

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
「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	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	非常勤講師
研究協力者	原 祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
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	鎌尾 知行	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	講師
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することは少なくない。従って診療ガイドライン作成は急務である。そこで本研究班では Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成に向けて、症状、検査所見、鑑別診断、眼外合併症、遺伝学的検査、そのほかの所見からなる診断基準及び重症度分類についてまとめた。

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病で、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。

B. 研究方法

Minds に準拠した方法でエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成に向けて、症状、検査所見、鑑別診断、眼外合併症、遺伝学的検査、そのほかの所見からなる診断基準及び重症度分類についてまとめた。

C. 研究結果

I 疾患概念

無虹彩症は、虹彩の完全または不完全欠損を特徴とする疾患である。有病率は64,000人～96,000人に1人とされ、比較的まれな疾患である。性差はない。本疾患は遺伝性疾病で、常染色体優性遺伝形式を示す。患者の2/3程度が家族性に発症しており、残る1/3は孤発性である。責任遺伝子はPAX6遺伝子であることが知られており、この遺伝子の片アリの機能喪失によって機能遺伝子量が半減することで生じるとされ、両アリが異常の場合には胎生致死となると考えられる。遺伝子変異はナンセンスやフレームシフトなどpremature truncated codon (PTC) 型の変異が多く、ミスセンス変異も報告がある。

本疾患の眼合併症として、虹彩形成異常

以外にも角膜実質混濁や角膜上皮幹細胞疲弊症などの角膜症，白内障，高眼圧や緑内障，黄斑低形成，小眼球症，眼球振盪症などが知られており，視力予後は一般に不良である。

本邦では無虹彩症は2017年に難病法の定める指定難病となった。対象患者が指定難病と診断され，重症度分類に照らしてⅢ度以上であると診断されると医療費助成の対象となり，医療費の自己負担上限額が所得に応じて設定される。このように本疾患は，社会的見地からもきわめて重要な眼疾患である。

Ⅱ 診断基準

A. 症状

1. 両眼性の視力障害
2. 羞明

B. 検査所見

1. 細隙灯顕微鏡検査で，部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損までさまざまな程度の虹彩の形成異常を認める
2. 眼底検査，光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）検査などで，黄斑低形成を認める
3. 細隙灯顕微鏡検査で，角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める
4. 細隙灯顕微鏡検査で，白内障を認める
5. 超音波検査，magnetic resonance imaging（MRI），computed tomography（CT）で，小眼球を認める
6. 眼球振盪症を認める
7. 眼圧検査等で，緑内障を認める

C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科の既感染による虹彩萎縮

2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ
4. Rieger 異常
5. 虹彩角膜内皮（iridocorneal endothelial：ICE）症候群

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常

E. 遺伝学的検査

PAX6 遺伝子の病的遺伝子変異もしくは11p13 領域の欠失を認める。

F. その他の所見

家族内発症が認められる^{注9)}

<診断のカテゴリー>

Definite：

Aのいずれか+B1+E を満たし，C を除外したもの

Probable：

- (1) A のいずれか+B1+F を満たし，C を除外したもの
- (2) A のいずれか+B1 およびB2 を満たし，C を除外したもの
- (3) A のいずれか+B1 およびB3 を満たし，C を除外したもの

Possible：

Aのいずれか+B1 を満たし，C を完全に除外できない

Ⅲ 重症度分類

I 度：罹患眼が片眼で，僚眼（もう片方の眼）が健常なもの

II 度：罹患眼が両眼で，良好な方の眼の矯正視力0.3 以上

III 度：罹患眼が両眼で，良好な方の眼の矯正視力0.1 以上，0.3 未満

IV 度：罹患眼が両眼で，良好な方の眼の矯正視力0.1 未満

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の何れかを含ま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

本研究では無虹彩症の診断基準および重症度分類についてまとめた。眼合併症は非常に多彩であることから前眼部から後眼部まで幅広く、継続的な眼科診察が必要である。また診断基準や重症度分類の妥当性については、引き続き評価が必要であると考えられる。

今後、システマティックレビューおよびその総体評価に基づいたevidence-basedのMinds準拠の診療ガイドラインを作成することで、より高いエビデンスに基づいた質の

高い診断および診療が日本中で行われることが期待される。

E. 結論

無虹彩症に対する診断基準及び重症度分類についてまとめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 重安 千花, 山田 昌和, 大家 義則, 川崎 諭, 東 範行, 仁科 幸子, 木下 茂, 外園 千恵, 大橋 裕一, 白石 敦, 坪田 一男, 榛村 重人, 村上 晶, 島崎 潤, 宮田 和典, 前田 直之, 山上 聡, 臼井 智彦, 西田 幸二, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班, 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班 前眼部形成異常の診断基準および重症度分類 日本眼科学会雑誌 124 巻 2 号 Page89-95
2. 大家 義則(大阪大学 大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)), 川崎 諭, 西田 希, 木下 茂, 外園 千恵, 大橋 裕一, 白石 敦, 坪田 一男, 榛村 重人, 村上 晶, 島崎 潤, 宮田 和典, 前田 直之, 山田 昌和, 山上 聡, 臼井 智彦, 東 範行, 西田 幸二, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研

究班, 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班 無虹彩症の診断基準および重症度分類 日本眼科学会雑誌 124 巻 2 号 Page83-88

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