

厚生労働科学研究委託費(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

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

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ールを作成する。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、早期治療と有効なりハビリテーション法の早期導入についてプロトコール化する。

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、専門家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、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。

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±3.3 週、平均出生体重は 757.6±291.9g)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 カ月 69.9%、3~4 カ月 64.2% が高率であるが、3 カ月未満は 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、早期治療と有効なり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