

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、水晶体脱臼、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。

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検討した。

次に患者家族との双方向的なレジストリシステムの構築へ向けて、眼症状・眼合併症に関する登録について検討した。

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、生涯にわたる眼・全身管理に関し、患者家族との双方向性の情報収集・提供が可能となり、患者のQOL向上に結び付く迅速な支援が可能となると考えられる。

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。長期的な管理が不可欠である。

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。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。次に患者家族との双方向的なレジストリシステムの構築へ向けて、眼合併症に関する登録について検討し準備を進めた。

B. 研究方法

1. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像、長期的な眼合併症の検討

様々な全身異常を伴う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検討した。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。

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。

2. 患者家族との双方向的なレジストリシステムにおける眼症状・眼合併症の登録

眼症状及び長期的な眼合併症に関する双方向的なレジストリの項目を検討して準備を進めた。

(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）

・仁科幸子：乳幼児視覚難病のAYA世代における眼・全身合併症の研究（国立成育医療研究センター、令和5年10月26日、承認番号2023-137）

C. 研究結果

1. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像、長期的な眼合併症の検討

視覚器の異常を伴う主要な先天異常症候群である1)チャージ症候群、2)マルファン症候群、3)ステイックラー症候群において、継続して重篤な眼合併症の頻度と発症時期を調査した。1)チャージ症候群では網膜剥離（12.8%、2～15歳）、2)マルファン症候群では高度水晶体脱臼（42.2%、3～13歳）、網膜剥離（8.9%、11歳～36歳）、3)ステイックラー症候群では網膜剥離（28.6%、3～12歳）、高度の白内障（26%、2～20歳）がみられた。

また、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす前眼部形成異常、先天無虹彩、レーバー先天盲、若年性網膜ジストロフィーの中には、初発症状が眼異常で、次に全身合併症が明らかとなり、先天異常症候群であることが判明する疾患がみられた。早期の遺伝学的

診断が重要と考えられた。

2. 患者家族との双方向的なレジストリシステムにおける眼症状・眼合併症の登録

視覚器の異常を伴う先天異常症候群、及び乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす疾患において、AYA世代までの眼・全身合併症を登録するにあたり、必須の眼症状・眼合併症、視覚障害の重症度を検討した。

眼合併症として角膜混濁、白内障、緑内障、網膜剥離（裂孔原性、牽引性、滲出性）、斜視、強度屈折異常（近視、遠視、乱視）が、登録する項目として推奨される。

眼症状として、視力低下（見えにくい、ぼやける、かすむ）、視野狭窄（視野が狭い）、羞明（まぶしい）、夜盲（暗いところで見えにくい）、複視（物が二重に見える）が挙げられる。患者家族に分かりやすい項目立てが必要である。

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する。

- | |
|---------------------|
| 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 |

視野異常、羞明、夜盲、複視など様々な視覚障害に関する重症度分類も検討中である。

D. 考察

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おいては、長期的に様々な眼合併症を起こしうることで、生涯にわたるQOV、QOLの向上のため、視覚器異常・眼合併症の管理が重要であることがされた。

患者家族との双方向性のレジストリ構築に際し、眼症状・眼合併症を含む情報収集・提供は重要であり、患者のQOL向上に結び付く迅速な支援が可能となると考えられる。

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について視覚器異常の臨床像、原因・病態、長期的な眼合併症を検討した。眼症状・眼合併症を含めた患者家族との双方向性のレジストリシステムの構築は、生涯のQOLに関与する視覚器の長期管理に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. Hum Mol Genet. 2023; 32(12): 2032-45.
- 2) Iimori H, Nishina S, Hieda O, Goseki T, Nishikawa N, Suzuki S, Hikoya A, Komori M, Suzuki H, Yoshida T, Hayashi S, Mori T, Kimura A, Morimoto T, Shimizu Y, Negishi T, Shimizu T, Yokoyama Y, Sugiyama Y, Azuma N, Sato M. Clinical presentations of acquired comitant esotropia in 5-35 years old Japanese and digital device usage: a multicenter registry data analysis study. Jpn J Ophthalmol. 2023;67(6):629-36.
- 3) 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.
- 4) Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, Nishina S, Nomura K, Unoki N, Yoshida S. Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors. Sci Rep. 2023;13(1):21645.
- 5) Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y. The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. Int J Mol Sci. 2023;24(18).
2. 学会発表
- 1) Nishina S. Myopia and acute acquired comitant esotropia in Japan. 130th annual meeting of the Korean Ophthalmological Society. ソウル, 2023.11.24, 国際
- 2) Nishina S, Yoshida T, Onishi T, Morikawa H, Hayashi S, Yokoi T. Medial transposition of the lateral rectus muscle for third nerve palsy. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 3) Hayashi S, Nishina S, Morikawa H, Utunomiya H, Edamatsu H, Yoshida T, Yokoi T. A case of worsening ocular position and movement after surgery for bilateral inferior oblique overaction. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 4) Iimori H, Sato M, Nishina S. Clinical presentation of acquired comitant esotropia in young Japanese and its relationship to digital device usage: a multicenter registry data-analysis study. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 5) 鳥居薫子、仁科幸子、森川葉月、横井匡、立花信貴、溝渕圭、宮本祥子、近藤寛之、林孝彰、東範行、才津浩智、堀田喜裕. レーバー先天盲および早発発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.6. 国内
- 6) 森川葉月、仁科幸子、林孝彰、鳥居薫子、細野克博、佐藤美保、横井匡、深見真紀、才津浩智、東範行、堀田喜裕. RPGRIP1遺伝子変異によるレーバー先天盲の臨床像. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.7. 国内
- 7) 落合信寿、渡邊文夫、大西瑞恵、得津慶、金子優、川崎良、日下俊次、仁科幸子、松田晋哉、伏見清秀、近藤寛之. 家族性滲出性硝子体網膜症における乳幼児治療件数の経年推移. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.6. 国内
- 8) 太刀川貴子、清田真理子、吉田朋世、仁科幸子、今野絵理子、舟木俊成、松本直、横山康太、齋藤雄太、取手藍、根岸貴志、外山琢、野田英一郎. 超低出生体重児における未熟児網膜症 東京都多施設研究 第3報. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.7. 国内
- 9) 林思音、仁科幸子、宇都宮寛、枝松瞳、森川葉月、大西瑞恵、吉田朋世、横井匡. 下斜筋過動の術後に上斜視と眼球運動異常の増悪をきたした一例. 第79回日本弱視斜視学会総会. 仙台. 2023.6.16. 国内
- 10) 仁科幸子、吉田朋世、大西瑞恵、森川葉月、林思音、横井匡、富田香. 動眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 動

眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術.
第79回日本弱視斜視学会総会. 仙台.
2023.6.16. 国内

3. その他
なし

- 11) 森川葉月、横井匡、吉田朋世、大西瑞恵、林思音、仁科幸子. 続発小児緑内障難治例に対する経毛様体扁平部アーメド緑内障バルブ. 第48回日本小児眼科学会総会. 仙台. 2023.6.16. 国内
- 12) 海外佳奈子、松岡真未、遠藤陽代、矢彦沢玲子、伊藤明子、山田和歌奈、川嶋栄子、松島賢知、岡前むつみ、横井匡、丹野哲也、仁科幸子. 家族性滲出性硝子体網膜症に対するロービジョンケアと院内相談. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
- 13) 不二門尚、仁科幸子、中野泰志. 視覚障がい乳幼児/学童のロービジョンケアに関する医療機関の現状調査. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
- 14) 仁科幸子. 小児眼科医の立場から～乳幼児期からの連携と課題. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
- 15) 仁科幸子、吉田朋世、林思音、森川葉月、大西瑞恵、横井匡. 小児難治性緑内障に対するマイクロパルス経強膜的毛様体光凝固術. 第77回日本臨床眼科学会. 東京. 2023.10.6. 国内
- 16) 大鹿哲郎、永本敏之、黒坂大次郎、根岸一乃、森隆史、吉田茂生、宮城麻衣、野村耕治、遠藤高生、鶴木則之、松木奈央子、仁科幸子. 先天白内障手術長期成績に関する多施設スタディ. 第77回日本臨床眼科学会. 東京. 2023.10.9. 国内
- 17) 松岡真未、海外佳奈子、遠藤陽代、吉田朋世、林思音、横井匡、岡前むつみ、宮田守、仁科幸子. 複数回のロービジョンケアと院内を要した例の検討. 第64回日本視能矯正学会. 高松. 2023.11.18. 国内
- 18) 仁科幸子. 白内障手術の進歩. 第47回日本眼科手術学会総会. 京都. 2024.2.4. 国内

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