

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群

研究分担者 仁科 幸子
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科 医長

研究要旨

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。さらに先天異常症候群に伴う眼疾患は、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する網膜疾患（レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群による網膜硝子体変性）について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。さらに眼疾患の病態と視機能予後、成人期にわたる晩期合併症とその管理について症例を集積して検討した。

本研究成果に基づき、生涯にわたる視覚障害及び眼・全身合併症を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付くと考えられる。

A. 研究目的

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。

先天眼疾患の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早期に開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながる。

さらに視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高く、よりよい管理が患者の生涯にわたるQOLを左右する。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する網膜疾患について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障

害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。

さらに眼疾患の病態、視機能予後、成人期にわたる晩期合併症とその管理について、症例を蓄積して分析した。

本研究成果によって、視覚障害及び合併症を回避・軽減するための、診療指針の改定とトランジションの問題解決に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する網膜疾患（網膜硝子体変性、レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群による網膜硝子体変性）の症例を集積した。

2) 眼疾患の病態と視機能障害・全身異常の解析

後眼部（網膜・視神経）の眼合併症に対し、最新の光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野及び黄斑局所網膜電図

(electroretinogram: ERG) を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。

非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態と視機能予後、全身異常について、症例を集積して分析した。

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

成人期にいたる晩期合併症の種類、タイプ、発症頻度について、症例を集積して検討を加えた。特に重篤な視機能障害をきたす晩期合併症の病態と管理について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施された。随時、国立成育医療研究センター遺伝診療科、眼科において遺伝カウンセリングを提供した。眼科所見については、患者家族に十分な説明を行い、書面にて検査結果の二次利用について同意を得た。診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併するレーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、網膜硝子体変性の症例を集積し、全身異常と眼症状・眼合併症についてデータベースを作成した。

2) 眼疾患の病態と視機能障害・全身異常の解析

集積した疾患特異的な眼合併症について、解像度の高い最新の光干渉断層計(swept source optical coherence tomography:SS-OCT)、広画面眼底カメラ・蛍光眼底造影 (FA)、全視野網膜電図網膜電図 (electroretinogram:ERG) 及び黄斑局所網膜電図 (FM-ERG) を導入して、全身麻酔下検査を実施した。視機能障害に密接に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について、詳細に解析した。

①レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

様々な全身異常・聴覚障害・発達遅延に合併するレーバー先天盲(LCA)・若年性網膜色素変性症(RP)の臨床像を詳細に解析し、多彩な網膜変性、視神経萎縮像を呈すること、OCTによる形態解析とERGによる機能解析に相関があること、網膜中心窩のellipsoid zone(EZ)の保持、FM-ERGが微弱な応答が視機能予後に相関することが明らかとなった。

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。LCAとRPの原因遺伝子74個を用いたターゲットシーケンスにて遺伝子変異を認めない症例に対し、全エクソーム解析にて遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。その結果、Joubert症候群、Alstrom症候群、Usher症候群の原因遺伝子が同定された(図1)。

2018年度までに当センターへ受診したLCAおよび類縁疾患56例を、臨床像から①LCA典型例40例、②非典型例/早発型網膜色素変性症(RP)5例、③全身症候群に伴うLCA/RP11例に分類したが、遺伝子診断によって①LCA典型例は35例、②非典型例/RPは4例となり、③全身症候群に伴うLCA/RPが17例に増加した。遺伝子検査が疾患概念の拡張、臨床診断の修正、全身管理に有用であることが示された。特に眼症状を初発とする症候群に留意する必要がある。

これらの検討は視機能・全身管理の水準を上げ成人期のQOL向上に結び付くと考えられる。

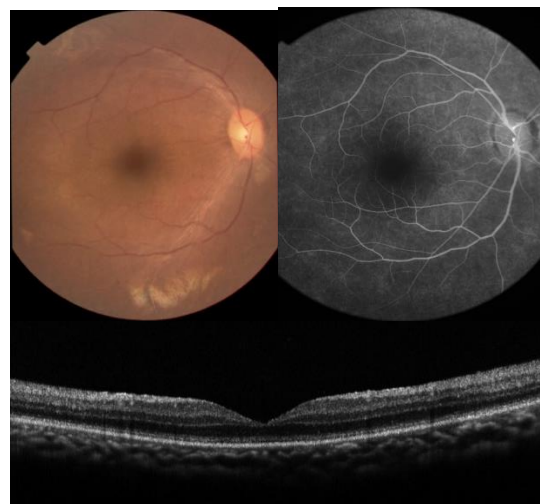


図1 Alstrom 症候群に伴う LCA。

上段：右眼底・FA 所見

広汎な網膜変性と血管狭細

下段：OCT 所見

外層菲薄化、エリプソイドゾーン消失

11 歳～感音性難聴、13 歳～糖尿病発症

原因遺伝子 ALMS1

②色素失調症

眼合併症を約35%に認める全身症候群であるが、本邦では眼合併症の診断・治療・管理基準が明確でない。乳児期に重篤な網膜症をきたした3例(女児2例、男児1例)の病態と治療経過を検討した。

広画面FAにて広汎な網膜血管閉塞が後極まで及んでいることが検出され、広範囲の光凝固治療を要した。またOCTにて黄斑部の血管構築に変化があることが示された。

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

① レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

患者56例112眼の長期経過を検討した。晩期合併症として、学童期～20代までに白内障7眼、増殖性硝子体網膜症（牽引性網膜剥離）6眼、緑内障5眼、コーツ様病変（滲出性網膜剥離）4眼、硝子体出血1眼がみられた。早期治療介入によって改善が得られるが、増殖性硝子体網膜症と続発緑内障は難治であり、中途失明の原因となっていた。また遅発性（6～13歳）に全身異常を呈する例があった（聴覚障害2例、てんかん2例、小脳症状2例、免疫不全1例、糖尿病1例、脳動静脈奇形1例）。移行期医療の必要性、成人期の眼・全身合併症の管理、障害の再評価が必要と考えられた。

① 遺伝性網膜硝子体変性

Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群、家族性滲出性硝子体網膜症などの遺伝性網膜硝子体変性症では、学童期～成人にかけて合併症として裂孔原性網膜剥離、緑内障が高率に起こる。その病態と管理について、様々な疾患症例を集積して、成人期まで検討を進めている。

D. 考察

先天異常症候群に伴う様々な後眼部（網膜・視神経）の合併症を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析した。その成果は、病態の把握、視機能の早期評価、眼合併症の進行を捉えるために有用な知見と考えられる。

非典型例に対する遺伝子検査は、疾患概念の拡張、臨床診断の修正、眼症状を初発とする症候群の全身管理に有用であると考えられる。

晩期合併症として、後眼部疾患においては、難治性の網膜剥離と緑内障の発症が中途失明をきたす原因となる。様々な疾患に特異的な晩期眼合併症を分析することによって、生涯にわたる視覚障害を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付くと考えられる。

E. 結論

様々な全身異常症候群に高率に伴う眼合併症をOCT、ERGを用いて詳細に検討し、病態、視機能予後、晩期合併症について症例を集積して分析した。本成果によって、眼・全身合併症を管理するための、小児～成人期のよりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付く。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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.
- 3) Hirayama I, 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.
- 4) Hosono K, **Nishina S**, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu 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.
- 5) Wakayama A, **Nishina S**, Miki A, Utsumi T, Sugawara J, Hayashi T, Sato M, Kimura A, Fujikado T. Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*, 2018 DOI 10.1007/s10384-018-0612-7
- 6) Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, **Nishina S**, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2018 Jan; 62(1): 63-67.
- 7) 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* 11 (1): 61-66, 2018.
- 8) 太刀川貴子、武井正人、清田眞理子、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* 122 巻 2 号 p103-113,

2018

- 9) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝、仁科幸子、根岸貴志、柿原寛子、初川嘉一、松村望、三木淳司、寺井朋子、横山利幸、森田由香、三原美晴、野村耕治、富田香、林思音、磯貝正智、堀田喜裕：中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 眼臨紀 11 (5): 395-400, 2018.
 - 10) 仁科幸子：乳幼児の新しい視覚スクリーニング—簡便で正確な検査装置の導入—. 日本医師会雑誌 147 (8): 1628-1629, 2018.
 - 11) 吉田 朋世、仁科幸子：内斜視. 眼科 Vol.60 臨時増刊号 主訴と所見からみた眼科 common disease, p1157-1162, 2018
- ## 2. 学会発表
- 1) Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Six cases of Leber congenital amaurosis associated with Coats-like vasculopathy. Distinguished Papers Symposium, 第 57 回日本網膜硝子体学会, 京都, 2018.12
 - 2) 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. CACNA1F 遺伝子変異を同定した Leber 先天黒内障の 1 例. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 3) 片桐聡、横井匡、吉田朋世、仁科幸子、東範行. 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. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 4) 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. 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener 検査. 第 59 回日本視能矯正学会, 横浜, 2018.11
 - 5) 仁科幸子. Leber 先天盲. シンポジウム 6 小児網膜変性疾患の病態と診断. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 6) 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、東範行. 周期性斜視 7 例の臨床像と治療経過. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 7) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 17 やさしい神経眼科. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 8) 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. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定の検討. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 9) 田中慎、仁科幸子、中尾志郎、吉田朋世、横井匡、東範行. 斜位近視を契機に発見された小脳腫瘍の小児例. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 10) 仁科幸子. 新型レチノマックスの変更点. ランチョンセミナー 1：新型レチノマックス どう変わった？ 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 11) 田中慎、片桐聡、横井匡、林孝彰、仁科幸子、門之園一明、東範行. 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. 第 66 回日本臨床視覚電気生理学学会, 浜松, 2018.9
 - 12) 仁科幸子. 小児白内障の検査. 教育セミナー1 小児白内障・緑内障の検査と治療. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4
 - 13) 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. 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. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし