

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

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
診療マニュアルの完成と発信

研究代表者 仁科 幸子 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：

重篤な視覚障害をきたす疾患の約85%は0歳で発生し、半数以上は先天素因に起因する。中でも発病機序が不明、治療手段が未確立な希少疾患で、長期療養を要する難病は、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。視覚発達の感受性のピークは生後2ヵ月～2歳であり、早期に難病を鑑別診断し、保有視機能を評価して有効な治療やリハビリテーションを行うか否かが一生の障害の程度を大きく左右する。本研究の目的は、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病を対象として、予後向上のために、診療体制を確立することである。

本年度は、①昨年度までの調査結果をもとに、早期発見・診断のための診療マニュアル・フローチャートを作成、難病網膜疾患に関する新規検査・治療法、遺伝学的検査に関する成果と知見とともに、研究班ホームページにて医療者向けに情報を発信、②ロービジョンケアに関し医療機関へアンケート調査を実施、連携体制を構築、③視覚難病の長期管理における全身合併症を検討、全身管理マニュアルを作成してHPに情報を提供した。

関連学会へ研究成果を連携して、早期診断・介入を行う診療体制を全国に普及させるとともに、眼科・小児科の連携した管理、医療・教育機関の連携した自立・就学に向けた支援体制（全国ネットワーク）の構築を図った。

研究分担者

寺崎 浩子・名古屋大学未来社会創造機構
特任教授
(日本学術会議会員・日本眼科学会
戦略企画会議議長)

堀田 喜裕・浜松医科大学医学部教授
不二門 尚・大阪大学大学院生命機能研究科
特任教授

永井 章・国立成育医療研究センター
総合診療部総合診療科診療部長

研究協力者

神部 友香・埼玉県立小児医療センター眼科
科長兼副部長

轡田 志穂・国立成育医療研究センター
総合診療部総合診療科

横井 匡、林 思音、吉田朋世、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

疾患で、長期療養を要する難病に指定されたレーバー先天盲（早発型網膜色素変性症）、中隔視神経形成異常症、黄斑ジストロフィー、前眼部形成不全、無虹彩症、眼皮膚白皮症、ジュベール症候群など眼症状を初発とする先天異常症候群の乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。

視覚発達の感受性は生後2ヵ月～2歳がピークであり、早期に眼異常を発見し難病を鑑別し、保有視機能を評価して有効な治療やリハビリテーションを行うかが一生の障害の程度を大きく左右する。しかし我が国では聴覚と異なり、視覚に対する新生児スクリーニングや遺伝子検査の導入がなく、乳幼児期の診療体制が未確立のため、診断・治療対応の遅れる例が多い。

本研究の目的は、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病（推定5万人）を対象として、初年度から3年をかけて、①各疾患の発見・診療の実態調査、②早期の正確な発見と確実な鑑別診断（臨床診断・遺伝学的診断）のための診療ガイドライン作成、③保有視機能の早期評価と予後判定、治療・リハビリテーション早期介入を目的とした診療体制の構築、④眼合併症や全身併発症を眼科・小児科で管理する長期的な診

A. 研究目的

重篤な視覚障害をきたす疾患の約85%は0歳で発生し、半数以上は先天素因に起因する。中でも発病機序が不明、治療手段が未確立な希少

療ガイドライン作成、⑤自立・就学支援プログラムの作成と医療・教育機関の連携した支援体制（全国ネットワーク）を構築して患児の生涯にわたる支援体制に繋げることである。

最終年度として本年度は①～⑤に関する研究成果をもとに、診療マニュアルを完成して、研究班ホームページにて発信した。関連学会へ研究成果を連携して、早期診断・介入を行う診療体制を全国に普及させるとともに、眼科・小児科の連携した管理、医療・教育機関の連携した自立・就学に向けた支援体制（全国ネットワーク）の構築を図った。

B. 研究方法

1) 早期診断のための診療マニュアル

- ・医療者向けに各種マニュアルを作成
- ・研究班ホームページにて、早期発見・診断に繋げる①～⑤の情報提供を行う

- ・臨床診断マニュアルを完成した

<遺伝学的診断の検討>

- ・乳幼児期の視覚難病の正確な発見と確実な鑑別診断のため、研究代表者が研究分担者施設と共同で遺伝学的診断法を検討した

<新規検査・治療法の検討>

- ・研究代表及び分担施設において難病網膜疾患に対し新規の検査法を用いた病態の解析、視機能の評価法を検討した

2) 早期介入・ロービジョンケア

- ・医療機関におけるロービジョンケアのアンケート調査を研究代表者が研究分担者施設と共同で実施した

- ・ロービジョンケアの基本となる屈折矯正に関わる研究を研究分担者が実施した

3) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル

- ・長期的診療マニュアルを作成するために、視覚難病の全身合併症に関して、研究分担者が検討を行った

- ・研究代表者が研究分担者と共同で、全身管理マニュアルを作成し、ホームページに掲載した（倫理面への配慮）

研究組織機関で行った眼科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審査を受け、承認を得た。

- ・仁科幸子：乳幼児に眼振をきたす視覚難病の調査研究（国立成育医療研究センター，2021年12月1日，承認番号2021-172）

- ・仁科幸子：視覚障害乳幼児のロービジョン支援

に関する盲学校、相談施設との連携の現状調査（国立成育医療研究センター，2020年12月9日，承認番号2021-171）

- ・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：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：医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア（国立成育医療研究センター，平成31年11月28日，承認番号2019-060）

C. 研究結果

1) 早期診断のための診療マニュアル

医療者向けに各種マニュアルを作成し、研究班ホームページに掲載した（図1）

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com>



図1 研究班 HP トップページ

構成（2020年度作成：一般向け）

- ・乳幼児期に起こる視覚障害
- ・視覚難病のリスト
- ・調査研究（全国実態調査）（2021年度作成：医療者向け）

- ・調査研究

 - 眼振の乳幼児の二次調査
 - 全身管理に関する調査

- ・診療マニュアル

 - 視覚障害早期発見マニュアル
 - 新規検査法の知見と解説
 - 遺伝学的検査の知見と解説
 - 長期管理マニュアル（眼合併症）

- ・治療・ロービジョンケア

 - 新規検査・治療法
 - 視覚支援学校へのアンケート調査
 - 全国視覚支援学校のリスト

 - （本年度作成・医療者向け）

- ・診療マニュアル

 - 臨床診断マニュアル

フローチャート (図2)

- 1 乳幼児の眼振・異常眼球運動
 - 2 視反応不良(固視追視がみられない)
- 全身管理マニュアル
- 1 視覚障害がある児の発達評価
 - 2 前眼部形成異常
 - 3 無虹彩
 - 4 網膜色素変性症
- ・ロービジョンケア
- 医療機関へのアンケート調査



図2 臨床診断マニュアル フローチャート

<遺伝学的診断の検討>

- ・レーバー先天盲・早発型網膜色素変性症
 - ・診断の困難な前眼部及び後眼部疾患
- 昨年に引き続き代表研究施設において症例を集積し、網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。分担研究施設(浜松医大)において遺伝学的診断を進めた。

成果を発表して論文化した(堀田喜裕: 分担研究報告書参照)

<新規検査・治療法の知見と解説>

- ・研究代表及び分担施設において難病網膜疾患に対する新規の検査法を用いた病態の解析、遺伝型と臨床経過について検討した
- ・抗 VEGF 療法に関する研究を行った
- ・小児の難治性網膜剥離治療について検討した(寺崎浩子: 分担研究報告書参照)

2) 早期介入・ロービジョンケア

- ・ロービジョンケアを実施している医療機関 82 施設にアンケート調査を行い、実態を把握した
 - ・日本人の眼の屈折要素について検討した(不二門 尚: 分担研究報告書参照)
- 3) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル
- ・乳幼児期の視覚難病(前眼部形成異常、先天無虹彩、網膜色素変性症)の長期的な全身合併症に関して検討を行った
 - ・視覚障害がある児の発達評価について検討した
 - ・全身管理マニュアルを作成し、研究班ホームページに掲載した(前述)
- (永井 章: 分担研究報告書参照)

D. 考察

1) 早期診断のための診療マニュアル

各種のマニュアルを作成して HP で発信することで、病診連携、他科・多職種との連携を図ることができた。これを更に普及させていきたい。

本年度も難病網膜疾患に対する新規の検査法や、遺伝学的診断の成果が得られた。臨床像の詳細な解析も進んでいる。これらの成果を踏まえて、今後は日本でも遺伝学的診断を早期に実施できる体制が望まれる。

2) 早期介入・ロービジョンケア

ロービジョンケアに関する医療機関の実態を発信することで、教育機関との連携やネットワークの構築に寄与すると期待される。

3) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル

視覚障害がある児の発達評価、および視覚難病の全身管理マニュアルを発信することで、小児科との連携体制の構築に寄与すると期待される。

E. 結論

診療マニュアルを完成して研究班ホームページに掲載し、情報発信と普及につとめた。関連学会へ研究成果を連携して、早期診断・介入を行う診療体制を全国に普及させるとともに、眼科・小児科の連携した管理、医療・教育機関の連携した自立・就学に向けた支援体制(全国ネットワーク)の構築を図った。

乳幼児期に発症する視覚難病に対しては早期発見・鑑別診断・保有視機能の評価と治療・リハビリテーション早期介入の成否が生涯にわたる障害の程度を大きく左右する。本研究班の成果を発信することで、一般の方々、眼科、小児科、視覚支援学校及び、小児を取り巻く多職種の連携がすすみ、乳幼児期の診療体制と全国ネットワークの構築に寄与すると期待される。

今後、これらの難病に対し、眼局所に対する遺伝子治療、人工視覚、再生医療が急速に進歩

する見込みである。新たな治療技術を導入する基盤として、今後はさらに日本でも、遺伝学的診断を早期に実施できる体制が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Morikawa H, **Nishina S**, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene. 2023 Hum Genome Var 10, 9, 2023, DOI [10.1038/s41439-023-00239-8](https://doi.org/10.1038/s41439-023-00239-8)
2. Yoneda, T, Miki A, Wakayama A, **Nishina S**. National survey of amblyopia treatment in Japan: Comparison with Amblyopia Treatment Study results from Pediatric Eye Disease Investigator Group. Jpn J Ophthalmol. 2023, 67(1):97-108.
3. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitu H, **Nishina S**, Hotta Y. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy: *SRD5A3*-congenital disorders of glycosylation and *RPL*-related retinitis pigmentosa. Genes 2022, 13, 359. <https://doi.org/10.3390/genes13020359>
4. 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か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 眼臨紀 15 (1): 42-46, 2022.

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
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
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 poster.
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
5. Hayashi S, Suzuki I, Inamura A, Iino Y, **Nishina S**, Yamashita H. Effectiveness of the spot vision screener for 3-year-old children with potential amblyopia in Japan. XV ISA meeting, Cancun,

Mexico, 2022.9

6. **Nishina S**. Increasing acute acquired comitant esotropia in Japan—Is it related to excessive use of digital devices? IPOSC/JASA Webinar: Esotropia, virtual, 2022.8.21
7. 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
8. **仁科幸子**、神部友香、森川葉月、横井匡、東範行、寺崎浩子、堀田喜裕、不二門尚、永井章. 乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13
9. 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, 東京, 2022.10.web
10. **仁科幸子**、吉田朋世、林思音、森川葉月、樫塚絵実、横井匡、中山百合. デジタル機器使用に関連した低年齢における急性内斜視の治療予後. 第78回日本弱視斜視学会総会, 2022.6.18
11. **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, 2022.6.12
12. 不二門尚、**仁科幸子**、木村利夫、中野泰志. 視覚障がい乳幼児に対する医療機関と、視覚支援学校・施設の連携の実態調査. 第23回日本ロービジョン学会学術総会, 鹿児島, 2022.5.21
13. **仁科幸子**. 眼疾患の遺伝相談 2) 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, 2022.4. web
14. 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
15. 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. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他