

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「前眼部形成異常および無虹彩症の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 東範行 国立成育医療研究センター 眼科・視覚科学研究室 診療部長・室長

【研究要旨】

前眼部形成異常は、前眼部の発生異常により先天的に角膜混濁を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。また無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性の疾患である。これらは共に希少難治性の疾患であり、平成 29 年 4 月 1 日より難病医療費等助成の対象となった。本研究ではこれらの疾患について診療ガイドラインを作成し、広く医師、国民に普及・啓発する。今年度は、指定難病である前眼部形成異常と無虹彩症のうち、無虹彩症については学会雑誌へ掲載され、学会 HP にて公開された。前眼部形成異常については、診療ガイドライン草案をまとめた。いずれの疾患についても、自施設の症例において、ガイドラインの適切性を検討した。

A. 研究目的

指定難病である前眼部形成異常および無虹彩症について、診療ガイドラインの作成を行い、広く医師、国民に普及・啓発する。これにより希少難治性角膜疾患に対する診療の均てん化が図れ、予後の大幅な改善が期待できる。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠した方法で行う。具体的には診療ガイドライン作成グループがスコープおよび CQ リストを作成し、作成した CQ に対してシステマティックレビューチームが文献検索を行う。それを元に、作成チームは推奨および草案を作成し、外部評価を経たのち公開を行う。広く医師、国民に普及・啓発するとともに、ガイドラインの適切性について自施設症例での検討を行う。

令和元年度は、診療ガイドライン作成グ

ループにより推奨文および草案作成を行った。指定難病 2 疾患のガイドライン作成を行いながら作成の可否について検討を行った。

令和 2 年度は、無虹彩症については学会雑誌へ掲載し、学会 HP にて公開した。前眼部形成異常については、診療ガイドライン草案をまとめた。いずれの疾患についても、自施設の症例において、ガイドラインの適切性を検討した。

（倫理面への配慮）

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

今年度は、無虹彩症については日本眼科学会の承認を得て、日本眼科学会雑誌 第125巻1号に掲載されたほか、日本眼科学会HPにおいて公開された。前眼部形成異常の診療ガイドラインについてパブリックコメントを実施し、日本眼科学会の学会承認を得た。

国立成育医療研究センターでは、約100例の無虹彩症、約200例の前眼部形成不全の患者を集積しており、これらの症例においてガイドラインの適切性を検討した。その結果、無虹彩症も前眼部形成不全でも、前眼部や眼底の所見の診断ポイントの記載はきわめて適切であった。無虹彩症の染色体検査やPAX6遺伝子の検討は一部の症例のみで行われ、広く行われるまでに至っていなかった。遺伝子検査が行える当施設であっても、家族の希望によって検査を行ったのは約1/3の症例に過ぎず、検出率は50%に過ぎなかった。また、いずれの疾患でも、視力検査に関しては眼振がある幼少時や発達遅滞があれば測定が困難で、ことにWAGR症候群の無虹彩症ではすべての症例で検査が行えなかった。縞視力、視覚誘発電位等を含めた他の視力検査でも、安定した正確な視力値を得ることはできなかった。

D. 考按

前眼部形成異常および無虹彩症は、ともに希少疾患であることから信頼できるエビデンスは限られており、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成は困難であった。しかし、Mindsに準拠した方法や過程を経る事により、診療ガイドライン作成を行うことには大きな意義があると考えられる。

本年度は、無虹彩症については日本眼科

学会の承認を得て、日本眼科学会雑誌 第125巻1号に掲載されたほか、日本眼科学会HPにおいて公開された。前眼部形成異常の診療ガイドラインについてパブリックコメントを実施し、日本眼科学会の学会承認を得た。さらに、自施設の無虹彩症約100例、前眼部形成異常約200例において、ガイドラインの適切性を検討した。

無虹彩症については、遺伝子検査を行うことの出来る施設が全国にほとんどない事から、遺伝子検査をしなくても無虹彩症の診断が出来るようになった。遺伝子検査が行える当施設であっても、家族の希望によって検査を行ったのは約1/3の症例に過ぎず、検出率は50%に過ぎなかった。この点からも、遺伝子検査を必須としなかったのは適切と思われる。

視力検査は、3歳以降であれば概ね正確な検査が行えた。しかし、幼少で眼振を伴う場合、3歳以降であっても発達遅滞があれば測定が困難であった。ことにWAGR症候群の無虹彩症ではすべての症例で検査が行えなかった。このような場合、縞視力、視覚誘発電位等を含めた他の視力検査を試みるが、安定した正確な視力値を得ることは困難である。これらの点は、就学相談や身体障害者手帳申請において、さらに方法を検討すべきと考える。

前眼部形成異常および無虹彩症の臨床像は多彩であり、診断に悩む場合も多い。今回の診断基準と重症ガイドラインは、当該疾患の診断の上で、きわめて有用と思われる。しかし、遺伝情報や視力評価などについては、今後も診断基準および重症度分類を含めて、さらに検討・改訂を行っていく必要がある。

E. 結論

無虹彩症については学会雑誌へ掲載し、学会HPにて公開した。前眼部形成異常については、診療ガイドライン草案をまとめた。いずれの疾患についても、自施設の症例において、ガイドラインの適切性を検討した。遺伝情報や視力評価などについては、さらに検討・改訂を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Haque NM, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: Fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2020, DOI 10.1038/s10038-020-00836-3
2. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N. Structure of the retinal margin and presumed mechanism of retinal detachments in choroidal coloboma. *Ophthalmology Retina.* in press 2020
3. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol.* 2020, DOI 10.1007/s10384-020-00768-7
4. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T,

Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of retinal dystrophy with multiple-malformation mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021 Feb 27. doi: 10.1038/s10038-021-00909

5. 三井田 千春、仁科 幸子、石井 杏奈、松岡 真未、松井 孝子、吉田 朋世、横井 匡、岡前 むつみ、大橋 智、上條 有康、山田 和歌奈、相賀 直、東 範行. 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. *眼臨紀* 13 (10): 655-661, 2020.
6. 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きたしたダウン症児の一例. *眼臨紀* 13 (6): 419-423, 2020.
7. 飯森 宏仁、佐藤 美保、鈴木 寛子、彦谷 明子、堀田 喜裕、吉田 朋世、仁科 幸子、東 範行: (Ⅱ) 急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—. *眼臨紀* 13 (1): 42-47, 2020.
8. 吉田 朋世、仁科 幸子、三井田 千春、赤池 祥子、横井 匡、東 範行. Information and communication technology 機器と斜視に関するアンケート調査. *眼臨紀* 13 (1): 34-41, 2020.
9. 中尾 志郎、仁科 幸子、八木 瞳、田中 慎、吉田 朋世、横井 匡、東 範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. *眼臨紀* 13 (2): 105-110, 2020.

2. 学会発表

1. 仁科 幸子、細野 克博、横井 匡、吉田 朋世、深見 真紀、木村 肇二郎、森 隆史、堀田 喜裕、東 範行. PRPS1 遺伝子変異を同定した左右差のある Leber 先天黒内障女児の 1 例. 第 59 回日本網膜硝子体学会総会, web, 2020. 11
2. 松岡 真未、仁科 幸子、三井田 千春、松井 孝子、赤池 祥子、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 の屈折異常判定基準値の検討. 第 76 回日本弱視斜視学会総会, web, 2020. 7
3. 仁科 幸子、細野 克博、横井 匡、吉田 朋世、富田 香、深見 真紀、小崎 健次郎、堀田 喜裕、東 範行. 網膜ジストロフィーを発症した CDK9 変異による多発奇形症候群の 1 例. 第 45 回日本小児眼科学会総会, web, 2020. 7
4. 太刀川 貴子、清田 眞理子、齋藤雄太、東 範行、仁科 幸子、丸子 一

朗、根岸 貴志、野田 英一郎、松本直、外山 琢. 未熟児網膜症診療録データベース化に向けた標準化の試み. 第 45 回日本小児眼科学会総会, web, 2020. 7

5. 東 範行. シンポジウム 眼に関する幹細胞研究と治療への応用. ヒト iPS 細胞由来の網膜神経節細胞の病態解明と治療の研究. . 第 124 回日本眼科学会総会 web 2020. 4
6. 東 範行. 盛賞記念講演 臨床と研究の一応一求. 第 59 回日本網膜硝子体学会 2020 12. 福岡.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし