

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における眼合併症の長期管理

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、引き続き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。最終年度までに、特に視覚器異常が主要な徴候となるチャージ症候群、マルファン症候群、ステイックラー症候群の症例を多数集積したため、長期的な眼合併症と視覚予後について検討を加えた。

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。

研究協力者

森川葉月 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 眼科

深見真紀 国立成育医療研究センター研究所 副所長

鳥居薫子 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、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。

最終年度までに、特に視覚器異常が主要な徴候となるチャージ症候群、マルファン症候群、スティックラー症候群の症例を多数集積したため、長期的な眼合併症と視覚予後について検討を加えた。

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。

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) 視覚器異常が主要な徴候となる全身症候群における長期的な眼合併症と視覚予後の検討

多数の症例を収集できたチャージ症候群、マルファン症候群、スティックラー症候群を取り上げ、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症と視覚予後を検討した。

(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、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責任者変更の審査を受け、承認を得た。

・仁科幸子：全身麻酔・局所麻酔下における眼科精密検査（眼底撮影検査、網膜電図検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計検査等）を用いた網膜構造・機能の解析（国立成育医療研究センター、令和3年12月28日、承認番号1044）

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、網膜機能に関

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。全エクソーム解析および全ゲノム解析を追加して、遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。

3) 視覚器異常が主要な徴候となる全身症候群における長期的な眼合併症と視覚予後の検討

多数の症例を収集できた下記の3つの先天異常症候群を取り上げ、眼合併症（白内障、水晶体脱臼、緑内障、網膜剥離）の頻度と発症年齢、及び視力予後を検討した。

視力障害の重症度は、良い方の眼の視力にて以下の基準で分類した。

- | |
|----------------------|
| a) 重 度：光覚(-)～0.02 未満 |
| b) 高 度：0.02～0.1 未満 |
| c) 中等度：0.1～0.3 未満 |
| d) 軽 度：0.3 以上 |

① チャージ症候群 39症例

12歳以上の25例のうち、視力障害の重症度は良い方の眼の視力にてa)1例、b)4例、c)2例、d)14例、視力測定困難が4例であった。

重篤な眼合併症として39例中に網膜剥離を5例(12.8%)に認め、発症時期は2歳～15歳と長期にわたっていた。



図1 チャージ症候群 4歳女兒
網脈絡膜コロポーマに網膜剥離を合併

② マルファン症候群 45症例

12歳以上の34例のうち2例に重症度 c)の視力障害を認めたが、他は全て良好な視力を維持していた。眼合併症として45例中、高度の水晶体脱臼を19例(42.2%)に認め、手術時期は3～6歳(就学前)11例、7～12歳(学童期)6例、13歳以降が2例であった。重篤な眼合併症として網膜剥離を4例(8.9%)に認め、発症時期は11歳～36歳であった。また緑内障を1例に認め、発症時期は16歳であった。



図2
マルファン症候群
4歳女児



図3
緑内障の合併
16歳男児



図4 裂孔原性網膜剥離の合併、13歳男児

③ ステイクラー症候群 42症例

視力障害の重症度は良い方の眼の視力にて a)1例、b)5例、c)3例、d)32例、視力測定困難が1例であった。

重篤な眼合併症として42例中に網膜剥離を12例(28.6%)に認め、発症時期は3歳~12歳であった。また高度の白内障を11例(26.2%)に認め、発症時期は2歳~20歳にわたった。緑内障の合併も2例に認め、発症時期は3歳と8歳であった。

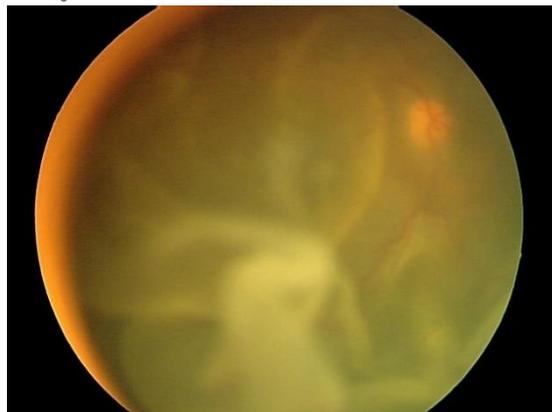


図5 ステイクラー症候群 10歳男児
裂孔原性網膜剥離の合併

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た。

視覚器異常が主要な徴候であるチャージ症候群、マルファン症候群、ステイクラー症候群における長期予後を検討した。重篤な眼合併症として、乳幼児期から成人期にわたり網膜剥離の発症が高頻度であることが示された。眼合併症に対する長期管理の必要性を再確認した。

E. 結論

視覚器異常が主要な徴候となる先天異常症候群の症例を集積し、長期的な眼合併症及び視覚予後を分析することができた。これらの疾患の診療指針に寄与し得る結果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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ヵ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) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. Hum Genome Var. 2023;10(1):9.

2. 学会発表

- 1) 森川葉月、仁科幸子、細野克博、小須賀基通、横井匡、重安千花、山田昌和、深見真紀、東範行、堀田喜裕, 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.14, 国内
- 2) 近藤寛之、松下五佳、川村朋子、内尾英一、日下俊次、林孝彰、白澤誠、仁科幸子、金子優、川崎良、坂本泰二, 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.15, 国内
- 3) 仁科幸子, 第33回日本小児科医会総会フォーラム in 高松, 高松, 2022.6.12, 国内
- 4) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Fukami M, Hotta Y., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.23-26, 国際
- 5) Nishina S., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 6) Hayashi S, Kashizuka E, Yoshida T, Yokoi T, Nishina S, Okamura K., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際

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