

. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

萎縮型加齢黄斑変性に関する研究

研究分担者	高橋 寛二	関西医科大学眼科学教室 教授
	吉村 長久	京都大学大学院医学研究科眼科学 教授
	柳 靖雄	東京大学大学院医学系研究科眼科学 講師
	飯田 知弘	東京女子医科大学眼科学教室 主任教授
	大野 京子	東京医科歯科大学大学院医歯学研究科眼科学 教授
	小椋 祐一郎	名古屋市立大学医学部眼科 教授
	坂本 泰二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科眼科学 教授
	森實 祐基	岡山大学病院眼科 講師
	湯澤 美都子	日本大学医学部眼科 教授
研究協力者	石田 晋	北海道大学大学院医学研究科眼科学 教授
	石橋 達朗	九州大学病院 病院長
	瓶井 資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学 准教授
	近藤 峰生	三重大学大学院医学系研究科眼科学 教授

研究要旨 萎縮型加齢黄斑変性は高齢者の視覚障害の原因の一つとして重要である。わが国における萎縮型加齢黄斑変性の実態を調査するため、診断基準を作成し、患者数に関する一次調査を行った。

A．研究目的

萎縮型加齢黄斑変性は高齢者の視覚障害の原因の一つとして重要である。滲出型加齢黄斑変性と比べて頻度が少ないとされており、わが国の過去の疫学調査では、50歳以上の有病率は0.1%とされているが、詳しい実態は不明である。わが国における萎縮型加齢黄斑変性患者の実態を調査するために本研究を行った。

B．研究方法

疫学研究を行うために、診断基準作成グループによって萎縮型加齢黄斑変性の診断基準と重症度分類を作成し、全国主要施設における一次調査（患者数調査）をアンケート方

式で行った。

(倫理面への配慮)

患者数調査はアンケートによる回答であり、患者の個人情報は一切取り扱われない。よって倫理面には問題ない。

C. 研究結果

萎縮型加齢黄斑変性の定義、視力、眼底所見、画像所見、除外規定からなる診断基準および重症度分類を作成し、日本眼科学会雑誌にガイドラインとして投稿した。同時に、診断基準および重症度分類を患者数の調査用紙とともに全国主要施設に送付し、今年度中に患者の有無と有る場合は患者数の回答を回収中である。

D. 考案

診断基準の策定により施設間による診断のばらつきが小さくなる。

E. 結論

萎縮型加齢黄斑変性の診断基準および重症度分類を作成することができた。患者数については結果待ちである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表萎縮型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ；高橋寛二、白神史雄、石田晋、瓶井資弘、柳靖雄、吉村長久：萎縮型加齢黄斑変性の診断基準、日本眼科学会雑誌投稿中

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(資料)

萎縮型加齢黄斑変性の診断基準

I. 定義

萎縮型加齢黄斑変性は、高齢者の黄斑部に、加齢による網膜色素上皮、視細胞、脈絡膜毛細血管の萎縮性変化、Bruch 膜の肥厚・変性に伴って視機能低下をきたす疾患である。滲出型加齢黄斑変性とともに加齢黄斑変性の進行期の病型として分類される。眼底所見として、地図状萎縮の存在が必須である。

II. 診断基準

1. 視力

視力の規定はない。

2. 眼底所見 (図 1)

年齢 50 歳以上の症例において、中心窩を中心とする直径 6000 μm 以内の領域に以下の特徴を満たす地図状萎縮を認める。

必須所見：以下の**全てを満たすもの**を地図状萎縮とする。

- 1) 直径 250 μm 以上
- 2) 円形、卵円形、房状または地図状の形態
- 3) 境界鮮明
- 4) 網膜色素上皮の低色素または脱色素変化
- 5) 脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能

参考所見：以下の所見が診断の参考になる。

- 1) 中心窩との位置関係は問わない。
- 2) 同一眼に複数の萎縮を認めることがある。
- 3) 両眼性のことがある。
- 4) 軟性ドルーゼン, reticular pseudodrusen, 色素沈着を伴うことがある。
- 5) 漿液性網膜色素上皮剥離、ドルーゼン様網膜色素上皮剥離から生ずるものがある。

3. 画像所見 (図 2~5)

光干渉断層計、眼底自発蛍光の以下の所見が参考となる。なお、フルオレセイン蛍光眼底造影、インドシアニングリーン蛍光眼底造影は本症の診断に必須ではないが、滲出型加齢黄斑変性との鑑別に有用である。

1) 光干渉断層計所見

網膜色素上皮ラインの菲薄化

interdigitation zone (いわゆる錐体外節先端ライン; COST ライン) ellipsoid zone (いわゆる視細胞内節/外節ライン; IS/OS ライン) 外顆粒層の消失

外境界膜ラインの途絶

脈絡膜信号の増強

2) 眼底自発蛍光所見

萎縮部の境界鮮明な低蛍光

萎縮部周囲の不規則な過蛍光

4. 除外規定 (図 6)

以下の病変を除外する。

1) 先天性 / 遺伝性疾患

先天性黄斑欠損、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、スタルガルト病、ベスト病、X 染色体網膜分離症、錐体ジストロフィ等の黄斑ジストロフィ

2) 強度近視における網脈絡膜萎縮

3) 慢性中心性漿液性脈絡網膜症

4) 外傷性網膜・脈絡膜打撲壊死の陳旧期

5) 網膜色素上皮裂孔

6) 光凝固瘢痕

7) 加齢黄斑変性の他病型

地図状萎縮から脈絡膜新生血管を生じたものは滲出型加齢黄斑変性に分類する。

また、脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性の治療後に生じた地図状萎縮は萎縮型加齢黄斑変性とは区別する。

5 . 重症度分類 (図 7)

視機能への影響、萎縮拡大、脈絡膜新生血管発生の危険性を鑑みて、重症度を以下のように分類する。

重症：中心窩を含む地図状萎縮を認めるもの。

中等症：中心窩を含まないもので、 ~ の因子を 1 つ以上 認めるもの。

多発性地図状萎縮

両眼性地図状萎縮

1 乳頭径以上の地図状萎縮

傍眼に脈絡膜新生血管を持つもの

large drusen (125um 以上) または reticular

pseudodrusen または色素沈着を認めるもの。

軽症：中心窩を含まないもので、 ~ の因子を 1 つも認めないもの。

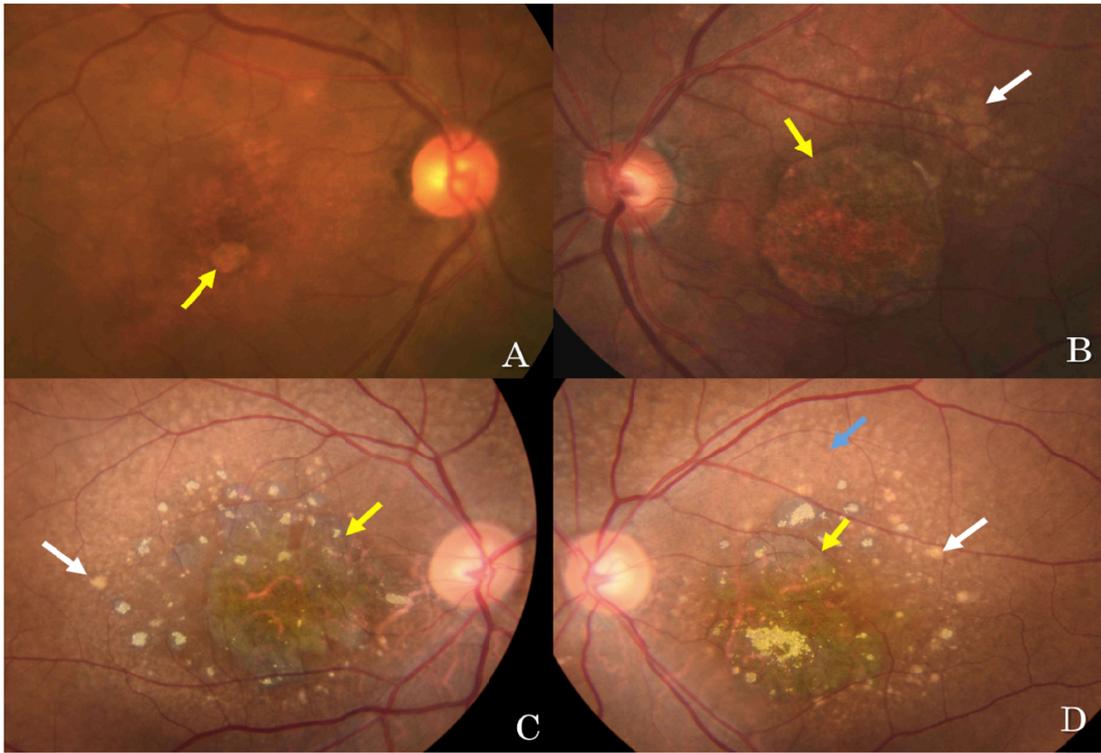


図1 . 萎縮型加齢黄斑変性の標準的眼底写真

A . 中心窩を含まない例、 B . 中心窩を含む例、 C, D . 中心窩を含む両眼例
 黄色矢印は地図状萎縮、 B は軟性ドレーゼン（白矢印） C, D は軟性ドレーゼン
 （白矢印）と reticular pseudodrusen（青矢印）を伴っている。

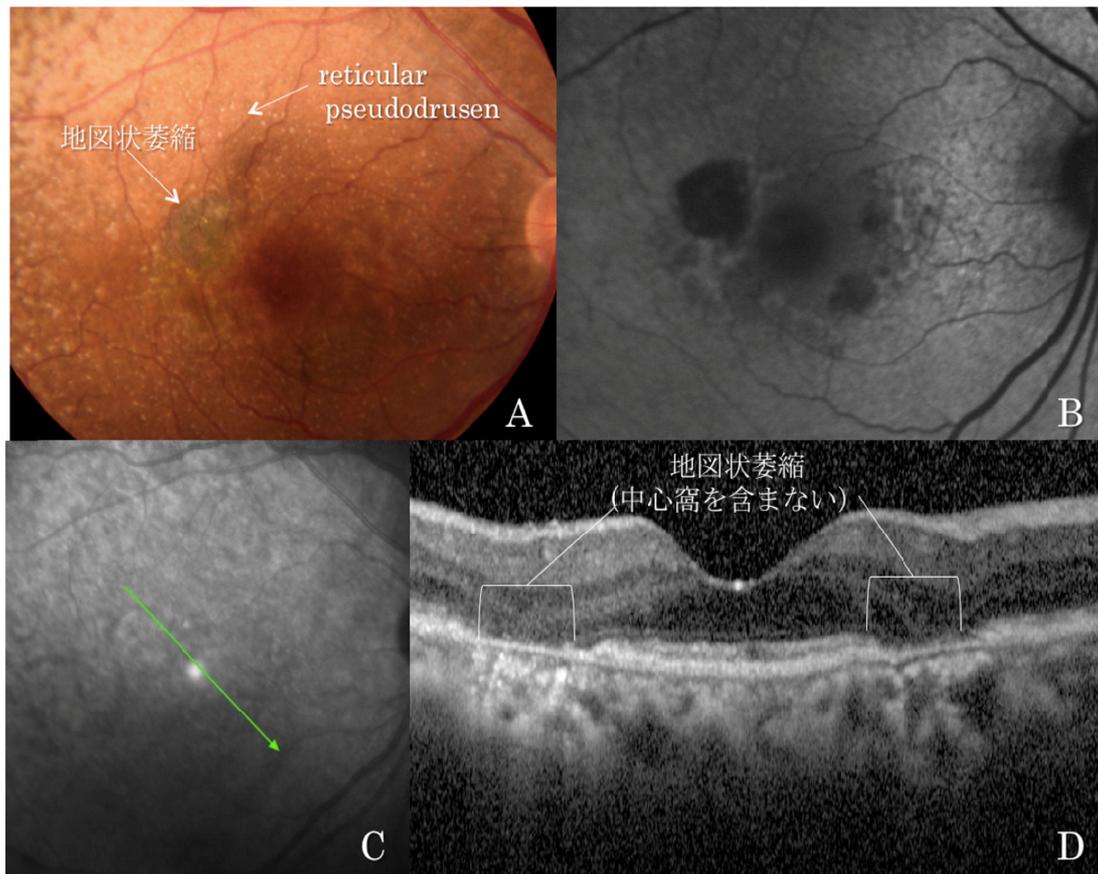


図2 . 萎縮型加齢黄斑変性の画像診断所見(図 1A 症例)

A. 眼底写真、B.眼底自発蛍光 (FAF) C. 光干渉断層 (OCT) 計所見

(挿入画像はスキャンライン) 地図状萎縮は中心窩を含まない。

reticular pseudodrusen を有するため重症度分類の「中等症」に相当する。

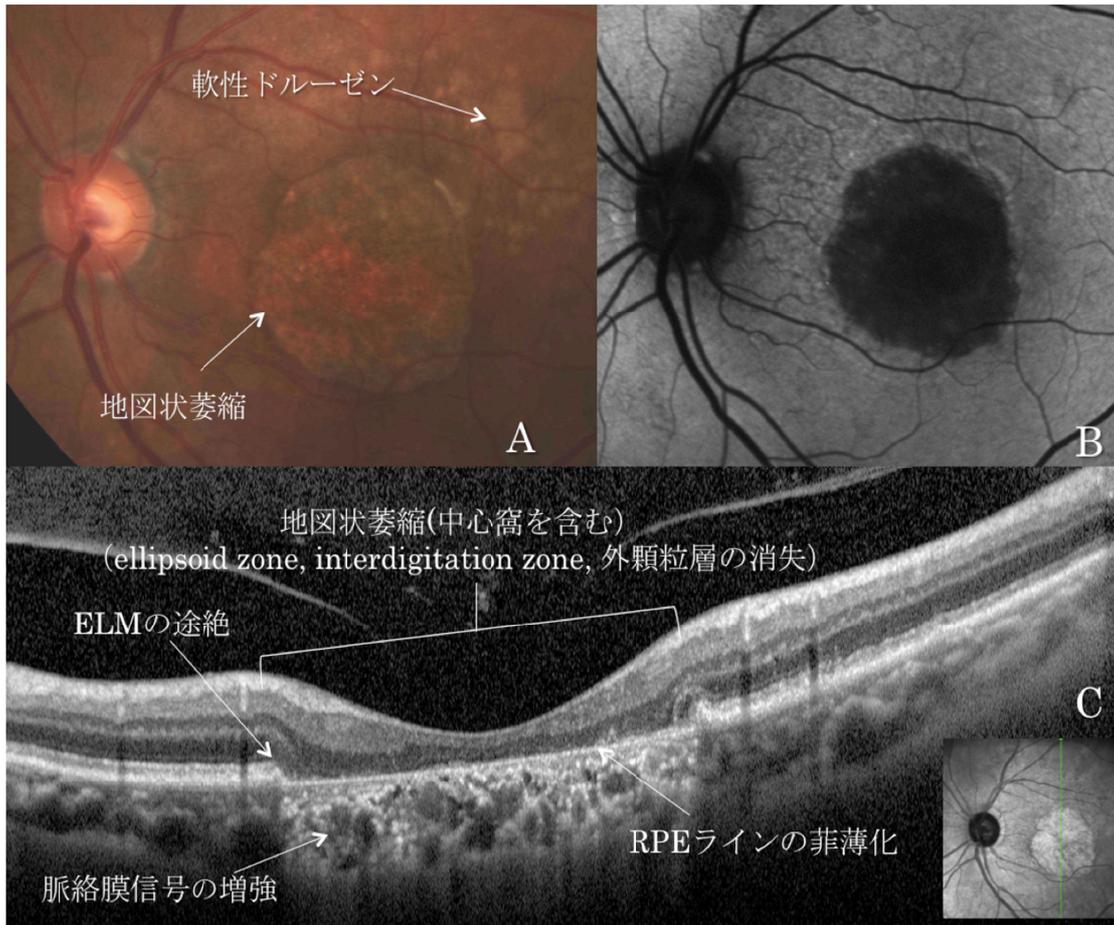


図3 . 萎縮型加齢黄斑変性の画像診断所見(図1B症例)
 眼底写真、B. FAF、C. OCT (挿入画像はスキャンライン)
 地図状萎縮は中心窩を含む。重症度分類の「重症」に相当する。

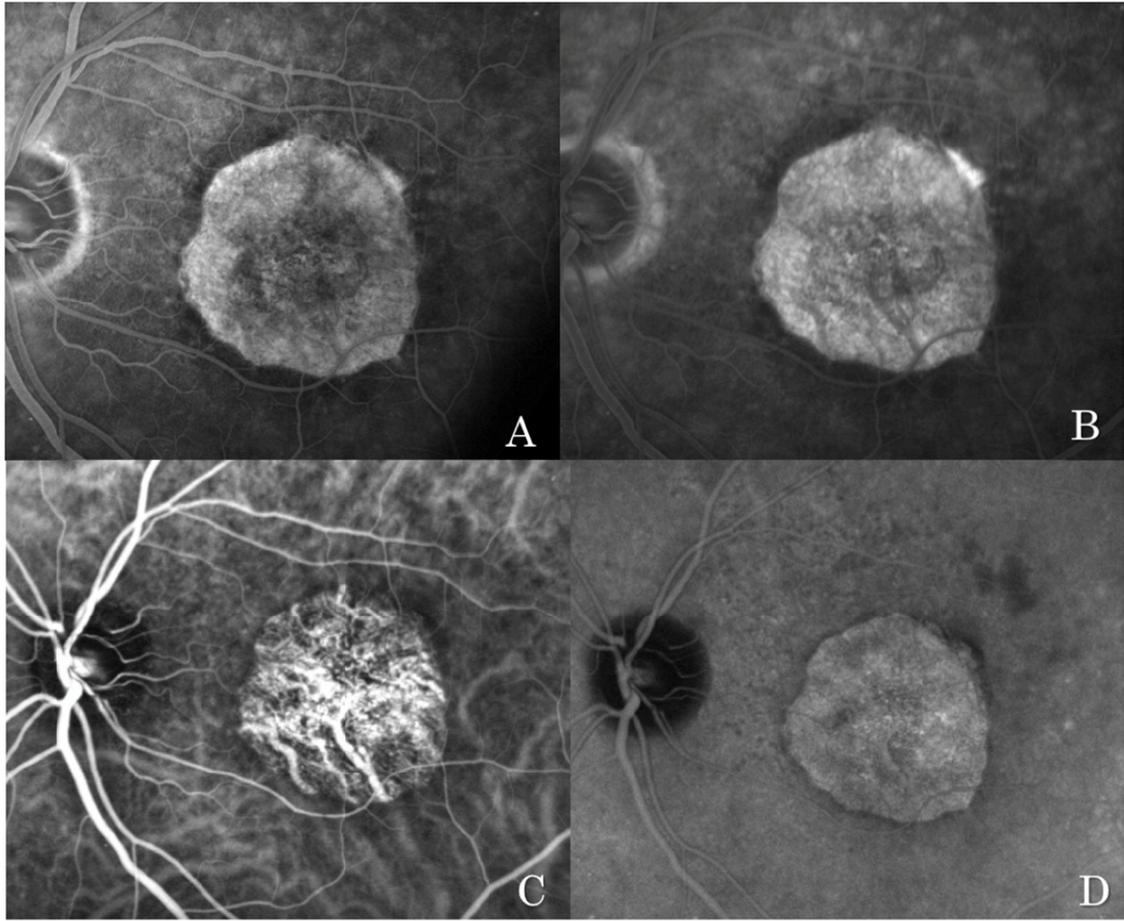


図4 . 造影所見 (参考所見)

A. フルオレセイン蛍光眼底造影早期所見(1分) B. 同後期所見(6分)

C. インドシアニングリーン蛍光眼底造影早期所見(1分) D. 同後期所見(12分)

地図状萎縮部は、フルオレセイン蛍光眼底造影では、window defect による均一な過蛍光、インドシアニングリーン蛍光眼底造影早期では脈絡膜中大血管が明瞭にみられる。脈絡膜新生血管はみられない。

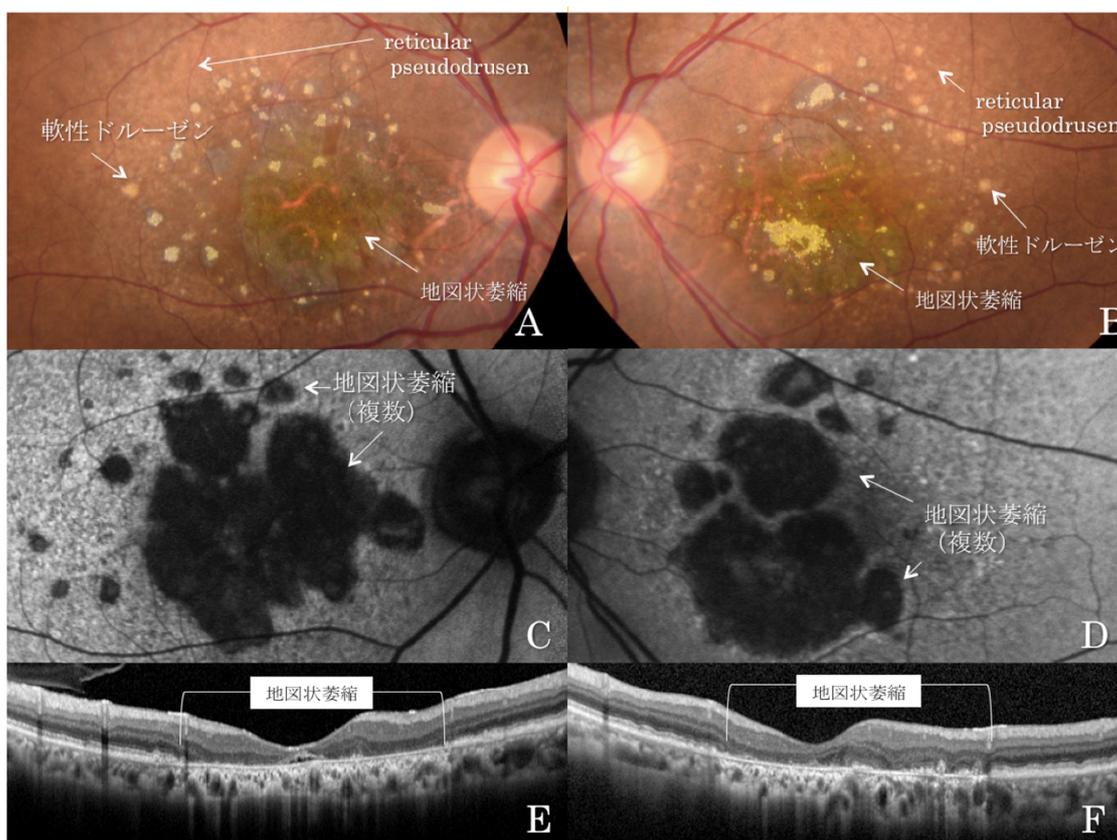


図5 . 両眼性萎縮型加齢黄斑変性例の画像所見 (図1C, D症例)

A, B. 眼底写真、C, D. FAF、E, F. OCT (挿入画像はスキャンライン)

両眼性に複数の萎縮病巣が癒合した形態の地図状萎縮を認める。

両眼性で reticular pseudodrusen を有するため、重症度分類の「中等症」に相当する。

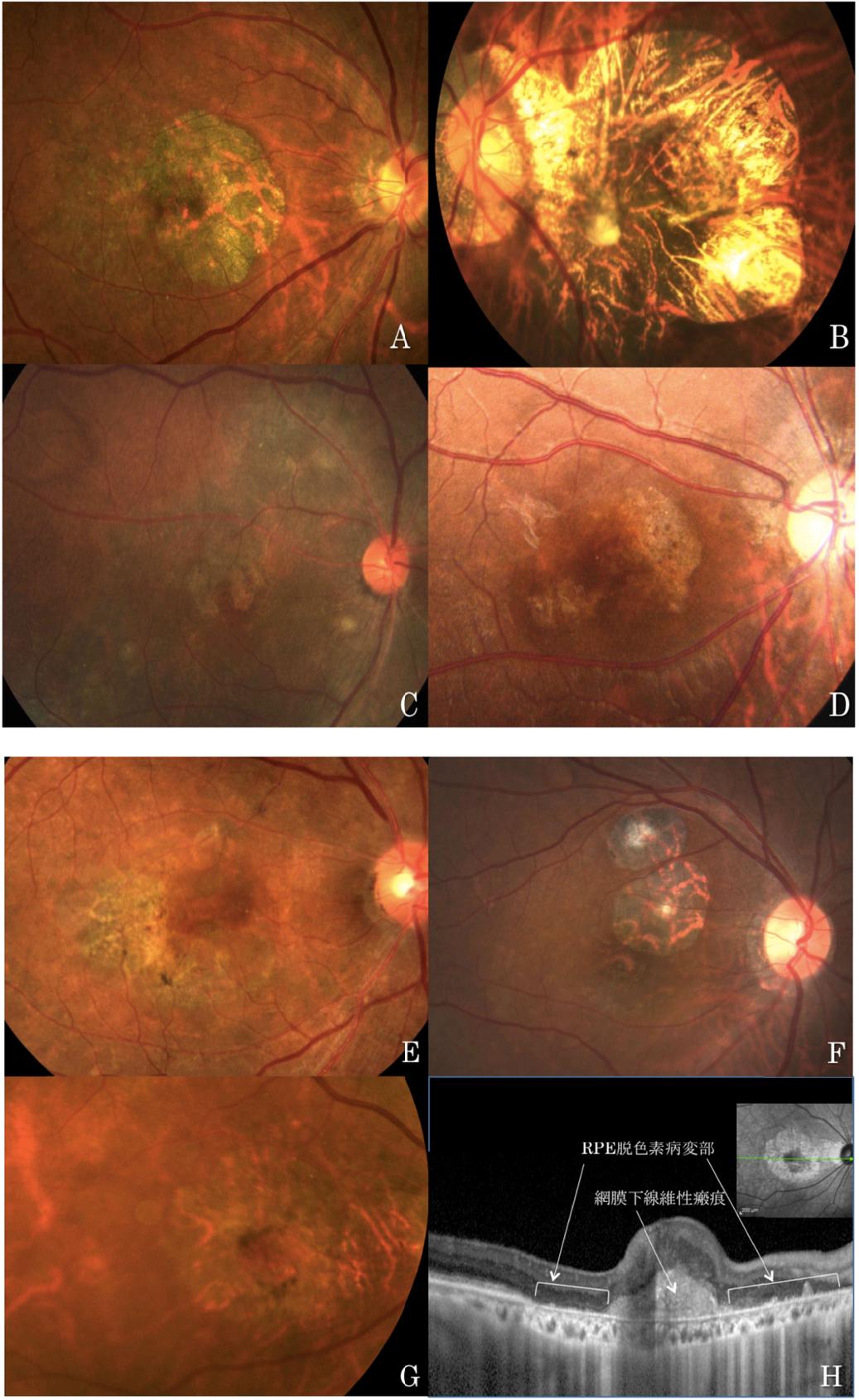


図6 . 除外規定

A. 錐体ジストロフィ、B. 強度近視による網脈絡膜萎縮、C. 慢性中心性漿液性脈絡網膜症、D. 外傷性網膜・脈絡膜打撲壊死陳旧期、E. 網膜色素上皮裂孔、F. 光凝固瘢痕、G. 加齢黄斑変性のお病型（滲出型加齢黄斑変性の萎縮性瘢痕）、H.Gの光OCT所見：網膜下線維性瘢痕がみられることから滲出型加齢黄斑変性と診断する。

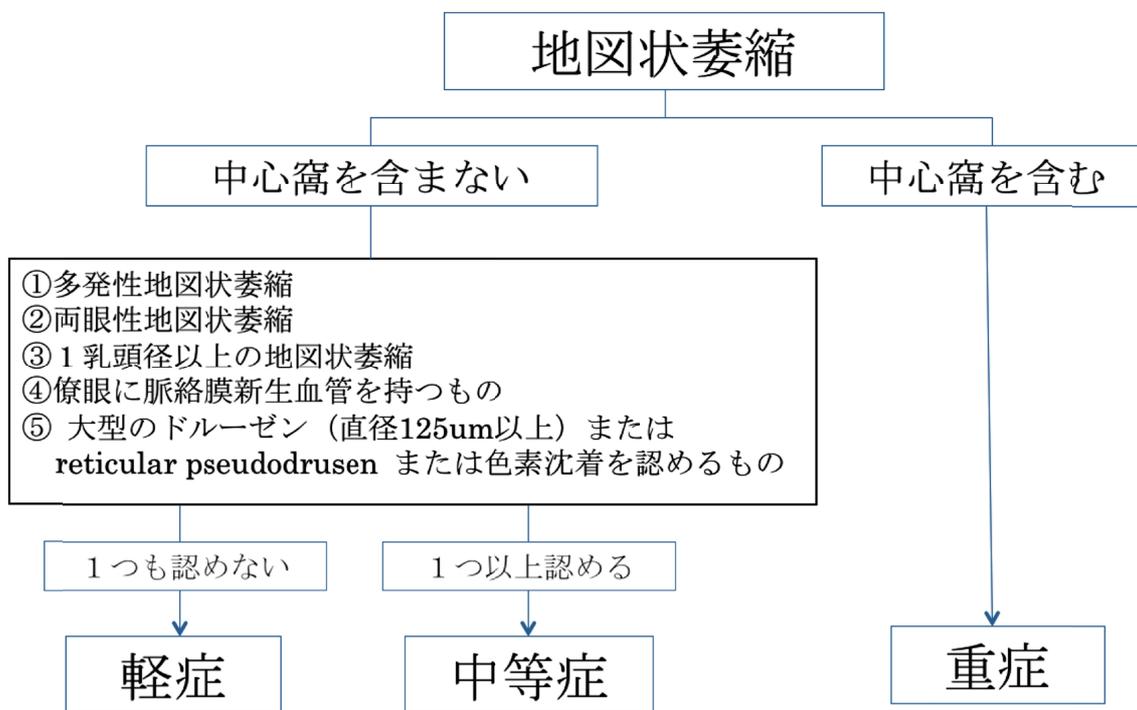


図7 . 萎縮型加齢黄斑変性の重症度分類

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

網膜色素変性に関する調査研究

研究分担者 山本 修一 千葉大学大学院医学研究院眼科学 教授
村上 晶 順天堂大学医学部眼科 教授
高橋 政代 理化学研究所多細胞システム形成研究センター
プロジェクトリーダー
東 範行 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室
医長・室長
池田 康博 九州大学病院眼科 講師
辻川 明孝 香川大学医学部眼科学 教授
寺崎 浩子 名古屋大学大学院医学系研究科眼科学 教授
研究協力者 川崎 良 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：難病認定のための網膜色素変性の診断基準を策定した。また網膜色素変性の診療ガイドラインの骨子を定め、作成中である。

A. 研究目的

網膜色素変性は、遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約0.1以下）となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

本疾患は難病に指定されているが、診断基準が古く、実際の臨床からの乖離がみられている。本研究の目的は、網膜色素変性の診断基準を改訂し、あわせて網膜色素変性診療ガイドラインを作成することである。

B. 方法

従来の網膜色素変性の診断基準を参考に、最近の診断方法の変化や臨床現場からの意見を参考に改訂を行った。

網膜色素変性の診療ガイドライン作成にむけてその骨子を策定した。

診断基準改定と診療ガイドラインの策定であるので、倫理的問題は生じない。

C. 結果

診断基準の自覚症状に羞明（または昼盲）を加えた。臨床検査所見のうち眼底所見には、多発する白点、視神経萎縮、黄斑変性を追加した。網膜電図の異常は減弱型、陰性型、消失型の三つに分類した。またアレルギー反応の危険が伴う蛍光眼底造影検査は診断基準から削除し、代わりに眼底自発蛍光と光干渉断層像を参考所見として追加した。また視野狭窄の定義を明確にした。

診療ガイドラインは、臨床現場で役立つように網膜色素変性に関する多くの事項を含む包括的内容とし、今年度中の完成を目指している。

D. 考案

診断基準の改訂により臨床現場での混乱が減り、また将来のデータベース化に向けて有用な臨床情報の収集が可能になると思われる。

E. 結論

診断基準改訂と診療ガイドラインの策定は網膜色素変性患者の福祉の向上に寄与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(資料)

網膜色素変性の概要、診断基準、重症度分類

< 概要 >

1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明(矯正視力約0.1以下)となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは40代に社会的失明状態になる。医学的失明(光覚なし)にいたる割合は高くない。60代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

< 要件の判定に必要な事項 >

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

27,158 人

2 . 発病の機構

不明（遺伝子変異が原因と考えられている）

3 . 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4 . 長期の療養

必要（徐々に進行）

5 . 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6 . 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、
、
、
度の者を対象とする。

< 情報提供元 >

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋市立大学医学部眼科 教授 小椋祐一郎

< 診断基準 >

1 自覚症状

夜盲

視野狭窄

視力低下

羞明（または昼盲）

2 臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小

粗造な網膜色調

骨小体様色素沈着

多発する白点

視神経萎縮

黄斑変性

(2) 網膜電図の異常（減弱型、陰性型、消失型）

(3) 眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

(4) 光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続または消失）

3 診断の判定

進行性の病変である。

自覚症状で、上記のいずれか1つ以上がみられる。

眼底所見で、上記のいずれか2つ以上がみられる。

網膜電図で、上記の所見がみられる。

炎症性又は続発性でない。

上記、～ のすべてを満たすものを、指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

<重症度分類>

重症度分類の、
、
度の者を対象とする。

度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

度：矯正視力 0.2 未満

注1：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン 1-4 視標で 20 度以内とする。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

レーベル遺伝性視神経症に関する調査研究

研究分担者 中村 誠 神戸大学大学院医学研究科眼科学 教授
稲谷 大 福井大学医学部眼科 教授
中澤 徹 東北大学大学院医学系研究科眼科学 教授
研究協力者 三村 治 兵庫医科大学眼科学講座 主任教授

研究要旨：レーベル遺伝性視神経症の認定基準を策定した。レーベル遺伝性視神経症新規発症患者数を推定するために、日本眼科学会専門医認定施設ならびに日本神経眼科学会評議員所属施設に対してアンケートによる疫学調査を開始した。

A. 研究目的

レーベル遺伝性視神経症は、大半の患者が不可逆的な両眼の中心視機能障害に苦しむ難病である。これまで診断基準がなく、総患者数はおろか一年あたりの新規発症患者数も不明であった。本研究の目的は、壮年期において重篤な視機能障害に陥るレーベル遺伝性視神経症患者の厚生と福祉に資するため、レーベル遺伝性視神経症の診断基準を策定し、新規発症患者数を調査・推計することである。

B. 方法

ミトコンドリア病認定基準を参考に診断基準を策定した。策定にあたっては、エビデンスレベルの高い30の文献を基にした。2014年1年間の新規レーベル遺伝性視神経症患者数を推計するために、日本眼科学会専門医認定施設ならびに日本神経眼科学会評議員所属施設に、アンケート調査を行うこととした。

(倫理面への配慮)

診断基準策定と個人情報の特典されないアンケート調査であるので、倫理的問題は生じない。

C. 結果

主兆候3つと検査所見3つから成る主要項目の該当数と組み合わせに応じて、最終診断を確定例、確実例、疑い例、保因者に区分するようにした。主兆候は時間差を置いた両眼性中心視機能低下、乳頭黄斑線維束障害、急性期の特徴的視神経乳頭所見から成る。検査所見のうち、特異的ミトコンドリア遺伝子変異につき詳述した。アンケートは年度内に回収、解析を行う予定である。

D. 考案

認定基準の策定により施設間による診断のばらつきが小さくなり、患者の見落としが減じられる。患者数の把握は医療資源配分の根拠となるとされる。

E. 結論

診断基準策定と患者数把握はレーベル遺伝性視神経症患者の福祉の向上に寄与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. 論文発表

中村 誠他。レーベル遺伝性視神経症認定基準．日本眼科学会雑誌．印刷中

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし