

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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、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、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。

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

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

東 範行 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 非常勤講師

石谷 太 大阪大学微生物研究所 環境応答研究部門 生体統御分野 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。

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。

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、ステイックラー症候群）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。

4) 視覚器異常を主徴候とする先天異常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、ステイ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：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）

・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。

① CDK9 変異による新規の先天異常症候群

チャージ症候群類似の先天異常症候群患者に、網膜ジストロフィーを併発し、遺伝子検査を施行した。

本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延など、チャージ症候群類似の多発奇形を認めていた。しかし 8 歳児に視力低下と夜盲をきたして当科で眼科的精査を行ったところ眼底に黄斑部を含む広汎な変性所見を認め、光干渉断層計

(OCT)にて周辺部網膜外層の菲薄化、黄斑部を除く網膜の視細胞のエリプソイドゾーンの消失を認めた。網膜電図にて杆体応答が消失、錐体応答も著明に低下しており、進行性の網膜色素変性症と判明した。他の眼合併症として瞼裂狭小、鼻涙管閉塞、皮様嚢腫、眼球運動障害、白内障を認めた。

患児と両親の遺伝子解析の結果、*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。新たに見出した変異のキナーゼ活性は、野生型のキナーゼ活性と比較して低下していた。

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。

② 先天性グリコシル化異常症

眼振を認め、眼底所見、網膜電図、光干渉断層計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歳女兒（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。

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、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。

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。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。

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が多く、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。一方、ステイックラー

D. 考察

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。ステイックラー症候群は、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。

4) 視覚器異常を主徴候とする先天異常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。

② マルフアン症候群 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。

③ ステイックラー症候群 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。

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。本研究にて、チャージ症候群類似の全身症状に、網膜ジストロフィーを合併する症例の遺伝子検査、機能解析を行い、*CDK9* 変異を原因とする新たな先天異常症候群の概念を確立することが出来た。また、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。

視覚器異常が主要な兆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。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、新たな疾患概念を確立した。視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群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) 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;64(6):613-20.
- 2) 仁科幸子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 眼疾患. *小児内科*. 2020;52(8):1095-9.
- 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;66(2):205-14.

- 4) 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;5(7):702-10.
- 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.
- 6) 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) Nishina S., Acute acquired comitant esotropia in children. Invited speaker of the Symposium “Strabismus and Amblyopia”, 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 2) Hayashi S, Kashizuka E, Yoshida T, Yokoi T, Nishina S, Okamura K., Identify Left and Right Eyes in Infant Face Photographs Using Deep Learning., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 3) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Fukami M, Hotta Y. , An infant case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.23-26, 国際
- 4) Nishina S, Yoshida T, Hayashi S, Morikawa H, Kashizuka E, Yokoi T, Nakayama Y., Prognosis for treatment of acute acquired comitant esotropia in younger children associated with digital device use., XV ISA meeting, Cancun, Mexico, 2022.9, 国際
- 5) Nishina S., The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 2021.9.5, 国内
- 6) 大西瑞恵、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、林思音、森川葉月、東範行、堤義之、北村正幸、藤浩、義岡孝子、荻原英樹、清谷知賀子、寺島慶太、画像検査で視神経浸潤を認めた網膜芽細胞腫に対する眼球摘出の時

- 期, 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13, 国内
- 7) 林思音、樫塚絵実、岡村浩司、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、梅澤明弘、深層学習を用いた乳幼児の顔写真における左右眼の識別能力の検討, 第76回日本臨床眼科学会, Web, 2022.10.13, 国内
- 8) 仁科幸子, 早期に発見したい眼疾患とその治療, 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
- 9) 仁科幸子, 眼疾患の遺伝相談 各論1 小児・先天疾患, 日本眼科学会専門医制度第75回講習会, Web, 2022.4, 国内"
- 10) 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, 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, 東京, 2022.4.15, 国内
- 11) 深川葉月、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, DCN変異による先天遺伝性角膜実質ジストロフィーの1例, 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.14, 国内
- 12) 古味優季、仁科幸子、森川葉月、樫塚絵実、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, 2022.3.19, 国内
- 13) 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総会, 東京, 2021.12.3, 国内
- 14) 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, 2021.12.3, 国内
- 15) 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, 片眼性イソダイソミーによる早期発症網膜ジストロフィーの2例, 第75回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.31, 国内
- 16) 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、樫塚絵実、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, 福岡, 2021.10.28, 国内
- 17) 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, 2021.10.14, 国内
- 18) 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, 2021.7.3, 国内
- 19) 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, 2021.6.4, 国内
- 20) 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、西田泰二, 角膜混濁により診断に苦慮した若年性黄色肉芽腫による牛眼の1例, 第46回日本小児眼科学会総会, 福岡, 2021.6.5, 国内
- 21) 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, 2021.6.5, 国内
- 22) 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, 2021.4.8, 国内
- 23) 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, 国内
- 24) 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, 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