

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「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、様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について症例を集積し、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。さらに眼疾患の病態、初期像と視機能予後、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。レーバー先天盲・若年性網膜色素変性、および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晩期合併症とその管理について分析した。さらに、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
	片桐 聡	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科研究員
	中尾志郎	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科研究員
	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、様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、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。さらに眼疾患の病態、初期像と視機能予後、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。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分析した。また、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：遺伝性網膜変性疾患（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、家族性滲出性硝子体網膜症）、視神経疾患（視神経低形成）の症例を集積した。

2) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

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、初期像と視機能予後について、症例を集積して分析した。

3) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

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。更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き分析した。

4) 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。遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析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。

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、家族性滲出性硝子体網膜症、視神経低形成などの視覚器異常の症例を集積し、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) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

集積した症例の疾患特異的な眼合併症につき解像度の高い最新の光干渉断層計(swept source OCT)、広画角眼底造影、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 視神経低形成

視神経低形成(O NH)は、中隔視神経形成異常症の主症状であり、他の中枢神経異常を伴う症候群にも高率に合併する。O NHの重篤度と病態、他の眼合併症の有無は、患者の視機能の予後と成人期のQOLを左右する。

解析の結果、O NHでは、正常コントロールと比較検討すると、OCTによる形態解析で神経節細胞層を含むGCC(Ganglion Cell Complex: 神経線維層～内網状層)が薄く、全視野網膜電図

(ERG)による機能解析でphotopic negative response (PhNR)の振幅の低下があり($p < 0.001$)、形態・機能ともに合致して網膜内層の形成不全が主体となる病態であることが示された。また網膜外層は視神経周囲と黄斑鼻側にて薄くなっていることが示された。さらにOCTによる黄斑部の形態解析により様々な形態の黄斑異常・低形成が認められ、黄斑局所ERG(黄斑部 15° , 10msec刺激)による機能解析によって、a波、b波、PhNRの振幅低下を認めた。したがって、視神経低形成は黄斑の形成と機能に関与する病態であり、黄斑機能不全の程度が視機能予後に影響を及ぼすことが示唆された。

OCT、ERGは、成人期には外来で定期的に施行し、視力及び視野障害の進行度を他覚的に詳細に評価することができる。成人期まで継続した管理を行い、適切な治療やロービジョンケアを実施するために有用である。

② 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)の初期像(6歳以下)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、初期にはOCTにて網膜中心窩のellipsoid zone(EZ)が保持されている例が28%、FM-ERGが微弱ながら保たれている例が24%あり、視機能予後に相関することが示された。

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ては、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。また、網膜ジストロフィー（網膜色素変性）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。

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。

③ 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例の病態と治療経過を検討した。

広面角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) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

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。

② 家族性滲出性硝子体網膜症

晩期合併症として裂孔原性網膜剥離が高率に起こる主要な眼疾患で時に全身症候群に伴う。当科で集積した37例46眼の網膜裂孔の特徴的な形態、手術治療と予後を明らかとした。

③ Stickler症候群

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：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。

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。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。

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、眼球打撲を防ぎ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。

④ Marfan症候群

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：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。

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。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。

高度の視覚障害に結び付く後極部・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。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。

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、眼球打撲を防ぎ、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。

4) 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。

成人期までの晩期合併症として、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。とくに重篤な

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様々な視覚器異常の症例を集積し、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なった。

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た。

晩期合併症として、Stickler 症候群や Marfan 症候群をはじめとする先天異常症候群において、難治性の網膜剥離の発症が中途失明をきたす原因となる。その管理と継続したケアについて情報提供ができた。本研究によって、幼少時から成人に至るまでの診療指針の提供、患者の QOL の向上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, 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 Jul 17. doi: 10.1097/ICB.0000000000000887. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8>
- 2) Miyamichi D, Nishina S, Hosono K, Yokoi T, Kurata K, Sato M, Hotta Y, Azuma N. Retinal structure in Leber congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations. Human Genome Variation. 2019, 6:32 <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8>
- 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. *Advances in strabismus*, 13th Meeting of the International Strabismological Association. Joint Meeting with the Annual Meeting of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Washington, DC, USA, 18-22 March 2018.
- 4) 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
 - 5) 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.
 - 6) Hirayama J, 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 仁科 幸子：レーバー先天盲。～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.
 - 22) 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.
 - 23) Hirayama J, 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.
 - 24) 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.
- 25) Wakayama A, Nishina S, Miki A, Utsumi T, Sugasawa 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
- 26) 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.
- 27) 吉田朋世、仁科幸子、松岡真未、萬東恭子、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.
- 28) 太刀川貴子、武井正人、清田真理子、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
- 29) 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.
- 30) 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—便で日本医師会雑誌 147 (8): 1628-1629, 2018.
- 31) 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
- 32) Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep*. 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.
- 33) Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017, 7: 4-8.
- 34) Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0. [Epub ahead of print]
- 35) Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel *RS1* mutation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 5: 76-80, 2017.
- 36) Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017, 255 (4): 719-723.
- 37) Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 2017, 42 (1): 145-154.
- 38) Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. ATYPICAL FORM OF RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH SEVERE FIBROVASCULAR PROLIFERATION ON THE OPTIC DISC REGION. *Retina*, 2017 Aug 9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001779. [Epub ahead of print]
- 39) Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Tamalu F, Watanabe SI, Nishina S, Azuma N. Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells. *Sci Rep*. 2017 Dec 1; 7(1): 16757. doi: 10.1038/s41598-017-16727-1.
- 40) 吉田 朋世、仁科幸子：若年網膜分離症. *小児眼科疾患* 5. *眼科* Vol.59 No.7, p731-736, 2017.
- 41) 吉田 朋世、仁科幸子、萬東 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、東 範行：乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. *眼臨紀* 10 (1): 58-63, 2017.
- 42) 若山曉美、仁科幸子、三木淳司、内海隆、菅澤淳、林孝雄、佐藤美保、木村亜紀子、不二門尚：調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査：多施設共同研究. *日本眼科学会雑誌* 121 巻 7 号 p529-534, 2017
- 43) 津村悠介、益田博司、仁科幸子、小林徹、小

野博, 賀藤均, 阿部淳, 石黒精: 視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病一症例報告と文献レビュー. 日本臨床免疫学会誌 40 巻 5 号 p377-381, 2017

- 44) 萬東恭子, 松岡真未, 新保由紀子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 片桐聡, 吉田 朋世, 横井 匡, 仁科幸子, 東 範行: 斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 日視会誌 46: 167-174, 2017.

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 眼科健診の現状と問題点. 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 歳から見つきたい眼疾患~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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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, 蓑島伸生, 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
- 40) Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. 44th Annual Meeting, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Washington DC, 2018.3
- 41) Tomoyo Yoshida, Sachiko Nishina, Mami Matsuoka, Shouko Akaike, Shigeko Ogonuki Tadashi Yokoi, and Noriyuki Azuma. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. XIIIth meeting of the ISA, Washington DC, 2018.3
- 42) 細野克博, 仁科幸子, 倉田健太郎, 宮道大督, 横井匡, 蓑島伸生, 深見真紀, 佐藤美保, 近藤寛之, 堀田喜裕, 東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第 121 回日本眼科学会, 東京, 2017.4
- 43) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 宮道大督, 吉田朋世, 深見真紀, 蓑島伸生, 佐藤美保, 堀田喜裕, 東範行. *CRB1* 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の

- 臨床像. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 44)吉田朋世、仁科幸子、越後貫滋子、赤池祥子、萬束恭子、松岡真未、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. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 45)仁科幸子. 小児ロービジョンへの対応、小児のロービジョンケア. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 46)仁科幸子. 斜視診療の基本—検査～治療のスタンダード—、小児の斜視診療. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 47)羅秀玉、仁科幸子、吉田朋世、木村由依、塩田曜子、松本公一、入江理恵、吉岡孝子、田中慎、横井匡、東範行. 虹彩若年性黄色肉芽腫4例の臨床像と治療経過. 第71回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 48)仁科幸子. 小児の神経眼科. 第71回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 49)Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium 1, 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12
- 50)田中慎、横井匡、片桐聡、吉田朋世、仁科幸子、東範行. 重症未熟児網膜症における抗VEGF薬治療後の重篤な再燃. 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12
- 51)中尾志郎、仁科幸子、田中慎、羅秀玉、吉田朋世、横井匡、東範行. 乳児期に重篤な網膜症を合併した色素失調症の3例. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 52)三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、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の有用性. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 53)仁科幸子. これで完璧 先天網膜疾患のすべて、乳幼児の眼底に先天異常をみつけたら?. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 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