

ウエルナー症候群診療ガイドライン 合併症とその治療法

5. 眼病変と治療の改訂に関する研究

忍足俊幸 千葉大学大学院医学研究院 眼科 特任教授

研究要旨

早老症は、全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。

本研究では WS の診療ガイドラインのうち、「合併症とその治療法 5. 眼病変と治療」の項目において改訂検証を行い、内科医・外科医・小児科医・眼科の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、より迅速な WS 診断に眼科医の立場から寄与することを目的とする。

A. 研究目的

早老症は、全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。このような背景の下、本研究ではエビデンスに基づく早老症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂と普及を研究目的とした。

B. 研究方法

すでに作成された「合併症とその治療法 5. 眼病変と治療」の項目を検証し、自件例を含めて一部改訂を試みた。以下に改訂した診療ガイドラインを掲載する。

C. 研究結果

1. はじめに

WS に白内障が合併することが良く知られており、日本での WS の白内障有病率は 100%である¹⁾。また、発症年齢の平均も 31.2 ± 8.5 歳ときわめて若い¹⁾。一般的に日本人の白内障は 50 歳頃から見られ(有病率 10%未満)、70 歳で 80%以上の有病率とされる²⁾、WS に合併する白内障は明らかに発症年齢が

早い。そのため白内障を契機に WS の診断に至るケースも少なくない。本稿では WS に合併する白内障の診断・治療法とその留意点を述べる。

2. 診断と鑑別

白内障は一般的には、水晶体中に何らかの混濁が認められ、それにより視力低下をきたすものと定義される。自覚症状には、グレア障害(不快感を伴う眩しさ)、屈折異常、単眼複視、夜盲・昼盲、霧視がある。水晶体の混濁は細隙灯顕微鏡検査で観察し、混濁の程度や部位などを観察する。特に水晶体核の硬度は後に述べる超音波乳化吸引術の難易度に直接関係し、核が硬いほど手術の難易度が上がる。WS に見られる白内障は進行が早いため核が硬化し、手術の難易度も高くなりやすい。

WS で見られる白内障は若年発症であるため、加齢による白内障とは異なり原因検索が重要となる。白内障の加齢以外の原因としては、ぶどう膜炎、外傷、ステロイド、放射線、赤外線、アトピー性皮膚炎、テタニー白内障、筋緊張性ジストロフィー、糖尿病、風疹、ステロイド以外の薬物(クロルプロマジン、ブスルファン、ペニシラミンなど)が挙げられる。病歴や全身検索などが鑑別の上で重要となる。若年者にみられる白内障の原因として WS の頻度は低いが、若年者の両眼性に核白内障が見られた場合は原因として WS を念頭に置くべきである。

3. 治療法

白内障に対する治療の基本は手術である 3),4)。手術の主流は小切開超音波乳化吸引術であり、重篤な合併症も少なくなっている 5)。一般的には白内障手術の有効性そのものに異論の余地はない。(エビデンスレベル A、推奨レベル I)。

WS の白内障に対する手術報告は少ない 6),7)。強

角膜輪部を大きく切開する囊外摘出術を行った 18 眼の報告では、小切開手術に比べ創閉鎖不全や囊胞様黄斑浮腫、水疱性角膜症など合併症が多く見られた 6)。結論としてこのような合併症を軽減するには小切開超音波乳化吸引術が推奨されている 6)。(エビデンスレベル C、推奨レベル III)。

小切開超音波乳化吸引術に関しては、WS の姉弟 4 眼に施行された超音波乳化吸引術の報告があり、術後一過性の囊胞様黄斑浮腫が 1 眼で見られたのみで、点眼により囊胞様黄斑浮腫は改善している 7)。その他合併症はなく、総じて小切開超音波乳化吸引術は WS に合併する白内障に対して安全に施行できると結論している 7)。(エビデンスレベル C、推奨レベル I)。

しかしながら、近年内眼手術後に難治性囊胞様黄斑浮腫が生じる報告が散見されてきた 8, 9)。1つの可能性として WRN 蛋白が網膜内層のミュラー細胞に発現していることが証明されており 8)、WRN 遺伝子異常がミュラー細胞の機能異常と関係している可能性が示唆されている 8)。ミュラー細胞の異常は囊胞様黄斑浮腫と関連していることから 10)、難治性囊胞様黄斑浮腫は起こりえる術後合併症の1つとして考慮されるべきである。

WS に合併する白内障手術に関してはランダム化研究やメタ解析などのデータはない。白内障手術手技の進歩により、より安全に手術が施行されるようになってきているが、術後囊胞様黄斑浮腫の合併には注意が必要である。

文献

1. 後藤眞、石川雄一. Werner 症候群. 日本臨床 2000; 58: 1490-1495.
2. 佐々木洋. 観察研究(コホート研究):レイキヤビック・アイ・スタディ. あたらしい眼科 2009; 26: 17-24.
3. Riaz Y, Mehta JS, Wormald R, et al. Surgical

interventions for age-related cataract. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 4: CD001323.

4. McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Operated and unoperated cataract in Australia. Clin. Exp. Ophthalmol. 2000; 28: 77-82.

5. Oshika T, Hatano H, Kuwayama Y, et al. Incidence of endophthalmitis after cataract surgery in Japan. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85: 848-851.

6. Ruprecht KW. Ophthalmological aspects in patients with Werner's syndrome. Arch Gerontol Geriatr. 1989; 9: 263-270.

7. Kocabora MS, Kürkçüoğlu AR, Engin G, et al. Cataract surgery by phacoemulsification in Werner's syndrome. Fr Ophthalmol. 2000; 23: 1012-1015.

8. Oshitari T, Kitahashi M, Mizuno S, et al. Werner syndrome with refractory cystoid macular edema and immunohistochemical analysis of WRN proteins in human retinas. BMC Ophthalmol. 2014; 14: 31.

9. Lyons C, Gallagher D, McSwiney T, et al. The ophthalmic diagnosis and management of four siblings with Werner syndrome. Int Ophthalmol. 2018; April 13 [Epub ahead of print].

10. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. Ophthalmic Res. 2004; 36: 241-249.

D. 考察

主な改訂部分は WS に合併する白内障に対する白内障手術における合併症の問題である。以前のガイドライン作成時には小切開白内障手術において明確な合併症の報告が見られなかった。しかしながら自件例も含めて近年になり術後難治性嚢胞様法斑浮腫の発症があいついで報告されるようになった。そのため結語に「術後嚢胞様黄斑浮腫の合併には注意が必要である」と追記させていただ

いた。我々の基礎研究の検討で人網膜のミュラー細胞で WRN 蛋白が発現していることがつきとめられ、WRN 遺伝子異常によるミュラー細胞の機能異常が嚢胞様法斑浮腫の発症に関与することが推察された。現時点で明確な合併症予防法がないのが現状ではあるが手術前には患者へ合併症に対する説明義務があると思われる。

また、今後は WS 早期診断に関して眼科医が関与する要素が白内障だけでなく網膜にもあるかもしれないことがわかってきたため、新しい診断基準に眼科的な診断項目を賦与できるよう研究を続けていく予定である。

かくして、本研究において、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家・基礎研究者の連携・融合による集学的な取り組みを通じ、眼科医の立場からより迅速な WS 診断に寄与できるものと期待する。

2. 学会発表

なし

G. 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

