

201324069B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 24～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 吉村長久

(京都大学眼科教授)

平成 26 年 (2014 年) 4 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 24～25 年度 総合研究報告書

(課題番号 H24-難治等(難) 一般-031)

研究代表者 吉村長久

(京都大学眼科教授)

平成 26 年 (2014 年) 4 月

## 目次

I.	班員構成	1
II.	総合研究報告	4
III.	参考資料	16
IV.	関連業績一覧	41



## I. 班員構成

平成 24 年度研究班名簿

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			
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	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	室長
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	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
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	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
	谷原秀信	熊本大学大学院生命科学研究部視機能 病態学分野	教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
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: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp  京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

平成 25 年度研究班名簿

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			
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	京都大学医学部付属病院眼科	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: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp  京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

## II. 総合研究報告

# 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、本研究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CNV、近視性CNV、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。

今後の基礎データとして、まずこの中から 15 疾患を選定し、全国調査を行った。並行して研究分担施設の症例を Web 上で登録出来るシステムを構築し、症例登録を行った。調査によって全国の症例数の実態が把握できたこと、症例登録システムが構築され、稀少疾患のデータベースが作成されたことは、今後体系的な症例収集を行い疾患の概要をより詳細に検討することや、治験などを考える際の重要な資源になると考えられる。



また各分担研究者ごとに担当の疾患について臨床的、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参考資料に示すような診断基準や重症度分類の提言を行うことが出来た。各分野についての概要を下に述べる。

## 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

主要な原因疾患として考えられているサイトメガロウイルスの影響についての実態調査を行う。また中でも予後が不良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、ガンシクロビ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

角膜内皮細胞密度データの数理的・統計的解析から Fuchs 角膜内皮変性症の重症度分類を作成する。

さらにこれを用いて、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う。また、比較対照として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する。

### 偽落屑角膜内皮症

偽落屑内皮症の実態把握を目的に、角膜移植を施行した水疱性角膜症を対象に全国多施設調査を行い、水疱性角膜症の原因疾患の分布、治療状況について検討す

る。

また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。

### 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、中毒性表皮壊死融解症（TEN）の症例において、眼障害の有無や程度、後遺症に関わる因子がないかを検討する。

### 先天緑内障

最適な治療指針の確定のため、金沢大学、熊本大学、国立成育医療研究センターでの手術成績を retrospective に検討する。また一年目の全国調査で症例数が多かった施設を対象に二次調査を行う、これにより 1992 年、1993 年の全国調査と比較して、治療法、弱視ケアに関してどのような変化があるかおよび、現在の治療の実態を検討し、診断基準、診療ガイドラインの作成につなげる。

### 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。

### 錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

近年、分子遺伝学的な知見の蓄積によりこれらの疾患概念が変化してきていることを考慮し、今後、治療を目的として稀少疾患としてのデータベースを構築する

にあたりどのような診断基準と分類を行うべきか検討を行う。

国内での症例において *GUCY2D* 遺伝子の寄与、解析の意義を検討する。

#### **Leber 先天盲**

わが国での Leber 先天盲患者における原因遺伝子変異の寄与と日本人特有の変異の有無を明らかにする。

#### **網膜色素変性症**

日本人における網膜色素変性症患者の *USH2A* の変異と病態の対応関係の基礎データを創出する

#### **近視性脈絡膜新生血管**

近視性 CNV に対する bevacizumab または 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**

本邦における各病型の頻度を明らかにし、病態に即した診断基準案を作成する。

#### **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。

#### **外傷性視神経症**

経角膜電気刺激法が、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**

### **視覚系稀少疾患患者の調査**

稀少性、重症度を考慮して選定した、15 の疾患について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症例数について書面で調査を行う。

また研究分担施設に通院中の症例に関しては Web 上で症例登録が出来るシステムを構築し、データ登録を行う。

### **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、日本角膜学会会員 1160 名を対象に CMV 角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査を行う。

特発性角膜内皮炎症例の前房水を用いて PCR 法による病原微生物遺伝子の網羅的検索を行い、特にサイトメガロウイルスについては RT-PCR で定量的解析を行う。抗サイトメガロウイルス治療薬の全身および局所治療による前房内サイトメガロウイルス DNA 量および臨床的改善を指標とした治療効果の評価を行う。

新規診断例に対し、ガンシクロビル点眼および点滴の治療を行い、その治療効果を前向きに検討する。

### **Fuchs 角膜内皮変性症**

これまでに角膜内皮細胞検査（スペキュラーマイクロコピー）を受けた計 1971 症例 3281 眼のデータを集計した。これを滴状角膜の所見の有無、角膜浮腫の有無、重症度によって定められる臨床的重症度分類によって各 stage に分類する。

年間の角膜内皮細胞減少率を推定するモデルを開発し、この値が上記の stage 分類とどのような対応を示すか調べる。

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、スペキュラーマイクロコピー検査による角膜内皮細胞密度を測定する。

また平成 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 5 例に対し、スペキュラー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。

### 偽落屑角膜内皮症

片眼性偽落屑症候群症例 27 例の罹患眼、僚眼、および正常眼について、生体レーザー共焦点顕微鏡 (IVCM) 観察、角膜知覚測定、細胞密度、基底細胞下神経線維叢密度および蛇行率、RCM 画像の解析を行った。

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) を対象に、白内障術前、術後 2W, 4W, 3M 及び 6M 時点で角膜内皮密度検査、細胞密度、変動係数 (CV 値)、6 角形細胞出現率 (6A)、眼圧について検討した。

### Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群 168 例、中毒性表皮壊死症 79 例の 247 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びらんのどちらか)、グレード 3 (偽膜形成と角膜びらんの両方を認める) の 4 段階に分類し、患者背景 (年齢、性別、被疑薬等)、全身的重症度、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

金沢大学で発達緑内障に対し、線維柱帯切開術を施行した 11 例 18 眼、熊本大学

で同手術を試行した 17 例 23 眼、国立成育医療研究センターで治療を行った 55 例 94 眼について手術時年齢、主訴、病型、初回検査所見、術後眼圧、弱視の有無、斜視の有無、手術不成功に影響する因子の有無を検討した。

また平成 24 年度に行った全国調査の結果で 5 例以上の症例数を治療していると回答があった 42 施設を対象に同様の項目を含む二次調査を行った。

### 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。

### 錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

我が国において日本語で報告された錐体ジストロフィおよび黄斑ジストロフィにどのような疾患が含まれているかを知るために、医学文献データベースである医中誌を検索し、論文を検討した。

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。

### Leber 先天盲

わが国の LCA 患者の分子遺伝学的背景を知るために、*EYS* 遺伝子の 2 つの高頻度変異 (c. 4957\_4958insA、c. 8868C>A 変異) と、*RPE65* 遺伝子の全エクソンを、PCR 法と、ダイレクトシークエンス法で検討した。

### 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、bevacizumab (Avastin®) 1.25mg 硝子体内注射を施行した 47 名 48 眼およびranibizumab (Lucentis®) 0.5mg 硝子体内注射を施行した 15 例 15 眼について、長期の経過観察を行った。

### 黄斑部毛細血管拡張症

分担研究者の施設で黄斑部毛細血管拡張症と診断された 27 例の特徴を検討した。

### 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎

日本眼科学会の専門医認定施設を対象に抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の治療実績に関するアンケート調査を行い、その実態調査を行った。

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。

### 外傷性視神経症

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

### 視覚系稀少疾患患者の調査

質問を発送した 1248 施設のうち 473 施設より回答を得た。地域的な内訳は、北海道地方 24 施設、東北 30、関東 151、北陸 26、中央高地 24、東海 39、近畿 85、中国 26、四国 27、九州沖縄 41 であった。

報告された症例数は各疾患によって多少の差があるが 100~500 例であった。大部分の病院ではいずれの疾患もごく少数で、性別、患側も含めて地域的な違いはなかった。疾患ごとに一部の施設に症例が集中している偏りがみられた。

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。対象となる疾患群について計 690 例の症例登録を行った。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。

### 特発性角膜内皮炎

全国調査でサイトメガロウイルス角膜内皮炎と診断された 106 例 109 眼が報告された。高齢の男性に多く、特徴的臨床所見として、コインリージョンや拒絶反応線様の角膜後面沈着物を伴う角膜内皮炎を生じ、虹彩炎、眼圧上昇の合併率が高いことが確認された。また生体角膜共焦点顕微鏡による観察により全例で“Owl’s Eye sign”が認められ、非侵襲的検査である生体角膜共焦点顕微鏡の補助診断としての有用性が示された。

サイトメガロウイルス-DNA 量は再発性炎症、眼圧上昇と相関しており、ガンシクロビル全身投与・局所投与の併用療法の有効性と安全性が示された。

### Fuchs 角膜内皮変性症

これまでに開発した内皮細胞減少曲線モデルをあてはめた解析により内皮細胞減少率 1.4%の曲線 ( $ECO_{1.4}$ ) と 2%の曲線 ( $ECO_{2.0}$ ) の減少曲線を用いることで、滴状角膜の症例を臨床的重症度に対応する 3 群にわける分類法を新たに提唱した。

この分類による re-Fuchs 角膜内皮症症例は無症状角膜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。滴状角膜症例 5 例の内皮細胞密度減少率は平均で  $23.3 \pm 11.4\%$  /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。

### 偽落屑角膜内皮症

偽落屑眼、その僚眼、正常眼を比較すると、偽落屑眼で、角膜知覚が低下、角膜上皮、実質、内皮の細胞密度が減少、基底細胞下の神経線維の密度が低下、蛇行率が増大していた。また神経叢に炎症細胞浸潤、偽落屑物質と思われる所見が見られた。

白内障手術症例において偽落屑症症例では、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%)。

### Stevens-Johnson 症候群

眼障害は Stevens-Johnson 症候群の 73.2%、中毒性表皮壊死症 80.0%に見られた。

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症のいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があった。

また急性期の眼障害が高度なほどに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。

経過中に 16 例 (6.5%) が死亡しており、死亡した 16 例中 13 例が中毒性表皮壊死症であった。後遺症として視力障害を 32 例 (13.0%)、ドライアイを 70 例 (28.3%) に認めた。

### 先天緑内障

金沢大学での手術時月齢は、平均  $14.2 \pm 21.3$  か月であった。病型は早発型



発達緑内障が 10 眼、遅発型が 2 眼、Peters anomaly、Axenfelt-Rieger 症候群が各々 1 例 2 眼、Stuge-Weber 症候群が 2 眼であった。手術回数は、平均  $1.5 \pm 0.9$  回 (1 回 ~ 4 回) であった。術前全身麻酔下眼圧は  $29.3 \pm 9.0$  mmHg (16 ~ 50 mmHg)、術前全身麻酔下角膜厚は  $640.4 \pm 195.8$   $\mu$ m (504 ~ 880  $\mu$ m)、最終眼圧は  $17.9 \pm 4.4$  mmHg であった。抗緑内障薬は、最終眼圧測定時に 18 眼中 11 眼 (61.1%) で使用していた。薬物療法を併用して眼圧がコントロール出来ている率は、36 か月 94%、60 か月生存率 85% (95%CI : 62 ~ 100%) であった。視機能は、11 例 18 眼中 10 例 16 眼で屈折矯正を必要とし、11 例のうち 6 例で健眼遮閉による弱視治療が必要であった。

熊本大学での手術時年齢は平均 21.1 歳で、23 眼中 20 眼 (87%) に、なんらかの緑内障手術の既往を認めた。うち線維柱帯切開術のみの既往が最多で 12 眼であった。線維柱帯切除術での成功確率は、術後 1 年の時点で 80.5%、術後 3 年の時点で 74.3% であった。緑内障病型が続発発達緑内障であることは、原発発達緑内障であることより有意に予後不良であった。術前眼圧は平均 33.2 mmHg、最終受診時眼圧の平均値は 14.7 mmHg で、術前後では有意に眼圧下降を認めた。

国立成育医療研究センターでは女児 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 か月以前であった。主訴は、重複を含め、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。初診時あるいは初回睡眠下・麻酔下検査において、眼圧 30 mmHg 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。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た。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。

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、21 mmHg 以上が 323 眼 (47.8%)、30 mmHg 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%) で必要であった。

#### 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た。

#### 錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

2013 年までに錐体ジストロフィとして 120 件の報告が検察された。このうち抄録のあるものが 38 件であった。白点状眼底に伴う錐体ジストロフィの報告が 18 件 (20 症例) であった。これらの一部は *RDH5* 遺伝子の解析で異常が検出されていた。標的黃斑病巣 (bull's eye) については、症例報告としての報告は少なく、電気整理学的な検討や色覚、あるいはロービジョンの関連する論文のなかで症例として提示されているものが多かった。症例数として最も報告の多かった緒方らの報告では、10 年間に錐体ジストロフィ 48 例 96 眼を経験し、眼底所見は bull's eye 型の 18 例、びまん性色素上皮萎縮型の 21 例が多かったとしている。黄斑ジストロフィについては黄斑変性として 6070 件が検索された加齢黄斑変性を除くと 47 件に絞られた。ほとんどが卵黄様黄斑変性ある

いは Stargardt 病であった。

本邦の 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。

#### Leber 先天盲

*EYS* 遺伝子の高頻度変異である、エクソン 26 の c.4957\_4958insA 変異と、エクソン 44 の c.8868C>A 変異をもつ患児はいなかった。したがって、*EYS* 遺伝子の高頻度変異は LCA には関係しないことが明らかになった。

*RPE65* 遺伝子については、1 例の孤発例のエクソン 11 に c.1154C>T (p.T385M) 変異をヘテロ接合体で認めたが、正常コントロールの 96 アレルの検討ではこの異常を認めなかった。この変異は SIFT では「affect protein function」、Plophen2 では「probably damaging」と判定され、疾患の原因である可能性があると考えられた。

#### 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

Bevacizumabによる治療では治療回数は平均 1.75 回 (1~4 回) であり、48 眼中 26 眼 (54.2%) 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。

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 48 眼中 22 眼 (45.8%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 8 眼 (16.7%)、残りの 18 眼 (37.5%) は視力の維持であり、8 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られた。治療前の logMAR 視力は 0.56、治療 4 年後の logMAR 視力は 0.38 で、有意な改善が見られた。

Ranibizumab による治療では 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。また中心窩下に生じた 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。

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。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。

#### 黄斑部毛細血管拡張症

27 例のうち 20 例 (74.1%) が Type 1、5 例 (18.5%) が Type 2、2 例 (7.4%) が Type 3 であった。

この病型別の頻度は欧米でのものと差異がみられ、その原因として人種間の疾患関連遺伝子変異の差が考えられた。

診断基準案を作成し、異なる施設間でも再現性を持って診断が出来ることを確認した。

#### 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

対象症例は 196 症例 (男性 24 人、女性 170 人) で、平均年齢は  $52.1 \pm 15.8$  歳 (9~88 歳、中央値 54 歳) だった。眼痛は 49.2% に、全身症状は 39.3% に見られた。MRI では視神経所見は 86.1% に、脊髄所見は 42.4% に見られた。抗アクアポリン 4 抗体以外の自己抗体は 43.6% に見られた。視力低下は両眼性が全体の 48.0% だった。乳頭浮腫は 25.7% に見られた。初診時の平均視力は 1.47 logMAR (0.034)、最終視力は 1.29 logMAR (0.051) だった。再発回数は  $1.5 \pm 2.3$  回 (中央値 1 回) で、ステロイドパルス治療は  $3.3 \pm 4.0$  回 (中央値 2 回) 行われた。追加治療としては、血漿交換療法が 30.8% に、免疫吸着療法が 5.5% に、免疫グロブリン療法が 6.0% に、エンドキサンパルス療法が 2.2% に行われた。これらの追加治療が発症 1 ヶ月以内に行われた症例では、追加治療を行っていない症例に比べ、初診時視力が低く、視力改善が良好な傾向が見られた。

これらの結果も踏まえ、診療ガイドライン案を策定した。

## D. 考察

研究班全体として、データベースを収集することと並行して、各疾患を専門とする施設が中心となり個別の研究を効率よく進めることができた。特にオカルト黄斑ジストロフィ、錐体杆体ジストロフィ、Stargardt病、近視性脈絡膜新生血管などについて、集約的にDNA解析を行うことができた。このようなデータを蓄積することで、いくつかの疾患について診断基準、診療ガイドラインをまとめることが可能となった。施設ベースで個々の疾患を研究することと比較し、効率よく症例情報の収集、サンプルの解析が出来たものとする。

### 1) 達成度について

計画の中心となる症例データベースを構築し、情報収集に関して各施設で倫理委員会の承認を得て、当初の予定通り、各施設での症例登録をすすめることができた。

特に頻度が少ない疾患を網羅すべく、全国1064の一般研修施設を対象に郵便での全国調査を行った。その結果に基づき、年間5例以上の症例を持っている施設を対象に先天緑内障のより詳細な調査を行うことができた。

一部疾患についてDNA収集に加え網羅的な解析を開始しており、この点では目標より先行している。

ほとんどの疾患で診断基準案やガイドライン作成に着手し、抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎についてはこれが完

了した。

DNA以外の生体サンプルについては、各疾患とも近年手術が必要となる症例が減少していることもあり、残念ながら体系的に収集するだけの症例数は確保できていない。

以上のように当初の目的であるデータベースによる症例管理、それと並行した全国調査、個別疾患の研究と一部疾患での診療ガイドライン作成、DNAサンプルの拠点的解析については達成できたと考える。一方DNA以外の生体サンプルとして、角膜移植時の変性角膜や、緑内障手術時の強膜片などを解析することを想定していたが、保存、輸送の問題、集約的に解析するだけの設備の問題から2年間という期間内では達成できなかった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国際的に稀少疾患については、データベース化、多施設での集約ということがすすみつつある。今回の成果により、視覚系の疾患について今後集約的な解析を行うための基盤が出来たと考える。一元的に情報を管理できることから、今後の学術研究の進展、国際的なコンソーシアムの創設に寄与するものと期待される。個別の疾患について既に診断基準、診療ガイドラインを作成しており、今後作成、改訂されるものとあわせて、公衆衛生上社会に貢献するものと思われる。

### 3) 今後の展望について

本研究班での研究は今年度で一旦終了となる見込みであるが、全国調査の結果、データベースについてはどのような研究を行うにせよ有用なものとなると思われる。これらのデータについては継続することとなる事業に引き継ぐ予定である。データベース構築事業を中心として、各疾患で担当となる研究分担者がそれぞれ研究を主導することで、効率的に研究を行うことができた。Web上のデータベースにより症例の蓄積、情報の管理が容易になった。これらの情報をもとにいくつかの疾患について

#### **E. 結論**

我が国における15の難治性・稀少疾患の実態について、2011年に眼科を受診した症例数の全国調査を行った。どの施設にどの程度の症例がいるというデータを把握することで、今後のさらに詳細な調査を行う基盤となると考えられた。

並行して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**

関連業績に記載

##### **2. 学会発表**

国内学会口頭発表 52 件

海外学会口頭発表 16 件など

#### **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



### III. 参考資料

診療ガイドライン、診断基準案

## **Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜 重症度分類案**

Stage 0 : 滴状角膜なし (正常群)。

Stage 1 : 角膜内皮検査で滴状角膜があるが、角膜浮腫がないもの。

stage 1a: asymptomatic guttata cornea (AGC)

stage 1b: borderline guttata cornea (BGC)

stage 1c: pre-Fuchs corneal dystrophy (pre-FCD)

Stage 2 : 滴状角膜があり、角膜浮腫が軽度～中等度認められるもの。

Stage 3 : 滴状角膜があり、角膜浮腫が高度に認められるもの。