

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」

分担研究報告書

「前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室 診療部長・室長

【研究要旨】

前眼部形成異常は、前眼部の発生異常により先天的に角膜混濁を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。また無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の疾患である。これらは共に希少難治性の疾患であり、平成29年4月1日より難病医療費等助成の対象となった。

本研究ではこれらの疾患について診療ガイドラインを作成し、広く医師、国民に普及・啓発する。今年度は、指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症について、Mindsに準拠した診療ガイドライン作成のためのスコープ作成およびシステマティックレビューを実施した。乳幼児等視力測定が出来ない場合も臨床調査個人票へ問題なく記載できるよう、重症度分類の修正を行った。

A. 研究目的

指定難病である前眼部形成異常および無虹彩症について、診療ガイドラインの作成を行い、広く医師、国民に普及・啓発する。

これにより希少難治性角膜疾患に対する診療の均てん化が図れ、予後の大幅な改善が期待できる。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Mindsに準拠した方法で行う。

具体的には診療ガイドライン作成グループがスコープおよびCQリストを作成し、作成したCQに対してシステマティックレビューチームが文献検索を行う。

それを元に、作成チームは推奨および草案を作成し、外部評価を経たのち公開を行う。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

今年度は指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症について、診療ガイドラインの企画書にあたるスコープ案を最終化し、各CQごとに文献検索およびスクリーニングを実施した。

診断基準および重症度分類の改訂として、指定難病において乳幼児等視力測定が出来ない場合を考慮し、固視や眼振を含めた視反応を含めた臨床調査個人票への記載がで

きるよう、重症度分類の付記に追加修正を行った。

D. 考按

前眼部形成異常および無虹彩症は、ともに希少疾患であることから信頼できるエビデンスは限られており、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成は困難であると考えられる。しかし、Minds に準拠した方法や過程を経る事により、診療ガイドライン作成を行うことには大きな意義があると考ええる。本年度は、前年度に作成したスコープ案をもとに議論を行い、最終版とした。

また昨年度は無虹彩症について診断基準の改定を行った。診断に必須である遺伝子検査を行うことの出来る施設が全国にほとんどない事から、遺伝子検査をしなくても無虹彩症の診断が出来るようにし、平成 30 年 4 月 1 日より新しい診断基準にて指定難病の認定が行われることとなった。

今年度は乳幼児等で視力測定が困難な場合を考慮した。臨個票の視力の項が空欄となる事を避けるため、視反応に関する記載を重症度分類の付記に追記を行った。

今後も診断基準および重症度分類については必要に応じて改訂を行っていく必要がある。

E. 結論

今年度は無虹彩症のシステムティックレビューにとりかかったほか、前眼部形成異常についてもスコープの作成を行い、システムティックレビューにとりかかった。

来年度はシステムティックレビューの結果をもとに推奨文および診療ガイドライン草案を作成し、外部評価を経て最終化する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saito H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, **Azuma N**, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z.
2. Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, Nishina S, **Azuma N**, Kawahara A, Kume K, Nishina H. The clock components *Period2*, *Cryptochrome1a*, and *Cryptochrome2a* function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. *Sci Rep.* 2019 Jan 9:196. doi: 10.1038/s41598-018-37879-8.
3. Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, **Azuma N**. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019, 13:

- 66-69.
4. Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, **Azuma N**, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci*. 2019, 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518
 5. 吉田朋世、仁科幸子、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貫滋子、横井匡、**東範行**: Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. *眼臨紀* 2018, 11 (1): 61-66,
 6. 太刀川貴子, 武井正人, 清田真理子, 齋藤雄太, **東範行**, 仁科幸子, 丸子一朗, 根岸貴志, 野田英一郎, 大熊康弘, 吉田圭, 藤巻拓郎, 松本直, 渡邊恵美子, 齋藤誠: 低出生体重児における未熟児網膜症: 東京都多施設研究. *日眼会誌* 2018, 122(2): 103-113.
2. 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 1. 日本人 Leber 先天盲の次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析. 口頭, 細野克博、仁科幸子、横井匡、片桐聡、倉田健太郎、宮道大督、溝渕圭、中野匡、簗島伸生、深見真紀、近藤寛之、佐藤美保、林孝彰、**東範行**、堀田喜裕, 第 122 回日本眼科学会総会, 2018.4, 国内
 2. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定の検討. 口頭, 松岡真未、仁科幸子、石井杏奈、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 2018.7, 国内
 3. 両眼の胞状網膜分離を示した X 染色体連鎖網膜分離症の男児の一例. 口頭, 田中慎、片桐聡、横井匡、林孝彰、仁科幸子、門之園一明、**東範行**, 第 66 回日本臨床視覚電気生理学学会, 2018.9, 国内
 4. 小児の神経眼科. 口頭, 仁科幸子, 第 72 回日本臨床眼科学会, 2018.10, 国内
 5. 周期性斜視 7 例の臨床像と治療経過. 口頭, 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 72 回日本臨床眼科学会, 2018.10, 国内
 6. 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener 検査. 口頭, 石井杏奈、仁科幸子、松岡真未、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、**東範行**, 第 59 回日本視能矯正学会, 2018.11, 国内
 7. Six cases of Leber congenital amaurosis associated with Coats-like vasculopathy. Distinguished Papers Symposium, 口頭, Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, **Azuma N**, 第 57 回日本網膜硝子体学会, 2018.12, 国内
 8. *CACNA1F* 遺伝子変異を同定した Leber 先天黒内障の 1 例. 口頭, 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、**東範行**, 第

- 57 回日本網膜硝子体学会総会，
2018.12，国内
9. 家族性滲出性硝子体網膜症に伴う
裂孔原性網膜剥離における網膜裂
孔の特徴と手術成績 . 口頭，片桐聡、
横井匡、吉田朋世、仁科幸子、**東範
行**，第 57 回日本網膜硝子体学会総
会，2018.12，国内

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