

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

乳幼児期に重度視覚障害をきたす後眼部疾患の診断と
長期的診療体制の構築に関する研究

研究分担者 三重大学・大学院医学系研究科・教授 近藤 峰生

研究協力者 三重大学医学部附属病院・医員 原田 純直

研究要旨：乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患には遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）が多く含まれる。しかし乳幼児では視力検査や視野検査などの自覚的な視機能検査ができない。そこで我々は、網膜機能を他覚的に測定できる網膜電図（ERG）を用いて乳幼児期に発症する IRD の診断や重症度評価を行う指標を確立することを試みた。国際的な専門家を交え、適切な ERG 装置とその使用法、および得られた結果の解釈に関してガイドラインを作成した。また、乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断を推進する目的で、日本の専門家を集めて討議して診断および治療に関する種々のガイドラインを作成して公表した。さらに、IRD の代表的な患者会である JRPS と連携し、患者および家族に疾患に関する情報提供や最新の研究成果報告会を開催した。

A. 研究目的

(1) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患の中には遺伝性網膜ジストロフィ

(IRD) が多く含まれる。しかし乳幼児では視力検査や視野検査などの自覚的な視機能検査ができない。そこで、我々は網膜機能を他覚的に測定できる網膜電図（ERG）を用いて乳幼児期に発症する IRD の診断や重症度評価を行う指標を確立することを目的とした研究を行うことを目的とした。

(2) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断や遺伝子治療のための適切な運用体制を構築することを目的とした。

(3) 乳幼児期に発症する IRD の患者および家族のために代表的な患者会である JRPS と連携し、疾患の啓発や情報提供、研究報告会を行う。

B. 研究方法

(1) 乳幼児期に発症する IRD を診断するために適切な ERG 装置とその使用法、および得られた結果の解釈に関して専門家も交えて討論し、専門学会（日本臨床視覚電気生理学会）でそのプロトコルを発表した。(2) 遺伝学的検査および遺伝子治療に関する専門家により、検査及び治療に関する種々のガイドラインおよび運用体制を議論して発表した。(3) 昨年度より IRD の代表的な患者会である JRPS（日本網膜色素変性症協会）の学術理事代表を務め、患者会およびその家族と交流して情報交換した。また難病のホームページ見直しも計画した。

（倫理面への配慮）

今回の研究期間では患者の個人情報扱

わず、関連会議は学会期間中の対面会議あるいは ZOOM による web 会議で行った。

C. 研究結果

(1) 乳幼児期に発症する IRD を診断するために適切な ERG 装置としては全身麻酔下でコンタクトレンズ電極を用いる方法が最も正確であるが、患者によっては全身麻酔が難しいこともあり、その場合は皮膚電極による ERG が望ましいと考えられた。その場合、国際的な専門家会議 (ISCEV) により、暗順応は 10 分まで短縮してよく、まず明順応下での ERG 記録から開始し、暗順応下 ERG も最大刺激による ERG (10.0DA 反応) を優先してよいことが定められた。我々はこのプロトコルを日本の学会でも発表して普及に努めた。

(2) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断を推進する目的で、専門家を集めて討議して「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子リスト」を作成して公表した。また、遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の保険診療 (算定) の対象患者の基準、実施施設の基準、予定実施検査施設数、および想定年間検査数の指針を策定し、日本における検査施設を決定した。さらに、2023 年に保険収載された眼科における初めての遺伝子治療薬であるルクスターナに関して、「ルクスターナ注適正使用指針」を作成して、日本における治療施設 2 病院を決定した。また、日本網膜硝子体学会および厚生労働省難病課と協議して「PrismGuide IRD パネル システムを用いた遺伝学的検査運用の特記事項」を公表した。

(3) 昨年度より遺伝性網膜ジストロフィ (IRD) の代表的な患者会である JRPS (日本網膜色素変性症協会) および「RP 児をもつ親の会」の学術理事代表に就任した。国際的な患者会組織である RI (Retina International) と連携し、2024 年 5 月には RI の学術日本代表としてシアトルでの会議に出席する予定である。JRPS において最近の研究成果を患者に伝える会 (JRPS フォーラム) を 2024 年 2 月に北九州で開催し、患者に IRD 難病の治療にむけた研究状況を報告した。また、また難病のホームページ (網膜色素変性症および黄斑ジストロフィ) を改訂した。

D. 考察

乳幼児では自覚的な視機能検査がほとんど行えないため、他覚的検査としての ERG の重要性が大きい。しかしながら乳幼児における ERG の記録方法や適切な装置および結果の評価方法はこれまで十分に確立されてきたとは言い難い状態であった。これまで我々は、乳幼児期に発症する IRD の診断に有用な皮膚電極による ERG の開発を企業とともに開発および臨床応用し、現在では日本で 2 種類の装置が認可および臨床応用されている。今回はこの分野における国際的な専門家と協議することで ERG 記録が困難な乳幼児に対して標準的なプロトコルを作成できたことは意義があると考ええる。

2023 年に日本で初めて眼科における遺伝学的検査および遺伝子検査が保険収載された。我々はこの検査および治療が日本において適切に運用されるように専門家会議を通じて適切なガイドライン作成し、運用体制を構築した。しかし実際には検査も治

療もこれから行われる状態であり、今後は適応となる患者に関する情報を眼科医に啓発し、日本において遺伝子治療に結びつく可能性のある乳幼児の IRD 患者の診断および紹介がスムーズに行われる体制作りをさらに推進する。

難治性疾患政策研究事業の一環として、患者に対する疾患の情報提供事業は重要である。今後も患者会および家族の会との交流、公開講座の開催、難病ホームページの充実、および情報雑誌の作成協力などにも携わっていききたい

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chujo S, Matsubara H, Matsui Y, Sugimoto M, Kondo M. Suspension of Anti-VEGF Treatment Does Not Affect Expansion of RPE Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. J Clin Med. 2023 May 25;12(11):3659.
- 2) Mizobuchi K, Hayashi T, Ueno S, Kondo M, Terasaki H, Aoki T, Nakano T. One-Year Outcomes of Oral Treatment With Alga Capsules Containing Low Levels of 9-cis- β -Carotene in RDH5-Related Fundus Albipunctatus. Am J Ophthalmol. 2023 Oct;254:193-202.
- 3) Sasaki T, Matsui Y, Kato K, Chujo S, Maeda S, Ozaki A, Ikesugi K, Sugimoto M, Matsubara H, Kondo M. Comparisons of Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Epiretinal Membrane Foveoschisis to Typical

E. 結論

乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患の中には眼科の後眼部疾患である IRD が多く含まれる。今後も、IRD の視機能を正確に把握するための電気生理学的検査

(ERG) の最良の記録方法および評価法を確立し、遺伝学的検査および遺伝子治療の国内でのスムーズな運用体制をさらに構築し、患者会や家族会などにおいて患者および家族への情報提供を推進していく予定である。

Epiretinal Membrane. J Clin Med. 2023 Jun 12;12(12):4009.

- 4) Ueji N, Mase Y, Kubo A, Matsubara H, Chujo S, Matsui Y, Kondo M. Intraocular Inflammation Secondary to Intravitreal Brolucizumab Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Patient with Cognitive Impairment. Medicina (Kaunas). 2023 Oct 19;59(10):1856.
- 5) Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Liu X, Kondo M, Ahn SJ, Li H, Park KH, Tachimori H, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K. Occult Macular Dysfunction Syndrome: Identification of Multiple Pathologies in a Clinical Spectrum of Macular Dysfunction with Normal Fundus in East Asian Patients: EAOMD Report No. 5. Genes (Basel). 2023 Sep 26;14(10):1869.
- 6) Matsubara H, Nagashima R, Chujo S, Matsui Y, Kato K, Kuze M, Kondo M.

Subclinical Ocular Changes after Intravitreal Injections of Different Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. J Clin Med. 2023 Nov 29;12(23):7401.

- 7) Fujinami-Yokokawa Y, Joo K, Liu X, Tsunoda K, Kondo M, Ahn SJ, Robson AG, Naka I, Ohashi J, Li H, Yang L, Arno G, Pontikos N, Park KH, Michaelides M, Tachimori H, Miyata H, Sui R, Woo SJ, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Distinct Clinical Effects of Two RP1L1 Hotspots in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report 4. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024 Jan 2;65(1):41.
- 8) Fujimoto S, Ikesugi K, Ichio T, Tanaka K, Kato K, Kondo M. Reliability of Binocular Esterman Visual Field Test in Patients with Glaucoma and Other Ocular Conditions. Diagnostics (Basel). 2024 Feb 16;14(4):433.
- 9) Mizobuchi K, Hayashi T, Tanaka K, Kuniyoshi K, Murakami Y, Nakamura N, Torii K, Mizota A, Sakai D, Maeda A, Kominami T, Ueno S, Kusaka S, Nishiguchi KM, Ikeda Y, Kondo M,

Tsunoda K, Hotta Y, Nakano T. Genetic and Clinical Features of ABCA4-Associated Retinopathy in a Japanese Nationwide Cohort. Am J Ophthalmol. 2024 Mar 16;264:36-43.

2. 学会発表

- 1) Kondo M. 30 years of my ERG research. Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Seoul, Korea. Oct 15, 2023 (Invited Lecture) .
- 2) Kondo M. Diagnostic usefulness of ERG in inherited retinal diseases. Retinal Degeneration Meeting. Seoul, Korea. Oct 16, 2023 (Invited Lecture) .
- 3) Kondo M. Usefulness of small, hand-held ERG devise in diagnosis of retinal diseases. Taiwan Macula Society. Taipei, Taiwan, Jan 14, 2024 (Invited Lecture) .

H. 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