

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患克服研究事業**

**視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築**

**平成 24～25 年度 総合研究報告書**

**研究代表者 吉村長久**

**(京都大学眼科教授)**

**平成 26 年 (2014 年) 4 月**

## 目次

I. 班員構成	1
II. 総合研究報告	5
III. 参考資料	16
IV. 関連業績一覧	41

## **I. 班員構成**

平成 24 年度研究班名簿

<b>視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究班</b>			
区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	吉村長久	京都大学大学院医学研究科眼科学	教授
研究分担者	東 範行	国立成育医療研究センター病院眼科、 同研究所・細胞医療研究室	室長
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	岩田 岳	東京医療センター臨床研究センター 感覚器センター	部長
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	教授
	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学	教授
	外園千恵	京都府立医科大学眼科学	講師
	谷原秀信	熊本大学大学院生命科学研究部視機能 病態学分野	教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
経理事務担当者	有井秀幸	〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 Tel: 075-753-4686 Fax: 075-753-4347 E-Mail: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp  京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

平成 25 年度研究班名簿

<b>視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究班</b>			
区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	吉村長久	京都大学大学院医学研究科眼科学	教授
研究分担者	山下英俊	山形大学医学部眼科学	教授
	村上 晶	順天堂大学医学部眼科学	教授
	大野京子	東京医科歯科大学眼科学	準教授
	坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学	教授
	飯田知弘	東京女子医科大学眼科学	主任教授
	岩田 岳	東京医療センター臨床研究センター感覚器センター	部長
	東 範行	国立成育医療研究センター病院眼科、同研究所・細胞医療研究室	医長、室長
	堀田喜裕	浜松医科大学医学部眼科学	教授
	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学	教授
	外園千恵	京都府立医科大学眼科学	講師
	稲富勉	京都府立医科大学眼科学	助教
	大石明生	京都大学医学部附属病院眼科	助教
	不二門尚	大阪大学大学院医学研究科	教授
	三村 治	兵庫医科大学医学部眼科学	教授
	大橋裕一	愛媛大学医学部眼科学	教授
経理事務担当者	有井秀幸	〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 Tel: 075-753-4686 Fax: 075-753-4347 E-Mail: igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp  京都大学医学研究科 経理・研究協力室	

## **II. 総合研究報告**

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 統括研究報告

### 視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究

研究代表者 吉村長久  
京都大学医学部眼科学 教授

#### 研究要旨

本研究はこれまで個別に研究されてきた角膜内皮症、視神経疾患、先天性緑内障、遺伝性黄斑症、血管新生黄斑症、先天性角膜混濁、のう胞様黄斑浮腫など、視覚系の稀少難治疾患に対して Web 上の症例データベースおよび、遺伝子、生体サンプルの検体バンクを構築し、全国規模の症例集積および患者サンプルを用いた研究を組織的、体系的に行う体制を整えることを主目的とするものである。

視覚系の稀少疾患としては、非常にまれなものまで含めると多くのものが知られているが、本研究ではその中でも頻度や重症度からわが国での公衆衛生上、影響が大きいと予想されるものとして、角膜疾患：特発性角膜内皮炎、F u c k s 角膜内皮ジストロフィ、偽落屑角膜内皮症、スティーブンスジョンソン症候群、Mooren 周辺部角膜潰瘍、視神経疾患：抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経症、Leber 遺伝性視神経症、常染色体優性視神経症、先天性疾患：先天性緑内障、先天性角膜混濁、Peters 奇形、先天性白内障、Coloboma、Leber 先天盲、黄斑変性疾患：オカルト黄斑ジストロフィ、Stargardt 病、錐体・錐体杆体ジストロフィ、Central areolar choroidal dystrophy、Best 病、特発性 C N V、近視性 C N V、Punctate inner choroidopathy, multifocal choroiditis with panuveitis、特発性傍中心窩毛細血管拡張症、X-linked schisis、またはその他視覚系の稀少疾患を対象とし調査を行うこととした。

今後の基礎データとして、まずこの中から 15 疾患を選定し、全国調査を行った。並行して研究分担施設の症例を Web 上で登録出来るシステムを構築し、症例登録を行った。調査によって全国の症例数の実態が把握できたこと、症例登録システムが構築され、稀少疾患のデータベースが作成されたことは、今後体系的な症例収集を行い疾患の概要をより詳細に検討することや、治験などを考える際の重要な資源になると考えられる。

また各分担研究者ごとに担当の疾患について臨床的、基礎的な研究を行い、結果としていくつかの疾患について参考資料に示すような診断基準や重症度分類の提言を行うことが出来た。各分野についての概要を下に述べる。

## **A . 研究目的**

### **視覚系稀少疾患患者の調査**

稀少ゆえに症例の蓄積が進まず、研究進展の妨げとなっている疾患について、今後の研究の基礎となる症例データベースを構築するとともに、全国調査による実態把握を行う。

### **特発性角膜内皮炎**

主要な原因疾患として考えられているサイトメガロウイルスの影響についての実態調査を行う。また中でも予後が不良あるサイトメガロウイルスによる CMV 角膜内皮炎について、ガンシクロビルの全身投与および局所点眼治療の長期的な有効性についてプロスペクティブに検討する。

### **Fuchs 角膜内皮変性症**

角膜内皮細胞密度データの数理的・統計的解析から Fuchs 角膜内皮変性症の重症度分類を作成する。

さらにこれを用いて、各重症度の滴状角膜症患者が白内障手術を受けた場合の、手術侵襲に対する角膜内皮細胞密度の変化について解析を行う。また、比較対照として滴状角膜症例のうち無治療で経過観察をしている例について 1 年間の角膜内皮細胞密度の変化についても調査する。

### **偽落屑角膜内皮症**

偽落屑内皮症の実態把握を目的に、角膜移植を施行した水疱性角膜症を対象に全国多施設調査を行い、水疱性角膜症の原因疾患の分布、治療状況について検討す

る。

また白内障手術を施行した PEX 症例の術前後角膜内皮細胞の密度、眼圧の変化を検討する。

### **Stevens-Johnson 症候群**

Stevens-Johnson 症候群およびその重症型：皮膚の罹患面積が 10% を超えるもの、中毒性表皮壊死融解症（TEN）の症例において、眼障害の有無や程度、後遺症に関わる因子がないかを検討する。

### **先天緑内障**

最適な治療指針の確定のため、金沢大学、熊本大学、国立成育医療研究センターでの手術成績を retrospective に検討する。また一年目の全国調査で症例数が多かった施設を対象に二次調査を行う、これにより 1992 年、1993 年の全国調査と比較して、治療法、弱視ケアに関してどのような変化があるかおよび、現在の治療の実態を検討し、診断基準、診療ガイドラインの作成につなげる。

### **オカルト黄斑ジストロフィ**

オカルト黄斑ジストロフィの症例を集積、遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異別の症例データベースを構築する。

### **錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ**

近年、分子遺伝学的な知見の蓄積によりこれらの疾患概念が変化してきていることを考慮し、今後、治療を目的として稀少疾患としてのデータベースを構築する



にあたりどのような診断基準と分類を行うべきか検討を行う。

国内での症例において *GUCY2D* 遺伝子の寄与、解析の意義を検討する。

### **Leber 先天盲**

わが国での Leber 先天盲患者における原因遺伝子変異の寄与と日本人特有の変異の有無を明らかにする。

### **網膜色素変性症**

日本人における網膜色素変性症患者の *USH2A* の変異と病態の対応関係の基礎データを創出する

### **近視性脈絡膜新生血管**

近視性 CNV に対する bevacizumab または ranibizumab 硝子体注射後の長期経過を検討する。

### **黄斑部毛細血管拡張症**

本邦における各病型の頻度を明らかにし、病態に即した診断基準案を作成する。

### **抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎**

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎について、治療実績に関する全国アンケート調査で、その実態調査を行い、診療ガイドラインの案を策定する。

### **外傷性視神経症**

経角膜電気刺激法が、視神経・網膜残存機能の評価および視機能予後の予測に活用出来るかを検討する

## **B . 研究方法**

### **視覚系稀少疾患患者の調査**

稀少性、重症度を考慮して選定した、15 の疾患について日本眼科学会の専門医認定施設 1,148 病院および主要な小児医療施設 10 病院、合計 1,248 病院に対して、2011 年に外来を受診した症例数について書面で調査を行う。

また研究分担施設に通院中の症例に関しては Web 上で症例登録が出来るシステムを構築し、データ登録を行う。

### **特発性角膜内皮炎**

特発性角膜内皮炎研究班が作成した診断基準（案）に基づき、日本角膜学会会員 1160 名を対象に CMV 角膜内皮炎の発症状況に関する実態調査を行う。

特発性角膜内皮炎症例の前房水を用いて PCR 法による病原微生物遺伝子の網羅的検索を行い、特にサイトメガロウイルスについては RT-PCR で定量的解析を行う。抗サイトメガロウイルス治療薬の全身および局所治療による前房内サイトメガロウイルス DNA 量および臨床的改善を指標とした治療効果の評価を行う。

新規診断例に対し、ガンシクロビル点眼および点滴の治療を行い、その治療効果を前向きに検討する。

### **Fuchs 角膜内皮変性症**

これまでに角膜内皮細胞検査（スペキュラーマイクロスコープ）を受けた計 1971 症例 3281 眼のデータを集計した。これを滴状角膜の所見の有無、角膜浮腫の有無、重症度によって定められる臨床的重症度分類によって各 stage に分類する。

年間の角膜内皮細胞減少率を推定するモデルを開発し、この値が上記の stage 分類とどのような対応を示すか調べる。

平成 25 年度に慶應義塾大学眼科で白内障手術を受けた滴状角膜症例の 10 例に対し、白内障手術前と、術後 1 カ月での、スペキュラーマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定する。

また平成 24 年 4 月から平成 26 年 1 月までに慶應義塾大学眼科外来を受診し、手

術を施行せず保存的治療で経過観察を受けている滴状角膜症例 5 例に対し、スペキュラーマイクロスコープ検査による角膜内皮細胞密度を測定し、年率での変化量を計算した。評価は全て右眼で行った。

### **偽落屑角膜内皮症**

片眼性偽落屑症候群症例 27 例の罹患眼、僚眼、および正常眼について、

生体レーザー共焦点顕微鏡(IVCM)観察、角膜知覚測定、細胞密度、基底細胞下神経線維叢密度および蛇行率、RCM 画像の解析を行った。

強角膜切開小切開白内障手術(超音波乳化吸引術 PEA+IOL)を受け、術中術後合併症なく経過した症例、PEX 症例 140 例 181 眼(平均  $67 \pm 8.2$  歳)および性別、年齢をマッチした正常眼 120 例 194 眼(平均  $71 \pm 7.4$  歳)を対象に、白内障術前、術後 2W, 4W, 3M 及び 6M 時点で角膜内皮密度検査、細胞密度、変動係数(CV 値)、6 角形細胞出現率(6A)、眼圧について検討した。

### **Stevens-Johnson 症候群**

Stevens-Johnson 症候群 168 例、中毒性表皮壊死症 79 例の 247 例について、急性期眼障害の程度を、眼障害なし、グレード 1(結膜充血のみ)、グレード 2(偽膜形成もしくは角膜びらんのどちらか)、グレード 3(偽膜形成と角膜びらんの両方を認める)の 4 段階に分類し、患者背景(年齢、性別、被疑薬等)、全身的重症度、後遺症の関連について、探索的解析を実施した。

### **先天緑内障**

金沢大学で発達緑内障に対し、線維柱帯切開術を施行した 11 例 18 眼、熊本大学

で同手術を試行した 17 例 23 眼、国立成育医療研究センターで治療を行った 55 例 94 眼について手術時年齢、主訴、病型、初回検査所見、術後眼圧、弱視の有無、斜視の有無、手術不成功に影響する因子の有無を検討した。

また平成 24 年度に行った全国調査の結果で 5 例以上の症例数を治療していると回答があった 42 施設を対象に同様の項目を含む二次調査を行った。

### **オカルト黄斑ジストロフィ**

すでに論文で報告している 4 家系と別に複数のオカルト黄斑ジストロフィ家系(優性、劣性、孤発)を調査し、タイルクトシーケンスあるいはエクソームシーケンスによって、既知遺伝子変異の出現頻度および新規遺伝子変異の探索を行った。

### **錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ**

我が国において日本語で報告された錐体ジストロフィおよび黄斑ジストロフィにどのような疾患が含まれているかを知るために、医学文献データベースである医中誌を検索し、論文を検討した。

錐体杆体ジストロフィが疑われた 8 家系 10 症例について、PCR を用いて *GUCY2D* 遺伝子の全エクソンを増幅し、サンガー法によるシーケンシングにより、変異のスクリーニングを行った。

### **Leber 先天盲**

わが国の LCA 患者の分子遺伝学的背景を知るために、*EYS* 遺伝子の 2 つの高頻度変異(c.4957\_4958insA、c.8868C>A 変異)と、*RPE65* 遺伝子の全エクソンを、PCR 法と、ダイレクトシーケンス法で検討した。

### **網膜色素変性症**

常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、伝子検査について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた患者の末梢血よりDNAを抽出し、USH2A遺伝子の73エクソンをPCRダイレクトシーケンズ法にて解析した。また、変異を同定できた患者で、承諾の得られた者に対して聴力検査を行った。

### **近視性脈絡膜新生血管**

近視性脈絡膜新生血管に対し、bevacizumab (Avastin®) 1.25mg 硝子体内注射を施行した 47 名 48 眼およびranibizumab(Lucentis®)0.5mg 硝子体内注射を施行した 15 例 15 眼について、長期の経過観察を行った。

### **黄斑部毛細血管拡張症**

分担研究者の施設で黄斑部毛細血管拡張症と診断された 27 例の特徴を検討した。

### **抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎**

日本眼科学会の専門医認定施設を対象に抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の治療実績に関するアンケート調査を行い、その実態調査を行った。

班員の三村治（兵庫医科大学主任教授）を委員長，不二門尚（大阪大学大学院教授）を副委員長とし、日本神経眼科学会より推薦のあった植木智志（新潟大学），毛塚剛司（東京医科大学），敷島敬悟（慈恵会医科大学），菅澤淳（大阪医科大学），中馬秀樹（宮崎大学），中尾雄三（近畿大学），中村誠（神戸大学），山上明子（井上眼科病院）の 8 名の研究協力者を委員とする抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、検討を加えた最終案を日本神経眼科学会理事会および評議員会で承認の

うえ、日本眼科学会雑誌に掲載する。

### **外傷性視神経症**

大阪大学医学部附属病院にて電気刺激治療を受けた片眼性の外傷性視神経症患者 42 人（男性 34 人、女性 8 人、 $32.9 \pm 19.9$  歳）に対して電気刺激を行い、得られた Phosphene と視力、OCT による網膜厚、視野を比較した。電気刺激条件は 20Hz の交流電流、電流量は 50 ~ 2000  $\mu$ A。視野のどこかに Phosphene が発生する最低の電流量を周辺 Phosphene 閾値、視野中心に Phosphene が発生する電流量を中心 Phosphene 閾値とした。

## **C. 研究結果**

### **視覚系稀少疾患患者の調査**

質問を発送した 1248 施設のうち 473 施設より回答を得た。地域的な内訳は、北海道地方 24 施設、東北 30、関東 151、北陸 26、中央高地 24、東海 39、近畿 85、中国 26、四国 27、九州沖縄 41 であった。

報告された症例数は各疾患によって多少の差があるが 100 ~ 500 例であった。大部分の病院ではいずれの疾患もごく少数で、性別、患側も含めて地域的な違いはなかった。疾患ごとに一部の施設に症例が集中している偏りがみられた。

東京医療センター内のサーバーに Web データベースを構築。対象となる疾患群について計 690 例の症例登録を行った。疾患によっては、数施設の協力のみで昨年行った全国調査の症例数の半数以上を確保することも可能であることが確認された。

また必要に応じ、臨床所見の画像、疾患情報調査表を登録出来る仕様としており、Web 上で画像の閲覧、データ収集が可能

となった。

### 特発性角膜内皮炎

全国調査でサイトメガロウイルス角膜内皮炎と診断された 106 例 109 眼が報告された。高齢の男性に多く、特徴的臨床所見として、コインリージョンや拒絶反応線様の角膜後面沈着物を伴う角膜内皮炎を生じ、虹彩炎、眼圧上昇の合併率が高いことが確認された。また生体角膜共焦点顕微鏡による観察により全例で“ Owl 's Eye sign ” が認められ、非侵襲的検査である生体角膜共焦点顕微鏡の補助診断としての有用性が示された。

サイトメガロウイルス-DNA 量は再発性炎症、眼圧上昇と相関しており、ガンシクロビル全身投与・局所投与の併用療法の有効性と安全性が示された。

### Fuchs 角膜内皮変性症

これまでに開発した内皮細胞減少曲線モデルをあてはめた解析により内皮細胞減少率 1.4%の曲線 ( $EC_{0.1.4}$ ) と 2%の曲線 ( $EC_{0.2.0}$ ) の減少曲線を用いることで、滴状角膜の症例を臨床的重症度に対応する 3 群にわけた分類法を新たに提唱した。

この分類による re-Fuchs 角膜内皮症症例は無症状角膜グッタ 症例と比較し、白内障手術前後 (1 カ月) の角膜内皮細胞密度減少量が大きい傾向があったが、現時点で有意差は認めなかった。一方、角膜内皮細胞密度変化率には両者の間に有意差を認めた。滴状角膜症例 5 例の内皮細胞密度減少率は平均で  $23.3 \pm 11.4\%$  /year であった。男性、高齢者、観察開始時の内皮細胞密度が低い症例で、内皮細胞減少量が大きい傾向がみられたが、い

ずれも有意ではなかった。

### 偽落屑角膜内皮症

偽落屑眼、その僚眼、正常眼を比較すると、偽落屑眼で、角膜知覚が低下、角膜上皮、実質、内皮の細胞密度が減少、基底細胞下の神経線維の密度が低下、蛇行率が増大していた。また神経叢に炎症細胞浸潤、偽落屑物質と思われる所見が見られた。

白内障手術症例において偽落屑症症例では、角膜内皮細胞密度が正常眼より有意に減少していることが確認された。また、術後各観察時点において PEX 眼の内皮細胞減少率は正常眼群と同様であった (5.9% vs. 6.9%)。

### Stevens-Johnson 症候群

眼障害は Stevens-Johnson 症候群の 73.2%、中毒性表皮壊死症 80.0%に見られた。

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症のいずれも、急性期眼障害が高度であるほど患者年齢が若い傾向があった。

また急性期の眼障害が高度なほどに被疑薬として総合感冒薬と非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAID) が占める割合が高く、逆に抗生物質、抗てんかん薬、痛風治療薬が占める割合が低い傾向を認めた。

経過中に 16 例 (6.5%) が死亡しており、死亡した 16 例中 13 例が中毒性表皮壊死症であった。後遺症として視力障害を 32 例 (13.0%)、ドライアイを 70 例 (28.3%) に認めた。

### 先天線内障

金沢大学での手術時月齢は、平均  $14.2 \pm 21.3$  か月であった。病型は早発型

発達緑内障が 10 眼、遅発型が 2 眼、Peters anomaly、Axenfelt-Rieger 症候群が各々 1 例 2 眼、Stuge-Weber 症候群が 2 眼であった。手術回数は、平均  $1.5 \pm 0.9$  回 (1 回 ~ 4 回) であった。術前全身麻酔下眼圧は  $29.3 \pm 9.0$  mmHg (16 ~ 50 mmHg)、術前全身麻酔下角膜厚は  $640.4 \pm 195.8$   $\mu$ m (504 ~ 880  $\mu$ m)、最終眼圧は  $17.9 \pm 4.4$  mmHg であった。抗緑内障薬は、最終眼圧測定時に 18 眼中 11 眼 (61.1%) で使用していた。薬物療法を併用して眼圧がコントロール出来ている率は、36 か月 94%、60 か月生存率 85% (95% CI : 62 ~ 100%) であった。視機能は、11 例 18 眼中 10 例 16 眼で屈折矯正を必要とし、11 例のうち 6 例で健眼遮閉による弱視治療が必要であった。

熊本大学での手術時年齢は平均 21.1 歳で、23 眼中 20 眼 (87%) に、なんらかの緑内障手術の既往を認めた。うち線維柱帯切開術のみの既往が最多で 12 眼であった。線維柱帯切除術での成功確率は、術後 1 年の時点で 80.5%、術後 3 年の時点で 74.3% であった。緑内障病型が続発発達緑内障であることは、原発発達緑内障であることより有意に予後不良であった。術前眼圧は平均 33.2 mmHg、最終受診時眼圧の平均値は 14.7 mmHg で、術前後では有意に眼圧下降を認めた。

国立成育医療研究センターでは女兒 20 例 (36.4%)、男児 35 例 (63.6%)、両眼性 39 例 (70.9%)、片眼性 16 例 (29.1%) であった。初診年齢は 49 例 (89.1%) が 1 歳未満ことに 31 例 (56.4%) 6 か月以前であった。主訴は、重複を含め、角膜混濁 42 例、角膜拡大 22 例、流涙

5 例、充血 2 例であった。6 家系で家族歴があった。眼合併症は、なし 64 眼 (68.1%)、Sturge-Weber 病 8 眼 (8.5%)、無虹彩 14 眼 (14.8%) (全欠損 4 眼、部分欠損 10 眼)、Peters 奇形 2 眼 (2.1%)、Rieger - Axenfelt 奇形 2 眼 (2.1%)、前眼部ぶどう腫 1 眼 (1.2%) であった。全身合併症は、心疾患 7 例 (12.7%)、発達遅滞 4 例 (7.3%)、その他 10 例 (18.2%) (多発奇形 3 例、その他症候群 3 例) であった。初診時あるいは初回睡眠下・麻酔下検査において、眼圧 30 mmHg 以上 56 眼 (59.5%)、角膜拡大 41 眼 (43.7%)、Haab 線条 33 眼 (35.1%)、High insertion 57 眼 (60.6%) であった。手術は 96% が 3 回の trabeculotomy と薬物の併用によってコントロールされていた。この間に視神経乳頭 cupping は 34.4% で進行し、初診時に既に total cupping に近いものも加えれば、40% におよぶが、視力は約 60% で 0.1 以上が得られた。

全国調査では 26 施設 (61.9%)、370 例 676 眼について回答があった。約 60% の症例で発症年齢は 24 か月未満、初診時眼圧は、21 mmHg 以上が 323 眼 (47.8%)、30 mmHg 以上が 221 眼 (32.7%) と、高眼圧の症例が多かった。角膜径拡大は 221 眼と約 1/3 の症例で認めた。隅角所見は隅角異常ありが 100 眼 (14.8%)、なしが 336 眼 (49.7%) で、検査未施行が 166 眼 (24.6%) であり検査の難しさがうかがわれた。家族歴はありが 66 例 (17.8%)、なしが 195 例 (28.8%)、未聴取が 97 例 (26.2%) であった。ほとんどの症例で手術が施行され、308 眼 (45.5%) で薬物療法を併用して

いた。全身合併症が 70 例 (18.9%)にみられた。経過中に眼振が出現した例が 20 例 (5.4%)、斜視は 42 例 (11.4%)、弱視治療を行ったのは 46 例 (12.4%)、眼鏡装用は 130 例 (35.1%)で必要であった。

### オカルト黄斑ジストロフィ

今回新たに 2 2 家系が調査され、R45W ( 5 家系 ) S1199C ( 4 家系 ) Q1987X ( 1 家系 ) G221R ( 1 家系 ) S676C ( 1 家系 ) G1200D ( 2 家系 ) T1196I ( 1 家系 ) T1194M ( 1 家系 ) などの既知と新規遺伝子変異が発見された。最も多い変異は R45W で、2 2 家系中 1 0 家系で変異が検出された。さらに S1199C 変異も高い頻度で検出された。

### 錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィ

2013 年までに錐体ジストロフィとして 120 件の報告が検察された。このうち抄録のあるものが 38 件であった。白点状眼底に伴う錐体ジストロフィの報告が 18 件 ( 20 症例 ) であった。これらの一部は *RDH5* 遺伝子の解析で異常が検出されていた。標的黃斑病巣 ( bull 's eye ) については、症例報告としての報告は少なく、電気整理学的な検討や色覚、あるいはロービジョンの関連する論文のなかで症例として提示されているものが多かった。症例数として最も報告の多かった緒方らの報告では、10 年間に錐体ジストロフィ 48 例 96 眼を経験し、眼底所見は bull 's eye 型の 18 例、びまん性色素上皮萎縮型の 21 例が多かったとしている。黄斑ジストロフィについては黄斑変性として 6070 件が検索された加齢黄斑変性を除くと 47 件に絞られた。ほとんどが卵黄様黄斑変性ある

いは Stargardt 病であった。

本邦の 2 家系 4 例に疾患と関連する遺伝子変異が検出された。家系 A の 2 症例は、p.R838H 変異を、他の家系 B の症例は p.R838C 変異をヘテロ接合で持っていた。いずれも他の部位には、病因となりうる遺伝子変異は検出されなかった。発端者はいずれも黄斑の変化は軽微で、視神経乳頭が蒼白化しているため、当初は視神経疾患が疑われ精査を受けており、その後 ERG 検査と眼底 OCT 検査で錐体( 杆体 ) ジストロフィの診断に至っていた。

### Leber 先天盲

*EYS* 遺伝子の高頻度変異である、エクソン 26 の c.4957\_4958insA 変異と、エクソン 44 の c.8868C>A 変異をもつ患児はいなかった。したがって、*EYS* 遺伝子の高頻度変異は LCA には関係しないことが明らかになった。

*RPE65* 遺伝子については、1 例の孤発例のエクソン 11 に c.1154C>T ( p.T385M ) 変異をヘテロ接合体で認めたが、正常コントロールの 96 アレルの検討ではこの異常を認めなかった。この変異は SIFT では「 affect protein function 」、Ployphe2 では「 probably damaging 」と判定され、疾患の原因である可能性があると考えられた。

### 網膜色素変性症

非症候群性の常染色体劣性網膜色素変性症患者の内、*EYS* 遺伝子に原因変異を同定できた患者を除いた患者を対象として *USH2A* 遺伝子の変異解析を行い、3 症例に原因変異を認めた。

### 近視性脈絡膜新生血管

Bevacizumabによる治療では治療回数は平均 1.75 回 (1~4 回) であり、48 眼中 26 眼 (54.2%) は 1 回の治療で CNV の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 48 眼中 22 眼 (45.8%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 8 眼 (16.7%)、残りの 18 眼 (37.5%) は視力の維持であり、8 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られた。治療前の logMAR 視力は 0.56、治療 4 年後の logMAR 視力は 0.38 で、有意な改善が見られた。

Ranibizumab による治療では 15 眼中 6 眼 (40.0%) は 1 回の治療で CNV の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。

追加投与回数は平均 0.9 回であり最大でも 3 回であった。追加投与が必要となった群の CNV 面積は  $2.20 \pm 2.64 \text{cm}^2$ 、必要としなかった群では  $0.68 \pm 0.36 \text{cm}^2$  であり、有意に追加投与不要の群で CNV 面積が小さかった。また中心窩下に生じた CNV (中心窩下 CNV) では平均 1.1 回、中心窩外に生じた CNV (中心窩外 CNV) では平均 0.3 回と中心窩外 CNV の方が追加投与は少なかった。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 15 眼中 7 眼 (46.7%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 5 眼 (33.3%)、残りの 3 眼 (20.0%) は視力の維持であった。治療前の logMAR 視力は 0.51、最終受診時の logMAR 視力は 0.41 で、有意な改善は認められなかった。

治療後に CNV 周囲に網脈絡膜萎縮が発生した症例は 15 眼中 11 眼あり、視力悪化

群では全例に網脈絡膜萎縮が発生していた。

### 黄斑部毛細血管拡張症

27 例のうち 20 例 (74.1%) が Type 1、5 例 (18.5%) が Type 2、2 例 (7.4%) が Type 3 であった。

この病型別の頻度は欧米でのものと差異がみられ、その原因として人種間の疾患関連遺伝子変異の差が考えられた。

診断基準案を作成し、異なる施設間でも再現性を持って診断が出来ることを確認した。

### 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎

対象症例は 196 症例 (男性 24 人、女性 170 人) で、平均年齢は  $52.1 \pm 15.8$  歳 (9~88 歳、中央値 54 歳) だった。眼痛は 49.2% に、全身症状は 39.3% に見られた。MRI では視神経所見は 86.1% に、脊髄所見は 42.4% に見られた。抗アクアポリン 4 抗体以外の自己抗体は 43.6% に見られた。視力低下は両眼性が全体の 48.0% だった。乳頭浮腫は 25.7% に見られた。初診時の平均視力は 1.47 logMAR (0.034)、最終視力は 1.29 logMAR (0.051) だった。再発回数は  $1.5 \pm 2.3$  回 (中央値 1 回) で、ステロイドパルス治療は  $3.3 \pm 4.0$  回 (中央値 2 回) 行われた。追加治療としては、血漿交換療法が 30.8% に、免疫吸着療法が 5.5% に、免疫グロブリン療法が 6.0% に、エンドキサンパルス療法が 2.2% に行われた。これらの追加治療が発症 1 ヶ月以内に行われた症例では、追加治療を行っていない症例に比べ、初診時視力が低く、視力改善が良好な傾向が見られた。

これらの結果も踏まえ、診療ガイドライン案を策定した。

## D. 考察

研究班全体として、データベースを収集することと並行して、各疾患を専門とする施設が中心となり個別の研究を効率よく進めることができた。特にオカルト黄斑ジストロフィ、錐体杆体ジストロフィ、Stargardt 病、近視性脈絡膜新生血管などについて、集約的に DNA 解析を行うことができた。このようなデータを蓄積することで、いくつかの疾患について診断基準、診療ガイドラインをまとめることが可能となった。施設ベースで個々の疾患を研究することと比較し、効率よく症例情報の収集、サンプルの解析が出来たものとする。

### 1) 達成度について

計画の中心となる症例データベースを構築し、情報収集に関して各施設で倫理委員会の承認を得て、当初の予定通り、各施設での症例登録をすすめることができた。

特に頻度が少ない疾患を網羅すべく、全国1064の一般研修施設を対象に郵便での全国調査を行った。その結果に基づき、年間5例以上の症例を持っている施設を対象に先天緑内障のより詳細な調査を行うことができた。

一部疾患についてDNA収集に加え網羅的な解析を開始しており、この点では目標より先行している。

ほとんどの疾患で診断基準案やガイドライン作成に着手し、抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎についてはこれが完

了した。

DNA以外の生体サンプルについては、各疾患とも近年手術が必要となる症例が減少していることもあり、残念ながら体系的に収集するだけの症例数は確保できていない。

以上のように当初の目的であるデータベースによる症例管理、それと並行した全国調査、個別疾患の研究と一部疾患での診療ガイドライン作成、DNAサンプルの拠点的解析については達成できたと考える。一方DNA以外の生体サンプルとして、角膜移植時の変性角膜や、緑内障手術時の強膜片などを解析することを想定していたが、保存、輸送の問題、集約的に解析するだけの設備の問題から2年間という期間内では達成できなかった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国際的に稀少疾患については、データベース化、多施設での集約ということがすすみつつある。今回の成果により、視覚系の疾患について今後集約的な解析を行うための基盤が出来たと考える。一元的に情報を管理できることから、今後の学術研究の進展、国際的なコンソーシアムの創設に寄与するものと期待される。個別の疾患について既に診断基準、診療ガイドラインを作成しており、今後作成、改訂されるものとあわせて、公衆衛生上社会に貢献するものと思われる。

### 3) 今後の展望について



本研究班での研究は今年度で一旦終了となる見込みであるが、全国調査の結果、データベースについてはどのような研究を行うにせよ有用なものとなると思われる。これらのデータについては継続することとなる事業に引き継ぐ予定である。データベース構築事業を中心として、各疾患で担当となる研究分担者がそれぞれ研究を主導することで、効率的に研究を行うことができた。Web上のデータベースにより症例の蓄積、情報の管理が容易になった。これらの情報をもとにいくつかの疾患について

## **1．特許取得**

なし

## **2．実用新案登録**

なし

## **3．その他**

なし

## **E．結論**

我が国における15の難治性・稀少疾患の実態について、2011年に眼科を受診した症例数の全国調査を行った。どの施設にどの程度の症例がいるというデータを把握することで、今後のさらに詳細な調査を行う基盤となると考えられた。

並行して各疾患について臨床的、基礎的な研究を行うことにより、いくつかの疾患で診断基準や重症度分類の提言、より詳細な診断や、治療法の開発につながる成果が得られた。

## **F．健康危険情報**

なし

## **G．研究発表**

### **1．論文発表**

関連業績に記載

### **2．学会発表**

国内学会口頭発表 52 件

海外学会口頭発表 16 件など

## **H．知的財産権の出願・登録状況**



### **III. 参考資料**

診療ガイドライン、診断基準案

## **Fuchs 角膜内皮変性症および滴状角膜 重症度分類案**

Stage 0 : 滴状角膜なし ( 正常群 )

Stage 1 : 角膜内皮検査で滴状角膜があるが、角膜浮腫がないもの。

stage 1a: asymptomatic guttata cornea (AGC)

stage 1b: borderline guttata cornea (BGC)

stage 1c: pre-Fuchs corneal dystrophy (pre-FCD)

Stage 2 : 滴状角膜があり、角膜浮腫が軽度～中等度認められるもの。

Stage 3 : 滴状角膜があり、角膜浮腫が高度に認められるもの。

## 偽落屑角膜内皮症の診断基準について

偽落屑症候群 (Pseudoexfoliation Syndrome, PEX) とは水晶体前囊、虹彩瞳孔領に白色の落屑状物質が沈着する病態で、1917年にフィンランドの医師 Lindberg により初めて報告された。PEX 症例は白内障、緑内障を合併しやすく、白内障など内眼手術時術中、術後合併症の発生率が高いことが知られている。近年、LOXL1 遺伝子の異常に関連し、脳梗塞、心筋梗塞、アルツハイマー病など全身疾患にも関与することが注目されている。

PEX 関連角膜内皮障害の臨床報告は、1981年 Abbott らにより報告された原因不明の角膜内皮障害が最初であろう。臨床所見より炎症、感染、外傷、手術歴などの内皮障害の原因がなく、内皮に guttata 所見がないことから non-guttate corneal endothelial degeneration と名付けられていた。その後、1998年 Nauman らが類似した原因不明の角膜内皮障害症例を報告し、光学および電子顕微鏡により、角膜内皮面に線維物質の付着、デスメ膜の肥厚、特に fibrillar layer を確認し、PEX fiber の存在を証明した。このような“原因不明”の内皮減少症例は、non-guttate corneal endothelial degeneration ではなく、PEX による PEX 角膜内皮症 (PEX endotheliopathy) の概念を提唱した。しかしながら、今日まで PEX 角膜内皮障害の病態は十分には解明されていない。日本においては、PEX 内皮症の概念すら浸透されず、その診断基準も全くなされていない。

我々の PEX 研究の取り組みとして、1) レーザー共焦点生体角膜顕微鏡を用いて PEX 症例の角膜を観察し、角膜各層の細胞密度の減少、基底細胞下神経線維密度の減少、PEX 物質の沈着が生体で確認されることを報告した (Zheng, IOVS 2011)。2) 片眼性 PEX 症例において、前眼部光干渉断層計(OCT)を用いて、PEX 眼、僚眼の前房深度、隅角の開放度、虹彩 水晶体の接触長 (Iridolenticular distance, ILCD) を比較検討した。浅前房、隅角開放度低下、ILCD の増大は PEX の発症因子であり、PEX は両眼性疾患で、片眼性 PEX 症例の僚眼は PEX の前臨床段階であることを報告した (Zheng, IOVS 2011)。3) 全国多施設調査を行い、(2008年~2010、3年間) 水疱性角膜症角膜移植を受けた症例のうち原因不明と診断された症例頻度は 11.6% であり、その内 PEX 内皮症症例は 47.3% と高率に存在し、PEX 角膜内皮症は水疱性角膜症の原因疾患として鑑別を要する重要な疾患であることが示された。

本研究は、PEX 角膜内皮症についてその診断基準を提案したものである。

## PEX 角膜内皮症の診断基準（案）

### PEX 角膜内皮症の定義

偽落屑症候群による角膜内皮細胞減少症

#### 1. 臨床所見

- 1) 角膜内皮細胞密度減少を認める ( $< 2000$  個/ $\text{mm}^2$ )
- 2) 虹彩もしくは、散瞳状態にて水晶体前嚢に PEX 物質を認める。
- 3) 内皮細胞減少をきたす他の原因を認めない。

#### 2. 検査所見

- 1) 角膜透過型電顕にて PEX fiber (PEX 繊維) を認める。
- 2) 生体共焦点顕微鏡にて角膜実質、内皮に高輝度 PEX 物質確認。
- 3) 角膜知覚低下を認める

PEX 内皮症確定診断：1 - 1) 3) および 2 - 1)

1 - 2) 細隙灯顕微鏡的所見は必須ではない (細隙灯顕微鏡で確認されなくても電顕で確認されれば確定診断される)

PEX 内皮症の疑い診断：1 - 1) 2) 3)

#### 3. 参考所見

生体共焦点顕微鏡所見

- a) 角膜上皮基底細胞、ケラトサイト、内皮細胞の密度減少
- b) 基底細胞下神経線維層 (subbasal corneal nerve plexus) 密度減少、湾曲度 (tortuosity) の増大

c) 細隙灯顕微鏡所見

PEX 眼の傍眼、細隙灯顕微鏡で PEX 物質確認できなくても内皮減少を認め、内皮細胞減少をきたす他の原因を除外でき、生体顕微鏡所見あれば、PEX 角膜内皮症を強く疑う症例として診断される。(確定診断は透過電顕による PEX fiber の確認である)

## 黄斑部毛細血管拡張症診断基準案

黄斑部毛細血管拡張症（IMT）は黄斑部の毛細血管拡張を特徴とする疾患群の総称である。2006年に Yannuzzi らは臨床的特徴の差異により Type 1（血管瘤型）、Type 2（傍中心窩型）、Type 3（閉塞型）といったサブタイプ分類を行ったが、明確な診断基準が存在しないことが問題であった。IMT の中でも頻度の高い Type 1、Type 2 の診断基準案を提示する。

### Type 1 IMT

フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）で片眼性の多発性の毛細血管瘤を伴う黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出  
網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病網膜症など他の網膜血管病変による変化が否定される

上記の かつ を満たすものを確実例とする

### Type 2 IMT

FA で両眼性に黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出がみられる  
光干渉断層計で FA の蛍光漏出に一致しない網膜内外層の萎縮

上記の かつ を満たすものを確実例とする

## Leber 遺伝性視神経症(Leber Hereditary Optic Neuropathy: LHON)の診断基準(案)

### 主要所見（必須）

急性ないし亜急性に発症。

発症後数日から数週で重篤な視力低下。

数か月以内に両眼性の視力低下。

蛍光眼底造影検査で、視神経乳頭や血管から蛍光漏出を認めず。

\*ミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める。

### 副次的所見

発症初期に、視神経乳頭の発赤・腫脹、傍乳頭毛細血管拡張。

対光反応が良好。

視野検査で中心部絶対暗点。

母系遺伝。

### 鑑別診断

優性遺伝性視神経萎縮(DOA)

欠乏性（喫煙・飲酒）視神経症

中毒性視神経症

錐体ジストロフィー

主要項目の5項目を全てみたまず場合 Leber 遺伝性視神経症と診断する。

\* Leber 病ではミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める場合が95%を占めている。

### 重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。



## 優性遺伝性視神経萎縮 (Dominant Optic Atrophy: DOA) 診断基準 (案)

### 診断基準

#### 主要項目 (必須)

- 10歳までに両眼に発症する中等度から重度の視力障害
- 両眼性の視神経萎縮または視神経乳頭耳側蒼白
- 常染色体性優性遺伝歴
- 光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) で非特異的な網膜神経線維層厚の菲薄化と正常の光受容器層厚

#### 副次的所見

- 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEPs) の振幅の減弱, 潜時の延長
- 色覚検査で青黄異常
- MRI 冠状断 STIR 法で視神経直径の縮小および軽度の高信号

#### 鑑別診断

- Leber 遺伝性視神経症
- 中毒性視神経症
- 圧迫性視神経症
- 視神経炎後視神経萎縮
- 緑内障性視神経萎縮

主要項目の 4 項目を全てみたす場合優性遺伝性視神経萎縮と診断する。

#### 重症度分類

軽症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

## 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン

はじめに

<ガイドライン活用にあたって>

本ガイドラインは現在施行されている治療法のエビデンスを示したもので、すべての症例に均一に当てはまる画一的な治療法ではない。個々の患者に特有な臨床症状に配慮し、最もふさわしい治療法を選択するための指針である。

<治療目的>

症状を寛解に導き、再発を予防して生命予後、視機能予後、ひいては患者のQuality of Lifeを改善すること。

<用語・略語>

用語は日本眼科学会用語集（改訂第5版）、日本神経眼科学会用語集、および神経学用語集（改訂第3版）に従い表記した。頻用する用語は初出のみ英文とともに全部を記載し、括弧内に略語を記し以後は略語として表記した。

（例）

アクアポリン4 aquaporin4 (AQP4)  
視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO)  
多発性硬化症 multiple sclerosis (MS)  
視神経炎 optic neuritis (ON)  
副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド)  
プレドニゾロン prednisolone (PSL)

抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会

厚生労働省「難治性疾患等克服研究事業」分担委員：不二門尚

厚生労働省「難治性疾患等克服研究事業」分担委員：三村 治

研究協力者：植木智志

毛塚剛司

敷島敬悟

菅澤 淳

中馬秀樹

中尾雄三

中村 誠

山上明子

## 第1章 定義，病因，疫学

### ．抗アキアポリン4抗体陽性視神経炎の定義

アキアポリンaquaporin ( AQP ) は細胞膜に存在する水チャンネルであり，視神経のアストロサイトにはAQP4とAQP9が発現する．このうちのAQP4に対する循環自己抗体が血清に存在し，これを主たる病因として発症する視神経炎を抗アキアポリン4抗体陽性視神経炎（抗AQP4陽性視神経炎）と定義する．本症の診断基準を別表1に示す．本症は従来視神経脊髄炎（neuromyelitis optica : NMO , 別表2）Lennon2004 , 2005 , Wingerchuk2006）の関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorder : NMOSD）の一部とみなされていたものであるが，その頻度，特徴的な眼症状，予後の重要性から難治性視神経炎の1型として新たに扱うべきものである．

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 364:2106-2112,2004

Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med 202:473-477,2005

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG.: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 66:1485-9,2006

### ．病因

血液脳関門blood-brain barrier ( BBB ) のアストロサイトの足突起に豊富に存在位している水チャンネルであるAQP4に対する循環自己抗体（NMO免疫グロブリンIgG）が，補体仲介や細胞仲介のアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症や脱髄を惹き起こす（Tradtrantip L2012）．これはNMO患者血清を実験的にラットで作製した自己免疫性脳炎モデルに注射すると，マクロファージ，好中球，好酸球の炎症細胞浸潤とアストロサイトの喪失や免疫グロブリンと補体の沈着がみられ，さらに病変部位からAQP4が完全に消失することなどが明らかにされている（Jaruss S,2010）．ただ明確な症状の発生には抗AQP4抗体は補体の賦活化が必要で，補体の賦活化なしではマウスで無症候性のAQP4消失とアストロサイトの賦活を起こすものの，脊髄炎，脊髄の脱髄やアストロサイトの細胞毒性を惹き起こすことはないとされている（Chan2012）．

Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS: Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. Ann Neurol 71:314-322,2012

Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383-392,2010

Chan KH, Zhang R, Kwan JS, Guo VY, Ho PW, Ho JW, Chu AC: Aquaporin-4 autoantibodies cause asymptomatic aquaporin-4 loss and activate astrocytes in mouse. J Neuroimmunol 245:32-38,2012

## ・疫学

### 1．有病率と人種差

NMOに関しては多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）と関連しての有病率の推計はいくつか国内外でみられる（Kuroiwaら、Cabreら）が、抗AQP4抗体陽性視神経炎に関しては、未だわが国では有病率を推定できるような全国調査は行われていない。また、その頻度や臨床的な特徴に人種差があることはすでに多くの報告がある。例えば、英国の抗AQP4抗体陽性NMOSDは日本人の同疾患よりもより重症の疾患であり、より重症の発作で発症し、より再発が多く、経過においてもより早期に免疫抑制をしているにもかかわらず視覚および運動の不自由度が高い（Kitley J,2012）。さらに同じ英国患者群でも民族間で重要な違いがみられる。すなわち、より若い発症年齢のアフリカ・カリブの患者はコーカサス人種の患者よりも多く脳に多局所の発作を起こし、視覚の不自由度がより高くなる（Kitley J,2012）。これはキューバでの多民族のNMOの結果でも示されている。キューバでの黒人のNMO患者は有意に年長であり、より多く再発と運動障害をきたし、脳幹誘発電位と脳MRIでより多くの異常を示す（Cabrera-Gomez）。また、イタリアでの脱髄疾患患者の後ろ向き研究では、NMO患者はわずか1.5%であり、NMO患者の77%は脊髄病変を伴っていた。脊髄病変のないNMO患者の比は全体のわずか0.35%であるとされる（Bizzoco2009）。一方、わが国でのMS疑いの視神経炎と特発性視神経炎74例で抗AQP4抗体を測定したところ、実に28例（37.8%）で陽性であった（中尾2008）。さらに日本人では、女性が男性より圧倒的に多い（中尾2008）。日本人での28例の抗AQP4陽性の視神経炎患者、583例の抗AQP4陽性のNMO患者では、それぞれ96.4%、91.4%が女性であり、比較的高齢者に多くみられている（中尾2008、Nagaishi2011）。一方、米国では発症の平均年齢は41.1歳であり（Mealy 2012）、さらに、幼児での発症報告例もあり（Nagaishi2011）、あらゆる年齢で発症する可能性がある。

Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T, Toyokura Y, et al. : Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1084 cases. Neurology 25:845–851,1975

Cabre P, Heinzlef O, Merle H, et al. : Multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Martinique. Neurology 56:507–514,2001

Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R: An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. J Neurol 256:35-44,2009

Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihira K, Palace J: Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive

patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135:1834-1849,2012

Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, : Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256:1891-1898,2009

中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, 山田郁子, 阪本光, 楠進, 宮本勝一: 抗アкваポリン4抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* 25:327-342,2008

Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M: Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis Epidemiology of NMO. *Arch Neurol* 2012 Jun 25:1-5. doi: 10.1001/archneurol.2012.314.

Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, : Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82:1360-1364,2011

## 2 . 発症の遺伝子背景と感染因子

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は女性に多くみられるため, 数は3家系と少ないが母娘例の発症がみられている (Braley2007, Yoshimine2011) .

HLA タイピングでは HLA-DRB1\*1602 and DPB1\*0501 が抗 AQP 4 抗体陽性視神経患者で有意に多く, ヘルコバクターピロリ *Helicobacter pylori* と *Chlamydia pneumoniae* に対する抗体価が上昇していることから, これらの感染が危険因子と想定されている (Yoshimura2013) .

Braley T, Mikol DD: Neuromyelitis optica in a mother and daughter. *Arch Neurol* 64:1189-1192,2007.

Yoshimine S, Sakai T, Ogasawara M, Shikishima K, Tsuneoka H, Tanaka K: Anti-aquaporin-4 antibody-positive familial neuromyelitis optica in mother and daughter. *Jpn J Ophthalmol* 55:647-50,2011

Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Kira JI: Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:29-34,2013

## 第2章 診断

### ・自覚症状

#### 1. 視力障害

初発症状は急性の片眼または両眼の重篤な視力障害であり，ときに完全に光覚を消失するものさえある．抗AQP4抗体陽性視神経炎やNMOは，光覚弁やそれ以下で受診したもの，視神経炎のエピソード後に矯正視力0.4以下の患者，さらに両側同時の視神経炎や再発発作の症例で強く疑うべきである(Morrow,2012)．

Morrow MJ, Wingerchuk D: Neuromyelitis optica. J Neuroophthalmol 32:154-166, 2012

#### 2. 眼痛

抗AQP4陽性視神経炎に限らず視神経炎では，急性期には眼窩深部痛や眼球運動時痛を伴うことがある．頻度は欧米では高いが，アジア人では約半数にとどまる．抗AQP4陽性視神経炎では，その疼痛の程度が激しいとするものが多いが，有意とするエビデンスは認められない．

#### 3. 視野障害

視野障害は視神経炎に一般的な中心暗点以外に，水平半盲や両耳側半盲，同名半盲などさまざまなものがみられる．したがって，視野からは，視神経乳頭や球後視神経だけでなく，視交叉や視交叉以降の視路障害が疑われ，実際にMRIなどの画像検査で病変部位が確定されることも多い．

#### 4. その他の眼症状

眼振を伴わない中枢性の動揺視(Kim2012)の報告がある．

Kim S-M, Kim J-S, Heo YE, Yang H-R, Park KS: Cortical oscillopsia without nystagmus, an isolated symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin 4 antibody. Multiple Sclerosis Journal 18:244-247,2012

#### 5. 脳症状

NMOでは難治性の吃逆と嘔吐intractable hiccup and nausea (IHN)が特徴的な全身症状の1つであるとされる．これは脳内でも特にAQP4の分布の多い延髄の中心管から背内側にある最後野area postremaが責任病変とされている(Misu2005, Popescu2011)．NMOでの頻度は欧米では40% (Popescu2011)日本人では17%(Misu2005)から43%(Takahashi2008)程度とされている．IHNは平均4週間持続し，IHN発症から平均11週後に視神経炎や脊髄炎が発症する(Apiwattanakul2010)．このIHNの特徴は 視神経炎に先行(54%)または合併(29%)する，しばしばウイルス感染のエピソードが先行する，IHNの出現時，抗AQP4

抗体が著明に上昇した症例があるなどである(Takahashi2008)。NMOでは、IHN以外にナルコレプシー、過睡眠、内分泌異常などがあげられている。

Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y: Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 65:1479-1482,2005

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF: Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 76:1229-1237,2011

Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y: Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79:1075-1078,2008

Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, McKeon A, Carpenter AF, Miller GM, Pittock SJ. *Ann Neurol*. 68:757-761,2010

Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations.

## 5. 脊髄症状

全身的には3椎体以上の脊髄病変を伴うことがある。再発もしばしばみられ、脊髄炎で初発してから視神経炎を発症するものも、逆に視神経炎で初発し脊髄炎を発症するもの、視神経炎のみの再発を繰り返すものがみられる。また、多発性硬化症(MS)で発症予防に有効とされるIFN-β治療は、むしろ再発・悪化をきたすため禁忌とされている。

中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, 山田郁子, 阪本光, 楠進, 宮本勝一: 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* 25:327-342,2008

## ・検査所見

### 1. 血液検査

#### 1) 血清抗アクアポリン4(AQP4)抗体

確定診断は血清中に抗AQP4抗体を証明すること(Fujiwara2011)であるが、この抗AQP4抗体の検査法には非常に多くのものがあり、未だ標準化されていない(Jarius2010, Galletta2010)。主な測定法とその特徴を表1に示すが、現時点で15以上の異なる免疫学的検査法が報告されている。免疫組織化学、ヒトAQP4を感染させたヒト胎児腎(HEK)293細胞あるいはその他の細胞を基質とした免疫細胞化学ないしflow cytometry、単離したAQP4蛋白ないし細胞・組織抽出液を基質とした放射能ないし蛍光免疫沈降アッセイ、western blotting、抗粗結合免疫吸着法(ELISA)などが開発されている。

Fujiwara K: Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. J Neurol Sci 306:183-187,2011

Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383-392,2010

Galetta SL, Cornblath WT: Should most patients with optic neuritis be tested for neuromyelitis optica antibodies and should this affect their treatment? J Neuroophthalmol 50:376-379,2010

この抗体の感度と特異度に関しては，中国人患者200名を対象としたものではNMO患者で88.6%（95%信頼区間：80-95%），特異度は97.9%（同：95.1-100%）Long2012），Long Y, Qui W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y: Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. Clin Neurol Neurosurg 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]

## 2) 抗AQP4抗体以外の自己抗体

抗核抗体，リウマチ因子，甲状腺関連自己抗体（抗TSH受容体抗体，抗サイログロブリン抗体，抗ペルオキシダーゼ抗体），抗SS-A抗体，抗SS-B抗体など，他の血清自己抗体もしばしば上昇する．特に重症筋無力症（MG）を表す抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体の合併は，偶然よりはるかに高い頻度で見られる（Vaknin-Dembinsky）．合併するMG自体は良好な経過（完全な寛解が68%）Jarius2012）をとり，AChRとAQP4の抗体価は逆方向に変化する傾向にあるが，大部分のケースではMGがNMOSDの発症に先行する（Leite2012）．

逆に，脳脊髄液中のoligoclonal bandやミエリン塩基性蛋白（myelin-basic protein）は陰性であり，細胞増多は約半数に認められるがその程度は軽度（平均19/ $\mu$ L）である（Jarius2011）．脊髄炎を伴うものではアルブミンの髄液/血清比，全蛋白量，髄液L-乳酸濃度は脊髄病変の長さや疾患活動性と有意に相関するとされる（Jarius2011）．

欧米の視神経脊髄炎（NMO）の改訂診断基準（Neurology 2006;66:1485）を示す（表1）

Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, Ben-Hur T, Gotkine M, Brill L, Brenner T, Argov Z, Karussis D: Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease: an immunological link between the central nervous system and muscle? Arch Neurol 68:1557-1561,2011.

Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B: Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. J Neurol Sci 306:82-90,2011



Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, Ruprecht K, Liebetrau M, Wandinger K, Akman-Demir G, Melms A, Kristoferitsch W, Wildemann B: Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler* 18:1135-1143,2012

Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, Melmud L, Marta M, Graham A, Spillane J, Villa AM, Callegara D, Santos E, da Silva AM, Jarius S, Howard R, Nakashima I, Giovannonni G, Buckley C, Hilton-Jones D, Vincent A, Palace J: Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 78:1601-1607,2012

## 2. 画像診断

抗AQP4抗体以外で最も重要な他覚的診断根拠は、視神経のMRI所見である。患側視神経は炎症のため、T2強調像あるいはshort inversion time recovery (STIR) 像で高信号を呈し、ガドリニウムにより造影効果を見る。冠状断では、乳頭炎型であっても眼球直後の球後視神経にSTIRでの高信号やGd造影効果を見ることが多く、時には片側視神経全長や視交叉まで及ぶ病変がみられることもある。画像上最も鑑別が必要なのは視神経萎縮であり、視神経萎縮では視神経線維の萎縮とグリオーシスのため、通常のT2強調像やSTIR像では抗AQP4陽性視神経炎同様高信号を呈することが多い。したがって、視神経炎再発(視神経萎縮を伴う視神経炎)と視神経萎縮との鑑別診断には造影MRIが必須である。

当初NMOは視神経と脊髄に病変がみられるものと定義され、1999年のNMO診断基準でも発症時の病巣は視神経と脊髄に限局すると記載されている(Wingerchuk1999)。しかし、その後NMO患者でもMRIでは脳内病変が多くみられることが報告され、特に視床下部、間脳、脳室周囲が好発部位であることが明らかにされた(Pittock2006)。現在では、NMOの頭部MRI画像の特徴は、好発部位はAQP4が豊富に発現している第三脳室、第四脳室、中脳水道周囲、延髄背内側、中心管、視床下部に多い、造影増強効果の特徴としてcloud like enhancementを呈する、左右対称性、広範な病巣をきたすことが多いことがあげられる(清水2010)。

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107-1114,1999

Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63:964-968,2006

清水優子: NMOの頭部MRIからみた臨床像の特徴. *BRAIN and NERVE* 62:933-943,2010

## ・鑑別診断

脱髄性視神経炎（多発性硬化症に伴う視神経炎）

特発性視神経炎

慢性再発性炎症性視神経症chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION)

しばしば両側性で、時に眼球運動時痛だけでなく非常に強い頭痛や眼窩痛などの疼痛を伴う炎症性視神経症で、再発と寛解を特徴とする。臨床経過は抗AQP4陽性視神経炎と酷似するが、視機能障害の程度が比較的軽く、ステロイドによく反応する点異なる。

Kidd D, Burton G, Plant GT, Graham EM: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Brain 126:276-284,2003

圧迫性視神経症

Leber遺伝性視神経症

後部虚血性視神経症

傍腫瘍性視神経症

中毒性視神経症

## 第3章

### ・急性増悪期・再発時の治療

現時点では抗AQP4抗体陽性視神経炎に対しても、急性増悪期や再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための治療で有用性が証明されたものはない。したがって、すでにMSやNMOにおいて有用性が証明されている治療が、抗AQP4抗体陽性視神経炎にも同様の効果がある可能性があり、その可能性に基づいた治療の症例報告が蓄積されているに過ぎない。

#### 1. 副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間程度連日静注投与するのを1クールとするステロイドのパルス療法により、一部の抗AQP4陽性視神経炎患者の視力は劇的あるいは徐々に回復する。その回復する頻度は視神経炎全例で抗AQP4抗体の検査がされている報告がないため不明で今後の課題であるが、比較的少数にとどまると想定されている。また同一患者で初回は効果がみられても、再燃を繰り返すうちに効果が減弱することがあるとも言われているが、これもそのエビデンスは存在しない。ただ、抗AQP4抗体の抗体価が測定されるようになり、パルス療法後に抗体価が減少することからも一定の効果があると考えられ、例え臨床的に無効であっても以下の血液浄化療法の前に施行すべきとする意見もある(中尾2012)。

#### 2. 血液浄化療法plasmapheresis (PP)

NMOの急性増悪症状に対してはPPは有用であり、特に呼吸不全を呈する危険性の高い重度の頸髄の脊髄炎では、ステロイドパルス療法で効果がみられない場合は、早期からPPを施行することが望ましいとされている(MSガイドライン)。ステロイドパルス療法を1ないし2クール実施しても視力改善の得られない本症患者に対しては、重大な合併症がなく患者

の同意が得られれば以下の血液浄化療法やその他の治療法を考慮すべきである。ステロイドパルス療法に引き続いてPPを行うことにより血中抗AQP4抗体は施行前の平均15%まで減少する(Kim2013)。AQP4によって時間経過とともに視神経が不可逆性・壊死性の変化をきたす可能性があるため、効果がみられないのに徒にパルス療法を3クール以上実施すべきではない。

#### 多発性硬化症ガイドライン

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. J Clin Neurol 9:36-42,2013

##### 1) 血漿交換 plasma exchange, plasmapheresis (PE) 療法

血液浄化療法の基本治療で、血液から病因関連物質を含む血漿を分離し、破棄することで病因関連物質を取り除くと同時に、破棄した血漿と同量の新鮮凍結血漿やアルブミン液などを投与する。血漿分離器で分離された血漿を破棄し同量の置換液で置換する。全血を交換する治療法であり、抗体除去には最も確実な方法であるが、感染などのリスクも大きい。

Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology 58:143-146,2002

Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R: Plasma exchange for severe optic neuritis, treatment of 10 patients. Neurology 63:1081-1083,2004

またPPは慢性期になり再発予防のためのステロイドとアザチオプリンやシクロスポリンなどの併用内服で再発を抑えきれなかった本症患者の再発抑制にも有効であるとされている

Miyamoto K, Kusunoki S: Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. Ther Apher Dial. 13:505-508,2009

##### 2) 二重膜濾過法 double filtration plasmapheresis (DFPP)

DFPPでは血漿分離器(一次膜)で分離した血漿を、さらに血漿成分分画器(二次膜)に通過させ、膜孔を通過しないグロブリンなどの病因関連物質を膜内に分離濃縮し、膜孔を通過するアルブミンなどを体内に戻す。二次膜には膜孔の大きさが異なるものがいくつもありこれを使い分けたり、治療回数を変えることで異なる分子量病因関連物質を除去することが可能となる。再発例でステロイドパルス療法が無効のため、血漿交換を行ったところ低血圧と呼吸困難をきたし、最終的にDFPPを行い徐々に視力の改善をきたした症例報告(Munemoto2011)や、8例でDFPPを行い16例で改善(視力改善は2例)をみた報告(Yoshida2010)などがある。

鍵谷真希, 中嶋秀人, 太田亜賀沙, 松田拓久, 長門谷克之, 細川隆史, 石田志門, 中倉兵庫, 島川修一, 木村文治, 菅澤淳, 井上徹, 花房俊昭: Neuromyalitis opticaおよび

Neuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性．日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, Nishimura T, Shinde A, Masaki H, K, Takagi M, Tanaka K: Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. J Ocul Pharmacol Ther 2:381-385,2010

Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, Hasuie Y, Kuragano T, Yoshikawa H, Nonoguchi H, Nakanishi T: Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. J Clin Neurosci 18:478-480,2011

### 3) 免疫吸着療法 plasma absorption (PA)

血漿分離器で分離した血漿を種々の吸着カラムに通し，病因物質を選択的に吸着除去する方法である．PEとは異なり血漿を破棄しないため置換液が不要な利点がある．具体的にはトリプトファンをリガンドとするイムソーバ®TR-350により免疫複合体や自己抗体を吸着除去する．

松田隆作，毛塚剛司，松永芳径，内海裕也，増田眞之，赫寛雄，田中恵子，後藤浩：ステロイド大量療法に抵抗した視神経炎に対する血漿交換療法．臨床眼科 66:545-551,2012

鍵谷真希，中嶋秀人，太田亜賀沙，松田拓久，長門谷克之，細川隆史，石田志門，中倉兵庫，島川修一，木村文治，菅澤淳，井上徹，花房俊昭：Neuromyelitis opticaおよび Neuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性．日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

### 3．免疫グロブリン大量静注 intravenous immunoglobulin (IVIG) 療法

PEでは，常にショック，呼吸困難などのアナフィラキシー反応，感染などのリスクを伴う．また，免疫吸着療法や二重膜濾過法でも大静脈への留置カテーテル挿入や血液透析の設置などの煩雑な操作が必要となる．そのため，より安全に抗AQP4抗体価を下げる治療法としてIVIGが行われつつある(Feasby2007)．当初は慢性期NMOで再発を頻回に繰り返す症例に定期的にIVIGを行い，再発を抑制したというもの(Bekkar2004，Okada2007)であったが，急性期の本症患者でパルス療法が無効なもの4例にIVIGを行い，3例で視力の著明な改善をみた報告がある(中尾2012)．IVIGの免疫作用機序は別表3のように考えられているが，いまだ不明な部分も多い(中尾2012)．

具体的には乾燥スルホ化人免疫グロブリン400mg/体重kg/日の静脈点滴を5日間連日施行する．副作用としてはアナフィラキシー，頭痛，発疹，発熱，血小板減少，肝機能障害，無菌性髄膜炎，急性腎不全，脳梗塞などがあるが，その頻度は比較的低い．

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 21(2 Suppl 1):S57-S107,2007

Bakker J, Metz L: Devic ' s neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin(IVIG). Can J Neurol Sci 31:265-267,2004

Okada K, Tsuji S, Tanaka K: Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. Intern Med 46:1671-1672,2007

中尾雄三,中村雄作,青松圭一,平野牧人,阪本 光:ステロイド治療が無効な抗Aquaporin4抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科 29:424-433,2012

#### 4) 分子標的薬

Natalizumabは当初多発性硬化症と診断された5例のNMO患者に投与され,いずれも全く無効で平均120日間の間隔で計9回の再燃を繰り返し,不自由度の増悪が4例,死亡が1例でむしろ有害であったとしている(Kleiter) .

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O: Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. Arch Neurol 69:239-245,2012

また1例報告ではあるが,インターロイキン6に対するモノクローナル抗体であるtocilizumabの抗AQP4抗体価の減少を伴う臨床的有用性を述べた報告(Araki2012)もある. Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T: Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 2012

### ・寛解期の再発予防

抗AQP4陽性視神経炎の前章のさまざまな治療により,血中のAQP4が除去または産生抑制がみられることは間違いないが,必ずしも完全に消失するわけではない.事実,治療によって血中抗AQP4抗体価も低下はするものの全例で陰性化しない(Kim2013).単相性のONやNMOでは再発予防治療は必要ないが,抗AQP4陽性視神経炎では抗体価の上昇に伴い多くは再発がみられるため,初発の患者であっても再発予防治療の開始を考慮すべきである.

#### 1) 副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロン(PSL)単独で,本症の再発率を減少させるというエビデンスはないが,急性増悪のあとPSL少量(1日量10-15mg)内服を維持量として行うのが一般的である.

#### 2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬は抗AQP4抗体陽性視神経炎の再発率を低下させるとされているが,まだ確立された治療法はない.現在最も頻用されているのはタクロリムスTacrolimusであり,1日量3mg夕食後1回投与をPSL10-15mg内服と併用する(保険適用外).腎機能に注意しつつ血中濃度を5-20  $\mu$ g/Lに維持する.

一方、24例のNMO患者でMycophenolate mofetil（平均1日投与量2000mg）を平均28か月投与したところ、19例79%で投与が継続され、平均年間再発率が1.3から0.09まで著減したとの報告(Jacob2009)がみられる。

### 3) 分子標的薬

リツキシマブを小児2例を含む計25例のNMO患者に投与したところ、平均年間再発率が1.7から0.0まで著減し、不自由度も20例80%で改善または維持したとの報告(Jacob2008)がある。ただし、免疫力低下のため感染は20%程度に認められる。さらに初回治療後6か月または12か月毎にリツキシマブの注射を行い平均32.5か月経過をみた23例の報告(Bedi2011)でも、平均年間再発率が1.87から0.0まで著減している。

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9:36-42,2013

Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ: Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66:1128-1133,2009

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65:1443-1448,2008

Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA: Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:1225-1230,2011

### 4) インターフェロン(interferon (IFN))の使用について

当初視神経脊髄型MSと診断され、IFN-β投与2か月後に頭痛、発熱、意識障害やIHNを呈し急性増悪をきたした症例で、後に抗AQP4抗体陽性と判明したNMO症例が報告されている(Shimizu2008)。MSではTh1シフトからTh2シフトへの移行が効果機序として作用するが、IFN-βにより増悪したNMOの症例では、IFN-βが一過性にTh1サイトカインを増加させることやB cell activation factor of the TNF family (BAFF)が増加し、B細胞を介した自己免疫賦活作用を有することが報告されており(Krumbholz2008)、これらのIFN-βの免疫作用がNMO急性期増悪に影響を及ぼした可能性が考えられている(清水2010)。

Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, et al: Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255:305-307,2008

Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, Hoffmann LA, Kumpfel T, et al: Interferon-beta

increases BAFF levels in multiple sclerosis: implication for B cell autoimmunity. *Brain* 131:1455-1463,2008

清水優子:NMO の頭部 MRI からみた臨床像の特徴 .*BRAIN and NERVE* 62:933-943,2010

## 別表 1 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診断基準

### 主要項目

突然発症する片眼または両眼の重度の視力障害  
眼球運動痛，眼痛，眼窩痛，頭痛  
中心暗点，水平半盲，耳側半盲，同名半盲などの重度の視野障害  
急性期には頭部 MRI 冠状断 STIR 法および T2 強調像で罹患視神経に高信号  
ステロイド治療に抵抗性

### 必須項目

血清抗アクアポリン 4 抗体陽性

### 副次項目

他の血清自己抗体が陽性である（抗核抗体，リウマチ因子，甲状腺関連自己抗体（抗 TSH 受容体抗体，抗サイログロブリン抗体，抗ペルオキシダーゼ抗体），抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体など）  
脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変  
発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない  
10 代から 70 代までの女性に幅広く分布してみられる

### 鑑別診断

脱髄性視神経炎（多発性硬化症に伴う視神経炎）  
特発性視神経炎  
慢性再発性炎症性視神経症（chronic relapsing inflammatory optic neuropathy : CRION）  
圧迫性視神経症  
Leber 遺伝性視神経症  
後部虚血性視神経症  
傍腫瘍性視神経症  
中毒性視神経症

主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目をみたしたものを抗アクアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体陽性視神経炎とする。

### 重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：



- 1) 視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。
- 2) 脊髄 MRI で 3 錐体以上の脊髄病変を認めるもの。

**別表 2 : 改訂 NMO 診断基準 ( Wingerchuk2006 ) より改変引用 )**

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 以下の 3 項目のうち 2 つを満たす
  - a) 3 脊椎体以上の長さを有する 脊髄 MRI 病変
  - b) 発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない
  - c) 抗 AQ-4 抗体が末梢血で陽性

**別表 3 : IVIG の免疫作用機序 ( 中尾 2012 ) より転載 )**

1. 病原的な自己抗体を不活性化する抗 idiotypic 抗体の自己免疫修正
2. 抗体 Fragment c ( FC ) 受容体のブロックによるリンパ球活性化の抑制と炎症反応抑制
3. B 細胞の抑制による自己抗体産生の抑制
4. 遊離自己抗体の中和
5. 補体活性化や補体の組織・血管への沈着抑制
6. 炎症性サイトカインの産生抑制
7. 中枢神経の髄鞘再形成の促進

**別表 1 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診断基準**

主要項目

- 突然発症する片眼または両眼の重度の視力障害
- 眼球運動痛, 眼痛, 眼窩痛, 頭痛
- 中心暗点, 水平半盲, 耳側半盲, 同名半盲などの重度の視野障害
- 急性期には頭部 MRI 冠状断 STIR 法および T2 強調像で罹患視神経に高信号
- ステロイド治療に抵抗性

必須項目

- 血清抗アクアポリン 4 抗体陽性

副次項目

- 他の血清自己抗体が陽性である ( 抗核抗体, リウマチ因子, 甲状腺関連自己抗体 ( 抗 TSH 受容体抗体, 抗サイログロブリン抗体, 抗ペルオキシダーゼ抗体 ), 抗 SS-A 抗体,

抗 SS-B 抗体など)

脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変

発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない

10 代から 70 代までの女性に幅広く分布してみられる

#### 鑑別診断

脱髄性視神経炎 (多発性硬化症に伴う視神経炎)

特発性視神経炎

慢性再発性炎症性視神経症 (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy : CRION)

圧迫性視神経症

21 Leber 遺伝性視神経症

22 後部虚血性視神経症

23 傍腫瘍性視神経症

24 中毒性視神経症

主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目をみたしたものを抗アキアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体陽性視神経炎とする。

#### 重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：

1) 視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

2) 脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変を認めるもの。

#### 別表 2 : 改訂 NMO 診断基準 (Wingerchuk2006) より改変引用)

1. 視神経炎

2. 急性脊髄炎

3. 以下の 3 項目のうち 2 つを満たす

a) 3 椎体以上の長さを有する 脊髄 MRI 病変

b) 発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない

c) 抗 AQP-4 抗体が末梢血で陽性

#### 別表 3 : IVIG の免疫作用機序 (中尾 2012) より転載)

8. 病原的な自己抗体を不活性化する抗 idiotypic 抗体の自己免疫修正

9 . 抗体 Fragment c(FC)受容体のブロックによるリンパ球活性化の抑制と炎症反応抑制

10 . B細胞の抑制による自己抗体産生の抑制

11 . 遊離自己抗体の中和

12 . 補体活性化や補体の組織・血管への沈着抑制

13 . 炎症性サイトカインの産生抑制

14 . 中枢神経の髄鞘再形成の促進

## **IV. 関連業績一覧**

1. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, Yamasaki K, Inatomi T, Kinoshita S. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jan;155(1):66-72.e1.
2. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, and Kinoshita S, for the Japan Corneal Endotheliitis Study Group. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. *British Journal of Ophthalmology*, in press
3. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A\*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 2013;2013:514068.
4. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*. 2013 Nov;14(15):1821-31.
5. Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Yokoi N, Koizumi N, Kinoshita S. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):362-6.
6. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):193-200.
7. Inoue T, Ohashi Y. Utility of real-time PCR analysis for appropriate diagnosis for keratitis. *Cornea*. 2013 Nov;32 Suppl 1:S71-6.
8. Zheng X, Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y. In vitro efficacy of ocular surface lubricants against dehydration. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1260-4.
9. Toriyama K, Inoue T, Suzuki T, Higashiura R, Maeda N, Ohashi Y. Spontaneous bleb formation in a presumed pellucid marginal corneal degeneration with acute hydrops. *Cornea*. 2013 Jun;32(6):839-41
10. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet*. 2013, 56(1): 50-53.

11. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol*. 2013, 131(8): 1095-1096.
12. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS*. 2013, 17(4): 411-413.
13. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013,;131(10):1309-1313.
14. Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative therapy. *Retin Cases Brief Rep* 2014. In press
15. Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Gene to Cells* 2014 in press DOI: 10.1111/gtc.12127
16. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takahara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H. *J of Glaucoma* 22:572-576, 2013.
17. Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:825-830, 2013.
18. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M: K-115 Clinical Study Group. Phase 1 Clinical Trials of a Selective Rho Kinase Inhibitor, K-115. *JAMA Ophthalmol* 131: 1288-1295, 2013.
19. Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. A prospective comparison between trabeculectomy with mitomycin C and phacotrabeculectomy with mitomycin C. *Acta Ophthalmol* 91:e500-5001, 2013.
20. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Kameda T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Oxidative stress response signaling pathways in trabecular meshwork cells and their effects on cell viability. *Mol Vis* 19:1332-1340, 2013.
21. Haga A, Inatani M, Shobayashi K, Kojima S, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for choroidal detachment after trabeculectomy with mitomycin C. *Clin Ophthalmol* 7:1417-1421, 2013.
22. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M for the K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in

- primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 156:731-736, 2013.
23. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Study on prognostic factor in trabeculectomy with mitomycin C having history of previous glaucoma surgery. *Jpn J Ophthalmol* 57:514-519, 2013.
  24. Inoue T, Tanihara H. ROCK inhibitors: a novel approach to glaucoma therapy. *Progress in Retinal and Eye Research* 37: 1-12, 2013.
  25. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54:5353-5358, 2013.
  26. Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Filtration Bleb Revision Guided by Three-Dimensional Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*, in press.
  27. Kojima S, Inatani M, Shobayashi K, Haga, A, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for hyphema after trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma*, in press.
  28. Takahashi E, Inoue T, Fujimoto T, Kojima S, Tanihara H. Epithelial mesenchymal transition-like phenomenon in trabecular meshwork cells. *Experimental Eye Research*, in press.
  29. Takihara, Inatani M, Ogata-Iwao M, Kawai M, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. Prospective clinical study of trabeculectomy for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. *JAMA Ophthalmology*, in press.
  30. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humor as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, in press.
  31. Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Tear Fluid Signs Associated with Filtration Blebs as Demonstrated by Three-dimensional Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Clinical Ophthalmology*, in press.
  32. Kuroda U, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Shobayashi K, Kojima S, Tanihara H. Fornix-based vs limbal-based conjunctival flaps in trabeculectomy with mitomycin C in high-risk patients. *Clinical Ophthalmology*, in press.
  33. Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y, The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group: The 5-year Incidence of Bleb-related Infection and Its Risk Factors Following Filtering Surgeries with Adjunctive Mitomycin C: CBIITS 2. *Ophthalmology*, in press.
  34. Kubuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H. A new mutation in the RP1L1 gene in a

- patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Mol Vis* 2012;18:1031-9
35. Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in a large family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 2012;32:1135-47
  36. Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hirami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y. Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene. *Ophthalmic Genet.* 2014 Mar;35(1):25-34.
  37. Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hirami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y. Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene. *Ophthalmic Genet*, 2014;35(1): 25-34.
  38. Wang C, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S. Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL. *Cell Biol Int*, 2014;38(1):16-25.
  39. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M; RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):682-92.e2.
  40. Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Oishi M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yoshimura N. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun 19;54(6):4208-12.
  41. Saka N, Moriyama M, Shimada N, Nagaoka N, Fukuda K, Hayashi K, Yoshida T, Tokoro T, Ohno-Matsui K. Changes of axial length measured by IOL master during 2 years in eyes of adults with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Feb;251(2):495-9.
  42. Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T. Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. *Exp Eye Res*. 2013 Apr;109:1-7.
  43. Makiyama Y, Ooto S, Hangai M, Takayama K, Uji A, Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Yoshimura N. Macular cone abnormalities in retinitis pigmentosa with preserved central vision using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *PLoS One*. 2013 Nov 19;8(11):e79447.
  44. Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Yoshikawa M, Oishi A, Gotoh N, Tsujikawa A; Nagahama Study Group, Yamada R,



- Matsuda F, Yoshimura N. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 13;54(12):7492-7.
45. Cheng CY, Schache M, Ikram MK, Young TL, Guggenheim JA, Vitart V, MacGregor S, Verhoeven VJ, Barathi VA, Liao J, Hysi PG, Bailey-Wilson JE, St Pourcain B, Kemp JP, McMahon G, Timpson NJ, Evans DM, Montgomery GW, Mishra A, Wang YX, Wang JJ, Rohtchina E, Polasek O, Wright AF, Amin N, van Leeuwen EM, Wilson JF, Pennell CE, van Duijn CM, de Jong PT, Vingerling JR, Zhou X, Chen P, Li R, Tay WT, Zheng Y, Chew M; Consortium for Refractive Error and Myopia, Burdon KP, Craig JE, Iyengar SK, Igo RP Jr, Lass JH Jr; Fuchs' Genetics Multi-Center Study Group, Chew EY, Haller T, Mihailov E, Metspalu A, Wedenoja J, Simpson CL, Wojciechowski R, Höhn R, Mirshahi A, Zeller T, Pfeiffer N, Lackner KJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Bettecken T, Meitinger T, Oexle K, Pirastu M, Portas L, Nag A, Williams KM, Yonova-Doing E, Klein R, Klein BE, Hosseini SM, Paterson AD; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, and Complications Research Group, Makela KM, Lehtimäki T, Kahonen M, Raitakari O, Yoshimura N, Matsuda F, Chen LJ, Pang CP, Yip SP, Yap MK, Meguro A, Mizuki N, Inoko H, Foster PJ, Zhao JH, Vithana E, Tai ES, Fan Q, Xu L, Campbell H, Fleck B, Rudan I, Aung T, Hofman A, Uitterlinden AG, Bencic G, Khor CC, Forward H, Pärssinen O, Mitchell P, Rivadeneira F, Hewitt AW, Williams C, Oostra BA, Teo YY, Hammond CJ, Stambolian D, Mackey DA, Klaver CC, Wong TY, Saw SM, Baird PN. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):264-77.
46. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, Oishi A, Guo C, Nakagawa S, Ogino K, Kojima H, Kurimoto M, Yoshimura N. Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Aug 13;54(8):5424-31.
47. Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Insulin-like growth factor 1 is not associated with high myopia in a large Japanese cohort. *Mol Vis*. 2013 May 21;19:1074-81.
48. Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Nakagawa S, Kurimoto M, Yoshimura N. Wide-field fundus autofluorescence imaging of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1827-34.
49. Ooto S, Hangai M, Takayama K, Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Hanebuchi M, Yoshimura N. Comparison of cone pathologic changes in idiopathic macular telangiectasia types 1 and 2 using adaptive optics scanning laser

- ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol. 2013 Jun;155(6):1045-1057.e4.
50. Ogino K, Otani A, Oishi A, Kurimoto M, Sekiya T, Yoshimura N. Concentric division of 10° visual field tests in retinitis pigmentosa. Jpn J Ophthalmol. 2013 May;57(3):268-74.
  51. Verhoeven VJ, Hysi PG, et al. author 112 人 collaborator406 人中 3 番目 Yoshimura N Genome-wide meta-analyses of multi-ancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. Nat Genet. 2013 Mar;45(3):314-8.
  52. 黄益倍, 岡元有己子, 井上俊洋, 谷原秀信. 正常眼圧緑内障に対するラタノプロスト単剤の効果および併用薬としてのチモロールとドルゾラミドの比較. 眼科臨床紀要 : 6 巻 : 533-537, 2013.
  53. 正林耕平, 岡元有己子, 井上俊洋, 谷原秀信. 正常眼圧緑内障に対するラタノプロスト単剤の効果および併用薬としてのチモロールとドルゾラミドの比較. 眼科臨床紀要 : 印刷中.
  54. 中村奈津子, 角田和繁, 藤波芳, 篠田啓, 富田香, 畑瀬哲尚, 臼井知聡, 赤堀正和 岩田岳, 三宅養三. 10 年以上の長期観察を行った杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィの 4 例. 日本眼科学会雑誌 2013 Aug;117(8):629-40.
  55. 岩田岳, 古野正朗, 池尾一穂., 全エクソーム解析による遺伝性網脈絡膜疾患の原因遺伝子探索エクソーム解析 成果と将来 (編集: 松本直道) 医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社 2013;245:401-407
  56. 赤堀正和, 岩田岳. 黄斑ジストロフィー. 特集 ゲノムと網膜関連疾患の関与を探る (編集: 山城健児) RETINA Medicine, 先端医学社 2014;3:33-37
  57. 村上 晶 総説: 眼科遺伝子診療をめざした遺伝情報解析 日眼 118:283-97,2014.
  58. 日本神経眼科学会抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン . 日本眼科学会雑誌第 118 巻 5 号 446 -460 頁
  59. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. PLoS One. 2012;7(1):e29677.
  60. Seko Y, Azuma N, Kaneda M, Nakatani K, Miyagawa Y, Noshiro Y, Kurokawa R, Okano H, Umezawa A. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. PLoS One. 2012;7(4):e35611.
  61. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiramami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima M, Hotta Y . Two Novel Mutations in the EYS Gene Are Possible Major Causes of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in the Japanese Population. PLoS One. 2012;7(2):e31036.

62. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):81-87.
63. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56:198-202
64. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(3):514-518.
65. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea*. 2012; 31:293-298.
66. Hatou S, Yoshida S, Higa K, Miyashita H, Inagaki E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Stem Cells Dev*. 2012 in press
67. 羽藤晋、吉田悟、榛村重人 iPS 細胞からの角膜上皮誘導. 天野史郎 他編. オキュラーサーフェス診療アップデート . 臨眼. 医学書院 東京. 2012;66(11):323-326 .
68. 羽藤晋 角膜内皮はなぜ加齢とともに減るのですか? 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;55-57.
69. 羽藤晋 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;87-91.
70. 羽藤晋 角膜移植後の内皮細胞の動きについて教えてください. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;171-175.
71. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic Evidence of Keratopathy in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1755-61
72. Scarpa F, Zheng X, Ohashi Y and Ruggeri A. Automatic Grading of Corneal Nerve Tortuosity in Images from in Vivo Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 6404-8.
73. Zheng X, Inoue Y, Hara Y, Shiraishi A, Goto T, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic and Histological Findings of Unknown Bullous Keratopathy Probably Associated with Pseudoexfoliation Syndrome. *BMC Ophthalmology*. 2012;12:17 (22 June 2012)
74. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析. 日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012 .

75. 日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範子、森和彦、横井則彦、木下茂：羊膜移植の適応と効果．日眼会誌 116(4)：374-378,2012．
76. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A\*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. PLoS One. 7(8):e43650, 2012.
77. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. BMJ Open. Oct 11; 2(5), 2012.
78. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. Cornea. 31(11): 1294-1298, 2012.
79. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. J Allergy Clin Immunol. 129(5): 1413-1416.e11, 2012.
80. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. Arch Ophthalmol. 130(2): 249-251, 2012.
81. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他 5 名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome. Am J Ophthalmol. 154(3):499-511, 2012.
82. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 13(1):60-9, 2013.
83. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. Journal of Glaucoma 22:572-576, 2013.
84. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H; Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 251:825-830, 2013.

85. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M: K-115 Clinical Study Group. Phase 1 Clinical Trials of a Selective Rho Kinase Inhibitor, K-115. *JAMA Ophthalmology* 131: 1288-1295, 2013.
86. Ogata-Iwao M, Inatani M, Takihara Y, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. A prospective comparison between trabeculectomy with mitomycin C and phacotrabeculectomy with mitomycin C. *Acta Ophthalmologica* 91:e500-5001, 2013.
87. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Kameda T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Oxidative stress response signaling pathways in trabecular meshwork cells and their effects on cell viability. *Molecular Vision* 19:1332-1340, 2013.
88. Haga A, Inatani M, Shobayashi K, Kojima S, Inoue T, Tanihara H. Risk factors for choroidal detachment after trabeculectomy with mitomycin C. *Clinical Ophthalmology* 7:1417-1421, 2013.
89. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M for the K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *American Journal of Ophthalmology* 156:731-736, 2013.
90. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Study on prognostic factor in trabeculectomy with mitomycin C having history of previous glaucoma surgery. *Japanese Journal of Ophthalmology* 57:514-519, 2013.
91. Inoue T, Tanihara H. ROCK inhibitors: a novel approach to glaucoma therapy. *Progress in Retinal and Eye Research* 37: 1-12, 2013.
92. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54:5353-5358, 2013.
93. Araie M, Yamazaki Y, Sugiyama K, Kuwayama Y, Tanihara H. Phase III clinical trial of brimonidine in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension--comparison of the effects of brimonidine monotherapy versus timolol monotherapy, or combination brimonidine/prostaglandins therapy versus combination placebo/prostaglandins therapy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012 Oct;116(10):955-66.
94. Inoue T, Matsumura R, Kuroda U, Nakashima K, Kawaji T, Tanihara H. Precise identification of filtration openings on the scleral flap by three-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 17;53(13):8288-94.
95. Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, Matsukawa A, Yoshida A, Tanihara H. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous

- humor after phacoemulsification. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Dec 3;53(13):7951-60.
96. Inatani M, Ogata-Iwao M, Takihara Y, Iwao K, Inoue T, Kasaoka N, Tanihara H. A prospective study of postoperative aqueous flare in trabeculectomy alone versus phacotrabeculectomy. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2012 Sep;116(9):856-61.
  97. Fujimoto T, Inoue T, Kameda T, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Tsuboi N, Tanihara H. Involvement of RhoA/Rho-Associated Kinase Signal Transduction Pathway in Dexamethasone-induced Alterations in Aqueous Outflow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Oct 11;53(11):7097-108.
  98. Tsuboi N, Inoue T, Kawai M, Inoue-Mochita M, Fujimoto T, Awai-Kasaoka N, Yoshida A, Tanihara H. The Effect of Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC Chemokine Ligand 2 on Aqueous Humor Outflow Facility. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Sep 28;53(10):6702-7.
  99. Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy. Jpn J Ophthalmol. 2012 Sep;56(5):464-9.
  100. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, Kameda T, Yoshimura N, Tanihara H. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. J Cataract Refract Surg. 2012 Aug;38(8):1389-97.
  101. Hayashi H, Eguchi Y, Fukuchi-Nakaishi Y, Takeya M, Nakagata N, Tanaka K, Vance JE, Tanihara H. A potential neuroprotective role of apolipoprotein E-containing lipoproteins through low density lipoprotein receptor-related protein 1 in normal tension glaucoma. J Biol Chem. 2012 Jul 20;287(30):25395-406.
  102. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 May 22;53(6):3092-103.
  103. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Takihara Y, Kawaguchi A, Inatani M, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Impact of phacoemulsification on failure of trabeculectomy with mitomycin-C. J Cataract Refract Surg. 2012 Mar;38(3):419-24.
  104. Kuboto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H. A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. Molecular Vision 2012;18:1031-9

105. Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in a large family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 2012;32:1135-47
106. Usui A, Mochizuki Y, Iida A, Miyauchi E, Satoh S, Sock E, Nakauchi H, Aburatani H, Murakami A, Wegner M, Watanabe S. The early retinal progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development* 140:740-50, 2013
107. Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Hikoya A, Asai T, Kato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y. Clinical features of a Japanese case with Bothnia dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 33(2), 2012.
108. Morimoto T: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. *International Review of Neurobiology.* Vol.105: 20-32, 2012
109. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Demographic features of idiopathic macular telangiectasia in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:152-158.
110. Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Otani A, Yoshimura N. Longitudinal analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in patients with retinitis pigmentosa. *Eye.* 2013 in press
111. 荻野顕、大石明生、牧山由希子、中川聡子、栗本雅史、大谷篤史、吉村長久：マイクロアレイを用いた網膜変性疾患の網羅的遺伝子スクリーニング. *日本眼科学会雑誌* 2013.117,12-18.
112. Oishi M, Nakamura H, Hangai M, Oishi A, Otani A, Yoshimura N. Contrast visual acuity in patients with retinitis pigmentosa assessed by a contrast sensitivity tester. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(6):545-9.
113. Wakazono T, Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Photoreceptor outer segment abnormalities and retinal sensitivity in acute zonal occult outer retinopathy. *Retina.* 2013;33(3):642-8
114. Nakagawa S, Yamashiro K, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, Ooto S, Yoshimura N. The time course changes of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina.* 2013;33(4):825-33.
115. Guo C, Otani A, Oishi A, Kojima H, Makiyama Y, Nakagawa S, Yoshimura N. Knockout of ccr2 alleviates photoreceptor cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2012;104:39-47.
116. Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N. Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(1):1-7.

