

無虹彩症の診断基準および重症度分類

大家 義則¹⁾、川崎 諭²⁾、西田 希¹⁾、木下 茂³⁾、外園 千恵³⁾、
大橋 裕一⁴⁾、白石 敦⁴⁾、坪田 一男⁵⁾、榛村 重人⁵⁾、村上 晶⁶⁾、
島崎 潤⁷⁾、宮田 和典⁸⁾、前田 直之⁹⁾、山田 昌和¹⁰⁾、山上 聡¹¹⁾、
臼井 智彦¹¹⁾、東 範行¹²⁾、西田 幸二¹⁾；厚生労働科学研究費補助金難治
性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的
診断法および治療法の確立を目指した調査研究班

(¹⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)、²⁾大阪大学大学院医学系研究科眼免疫再生医学共同研究講座、³⁾京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学、⁴⁾愛媛大学大学院医学系研究科眼科学、⁵⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室、⁶⁾順天堂大学大学院医学研究科眼科学、⁷⁾東京歯科大学市川総合病院眼科、⁸⁾宮田眼科病院、⁹⁾大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座、¹⁰⁾杏林大学医学部眼科学教室、¹¹⁾東京大学医学部眼科学教室、¹²⁾国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

要 約

厚生労働省難治性疾患政策研究事業による希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班が症状、検査所見、鑑別診断、眼外合併症、遺伝学的検査、その他の所見からなる無虹彩症の診断基準を作成した。重症度分類については

矯正視力および視野狭窄の程度によって分類される。
(日眼会誌 124 : 83-88, 2020)

キーワード：無虹彩症、診断基準、重症度分類

Guideline

Diagnostic Criteria and Severity Grading for Aniridia

Yoshinori Oie¹⁾, Satoshi Kawasaki²⁾, Nozomi Nishida¹⁾, Shigeru Kinoshita³⁾, Chie Sotozono³⁾,
Yuichi Ohashi⁴⁾, Atsushi Shiraishi⁴⁾, Kazuo Tsubota⁵⁾, Shigeto Shimmura⁵⁾, Akira Murakami⁶⁾,
Jun Shimazaki⁷⁾, Kazunori Miyata⁸⁾, Naoyuki Maeda⁹⁾, Masakazu Yamada¹⁰⁾, Satoshi Yamagami¹¹⁾,
Tomohiko Usui¹¹⁾, Noriyuki Azuma¹²⁾, Kohji Nishida¹⁾ ; The Epidemiologic Research Group of Rare
Intractable Corneal Disease, The Research Group of Intractable Corneal Diseases on Stablising
Standardized Diagnosis and Treatment

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Ocular Immunology and Regenerative Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

⁵⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

⁶⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital

⁸⁾Miyata Eye Hospital

⁹⁾Department of Vision Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine

¹⁰⁾Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

¹¹⁾Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

¹²⁾Department of Ophthalmology and Laboratory for Visual Science, National Center for Child Health and Development

連絡責任者：565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 西田 幸二
E-mail : knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Corresponding author : Kohji Nishida, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine. 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

Abstract

The Epidemiologic Research Group of Rare Intractable Corneal Disease by the Policy Research Project for Intractable Diseases of Ministry of Health, Labor and Welfare has developed diagnostic criteria for aniridia consisting of symptoms, examination findings, differential diagnosis, extraocular complications, genetic testing, and other findings.

The severity is classified according to the degree of corrected visual acuity and visual field contraction. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 124 : 83-88, 2020.

Key words : Aniridia, Diagnostic criteria, Severity grading

I 疾患概要

無虹彩症は、虹彩の完全または不完全欠損を特徴とする疾患である。有病率は64,000人～96,000人に1人とされ、比較的まれな疾患である¹⁾²⁾。性差はない。本疾患は遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。患者の2/3程度が家族性に発症しており、残る1/3は孤発性である。責任遺伝子はPAX6遺伝子であることが知られており、この遺伝子の片アリの機能喪失によって機能遺伝子量が半減(ハプロ不全)することで生じるとされ、両アリが異常の場合には胎生致死となると考えられる³⁾。遺伝子変異はナンセンスやフレームシフトなど premature truncated codon(PTC)型の変異が多く、ミスセンス変異も報告がある^{4)～6)}。

本疾患の眼合併症として、虹彩形成異常以外にも角膜実質混濁や角膜上皮幹細胞疲弊症などの角膜症、白内障、高眼圧や緑内障、黄斑低形成、小眼球症、眼球振盪症などが知られており、視力予後は一般に不良である⁷⁾⁸⁾。また、虹彩形成異常のために羞明を訴えることが多い。角膜症については幼少時には正常であることが多いが、成長につれ角膜実質混濁や角膜上皮幹細胞疲弊症を合併して視力低下の原因となることがある⁹⁾。実質混濁に対する治療として表層もしくは全層角膜移植、角膜上皮幹細胞疲弊症については他家輪部移植や培養上皮移植などの幹細胞移植の適応となる^{10)～13)}。白内障については若年での合併も多く、手術加療が必要となる症例が多い¹⁴⁾¹⁵⁾。緑内障も合併が多く、薬物治療や手術加療に抵抗性であることが知られている¹⁶⁾。黄斑低形成については有効な治療法は存在しない。羞明に対する治療として虹彩付きコンタクトレンズや人工虹彩が用いられる場合がある¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの治療を行っても一般に視力予後は不良であることが知られている。眼外合併症として脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、糖尿病などが知られており、無虹彩症を合併することが知られている11p13欠失症候群においては、Wilms腫瘍を合併する場合がある¹⁹⁾²⁰⁾。これらの診療については他科専門医との連携が重要である。

今回我々は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班および角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班に

おいて無虹彩症の診断基準および重症度分類を作成した。また、本邦では無虹彩症は2017年に難病法の定める指定難病となった。対象患者が指定難病と診断され、重症度分類に照らしてⅢ度以上であると診断されると医療費助成の対象となり、医療費の自己負担上限額が所得に応じて設定される。このように本疾患は、社会的見地からもきわめて重要な眼疾患である。

II 診断基準

A. 症状

1. 両眼性の視力障害^{注1)}
2. 羞明^{注2)}

B. 検査所見

1. 細隙灯顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損までさまざまな程度の虹彩の形成異常を認める^{注3)}(図1, 図2, 図3)。
2. 眼底検査、光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)検査などで、黄斑低形成を認める^{注4)}(図4, 図5)。
3. 細隙灯顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める^{注5)}(図3, 図6, 図7)。
4. 細隙灯顕微鏡検査で、白内障を認める^{注6)}(図8)。
5. 超音波検査, magnetic resonance imaging(MRI), computed tomography(CT)で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める^{注7)}(図9)。

C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科の既感染による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ(図10, 図11)
4. Rieger 異常
5. 虹彩角膜内皮(iridocorneal endothelial : ICE)症候群

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常^{注8)}

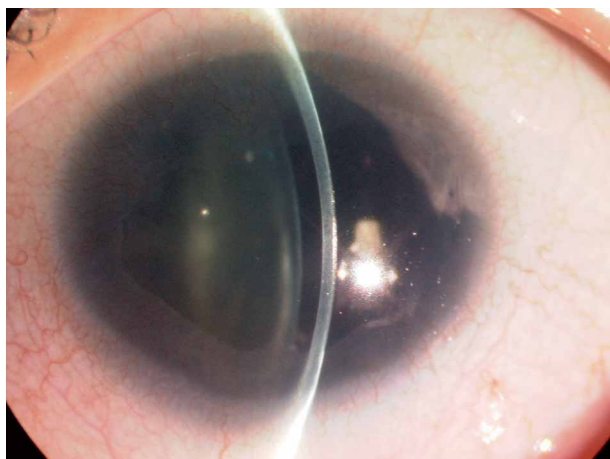


図1 高度の虹彩欠損を合併した無虹彩症患者の前眼部写真。

PAX6遺伝子の病的遺伝子変異を合併した症例。細隙灯顕微鏡検査では虹彩をほとんど認めることはできない。

E. 遺伝学的検査

PAX6遺伝子の病的遺伝子変異もしくは11p13領域の欠失を認める。

F. その他の所見

家族内発症が認められる^{注9)}

<診断のカテゴリー>

Definite :

A のいずれか+B1+E を満たし、C を除外したもの

Probable :

(1) A のいずれか+B1+F を満たし、C を除外したもの

(2) A のいずれか+B1 および B2 を満たし、C を除外したもの

(3) A のいずれか+B1 および B3 を満たし、C を除外したもの

Possible :

A のいずれか+B1 を満たし、C を完全には除外できない

注1) 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。

注2) 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。

注3) 60~90%が両眼性。

注4) 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。

注5) 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管を伴った結膜組織の侵入、上皮の角化までさまざまな程度の角膜病変をとりうる。

注6) 約80%に合併する。

注7) 隅角の形成不全により50~75%に合併する。

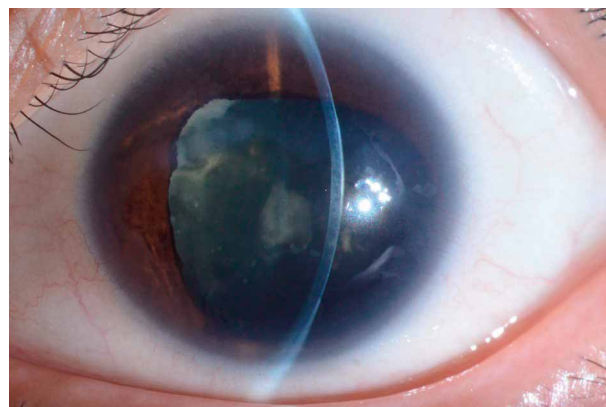


図2 部分虹彩欠損を合併した無虹彩症患者の前眼部写真。

PAX6遺伝子の病的遺伝子変異を合併した症例。虹彩の部分欠損と白内障を認める。

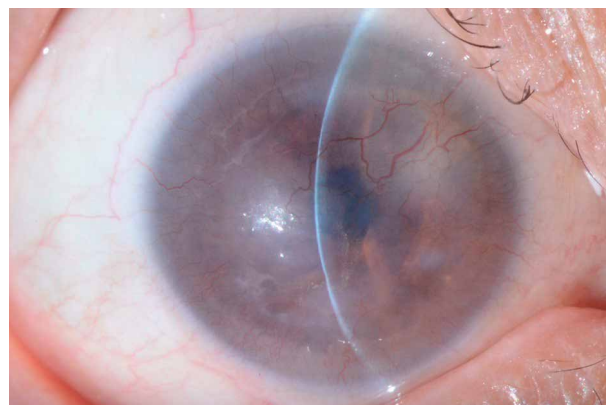


図3 虹彩異常をほぼ認めない無虹彩症患者の前眼部写真。

PAX6遺伝子の病的遺伝子変異を合併した症例。虹彩はほぼ正常であるが、角膜上皮幹細胞疲弊症による角膜混濁を合併している。

注8) PAX6遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓 Langerhans 島、嗅上皮にも発現しており、これらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性などさまざまな眼外合併症を伴うことがある。

注9) 家族性(常染色体優性遺伝)が2/3で残りは孤発例である。

III 重症度分類

I度: 罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

II度: 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力0.3以上

III度: 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

IV度: 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力0.1未



図 4 無虹彩症患者の眼底写真。
黄斑部の血管走行異常を合併する黄斑低形成を認める。

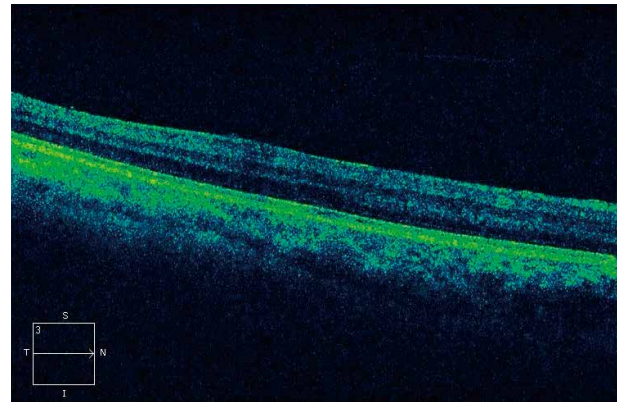


図 5 無虹彩症患者の黄斑部光干渉断層計 (OCT) 像。
黄斑部の陥凹消失を認める。

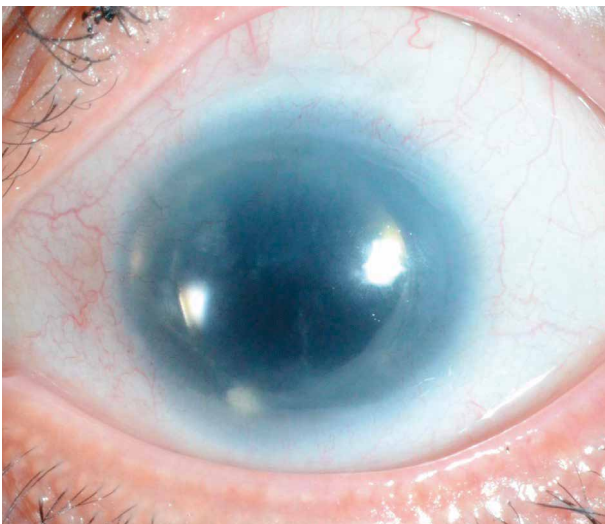


図 6 無虹彩症患者の前眼部写真(diffuser)。
角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う角膜混濁を認める。

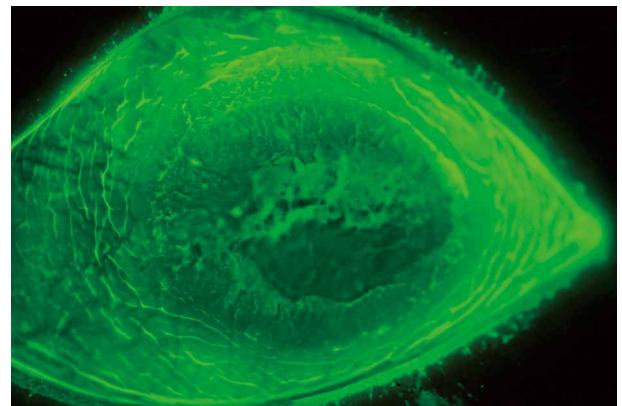


図 7 無虹彩症患者の前眼部写真(フルオレセイン染色)。

図 6 と同一眼のフルオレセイン染色。角膜中央やや下方に島状に残った正常角膜上皮を認め、その周囲はフルオレセインで染色される結膜上皮の侵入を認める。

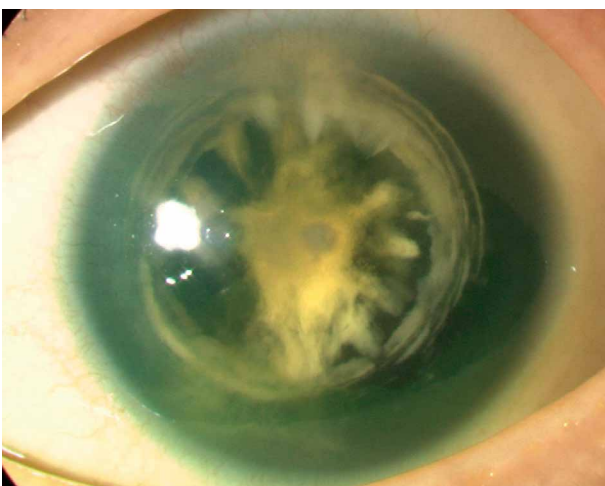


図 8 白内障を合併した無虹彩症患者の前眼部写真。
無虹彩症に白内障を合併している。



図 9 緑内障を合併した無虹彩症患者の眼底写真。
視神経乳頭の蒼白化および陥凹拡大を認める。



図 10 コロボーマ患者の前眼部写真。
下方に虹彩欠損を認める。

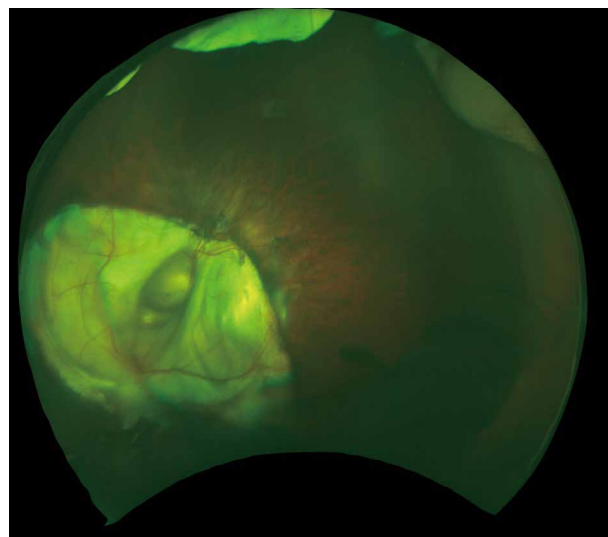


図 11 コロボーマ患者の超広角眼底写真。
大きな脈絡膜欠損を認める。

満

- 注 1) 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。
- 注 2) I～Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の目の視野狭窄を伴った場合には、1 段階上の重症度分類に移行する。
- 注 3) 視野狭窄ありとは、中心の残存視野が Goldmann I/4 視標で 20 度以内とする。
- 注 4) 幼児等の患者において視力測定ができない場合は、眼所見等を総合的に判断して重症度分類を決定することとする。

IV 今後の展望

本稿では無虹彩症の診断基準および重症度分類について述べた。眼合併症は非常に多彩であることから前眼部から後眼部まで幅広く、継続的な眼科診察が必要である。また診断基準や重症度分類の妥当性については、引き続き評価が必要であると考えられる。

現在我々は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業として角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究を行っており、研究班において無虹彩症についてシステマティックレビューおよびその総体評価に基づいた evidence-based の Medical Information Network Distribution Service (Minds) 準拠の診療ガイドラインを作成中である。今後、本診断基準および重症度分類や作成されるガイドラインを用いることで、より高いエビデンスに基づいた質の高い診断および診療が日本中で行われることが期待される。

平成 26～30 年度において、厚生労働科学研究費補助金難

治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「希少難治性角膜疾患の疫学調査」(課題番号: H26-難治等(難)一般-072 研究代表者: 西田幸二)および「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究」(課題番号: H29-難治等(難)一般-011 研究代表者: 西田幸二)の助成により実施した研究の成果である。

利益相反: 木下 茂(カテゴリー F: 参天製薬, 千寿製薬, 大塚製薬, 興和, カテゴリー P), 外園千恵(カテゴリー F: 参天製薬, 日本アルコン, サンコンタクトレンズ, シード, カテゴリー P), 白石 敦(カテゴリー F: 参天製薬, 千寿製薬), 坪田一男(カテゴリー F: 参天製薬, 興和, 大塚製薬, オフテクス, 坪田ラボ, カテゴリー P, カテゴリー R: 坪田ラボ, カテゴリー I: セリュージョン, レストアビジョン, 坪田ラボ), 榛村重人(カテゴリー F: セリュージョン), 村上 晶(カテゴリー F: 参天製薬, シード, ノバルティスファーマ, カテゴリー P), 島崎 潤(カテゴリー F: 参天製薬, 大塚製薬), 宮田和典(カテゴリー F: 千寿製薬, 日本アルコン, カテゴリー P), 前田直之(カテゴリー F: トプコン), 白井智彦(カテゴリー P), 西田幸二(カテゴリー F: ニデック, メニコン, 参天製薬, 千寿製薬, 大塚製薬, 日光, カテゴリー P)

文 献

- 1) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L : Aniridia. A review. Surv Ophthalmol 28 : 621-642, 1984.
- 2) Edén U, Iggman D, Riise R, Tornqvist K : Epidemiology of aniridia in Sweden and Norway. Acta

- Ophthalmol 86 : 727-729, 2008.
- 3) **Brauner SC, Walton DS, Chen TC** : Aniridia. Int Ophthalmol Clin 48 : 79-85, 2008.
 - 4) **Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V** : Aniridia. Eur J Hum Genet 20 : 1011-1017, 2012.
 - 5) **Hingorani M, Williamson KA, Moore AT, van Heyningen V** : Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with *PAX6* mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci 50 : 2581-2590, 2009.
 - 6) **Tzoulaki I, White IM, Hanson IM** : *PAX6* mutations : genotype-phenotype correlations. BMC Genet 6 : 27, 2005.
 - 7) **Lim HT, Kim DH, Kim H** : *PAX6* aniridia syndrome : clinics, genetics, and therapeutics. Curr Opin Ophthalmol 28 : 436-447, 2017.
 - 8) **Edén U, Riise R, Tornqvist K** : Corneal involvement in congenital aniridia. Cornea 29 : 1096-1102, 2010.
 - 9) **Nishida K, Kinoshita S, Ohashi Y, Kuwayama Y, Yamamoto S** : Ocular surface abnormalities in aniridia. Am J Ophthalmol 120 : 368-375, 1995.
 - 10) **Ihnatko R, Eden U, Fagerholm P, Lagali N** : Congenital aniridia and the ocular surface. Ocul Surf 14 : 196-206, 2016.
 - 11) **Mayer KL, Nordlund ML, Schwartz GS, Holland EJ** : Keratopathy in congenital aniridia. Ocul Surf 1 : 74-79, 2003.
 - 12) **Oie Y, Nishida K** : Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. Cornea 33(Suppl 11) : S47-52, 2014.
 - 13) **Holland EJ, Djalilian AR, Schwartz GS** : Management of aniridic keratopathy with keratolimbal allograft : a limbal stem cell transplantation technique. Ophthalmology 110 : 125-130, 2003.
 - 14) **Neuhann IM, Neuhann TF** : Cataract surgery and aniridia. Curr Opin Ophthalmol 21 : 60-64, 2010.
 - 15) **Wang JD, Zhang JS, Xiong Y, Li J, Li XX, Liu X, et al** : Congenital aniridia with cataract : case series. BMC Ophthalmol 17 : 115, 2017.
 - 16) **Wiggins RE Jr, Tomey KF** : The results of glaucoma surgery in aniridia. Arch Ophthalmol 110 : 503-505, 1992.
 - 17) **Weissbart SB, Ayres BD** : Management of aniridia and iris defects : an update on iris prosthesis options. Curr Opin Ophthalmol 27 : 244-249, 2016.
 - 18) **Vincent SJ** : The use of contact lenses in low vision rehabilitation : optical and therapeutic applications. Clin Exp Optom 100 : 513-521, 2017.
 - 19) **Netland PA, Scott ML, Boyle JW 4th, Lauderdale JD** : Ocular and systemic findings in a survey of aniridia subjects. J AAPOS 15 : 562-566, 2011.
 - 20) **Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M** : WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. Pediatrics 116 : 984-988, 2005.
-