

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—眼合併症の解析」

研究分担者 仁科 幸子

国立成育医療研究センター 感覚器形態外科部 眼科 視覚科学研究室 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、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、引き続き症例を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入して、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。第二にStickler症候群とMarfan症候群について、幼児期から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分析した。第三に対象となる患者と家族に対し、継続した支援・ロービジョンケアの方法を検討した。

本研究成果に基づき、生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供し、患者のQOL向上に結び付く成果となったと考えられる。

研究協力者	東 範行	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科診療部長
	横井 匡	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科医員
	吉田朋世	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科医員
	三井田千春	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科視能訓練士

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、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、引き続き症例を集積し、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。

第二に特に重篤な視覚器異常を伴うStickler症候群とMarfan症候群を取り上げ、幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理について症例を集積して分析した。

第三に対象となる患者と家族に対し、継続した支援・ロービジョンケアの方法を検討した。

本研究成果によって、生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・軽減するための、診療指針の提供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視覚器異常（網膜硝子体変性、若年性網膜色素変性症など）の症例を集積した。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。

2) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

特に重篤な視覚器異常を伴う Stickler 症候群と Marfan 症候群を取り上げ、当センターで集積した各 33 例に対し、幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理について分析した。

3) ロービジョンケアの検討

視覚障害に対する継続したケア（リハビリ）の必要な患者・家族に対し、都立久我山青光学園と連携して院内でロービジョン相談を定期的に行い、原因疾患、視覚障害の程度、重複障害の有無、相談内容と結果について分析した。（倫理面への配慮）

国立成育医療研究センター眼科で行った精密検査については、臨床上的必要性のある患者に対して同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。検査結果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て行った。

研究の実施にあたり、下記の課題について機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。仁科幸子：医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア（国立成育医療研究センター、平成 31 年 11 月 28 日、承認番号 2019-060）

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若年性網膜色素変性症、網膜硝子体変性など視覚器異常の症例を集積し、網膜機能に関する網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。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、網膜ジストロフィーを併発した先天異常症候群の患者に *CDK9* 変異を同定した。本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性

精巣、発達遅延など、CHARGE 症候群類似の多発奇形を認めた。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。特に特異的な視覚器異常を呈する症候群に対しては、眼科からのアプローチが役立つ。

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。

2) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

① Stickler 症候群

Stickler 症候群と診断され、当科で長期経過観察中の 33 例（2 歳～31 歳）の眼合併症を検討した（表 1）。

表 1：Stickler 症候群の眼合併症

眼合併症	例数(%)	手術治療
強度近視性乱視	31(94%)	
網脈絡膜萎縮	32(97%)	
硝子体変性	31(94%)	
弱視・視覚障害	25(76%)	
白内障	13(39%)	7(21%)
緑内障	1(3%)	1(3%)
網膜剥離	12(36%)	12(36%)

高率に強度近視性乱視を合併し、全例に眼鏡による屈折矯正・弱視治療を行った。幼児期より高率に網脈絡膜萎縮、硝子体変性を来しているのが特徴である（図 1）。



図 1 10 歳男児 Stickler 症候群 左眼
網脈絡膜萎縮と硝子体変性

眼合併症として白内障を併発した時期は 1 歳～17 歳、学童期以降が 7 例を占めた。緑内障の併発は 1 例と少なかったが 30 歳代以降に増加する可能性がある。一方、重篤な視覚障害を来す網膜剥離を 36% と高率に併発することが問題となっており、発症時期は 3 歳～12 歳と比較的若年で、学童期に 8 例と多発していた。バックリング手術で治療可能であった網膜剥離は 4 例のみで、残る 8 例はいずれも受診時に増殖性硝子体網膜症を呈する難治性網膜剥離を来していた（図 2）。これら 8 例は硝子体手術（増殖性硝子

体網膜症手術)を複数回行っても予後不良であり、高度の視覚障害を生じた。



図2 10歳男児 Stickler症候群 右眼
網膜剥離・増殖性硝子体網膜症

幼少時から成人期に至るまで、定期的眼底検査を実施すること、眼球打撲を 방지保護眼鏡の着用を促すなど生活指導を徹底することが非常に重要である。

②Marfan症候群

Marfan症候群と診断され、当科で長期経過観察中の33例(4歳~33歳)の眼合併症を検討した(表2)。

表2: Marfan症候群の眼合併症

眼合併症	例数(%)	手術治療
強度近視性乱視	28(85%)	
不同視	7(21%)	
斜視	4(12%)	3(9%)
弱視・視覚障害	24(73%)	
水晶体脱臼	29(88%)	17(52%)
緑内障	1(3%)	1(3%)
網膜剥離	5(15%)	5(15%)
網膜変性	4(12%)	4(12%)

高率に水晶体脱臼(図3)を合併し、強度近視性乱視を生じるほか、不同視や斜視の合併もみられる。眼鏡による屈折矯正・弱視治療を行い、奏功しない例に対しては、水晶体切除術を要する。

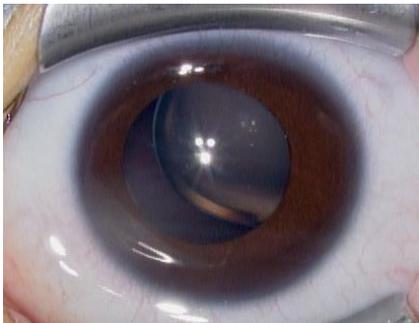


図3 5歳女児 Marfan症候群 左眼
水晶体脱臼、弱視

眼合併症として、2歳時に、水晶体前房脱臼による緑内障を併発した例があった(図4)。

水晶体脱臼を無治療でおくと、急性緑内障発作を起こすリスクがある。

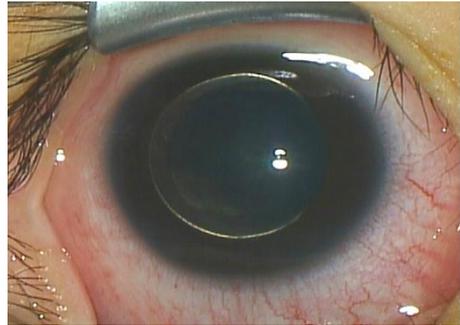


図4 2歳女児 Marfan症候群 右眼
水晶体前房脱臼、急性緑内障発作

高度の視覚障害に結びつく後極部・周辺部網膜変性を4例(12%)に認め、うち3例は12~14歳に生じた。

網膜剥離は5例(15%)に併発し、発症時期は12~17歳、36歳であった。バックリング手術にて治療可能であった網膜剥離は3例で、視力予後良好であった(図5)。13歳と36歳の2例は増殖性硝子体網膜症を呈する難治性網膜剥離を来しており、硝子体手術を行ったが、予後不良であった。

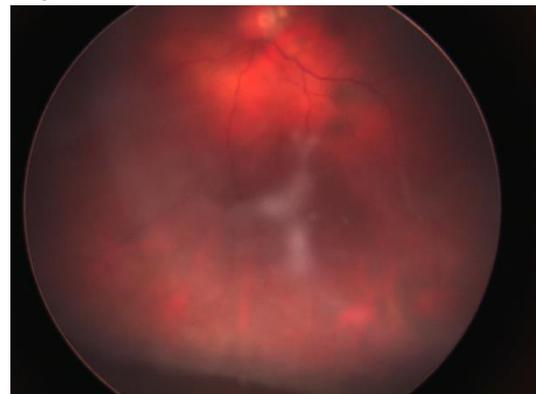


図5 17歳男児 Marfan症候群 右眼
裂孔原性網膜剥離

幼少時から成人期に至るまで、水晶体脱臼による緑内障の併発や、網膜剥離の発症を防止するために、眼球打撲を防止、運動時には保護眼鏡の着用を促す必要がある。また、12歳以降に網膜剥離を併発するリスクが高いため、患者と家族に十分に説明し、初期兆候を見逃さないように、定期的眼底検査を継続することが重要である。

3) ロービジョンケアの検討

幼少時から継続した患者・家族に対するロービジョンケア・支援体制を検討するために、都立久我山青光学園と連携し、当センター内でロービジョン相談を実施した。

対象とした患児150例の相談開始年齢は生後3か月~20歳、先天異常を原因とする例が78%を

占め、重複障害を全体の37%に認めた。視力は光覚(-)から0.3以上までさまざまであった。

相談内容として幼児期から成人に至るまで「学校・就学」が最も多く、相談後には視覚支援学校等と連携した支援体制を組むことができた。医療機関と教育機関との共同の取り組みは、先天異常症候群の患者・家族に対する継続したケアの実現に有効と考えられた。

D. 考察

先天異常症候群に伴う視覚器異常および眼合併症を集積し、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、眼合併症の発症リスク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。

重篤な視覚器異常を伴う Stickler 症候群と Marfan 症候群を取り上げ、幼児期から成人までの眼合併症を分析した結果、網膜剥離などの晩期合併症の好発時期や予防策が明確となった。生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・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。

患者・家族に対する継続したケアを実現するために、教育機関と直接連携して院内相談・ロービジョンケアを実践した結果、各地域の支援学校等との連携がとれ、適切な介入ができた。引き続き、関係機関と連携し、先天異常症候群の各疾患に特化した個別の十分なケアの提供が必要と考えられた。

E. 結論

先天異常症候群に伴う眼合併症を分析し、幼少時から成人に至るまでの診療指針の提供に寄与することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka S., Yokoi T., Katagiri S., Yoshida T., Nishina S. and Azuma N. Severe Recurrent Fibrovascular Proliferation after Combined Intravitreal Bevacizumab Injection and Laser Photocoagulation for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. Retin Cases Brief Rep.2019
- 2) Miyamichi D., Nishina S., Hosono K., Yokoi T., Kurata K., Sato M., Hotta Y. and Azuma N. Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations. Hum Genome Var.6:32.2019
- 3) Yoshida T, Nishina S., Matsuoka M, Akaike S, Ogonuki S, Yokoi T, Azuma N. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. Jaapos.22(4):E19-E20.2018
- 4) Kurata K., Hosono K., Hayashi T., Mizobuchi K., Katagiri S., Miyamichi D., Nishina S., Sato M., Azuma N., Nakano T. and Hotta Y. X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers. Int J Mol Sci.20(6).2019
- 5) Yoshida T., Katagiri S., Yokoi T., Nishina S. and Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. Am J Ophthalmol Case Rep.13:66-69.2019
- 6) Hirayama J., Alifu Y., Hamabe R., Yamaguchi S., Tomita J., Maruyama Y., Asaoka Y., Nakahama K. I., Tamaru T., Takamatsu K., Takamatsu N., Hattori A., Nishina S., Azuma N., Kawahara A., Kume K. and Nishina H. The clock components Period2, Cryptochrome 1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. Sci Rep.9(1):196.2019
- 7) 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行：(Ⅱ) 急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—ジタ眼臨紀 13 (1): 42-47, 2020
- 8) 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行． Information and communication technology機器と斜視に関するアンケート調査．眼臨紀 13 (1): 34-41, 2020.
- 9) 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行． 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例．眼臨紀 13 (2): 105-110, 2020.
- 10) 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. 日視会誌 48: 73-80, 2019.
- 11) 林思音、仁科幸子、森隆史、清水ふき、南雲幹、臼井千恵、杉山能子、八子恵子：三歳児眼科健診における屈折検査の有用性：システムティックレビュー．眼臨紀 12 (5): 373-377, 2019.

- 12) 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. 眼臨紀 12 (4): 323-327, 2019.
- 13) 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. 日眼会誌124巻2号89-95, 2020
- 14) 仁科 幸子: フォトスクリーナーによる弱視の早期発見. 保育と保健 26 (1): 102-104, 2020.
- 15) 仁科 幸子: 乳幼児の視覚スクリーニング. 日本の眼科 90 (10): 1291-1292, 2019.
- 16) 仁科 幸子: 乳幼児の視覚スクリーニング. 東京小児科医会報 38 (1): 63-69, 2019.
- 17) 仁科 幸子・佐藤美保: 序説 弱視と斜視のカレントトピックス. あたらしい眼科 36 (8): 971-972, 2019
- 18) 吉田朋世・仁科幸子: 急性後天性共同性内斜視. 特集 弱視と斜視のカレントトピックス. あたらしい眼科36 (8): 995-1001, 2019
- 19) 吉田朋世・仁科幸子: デジタルデバイスと急性内斜視. 特集 デジタルデバイス時代の視機能管理. あたらしい眼科36 (7): 877-882, 2019
- 20) 仁科 幸子: レーザー先天盲. ~知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィー~オクリスタ75 (6): 31-37, 2019.
- 21) 仁科 幸子: 手持ちフォトスクリーナー装置、乳幼児期の眼鏡・コンタクトレンズ. チャイルドヘルス22 (6): 21-23, 47-49, 2019.
2. 学会発表
- 1) 横井匡、片桐聡、田中慎、八木瞳、吉田朋世、仁科幸子、東範行. Swept-source OCT による視神経乳頭ピット内の組織の検討. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 2) 吉田朋世、横井匡、仁科幸子、東範行. 黄斑低形成における黄斑部血管形成解析. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 3) 三井田千春、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、石井杏奈 松岡真未 松井孝子 東範行、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直. 医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア. 第 60 回日本視能矯正学会, 福岡, 2019.11.30
- 4) 林思音、鈴木一作、稲村輝、飯野八保子、仁科幸子、山下英俊. 山形県寒河江市における他覚的検査 (屈折検査と眼位検査) を用いた三歳児眼科健診の検討. 第 50 回全国学校保健・学校医大会, 埼玉, 2019.11.23
- 5) 仁科幸子. 乳幼児が来院したら?. フェアウェルセミナー1 子どもの目を守ろう! ~実践プライマリケア~. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 6) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 23 やさしい神経眼科. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 7) 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行. ICT 機器と斜視に関するアンケート調査. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 8) 中尾志郎、仁科幸子、田中慎、横井匡、東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 9) 八木 (小川) 瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症を来したダウン症児の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 10) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状と今後. ランチオンセミナー 1 眼科健診の現状と今後. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 11) 倉田健太郎、細野克博、溝渕圭、片桐聡、宮道大督、仁科幸子、東範行、横井匡、中野匡、林孝彰、堀田喜裕. 日本人 X 連鎖性網膜色素変性症の遺伝型と臨床像の検討. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18
- 12) ハック ムハンマド ナズムール、大坪正史、仁科幸子、中尾志郎、細野克博、倉田健太郎、大石健太郎、佐藤美保、堀田喜裕、簗島伸生、東範行. Fine analysis of IKBKG in a Japanese

boy and 3 girls with incontinentia pigmenti. 第
123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18

- 13) 仁科幸子、細野克博、横井匡、倉田健太郎、
吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、東範行. X
連鎖性レーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第
123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.19
- 14) 仁科幸子. 乳幼児の眼科健診. 教育セミナー
4 眼科検診の現状と問題点. 第 123 回日本
眼科学会総会, 東京, 2019.4.19
- 15) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患ファースト
ステップ. 第 7 回雪明・新潟眼科フォーラ
ム, 新潟, 2020.2.23
- 16) 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 中
野区医師会園医・学校医講演会, 東京,
2020.2.13
- 17) 仁科幸子. 小児・学童への眼鏡処方の基本.
東京都眼科医会 第 2 回眼鏡処方講習会, 東
京, 2020.1.18
- 18) 仁科幸子. 小児眼科医からのアドバイス. 乳
幼児健診を中心とする小児科医のための研
修会 PartIV～乳幼児健診マニュアルにもと
づく診察と対応～, 大阪, 2019.11.23
- 19) 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 東
京都眼科医会 第 30 回医療従事者講習会,
東京, 2019.11.16
- 20) 仁科幸子. 小児眼疾患の診かた ケーススタ
ディ. 埼玉県眼科教育講演会, 浦和,
2019.10.6
- 21) 仁科幸子. 0 歳から見つけたい眼疾患～女性
医師として考えること. 第 8 回奈良県眼科
医会光明会, 奈良, 2019.9.28
- 22) 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患ケーススタディ.
第 69 回愛媛県眼科フォーラム, 松山,
2019.8.25
- 23) 仁科幸子. 乳幼児健診アップデートー小児
科医と眼科医の連携のためにー. 第 4 回多
摩眼科 3M ネットワーク, 吉祥寺, 2019.7.17
- 24) 仁科幸子. 視機能の発達・小児によくみられ
る眼疾患. 母子愛育会 地域母子保健 3 乳
幼児期に見られる諸問題, 東京, 2019.7.11
- 25) 仁科幸子. 小児の視覚に対する ICT 機器の
影響. 令和元年神奈川県医師会保育園医部
会研修会, 関内, 2019.5.30
- 26) 仁科幸子. 乳幼児健診アップデート-注意す
べき眼疾患とその対応. 杉並区医師会学術
講演会, 東京, 2019.5.17

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
3. その他
なし