

201446015A

厚生労働科学研究委託費

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（障害者対策総合研究事業  
（障害者対策総合研究開発事業（感覚器障害分野）））

小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・  
訓練・リハビリ等の自立支援に資する  
技術開発等に関する研究

H26 - 感覚 - 一般 - 004

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 東 範行

平成 26 (2014) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業（感覚器障害分野））委託事業による委託業務として、独立行政法人 国立成育医療研究センターが実施した平成 26 年度「小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の 自立支援に資する技術開発等に関する研究」（契約書第 1 条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

## 厚生労働科学研究委託費

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（障害者対策総合研究事業  
（障害者対策総合研究開発事業（感覚器障害分野）））

小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・  
訓練・リハビリ等の自立支援に資する  
技術開発等に関する研究

H26 - 感覚 - 一般 - 004

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 東 範行

平成 26（2014）年 3 月

# 目 次

## I. 委託業務成果報告（総括）

- 小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の  
自立支援に資する技術開発等に関する研究研究…………… 1  
東 範行

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 眼底疾患の早期発見・診断法…………… 4  
東 範行
2. 緑内障の早期発見・診断法…………… 6  
木内 良明
3. 網膜電図による早期発見・診断法…………… 8  
近藤 峰生
4. 遺伝子検査による早期発見・診断法……………10  
堀田 喜裕
5. 未熟児網膜症の早期手術……………12  
日下 俊次
6. 乳幼児健診の実態調査……………14  
仁科 幸子

## III. 学会等発表実績……………16

## IV. 研究成果の刊行物・別刷……………20

小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の  
自立支援に資する技術開発等に関する研究

業務主任者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長・視覚科学研究室室長

研究要旨：小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリに資するため、検査の難しい乳幼児において、検査法を検討した。早期発見のための簡便かつ効率のよい眼底撮影、緑内障、網膜電図法を検討し、健診の現状を明らかにするなど、疾患の早期発見法について成果が得られた。

業務主任者

東 範行 国立成育医療研究センター眼科医長  
視覚科学研究室室長

担当責任者

木内 良明 広島大学 眼科教授  
近藤 峰生 三重大学 三重大学大学院医学系  
研究科 臨床医学系講座 眼科学教授  
堀田 喜裕 浜松医科大学 眼科学教室教授  
日下 俊次 近畿大学堺病院 眼科教授  
仁科 幸子 国立成育医療研究センター眼科医員

#### A. 研究目的

小児・若年者の失明・重篤な視覚障害の約 90% は 0 歳で発症するので、多くが早期に発見・診断できないことが問題である。疾患の種類はきわめて多彩であり、原因や病態が明らかでないものも多い。早期に適切に診断し、治療やリハビリテーションを行えば、可能な限りの保有視覚の発達を誘導できる。本研究では、まず視覚障害疾患を早期に発見・診断する方法のプロトコルを作成する。原因・病態・経過が明らかでない疾患については、発症早期から無侵襲の生体検査によって構造と機能を詳細に把握して、原因や病態の解明と早期診断法に資する。早期発見・診断法を確立するとともに、早期治療と有効なリハビリテーション法の早期導入についてプロトコル化する。

#### B. 研究方法

対象疾患は、先天異常、遺伝性疾患を含む小児・若年期に発症する重症視力障害疾患である。早期発見・診断については、臨床データを集積して、初期兆候をとらえ、早期に発見する簡易

検査システムを開発する。一方で、原因・病態不明の疾患では、機能観察によって、発症初期の病像と進行、薬物治療や手術を行えば治療経過を検討する。感染症では迅速 PCR、遺伝性疾患では遺伝子変異の検索を行う。これらにより、原因や病態の解明に資するとともに、早期診断の根拠とする。早期治療・訓練・リハビリテーションについては、弱視の程度と残存を早期に検出する方法の開発、機能評価に基づくリハビリテーション法を開発する。  
(倫理面への配慮)

本研究で行う眼検査機器は殆どが厚生労働省で認可され、検査行為は医療保険によってまかなわれているので、倫理的問題はなく、すでに健康保険法上で承認されている医療行為が大部分であり、患者・保護者に対するインフォームドコンセントを行い同意を得て実施する。新規検査機器を用いる場合は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各機関内の倫理委員会にて審査を受け、承認を得ている。解析対象疾患の視覚形成障害の遺伝子解析は、既に倫理申請を国立成育医療センター及び浜松医科大学各々で倫理委員会に申請し承認を得ている。

#### C. 研究結果及び考察

##### 1) 眼底疾患の早期発見・診断法（東）

乳幼児の眼底のスクリーニングは、専門医でないと困難を伴う。欧米では、眼底写真を撮影して専門家に送り診断を依頼する telemedicine が主に未熟児網膜症で進んでいる。そこで、手持ち式デジタルカメラ VersaCam と広画角撮影用 RetCam で乳幼児の検査を行った。VersaCam は非接触型で後極の撮影を 80% の症例で行うことができたが、撮影は眼科医でないと行えなかった。RetCam は 4 枚程の画像で周辺部までを含む眼底全体をパノラマ化でき、新生児科医でも

撮影が可能であった。乳幼児健診が小児科医によって行われることを考えると、眼底スクリーニングには広画角撮影の方が有用である。

#### 2) 緑内障の早期発見・診断法 (木内)

緑内障の視神経乳頭の所見を3次元画像で評価できると、疾患の有無、進行の判定に有用である。座位をとれない乳幼児の視神経乳頭の変化を画像解析装置でとらえることを目的とした。Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II)は緑内障性視神経障害を評価する3次元画像解析装置であり、カメラヘッドを取り外して、仰臥位と座位での測定値を比較し、interobserver and intervisit intraclass correlation coefficient (ICC)を用いて精度を検討した。その結果、座位と仰臥位で測定結果はほぼ一致した。Interobserver ICC、intervisit ICC は座位、仰臥位に関係なく、0.97を超えた。座位で検査できない小児の眼圧検査に有用である。

#### 3) 網膜電図による早期発見・診断法 (近藤)

網膜電図 (ERG) は成人の網膜検査で広く使用されているが、暗室で長時間暗順応し、角膜にコンタクトレンズ型電極を装着しなければならず、小児では信頼性ある検査ができない。小型の皮膚電極網膜電図装置を小児に使用し、手持ち型計測装置 (RETeval) で検査した。散瞳せずに ERG 記録が可能で、下眼瞼の下に1枚の伝電極内蔵粘着シールを張るのみで、10秒程度の点滅刺激で検査できた。検査時間は短く、暗順応ができていれば準備開始から検査終了まで5分以内であり、先天性網膜疾患を早期に診断できる信頼性ある方法であることが明らかになった。

#### 4) 遺伝子検査による早期発見・診断法 (堀田)

無虹彩症の患児13症例を対象とし、末梢白血球よりDNAを抽出し、*PX46* 遺伝子の14エクソンをPCR法で増幅し、塩基配列を直接決定した。6名の患児から4種の疾患原因変異(p.R103X, p.R317X, p.E268X, c.1033-1G>T)をヘテロ接合体で同定した。上記変異の内2種(p.E268X, c.1033-1G>T)は新規変異であった。c.1033-1G>Tは3名の患児において同定された。

#### 5) 未熟児網膜症の早期手術 (日下)

近年、未熟児網膜症に対する硝子体手術は早期に行われるようになってきているが、術後長期を経ないと視機能の評価が行えない。Stage 4A~5で硝子体手術を行い、5歳時に視力測定可能であった13例23眼(男性6例10眼、女性7例13眼、平均出生週数は $25.5\pm 3.3$ 週、平均出生体重は $757.6\pm 291.9$ g)を検討した。Stage 4Aでは0.03~0.6(中央値0.16)、stage 4Bでは光覚なし~0.1(中央値0.047)、stage 5では光覚、0.15

が1眼ずつであった。有水晶体眼16眼中7眼(43.6%)では-6.0D以上の強度近視であった。Stageが進行した症例では視機能は不良だったので、早期手術は有用と考えられる。強度近視の発生率が高く、術後の屈折・視機能管理が重要である。

#### 6) 乳幼児健診の実態調査 (仁科)

我が国の小児の視覚障害の9割以上は0歳代で発症する先天異常や未熟児網膜症に起因する。これら重症眼疾患に対し手術、弱視訓練、ロービジョンケアを行い保有視機能を活用させるためには早期の視覚スクリーニングが非常に重要である。我々は乳幼児健診の実態を調査研究した結果、全国1742市区町村における3歳未満の視覚スクリーニングの実施率は1歳6ヵ月69.9%、3~4ヵ月64.2%が高率であるが、3ヵ月未満は7.7%と低率であった。小児科医や保健師が主体であり、スクリーニング法として3歳未満は問診と視診が多く、固視追視・眼位検査の実施率は20~66%と低かった。視診におけるチェックポイント、固視・追視、眼位検査、red reflex法の実施方法と判定基準を明確に示し、健診に導入することが、重症眼疾患の早期検出に寄与すると考えられる。今後、0歳からの重症眼疾患の効果的なスクリーニング法のマニュアル化と普及を図り、早期治療と有効なリハビリテーション法の早期導入を目指す。

#### D. 結論

検査の難しい乳幼児において、早期発見のための簡便かつ効率のよい眼底撮影、緑内障、網膜電図法を検討し、健診の現状を明らかにするなど、疾患の早期発見法について成果が得られた。早期手術と遺伝検査は、さらに他疾患を検討する必要がある。また、リハビリテーションは、次年度の課題である。

#### E. 健康危険情報

該当する危険 / なし

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:1049-1055
2. Imaizumi A, Kusaka S, Noguchi H, Shimomura Y, Sawaguchi S. Efficacy of Short-term Postoperative Perfluoro-n-octane Tamponade for Pediatric Complex Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2014 ;157:384-389.

3. 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. Suto K, Hosono K, Ophthalmic Genet. 2014; 35: 25-34.
4. Nakakura S, Yamamoto M, Terao E, Nagasawa T, Tabuchi H, Kiuchi Y. The whole macular choroidal thickness in subjects with primary open angle glaucoma. PLoS One. 2014 Oct 28;9(10):e110265.
5. Tsukitome H, Hatsukawa Y, Morimitsu T, Yagasaki T, Kondo M. Changes in angle of optic nerve and angle of ocular orbit with increasing age in Japanese children. Br J Ophthalmol. 2014; in press.

学会発表

東 範行. 特別講演 小児の眼底が教えてくれること -疾患の理解から未来の医療へ-.  
第 68 回日本臨床眼科学会 2014 11 14 神戸.

G.. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
東 範行. 網膜神経節細胞の作製方法. (特願 2014-230157 出願 2014 年 8 月 8 日 優先権 出願 11 月 12 日)
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

眼底疾患の早期発見・診断法

担当責任者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長・視覚科学研究室室長

研究要旨：眼底写真、蛍光眼底造影、光干渉断層計、網膜電図を用いて、黄斑の構造と機能を詳細に解析できるシステムを構築した。これによって、さまざまな疾患で、両眼視獲得のための黄斑の構造と機能を評価し、予後判定や訓練の計画設定を行えるようになった。

A. 研究目的

中心視力は網膜黄斑の視覚機能であるので、さまざまな疾患の両眼視を評価するためには、黄斑を含む網膜の構造と機能を詳細に解析することが必要である。本研究では、さまざまな疾患における、黄斑の構造と機能を詳細に解析することを目的とする。

B. 研究方法

1. 黄斑機能の解析法

眼底写真、蛍光眼底造影、光干渉断層計(OCT)、網膜電図(含、黄斑局所)

2. 疾患での解析

当該年度は黄斑低形成と Leber 先天黒内障、網膜色素変性症の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行う眼検査機器は殆どが厚生労働省で認可され、検査行為は医療保険によってまかなわれているので、倫理的問題はなく、すでに健康保険法上で承認されている医療行為が大部分であり、患者・保護者に対するインフォームドコンセントを行い同意を得て実施する。新規検査機器を用いる場合は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各機関内の倫理委員会にて審査を受け、承認を得ている。

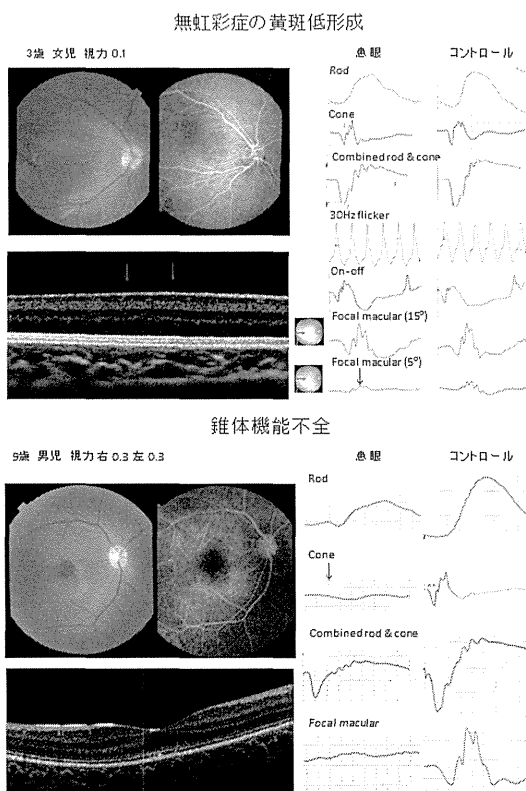
C. 研究結果

1. 黄斑機能の解析法

全身麻酔下で、眼底写真、蛍光眼底造影、光干渉断層計(OCT)、網膜電図(ERG)を測定するシステムの条件を設定した。ことに長波長光干渉断層計、黄斑局所 ERG を用いれば、詳細な黄斑の構造と機能を解析することができる。

2. 疾患での解析

100例を超えるさまざまな疾患の検査を行った。黄斑低形成や Leber 黒内障、錐体機能不全などの黄斑障害で、黄斑の構造と機能の異常を明らかにすることができた。



D. 考察

長波長光干渉断層計は、従来の機器と異なり、深達度が高いために、網膜を詳細に描出できる。また、黄斑局所 ERG は 15 度の範囲で黄斑領域の機能を判定することができる。さまざまなタイプの ERG と組み合わせることによって、疾患の責任細胞も明らかにすることが可能である、今回の研究で、小児においても全身麻酔下では、ほぼ全例で検査を行うことができた。さらに、premacular vitreous pocket などの黄斑周囲の環境を観察することもできたことは、多くの網膜硝子体疾患の病態を解釈する上で重要である。これらの検査は、硝子体、網膜、脈絡膜、視神経の微細構造を生体観察の状況で、光学顕微鏡の病理組織レベルまでに観察し、ERG とともに機能を評価すれば、構造面と機能面から病変の細



胞レベルの変化を経時に検討することが可能となる。本システムは、成人小児に限らず、さまざまな眼底疾患の黄斑病態を解明することができ、視機能や両眼視機能の予後判定や訓練の計画設定を行える点でも有用である。

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### E. 結論

長波長光干渉断層計を用いて、小児の眼底検査を行い、全身麻酔下で最高度の画像を取得することができ、観察のための条件を設定した。条件設定と解析ソフトの改良によって、網膜のみならず脈絡膜、硝子体、視神経を光学顕微鏡レベルで生体観察することが可能となった。

#### F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:1049-1055
2. Imaizumi A, Kusaka S, Noguchi H, Shimomura Y, Sawaguchi S. Efficacy of Short-term Postoperative Perfluoro-n-octane Tamponade for Pediatric Complex Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2014 ;157:384-389.
3. Takahashi M, Hirami 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. Suto K, Hosono K, *Ophthalmic Genet*. 2014; 35: 25-34.
4. Nakakura S, Yamamoto M, Terao E, Nagasawa T, Tabuchi H, Kiuchi Y. The whole macular choroidal thickness in subjects with primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2014 Oct 28;9(10):e110265.
5. Tsukitome H, Hatsukawa Y, Morimitsu T, Yagasaki T, Kondo M. Changes in angle of optic nerve and angle of ocular orbit with increasing age in Japanese children. *Br J Ophthalmol*. 2014; in press.

##### 学会発表

東 範行. 特別講演 小児の眼底が教えてくれること -疾患の理解から未来の医療へ-.

第 68 回日本臨床眼科学会 2014 11 14 神戸.

#### H. . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

東 範行. 網膜神経節細胞の作製方法. (特願 2014-230157 出願 2014 年 8 月 8 日 優先権 出願 11 月 12 日)

緑内障の早期発見・診断法

担当責任者 木内 良明 広島大学 眼科教授

研究要旨：座位をとれない乳幼児の視神経乳頭の変化を画像解析装置でとらえることを検討した。HRT II と簡易保持装置を用いると、仰臥位でも座位でも再現性高く視神経乳頭の形状を解析できる。

A. 研究目的

緑内障は視神経乳頭と視野に特徴的な変化を有する疾患と定義される。視神経乳頭の所見を3次元画像で評価できると緑内障の有無の診断、進行の判定に有用である。座位をとれない乳幼児の視神経乳頭の変化を画像解析装置でとらえることを目的とする。

B. 研究方法

Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II)は緑内障性視神経障害を評価する3次元画像解析装置である。そのカメラヘッドを取り外すことができる。仰臥位と座位での測定値を比較し、interobserver and intervisit intraclass correlation coefficient (ICC)を用いて精度を検討する。仰臥位における測定に必要な装置を開発する。

(倫理面への配慮)

広島大学倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言にのっとり研究を行った。

C. 研究結果

HRT II の簡易保持装置を用いると座位と仰臥位での測定結果はほぼ一致した。各種パラメーターの変動係数は座位では2.18~16.08、仰臥位では5.67から14.16であり、interobserver ICC、intervisit ICC は座位、仰臥位に関係なくいずれも0.97を超えた。

D. 考察

成人における研究は達成できた。小児における検査が可能か検証する必要がある。座位でも仰臥位でも変動少なく視神経乳頭の3次元構造を評価できる。そのため一人の患者の経過を長期にわたって再現性高く観察できることにつながる。小児緑内障と成人の緑内障の差についての検討も可能になる。

HRT II は広く用いられている装置である。視神経乳頭の形状が各種パラメーターを使って数値化できるため、得られた結果は世界中の小児

緑内障診療に反映させることができる。また、高齢になり座位を保持できなくなっても、引き続き同じ装置で緑内障の進行を判定できる。

E. 結論

HRT II と簡易保持装置を用いると、仰臥位でも座位でも再現性高く視神経乳頭の形状を解析できる。

F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ko JA, Hirata J, Yamane K, Sonoda KH, Kiuchi Y. Up-regulation of semaphorin 4A expression in human retinal pigment epithelial cells by PACAP released from cocultured neural cells. *Cell Biochem Funct.* 2014 Dec 16. doi: 10.1002/cbf.3082. [Epub ahead of print]
2. Nakakura S, Okamoto A, Nagasato D, Tabuchi H, Kiuchi Y. Hypotony Maculopathy Obtained by Retro-mode Retinal Imaging. *Ophthalmology.* 2014 Oct 17. pii: doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.045. [Epub ahead of print]
3. Latief MA, Chikama T, Shibasaki M, Sasaki T, Ko JA, Kiuchi Y, Sakaguchi T, Obana A. Antimicrobial action from a novel porphyrin derivative in photodynamic antimicrobial chemotherapy in vitro. *Lasers Med Sci.* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
4. Nakakura S, Yamamoto M, Terao E, Nagasawa T, Tabuchi H, Kiuchi Y. The whole macular choroidal

thickness in subjects with primary open angle  
glaucoma. PLoS One. 2014 Oct 28;9(10):e110265.  
doi: 10.1371/journal.pone.0110265. eCollection  
2014.

5. Nakakura S, Terao E, Nagatomi N, Matsuo N,  
Shimizu Y, Tabuchi H, Kiuchi Y. Cross-sectional  
study of the association between a deepening of the  
upper eyelid sulcus-like appearance and wide-open

eyes. PLoS One. 2014 Apr 29;9(4):e96249.

H.. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

網膜電図による早期発見・診断法

担当責任者 近藤 峰生 三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 眼科学教授

研究要旨：小児・若年者の視覚障害の原因となる先天性網膜疾患を低侵襲かつ早期に診断することのできる小型の皮膚電極網膜電図装置の臨床応用と評価に関する研究を行った。小型の手持ち皮膚電極網膜電図装置である RETeval が、小児の視覚障害の原因となる網膜疾患に早期診断に有用である可能性が示された。

#### A. 研究目的

網膜電図(ERG)は、光刺激に対して網膜から発生する電位を記録する検査法で、現在も眼科臨床で広く使用されている。しかし、これまでの ERG では暗順応後に暗室で患者の角膜にコンタクトレンズ型電極を装着しなければならず、検査に要する時間が長く、患者の負担も少なくなかった。特に小児ではコンタクトレンズ型電極を挿入するだけで泣いて暴れてしまい、信頼性のある検査結果が得られないことが多かった。

今回の研究の目的は、小児・若年者の視覚障害の原因となる先天性網膜疾患を低侵襲かつ早期に診断することのできる小型の皮膚電極網膜電図装置の臨床応用と評価に関する研究を行うことである。

#### B. 研究方法

米国の LKC 社により開発された、小型の皮膚電極網膜電図装置である RETeval を正常および眼疾患を有する小児に使用する。得られた波形を解析し、この装置が小児の視覚障害の原因となる先天性網膜疾患を早期に診断することのできる信頼性ある装置であるかどうかを研究する。問題点がある場合には、その点を考慮した新たな装置を本邦で開発することも考慮する。

(倫理面への配慮)

患児に対する侵襲は可能な限り低くなるように配慮した。本研究はヘルシンキ条約に準拠して行った。また、三重大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

RETeval は手持ち型であり、重量はわずか 400g である。普段は充電器の上に置いて充電する。この装置の最も大きな特徴は、散瞳していなくても ERG が記録できるという点である。この装置には瞳孔面積を自動測定する機能が内蔵されており、瞳孔面積が小さくても大きくても、常

に一定の光量が眼内に照射されるという仕組みになっている。つまり、瞳孔が大きな時には弱い光で、瞳孔が小さなときには強い光で刺激する。これにより、無散瞳下であっても網膜電図記録が可能になっている。

またこの装置では電極の装着も非常に簡単であり、下眼瞼の下に 1 枚の粘着シールを張るのみである。このシールの皮膚面には、+電極、-電極、接地電極に相当する 3 つの電極が内蔵されている。このシールを張ったら、患者の目の前に小型ドーム部分を軽く押しあてて、10 秒程度の点滅刺激を患者に見てもらおう。検査時間は短く、暗順応ができていれば準備開始から検査終了まで 5 分以内である。

#### D. 考察

小児の視覚障害の原因となる網膜疾患に早期診断に RETeval が有用である可能性が示された。今後は、散瞳して記録する条件と無散瞳で記録する条件で本当に同じ反応が記録できるか確認が必要である。我々は本装置の開発段階から LKC 社と議論し改良を進めてきた。今回の研究も我々が世界に先駆けて行うものであり、学術的意義は極めて高い。

本研究の成果により、持ち運びが可能にもかかわらず 400g の小型の装置で多くの小児の網膜疾患の診断が可能になるため、本研究の医療的意義は高いと考えられる。

#### E. 結論

小型の手持ち皮膚電極網膜電図装置である RETeval が、小児の視覚障害の原因となる網膜疾患に早期診断に有用である可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Tsukitome H, Hatsukawa Y, Morimitsu T, Yagasaki T, Kondo M. Changes in angle of optic nerve and angle of ocular orbit with increasing age in Japanese children. Br J Ophthalmol. 2014 in press.
2. Katagiri S, Hayashi T, Kondo M, Tsukitome H, Yoshitake K, Akahori M, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. RPE65 Mutations in Two Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis. Ophthalmic Genet. 2014 12:1-9.
3. Matsui Y, Matsubara H, Ueno S, Ito Y, Terasaki H, Kondo M. Changes in outer retinal microstructures during six month period in eyes with acute zonal occult outer retinopathy-complex. PLoS One. 2014;9:e110592.
4. Katagiri S, Akahori M, Sergeev Y, Yoshitake K, Ikeo K, Furuno M, Hayashi T, Kondo M, Ueno S, Tsunoda K, Shinoda K, Kuniyoshi K, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Tsuneoka H, Iwata T. Whole exome analysis identifies frequent CNGA1 mutations in Japanese population with autosomal recessive retinitis pigmentosa. PLoS One 2014;9:e108721.
5. Yasuda S, Kachi S, Ueno S, Ushida H, Piao CH, Kondo M, Terasaki H. Electrorretinograms and level of aqueous vascular endothelial growth factor in eyes with hemicentral retinal vein occlusion or branch retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol. 2014;58:232-6.

学会発表

1. Kondo M. Controversies in retinal vein occlusion. World Ophthalmology Ccongress 2014 symposium. Tokyo. April 2, 20142014.
2. Kondo M. Importance, application and relevance of animal models to clinical human ERG. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. July 20th, 2014, Boston, USA.
3. Kondo M, Uji U, Akahori M, Iwata T. Dark-adapted red ERG in a case with bradyopsia. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. July 22nd, 2014, Boston, USA.
4. Kondo M, Kato K, Nagashima R, Matsui Y, Sugimoto M, Matsubara H. Effect of pupil size on flicker ERGs recorded by new mydriasis-free ERG system (RETeval™). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. July 23rd, 2014, Boston, USA.
5. Matsui Y, Matsubara H, Ueno S, Kachi S, Ito Y, Terasaki H, Kondo M: Changes in outer retinal microstructures during a six month period in eyes with onset of acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR)-complex. ARVO 2014. May 4<sup>th</sup>, 2014, Orlando.

H. . . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

遺伝子検査による早期発見・診断法

担当責任者 堀田 喜裕 浜松医科大学 眼科教授

研究要旨: 視覚障害の原因となる無虹彩症の遺伝子解析を行った、患児 13 症例を対象とし、*PXA6* 遺伝子の 14 エクソンを PCR 法で増幅し、塩基配列を直接決定した。6 名の患児から 4 種の疾患原因変異(p.R103X, p.R317X, p.E268X, c.1033-1G>T)をヘテロ接合体で同定した。上記変異の内 2 種(p.E268X, c.1033-1G>T)は新規変異であった。c.1033-1G>T は 3 名の患児において同定された。

A. 研究目的

わが国の無虹彩患児の原因遺伝子を検討するために、*PAX6* 遺伝子を分子生物学的に解析する。

B. 研究方法

国立成育医療研究センター眼科を受診した無虹彩の患児 13 症例を対象とした。インフォームドコンセントの上で、末梢白血球より DNA を抽出し、*PXA6* 遺伝子の 14 エクソンを PCR 法で増幅し、塩基配列を直接決定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立成育医療研究センターと、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承諾を得た。

C. 研究結果

6 名の患児から 4 種の疾患原因変異(p.R103X, p.R317X, p.E268X, c.1033-1G>T)をヘテロ接合体で同定した。上記変異の内 2 種(p.E268X, c.1033-1G>T)は新規変異であった。c.1033-1G>T は 3 名の患児において同定された。原因変異が未同定の 7 名の患児については PCR 増幅産物のダイレクトシーケンシングでは検出が困難なタイプである可能性を考え、*PAX6* 遺伝子のエキソンレベルのコピー数異常を検討する予定である。

D. 考察

眼は複雑な組織で形成されており、それぞれの組織の発生分化には転写因子、シグナル伝達物質、固有の構造蛋白に関わる膨大な数の遺伝子が働いており、下等動物でもその数は 4000 を超えると推測されている。ヒト先天性視覚異常症で原因遺伝子が明らかになっているのは、その中でごく僅かである。変異が見つかったも、機能解析による疾患発生のメカニズムを解明する研究はほとんど行われていない。しかも稀少疾患なので、臨床像と遺伝子変異の関係を検討

することは難しい。過去に我々は多くの原因遺伝子を解明してきた。近年は次世代シーケンサによる大量ゲノム解析など、遺伝子解析の技術が進み、稀少疾患であっても原因遺伝子を特定できることが可能となっている。今後は、このような方法によっても早期発見・診断が可能になると思われる。

E. 結論

無虹彩症患児 13 症例で、*PXA6* 遺伝子の 14 エクソンを PCR 法で増幅し、塩基配列を直接決定した。6 名の患児から 4 種の疾患原因変異(p.R103X, p.R317X, p.E268X, c.1033-1G>T)をヘテロ接合体で同定した。上記変異の内 2 種(p.E268X, c.1033-1G>T)は新規変異であった。c.1033-1G>T は 3 名の患児において同定された。

F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

G. 研究発表

論文発表

1. The first *USH2A* mutation analysis of Japanese autosomal recessive retinitis pigmentosa patients: a totally different mutation profile with the lack of frequent mutations found in Caucasian patients. Zhao Y, Hosono K, Suto K, Ishigami C, Arai Y, Hikoya A, Hirami Y, Ohtsubo M, Ueno S, Terasaki H, Sato M, Nakanishi H, Endo S, Mizuta K, Mineta H, Kondo M, Takahashi M, Minoshima S, Hotta Y. *J Hum Genet.* 査読有 59 521-528 2014.
2. Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the *EYS* gene. Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hirami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y. *Ophthalmic Genet.* 査読有 35 25-34 2014.
3. Interaction between optineurin and the bZIP

transcription factor NRL. Wang C-X, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K. Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S. Cell Biol Int. 査読有 38 16-25 2014.

4. Oligomerization of optineurin and its oxidative stress- or E50K mutation-driven covalent cross-linking: possible relationship with glaucoma pathology. Gao J, Ohtsubo M, Hotta Y, Minoshima S. PLoS One 査読有 9, e101206, 2014.

H.. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 未熟児網膜症の早期手術

担当責任者 日下 俊次 近畿大学医学部堺病院 眼科教授

研究要旨：未熟児網膜症 Stage 4A～5 で硝子体手術を行い、5 歳時に視力測定可能であった 13 例 23 眼を検討した。Stage 4A では 0.03～0.6 (中央値 0.16)、stage 4B では光覚なし～0.1 (中央値 0.047)、stage 5 では光覚、0.15 が 1 眼ずつであった。有水晶体眼 16 眼中 7 眼 (43.6%) ではが-6.0D以上の強度近視であった。Stage が進行した症例では視機能は不良だったので、早期手術は有用と考えられる。

### A. 研究目的

近年、未熟児網膜症に対する硝子体手術は以前より早期に行われるようになってきているが、術後長期を経ないと視機能の評価が行えないこともあり、術後視機能面からの評価は十分とは言えない。今回、我々は自験例の 5 歳時の術後視力について検討した。

### B. 研究方法

対象は stage 4A～5 で硝子体手術を行い、5 歳時に視力測定可能であった 13 例 23 眼 (男性 6 例 10 眼、女性 7 例 13 眼) である。平均出生週数は  $25.5 \pm 3.3$  週、平均出生体重は  $757.6 \pm 291.9$ g で、stage 4A、4B、5 がそれぞれ 10 例 15 眼、5 例 6 眼、2 例 2 眼であった。対象例に対して 5 歳時にランドルト環による字ひとつ視力測定、屈折度数測定を行った。

(倫理面への配慮)

調査項目は全て通常の経過観察時に行われる眼科一般検査であり、侵襲を伴うものは含まれていない。研究結果については全体の平均、傾向を述べるのもので、また、データは匿名化、連結化されており、個人名が特定されることはない。

### C. 研究結果

Stage 4A では 0.03～0.6 (中央値 0.16)、stage 4B では光覚なし～0.1 (中央値 0.047)、stage 5 では光覚、0.15 が 1 眼ずつであった。有水晶体眼 16 眼中 7 眼 (43.6%) ではが-6.0D以上 (-6.0D で区分しましたが、先生の調査した区分と同一でしょうか?) の強度近視であった。さらに多数例での検討が必要であるが、stage が進行した症例では 5 歳児の視機能は不良であった。有水晶体眼では強度近視例が多く、無水晶体眼のみならず、有水晶体眼でも術後の視機能管理の重

要性が示唆された。

### D. 考察

視力に関するデータはほぼ調査できたが、現在、眼底所見、OCT 所見との関連についてさらに調査中である。硝子体手術前の stage や黄斑部の状態 (dragged disc の有無) と 5 歳児の視力との関連が明らかになれば硝子体手術をどのような段階で行うべきかを考える上で重要なデータになると思われる。強度近視の発生率が高く、術後の屈折・視機能管理が重要である。

未熟児網膜症は小児の失明原因の第一位を占める重大な疾患である。未熟児網膜症で失明に至る症例を減らすことは小児の視覚障害者を減らすことになり、社会的、行政的にも極めて有益である。

### E. 結論

未熟児網膜症 Stage 4A～5 で硝子体手術を行い、5 歳時に視力測定可能であった 13 例 23 眼を検討した。Stage 4A では 0.03～0.6 (中央値 0.16)、stage 4B では光覚なし～0.1 (中央値 0.047)、stage 5 では光覚、0.15 が 1 眼ずつであった。有水晶体眼 16 眼中 7 眼 (43.6%) ではが-6.0D以上の強度近視であった。Stage が進行した症例では視機能は不良だったので、早期手術は有用と考えられる。

### F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

### G. 研究発表

論文発表

1. Imaizumi A, Kusaka S, Noguchi H, Shimomura Y, Sawaguchi S. Efficacy of Short-term Postoperative Perfluoro-n-octane Tamponade for Pediatric Complex Retinal Detachment. Am J



- Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):384-389.
2. Kodama A, Sugioka K, Kusaka S, Matsumoto C, Shimomura Y. Combined treatment for Coats' disease: retinal laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection was effective in two cases. BMC Ophthalmol. 2014 Mar 25;14:36.
  3. Kuniyoshi K, Sugioka K, Sakuramoto H, Kusaka S, Wada N, Shimomura Y. Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. Jpn J Ophthalmol. 2014 May;58(3):237-43.
  4. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 2014 Apr;98(4):507-12.
  5. Minami T, Kuniyoshi K, Kusaka S, Sugioka K, Sakuramoto H, Sakamoto M, Izu A, Wada N, Shimomura Y: Intravitreal Injection of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity in an Infant with Peters Anomaly. Case Rep Ophthalmol 2014;5:318-324

なし

学会発表

1. Bali International Ophthalmology Retreat 2014 (Feb 21-23, 2014, Presentation on 21, Bali, Indonesia) Shunji Kusaka: Surgical management of ROP
2. 1st Intraoperative OCT Science Day (Feb 22, 2014, Vienna, Austria) Shunji Kusaka: First experience with continuous OCT.
3. Frankfurt Retina Meeting 2014 (Mar 15, 16, 2014, Presentation on 15, Mainz, Germany) Shunji Kusaka: Short-term Postoperative Perfluoro-n-Octane Tamponade in Pediatric Complex RD.
4. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014 (April 2-6, 2014 Tokyo, presented on 3) Invited Symposium Shunji Kusaka: Advance in the Management of ROP.
5. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014 (April 2-6, 2014 Tokyo, presented on 3) Invited Symposium Shunji Kusaka: Comparison of Surgical Results Between Intrasceral IOL Fixation and IOL Suturing in Eyes without Capsular Support.

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

## 乳幼児健診の実態調査

担当責任者 仁科 幸子 国立成育医療研究センター 眼科医員

研究要旨：乳幼児健診の実態を調査研究した結果、全国 1742 市区町村における 3 歳未満の視覚スクリーニングの実施率は 1 歳 6 ヶ月 69.9%、3～4 ヶ月 64.2%が高率であるが、3 ヶ月未満は 7.7%と低率であった。小児科医や保健師が主体であり、スクリーニング法として 3 歳未満は問診と視診が多く、固視追視・眼位検査の実施率は 20～66%と低かった。

### A. 研究目的

我が国の小児の視覚障害の 9 割以上は 0 歳代で発症する先天異常や未熟児網膜症に起因する。これら重症眼疾患に対し手術、弱視訓練、ロービジョンケアを行い保有視機能を活用させるためには早期の視覚スクリーニングが非常に重要である。我々は乳幼児健診の実態を調査研究した。

### B. 研究方法

全国 1742 市区町村における 3 歳未満の視覚スクリーニングの実施状況のアンケート調査を行った。各市町村の保健所に発送し、回答は主に保健婦が行った。

(倫理面への配慮)

調査項目は数値のみのアンケートであるが、国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査承認を受けて行った。

### C. 研究結果

実施率は 1 歳 6 ヶ月 69.9%、3～4 ヶ月 64.2%が高率であるが、3 ヶ月未満は 7.7%と低率であった。小児科医や保健師が主体であり、スクリーニング法として 3 歳未満は問診と視診が多く、固視追視・眼位検査の実施率は 20～66%と低かった。

### D. 考察

視診におけるチェックポイント、固視・追視、眼位検査、red reflex 法の実施方法と判定基準を明確に示し、健診に導入することが、重症眼疾患の早期検出に寄与すると考えられる。今後、0 歳からの重症眼疾患の効果的なスクリーニング法のマニュアル化と普及を図り、早期治療と有効なリハビリテーション法の早期導入のプロトコール作成を目指す。

### E. 結論

乳幼児健診の実態を調査研究した結果、全国

1742 市区町村における 3 歳未満の視覚スクリーニングの実施率は 1 歳 6 ヶ月 69.9%、3～4 ヶ月 64.2%が高率であるが、3 ヶ月未満は 7.7%と低率であった。小児科医や保健師が主体であり、スクリーニング法として 3 歳未満は問診と視診が多く、固視追視・眼位検査の実施率は 20～66%と低かった。

### F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. 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 tumor therapy. Retin Cases Brief Rep, 2014, 8(3): 223-226.
2. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol, 2014, 158(5): 1049-1055.
3. Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. Am J Med Genet A, 2014, 164A(5): 1272-1276.
4. 仁科幸子：斜視・弱視診療と両眼視機能. 眼科 2014 ; 56(2) : 292-297.
5. 仁科幸子：網膜剥離術後の斜視. 眼科手術 2014 ; 27(1) : 83-87.
6. 仁科幸子：3D ビジュアルファンクショントレイナー. 神経眼科 2014 ; 31(3) : 367-369.
7. 仁科幸子：小児の屈折・視力検査. 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. 中山書店, 東京, 2014 ; 62-69
8. 渡邊みお, 仁科幸子: 小児の診察, 視反応, 未熟児網膜症の診察. 眼科外来処置・小手術クローズアップ. 江口秀一郎編. メジカルビュー, 東京, 2014 ; 4-7
  9. 仁科幸子: 眼筋手術の基本手技 6. 直筋の手術. 眼手術学 3 眼筋・涙器. 佐藤美保編. 文光堂, 東京, 2014 ; 122-127
- 学会発表
1. Nishina S. Intraocular Lens Implants in Young Infants with Congenital Cataract Should Be Avoided. Invited speaker of the Symposium “Controversies in Pediatric Ophthalmology” World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, Japan, 2014. 4
  2. Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPSOS Symposium “Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective”, APGC-ISOHK 2014 , Hong Kong, 2014. 9
  3. Yagihashi M, Nishina S, Manzoku K, Shikada C, Akaike S, Ogonuki S, Uemura T, Yokoi T, Azuma N. Binocular vision in patients with congenital ocular diseases. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
  4. Yokoi T, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Mutations of the PAX6 gene in patients with aniridia. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
  5. Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical Outcomes of Strabismus with Microphthalmia. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
  6. Nishina S, Miki A, Wakayama A, Yagasaki T, Fujikado T. Survey of Strabismus Surgeries in Japan. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
  7. 仁科幸子, 東 範行, 岡 明. 乳幼児健診における視覚スクリーニングの全国調査. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
  8. 仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. シンポジウム 11 眼疾患と両眼視. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
  9. 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 68 回日本臨床眼科学会インストラクションコース“やさしい神経眼科”, 神戸, 2014.11
  10. 仁科幸子, 横井 匡, 東 範行, 小崎里華, 小崎健次郎. 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例. 第 58 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014.11
  11. 仁科幸子. 健診における医師・視能訓練士の関わり. シンポジウム 2 健診と学校保健を考える. 第 39 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2014.11
  12. 仁科幸子, 萬束恭子, 鹿田千尋, 赤池祥子, 越後貫滋子. ORTeによる小児の検査. ランチョンセミナー3“日本初の次世代両眼視機能検査・訓練装置 ORTe” 第 70 回日本弱視斜視学会総会, 京都, 2014.11
  13. 仁科幸子. 小児の眼疾患. 川崎市医師会学校医部会 学術講演会, 川崎, 2014.5
  14. 仁科幸子. 小児の斜視 手術方針の立て方. AOS 愛宕眼科手術フォーラム 2014 SPRING, 東京, 2014.5
  15. 仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 平成 26 年度中国四国講習会, 岡山, 2014.7
  16. 仁科幸子. 小児眼科の知識整理. 眼科臨床実践講座 2014, 東京, 2014.8
  17. 仁科幸子. 乳幼児・小児の眼鏡処方. 2014 眼光学チュートリアルセミナー, 東京, 2014.8
  18. 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患〜どうスクリーニングするか. 第 50 回調布小児科医会研修会, 調布, 2014.9
  19. 仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第 15 回 HOT, 東京, 2014.10
  20. 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2014.11
- H.. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目 「小児・若年者の視覚障害の早期発見・診断・治療・訓練・リハビリ等の自立支援に資する技術開発等に関する研究」

機関名：独立行政法人 国立成育医療研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
小児の眼底が教えてくれること -疾患の理解から未来の医療へ- 口頭発表	東 範行	第68回日本臨床眼科学会	2014. 11. 14	国内
重症例に対する抗VEGF併用治療の適応と限界	日下 俊次	第68回日本臨床眼科学会	2014. 11. 14	国内
網膜硝子体手術～合併症の予防と対策	日下 俊次	第53回日本網膜硝子体学会総会・第31回日本眼循環学会	2014. 11. 28	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy.	Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N.	Am J Ophthalmol 158:1049-1055	2014	国外
Efficacy of Short-term Postoperative Perfluoro-n-octane Tamponade for Pediatric Complex Retinal Detachment.	Imaizumi A, Kusaka S, Noguchi H, Shimomura Y, Sawaguchi S.	Am J Ophthalmol. 157:384-389	2014	国外
Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene	Takahashi M, Hirami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y.	Ophthalmic Genet 35: 25-34	2014	国外
Changes in angle of optic nerve and angle of ocular orbit with increasing age in Japanese children.	Tsukitome H, Hatsukawa Y, Morimitsu T, Yagasaki T, Kondo M.	Br J Ophthalmol.	2014	国外
Up-regulation of semaphorin 4A expression in human retinal pigment epithelial cells by PACAP released from cocultured neural cells.	Ko JA, Hirata J, Yamane K, Sonoda KH, Kiuchi Y	Cell Biochem Funct.	2014	国外