

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究  
令和二年度～四年度 総合研究報告書

研究代表者  
坂本 泰二

令和五（2023）年 3 月

# 目 次

|                        |       |    |
|------------------------|-------|----|
| I. 総合研究報告              | ----- | 3  |
| 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究   | ----- | 4  |
| 鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 坂本 泰二 |       |    |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表     | ----- | 10 |

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
総合研究報告書

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

研究代表者 坂本 泰二 鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究要旨：研究要旨：眼科疾患の中には、罹患率が低く、治療法が確立されていない、希少難治性疾患が存在する。このような疾患については、医療の標準化がおこなわれておらず、眼科医における認知度も低いため、本邦における罹患状況の詳細は不明である。そこで、希少難治性眼疾患の診断基準の策定と、診断基準に基づく疫学調査による現状の把握が必要である。本研究では、萎縮型加齢黄斑変性、網膜色素変性、黄斑ジストロフィ、強度近視性脈絡膜萎縮、家族性滲出性硝子体網膜症、黄斑部毛細血管拡張症 2 型、急性帯状潜在性網膜外層症、およびレーベル遺伝性視神経症を研究の対象としたが、疾患が多岐にわたるために研究グループを形成して研究計画を進めた。また、難治性眼疾患患者に対する福祉行政の現状を把握する。その結果、萎縮型加齢黄斑変性は、国内患者実態調査を実施し検討した。網膜色素変性は、日本網膜色素変性レジストリプロジェクトが難病プラットフォームと連携し 27 施設 5000 症例以上が登録、黄斑ジストロフィではレジストリ構築・遺伝子情報の収集および解析を開始した。強度近視性脈絡膜萎縮は診療ガイドラインを作成中である。家族性滲出性硝子体網膜症では DNA 検体の遺伝子解析を進めている。黄斑部毛細血管拡張症 2 型では、診療ガイドラインを策定し、第二次調査を実施中である。急性帯状潜在性網膜外層症は患者数と重症度を解析した。レーベル遺伝性視神経症は、レジストリに 118 例が登録された。全都道府県全自治体を対象とした視覚障害認定の 2019 年度の実態調査を行った。本研究の成果が、希少難治性眼疾患の現状把握と診療の標準化、そして現実に即した厚労行政の推進に寄与することが期待される。

研究分担者

飯田知弘（東京女子医科大学・医学部・教授）、大野京子（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授）、古泉英貴（琉球大学・大学院医学研究科・教授）、近藤寛之（産業医科大学・医学部・教授）、近藤峰生（三重大学・大学院医学系研究科・教授）、園田康平（九州大学・大学院医学研究院・教授）、高橋寛二（関西医科大学・医学部・教授）、辻川明孝（京都大学・大学院医学研究科・教授）、中村誠（神戸大学・大学院医学研究科・教授）、柳靖雄（横浜市立大学・医学研究科・客員教授）、山本修一（千葉大学・医学部附属病院・特任教授）、西口康二（東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科・教授）、森實祐基（岡山大学・医歯薬学域・教授）、池田康博（宮崎大学・医学部・教授）

## A. 研究目的

本研究は視覚障害の原因疾患のうち、指定難病3疾患（網膜色素変性、黄斑ジストロフィ、レーベル遺伝性視神経症）、ならびに指定難病候補の希少疾患であるが十分な情報が集積されていない4疾患（萎縮型加齢黄斑変性、家族性滲出性硝子体網膜症、黄斑部毛細血管拡張症2型、急性帯状潜在性網膜外層症）、さらに類縁疾患である強度近視性脈絡膜萎縮を対象として、各疾患の医療水準の向上を目的として、客観的な指標に基づく疾患概念の確立、診断基準や診療ガイドラインの策定および疫学調査を実施することである。また、難治性眼疾患の多くは視覚身体障害の原因疾患と関連があるため、視覚身体障害の認定状況の全国調査を行い、難治性眼疾患患者に対する福祉行政の現状を把握する。特にオールジャパン体制で研究を推進する。

## B. 研究方法

本研究の対象疾患は多岐にわたり、相互に独立したものが多い。そこで、疾患毎に研究グループを形成して研究計画を進める体制とした（研究班員以外でも各専門分野の研究協力者を募る）。それと並行して、全国視覚障害認定の実態疫学調査を実施した。研究代表者は研究全体を統括した。また、班会議を年に2回開催し、各グループの進捗状況を報告した。

### （倫理面への配慮）

アンケート調査は個別の患者情報を抽出しないため倫理的問題は生じない。レジストリに関する研究にあたっては、疾患毎に代表機関における倫理委員会承認のもと登録を行った。また、遺伝子診断についても同様に、各施設での倫理委員会承認のもと解析を行った。疫学調査は、倫理委員会で審査を受けた上で実施した。なお、本研究で扱うデータは個人を特定できないデータのみである。

## C. 研究結果

萎縮型加齢黄斑変性：本邦における複数の疫学研究（舟形町スタディ、長浜スタディ、久山町研究）より、患者数ならびにその重症度を明確化し、過去の本症に関わる性別、年齢、罹病期間、喫煙歴、診断時視力、前駆病変の有無、萎縮の大きさ、対側眼所見などを記載した英語原著論文を作成した（Jpn J Ophthalmol. 2022）。さらに、国内6施設より症例を集積した患者実態調査を実施し、臨床的特徴などの検討を行った。2023年4月の日本眼科学会総会で結果は発表済みで、英文論文化予定。今後は指定難病としての申請を目指す。

網膜色素変性：オールジャパン体制の疾患レジストリである日本網膜色素変性レジストリプロジェクトは難病プラットフォーム（研究代表者：松田文彦先生）と連携し、現在27施設が参加している。目標である5000例を超える症例が既に登録された。また、「遺伝性

網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成し、日本網膜硝子体学会、ならびに日本眼科学会の承認を受けた（日眼会誌 2023 年 6 月号掲載予定）。また、「日本版遺伝性網膜疾患 ACMG ガイドライン」を作成し、日本網膜硝子体学会の承認を受け、現在英文論文化中である。

黄斑ジストロフィ：初年度に全国規模の患者数調査を行い、患者数と病型毎の頻度を解析し、現在英文論文化中である。今後は、黄斑ジストロフィのレジストリを構築する。また、病型毎の遺伝子情報を収集し、解析を行う。

強度近視性脈絡膜萎縮：病的近視に伴う網脈絡膜萎縮は、近視性黄斑部新生血管が生じた後でその周囲に進行することが知られている。近視性黄斑部新生血管に対する治療方針をまとめた診療ガイドラインを作成中である。

家族性滲出性硝子体網膜症：連携施設で蓄積してきた DNA 検体の遺伝子解析を進めている。また、全国データベースを用いた研究によって新たに全数調査を進行中である。

黄斑部毛細血管拡張症 2 型：特発性傍中心窩毛細血管拡張症と称されていたもののうち、傍中心窩型（type 2）を「黄斑部毛細血管拡張症 2 型」と新たな病名と定め、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定した（日眼会誌 2022）。本診療ガイドラインに基づいた第一次疫学調査後に、症例数の多い 15 施設を対象とした第二次調査を実施中である。各施設での倫理審査後に、症例を集積する予定である。

急性帯状潜在性網膜外層症：初年度に患者数調査を行った。患者数と重症度を解析し、論文化中である。また、腫瘍関連網膜症などを含めた自己免疫性網膜症という概念をあらたに提唱し、診断基準の作成と患者数調査を実施する予定である。

レーベル遺伝性視神経症：初年度にレジストリを構築した。17 施設が参加し、118 例が登録されている。また、初年度に実施した 2019 年度の新規発生患者数全国調査を解析し、Orphanet Journal of Rare Diseases に掲載した。並行して、症例数の多い施設を選定し、詳細な臨床データの解析などを行う。

全国視覚障害認定の実態疫学調査：全都道府県全自治体を対象とした視覚障害認定の 2019 年度の実態調査の結果が Jpn J Ophthalmol に掲載された。今後は都道府県別の視覚障害認定の主要な原因疾患に関するデータを論文化する予定である。

#### D. 考察

萎縮型加齢黄斑変性は、現在治療薬が米国で承認されて世界中で実態調査が注目されている。アジアにおいては精度の高い調査結果がなく、今回の調査で本方における患者数や・症度などの実態がわかった事は大きな意義がある。それらに基づいた診療ガイドラインの策定によって、施設間による診断のばらつきが小さくなり、患者の見落としが減るなど、医療の標準化が進み、医療の質が向上することが期待される。また、診療ガイドラインに沿って診断された患者数が全国調査にて明らかにされ、一部の疾患についてはレジストリへの登録が進んでいる。その結果、各疾患における更なる理解に繋がる

ことが期待される。さらに、視覚身体障害認定状況の全国調査の結果は有効な医療福祉資源配分につながるといえる。

#### E. 結論

本研究で策定した診療ガイドラインおよび疫学データは日本眼科学会を通じて広く全国の眼科医に周知される。それにより難治性眼疾患に対する診療の標準化が進むことが期待される。また、わが国の希少難治性眼疾患に対する理解、疾病予防の啓発が進むことが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Cideciyan AV, Jacobson SG, Sumaroka A, Swider M, Krishnan AK, Sheplock R, et al. Photoreceptor function and structure in retinal degenerations caused by biallelic BEST1 mutations. *Vision Res.* 2023;203:108157.
2. Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y, et al. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. *Hum Mutat.* 2022;43(12):2251-64.
3. Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, Hamilton R, Jeffrey BG, Kondo M, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol.* 2022;144(3):165-77.
4. Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, et al. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):319.
5. Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, et al. Clinical Characteristics and Progression of Dry Age-Related Macular Degeneration in the Japanese Population. *Ophthalmol Retina* (in revision)
6. Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, et al. A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the ARL6 gene who was initially diagnosed with retinitis punctata albescens: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022 Dec 16;101(50):e32161.

7. Ahn SJ, Yang L, Tsunoda K, et al. East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Visual Field Characteristics in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report No. 3. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Jan 3;63(1):12.
8. Tsunoda K, Hanazono G. Detailed analyses of microstructure of photoreceptor layer at different severities of occult macular dystrophy by ultrahigh-resolution SD-OCT. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Mar 17;26:101490.
9. Kayazawa T, Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, et al. Clinical course of a Japanese girl with Leber congenital amaurosis associated with a novel nonsense pathogenic variant in NMNAT1: a case report and mini review. Ophthalmic Genet. 2022 Jun;43(3):400-408.
10. Mizobuchi K, Hayashi T, Matsuura T, et al. Clinical characterization of autosomal dominant retinitis pigmentosa with NRL mutation in a three-generation Japanese family. Doc Ophthalmol. 2022 Jun;144(3):227-235
11. Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R et al. A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019: impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J Ophthalmol in press
12. Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, et al. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. Orphanet J Rare Dis. 17(1) 319, 2022

## 2. 学会発表

池田康博, 山本修一, 他. 網膜色素変性の疾患レジストリを用いた病因遺伝子毎の臨床像. 第126回日本眼科学会総会, 2022/4/14-17, 大阪

池田康博. 遺伝性網膜疾患の遺伝子診断と疾患レジストリ. 第42回日本眼薬理学会, 2022/10/29-30, 奈良

落合信寿, 日下俊次, 仁科幸子, 近藤寛之, 他. 家族性滲出性硝子体網膜症における乳幼児治療件数の経年推移. 第127回日本眼科学会総会 (2023/4/6-9, 東京

の場亮, 川崎良, 森實祐基, 他. 2019年度の全国新規視覚障害認定疫学調査. 第126回日本眼科学会総会, 2022/4/14-17, 大阪

の場亮, 川崎良, 森實祐基, 他. 2019年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析. 第76回日本臨床眼科学会, 2022/10/13-16, 東京

Fujinami K, Fujinami YY, Suzuki Y, Farmer J, Tsunoda K. Dark-adapted full-

field stimulus threshold in ultra-low vision patients with retinitis. The 60<sup>th</sup> International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Kyoto, Japan, March 15-18, 2023.

Ota J, Koyanagi Y, Kominami T, Nishiguchi K, Ueno S. Two cases of acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR) with selectively impaired cone function. The 60<sup>th</sup> International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Kyoto, Japan, March 15-18, 2023.

Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, Sugita T, Sugita I, Hattori A, Saitoh S, Ueno S, Tsunoda K, Iwata T, Kondo M. Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the ARL6 gene, initially diagnosed with retinitis punctata albescens. The 60<sup>th</sup> International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Kyoto, Japan, March 15-18, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



| 雑誌        |   |                                   |                     |                |      |
|-----------|---|-----------------------------------|---------------------|----------------|------|
| 発表者氏名     | 論文タイトル名   | 発表誌名                              | 巻号                  | ページ            | 出版年  |
| 近藤峰生<br>ら | Photoreceptor function and structure in retinal degenerations caused by biallelic <i>BEST1</i> mutations      | Vision Research                   | Volume 203          | Article 108157 | 2023 |
| 近藤峰生<br>ら | Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing | Human Mutation                    | Volume 43, Issue 12 | 2251-2264      | 2022 |
| 近藤峰生<br>ら | ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update)                                      | Documenta Ophthalmologica         | 144                 | 165-177        | 2022 |
| 中村 誠ら     | Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey     | Orphanet Journal of Rare Diseases | 2022; 17            | 319            | 2022 |