

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

「視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像と病態の解析」

研究分担者 仁科 幸子

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部眼科 診療部長

研究要旨

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも様々な全身異常を伴う先天異常症候群に合併する比率が高い。視覚器の異常を伴う先天異常症候群の患者には、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィーなど重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題である。

本研究では、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入して、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対し遺伝子検査を行い、病態と臨床像・視機能予後について解析した。第二に視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理の現状と問題点を検討した。

本研究によって、視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群に対し、正確な診断と病態・合併症の把握ができた。生涯にわたる眼・全身管理に関し、よりよい診療指針を提供し、患者のQOL向上に結び付く成果となったと考えられる。一方、先天異常症候群の中には、眼科的管理の遅れる例もあり、小児科、遺伝科、耳鼻科等と密に連携し、視覚器の異常の早期発見・治療・管理に寄与することが、課題である。

研究協力者 東 範行・国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部眼科 診療顧問
深見真紀・国立成育医療研究センター研究所 内分泌研究部 部長
細野克博・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 助教
堀田喜裕・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 教授

A. 研究目的

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも様々な全身異常を伴う先天異常症候群に合併する比率が高い。

第一に先天眼疾患・先天異常症候群に伴う視覚器の異常の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジ

ョンケアを早期に開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながる。

第二に視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィーなど重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題であり、これを基盤としたよりよい管理が患者の生涯にわたるQOLを左右する。

本研究では、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理について、症例を集積して分析した。非典型例に対し遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。第二に視覚器の異常を伴

う全身症候群に対する眼科的管理の現状と問題点を検討した。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する視覚器異常（網膜ジストロフィーなど）の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。後眼部（網膜・視神経）の眼合併症に対し、最新の光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野及び黄斑局所網膜電図 (electroretinogram: ERG) を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に關与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態と視機能予後について解析した。

3) 視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理

指定難病の中から乳幼児期に重篤な視覚障害をきたし得る疾患を抽出し、その中で代表的な全身疾患9疾患（中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、スティックラー症候群）を取り上げた。

日本眼科学会専門医制度研修施設 957 及び小児総合医療施設 13 の施設に対し、書面にて調査票を送付し 2018 年 1 月～2020 年 12 月の 3 年間に診断した指定難病について初診した年齢ごとに患者数の回答を依頼した結果を検討した。

(倫理面への配慮)

国立成育医療研究センター眼科で行った精密検査については、患者家族の同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。検査結果の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮して行った。

研究の実施にあたり、下記の課題について機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

・仁科幸子：レーベル先天黒内障の臨床像の検討（国立成育医療研究センター,平成 29 年 7 月 28 日,承認番号 1532）

・仁科幸子：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査（国立成育医療研究センター,2020 年 11 月 4 日,承認番号 2020-215）

C. 研究結果

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する網膜ジストロフィーの症例を集積し、網膜機能に關

する網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。全エクソーム解析にて遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。

その結果、昨年度、チャージ症候群類似の多発奇形を示し、網膜ジストロフィーを併発した先天異常症候群の患者において、エクソーム解析の結果 *CDK9* に新規の複合ヘテロ接合体変異 *c.862G>A:p.(A288T)/c.907C>T:p.(R303C)* を同定した。遺伝子検査に機能解析を加えた結果、新たな疾患概念を確立することができた。臨床診断の修正、眼合併症の正確な把握、全身管理、遺伝カウンセリングに有用であった。これを論文文化して情報発信した。

本年度は、眼振を認め、眼底所見、網膜電図、光干渉断層計（図 1）による精密検査にて、若年性網膜ジストロフィーと診断された 14 歳女児（両眼矯正視力 0.1、高度の求心性視野狭窄）において、エクソーム解析の結果、*SRD5A3* にホモ接合体変異 *c.57G>C:p.W19C* を検出し、母親由来の片親性ダイソミー (uniparental disomy) であることが判明した。先天性グリコシル化異常症: Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) に対する分子診断の結果、CDG1 型の診断に結びついた。

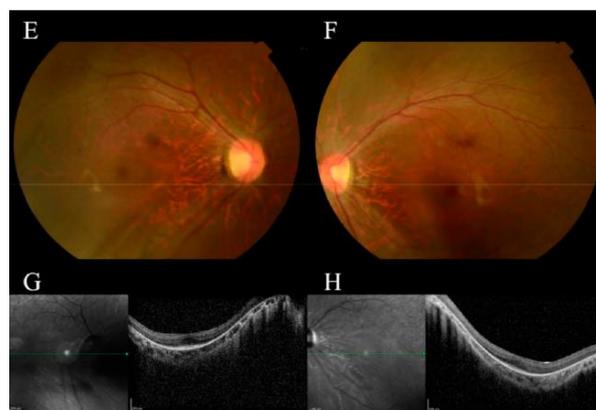


図 1 眼底所見及び光干渉断層計所見
両眼の眼底に広汎な網膜変性を認める。
光干渉断層計にて網膜の菲薄化、および視細胞層エリプソイドゾーンの消失を認める。

3) 視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理

全国 585 施設（回収率 60.3%）の回答を検討した。患者数を疾患別に集計すると（図 2）、難病 13 疾患のうち眼科領域は前眼部形成異常の 206 例、レーバー先天盲及び若年性網膜色素変性症 144 例、無虹彩症 108 例と多く、全身疾患に伴う眼疾患では眼皮膚白皮症 90 例、スタージウェーバー症候群 85 例が多かったが全体としては少な

く、眼科が管理していない難病・先天異常症候群がある。

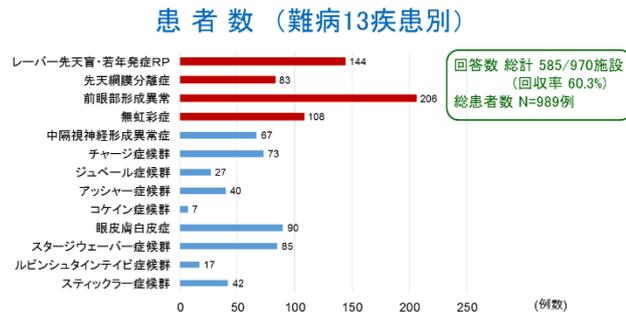


図2 全国の眼科医療機関に3年間に受診した難病の例数（青色は全身疾患）

全身疾患別に眼科に初診した年齢を集計すると、視神経低形成をきたす中隔視神経形成異常、両眼のコロボーマをきたすチャージ症候群では、しばしば重篤な先天眼異常を合併するため、0歳で眼科へ初診する例が多い（図3）。しかしながら、これらの疾患やジュベール症候群、コケイン症候群において、眼症状が軽症である場合には、眼科へ依頼されず、眼科へ初診する年齢が遅くなっている可能性がある。眼合併症の早期管理のため、小児科へのさらなる情報発信と連携を要すると考えられた。一方、アッシャー症候群は、難聴が初発症状で眼合併症の発症は遅れるため、6歳以降に眼科を初診する例が圧倒的に多いという結果であった。二重障害をきたす代表的な疾患のため、耳鼻科との連携が非常に重要である。

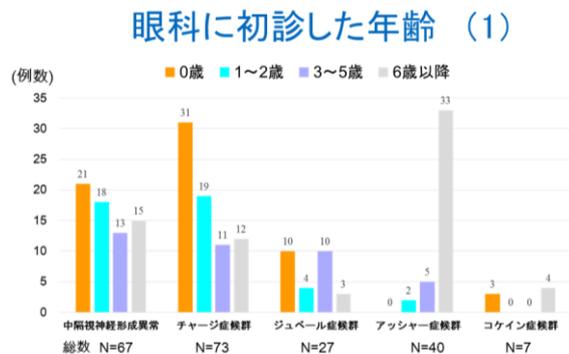


図3 視覚器に異常を伴う全身疾患(1) 眼科へ初診した年齢

また、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群は、外見から診断が容易であるため、眼科へ受診する患者数も多く、初診年齢も0歳が最も多いという結果が得られたが、中には眼科管理の遅い例もみられた（図4）。一方、スティックラー症候群は、患者数が予想よりも少なく、眼科へ初診した年齢も6歳以降が多かった。スティックラー症候群は、網膜剥離などの重篤な眼合併症をきたすため、早期から眼科管理が必要な疾患である。本疾患を疑う場合には、より早期

に眼科へ受診するように、小児科や遺伝診療科へ連携をとる必要があると考えられた。

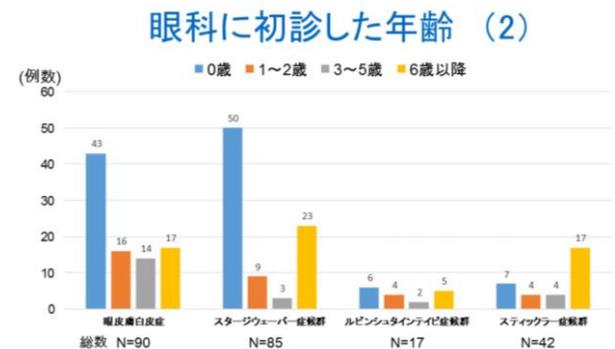


図4 視覚器に異常を伴う全身疾患(2) 眼科へ初診した年齢

D. 考察

先天異常症候群に伴う視覚器異常および眼合併症のうち、様々な網膜ジストロフィーの症例を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析した。その成果は、視機能障害の重症度と予後を予測し、ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため有用と考えられる。

非典型例に対する遺伝子検査は疾患概念の拡張、臨床診断の修正、眼合併症の正確な把握、眼症状を初発とする症候群の全身管理に有用であると考えられる。今回、若年性網膜ジストロフィーの例にエクソーム解析を行い、先天性グリコシル化異常症:CDG1型の診断に結びついた。

視覚器異常を呈する症候群に対しては、眼科からのアプローチが役立つことは多い。しかし先天異常症候群の中には、難病に指定されている疾患であっても眼科管理ができていない例が未だ多い。視機能・全身管理の水準を上げ成人期のQOL向上に結び付くことが期待されるため、積極的に遺伝科、小児科、耳鼻科等と連携していくことが課題である。

E. 結論

先天異常症候群に伴う眼合併症を分析し、非典型例に対する遺伝子検査の結果、眼・全身合併症の診療指針に寄与することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, et al. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. J Hum Genet. 2021;66\(10\):1021-7.](#)
2. [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 (Basel)*. 2022;13(2).

3. 松岡 真未, 仁科幸子, 三井田 千春, 松井孝子, 吉田 朋世, 林 思音, et al. 6 ヶ月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. *眼科臨床紀要*. 2022;15(1):42-6.
2. 学会発表
 1. Nishina Sachiko, Child that failed vision screening in school--what next? Invited speaker of the Symposium What not to miss in pediatric ophthalmology and strabismus 36th APAO Congress, virtual, 国内
 2. Nishina Sachiko, The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 国内
 3. 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総会, 東京, 国内
 4. 東範行, 仁科幸子, 横井匡, 吉田朋世, 宮坂実木子, 植松悟子, 乳幼児の虐待による頭部外 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総会, 東京, 国内
 5. Yokoi T, Sakata K, Morikawa H, Yoshida T, Hayashi S, Nishina S, Azuma N, Surgery for proliferation in familial vitreoretinopathy with retinal folds. Distinguished Papers Symposium, 第60回日本網膜硝子体, 学会総会, 東京, 国内
 6. 仁科幸子, 視覚検査の課題～屈折検査導入に向けて. オンデマンドセミナー 3歳児健康診査の視覚検査～スクリーニングの精度向上のために～, 第62回日本視能矯正学会, オンデマンド, 国内
 7. 仁科幸子, 3歳児健診における屈折検査導入に向けて. フェアウェルセミナー1 子どもたちの眼を守ろう!～日本眼科医会の取り組み～, 第75回日本臨床学会, 福岡, 国内
 8. 堀田喜裕, 細野克博, 倉田健太郎, 彦谷明子, 才津浩智, 緒方勤, 東範行, 仁科幸子, 佐藤美保, 片眼性インダインミーによる早期発症網膜ジストロフィーの2例, 第75回日本臨床眼学会, 福岡, 国内
 9. 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, 国内
 10. 森川葉月, 仁科幸子, 吉田朋世, 檜塚絵美, 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, 福岡, 国内

11. 仁科幸子, 感覚器障害を伴う全身疾患. シンポジウム2 感覚器疾患の遺伝子診断最前線, 日本人類遺伝学会第66回大会, 第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催, 横浜, 国内
12. 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, 新横浜, 国内
13. 飯森宏仁, 仁科幸子, 吉田朋世, 木村亜紀子, 稗田牧, 森本壮, 佐藤美保, 後天共同性内斜視とデジタルデバイス使用に関する多施設前向き研究の登録状況, 第77回日本弱視斜視学会総会, 新横浜, 国内
14. 仁科幸子, SVSによる眼異常の検出と精密検査. ランチョンセミナー SVSの活用! 小児科医との連携, 第77回日本弱視斜視, 学会総会, 新横浜, 国内
15. 仁科幸子, 教育講演: 乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性, 第68回日本小児保健協会学術集会, WEB, 国内
16. 仁科幸子, 小児のデジタルデバイス障害, 第33回日本小児眼科学会講習会, 東京, 国内
17. 仁科幸子, 小児緑内障の早期発見と診断. イブニングセミナー小児緑内障の治療戦略, 第46回日本小児眼科学会総会, 福岡, 国内
18. 藤野貴啓, 松下賢治, 橋田徳康, 河嶋瑠美, 仁科幸子, 吉岡華子, 野島聡, 西田幸二, 角教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔領白濁の発見と対処. オーガナイザー: 彦谷明子, 仁科幸子, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 国内
19. 仁科幸子, 三井田千春, 守本倫子, 松岡真未, 松井孝子, 横井匡, 岡前むつみ, 相賀直, 東範行, 視覚聴覚二重障害児に対するロービジョンケア, 第46回日本小児眼科学会総会, 福岡, 国内
20. 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 神部友香, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行, CEP290 関連レーバー先天盲5症例の臨床像, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 国内
21. 仁科幸子, 視覚スクリーニングの現状. 教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔領白濁の発見と対処. オーガナイザー: 彦谷明子, 仁科幸子, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし