを構築する動きが高まっている。<sup>1</sup>例として米国では、Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN)という事業が、NIHをはじめとする国立の研究所7施設を中心に運営されている。同事業はいくつかの疾患をまとめ研究コンソーシアムを包括した形になっており、多くの研究者が登録、利用している。またEUではフランスのInsermを中心にOrphanetというサイトが開設されており、疾患についての情報や、専門家の所在など幅広い情報を提供している。

これまで視覚系の稀少難治性疾患について、本邦では主に難治性疾患克服研究事業のもとで、疾患ごとに研究班が組織され研究が進められてきた。

本研究の目的は、視覚系の稀少難治性疾患に対しWeb上で症例の登録、管理が出来るシステムを構築し、これまで個別の研究班

で行われてきた研究事業の連絡、統合を進めること。また同時に遺伝子、生体サンプルについて拠点的解析を行う体制を構築することである。

### B. 研究方法

本研究班事業の分担研究者の所属施設:京都大学医学部附属病院、国立成育医療研究センター病院、金沢大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、東京医療センター、東京女子医科大学附属病院、大阪大学医学部附属病院、慶應義塾大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、浜松医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属病院、東京医科歯科大学附属病院、京都府立医科大学附属病院において症例を収集することとした。対象疾患として、本年度の時点では、特発性角膜内皮炎、Fuchs角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、抗アクアポリン4抗体陽性視神経症、Leber 遺伝性視神経症、常染色体優性視神経症、先天性緑内障、オカルト黄斑ジストロフィ、Stargardt病、Central areolar choroidal dystrophy、

Best 病、特発性 CNV、近視性 CNV、Punctate inner choroidopathy, multifocal choroiditis with panuveitis、先天性角膜混濁、Peters 奇形、特発性傍中心窩毛細血管拡張症、X-linked schisis、ステープンスジョンソン症候群、Mooren 周辺部角膜潰瘍、先天性白内障、Coloboma、Leber congenital amaurosis またはその他視覚系の稀少疾患として確定診断された症例を収集することとした。

東京医療センター内のサーバー上にデータベースを構築、ここに年齢(生年月日)、性別、遺伝形式、登録時視力、病変部の画像(前眼部写真、眼底写真、光干渉断層計像)、通院医療機関、検体解析情報(組織生検や前房水の解析を行っているかどうか)などの情報を登録することとした。なおセキュリティ対策について、同センターのサーバーは SSL 認証で保護されていて、登録された情報はただちに外部と連絡していない保存サーバーに移される仕様になっており、ハッキング対策となっている。ユーザー登録はデータベース管理者が一括して行い、各参加施設の代表者にユーザー ID と初期パスワードを郵送で配布する。個人情報、個人データはそれぞれの施設でパスワードでロックされた PC で保管することとした。

### C. 研究結果

上記の稀少疾患について計 690 例の症例登録を行った。疾患毎の内訳を表に示す。疾患によっては、数施設の協力のみで昨年行った全国調査の症例数の半数以上を確保することも可能であることが確認された。

また必要に応じ、臨床所見の画像、疾患情報調査表を登録出来る仕様としており、Web 上で画像の閲覧、データ収集が可能となった。

### D. 考察

国内の 13 の施設、23 以上の疾患を網羅した症例情報データベースを構築した。臨床

所見、臨床調査表をアップロードすることで、様々なデータが収集出来る基盤となるものと考えられる。他施設から臨床所見を閲覧することが可能であり、コメント欄で議論を行うなどの使い方も想定される。また各施設でどの程度の症例数を持っているかが把握出来るため、共同研究を考える際や、治験の対象患者をリクルートする際など有用な情報になると期待される。一方セキュリティ保持の観点から、不特定多数の施設を含む全国調査は出来ないこと、多くの疾患を網羅するため、単独に必要なデータがすべて入力できる形式にはなっていないこと、患者さんや医療関係者などへのアナウンスという点では別の方法を要すことなど限界もあった。

表 疾患毎の登録症例数

Fuchs 角膜ジストロフィ	34
抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎	43
Leber 遺伝性視神経症	51
優性遺伝性視神経萎縮	17
先天性緑内障	38
オカルト黄斑ジストロフィ	42
Stargardt 病	7
錐体ジストロフィ	4
Leber 先天黒内障	2
近視性脈絡膜新生血管	107
特発性脈絡膜新生血管	24
先天性角膜混濁	1
傍中心窩毛細血管拡張症	29
ステープンスジョンソン症候群	223
その他	68

### E. 結論

他施設、多疾患を網羅した Web 上のデータベースを構築した。今後の臨床研究、治験を考えるうえで基盤となる有用な材料となると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

**1 . 論文発表**

なし

**2 . 学会発表**

なし

**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**

<sup>1</sup>難病・希少疾患対策の国際的な動向  
児玉知子, 富田奈穂子 保健医療科学  
2011 Vol.60 No.2 p.105 - 111

Rare Diseases Clinical Research Network  
<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/>

2013/2/7 accessed

Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

2013/2/7 accessed

## 2. 特発性角膜内皮炎の治療方法の確立と長期予後の検討

研究分担者 稲富 勉  
所属 京都府立医科大学

**研究要旨** 角膜内皮疾患による角膜内皮細胞機能不全は水疱性角膜症を引き起こし重篤な視力障害を引き起こす。角膜内皮細胞は増殖しないため、一度内皮機能不全に至ると角膜移植のみが唯一の治療方法となる。角膜内皮減少を引き起こす疾患として、角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎がある。ヘルペス属ウイルスの内皮細胞への感染が原因であるが、その中でもサイトメガロウイルスによる CMV 角膜内皮炎は最も予後が不良であり、臨床的な特徴や有効な治療法に関する知見が少ない。本研究では、すでに有効性が知られているガンシクロピルの全身投与および局所点眼治療の長期的な有効性についてプロスペクティブに検討し、CMV 角膜内皮炎症例の病態解明、現治療法の有効性と再発や疾患予後についての知見が得られた。

### A. 研究目的

角膜内皮細胞に特異的な炎症を突然に生じる特発性角膜内皮炎は、角膜後面沈着物と角膜内皮細胞の減少を特徴とする。原因としてはヘルペス属ウイルスが考えられているが、特に 2006 年に本邦から初めて報告された、CMV 角膜内皮炎は予後が不良であり難治性疾患の一つとして注目されている。CMV 角膜内皮炎では内皮細胞数の減少や同時に副症状として慢性の虹彩毛様体炎、眼圧上昇、角膜浮腫の発生により重篤な視力障害を引き起こし、水疱性角膜症に陥る。また角膜移植後の発症や続発緑内障の進行は難治性であり疾患予後の不良が認められている。

CMV 角膜内皮炎の診断は PCR 法により前房水から CMV ウイルスが検出され、他のウイルス属の関与が否定されることが必須である。CMV 角膜内皮炎に特徴的な 1 型内皮炎や coin lesion としての角膜後面沈着物認められれば典型例として確定診断される。また副所見とし、角膜内皮細胞密度の減少、再発性、慢性の虹彩毛様体炎、眼圧上昇や既往があれば非典型例として診断することができる。本研究では、CMV 角膜内皮炎) に対するガンシクロピル全身投与および局所点眼療法の長期的な安全性と有効性について検討した。

### B. 研究方法

(1) 特発性角膜内皮炎研究班が作成した診断基準(案)に基づき診断された症例に、初期治療としてガンシクロピル(デノシ

ン<sup>®</sup>点滴 (5mg/kg × 1日2回)と0.5% ガンシクロビル 点眼 6回/日を2週間行った。その後、0.5% ガンシクロビル点眼を6回/日から臨床所見に対応して漸減し、4回/日を維持量として長期観察を行った。治療効果の有効性と安全性については前房内CMV DNA量および臨床的改善(角膜後面沈着物の変化、視力推移、角膜内皮細胞数変化、白内障や眼圧上昇などの副所見の有無、追加手術の有無)を指標とした治療効果の評価を行った。

(2) CMV 角膜内皮炎と診断された症例での内皮細胞変化を接触型内皮スペキュラマイクروسコープにて観察を行い“Owl's Eye sign”や治療後の内皮細胞密度の再構築を広範囲の観察で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

(1) 対象は2011年から2012年にCMV角膜内皮炎と診断された8例8眼を対象としてプロスペクティブな治療を行い、5例5眼については長期予後を検討した。平均年齢は67,4±10歳。性別は男性7眼、女性1眼。長期予後観察例での平均観察期間は30±4.4ヶ月であった。

(2) CMV 角膜内皮炎において検出された前房水CMV-DNA量は、治療開始前が平均

4.38 × 10<sup>4</sup>であり8.3 × 10<sup>4</sup>から1.55 × 10<sup>5</sup>に分布していた。全身投与終了時には2例を除く6例でウイルス定量が陰性化しており、2例では6.8 × 10<sup>3</sup>と2.7 × 10<sup>2</sup>が検出されたが点眼治療の継続によりすべての症例で陰性化が観察され、ガンシクロビル治療の有効性が示された。

(3) 角膜所見は2例で角膜後面沈着物の消失が得られ、5例では色素沈着へ変化し、1例のみでcoin lesionの残存を認めたが最終的には全例で消失もしくは色素性沈着のみに変化した。開始時には6例で角膜浮腫を認めたが、全例で浮腫の改善が得られた。

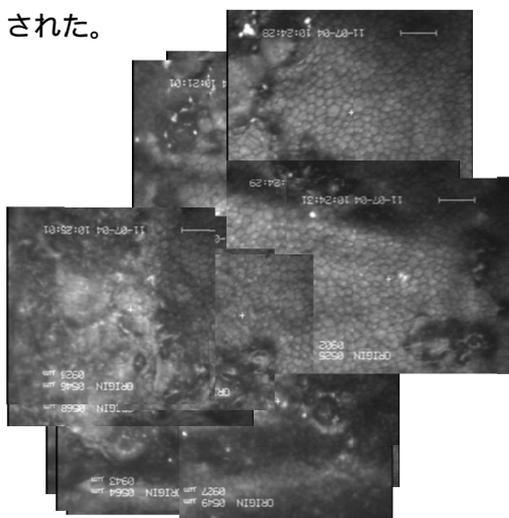
(4) 治療開始時には角膜内皮細胞密度は614 cells/mm<sup>2</sup>から2245 cells/mm<sup>2</sup>に分布し治療により最大53.5%の減少を認めた。再発は2例に認めた。

(5) 視力は全例で改善が認められ、投与後1ヶ月での平均logMAR視力は0.58であったが白内障の進行などにより変動が認められたが最終時には0.66に改善した。

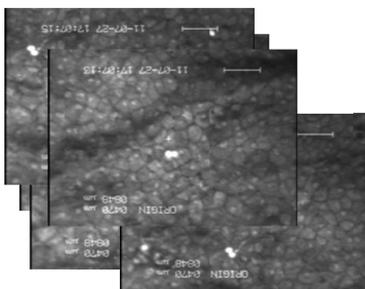
(6) 初期治療により75%にPCRによる陰性化とcoin lesionの消失が認められ、本プロトコルの有効性が示された。再発を25%に認め、長期的な点眼療法の必要性和さらなる薬物療法の改良の余地を認めた。またガンシクロビル点眼治療中には50%で白内障進行、25%で手術を必要とし、眼内炎症および点眼治療での白内障進行が確認された。

(7) 長期予後を観察した5例では点眼の漸減に伴い1例(20%)に再発を認めた。眼圧上昇を4例に認め、1例に濾過手術を施行

した。白内障進行 3 例は白内障手術を施行した。治療開始時の平均角膜内皮細胞密度は  $1161 \pm 365$  で、治療中の平均内皮細胞密度減少率は 2.62%/年であった。追加手術である TLE + PEA+IOL、PEA+IOL での成績は眼圧コントロール良好で、全例で視力改善が得られた。内皮変化率はそれぞれ 26.6% 減少と 15.8% 増加であった。角膜透明維持率は 80% であり、1 例で DSAEK を必要としたが術後には角膜の透明化が得られている。(8) 接触型スペキュラーマイクロスコープでは活動期には広範囲の内皮細胞の脱落と一部細胞の膨化や“Owl's Eye sign”が確認された。



治療後には内皮細胞の均一化と高輝度の色素沈着が観察された。



#### D. 考察

(1) 本研究では標準的治療レジメを用いた

プロスペクティブ研究により、抗ウイルス薬（ガンシクロビル）を用いた点滴療法の有効性が客観的に確認されたが、同時に再発例の散発や白内障進行や眼圧上昇による続発緑内障の進行などの問題点が示された。長期抗ウイルス薬点眼の必要性が明らかになったが、そのレジメや薬剤選択には検討の余地があり、治療予後の向上には類似薬や内服治療を含めた適切な維持療法の確立が必要である。

(2) 標準治療でのウイルス定量を実施することで治療効果に対する科学的な裏付け結果を得ることが可能であり、スペキュラー検査により内皮細胞の再構築が証明された。(3) 長期観察例では再発が認められずとも高度の内皮細胞減少が観察され、1 例では浮腫の出現と角膜移植を必要としたことより早期治療と再発予防の重要性が示された。(4) ガンシクロビルの点眼治療や慢性的炎症による白内障進行が観察されたが、白内障追加手術での予後は良好であった。白内障進行は短期間に認められており有害事象としての基礎的な検討が必要であると考えられた。

(5) 眼圧上昇は 80% に観察され続発緑内障に対する管理の重要性が示された。また毛様体炎の関与や追加緑内障手術の有効性については検討の余地がある。今回の 1 症例での緑内障手術後の経過は良好であるが、長期的な有効性について検討する必要がある。

#### E. 結論

(1) CMV 角膜内皮炎に対して提案された 2

週間ガンシクロビル全身投与と0.5%ガンシクロビル局所投与の併用療法が標準的治療レジメとしてその有効性が示された。

(2) 有意な角膜内皮細胞の持続的減少、再発、白内障進行、続発緑内障が長期的な問題点であり、それらの要素に対して適切な追加治療を選択する必要性がある。

(3) 再発機序については不明であり、潜伏感染および再発要因についてはさらなる研究が必要であり、同時に再発予防への適切な維持療法を検討していく必要がある。

(4) 疾患数の把握および抗ウイルス治療の効果、および外科的治療法の確立により今後の薬剤開発および導入の基礎情報となった。

(5) 定量ウイルス PCR や非接触型スペキュラーによる治療評価は今後の病態解明や治療法の確立には有効な検査法であることが示された。

(6) 今回の検討での長期経過は追加手術や再発を認めるも、良好であったが高度の内皮細胞減少は本疾患の難治性を示すものであり早期発見や予防治療の必要性を裏付ける結果と考えられた。

## F. 健康危険情報

CMV 内皮炎は中高年齢層や角膜移植後にその発症が観察されている。抗ウイルス治療には有効性が認められるが長期的予後は不良であり前房水 PCR による早期確定診断と長期的な視点での再発予防と合併症対策が必要である。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, and Kinoshita S, for the Japan Corneal Endotheliitis Study Group  
British Journal of Ophthalmology, in press

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

### 3. Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜症

分担研究者 坪田一男

所属 慶應義塾大学

**研究要旨** Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を呈し、進行性に内皮細胞数の減少をきたし、加齢とともに水疱性角膜症に進行する失明原因疾患である。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、視力を回復するには角膜移植手術以外に方法はない。我々はこれまでに、滴状角膜を有する症例の年齢と角膜内皮細胞数のデータから F 症発症の予後を予測できる新たな重症度判定基準の作成を行った。本年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。また、滴状角膜症例のうち無治療で経過観察をしている例について 1 年間の角膜内皮細胞密度の変化についても調査した。

#### A . 研究目的

Fuchs 角膜内皮変性症（以下 F 症）は滴状角膜という特徴的所見を有し、原発性に角膜内皮が障害され、進行性に内皮細胞数の減少をきたす疾患で、進行すると水疱性角膜症となり視力は手動弁ないし光覚弁にまで低下する。現在のところ F 症の原因は特定されておらず、その根本的な治療は開発されておらず、進行をくいとめる治療や予防法も開発されていない。水疱性角膜症に進行すると視力回復には角膜移植以外に方法はなく、水疱性角膜症は角膜移植の最も主要な適応疾患となっている。現在でも本邦の実態はまだよくわかっておらず、本邦でも欧米でも明確な診断基準が定まっていない。角膜移植適応例の約半数を角膜内皮代償不全による水疱性角膜症が占めるが、そのうちには F 症と診断されず見過ごされている症例が含まれている可能性や、診断がつかず原因不明で片付けられ

ている可能性がある。我々はこれまでに、角膜内皮細胞密度のレトロスペクティブな解析を行い、年齢と角膜内皮細胞数のデータにより滴状角膜症例を AGC (asymptomatic guttata cornea)、BGC (borderline guttata cornea)、pre-FCD (pre-Fuchs corneal dystrophy) の 3 群に分類する新規重症度分類を作製した。今年度は、この基準を用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行った。また、滴状角膜症例のうち無治療で経過観察をしている例について 1 年間の角膜内皮細胞密度の変化についても調査した。

#### B . 研究方法

1 ) 滴状角膜症例の白内障手術による影響の検討。

平成 25 年度に慶應義塾大学眼科で白内障手術を受けた滴状角膜症例以下の 10 例に

対し、白内障手術前と、術後1カ月での、スペキュラマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定した。評価は全て右眼で行った。

- ・ 内訳：
  - ・ AGC 7名 男性3名、女性4名
  - ・ Pre-FCD 3名 男性1名、女性2名

2) 滴状角膜症例の角膜内皮細胞密度減少量の調査。

平成24年4月から平成26年1月までに慶應義塾大学眼科外来を受診し、手術を施行せず保存的治療で経過観察を受けている滴状角膜症例 計5例(男性2例、女性3例)に対し、スペキュラマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定し、年率での変化量を計算した。評価は全て右眼で行った。

### C. 結果

1) AGC および pre-FCD 群での白内障手術前後の角膜内皮細胞密度変化の結果を図表1に示す。pre-FCD 症例はAGC 症例に比較し、白内障手術前後(1カ月)の角膜内皮細胞密度減少量が大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかった。一方、角膜内皮細胞密度変化率には両者の間に有意差を認めた。

2) 滴状角膜症例における、1年間の角膜内皮細胞密度変化

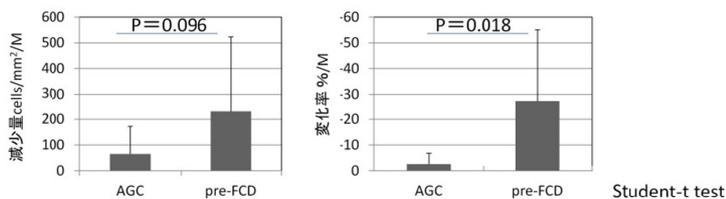
の結果を図表2に示す。また、重回帰分析を用いて、内皮細胞密度減少量に対する、性別、年齢、観察開始時の角膜内皮細胞密度の関与の程度を解析した結果を図表3、4に示す。滴状角膜症例5例の内皮細胞密度減少率は平均で23.3±11.4%/yearであった。男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、いずれも有意ではなかった。

### D. 考察

pre-FCD 症例はAGC 症例に比較し、白内障手術前後(1カ月)の角膜内皮細胞密度減少率は有意に高かった。一方、減少量も

図表1: AGCおよびpre-FCD群での白内障手術前後の角膜内皮細胞密度変化

診断	性別	年齢	術前内皮細胞密度(cells/mm <sup>2</sup> )	術後内皮細胞密度(cells/mm <sup>2</sup> )	変化率%/M
AGC	M	73	2537	2447	-3.55
	F	82	2855	2910	1.93
	M	66	2340	2342	0.09
	F	87	2839	2674	-5.81
	F	88	2179	2212	1.51
	F	78	2375	2137	-10.02
	M	78	2890	2834	-1.96
平均±SD		78.9±7.8	2573.6±288.9	2507.9±303.2	-2.54±4.31
pre-FCD	M	89	965	400	-58.549
	F	71	592	558	-5.743
	F	74	585	480	-17.949
平均±SD		78.0±9.6	714.0±217.4	479.3±79.0	-27.4±27.6



図表2: 滴状角膜症例における、1年間の角膜内皮細胞密度変化

性別	観察開始時年齢	観察開始時内皮細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )	1年後内皮細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )	減少量 (cells/mm <sup>2</sup> /year)	変化率(%/year)
F	78	2564 (AGC)	2369 (AGC)	195.0	-7.6
M	70	1497 (AGC)	1026 (BGC)	471.0	-31.5
F	73	951 (pre-FCD)	608 (pre-FCD)	343.0	-36.1
F	73	931 (Pre-FCD)	776 (pre-FCD)	155.0	-16.6
M	57	559 (pre-FCD)	422 (Pre-FCD)	137.0	-24.5
	70.2±7.9	1300.4±781.6	1040.2±775.4	260.2±143.0	-23.25±11.4

pre-FCD 症例で大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかったため、AGC 症例と pre-FCD 症例で内眼手術侵襲に対する影響に違いがあるとは完全には言い切れない。今後は pre-FCD 症例の検証例を増やし、AGC 症例と pre-FCD 症例で手術侵襲に対する影響に違いがあるかどうかを明らかにしていきたい。

また、1 年間の滴状角膜症例の経過観察では、男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、いずれも有意ではなかったため、今後症例の蓄積をすすめて、もう少し検証を進めていきたい。

## E . 結論

pre-FCD 症例は AGC 症例に比較し、白内障手術侵襲に対する影響が大きい可能性があるが、さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

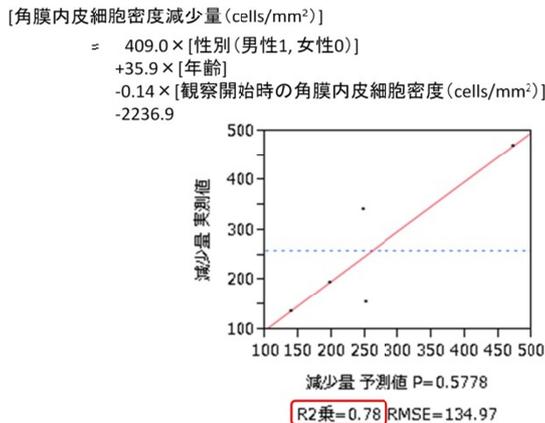
男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい可能性があるが、こちらもさらなる症例の蓄積と解析が必要である。

## F . 健康危険情報

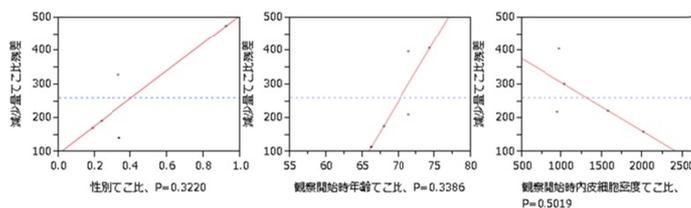
とくになし。

## G . 研究発表

図表3. 重回帰分析を用いて、内皮細胞密度減少量に關与する因子を解析



図表4. てこ比プロットによる解析



男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、有意ではなかった。

## 1 . 論文発表

1. Yamaguchi T, Negishi K, Yamaguchi K, Dogru M, Uchino Y, Shimmura S, Tsubota K. Comparison of anterior and posterior corneal surface irregularity in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. Cornea. 2010;29(10):1086-90.
2. Tsubota K. Anti-aging in ophthalmology. Ophthalmic Res. 2010;44(3):145.
3. 羽藤 晋, 川北哲也. スペキュラー

- マイクロスコープ 眼科画像診断 - 最近の進歩 - . 眼科. 2010;52 臨 (10):1292-1296.
4. 結城賢弥, 坪田一男. 酸化ストレスと老化 . BIO Clinica. 2010;25:106-108.
  5. Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K. Mathematical projection model of visual loss due to Fuchs corneal dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(11):7888-93.
  6. Hatou S. Hormonal regulation of Na<sup>+</sup>-/K<sup>+</sup>-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. Cornea. 2011;30 Suppl 1:S60-6.
  7. 羽藤晋 角膜内皮はなぜ加齢とともに減るのですか？ 大鹿哲郎, 大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;55-57.
  8. 羽藤晋 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ. 大鹿哲郎, 大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;87-91.
  9. 羽藤晋 角膜移植後の内皮細胞の動きについて教えてください. 大鹿哲郎, 大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;171-175.
  10. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H,

Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. PLoS One. 2012;7(1):e29677. Epub 2012 Jan 19.

## 2 . 学会発表

### **World Cornea Congress VI. Boston, MA, USA, 2010/4/7-4/9**

1. Yamaguchi T, Satake Y, Den S, Konomi K, Shimazaki J. Alteration in disc diameter after descemet-stripping automated endothelial keratoplasty.

### **Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale, FL, USA, 2010/5/2-5/6**

### **The 2<sup>nd</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan 2010/12/1-12/3**

2. Shin Hatou, Shigeto Shimmura, Jun Shimazaki, Tomohiko Usui, Shiro Amano, Hideaki Yokogawa, Akira Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Yuichi Ohashi, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita, Kazuo Tsubota. Asymptomatic guttata cornea (AGC) may not develop to Fuchs' corneal dystrophy.
3. Yamaguchi T, Ichihashi Y, Omoto M, Shimmura M, Den S, Konomi K, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J.

Early surgical results of Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty in cases of atypical causes of bullous keratopathy.

**The 15<sup>th</sup> Annual Meeting of Kyoto Cornea Club. Kyoto Japan, 2010/12/3-12/4**

4. Shin Hatou. Hormonal Regulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells.

**第 64 回日本臨床眼科学会. 神戸市. 2010.11.12.**

5. 羽藤 晋、榛村重人、臼井智彦、天野史郎、島崎潤、横川英明、小林顕、稲富勉、木下茂、白石敦、大橋裕一、坪田一男. Fuchs 角膜内皮変性症と非症候性滴状角膜との診断基準の作成.

**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。

## 4. 落屑症候群における白内障手術

### 術前術後の角膜内皮の動態変化の検討

研究者 大橋裕一

所属 愛媛大学

**研究要旨** 落屑症候群：Pseudoexfoliation (PEX) syndrome は、続発性緑内障などの眼合併症を引き起こすことが知られている。一方で、落屑症候群による角膜内皮細胞減少（落屑角膜内皮症：PEX 内皮症）が 1998 年に Naumann らにより提唱されたものの、実態についてはまったく解明されていない。本研究では、日本における PEX 内皮症の実態を調査するとともに、内眼手術前後の角膜内皮動態を調査することにより、診断基準を提案することである。結論として、PEX 内皮症の診断基準案を提案することができた。

#### A. 研究目的

落屑症候群；Pseudoexfoliation (PEX) syndrome とは水晶体前囊、虹彩瞳孔領に白色、ふけい状物質が沈着し、白内障、緑内障を合併しやすい疾患である。近年 PEX は LOXL 1 遺伝子の異常に関連し、脳梗塞、心筋梗塞、アルツハイマー病など全身疾患にも関与することが報告されている。眼科領域において、近年角膜内皮細胞減少を報告され、原因不明な水疱性角膜症の一因と考えられている。本研究の目的は白内障手術を施行した PEX 症例の術前後角膜内皮細胞の密度、眼圧の変化を検討することである。

#### B. 研究方法

対象：強角膜切開小切開白内障手術(超音

波乳化吸引術 PEA+IOL)を受け、術中術後合併症なく経過した症例、PEX 症例 140 例 181 眼(平均  $67 \pm 8.2$  歳)および性別、年齢をマッチした正常眼 120 例 194 眼(平均  $71 \pm 7.4$  歳)。

方法：白内障術前、術後 2W, 4W, 3M 及び 6M 時点で以下の検査データを比較検討した。

角膜内皮密度検査

細胞密度、変動係数(CV 値)、6 角形細胞出現率(6A)

眼圧

(倫理面への配慮)

レトロスペクティブに白内障術前後の検査データを解析する研究はことであり、患者を特定することはないため、利益・不利益は生じない。

### C. 研究結果

PEX 眼群、正常眼群において年齢、性差は認めなかった (all  $P > 0.05$ )。

#### 1. 術前角膜細胞密度の比較

正常眼の内皮細胞密度の平均値は  $2727 \pm 356.2/\text{mm}^2$ 。PEX 眼群の平均値は  $2561.2 \pm 424.9/\text{mm}^2$ 、両群間に統計的には有意差を認めた ( $P < 0.0001$ )。

#### 2. 術後角膜内皮細胞密度の動態変化

両群間術後 2W, 4W, 3M および 6M 時点内皮細胞密度の動態変化を図 1 に示す。各時点においては、PEX 眼の細胞密度は有意に正常眼より減少していた。(all  $P < 0.05$ )

正常眼 ( ) PEX 眼 ( )

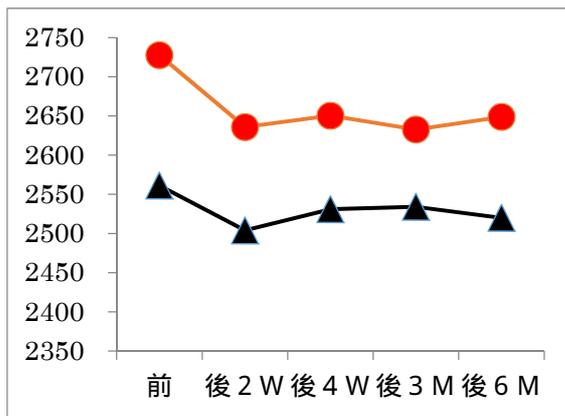


図 1

#### 3. 変動係数(CV 値)および 6 角形細胞出現率 (6A 率) の比較

術前、術後各観察時点において両群間内皮細胞の CV 値および 6A 率には有意差は認めなかった。(all  $P > 0.05$ )

### 4. 術後眼圧の変化の比較

両群の術後 2W, 4W, 3M および 6M 時点の眼圧は図 2 に示す。

術前 PEX 眼は正常眼より有意に高値を示した ( $P = 0.007$ )。術後、両群とも眼圧減少傾向を示し、正常眼は術後 3M、PEX は術後 4W 頃最小値となった。

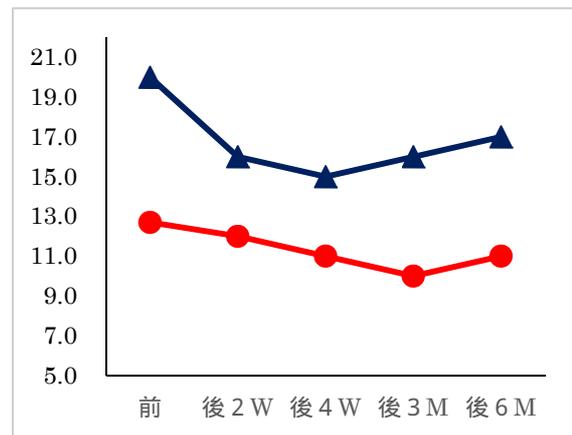


図 2

### D. 考察

我々は、PEX 角膜内皮障害について生体共焦点顕微鏡を用いて観察し、内皮細胞の減少、角膜実質、内皮層に PEX 物質の沈着、基底細胞下神経叢の蛇行、密度減少などの形態変化があることを確認し、原因不明の水疱性角膜症の 58% が PEX 角膜症であることを報告した。

今回、白内障手術症例において PEX 症例を検討した結果、以前の報告と同様に PEX 症例では、角膜内皮細胞密度が正常眼より有意に減少していることが確認された。また、術後各観察時点において PEX 眼の内皮細胞減少率は正常眼群と同様であった (5.9% vs. 6.9%)。本研究と過去の報告と

の比較内容を図3で示す。

Author (country)	Journal (year)	Study design Groups (n)	Conclusions
Wirbelaue (Germany)	Arch Ophthalmol (1998)	PEX(25), control(25) PO 1d, 1m, 6m	Before: PEX eyes had 9.9% lower endothelial cell count. After: cell decrease rate: PEX (11.1%) ≈ control (10.3%)
Kaljurand (Estonia)	Ann Ophthalmol (2007)	Prospective PEX(27), control (26); PO 1d, 1m	Before: PEX ≈ control. After: decrease rate of PEX(18.1%) > control(11.6%). Endothelial decrease correlated with age and phaco power
Hayashi (Japan)	Folia ophthalmologica Japonica (2007)	PEX(118), control (111); PO 3m	After: decrease rate of PEX ≈ control PEX eyes had larger bias of refractive power
<b>Our study (本研究)</b>		Retrospective PEX(181), control(194) PO 2w, 4w, 3m, 6m	PEX eyes had significantly less endothelial cell density. After surgery endothelial cell decrease rates were similar. PEX had similar rates of CV increase and 6A decrease with normal controls.

図3

PEX 症例では、術前から角膜内皮細胞密度は減少しており、チン氏帯脆弱症例も多いことより、内皮保護を含めた、万全な手術対策をとるべきと思われる。

本研究の成果として、PEX **角膜内皮症の診断基準(案)**を末尾に**G**項目として提示する。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic Evidence of Keratopathy in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1755-61
2. Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S and Ohashi Y. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome: *Evidence of Bilateral Involvement*

*and Morphological Factors Related to Asymmetry. Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 5679-84.

3. Zheng X, Inoue Y, Hara Y, Shiraishi A, Goto T, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic and Histological Findings of Unknown Bullous Keratopathy Probably Associated with Pseudoexfoliation Syndrome. *BMC Ophthalmology*. 2012;12:17 (22 June 2012)

## 2. 学会発表

1. 鄭 曉東 他: Pseudoexfoliation endotheliopathy とと思われる水疱性角膜症の一例. 第34回角膜カンファレンス、第25回日本角膜移植学会(仙台) 2010, 2/11-13.
2. 鄭 曉東、大熊真一、溝上志郎、五藤智子、三好知子、川崎史郎、白石敦、大橋裕一. 生体共焦点顕微鏡 Rostock Cornea Module による落屑症候群の観察. 第64回臨床眼科学会(神戸) 2010, 11/11-14.
3. 大熊 真一、鄭 曉東 他. 落屑症候群における虹彩、水晶体前囊の非接触型共焦点顕微鏡所見. 第64回臨床眼科学会(神戸) 2010.11/11-14.
4. Zheng X, Okuma S, Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with unilateral pseudoexfoliation syndrome. The 2<sup>nd</sup>

- Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto 2010 Dec 1-3.
5. Okuma S, Zheng X et al. In vivo non-confocal microscopy study in patients with pseudoexfoliation syndrome. The 25<sup>th</sup> Asia-Pacific Association of Ophthalmology Meeting. Beijing 2010;9:16-20.
  6. Zheng X, Okuma S, Goto T, Miyoshi T, Kawasaki S, Shiraishi A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopy study in patients with pseudoexfoliation syndrome. The 25<sup>th</sup> Asia-Pacific Association of Ophthalmology Meeting. Beijing 2010;9:16-20.
  7. 鄭 曉東 他. 落屑症候群関連角膜内皮障害の前眼部形態のリスクファクター. 第 35 回 角膜カンファレンス (大阪) 2011.2
  8. 鄭 曉東、浪口浩二、五藤智子、溝上志郎、白石 敦、酒井 寛、澤口 昭一、大橋裕一. 片眼性落屑症候群における前眼部 OCT 解析: 非対称病態に関するリスクファクターの検討 第 115 回日本眼科学会 (東京) 2011.5/12-15.
  9. 鄭 曉東、浪口浩二、永原國宏、五藤智子、溝上志郎、原祐子、鈴木崇、山口昌彦、宇野敏彦、白石敦、大橋裕一. 落屑症候群における白内障術後角膜内皮細胞形態の変化. 第 65 回日本臨床眼科学会 (東京) 2011, 11/7-10.
  10. Zheng X. Morphological Changes of Corneal Endothelial Cells Following Cataract Surgery in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. 2011 Korean-Japan Joint Corneal Conference. Seoul 2011. 11/13-15.
  11. 鄭 曉東、布施昇男、西田幸二、井上幸次、宮田和典、木下茂、天野史郎、大橋裕一. 水疱性角膜症に対する角膜移植の多施設サーベランス: 病因と術式の検討. 第 36 回日本角膜学会総会 & 第 28 回角膜移植学会 (東京) 2012, 2/23-25.
- F. 知的財産権の出願・登録状況**
- 1. 特許取得**  
該当しない
  - 2. 実用新案登録**  
該当しない
- G. 診断基準案の提示**  
参考資料

## 5. Stevens-Johnson 眼障害に関する実態調査

分担研究者 外園千恵  
所属 京都府立医科大学

**研究要旨** Stevens-Johnson 症候群 (SJS) およびその重症型である中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) に伴う眼後遺症に関わる因子を明らかにすることを目的として、2005 - 2010 の 6 年間に国内で発症した 247 例 (SJS 168 例、TEN 79 例) について急性期の眼所見、全身重症度と眼後遺症の関連を検討した。SJS では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無、TEN においても初診時と最悪化時の角膜上皮欠損の有無が眼後遺症に有意に関連した。また急性期眼障害の重症度スコアが、SJS/TEN それぞれに眼後遺症の有無に有意に関連した (SJS:  $p<0.0001$ 、TEN:  $p=0.0022$ )。急性期眼障害の重症度スコアは、眼後遺症の発現を考慮するうえで有用である。初診時よりも最悪化時の眼障害重症度スコアが強く影響したことより、初診後の治療で悪化を抑制することが出来れば、眼後遺症を軽減させうると考えられた。

### A . 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患であり、皮膚の罹患面積が 10% を超える重症型を中毒性表皮壊死融解症 (TEN) と呼ぶ。致死率が高く、ほとんどの症例が何らかの薬剤投与を契機に発症することから、重篤な薬剤副作用ともされる。

SJS/TEN では、皮膚障害、肝機能や腎機能などの臓器障害は一過性であるのに対して、高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、学業や就業、日常生活が極めて困難となることが問題である。本研究では、眼後遺症を減らすことを目的に、SJS および TEN 眼後遺症に関連する因子を検討した。

### B . 研究方法

2005--2010 年の 6 年間に国内で新規発症した患者について 247 例 (SJS 168 例、TEN 79 例) について、急性期眼障害の程度を、眼障害なし、グレード 1 (結膜充血のみ)、グレード 2 (偽膜形成もしくは角膜上皮欠損のどちらか)、グレード 3 (偽膜形成と角膜上皮欠損の両方を認める) の 4 段階に分類し、急性期眼障害の程度、全身的重症度、眼後遺症の関連について、探索的解析を実施した。

#### < 倫理面の配慮 >

本研究については、以下の研究課題名にて京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ており、所定の説明書と同意書を用いた。

- Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の眼合併

症に関する疫学調査(承認番号 E-215)

- 眼表面炎症性疾患の病態解明(承認番号 C-432)

### C. 研究結果

SJS の 123 例 (73.2%)、TEN の 64 例 (80.0%) に眼障害を伴い、SJS3 例(1.8%)、TEN13 例 (16.5%) が死亡、SJS の 45 例 (26.8%)、TEN の 32 例 (40.5%) に後遺症を生じた。後遺症を 77 例 (31.2%) のうち、70 例がドライアイ、32 例が視力障害を合併した。

眼後遺症の有無に関して有意差が認められた要因は、SJS では最悪化時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無(それぞれ  $p=0.0004$ 、 $p=0.0091$ )、TEN では初診時と最悪化時それぞれでの角膜上皮欠損の有無(初診時:  $p=0.0105$ 、最悪化時:  $p=0.0022$ )であり、偽膜形成の有無は、 $p=0.0578$ であった。

急性期眼障害の重症度スコアに関して、初診時では TEN で有意差が認められ ( $p=0.0191$ )、最悪化時では SJS/TEN それぞれに有意差が認められた (SJS:  $p<0.0001$ 、TEN:  $p=0.0022$ )。

全身重症度スコアも、SJS/TEN 共に有意差が認められた (SJS:  $p=0.0055$ 、TEN:  $p=0.0251$ )。

### D. 考察

SJS と TEN のいずれも、急性期の最悪化時における眼障害重症度スコアが高いほど後遺症発現の割合が高かった。初診時

よりも最悪化時の眼障害重症度スコアが強く影響したことより、初診後の治療で悪化を抑制することが出来れば、眼後遺症を軽減させうると考えられた。

### E. 結論

SJS/TEN 急性期において、眼症状が最も悪化した時の角膜上皮欠損の有無、偽膜形成の有無が、眼後遺症の発現に影響する。急性期眼障害の重症度スコアは、これらの所見をもとにしたスコアであり、急性期眼障害の重症度スコアが眼後遺症の発現を考慮するうえで妥当であることが明らかとなった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, 120(1):193-200, 2013.
2. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A\*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 514068, 2013.

- Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep. 4:4862,2014.

## 学会発表

### 国内学会

- 上田真由美、外園千恵、木下茂 . 風邪薬が誘因と考えられる Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析 . 第 3 4 回日本炎症・再生医学会、京都、2013.7.7.
- 外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂 . Stevens-Johnson 症候群後遺症患者の発症背景と初期診断 . 第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、2013.11.01.
- 上田真由美、外園千恵、宮寺浩子、徳永勝士、木下茂 . 感冒薬誘因性 Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症の HLA 解析 . 第 5 8 回日本人類遺伝学会、仙台、宮城県、2013.11.23.
- 宮村有佳、外園千恵、上田真由美、木下茂 . 瞼々癒着を生じた急性期 Stevens-Johnson 症候群の 1 例 . 角膜カンファランス 2014 ( 第 38 回日本角膜学会総会、第 30 回日本角膜移植学会 )

沖縄、2014.01.30.

### 海外学会

- Sotozono C, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Hashimoto K. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.16-17.
- Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S. HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi, India, 2013.10.29.
- Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. HLA markers of cold medicine related Stevens Johnson Syndrome . 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.17.

## 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

## 6. 先天・発達緑内障の手術成績

分担研究者 東 範行  
所属 国立成育医療研究センター

**研究要旨** 国立成育医療研究センターにおける先天・発達緑内障の病態・治療経過を検討した。89.1%が1歳未満、うち56.4%が6か月以前に角膜異常で発見され、38%に全身合併症がみられた。96%が3回の trabeculotomy と薬物の併用によってコントロールされており、経過観察中に視神経乳頭 cupping は34.4%で進行したが、約60%で0.1以上の視力が得られた。

### A. 研究目的

先天・発達緑内障は小児期に重篤な視覚障害を起こす疾患である。発生頻度は1/10,000～12,500出生数で、その90%が両眼性といわれている。眼圧や視野検査がまだできない幼少時に起こるため、診断や病態評価が難しく、治療法もまだ定まっていない。昨年度の当研究事業において行われていた症例数の全国調査では、18歳未満の小児・若年緑内障の年間受診者数は593例であり、73%が両眼性27%が片眼性で、72例もの家族例があった。この中で国立成育医療研究センターの症例数は60例を超えていたので、これを検討すれば、ある程度の病状を把握でき、またすべての患者で同じ治療方針がとられているので予後検討には適していると考えられる。そこで、二次調査に先立って、国立成育医療研究センターの先天・発達緑内障症例を検討した。

### B. 研究方法

2002～2012年において国立成育医療研究センターにおいて治療を行った55例94眼を検討した。

検討項目：主訴、眼合併症、全身合併症、初診あるいは初回検査所見(眼圧、角膜径、

Haab線条、High insertion、視神経乳頭陥凹)、治療予後(角膜拡大、乳頭陥凹、視力)。

### C. 研究結果

#### 1. 性差、患側、発症年齢

女児20例(36.4%)、男児35例(63.6%)、両眼性39例(70.9%)、片眼性16例(29.1%)であった。初診年齢は49例(89.1%)が1歳未満ことに31例(56.4%)6か月以前であり、発症後早期に受診していると思われる(図1)。

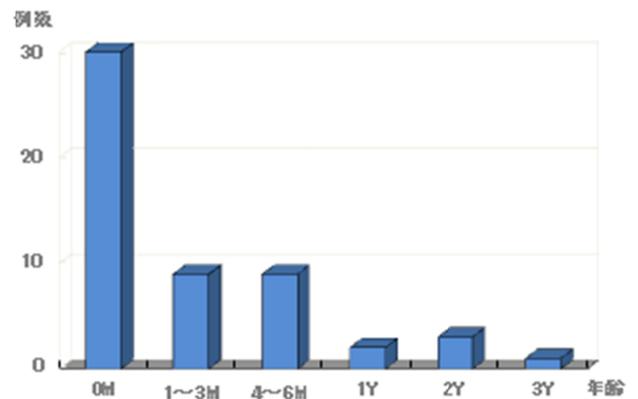


図1 初診年齢

## 2. 主訴、家族歴

主訴は、重複あるが、角膜混濁 42 例、角膜拡大 22 例、流涙 5 例、充血 2 例であった。家族歴は 6 家系があった。

## 3. 眼合併症、全身合併症

眼合併症は、なし 64 眼 (68.1%)、Sturge-Weber 病 8 眼 (8.5%)、無虹彩 14 眼 (14.8%) (全欠損 4 眼、部分欠損 10 眼)、Peters 奇形 2 眼 (2.1%)、Rieger-Axenfelt 奇形 2 眼 (2.1%)、前眼部ぶどう腫 1 眼 (1.2%) であった。

全身合併症は、心疾患 7 例 (12.7%)、発達遅滞 4 例 (7.3%)、その他 10 例 (18.2%) (多発奇形 3 例、その他症候群 3 例) であった。

## 4. 初診・初回検査所見

初診時あるいは初回睡眠下・麻酔下検査において、眼圧 30mmHg 以上 56 眼 (59.5%)、角膜拡大 41 眼 (43.7%)、Haab 線条 33 眼 (35.1%)、High insertion 57 眼 (60.6%) であった。視神経乳頭陥凹の所見を図 2 に示す。

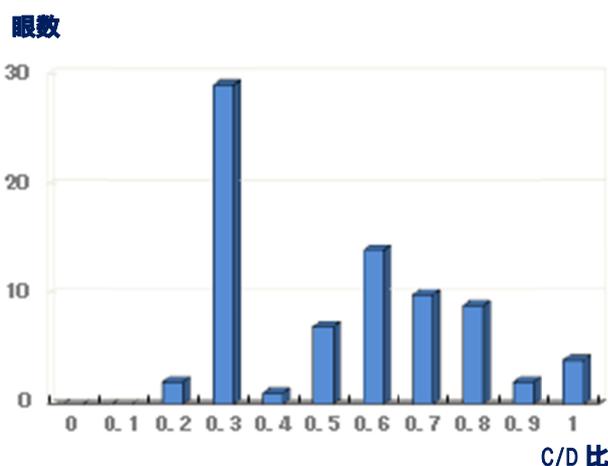


図 2 乳頭 cupping (C/D 比)

## 5. 初回治療

薬物のみ 4 眼 (4.3%)、手術のみ 48 眼 (51.1%)、手術と薬物併用 42 眼 (44.7%) であった。術式は trabeculotomy 87 眼 (96.7%)、trabeculectomy 3 眼 (3.3%) で、ほとんどが trabeculotomy であった。

Trabeculectomy は隅角癒着が強く、トラベクトームを全く回転できない場合のみにマイトマイシンを使用することなく行われた。

術中のトラベクトーム回転による所見では、隅角癒着なし 25 眼 (26.6%)、あり 27 眼 (28.7%)、不明 35 眼 (37.2%) であった。

## 6. 追加治療

手術回数は 1 回 51 眼 (56.7%)、2 回 16 眼 (17.8%)、3 回 17 眼 (18.9%)、4 回 1 眼 (1%)、5 回 2 眼 (2%)、7 回 1 眼 (1%) であった。

原則的に trabeculotomy は 120 度切開を 3 回、あとはマイトマイシン併用 trabeculectomy を行っている。

## 7. 予後

経過観察中に角膜拡大の進行 9 眼 (10%)、乳頭 cupping 拡大 31 眼 (34.4%)、眼球萎縮 1 眼 (0.01%) がみられた。

視力予後を図 3 に示す。79 眼で判定でき、47 眼 (59.5%) で 0.1 以上の視力が得られた。

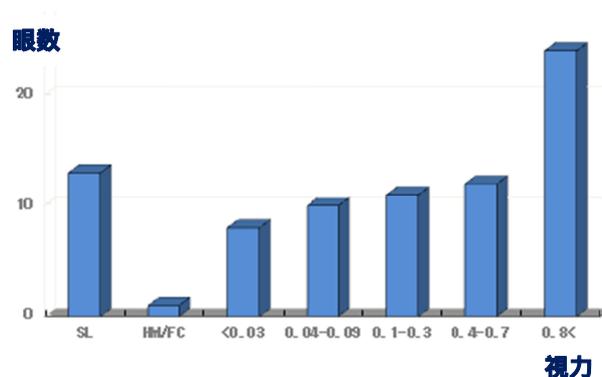


図 3 視力予後

## D. 考察

今回の検討対象は、大部分が 1 歳前ことに 6 月前の発症であるので、おおむね先天緑内障の統計と言える。

多くは角膜の混濁と拡大で発見されている。眼合併症がない純粹の先天緑内障が 68%、37% に全身合併症を伴っ

ている。高眼圧、角膜拡大、Haab 線条などかなり眼球への影響は進行しているが、その代償によって視神経障害は比較的少ない。小児の緑内障は、眼圧や視野などの検査を行うことが難しいので、年長になって自覚症状が乏しい場合は発見が遅れがちである。しかし、今回の早期発症をみる限りでは、角膜の異常所見が最初に出るので、発見が遅れて相当進行してから受診している症例は少ないように思われる。全身合併症が多い点は、全身麻酔や薬物療法の際に留意しなければならない。

手術は 96%が 3 回の trabeculotomy と薬物の併用によってコントロールされているので、治療方針としての確であると思われる。この間に視神経乳頭 cupping は 34.4%で進行し、初診時に既に total cupping に近いものも加えれば、40%におよぶが、視力は約 60%で 0.1 以上が得られた。

小児緑内障の中には、前眼部形成不全を伴う難治なものもあり、これらとの比較を行わなければならない。また、検査法や治療方針のプロトコルが確定しておらず、施設によって方針が異なっているので、全国二次調査によってこの点が明らかになることが望まれる。

#### E. 結論

先天・発達緑内障の病態と治療予後を検討した。多くは 1 歳前ことに 6 か月以前に角膜異常で発見され、全身合併症が 38%みられた。手術を組む治療の予後は比較的良好であった。

#### 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  
[原著論文]

1. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013, 56(1): 50-53.
2. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(8): 1095-1096.
3. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS.* 2013, 17(4): 411-413.
4. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013,;131(10):1309-1313.
5. Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative therapy. *Retin Cases Brief Rep Epub ahead of print* 2014.
6. Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Gene to Cells Epub ahead of print* 24 JAN 2014 DOI: 10.1111/gtc.12127

#### [総説]

1. 東 範行: 巻頭言 未熟児網膜症治療の現状 日眼会誌. 2013 ; 117( 8): 605- 607, 2013
2. 東 範行: 太陽電池を用いた人工視覚. 日本の眼科 2013; 84:1550-1553.

#### [著書]

1. 野田英一郎, 東 範行: 新体系看護学全書 小児看護学 2 健康障害をもつ小

児の看護. 眼疾患. メジカルフレン  
ド社 2013; 256-266.

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

## 7. 先天・発達緑内障の治療に関する全国調査

分担研究者 杉山和久<sup>1</sup>、谷原秀信<sup>2</sup>、東範行<sup>3</sup>、大石明生<sup>4</sup>

所属 <sup>1</sup>金沢大学、<sup>2</sup>熊本大学、

<sup>3</sup>国立成育医療研究センター、<sup>4</sup>京都大学

### 研究要旨

先天・発達緑内障について、昨年度の全国調査をもとに、一定の症例数を持つ施設を対象に二次調査を行い、発症時年齢、初診時眼圧、検眼鏡所見、手術治療、点眼薬の併用、術後の弱視治療などの現状についての情報を収集した。この結果をもとにわが国での診療実態に即した診断基準、診療ガイドラインの作成をすすめる。

### A. 研究目的

発達緑内障は生下時から小児期にかけて発症する比較的稀な疾患で、小児の眼科的診察や処置が難しいこともあいまって、治療が困難な症例が多い。また稀な疾患であるが故に発達緑内障の患者データベースや診断基準が十分に確立されているとは言えない。一方海外の状況を鑑みると2013年7月にWGA Consensus Meeting on Childhood Glaucomaにおいて、発達緑内障の診断基準が作成されている。本研究ではわが国の発達緑内障の発症年齢、症状、治療に関する疫学調査を行い、得られたデータを元に診断基準、診療ガイドラインの確立、ひいては将来的に発達緑内障の治療改善に結び付けることを目的とする。

### B. 研究方法

まず、日本眼科学会の専門医認定施設1,148病院および主要な小児医療施設10病院、合計1,248病院に対して、2011年に外来を受診した発達緑内障の症例数に

ついて書面で調査を行った。(一次調査)調査項目は、過去1年間に受診した症例数、性別、患側、家族歴のある症例数である。次にこの結果を元にウェブ上にデータベースを構築し、症例数の多かった施設より直接入力を依頼した。入力項目は、初診日、生年月日、性別、遺伝形式である。さらに、一次調査で5例以上の症例があると回答のあった42施設を対象に書面による二次調査を行った。調査対象は純粋な先天・発達緑内障で、過去10年間に診療および治療を行った症例とし、調査項目は、診断時年齢、初診時眼圧、角膜所見、隅角所見、視神経乳頭所見、家族歴、患側、手術既往、薬物治療歴、合併症とした。

### C. 研究結果

一次調査では487施設(39.0%)より回答を得た。総症例数は754例であった。そのうち男性422例(56.0%)、両側性が525例(69.6%)、家族歴有りが83例であった。ウェブ上のデータベースには研究分担施設

設より、計 38 症例の情報が登録された。二次調査では 26 施設( 61.9%)、370 例 676 眼について回答があった。発症年齢は 1 か月未満が 95 例 (32.4%)、1 か月以上 24 か月未満が 120 例 (25.7%)、2 歳以上 6 歳未満が 42 例 (11.4%)、6 歳以上が 111 例 (30%)、19 歳以上が 28 例 (7.6%)、不明は 3 例 (0.8%) であった。初診時眼圧は 20mmHg 以下が 10 眼 (1.8%)、21mmHg 以上が 323 眼 (47.8%)、30mmHg 以上が 221 眼 (32.7%)、不明が 33 眼 (4.9%) であった。角膜所見(複数回答有)は肥厚が 29 眼、菲薄化 18 眼、Habb striae が 97 眼、角膜混濁が 241 眼、角膜径拡大が 221 眼であった。隅角所見は隅角異常ありが 100 眼 (14.8%)、なしが 336 眼 (49.7%) で、検査未施行が 166 眼 (24.6%) であった。視神経乳頭所見は異常ありが 404 眼 (59.8%)、異常なしが 163 眼 (24.1%)、検査未施行が 74 眼 (10.9%) であった。家族歴はありが 66 例 (17.8%)、なしが 195 例 (28.8%)、未聴取が 97 例 (26.2%) であった。薬物療法の有無については薬物療法のみが 94 眼 (13.9%)、薬物療法と手術療法が 308 眼 (45.5%) であった。全身合併症が 70 例 (18.9%) にみられた。経過中に眼振が出現した例が 20 例 (5.4%)、斜視は 42 例 (11.4%)、弱視治療を行ったのは 46 例 (12.4%)、眼鏡装用は 130 例 (35.1%) で必要であった。

#### **D . 考察**

有病率が低く難治である発達緑内障の全国的な調査を行い、データベースを構築することができた。発達緑内障に関しては 1992 年および 1993 年に全国調査が実施さ

れ、それぞれ 500 施設以上より解答を得て新規発見例はそれぞれ 38、35 例と報告されている。われわれが知る限りこれらの報告以降の 20 年、発達緑内障を対象とした全国調査は行われておらず、本研究はそれ以来の全国調査となった。過去の報告では男女比は 2 : 1、両側性が焼く 2/3 を占めていたと報告されている。これと比較して本研究では男女比はやや低く、両側性の割合は概ね同等であった。過去の報告は 20 年前のデータであり、対象症例数が本報告の 1/10 と少ないため、本報告の結果が現在の実態を反映していると考えられる。また、手術および薬物による治療歴を調査した報告はこれまでにない。したがって現在の実態に即した診断基準と治療方針のガイドラインを作成するにあたっては、本研究で得られた結果がデータベースとして唯一であり、かつ必要十分の情報を含有していると考えられる。

今後は、日本緑内障学会と連携し、発達緑内障の診断基準、発達緑内障に対する手術治療の適応と予後の評価を確立する必要がある

#### **E . 結論**

稀少難治疾患である発達緑内障の全国的な疫学調査によってデータベースを作成し、診断基準・治療方針ガイドラインの作成に結びつけることが出来た。

#### **F . 健康危険情報**

特に無し

#### **G . 研究発表**

##### **1 . 論文発表**

Goto A, Inatani M, Inoue T,

- Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. **Journal of Glaucoma** 22:572-576, 2013.
- Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H; Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology** 251:825-830, 2013.
- Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M: K-115 Clinical Study Group. Phase 1 Clinical Trials of a Selective Rho Kinase Inhibitor, K-115. **JAMA Ophthalmology** 131: 1288-1295, 2013.
- Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. A prospective comparison between trabeculectomy with mitomycin C and phacotrabeculectomy with mitomycin C. **Acta Ophthalmologica** 91:e500-5001, 2013.
- Awai-Kasaoka N, Inoue T, Kameda T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Oxidative stress response signaling pathways in trabecular meshwork cells and their effects on cell viability. **Molecular Vision** 19:1332-1340, 2013.
- Haga A, Inatani M, Shobayashi K, Kojima S, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for choroidal detachment after trabeculectomy with mitomycin C. **Clinical Ophthalmology** 7:1417-1421, 2013.
- Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M for the K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. **American Journal of Ophthalmology** 156:731-736, 2013.
- Awai-Kasaoka N, Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Study on prognostic factor in trabeculectomy with mitomycin C having history of previous glaucoma surgery. **Japanese Journal of Ophthalmology** 57:514-519, 2013.
- Inoue T, Tanihara H. ROCK inhibitors: a novel approach to glaucoma therapy. **Progress in Retinal and Eye Research** 37: 1-12, 2013.

- Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science** 54:5353-5358, 2013.
- Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Filtration Bleb Revision Guided by Three-Dimensional Anterior Segment Optical Coherence Tomography. **Journal of Glaucoma**, in press.
- Kojima S, Inatani M, Shobayashi K, Haga, A, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for hyphema after trabeculectomy with mitomycin C. **Journal of Glaucoma**, in press.
- Takahashi E, Inoue T, Fujimoto T, Kojima S, Tanihara H. Epithelial mesenchymal transition-like phenomenon in trabecular meshwork cells. **Experimental Eye Research**, in press.
- Takahara, Inatani M, Ogata-Iwao M, Kawai M, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. Prospective clinical study of trabeculectomy for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. **JAMA Ophthalmology**, in press.
- Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humor as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, in press.
- Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Tear Fluid Signs Associated with Filtration Blebs as Demonstrated by Three-dimensional Anterior Segment Optical Coherence Tomography. **Clinical Ophthalmology**, in press.
- Kuroda U, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Shobayashi K, Kojima S, Tanihara H. Fornix-based vs limbal-based conjunctival flaps in trabeculectomy with mitomycin C in high-risk patients. **Clinical Ophthalmology**, in press.
- Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y, The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group: The 5-year Incidence of Bleb-related Infection and Its Risk Factors Following Filtering Surgeries with Adjunctive Mitomycin C: CBIITS 2. **Ophthalmology**, in press.
- 黄益倍, 岡元有己子, 井上俊洋, 谷原秀信. 正常眼圧緑内障に対するラタノプロス

ト単剤の効果および併用薬としてのチモロールとドルゾラミドの比較. 眼科臨床紀要 : 6 巻 : 533-537, 2013.

正林耕平, 岡元有己子, 井上俊洋, 谷原秀信. 正常眼圧緑内障に対するラタノプロスト単剤の効果および併用薬としてのチモロールとドルゾラミドの比較. 眼科臨床紀要 : 印刷中.

## 2 . 学会発表

### The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 5-9, 2013, Seattle, Washington, USA)

Inoue T, Tanihara H. Investigation of Multiple Proinflammatory Cytokines in the Aqueous Humor in Eyes with Secondary Glaucoma.

Kojima S, Inoue T, Nakashima K, Fukushima A, Tanihara H. Short-term prospective investigation of filtering bleb by three dimensional anterior-segment optical coherence tomography.

Inoue-Mochita M, Inoue T, Fujimoto T, Awai-Kasaoka N, Tanihara H. Identification of TGF- $\beta$ 2-induced proinflammatory cytokines secreted from cultured trabecular meshwork cells.

Nakashima K, Inoue T, Fukushima A, Hirakawa S, Kawaji T, Tanihara H. Evaluation of filtering blebs with transconjunctival oozing by anterior segment optical coherence

tomography

### World Glaucoma Congress 2013 (July 17-20, 2013, Vancouver, Canada)

Inoue T, Tanihara H. Investigation of Multiple Proinflammatory Cytokines in the Aqueous Humor in Eyes with Secondary Glaucoma.

Kojima S, Inoue T, Nakashima K, Fukushima A, Tanihara H. Short-term prospective investigation of filtering bleb by three dimensional anterior-segment optical coherence tomography.

Fujimoto T, Inoue T, Inoue-Mochita M, Kasaoka N, Shobayashi K, Tanihara H. Visualization of actin filament using time-lapse fluorescent microscopy in trabecular meshwork cells

Hirakawa S, Kojima S, Inoue T, Tanihara H. A short-term efficacy and safety of brimonidine 0.1% as fourth-line therapy in open-angle glaucoma subjects.

### 第117回日本眼科学会総会 東京 平成25年4月4日~7日

笠岡奈々子, 井上俊洋, 亀田隆範, 藤本智和, 井上みゆき, 谷原秀信 : 線維柱帯細胞において ROCK 阻害薬が酸化ストレスに与える影響.

### 第83回九州眼科学会 福岡 平成25年5月31日~6月2日

平川沙織, 井上俊洋, 小島祥, 笠岡奈々子, 正林耕平, 中島圭一, 松村理世, 谷原秀信: 熊本大学医学部附属病院におけるプリモニジン点眼液の使用状況調査.

**第 24 回日本緑内障学会 東京 平成 25 年 9 月 21 ~ 23 日**

笠岡奈々子, 井上俊洋, 谷原秀信: 開放隅角緑内障の房水におけるアルツハイマー病関連バイオマーカー.

**第 67 回日本臨床眼科学会 神奈川 平成 25 年 10 月 31 日 11 月 3 日**

笠岡奈々子, 井上俊洋, 稲谷大, 谷原秀信: トラベクレクトミー術後のラタノプロスト点眼薬による眼圧下降効果の検討.

平川沙織, 井上俊洋, 小島祥, 笠岡奈々子, 正林耕平, 大平さおり, 高橋枝里, 谷原秀信: 開放隅角緑内障における緑内障点眼 4 剤目としてのプリモニジン点眼液の効果.

福島亜矢子, 井上俊洋, 坪井尚子, 岩尾美奈子, 平川沙織, 小島祥, 笠岡奈々

子, 正林耕平, 大平さおり, 高橋枝里, 稲谷大, 谷原秀信: 開放隅角緑内障における緑内障点眼薬配合剤への切り替え効果の前向き検討.

**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**

石川伸子白土城照, 安達京, 他: 先天緑内障全国調査結果(1993 年度) あたらしい眼科 13, 601-604, 1996.

滝澤麻里, 白土城照, 東郁郎: 先天緑内障全国調査結果(1992 年度). あたらしい眼科 12, 811-813, 1995.

## 8. オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析

研究者 岩田 岳  
所属 東京医療センター

### 研究要旨

オカルト黄斑ジストロフィー (Occult Macular Dystrophy) は眼底像が正常であるにもかかわらず、黄斑部の錐体細胞の機能が障害される眼疾患である。当研究部によって RP1L1 の遺伝子変異によって発症することが明らかにされたが、その後、国内外で新たな遺伝子変異が発見されている。我々も独自に OMD の 2 2 家系を収集し、遺伝子解析を行った結果、発症本研究では OMD 2 2 家系を調査し、あらたに 7 つの新規遺伝子変異を発見した。個々の遺伝子変異について、臨床像を解析し、OMD 症例データベースを構築する。

### A. 研究目的

OMD (三宅病) は眼底像が正常であるにもかかわらず、黄斑部の錐体細胞の機能が障害される難治性眼疾患である [1, 2]。本研究はこの OMD 患者を診断し、遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異別の OMD 症例データベースを構築することを目的とする。

### B. 研究方法

すでに論文で報告している RP1L1 R45W、W960R の遺伝子変異は 4 家系で確認されているが [3, 4]、今回新たに複数の OMD 家系 (優性、劣性、孤発) を調査し、タイレクトシーケンスあるいはエクソームシーケンスによって、既知遺伝子変異の出現頻度および新規遺伝子変異の探索を行った。エクソーム解析は Agilent SureSelect ver.4+UTR を用いてエクソン抽出を行い、Illumina HiSeq2000 を使っ

て平均 100 リードのシーケンスを得た。レファレンスゲノムに対してマッピングを行い、1,000 人ゲノムシーケンスと我々が集積した日本人のエクソームデータを用いて、出現頻度の高い SNPs を削除し、残った SNPs の中で患者と連鎖しているものが抽出された。さらに健常な日本人約 1,500 人のデータを用いて稀な多型を排除した。

### C. 研究結果

今回新たに 2 2 家系が調査され、R45W (5 家系) S1199C (4 家系) Q1987X (1 家系) G221R (1 家系) S676C (1 家系) G1200D (2 家系) T1196I (1 家系) T1194M (1 家系) などの既知と新規遺伝子変異が発見された。最も多い変異は R45W で、2 2 家系中 10 家系で変異が検出された。さらに S1199C 変異も高い頻度で検出されている。

## D . 考察

RP1L1は網膜色素変性の原因遺伝子 RP1 に類似する遺伝子としてクローニングされ、多数の患者がスクリーニングされたが遺伝子変異は発見されていなかった[5,6]。カニクイザル網膜の免疫染色によって RP1L1 は視細胞の微小管に局在することが明らかになり、マウスでも同様な局在が報告されている[7]。視細胞の微小管は高度に分化しており、細胞体と外節の間の輸送機能を担うと同時に視細胞を光軸に沿って細胞の傾きを修正する機能がある[8]。

R45W と S1199C はタンパク質の全く異なる位置に存在する遺伝子変異で、前者は RP1 との相互作用に関係する部位、後者は反復配列の存在する領域に直前に位置する。我々が「典型的な OMD」と診断する患者では何れかの RP1L1 遺伝子が必ず検出されており、経験的にもこの変異については遺伝子診断に利用できると考えられる。しかし一部の OMD にはエクソーム解析でも遺伝子変異が検出されておらず、新たな遺伝子変異が発見される可能性がある。現在これらの変異体がクローニングされてタンパク質相互作用の実験が進行中である。

国内外でも新たな遺伝子変異が発見されており[9-11]、劣性型 OMD の家系も発見されている。今後の遺伝子解析に期待するとともに OMD の診断基準を明確にし、OMD-like な症例が紛れ込まないようにしなければならぬ。

今後 R45W、S1199C を含む 8 つの変異と臨床像を解析して OMD 症例データベースを構築する。

## E . 結論

OMD 2 2 家系が調査され、原因遺伝子 RP1L1 における遺伝子解析が行われた。すでに報告されている既知遺伝子に加え、新たに複数の遺伝子変異が発見された。今後どの変異が遺伝子機能に最も影響するか解析する予定である。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

Nakamura N, Tsunoda K, Fujinami K, Shinoda K, Tomita K, Hatase T, Usui T, Akahori M, Iwata T, Miyake Y.

[Long-term observation over ten years of four cases of cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2013 Aug;117(8):629-40. Japanese. PubMed PMID: 24063160.

Kubuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H. A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. Molecular Vision 2012;18:1031-9

Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K,

Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y.  
Clinical characteristics of occult  
macular dystrophy in a large family  
with mutation of RP1L1 gene. Retina  
2012;32:1135-47

岩田岳、古野正朗、池尾一穂、全エクソ  
ーム解析による遺伝性網脈絡膜疾患の  
原因遺伝子探索、エクソーム解析 成  
果と将来 (編集:松本直道)、医学  
のあゆみ、医歯薬出版株式会社  
2013;245:401-407

赤堀正和、岩田岳、黄斑ジストロフィー、  
特集 ゲノムと網膜関連疾患の関与を  
探る(編集:山城健児)、RETINA Medicine、  
先端医学社 2014;3:33-37

## 2 . 学会発表

岩田岳、次世代シーケンサーを用いた  
眼疾患の原因遺伝子探索、第116回日  
本眼科学会、東京、2012年

## 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. Miyake Y et al., Am J Ophthal  
1989;108:292-299
2. Miyake Y et al. Am J Ophthal  
1996;122:644-653
3. Fukuda Y et al. BMC Bioinformatics  
2009;10:121
4. Akahori M. et al. Am J Hum Genet  
2010;87:424-429
5. Conte I et al. Europ J Hum Genet  
2003;11:155-162
6. Bowne SJ et al. Mol. Vis.  
2003;9:129-137
7. Yamashita T et al. J Neurosci  
2009;29:9748-9760
8. Eckmiller MS, Prog Retin Eye Res  
2004;23:495-522
9. Ahn SJ et al., IOVS  
2013;54:4856-4863
10. Okuno T et al., Doc Ophthalmol  
2013;127:141-146
11. Davidson AE et al., Hum Mutat  
2013;34:506-514

## 9. 錐体ジストロフィ・錐体杆体ジストロフィにおける

### *GUCY2D* 遺伝子解析

分担研究者 村上 晶

研究協力者 藤巻拓郎、柳川 愛、藤木慶子

所属 順天堂大学

**研究要旨：**錐体ジストロフィ・錐体杆体ジストロフィ (CORD) が疑われた 8 家系 10 症例について、*GUCY2D* 遺伝子の解析を行い 2 家系 4 例に疾患と関連する遺伝子変異が検出された。1 家系は、p.R838H 変異を、他の 1 家系は p.R838C 変異をヘテロ接合で持っていた。発端者はいずれも黄斑の変化は軽微で、視神経乳頭が蒼白化しているため、当初は視神経疾患が疑われ精査を受けていた。その後の ERG 検査と眼底 OCT 検査で錐体杆体ジストロフィの診断に至っている。*GUCY2D* は、コドン 838 の遺伝子変異の報告が多く、CORD のスクリーニングを行う意義のある遺伝子であると考えられた。

#### A. 研究目的

CORD の原因として海外で報告の多い *GUCY2D* の遺伝子変異について解析を行い日本人での解析の意義を検討する。

#### B. 方法

CORD が疑われた 8 家系 10 症例について、PCR を用いて *GUCY2D* 遺伝子の全エクソンを増幅し、サンガー法によるシークエンシングにより、変異のスクリーニングを行った。  
(倫理面への配慮)

厚生労働省ガイドラインに準拠し順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て施行。

特に小児例は両親に代諾を得た上で罹患者のみに解析を行なった。

#### C. 結果

2 家系 4 例に疾患と関連する遺伝子変異が検出された。家系 A の 2 症例は、p.R838H 変異を、他の家系 B の症例は p.R838C 変異

をヘテロ接合で持っていた。いずれも他の部位には、病因となりうる遺伝子変異は検出されなかった。発端者はいずれも黄斑の変化は軽微で、視神経乳頭が蒼白化しているため、当初は視神経疾患が疑われ精査を受けており、その後 ERG 検査と眼底 OCT 検査で錐体 (杆体) ジストロフィの診断に至っていた。(図 1)



図 1 家系 B 発端者眼底写真

## D. 考察

CORD は錐体が優位に障害にされる進行性の遺伝性網膜変性疾患である。常染色体遺伝を呈する CORD の原因遺伝子は少なくとも 14 種類同定されている。初期には眼底の変化が乏しく、診断に苦慮することがある。常染色体優性遺伝を示すものには、*GUCY2D* に変異を持つものがよく知られている。*GUCY2D* は視細胞に存在する guanylate cyclase 2D をコードする遺伝子である。*GUCY2D* のコドン 838 の変異は国外では報告が多く、変異も多種類報告されている。すでに日本人においても、複数の家系での報告があり、この部位が人種を超えて変異のホットスポットとなっていると考えられる<sup>1)</sup>。ところで、角膜ジストロフィとして常染色体優性を示す角膜ジストロフィは、*TGFBI* 遺伝子の変異によるものが多いが、その変異は *TGFBI* 遺伝子の 2 か所に集中している。その一つであるコドン 124 をコードする塩基配列を含む核酸 13 塩基対は、*GUCY2D* コドン 838 を含む核酸 13 塩基対の配列と同一である(図 2)。近年、*de novo* に p.R838H 変異が高頻度に行われていることが観察されており<sup>2)</sup>、家族歴が明らかでない症例においても、候補遺伝子として解析を行う意義もあると思われる。

CORD は、これまで視神経疾患との鑑別診断

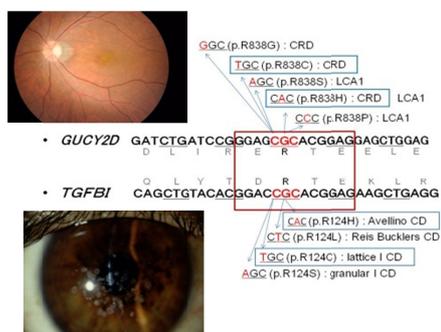


図 2 *GUCY2D* と *TGFBI* の共通配列

が十分に行われていないままになっていた可能性があり、OCT の普及により再認識される可能性がある。

**E. 結論:** *GUCY2D* においては、コドン 838 の遺伝子変異の報告が多く、CORD のスクリーニングを行う意義のある遺伝子である。

## F. 健康危険情報

無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・村上 晶 総説：眼科遺伝子診療をめざした遺伝情報解析 日眼 118:283-97,2014.

### 2. 学会発表

・村上 晶 シンポジウム 3 単因子疾患の遺伝子診療 単因子眼疾患の遺伝子診療 第 20 回 日本遺伝子診療学会大会 (2013 年 7 月 20 日 浜松)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

## I. 参考文献

1. Ito S, Nakamura M, Ohnishi Y, Miyake Y: Autosomal dominant cone-rod dystrophy with R838H and R838C mutations in the *GUCY2D* gene in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 48: 228-35, 2004
2. Mukherjee R, Robson AG, Holder GE, Stockman A, et al: A detailed phenotypic description of autosomal dominant cone dystrophy due to a *de novo* mutation in the *GUCY2D* gene. *Eye (Lond)* 28:481-7. 2014

## 10. *USH2A* 遺伝子異常を認めた非症候群性網膜色素変性の 3 症例

分担研究者 堀田 喜裕  
所属 浜松医科大学

### 研究要旨：

[目的] *USH2A* 遺伝子の両方のアレルに変異を認めた 3 症例の非症候群性網膜色素変性が疑われる患者の臨床像を報告する。[症例と方法] 症例 1 は 38 歳男性で孤発例。夜盲を自覚して 19 歳時に当科を紹介受診した。裸眼視力は右 1.5、左 1.5。視野は島状の孤立暗点を認めた。症例 2 は 61 歳女性で孤発例。夜盲を自覚していたが、54 歳時に近医を紹介受診した。矯正視力は右 0.7、左 0.8。視野は両眼とも中心 10 度の求心性視野狭窄。症例 3 は 61 歳男性。孤発例だが両親は近親結婚。視力低下を自覚して 51 歳時に当科を紹介受診した。矯正視力は右 0.8、左 1.0。視野は両眼とも中心 10 度の求心性視野狭窄。3 例とも網膜血管は細く、網膜色素上皮の広範な萎縮と多数の骨小体様の色素斑を認め、網膜電図は消失型であった。インフォームドコンセントの上、3 症例の血液より得られた DNA を抽出し、*USH2A* 遺伝子の 73 エクソンを PCR 法で増幅し、塩基配列を直接決定した。[結果] 症例 1 は c.685G>C(p.G229R)と c.3595\_3597delGAA(p.E1199del)という 2 つの変異、症例 2 は p.G229R と c.2776C>T(p.R926C)という 2 つの変異、症例 3 は c.8559-2A>G のホモ接合体の変異を認めた。3 症例とも典型的な網膜色素変性患者であるが、症例 1 と症例 2 は耳鼻科による精査の結果異常を認めない。症例 3 は日常会話に問題はないが、聴力検査で異常を認めた。[結論] わが国で初めて *USH2A* 遺伝子異常による非症候群性網膜色素変性が疑われる症例を報告した。

### A. 研究目的

網膜色素変性(Retinitis Pigmentosa, RP)は、視細胞と網膜色素上皮の機能をびまん性に障害する遺伝性、進行性の疾患である。RP の頻度は、4000~8000 人に 1 人と言われ、夜盲が初期症状のことが多く、進行すると求心性に視野が狭く、最終的に失明に至ることが多い眼科領域で最も重篤な疾患である。RP には、常染色体優性(autosomal dominant, ad)遺伝、常染色体劣性(autosomal recessive, ar)遺伝、X連鎖性遺伝形式が知られており、これまでに 60 個の原因遺伝子が同定され、遺伝的異質性が知られている。また RP は、Usher 症候群(USH)\* や、Bardet-Biedl 症候群といった症候群の 1 所見としても知られており、症候群性の RP の原因遺伝子も明らかにされはじめている。RP に対する有効な治療法の開発

のためには、遺伝子レベルでの病因解明が重要である。本研究では、浜松医科大学眼科を受診した非症候群性の arRP 患者の内、*EYS*(Eyes Shut Homolog)遺伝子に原因変異を同定できた患者<sup>1)</sup>を除いた患者を対象として、欧米の arRP 患者で変異の頻度が高いと報告されている *USH2A*(Usher syndrome 2A)遺伝子<sup>2),3)</sup>の変異解析を行い、日本人における RP 患者の *USH2A* の変異と病態の対応関係の基礎データを創出することを目的とした。

\*Usher 症候群(USH)は、感音難聴に RP を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。難聴の程度と前庭機能障害の有無により 1~3 型に分類され、2 型(USH2)の頻度が最も高い。USH2 の主な原因遺伝子として欧米<sup>2),3)</sup>でもわが国<sup>4),5)</sup>でも *USH2A* 遺伝子が知られているが、USH

ではなく、聴覚障害の合併のない非症候群性 RP でも *USH2A* 遺伝子異常の報告がある<sup>2),3),6-8)</sup>。

## B . 研究方法

眼科外来で詳細な問診と眼科的検査(視野検査、視力検査、眼底検査、網膜電図)により確定診断されたarRP患者の内、本学の倫理規定に基づき、遺伝子検査について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた上記患者の末梢血よりDNAを抽出し、*USH2A*遺伝子の73エクソンをPCRダイレクトシーケンス法にて解析した。また、変異を同定できた患者で、承諾の得られた者に対して聴力検査を行った。

### 【倫理面への配慮】

当該研究に関する遺伝子及び末梢血の収集にあたり、浜松医科大学の倫理委員会(ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会承認番号第24-164号:平成25年1月)の承認を受けた。末梢血は、同意を得た患者または保護者より提供を受けた。採血前に本研究の研究内容、協力の任意性と撤回の自由、研究計画書等の開示、個人情報保護、提供者の利益および不利益、解析結果の通知、研究成果の公表、研究終了後の試料等の取扱いの方針、知的財産権、費用、遺伝カウンセリング等について詳しく説明し、インフォームドコンセントを書面で得られたもののみを対象とした。本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)及び、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して行った。

## C . 研究結果

本学眼科を受診した非症候群性のarRP患者の内、*EYS*遺伝子に原因変異を同定できた患者<sup>1)</sup>を除いた患者を対象として*USH2A*遺伝子の変異解析を行い、3症例

に原因変異を認めた。それぞれの患者の臨床像と変異について下記に示す。

### (1). 症例1

38歳男性で孤発例。夜盲を自覚して19歳時に当科を紹介受診した。裸眼視力は右1.5、左1.5。視野は島状の孤立暗点を認めた。新規のc.685G>C (p.G229R)と新規のc.3595\_3597delGAA (p.E1199del)という2つの変異を同定した。分離解析の結果、pE1199delは正常父親由来、p.G229Rは正常母親由来であり、健常者である兄はどちらの変異も認めなかった。

### (2). 症例2

61歳女性で孤発例。小児期より夜盲を自覚していたが、44歳時に近医を初診した。矯正視力は右0.7、左0.8。視野は両眼とも中心10度の求心性視野狭窄。症例1と同じp.G229Rと新規のc.2776C>T (p.R926C)という2つの変異を同定した。

### (3). 症例3

61歳男性。孤発例だが両親は近親結婚。視力低下を自覚して51歳時に当科を紹介受診した。矯正視力は右0.8、左1.0。視野は両眼とも中心10度の求心性視野狭窄。c.8559-2A>Gのホモ接合体の変異を同定した。

上記3症例は、網膜血管が細く、網膜色素上皮の広範な萎縮と多数の骨小体様の色素斑を認め、網膜電図は消失型であった。

3症例とも典型的なRP患者であるが、症例1と症例2は耳鼻科による精査の結果異常を認めない。症例3は、聴力検査を行うまでは日常会話に支障はなく、非症候群性のRPとされていたが、聴力検査の結果、感音難聴を認め、後から*USH2*と分かった。

## D . 考察

症例1と症例2は、わが国で初めての

USH2A遺伝子異常による非症候群性のRPと考えられる。

わが国のUSH2患者の遺伝子解析は、中西らによりUSH2A遺伝子の変異解析が行われており、19名のUSH2患者より15名から23種の原因変異が報告されている<sup>4),5)</sup>。19名中4名に症例3と同様のc.8559-2A>Gが同定されており、症例3はこの変異で初めてのホモ接合体の症例である。今回の解析により、c.8559-2A>Gは、日本人のUSH2A遺伝子異常の中で高頻度な変異であることが改めて確認できた。

## E . 結論

わが国初のUSH2A遺伝子異常によると考えられる非症候群性のRPを報告した。

## 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

Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hiramami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y. Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene, *Ophthalmic Genet*, 2014, 35(1), 25-34.

Wang C, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S. Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL, *Cell Biol Int*, 2014, 38(1), 16-25.

### 2 . 学会発表

Hotta Y, Hosono K, Suto K, Sato M, Mizuta K, Minoshima S. Three Japanese Cases with Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa associated with the USH2A Gene Mutation. APVRS, 2013, Nagoya.

Wang C, Hosono K, Kachi S, Terasaki H, Hotta Y, Minoshima S. Fine analysis of the deletions in red/green opsin genes and the upstream locus control region (LCR) found in two Japanese families with blue cone monochromacy (BCM). ARVO, 2013, Seattle.

堀田喜裕、細野克博、趙 洋、須藤希実子、大坪正史、水田邦博、峯田周幸、蓑島伸生・USH2A 遺伝子異常を認めた網膜色素変性の 3 症例・日本人類遺伝学会第 58 回大会・2013 年・仙台

細野克博、石上智愛、高橋政代、朴 東浩、上野真治、萩原 章、山本修一、佐藤美保、寺崎浩子、金 仁澤、東 範行、近藤峰生、蓑島伸生、堀田喜裕・網膜色素変性と関連疾患における EYS 遺伝子の 2 種類の変異の分子遺伝学的解析・第 117 回日本眼科学会総会・2013 年・東京

須藤希実子、細野克博、趙 洋、永瀬康規、水田邦博、峯田周幸、蓑島伸生、堀田喜裕・USH2A 遺伝子異常を認めた非症候群性網膜色素変性の 3 症例・第 67 回日本臨床眼科学会総会・2013 年・横浜

趙 洋、細野克博、須藤希実子、永瀬康規、水田邦博、大坪正史、峯田周幸、蓑島伸生、堀田喜裕・USH2A 遺伝子異常を認めた非症候群性網膜色素変性の 3 症例・第 20 回日本遺伝子診療学会大会・2013 年・浜松

## 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

シンポジウム発表

細野克博、わが国の網膜色素変性患者の遺伝子解析の現状と近未来の可能性、第

61 回日本臨床視覚電気生理学会、2013年、大阪

76 : 383–391.

## I . 参考文献

1. Hosono, K. 他 : Two novel mutations in the *EYS* gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population、*PLoS One*、2012、7 : e31036.

2. Seyedahmadi, BJ. 他 : Comprehensive screening of the *USH2A* gene in Usher syndrome type II and non-syndromic recessive retinitis pigmentosa、*Exp Eye Res*、2004、79 : 167–173.

3. McGee, TL. 他 : Novel mutations in the long isoform of the *USH2A* gene in patients with Usher syndrome type II or non-syndromic retinitis pigmentosa、*J Med Genet*、2010、47 : 499–506.

4. Nakanishi, H. 他 : Identification of 11 novel mutations in *USH2A* among Japanese patients with Usher syndrome type 2、*Clin Genet*、2009、

5. Nakanishi H. 他 : Novel *USH2A* mutations in Japanese Usher syndrome type 2 patients: marked differences in the mutation spectrum between the Japanese and other populations、*J Hum Genet*、2011、56 : 484–490.

6. Rivolta, C. 他 : Missense mutation in the *USH2A* gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss、*Am J Hum Genet*、2000、66 : 1975–1978.

7. Bernal, S. 他 : Mutations in *USH2A* in Spanish patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa: high prevalence and phenotypic variation、*J Med Genet*、2003、40 : e8.

8. Ávila-Fernández, A. 他 : Mutation analysis of 272 Spanish families affected by autosomal recessive retinitis pigmentosa using a genotyping microarray、*Mol Vis*、2010、16 : 2550–2558.

## 11. 近視性脈絡膜新生血管に対する

### ranibizumab 硝子体内投与の長期成績

分担研究者 大野京子

所属 東京医歯大

#### 研究要旨

近視性 CNV は病的近視の合併症の中でも特に中心視力を著しく損なう疾患として重要である。近年、近視性 CNV に対して抗 VEGF 薬の硝子体注射が用いられるようになったが、長期的な成績は未だ不明である。

今回我々は、近視性 CNV に対して ranibizumab の硝子体注射を行い、42 ヶ月間の経過を追えた 15 名 15 眼の検討を行った。その結果、視力は 8 割以上で改善または維持が得られ、治療前に比して有意な視力改善も認めた。しかしながら徐々に視力は悪化傾向にあり、治療前の baseline の視力に戻りつつある。その原因としては治療後に発生する CNV 周囲の網脈絡膜萎縮が挙げられる。今後は網脈絡膜萎縮を発生させないような治療法を考えて行く必要があると思われる。

#### A. 研究目的

近視性脈絡膜新生血管(近視性 CNV) に対しての ranibizumab 硝子体内投与の長期成績を検討する。

発生位置(中心窩下あるいは中心窩外)によって比較検討した。

なお、ranibizumab 追加投与は蛍光眼底造影検査あるいは光干渉断層系にて滲出性の変化が認められる場合に行なった。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会承認のもと、研究を行った。

#### B. 研究方法

対象は近視性 CNV に対して ranibizumab 硝子体内投与を行い、42 か月以上経過観察ができた 15 名 15 眼であり、診療録から後ろ向きに解析した。

年齢、屈折度、眼軸長、治療前および治療 2 年、4 年後の視力、注射後に発生した CNV 周囲網脈絡膜萎縮の有無を調査し、治療効果を判定した。また、治療効果を CNV の

#### C. 研究結果

15 眼中 6 眼(40.0%) は 1 回の治療で CNV の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。

追加投与回数は平均 0.9 回であり最大でも

3 回であった。追加投与時期は平均で初回投与後 17.9 か月後 (5~46) であった。追加投与が必要となった群の CNV 面積は  $2.20 \pm 2.64 \text{cm}^2$ 、必要としなかった群では  $0.68 \pm 0.36 \text{cm}^2$  であり、有意に追加投与不要の群で CNV 面積が小さかった。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 15 眼中 7 眼 (46.7%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 5 眼 (33.3%)、残りの 3 眼 (20.0%) は視力の維持であった。6 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られたが、治療前の logMAR 視力は 0.51、最終受診時の logMAR 視力は 0.41 で、有意な改善は認められなかった。

治療後に CNV 周囲に網脈絡膜萎縮が発生した症例は 15 眼中 11 眼あり、視力悪化群では全例に網脈絡膜萎縮が発生していた。CNV の生じた位置による治療効果の違いであるが、追加投与は中心窩下に生じた CNV (中心窩下 CNV) では平均 1.1 回、中心窩外に生じた CNV (中心窩外 CNV) では平均 0.3 回と中心窩外 CNV の方が追加投与は少なかった。

#### D. 考察

近視性 CNV に対して ranibizumab 硝子体内投与することによって視力の改善あるいは維持が 6 割以上にみられ、長期経過においても一定の効果があることが確認された。中心窩外 CNV は中心窩下 CNV よりも治療の効果が期待され、また治療前の CNV 面積が大きいと追加投与の必要が懸念されることがわかった。視力が悪化した群では網脈絡膜萎縮の発生が全例に認められ、治療後の CNV 周囲に生じる網脈絡膜萎縮が視力

予後に大きく影響すると思われる。

2012 年度に報告した近視性 CNV に対する bevasizumab と効果を比較すると、追加投与回数では大きな差はなかったが、bevasizumab 投与では約 8 割に視力の維持、改善が得られたのに対して、ranibizumab では約 6 割に留まった。また ranibizumab 投与の症例が少ないため、今後より多数での検討が必要である。

#### E. 結論

近視性 CNV に対する ranibizumab 硝子体内投与は長期的にみても有効であると思われる。

#### F. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表	3 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 件

そのうち主なもの

論文発表	
なし	
学会発表	

「近視性脈絡膜新生血管に対する抗 VEGF 療法の 4 年成績」、土屋香、大野京子ほか、117 回日本眼科学会総会

##### 2) 海外

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表	
なし	

学会発表	1 特許取得
なし	なし
	2 実用新案登録
	なし
G. 8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)	3 その他
	なし

## 12. 黄斑部毛細血管拡張症診断基準の作成

分担研究者 飯田知弘<sup>1</sup>、山下英俊<sup>2</sup>

研究協力者 古泉英貴<sup>1</sup>、丸子一朗<sup>1</sup>、桐井枝里子<sup>2</sup>

所属 <sup>1</sup>東京女子医科大学 <sup>2</sup>山形大学

### 研究要旨

黄斑部毛細血管拡張症(IMT)は黄斑部の毛細血管拡張を特徴とする疾患群の総称である。2006年にYannuzziらは臨床的特徴の差異によりType 1(血管瘤型)、Type 2(傍中心窩型)、Type 3(閉塞型)といったサブタイプ分類を行ったが、明確な診断基準が存在しないことが問題であった。我々はIMTの中でも頻度の高いType 1、Type 2の診断基準を作成し、その有用性を検討した。作成した診断基準は具体的な検査所見が記載されており、診断およびサブタイプの分類に非常に有用であると考えられた。

### A. 研究目的

Type 1 IMT、Type 2 IMT の診断基準を作成し、その有用性につき検討すること。

### B. 研究方法

診断基準は以下の通りとした。

Type 1 IMT

フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)で片眼性の多発性の毛細血管瘤を伴う黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出  
網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病網膜症など他の網膜血管病変による変化が否定される

上記の かつ を満たすものを確実例とする

Type 2 IMT

FAで両眼性に黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出がみられる  
光干渉断層計でFAの蛍光漏出に一致しない網膜内外層の萎縮

上記の かつ を満たすものを確実例とする

上記診断基準に基づき、山形大学に受診したIMT全7例7眼のサブタイプ分類につき後ろ向きに調査した。

### C. 研究結果

全7例の内訳は男性6例、女性1例、平均年齢は63.3歳(44歳~78歳)であった。全7例7眼でType 1 IMTの診断基準 および を満たしていた。Type 2 IMTの診断基準を満たす症例は存在しなかった。

### D. 考察

山形大学における症例の検討では全例がType 1 IMTと診断された。過去の日本人IMTの特徴に関するMarukoらの報告(Jpn J Ophthalmol 2012)においても全IMT27例中、20例(74.1%)がType 1、5例(18.5%)がType 2、2例(7.4%)がType 3と診断されており、Type 2 IMTの

頻度の高い欧米の場合とは異なり、今回の研究でも本邦において Type1 IMT の頻度が高いという事実が裏付けられた。

## **E . 結論**

今回作成した IMT の診断基準は簡便かつ具体的な検査所見が記載されており、診断およびサブタイプの分類に非常に重要であると考えられた。

## **G . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

Maruko I, Iida, T, Sugano Y, et al.

Demographic features of idiopathic macular telangiectasia in Japanese patients. Jpn J Ophthalmol 2012;56:152-158.

### **2 . 学会発表**

木村真智子、古泉英貴、飯田知弘、中井義秀、後部硝子体剥離発生に伴い網膜所見が消失した Type 2 黄斑部毛細血管拡張症. 第 30 回日本眼循環学会、東京、2013 年 7 月 19 日

。

### 13. 難治性視神経症における視機能と Phosphene の関係

分担研究者 不二門 尚  
研究協力者 遠藤高生 森本壮  
所属 大阪大学

#### 研究要旨

外傷性視神経症に対し経角膜電気刺激を行い、その治療効果および、疑似光覚の知覚閾値が視機能評価、予後予測に活用出来るかを検討した。電気刺激治療により、半数程度の症例で何らかの視機能改善が得られた。疑似光覚の知覚閾値と視野の回復の間に相関関係があり、予後の予測に有用である可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

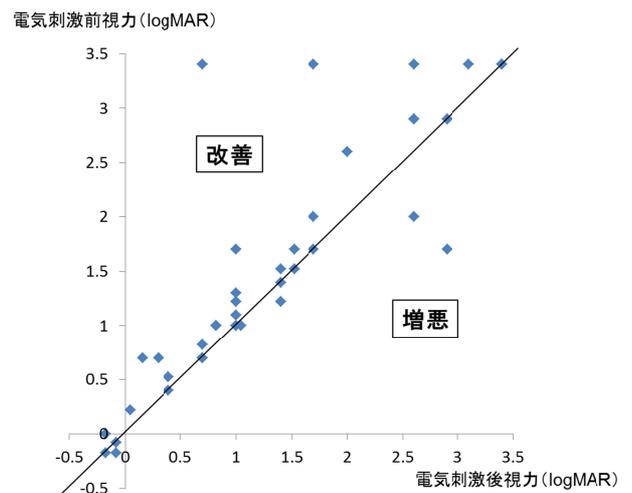
経角膜電気刺激 ( Transcorneal Electrical Stimulation : TES ) とは、コンタクトレンズ型電極を用いて網膜を電気刺激することにより神経保護効果が得られるという治療法であり、主に難治性視神経症に対してこの治療が行われる。この電気刺激に伴い、刺激の強さに応じて Phosphene ( 疑似光覚 ) が発生するが、この Phosphene を視神経・網膜残存機能の評価および視機能予後の予測に活用出来るかを検討する。

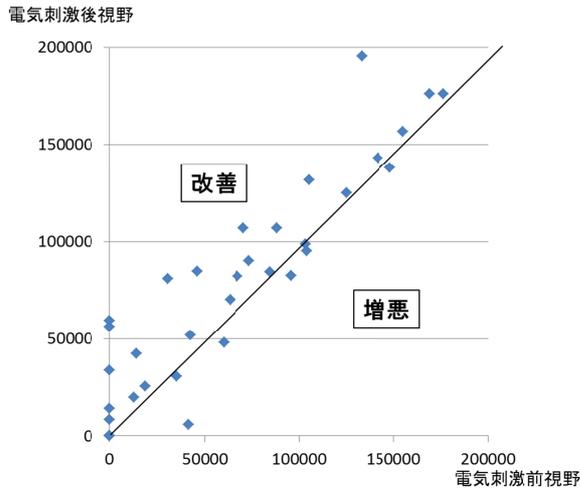
#### B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて電気刺激治療を受けた片眼性の外傷性視神経症患者 42 人 ( 男性 34 人、女性 8 人、 $32.9 \pm 19.9$  歳 ) に対して電気刺激を行い、得られた Phosphene と視力、OCT による網膜厚、視野を比較した。電気刺激条件は 20Hz の交流電流、電流量は 50 ~ 2000  $\mu$  A。視野のどこかに Phosphene が発生する最低の電流量を周辺 Phosphene 閾値、視野中心に Phosphene が発生する電流量を中心 Phosphene 閾値とした。

#### C. 研究結果

周辺 Phosphene 閾値が低いほど視力良好で視野が広がったが、網膜神経線維層厚と Phosphene 閾値は有意な相関を認めなかった。電気刺激治療後では、44% が 2 段階以上の視力改善、50% が 2 割以上の視野拡大を認めた。





Phosphene 閾値と視力回復に相関は無かったが、視野拡大とは相関を認めた。

●周辺Phosphene閾値と視野変化		●中心Phosphene閾値と視野変化	
	20%以上改善	改善なし	
周辺Phosphene閾値 200 $\mu$ A未満	5眼	12眼	中心Phosphene閾値 1000 $\mu$ A未満
200 $\mu$ A以上	12眼	5眼	1000 $\mu$ A以上
カイ2乗検定 $X^2=4.235$ $P=0.040$		カイ2乗検定 $X^2=4.235$ $P=0.040$	

## D. 考察

Phosphene 閾値は視力、視野と相関しており、視神経・網膜残存機能を反映していると考えられる。Phosphene 閾値が高いほうが広汎に視神経損傷されており、治療による改善効果が出やすい。

## E. 結論

難治性視神経症において経角膜電気刺激は視神経・網膜残存機能評価法として有用である。また、Phosphene 閾値は治療後の視野予測に有用である可能性がある。

## F. 健康危険情報

軽度の充血、点状表層角膜症など(1,2日で改善)

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

・ Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Mihashi T, Hirohara Y, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T. Characteristics of retinal reflectance changes induced by transcorneal electrical stimulation in cat eyes PLOS ONE, in press.

・ 遠藤高生他、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の全国アンケート調査: 日本眼科学会雑誌に投稿、revise 中

## 2. 学会発表

・ 遠藤高生他、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の全国アンケート調査: 第 67 回日本臨床眼科学会(横浜 10月31日)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## I. 参考文献

1、Fedorov A, Jobke S, Bersnev V, et al: Restoration of vision after optic nerve lesions with noninvasive transorbital alternating current stimulation: a clinical observational study. Brain Stimul. 4:189-201, 2011.

2、Naycheva L, Schatz A, Röck T, et al: Phosphene thresholds elicited by transcorneal electrical stimulation in healthy subjects and patients with retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 53: 7440-7448, 2012.

## 14. 難治性視神経疾患診療ガイドラインの作成

分担研究者 三村 治  
所属 兵庫医科大学

**研究要旨** 日本神経眼科学会の全面的な協力のもとに、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診療ガイドラインの作成を行い、日本眼科学会雑誌上に発表した。さらに日本眼科学会ホームページに公表することで、医家だけでなく、一般市民にもこの疾患に対する理解を深めることとした。

### A. 研究目的

ヒトの視機能の大半を突然奪う視神経炎の予後は、日米の多施設治療トライアルを通じて比較的良好とされてきた。しかし、視神経炎の中には、大量のステロイド薬のパルス治療を繰り返してもなお視力の改善の得られない難治性視神経炎が 10%以下ではあるが存在し、しかも両眼性に再発を繰り返し、両眼失明に至る例も少なくない。近年このような難治性視神経炎患者血清の多くに抗アクアポリン 4 (以下 AQP4) 抗体の存在が証明された。本研究においては、この抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の医家および一般市民の理解を深めるために、本疾患の病態、診断基準、治療について解説したガイドラインの作成を目指す。

### B. 研究方法

班員の三村治（兵庫医科大学主任教授）を委員長、不二門尚（大阪大学大学院教授）を副委員長とし、日本神経眼科学会より推薦のあった植木智志（新潟大学）、毛塚剛司（東京医科大学）、敷島敬悟（慈恵会医科大学）、菅澤淳（大阪医科大学）、中馬

秀樹（宮崎大学）、中尾雄三（近畿大学）、中村誠（神戸大学）、山上明子（井上眼科病院）の 8 名の研究協力者を委員とする抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、検討を加えた最終案を日本神経眼科学会理事会および評議員会で承認のうえ、日本眼科学会雑誌に掲載する。

### C. 研究結果

委員会は主に Web 開催とし、第一次案から計 16 回に及ぶ案の検討を行った。最終案として、第 1 章「定義、病因、疫学」、第 2 章「診断」、第 3 章「治療」、第 4 章「予後」の 4 章から成り、本文字数 12,000 字余で、引用文献 100 件のガイドラインを作成した。これを 2013 年 11 月 21 日に日本神経眼科学会理事会、11 月 22 日日本神経眼科学会評議員会で承認を受けた後、平成 26 年 5 月発行予定の日本眼科学会雑誌第 118 巻 5 号 446 -460 頁に掲載予定である。

### D. 考察

従来極めて難治性であった抗 AQP4 抗

体陽性視神経炎も , 早期にステロイドパルス療法を行い , 無効であれば直ちに血漿交換など血液浄化療法を行うことにより , かなりの頻度である程度の回復が期待できる . しかし , 早期の対応を誤れば失明や反対眼の発症といった事態も高率に起こる可能性が高い . 本ガイドラインを公表することによって , 医家だけでなく一般市民にも本疾患への理解が進めば , 不幸な失明の転帰をとる患者数を減らすことができると考える .

## **E . 結論**

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診療ガイドラインを作成し , 日本眼科学会雑誌および日本眼科学会ホームページに掲載することは , 非常に有用である .

## **F . 健康危険情報**

なし .

## **G . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

日本神経眼科学会抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン . 日本眼科学会雑誌第 118 巻 5 号 446 -460 頁掲載予定 .

### **2 . 学会発表**

特になし .

## **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**

Lennon VA, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.

Lancet 2004; 364: 2106-2112

中尾雄三 , 他 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴 . 神経眼科

2008;25:327-342

Nagaishi A, et al: Clinical features of neuromyelitis optica in a large

Japanese cohort: comparison between phenotypes. J Neurol Neurosurg

Psychiatr 2011; 82:1360-1364

Yoshimine S, et al: Anti-aquaporin-4 antibody-positive familial neuromyelitis optica in mother and daughter. Jpn J Ophthalmol 2011; 55:647-50

Kim SH, et al: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin -4 antibody levels. J Clin Neurol 2013; 9:36-42