

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
総括研究報告書

網脈脈絡膜・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：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、網膜色素変性症、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、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する。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。

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

本研究はオールジャパン体制での希少疾患研究であり、視覚障害の原因疾患のうち、指定難病3疾患（網膜色素変性症、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、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。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。

B. 研究方法

本研究の対象とする疾患は多岐にわたるため、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する（さらに各専門分野の研究協力者を募る）。並行して、全国視覚障害認定の実態疫学調査を実施する。研究代表者は研究全体を統括する。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する。

（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については、現在まで分析できた症例データを論文化した。

網膜色素変性症のレジストリには当初の目標である3000症例が既に登録されている。難病プラットフォーム（研究代表者：松田文彦先生）への移行が令和3年度内に完了しており、令和4年度末までに5000例の登録を目指す。また、登録された症例の解析により、遺伝形式の分布や病因遺伝子の診断率などが明らかとなり、論文化した。

黄斑ジストロフィの全国規模の患者数調査を実施し、日本臨床眼科学会で発表することができた。今後は、日本における初めての黄斑ジストロフィ患者数推定調査結果として欧文雑誌に投稿する予定である。

強度近視性脈絡膜萎縮については、メンデル遺伝形式に沿う家族集積性を有する症例が5家系抽出された。これらの中には明らかな常染色体優性遺伝を示す症例が少なからずいることが明らかとなった。

家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）については、集積した258家系の遺伝子解析によっ

て我が国の FEVR について遺伝的な特性を含む疾患概念に直結するデータが得られた。

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、令和 3 年に日本学会から承認を得た。また診療ガイドラインに基づいた第一次疫学調査として全国 965 施設に郵送によるアンケートを行い、患者数は合計 263 例であった。

急性帯状潜在性網膜外層症については、令和 2 年度に行った調査結果を元に、片眼性が多く、視力が 0.3 以下になる割合が 6%であることが判明した。

レーベル遺伝性視神経症のレジストリについては、順次登録が開始できる状況を構築しつつある。また、新規発症患者推計調査に関しては、791 施設から回答を得た。総新規発症患者数は 69 名と推計された。また、2019 年の日本人の平均余命と平均寿命を元に患者総数を推計したところ、2491 名 (95%信頼区間：1996~2986 名) となった。

全都道府県全自治体を対象とした視覚障害認定の 2019 年度の実態調査を実施し、視覚障害認定の主要な原因疾患を明らかにした。

D. 考察

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なっており、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を期待される。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) Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, Iida T, Yanagi Y, Koizumi H, Yamashita H, Shiraga F, Sakamoto T. Dry age-related macular degeneration in the

- Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 66: 8-13, 2022.
- 2) Oishi A, Fujinami K, Mawatari G, Naoi N, Ikeda Y, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo H, Mizota A, Shinoda K, Kusuhara S, Nakamura M, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K. Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-Associated Retinal Dystrophy in Japan. *Genes (Basel).* 12(11):1817, 2021.
 - 3) Hayashi T, Katagiri S, Kubota D, Mizobuchi K, Ishiuchi Y, Asahina A, Kameya S, Nakano T. The first Japanese family of CDH3-related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 9(6):e1688, 2021.
 - 4) Hayashi T, Murakami Y, Mizobuchi K, Koyanagi Y, Sonoda KH, Nakano T. Complete congenital stationary night blindness associated with a novel NYX variant (p. Asn216Lys) in middle-aged and older adult patients. *Ophthalmic Genet.* 42(4):412-419, 2021.
 - 5) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. A new PDE6A missense variant p. Arg544Gln in rod-cone dystrophy. *Doc Ophthalmol.* 143(1):107-114, 2021.
 - 6) Ahn SJ, Yang L, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Nakamura N, Iwata T, Kim MS, Mun Y, Park JY, Joo K, Park KH, Miyake Y, Sui R, Fujinami K, Woo SJ; 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.* 63(1):12, 2022.
 - 7) Kondo H, et al: Retinal features of family members with familial exudative vitreoretinopathy caused by mutations in KIF11 gene. *Transl Vis Sci Technol* 10 • 18 • 2021.
 - 8) Asano T, et al: Familial exudative vitreoretinopathy with TGFBR2 mutation without signs of Loeys-Dietz syndrome. *Ophthalmic Genet* 42 • 637-640 • 2021.

2. 学会発表

- 1) 近藤峰生、上野真治、角田和繁、林孝彰、白澤 誠 坂本泰二. 日本における黄斑ジストロフィの患者発症数と総患者数の推定. 第75回日本臨床眼科学会. 2021年10月28日. 福岡.
- 2) 近藤寛之、他. 我が国の家族性滲出性硝子体網膜症250家系の遺伝子解析. 第126回日本眼科学会総会. 2022年4月15日. 大阪.
- 3) 高野、石川、中村、他. 2019年のレーベル遺伝性視神経症の新規発症者数に関する疫学調査. 第59回日本神経眼科学会総会 (神経眼科38巻増補1, p.62, 2021)
- 4) 森實祐基. 視覚障害認定全国調査について. 第29回視覚障害リハビリテーション研究発表大会(2021年8月12日 web開催) .

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし