

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））
「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
「無虹彩症診療ガイドライン作成」

研究分担者	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	教授
研究協力者	鄭 暁東	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
研究協力者	坂根 由梨	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	助教
研究協力者	鎌尾 知行	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	助教
研究協力者	原 祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
研究協力者	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	非常勤研究員

【研究要旨】

無虹彩症は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、眼や眼外の様々な部位の障害に対する治療に難渋ことは少なくない。従って診療ガイドライン作成は急務である。そこで今回は診療ガイドライン作成グループが作成したクリニカルクエスチョン及びバックグラウンドクエスチョンに対して、その答えとなる文献の検索式を設定し、そこで選択された文献をタイトルとアブストラクトから篩い分けする一次スクリーニングを行った。

A. 研究目的

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疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認めるが、発症頻度は約1万人から5万人に1人とされ稀な疾患であるため、各臨床医が治療した経験が希薄であるため、治療法の決定に難渋することがある。そのため、文献検索を中心とした、診療ガイドラインの作成は急務である。

研究方法

我々に与えられたクリニカルクエスチョン及びバックグラウンドクエスチョンは

1. CQ6 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？

2. BQ9 眼外合併症の合併率はどのくらいか？

の2項目である。これらに対して検索式を設定し、文献をタイトルとアブストラクトより必要とされる文献を選択する一次スクリーニングを行う。日本語の文献は医中誌 Web を、英語の文献検索には Ovid MEDLINE(R)、Epub Ahead of Print、In-Process & Other Non-Indexed Citations と Daily and Versions(R) を 1946 年より検索日（2018 年末）までとして検索することとした。

C. 研究結果

1. 「CQ6 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？」に対する検索式では病名が無虹彩 PAX6 変異, 11p13 領域欠損、

虹彩の欠失・欠損のいずれかをキーワードに含むものを人間に限定し、これらに白内障の治療を掛け合わせた後、外傷性の無虹彩と有水晶体眼内レンズを除外した検索式を設定した。その結果、26 報の日本語文献と 163 報の英語文献を選択した。これら 189 報のタイトル及びアブストラクトを熟読玩味して他施設とも意見をすり合わせ 46 報の文献を選択した。

2. 「BQ9 眼外合併症の合併率はどのくらいか？」に対する検索式では病名が無虹彩 PAX6 変異, 11p13 領域欠損、虹彩の欠失・欠損のいずれかをキーワードに含むものを人間に限定し、これらに Wilms 腫瘍、脳梁形成不全、泌尿生殖器奇形、知的障害、WAGR の何れかを含むものとして検索式を設定した。その結果、22 報の日本語文献と 480 報の英語文献を選択した。これら 502 報のタイトル及びアブストラクトを精読して他施設とも意見をすり合わせて 76 報の文献を選択した。

D. 考按

無虹彩症は稀な疾患であるため、多数例の前向きのカリカルトリアル報告は存在せず、ほとんどが数例以下の症例報告である。一方、白内障手術の進歩は速く、治療材料や治療機械、治療法も年々変化している。無虹彩症の白内障手術はチン小帯の発生異常によるチン小帯脆弱性が手術をする上で問題となるが、症例報告では、虹彩の再建も同時に行うことが必要となり、特殊な手術材料や、煩雑な手術手技を報告するものが多い。従って、日本の一般的な医療には適合しないものが多い。白内障によって、高度の視力低下を来していることが明らかな場合は、手術は必要であるが、どのような手術をどのよう

なスキルを持つ術者が行うべきかが問題となる。「無虹彩症の白内障に対して、手術治療は推奨されるか？」という問いに対して、単純に Yes か No で結果を出すことは困難であり、術後の長期副作用も含めた検討が今後必要になると考えられる。

眼外合併症の合併率については、WAGR 症候群(ウィルムス腫瘍、無虹彩、泌尿生殖器異常、精神発達遅滞)を念頭に置いて検索式を設定した。11 番染色体短腕 13 領域には PAX6 遺伝子と WT1 遺伝子が近接していて、両遺伝子とも発生に関わる重要な転写因子であることから、その遺伝子異常は特徴的な症状を示すと考えられるが、遺伝子欠失範囲や異常はバリエーションが存在することが知られており、数多くの文献を読むことで眼以外の問題点を明らかに出来る可能性がある。

E. 結論

無虹彩症の診療ガイドライン作成は急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zheng X, Goto T, Shiraishi A, Nakaoka Y. New method to analyze sagittal images of upper eyelid obtained by anterior segment optical coherence tomography. Orbit. 2019 22:1-7.
2. Yamada T, Nabe S, Toriyama K, Suzuki J, Inoue K, Imai Y, Shiraishi A,

- Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8(+) T Cells. *J Immunol*. 2019 202(4):1088-1098.
3. Yamaguchi M, Shiraishi A. Relationship Between Eyelid Pressure and Ocular Surface Disorders in Patients With Healthy and Dry Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES56-DES63.
 4. Shiraishi A, Sakane Y. Assessment of Dry Eye Symptoms: Current Trends and Issues of Dry Eye Questionnaires in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 59(14):DES23-DES28.
 5. Nabe S, Yamada T, Suzuki J, Toriyama K, Yasuoka T, Kuwahara M, Shiraishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Reinforce the antitumor activity of CD8(+) T cells via glutamine restriction. *Cancer Sci*. 2018 109(12):3737-3750.
 6. Nishida K, Sotozono C, Yamagami S, Shiraishi A, Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Progress in Corneal Research and Practice in Japan and Abroad": The 23rd Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 24 and 25, 2017. *Cornea*. 2018 37 Suppl 1:S37-S38.
 7. Suzuki T, Okamoto S, Oka N, Hayashi N, Gotoh N, Shiraishi A. Role of pvdE Pyoverdine Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis. *Cornea*. 2018 37 Suppl 1:S99-S105.
 8. Naito T, Yoshikawa K, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Ichikawa Y, Fujiwara M, Miki T, Araki R, Umeda Y, Morizane Y, Shiraga F. Comparison of success rates in eye drop instillation between sitting position and supine position. *PLoS One*. 2018 13(9):e0204363.
 9. Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A. Characteristics of Infectious Keratitis in Old and Very Old Patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 34(8):565-569.
 10. Namiguchi K, Mizoue S, Ohta K, Shiraishi A. Effect of Botulinum Toxin A Treatment on Eyelid Pressure in Eyes with Blepharospasm. *Curr Eye Res*. 2018 43(7):896-901.
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