

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書
「先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類」

研究分担者	山田 昌和	杏林大学医学部 眼科学教室	教授
研究協力者	重安 千花	杏林大学医学部 眼科学教室	助教
研究協力者	中島 史絵	杏林大学医学部 眼科学教室	助教
研究協力者	南 貴紘	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科	医員
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学 眼科学	助教
研究協力者	高 静花	大阪大学 脳神経感覚器外科学（眼科）	助教

【研究要旨】

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常の臨床像を把握するための前眼部形成異常データベースを作成した。登録された症例は139例220眼で、性差はなく、罹患眼は両眼性74%、片眼性26%であった。疾患別に分類すると、Peters異常が73%と圧倒的に多く、前眼部ぶどう腫11%、Rieger異常8%、強膜化角膜6%などであった。視力予後は0.1未満が6割以上、0.01未満が4割と不良であり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが確認された。視覚リハビリテーションとともに、晩期合併症も少なくないので長期にわたる医学的管理が必要と考えられた。

臨床像の検討結果から前眼部形成異常の診断基準、重症度分類を作成した。作成した診断基準でどのくらいの症例が正しく診断できるか、除外診断を含めて妥当性を検証していく予定である。

A. 研究目的

先天性角膜混濁は稀であるものの、視力予後が不良であることから小児の視覚障害の原因として重要である。その原因は単一ではなく、先天性角膜ジストロフィなどの遺伝性角膜疾患、Peters異常や強膜化角膜などの前眼部形成異常、輪部デルモイドなど様々な疾患が含まれている。個々の施設では症例の経験が少なく、臨床経験、臨床データを集積することが難しいため、その診断方法、治療方針が施設により異なっているのが現状である。

研究分担者の山田は平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）において、先天性角膜混濁の実態と臨床像を把握し、的確な診断方法や医学的管理方法について検討した。全国の大学病院、小児医療センターを対象とした先天性角膜混濁の症例登録調査を行い、先天性角膜混濁の原因疾患として、前眼部形成異常と輪部デルモイドが主要なものであり、特に両眼性の症例では前眼部形成異常の割合が多いことが示された。先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部形成異常の臨床像を把握

するために、国立成育医療センターの症例調査を行った。前眼部形成異常 139 例 220 眼について検討した結果、視力予後は眼数ベースでは、6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と不良例が多く、小児の視覚障害の原因として無視できないと考えられた。

本研究は、先天性角膜混濁の診断基準と重症度分類の作成、検証を目的としており、本年度は先天性角膜混濁の大部分を占める疾患である前眼部形成異常について検討を行った。

B. 研究方法

以前の難治性疾患克服研究事業で作成した国立成育医療センターの電子カルテ・病名データベースから抽出した前眼部形成異常の症例調査録を用いた。各々の症例について初診時年齢、性別、罹患眼、罹患眼の眼所見、視力予後などの情報が収集されている。診療録調査では、姓名や生年月日、診療録 ID は調査対象に含まないようにし、個人情報保護に努めた。本症例調査録(前眼部形成異常データベース)には 139 例 220 眼の症例情報が含まれている。

前眼部形成異常データベースの内容を検討し、予後や合併症、継続的な医学的管理の必要性の観点から前眼部形成異常の診断基準と重症度分類を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、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、杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会の承認を得て行った(申請番号 H26-105、承認番号 561)。

C. 研究結果

前眼部形成異常データベースに登録された 139 例 220 眼の検討結果の概要を示す。患児の性別は男児 68 例 109 眼、女児 71 例 111 眼であり、性差はなかった。初診時の年齢は生後 2 日から 25 歳まで、平均 1 歳 2 ヶ月であった。罹患眼は両眼性が 81 例(74%)、片眼性が 58 例(26%)であった。

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

視力が測定できた症例は 61 例 98 眼あり、測定時の年齢は 9.0 ± 4.4 歳であった。視力を眼数ベースで、両眼性と片眼性に分けて検討すると、両眼性は 37 例 74 眼、片眼性は 24 例 24 眼であり、両群とも 6 割以上が 0.1 未満で、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで、良い方の目の視力で検討した。日常生活機能や就学を考えるうえでは症例ベースの視力が重要と考えられるためである。片眼性 24 例では正常眼の視力が良好なため全例で 0.5 以上の視力があつたが、両眼性 37 例では、視力 0.5 未満のロービジョン(米国基準)が 15 例(41%)、0.1 未満の社会的失明(米国基準)が 13 例(35%)となり、小児の視覚障害の原因として無視できないことが確認された。

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

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

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

全身的な合併症を伴っている症例は 25% あり、その内訳では多発奇形 16 例が最も多く、以下、心疾患 5 例、甲状腺疾患 2 例、泌尿器疾患 2 例などであった。また、家族歴を有する例は 4% で、残りの 96% は明確な家族歴はなかった。

以上の検討結果を基に前眼部形成異常の診断基準と重症度分類（案）を作成した。

前眼部形成異常の診断基準と重症度分類（案）

1. 診断基準

本診断基準は前眼部形成異常のうち、重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜を対象にしたもので、後部胎生環や Rieger 異常は含まない。診断に特に有用な検査は、細隙灯顕微鏡検査、前眼部超音波検査、前眼部光干渉断層計（OCT）検査である。

診断基準項目

- 1) 生下時からみられる両眼性または片眼性の角膜混濁
- 2) 角膜中央部または角膜全面の角膜混濁
- 3) 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損。
- 4) 角膜と水晶体の分離不全または水晶体混濁

診断基準

疑い例：1) と 2) を満たし、以下に掲げる鑑別除外診断に該当しないもの

確実例：1) と 2) を満たし、3) または 4) のいずれかを満たすもの

鑑別除外診断

以下の疾患を全身所見、病歴、眼所見から除外する

胎内感染に伴うもの

分娩時外傷（主に鉗子分娩）

全身の先天性代謝異常症に伴うもの

先天角膜ジストロフィ

先天緑内障（牛眼）

先天無虹彩症

2. 重症度分類

度：片眼性で、僚眼が健常なもの

度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.5 以上

度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.5 未満

度：両眼性で良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

（視力が測定できない例、乳幼児については眼検査所見や視反応から視力を推定する場合がある）

付記

発症者数について

前眼部形成異常は出生 12,000-15,000 人に 1 名の頻度と推定され、本邦での年間の発症者数は 70-90 例程度と推測される。

罹患眼と眼障害の程度

これまでの検討で、前眼部形成異常の罹患眼は両眼性が 74%、片眼性が 26% であり、両眼性が 3/4 程度である。

罹患眼の視力は 6 割以上が 0.1 未満と重度の視覚障害を呈する。両眼性の症例では、ロービジョンが 41%、社会的失明が 35% となり、小児の視覚障害の原因として重要であることが確認されている。

D. 考按

今回作成した前眼部形成異常データベースには 139 例 220 眼の症例が登録されている。本邦でのこれまでの臨床統計としては、先天性前眼部形成異常 48 例（国立成育医療センター，1998 年）、輪部デルモイド 21 例（京都府立医大，2003 年）が報告されている程度であり、本データベースは非常に大規模なものとみなすことができる。

前眼部形成異常では Peters 異常が 73% と圧倒的に多かった。これは Peters 異常の疾患スペクトルが広いために、軽症の Rieger 異常と重症の前眼部ぶどう腫、強膜化角膜以外のほとんどの症例が含まれるためと考えられた。Peters 異常には重症度に差があり、混濁の程度や視力予後にはかなりの幅があるものと考えられた。罹患眼は両眼性が 81 例（74%）、片眼性が 58 例（26%）であった。診断は細隙灯顕微鏡で判定できる典型例もあるが、眼内の所見が透見できな

い症例では前眼部超音波検査や前眼部 OCT 検査が有用と考えられた。

前眼部形成異常の視力予後に関しては、眼数ベースで見ると 6 割以上が 0.1 未満、4 割以上が 0.01 未満と重度の視覚障害を呈していた。視力予後を症例ベースで良い方の目の視力で検討した場合には片眼性の例では視覚障害に該当しないが、両眼性の例では 76% の症例が視覚障害基準に該当した。研究分担者が以前に施行した全国調査と前眼部形成異常データベース、年間出生数から推計すると、前眼部形成異常発症者数は年間 70-90 例程度、出生 12,000-15,000 に 1 名となった。両眼発症の割合や視力予後を考慮すると、このうち 30 例が視覚障害児になると推定された。これは視覚障害児全体の 10% を占め、小児の視覚障害の原因として重要であることが確認された。

前眼部形成異常では成人後など長期の視力予後は不明であり、本疾患が思春期以降に続発性緑内障や併発白内障など晩期合併症を伴いやすく、更に視機能が低下する可能性があることを考慮すると、長期間の定期的な医学的管理が必要と考えられた。

本年度はこれらの臨床所見を基に診断基準と重症度分類(案)を作成した。視覚障害や重症度の観点から、診断基準は前眼部形成異常のうち、重度の視覚障害を生じる Peters 異常と強膜化角膜を対象にしたものとして、後部胎生環や Rieger 異常は含まないものとした。本診断基準でどのくらいの症例が正しく診断できるか、除外診断を含めて妥当性を検討していく予定である。

E. 結論

先天性角膜混濁のうち頻度が高い前眼部

形成異常について前眼部形成異常データベースを作成した。症例データベースの臨床像を検討し、診断基準、重症度分類を作成した。

前眼部形成異常は小児の視覚障害の原因として重要であり、晩期合併症の発症も少なくないので、長期にわたる医学的管理が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiratsuka Y, Yamada M, Akune Y, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T. Assessment of vision-related quality of life among patients with cataracts and the outcomes of cataract surgery using a newly developed visual function questionnaire: the VFQ-J11. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58:415-422.

2. Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects. *Curr Eye Res*, early online, 1-6,2014

3. Fukui M, Yamada M, Akune Y, Shigeyasu C, Tsubota K. Fluorophotometric Analysis of The Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers. *Curr Eye Res*, early online,1-6,2015

4. Kawasaki R, Akune Y, Hiratsuka Y, Fukuhara S, Yamada M. Cost-utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in Japan: A Probabilistic Markov Modeling Study. *Ophthalmic Epidemiology* 2015;22:4-12

5. 山田昌和 .3 歳児眼健診の有効性 .眼科診療クオリファイ 22. 弱視・斜視診療のスタンダード .不二門尚編、82-85、中山書店、2014.6

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

