

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 診療顧問

【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、無虹彩症について自施設の症例におけるガイドラインの適切性を検討し、臨床像や遺伝子異常を検討した。

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。

（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。臨床検討および遺伝子検査は国立成育医療研究センターの倫理委員会において承認を得た（受付番号 518 平成 24 年 8 月承認）。

C. 研究結果

無虹彩症の診療ガイドライン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 において公開されている。

国立成育医療研究センターでは、約 100 例の無虹彩症を集積しており、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、無虹彩症の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い。

無虹彩症 5 家系と 16 孤発例のうち、4 孤発例で 11 番染色体短腕の異常が見出された。遺伝子解析では、5 家系と 12 孤発例で *PAX6* 遺伝子の変異が見つかった。2 孤発例はヘテロ接合体の missense、他は nonsense、frameshift、splice error であった。虹彩欠損の程度、角膜混濁、白内障、緑内障、黄斑低形成、視神経低形成の合併、網膜電図を検討したところ、遺伝子型と変異型に相関はなかった。同一変異をもつ家系内でも症例ごとに表現型はさまざまであった。しかし、個々の症例は、左右眼の表現型(虹彩欠損の程度、角膜混濁、白内障、緑内障、黄斑低形成、視神経低形成の合併、網膜電図) はきわめて類似していた。

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。縮視力、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. 考察

無虹彩症は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

あると考える。

本年度は、無虹彩症について自施設の症例でガイドラインの適切性を、臨床像と遺伝子検査について検討した。

無虹彩症はほぼ全ての症例で 11 番染色体短腕の異常ないしはその座位にある *PAX6* 遺伝子の変異によって起こる。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く、行ったとしても検出率は約 50% であることが判明した。

無虹彩症の診断基準では遺伝子検査をしなくても診断が出来るようになっている。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である。

視力検査は、3 歳以降であれば概ね正確な検査が行える。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る。ことに WAGR 症候群の無虹彩症では発達遅滞があり、すべての症例で検査が行えなかった。このような場合、縮視力、視覚誘発電位等を含めた他の視力検査法を試みるが、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る必要がある。

無虹彩症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、きわめて有用である。しかし、遺伝情報や視力評価などについては、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

無虹彩症の診療ガイドラインは学会雑誌へ掲載し、学会 HP にて公開している。

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。遺伝子検査をすべての症例に行うことは難しく、視力評価についても評価法をさらに検討・改訂を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jul;5(7):702-710.
2. 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 a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet*. 2021 Oct;66(10):1021-1027.
3. Haque MN, 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*. 2021 Feb;66(2):205-214.

4. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes* 2022;13: 359.
5. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、伊藤裕司、東 範行. 6 カ月以下の乳児に対する Spot™ Vision Screener の使用経験. *眼臨紀* 2022;15: 42-46.

2. 学会発表

1. 仁科幸子、寺崎浩子、堀田喜裕、不二門尚、永井章、東 範行. 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021. 10. 28
2. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、横井匡、伊藤裕司、塚本桂子、東 範行. 6 か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第 77 回日本弱視斜視学会総会, 2021. 7. 2
3. 東 範行. 小児の緑内障と研究. 第 43 回獨協医科大学眼科栃木県眼科医会合同講演会. 2021. 8. 20.
4. 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、檜塚絵実、林思音、横井匡、富田香、東 範行. 脈絡膜新生血管をきたしたダウ

- ン症児の一例. 第 75 回日本臨床眼科学会. 2021. 10. 29.
5. 東 範行. 記念講演 小児眼科の臨床と研究 一過去から未来へー. 第 62 回視能矯正学会. 2021 11. 20.
 6. 東 範行. 第 59 回日本神経眼科学会.
 7. 東 範行. シンポジウム 1「視神経の再生」 iPS/ES 細胞由来の網膜神経節細胞. 2021 12. 17.
 8. 東 範行. 乳幼児の虐待による頭部外傷 (abusive head trauma: AHT) の広画角眼底撮影による眼底所見. 第 60 回日本網膜硝子体学会. 2021. 12. 5.
 9. 古味優季、仁科幸子、森川葉月、檜塚絵美、吉田朋世、林思音、横井匡、

東 範行、寺島慶太、羽賀千都子、義岡孝子. 発達白内障に網膜芽細胞腫を合併した一例. 第 47 回日本小児眼科学会 2022. 3. 19.

10. 東 範行. 特別講演 小児の内眼手術. 第 47 回日本小児眼科学会 2022. 3. 19.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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