

無虹彩症の診療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「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」研究班
診療ガイドライン作成委員会[†]

緒言

無虹彩症は、程度がさまざまな虹彩形成異常に加えて角膜症、白内障、緑内障、黄斑低形成、眼球振盪症などを合併する難治性眼疾患である。責任遺伝子は眼の発生におけるマスター遺伝子として知られている *PAX6* 遺伝子であり、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）することで発症すると考えられている。

本疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づき指定難病に定められており、「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」研究班において、診断基準および重症度分類を作成してきた。今回我々は、無虹彩症患者の診療をより高いレベルで行うことを目的として Medical Information Network Distribution Service (Minds, 一般的にマインズと呼ばれる) の方法による診療ガイドラインを作成した。Minds とは厚生労働省の委託を受けて公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する evidence-based medicine 普及推進事業のことである。

Minds によると診療ガイドラインは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考

量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されている。すなわち、無虹彩症の診療上における重要臨床課題について、専門家が集まって意見を集約してガイドラインを作るのではなく、システマティックレビューの形でエビデンスを系統的な方法で収集し、採用されたエビデンスをエビデンス総体として評価してまとめ、それをもとに重要臨床課題におけるクリニカルクエスチョンに対する推奨をまとめるものである。

本診療ガイドラインにおいては、診療上重要と考えた 6 つのクリニカルクエスチョンと 3 つのバックグラウンドクエスチョンについてエビデンスをまとめ、クリニカルクエスチョンについてはその推奨を作成した。無虹彩症のような希少疾患においては無作為化比較試験などのエビデンスレベルの高い研究が残念ながら行われておらず、いずれのクリニカルクエスチョンについても強い推奨をまとめることはできなかった。しかしながら Minds において目標と定められているように、本診療ガイドラインが、患者および医療者が少しでも科学的合理性が高いと考えられる診療方法の選択肢について情報を共有し、患者の希望・信条や、医療者としての倫理性、社会

[†]：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「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」研究班診療ガイドライン作成委員会

委員長：西田 幸二(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))

統括委員：村上 晶(順天堂大学大学院医学研究科眼科学)

東 範行(国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

宮田 和典(医療法人明和会宮田眼科病院)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

外園 千恵(京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学)

白石 敦(愛媛大学大学院医学系研究科眼科学)

榛村 重人(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

白井 智彦(東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科)

大家 義則(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))

委員：本文参照

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

利益相反：本文参照

的な制約条件なども考慮して、患者と医療者の合意のう
ば、これ以上の喜びはないと考えている。
えで、最善と考えられる診療方法を選択する助けとなれ

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「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」研究班
研究代表者 西田 幸二

執筆者一覧

●委員長

西田 幸二 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)

●委員(五十音順)

東 範行 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室

阿曾沼早苗 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)

石井 一葉 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

白井 智彦 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

大家 義則 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)

春日 俊光 順天堂大学大学院医学研究科眼科学

川崎 良 大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座

倉上 弘幸 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部

河本 晋平 淀川キリスト教病院眼科

齊之平真弓 鹿児島大学医学部眼科学教室

島崎 潤 東京歯科大学市川総合病院眼科

白石 敦 愛媛大学大学院医学系研究科眼科学

辻川 元一 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座

富田 大輔 東京歯科大学市川総合病院眼科

橋本 友美 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

林 康人 愛媛大学大学院医学系研究科眼科学

原 祐子 愛媛大学大学院医学系研究科眼科学

堀 寛爾 順天堂大学大学院医学研究科眼科学

松下 賢治 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)

松田 彰 順天堂大学大学院医学研究科眼科学

南 貴紘 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

宮井 尊史 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

村上 晶 順天堂大学大学院医学研究科眼科学

山口 剛史 東京歯科大学市川総合病院眼科

山田 知美 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部

吉田 絢子 東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科

●外部評価委員

堀 裕一 東邦大学医療センター大森病院眼科

尾島 俊之 浜松医科大学健康社会医学

●承認学会

日本眼科学会

日本角膜学会

日本小児眼科学会

●協力者

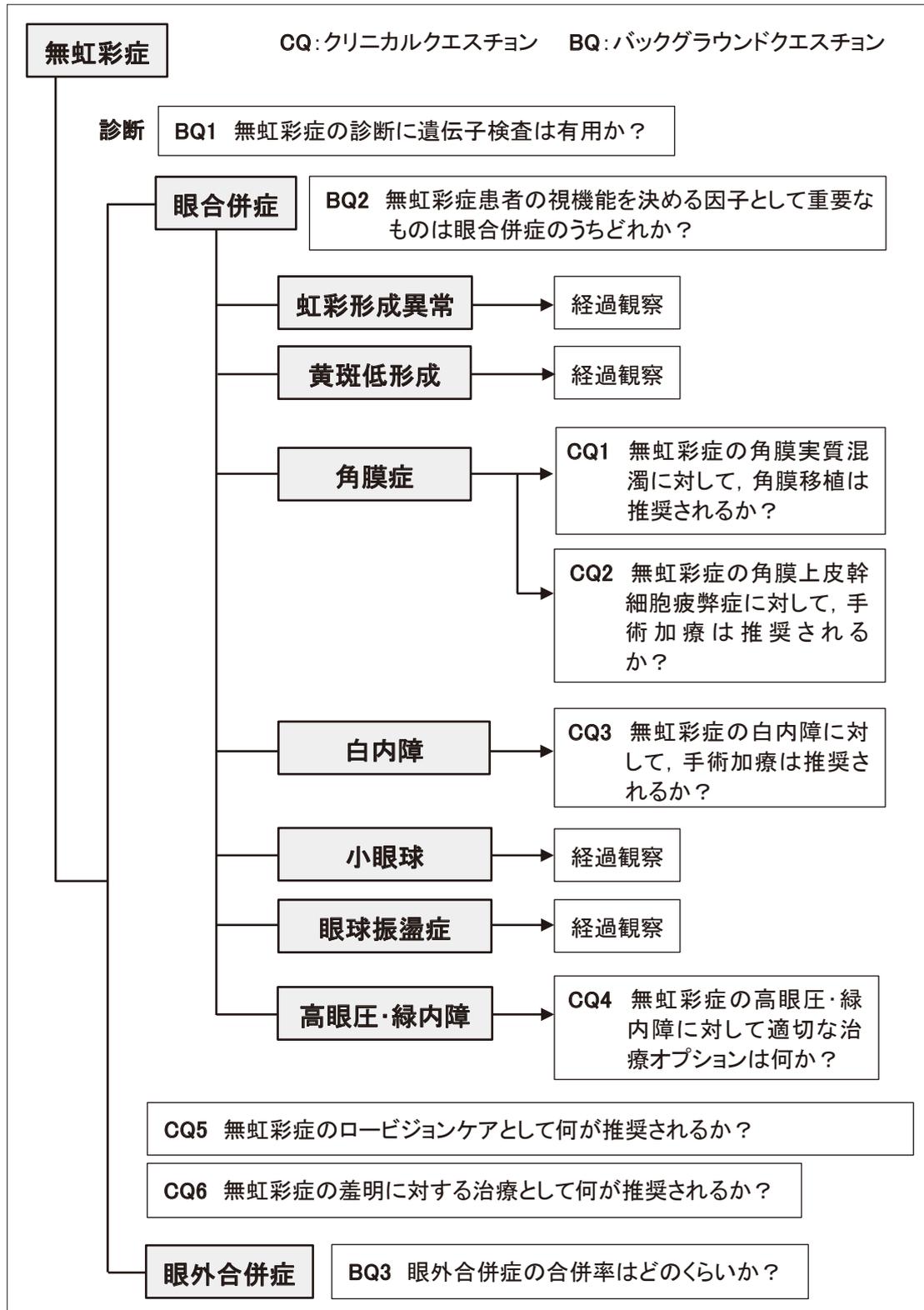
赤井 規晃 大阪大学附属図書館生命科学図書館

西田 希 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)

ガイドラインサマリー

CQ番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植は推奨されるか？	無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植を行わないことを弱く推奨する。角膜移植によって得られる視機能の改善は、無虹彩症の併発症により限定的である。また、長期的には緑内障および経年的な移植片機能不全により視力予後は不良である場合が多い。	「実施しない」ことを弱く推奨する
2	無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療は推奨されるか？	無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療を行うことを弱く推奨する。具体的には、他家輪部移植または培養口腔粘膜上皮移植を行うことで、ある程度の確率で眼表面再建を達成することが期待できる。また角膜実質混濁を合併する場合には、角膜移植の併用が視力向上に有用であることが多い。	「実施する」ことを弱く推奨する
3	無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？	無虹彩症の白内障に対して、手術加療は視力の改善が期待できる症例が存在する一方で、水晶体嚢や Zinn 小帯の脆弱性に伴う手術の難度や、術後の緑内障の悪化、anterior fibrosis syndrome、水疱性角膜症のリスクが高いため、手術に伴うリスクを考慮し、十分な説明を行ったうえで実施することを推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
4	無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か？	眼圧下降を目的として、①点眼・内服などの薬物による眼圧下降療法、②流出路再建手術(隅角切開術、線維柱帯切開術)、③濾過手術(主に線維柱帯切除術)、④緑内障インプラント手術(ロングチューブ手術)、⑤毛様体凝固術を行う。 治療の選択は、まず点眼・内服などの薬物療法を副作用に留意して行い、効果が得られない場合は、流出路再建術を検討する。流出路再建術実施が困難または奏功しなかった場合に、線維柱帯切除術またはロングチューブ手術を選択する。患眼の状態、術者の経験、緑内障インプラント手術施行のための施設認定を受けているかといった要因を勘案して決定することを推奨する。それらの治療が奏功しない場合に、眼球ろうなど視力予後不良の合併症リスクを考慮しても有用性が高い場合に限り、毛様体凝固術を選択することもある。	「実施する」ことを強く推奨する
5	無虹彩症のロービジョンケアとして何が推奨されるか？	無虹彩症の視機能向上を目的としたロービジョンケアとして、屈折異常に対する屈折矯正が基本である。そのうえで、拡大鏡・遮光眼鏡・弱視眼鏡・拡大読書器などの視覚補助具、人工虹彩付きソフトコンタクトレンズ(SCL)を推奨する。	「実施する」ことを強く推奨する
6	無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか？	無虹彩症の羞明に対する治療として、遮光眼鏡および人工虹彩付き SCL が推奨される。	「実施する」ことを強く推奨する

診療アルゴリズム



重要用語の解説

用語名	解説
黄斑低形成	網膜の黄斑部の形成が先天的に十分ではない状態。生理的陥凹の消失、黄斑部血管走行異常、眼底検査での黄斑反射消失を特徴とする
角膜実質混濁	角膜は上皮、実質、内皮の3層に分かれるが、実質が混濁した状態
角膜上皮幹細胞疲弊症	角膜上皮幹細胞は角膜と結膜の境界領域である輪部の基底部に存在することが知られている。この細胞が消失して混濁と血管を伴った結膜上皮が角膜上に侵入することで視力が低下した状態
眼球振盪症	両眼が不随意に一定のリズムで揺れ動く状態
羞明	まぶしい症状
小眼球	先天的に眼球が小さい状態。正常の眼球容積の3分の2以下、すなわち眼軸長が年齢の正常の約0.87以下とするのが一般的
ロービジョンケア	視覚障害者・児へのリハビリテーション

略語一覧

略語名	正式名称
AAK	aniridia-associated keratopathy(無虹彩症関連角膜症)
AFS	anterior fibrosis syndrome
Boston Kpro	Boston keratoprosthesis
BQ	background question(バックグラウンドクエスション)
CL	contact lens(コンタクトレンズ)
CMA	chromosomal microarray(染色体マイクロアレイ)
COO	congenital central corneal opacity
CQ	clinical question(クリニカルクエスション)
FISH	fluorescent <i>in situ</i> hybridization
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification
OCT	optical coherence tomography(光干渉断層法)
QOL	quality of life
RCT	randomized controlled trial(無作為化比較試験)
SCL	soft contact lens(ソフトコンタクトレンズ)
SR	systematic review(システマティックレビュー)
WAGR	Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本診療ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に準拠して作成を行った。ガイドライン作成委員会の検討により重要臨床課題を決定し、推奨として提示可能なものはクリニカルクエスチョン(CQ)の形でとりあげ、CQのアウトカムごとにシステマティックレビュー(SR)を実施し、その結果に基づいた推奨を作成した。推奨提示の難しい重要臨床課題についてはバックグラウンドクエスチョン(BQ)として取り上げ、BQのアウトカムごとにSRを実施し、その結果をまとめた。

CQ

CQとは、診療ガイドラインで取り上げた重要臨床課題に基づいて、診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素(PICO)を抽出し、一つの疑問文で表現したものである。本診療ガイドラインでは、重要臨床課題を「診断」、「眼合併症」、「眼外合併症」の3つの項目に分け、6つのCQを設定した。

推奨提示

推奨文は各CQのSR結果をもとに、アウトカムに関する「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」、「患者の価値観や意向の多様性」、「経済的な視点」を考慮して、ガイドライン作成グループの審議により決定した。

希少疾患という特性上、科学的根拠に基づく推奨提示が困難と考えられるものについても、限られたエビデンスを集約し最善と考えられる方針を推奨として提示した。

推奨の強さ

推奨の強さは、スコープに定めた方法によりガイドライン作成グループが決定し、推奨の向きと強さにより次の4つのカテゴリで提示した。

- 「実施する」ことを強く推奨する
- 「実施する」ことを弱く推奨する
- 「実施しない」ことを強く推奨する
- 「実施しない」ことを弱く推奨する

CQに対するエビデンスの強さ

アウトカムごとに評価された「エビデンスの強さ(エビデンス総体)」を統合して、CQに対するエビデンスの総括を提示した。エビデンスの強さA~Dの定義は下記のとおりで、症例報告や症例集積研究しかない場合は原則としてエビデンスの強さはD(非常に低い)あるいはC(弱)と判定した。

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある
- B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

CQをもとに推奨提示に至った経緯について、記載した。

SRレポートのまとめ

定性的SRの結果、エビデンス総体の強さの決定についての解説を記載した。

文献

SRに用いた引用文献一覧を提示した。

第1章 作成組織・作成経過

作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患研究事業「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」研究班
	関連・協力学会名	日本眼科学会
	関連・協力学会名	日本角膜学会
	関連・協力学会名	日本小児眼科学会

(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	西田 幸二	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)／眼科学	ガイドライン作成の統括
	村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	東 範行	国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院眼科／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	宮田 和典	医療法人明和会宮田眼科病院／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	山田 昌和	杏林大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	外園 千恵	京都府立医科大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	榛村 重人	慶應義塾大学医学部眼科学教室／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	白井 智彦	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科／眼科学	ガイドライン作成の指示	
	大家 義則	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)／眼科学	ガイドライン作成の指示	

(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	大家 義則	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)／眼科学	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示
	西田 希	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)	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示	

(4) 診療ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	西田 幸二	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)／眼科学	ガイドライン作成
	村上 晶	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成	
	東 範行	国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室／眼科学	ガイドライン作成	
	島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院眼科／眼科学	ガイドライン作成	
	白石 敦	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学／眼科学	ガイドライン作成	
	白井 智彦	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科／眼科学	ガイドライン作成	
	大家 義則	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)／眼科学	ガイドライン作成	

(6) システマティック レビューチーム	代表	氏名	所属機関／専門分野	作成上の役割
	○	山田 知美	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部／生物統計学	システマティックレビューの統括
	松田 彰	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	システマティックレビュー	
	堀 寛爾	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	システマティックレビュー	
	春日 俊光	順天堂大学大学院医学研究科眼科学／眼科学	システマティックレビュー	
	山口 剛史	東京歯科大学市川総合病院眼科／眼科学	システマティックレビュー	
	富田 大輔	東京歯科大学市川総合病院眼科／眼科学	システマティックレビュー	
	原 祐子	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学／眼科学	システマティックレビュー	
	林 康人	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学／眼科学	システマティックレビュー	
	宮井 尊史	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科／眼科学	システマティックレビュー	

(6) システマティックレビューチーム		吉田 絢子	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	システマティックレビュー
		南 貴紘	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	システマティックレビュー
		石井 一葉	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	システマティックレビュー
		橋本 友美	東京大学医学部附属病院眼科・視覚矯正科/眼科学	システマティックレビュー
		齊之平真弓	鹿児島大学医学部眼科学教室/眼科学	システマティックレビュー
		河本 晋平	淀川キリスト教病院眼科/眼科学	システマティックレビュー
		辻川 元一	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座/眼科学	システマティックレビュー
		川崎 良	大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学寄附講座/眼科学	システマティックレビュー
		松下 賢治	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)/眼科学	システマティックレビュー
		大家 義則	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)/眼科学	システマティックレビュー
		阿曾沼早苗	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)	システマティックレビュー
	倉上 弘幸	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部/統計学	システマティックレビュー	
(7) 外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
		堀 裕一	東邦大学医療センター大森病院眼科/眼科学	ガイドラインの評価
		尾島 俊之	浜松医科大学健康社会医学/公衆衛生学, 疫学	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	無虹彩症の診療に関わるすべての眼科医に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては可能な限り Minds に準拠し、ガイドライン作成の全課程を通じて作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインは、患者と医療者の意思決定をサポートするために最適と考えられる推奨を提示するものであり、医療現場の裁量を制限するものではない。 実際の判断は、医療施設の状況や医師の経験、患者の病態、価値観、コストなどを考慮し、主治医と患者が協働して決定すべきである。
利益相反	診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告対象は次のとおりである。 ・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態 ・申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。 <カテゴリー> F(Financial Support/経済的支援) 勤務先組織をとおりして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*:企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ) I(Personal Financial Interest/個人的な経済利益) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 E(Employee/利害に関係のある企業の従業員) 利害に関係のある企業の従業員である場合 C(Consultant/利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている) 現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合 P(Patent/特許権を有する、または特許を申請中) 研究者または研究者の所属する組織(大学、研究所、企業等)が特許権を有する場合、または特許を申請中の場合 R(薬品・器材、役務提供に関連する企業から報酬等を受け取っている) 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合。*:報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザリーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む N(No Commercial Relationship/上記カテゴリーのすべてに該当しない) 上記カテゴリーのすべてに該当しない場合 <クラス> I. 0円 II. 1円から50万円未満 III. 50万円から500万円

利益相反	<p>IV. 500万円超</p> <p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである。</p> <p>企業名(50音順)：DIC ライフテック、HOYA、MSD、Predictive Analytics Pty、QD レーザー、Roche、アステラス製薬、アットワーキング、アルコンファーマ、エイエムオー・ジャパン、エーザイ、大塚製薬、オフィスフューチャー、カールツァイス、科研製薬、興和、興和創薬、コーナン・メディカル、参天製薬、三和化学研究所、シード、情報医療、ジョンソン・エンド・ジョンソン、千寿製薬、第一三共、武田薬品工業、中央産業貿易、トプコンメディカルジャパン、トーマーコーポレーション、日東メディック、日本アルコン、日本ルミナス、ノバルティスファーマ、ノボ ノルディスク ファーマ、バイエル、ファイザー、ボシユロム・ジャパン、ライオン、レイメイ、ロート製薬、わかもと製薬</p>
作成資金	<p>厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 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</p>
組織編成	<p>ガイドライン統括委員会</p> <p>研究代表者および研究分担者である、眼科医 11 名により編成された。</p> <p>ガイドライン作成グループ</p> <p>ガイドライン統括委員会によって選定された、眼科医 7 名により編成された。</p> <p>システマティックレビューチーム</p> <p>ガイドライン統括委員会によって選定された眼科医 18 名、視能訓練士 1 名および統計グループ 2 名により編成された。</p>
作成工程	<p>準備</p> <p>2017年7月15日 第1回班会議(大阪)</p> <ul style="list-style-type: none"> 診療ガイドラインの定義、作成するうえでの注意事項の確認が行われた。 <p>2017年10月14日 第2回班会議(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> 作成体制の決定、外部評価委員の決定が行われた。 <p>2017年11月</p> <ul style="list-style-type: none"> Minds 作成セミナーの受講を開始した。 <p>スコープ</p> <p>2018年7月15日 第4回班会議(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> ガイドライン作成グループにより作成されたスコープ草案をもとにディスカッションが行われた。 <p>2018年8月</p> <ul style="list-style-type: none"> 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報および外部評価委員による外部評価が行われた。 <p>2018年10月</p> <ul style="list-style-type: none"> 外部評価による意見をもとにメーリングリストなどでディスカッションが行われ、スコープの最終化が行われた。 <p>システマティックレビュー</p> <p>2018年7月15日 第4回班会議(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> 文献検索方法、検索データベース、データベースの採録期間などについてディスカッションが行われた。 <p>2018年11月</p> <ul style="list-style-type: none"> 文献検索を開始した。 <p>2019年2月9日 第5回班会議(京都)</p> <ul style="list-style-type: none"> 進捗報告および問題点についてのディスカッションが行われた。 <p>2019年7月～9月</p> <ul style="list-style-type: none"> エビデンスの評価およびシステマティックレビューまとめが行われた。 <p>推奨作成</p> <p>2019年10月25日 第6回班会議(京都)</p> <ul style="list-style-type: none"> ガイドライン作成グループにより作成された推奨草案をもとに、インフォーマルコンセンサス形成法により推奨が決定された。 <p>最終化</p> <p>2019年11月～2020年6月</p> <ul style="list-style-type: none"> 作成した診療ガイドライン案に対して、外部評価およびパブリックコメントの募集を行い、寄せられた意見をもとに改訂後、最終化した。 <p>公開</p>

第2章 スコープ

I 臨床的特徴

無虹彩症は、眼球発生のマスタージーンである *PAX6* 遺伝子の片アリの機能喪失性変異によって、同遺伝子がハプロ不全となることで発症する疾患である¹⁾。*PAX6* 遺伝子は、発生の段階で眼球のさまざまな組織に発現することから、多彩な眼合併症がある。程度がさまざまな虹彩形成異常に加えて角膜症、白内障、緑内障、黄斑低形成、眼球振盪症である^{2)~4)}。どの眼合併症が視機能を決める因子として重要であるかはバックグラウンドクエスチョン(BQ)2でまとめている。さらに脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、糖尿病、Wilms腫瘍といった眼外合併症も知られており、眼外合併症の合併頻度についてはBQ3でまとめている⁵⁾⁶⁾。

II 疫学的特徴

有病率は64,000人~96,000人に1人とされ、希少疾患である⁷⁾⁸⁾。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3分の2程度が家族性に発症しており、残る3分の1は孤発性である。

III 診療の全体的な流れ

1. 診断および重症度

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では無虹彩症の診断基準および重症度分類について以下のように定めている⁹⁾。また遺伝子検査の有用性についてはBQ1でまとめている。

1) 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)。
2. 眼底検査、光干渉断層法(optical coherence tomography : OCT)検査などで、黄斑低形成を認める(注4)。
3. 細隙灯顕微鏡検査で、角膜上皮幹細胞疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める(注5)。
4. 細隙灯顕微鏡検査で、白内障を認める(注6)。
5. 超音波検査、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging : MRI)、コンピュータ断層撮影法(computed tomography : CT)で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。

7. 眼圧検査などで、緑内障を認める(注7)。

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
4. Rieger異常
5. 虹彩角膜内皮症候群

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注8)

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もの

注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜上皮幹細胞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。

注8. *PAX6* 遺伝子は眼組織のほか、中枢神経、腭臓 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の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3分の2で残りは孤発例である。

2) 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、良好なほうの眼の矯正視力0.3以上

Ⅲ度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

Ⅳ度：罹患眼が両眼で、良好なほうの眼の矯正視力0.1未満

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などで良好なほうの眼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視野計I/4視標で20度以内とする。

注4：乳幼児などの患者において視力測定ができない場合は、眼所見などを総合的に判断して重症度分類を決定することとする。

2. 治療

無虹彩症では多彩な眼合併症がみられるが、虹彩形成異常、黄斑低形成、小眼球、眼球振盪症については介入治療の方法が原則的にはないため、経過観察となる(診療アルゴリズム参照)。眼合併症で治療の対象となりうるのは角膜症(角膜実質混濁と角膜上皮幹細胞疲弊症の2種類がある)、白内障、高眼圧や緑内障であり、それぞれ角膜移植、白内障手術、緑内障薬点眼や手術が行われる場合がある^{10)~12)}。これらについての具体的な内容については、それぞれクリニカルクエスト(CQ)1～CQ4を参照いただきたい。またロービジョンケアについてはCQ5、患者が訴えることが多い羞明についての治療法としてはCQ6を参照いただきたい。

Ⅳ 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. タイトル

無虹彩症の診療ガイドライン

2. 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする。

- ・無虹彩症の診断
- ・無虹彩症の視機能
- ・眼合併症である角膜症
- ・眼合併症である白内障
- ・眼合併症である緑内障
- ・眼外合併症の診断

3. トピック

無虹彩症の診断および眼合併症の臨床管理

4. 想定される利用者、利用施設、適応が想定される医療現場

大学病院眼科の勤務医、地域中核病院眼科の勤務医、

眼科開業医、患者

5. 既存ガイドラインとの関係

本邦において既存の診療ガイドラインは存在しない。

6. 重要臨床課題

1) 無虹彩症の遺伝子検査

無虹彩症の診断にPAX6遺伝子の病的遺伝子変異もしくは11p13領域の欠失についての遺伝子検査が行われている。しかしながらその有用性については議論の余地がある。

2) 無虹彩症の視機能

無虹彩症の眼合併症には虹彩形成異常、黄斑低形成、角膜症、白内障、小眼球、眼球振盪症、緑内障がある。しかしながら各々の眼合併症がどの程度視機能に影響を与えるかは不明である。

3) 角膜症の治療オプション(角膜実質混濁)

無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜実質混濁の治療としては全層移植などの角膜移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。

4) 角膜症の治療オプション(角膜上皮幹細胞疲弊症)

無虹彩症の眼合併症の一つである角膜症には、角膜実質混濁、角膜上皮幹細胞疲弊症がある。角膜上皮幹細胞疲弊症の治療として輪部移植や培養上皮移植が行われる。しかしながら、どの治療が最適であるのかについては定まっていない。

5) 白内障の治療オプション

無虹彩症の白内障手術は角膜混濁や浅前房などのために通常よりも難しいことが多い。また手術侵襲を契機に角膜症が進行するとの報告もある。そのため白内障手術をすべきか、経過観察をすべきかを明らかにする必要がある。

6) 緑内障の治療オプション

無虹彩症の眼合併症の一つである緑内障の治療としては点眼および内服治療と手術治療がある。手術治療は点眼および内服治療に反応しない場合に行われる。手術治療にはさらに線維柱帯切開術、線維柱帯切除術、インプラント手術があり、患者の年齢や残存視野、眼圧値、背景因子などによって選択される。各々に固有の副作用・合併症があり、どの治療法を行うことが適切かは明らかになっていない。そのためそれを明らかにする必要がある。

7) ロービジョンの治療オプション

無虹彩症患者では低視力を訴えることが多い。ロービジョンケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっていない。

8) 羞明の治療オプション

無虹彩症患者では羞明を訴えることが多い。羞明ケアとしてどのようなものが適切であるかについては定まっ

ていない。

9) 無虹彩症の眼外合併症

無虹彩症患者では脳梁欠損, てんかん, 高次脳機能障害, 無嗅覚症, グルコース不耐性, Wilms 腫瘍などの眼外合併症を伴うことがあるが, その頻度は不明である。

7. ガイドラインがカバーする範囲

無虹彩症と診断された患者

8. CQ リスト

CQ1: 無虹彩症の角膜実質混濁に対して, 角膜移植は推奨されるか?

CQ2: 無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して, 手術加療は推奨されるか?

CQ3: 無虹彩症の白内障に対して, 手術加療は推奨されるか?

CQ4: 無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か?

CQ5: 無虹彩症のロービジョンケアとして何が推奨されるか?

CQ6: 無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか?

V システマティックレビューに関する事項

1. 実施スケジュール

文献検索: 2018 年 11 月~12 月

文献スクリーニング: 2018 年 12 月~2019 年 6 月

エビデンス総体の評価および統合: 2019 年 7 月~9 月

2. エビデンスの検索

1) エビデンスタイプ

既存の診療ガイドライン, システマティックレビュー (SR)/メタアナリシス論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては, 無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT), 非無作為化比較試験, 観察研究, 症例集積研究を対象とする。

2) データベース

Medline (OvidSP), The Cochrane Library, 医学中央雑誌 Web を検索対象とする。またこれらのデータベースに採録されていない文献であっても引用文献などがあれば追加する。

3) 検索の基本方針

既存ガイドライン, SR/メタアナリシス論文などの把握および検索漏れを防ぐため, まずはじめに全般検索を行い, その後 CQ ごとに個別検索を行う。すべてのデータベースについて, 特に明示しない限りデータベースの採録期間すべてを検索対象とする。言語については英語と日本語を対象とする。

3. 文献の選択基準, 除外基準

採用条件を満たす既存のガイドライン, SR 論文が存在する場合は, それを第一優先とする。採用条件を満たす既存のガイドラインおよび SR 論文がない場合は, 個別

研究論文を対象として独自に SR を実施する (*de novo* SR)。*de novo* SR では, 採用条件を満たす RCT を優先して実施する。採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。CQ によっては症例集積研究, 症例報告も対象とする。

4. エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は, 「Minds 作成の手引き 2017」の方法に基づく。エビデンス総体の統合は, 質的な統合を基本とし, 適切な場合は量的な統合も実施する。

VI 推奨作成から最終化, 公開までに 関する事項

1. 推奨作成の基本方針

推奨の決定は, 作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には, 投票を行って決定する。推奨の決定には, エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」, 「益と害のバランス」のほか, 「患者の価値観の多様性」, 「経済学的な視点」も考慮して, 推奨とその強さを決定する。

2. 最終化

外部評価を実施する。またパブリックコメントを募集し, 結果を最終版に反映させる。

3. 外部評価の具体的方法

外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは, 各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して, 対応を決定する。またパブリックコメントに対しても同様に, ガイドライン作成グループは, 各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して, 対応を決定する。

4. 公開の予定

外部評価およびパブリックコメントへの対応が終了したら, ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は, ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議のうえ決定する。

(大家 義則)

文 献

- 1) Brauner SC, Walton DS, Chen TC: Aniridia. Int Ophthalmol Clin 48: 79-85, 2008.
- 2) Lim HT, Kim DH, Kim H: PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. Curr Opin Ophthalmol 28: 436-447, 2017.
- 3) Edén U, Riise R, Tornqvist K: Corneal involvement in congenital aniridia. Cornea 29: 1096-1102, 2010.
- 4) Nishida K, Kinoshita S, Ohashi Y, Kuwayama Y, Yamamoto S: Ocular surface abnormalities in aniridia. Am J Ophthalmol 120: 368-375, 1995.
- 5) 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.
- 6) **Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M** : WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 116 : 984-988, 2005.
 - 7) **Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L** : Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 28 : 621-642, 1984.
 - 8) **Edén U, Iggman D, Riise R, Tornqvist K** : Epidemiology of aniridia in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 86 : 727-729, 2008.
 - 9) 大家義則, 川崎 諭, 西田 希, 木下 茂, 外園千恵, 大橋裕一, 他 ; 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. 無虹彩症の診断基準および重症度分類. *日眼会誌* 124 : 83-88, 2020.
 - 10) **Neuhann IM, Neuhann TF** : Cataract surgery and aniridia. *Curr Opin Ophthalmol* 21 : 60-64, 2010.
 - 11) **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.
 - 12) **Wiggins RE, Jr, Tomey KF** : The results of glaucoma surgery in aniridia. *Arch Ophthalmol* 110 : 503-505, 1992.
-

第3章 推奨

— 診 断 —

BQ1 無虹彩症の診断に遺伝子検査は有用か？

(村上 晶, 辻川 元一, 春日 俊光, 堀 寛爾)

無虹彩症の遺伝学的研究, 遺伝子解析, 遺伝学的検査を中心に文献検索を行った. 日本語を除く非英語論文は除外した. 無虹彩症は眼以外の異常を示さないものと Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation (WAGR) 症候群の一症状として現れるものがある. ともに *PAX6* 遺伝子が関連しているため, WAGR 症候群もあわせて検索した. Wilms 腫瘍, 眼外の疾患の発症リスクの診断については検討を行わなかった. 症例集積研究および総説からのシステマティックレビュー (SR) の結果をもとに, 無虹彩症の遺伝学的検査とその有用性を以下に記載する.

1. 無虹彩症の遺伝子解析

無虹彩症の遺伝学的検査に関連する報告の多くは, *PAX6* のシークエンシングおよび *PAX6* 遺伝子全領域と近傍の multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), 11p13 領域の染色体構造異常を検出するための染色体検査, fluorescent *in situ* hybridization (FISH), 染色体マイクロアレイ (chromosomal microarray: CMA) を単独もしくは必要に応じて組み合わせて行われたものである.

2. *PAX6* 関連無虹彩症

PAX6 に関連する無虹彩症は汎眼球の形態異常を起こしうる疾患である. 無虹彩症にみられる眼所見を認め, 眼所見以外に異常を認めない場合 (しばしば isolated aniridia と称されている. 遺伝学的な孤発例を意味していない) は, *PAX6* の病的変異すなわち一塩基置換 (停止コドン変異, ミスセンス変異, スプライス部変異), 一塩基欠損, 一塩基挿入, 遺伝子の部分欠損, 全欠損がヘテロ接合で確認された場合に遺伝子診断が確定される. また, 無虹彩に加えて, WAGR 症候群によるほかの臨床所見を伴う場合, *PAX6* 遺伝子と *WT1* 遺伝子の欠損が確認されれば診断が確定されている^{1)~43)}.

3. 無虹彩症における遺伝学的検査

さまざまな程度の虹彩低形成, 眼振, 黄斑低形成, 白内障の合併, 小角膜, 強度の屈折異常などがよく知られているが, 現時点で臨床所見のみによる確定診断は困難と考えられる. 無虹彩症の中には, 虹彩の軽度の変化のみで黄斑の形成も十分されていて視力が良好な例もみられる. このような背景から無虹彩症患者の *PAX6* 遺伝子

の各変異と無変異の割合について推測することは, 厳密には難しい. Sanger シークエンシングあるいは次世代シークエンシングによる解析の報告では isolated aniridia の 85% 近くに何らかの変異が認められている⁸⁾¹⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾³²⁾. これらの中で既知の変異, あるいはナンセンス変異などの明らかに *PAX6* の機能が失われる変異については診断的価値が高い. 新規変異やミスセンス変異の場合, どのように扱うかは遺伝情報の蓄積を要する可能性がある. 加えて MLPA または CMA などを行うことで, 15% 近くは *PAX6* 遺伝子内, あるいは隣接する領域の欠損が検出されている. その検出感度は不明であるが, 異常が検出されれば診断的意義は大きい³²⁾. *PAX6* 遺伝子が関連しない無虹彩症も, まれではあるが報告がある⁴³⁾⁴⁴⁾.

4. WAGR 症候群の遺伝学的検査

無虹彩症全体の 3 分の 1 近くは WAGR 症候群に含まれていることが示されている. 家系内にほかに無虹彩症の発症者がいない場合あるいは臨床所見から WAGR 症候群を疑われる場合, 遺伝学的検査を行うことが推奨されている⁸⁾¹⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾³²⁾. *PAX6* とその近接する *WT1* を含む遺伝子の欠損が検出されれば, Wilms 腫瘍の発症リスクの高い年齢の間の綿密な定期検査, 発達遅延の可能性を配慮した経過観察が可能になる. 一方で, 相当する染色体構造の異常や遺伝子の欠損が確認されず, *PAX6* のシークエンシングで病的変異と判断できるものが検出されれば, WAGR 症候群発症の可能性はないと推定できる. 従来から, 「細胞遺伝学的検査」として染色体検査が行われているが²⁴⁾, DNA を用いて解析する CMA がこれにとって代わる検査になりうる可能性がある.

5. 遺伝学的検査を行うにあたって

DNA シークエンシングのみならず, ゲノムの構造異常を検出する手段が臨床検査として利用できる体制のもと, 適切な遺伝カウンセリング, ならびにエキスパートパネルのもとで行われる *PAX6* とそれに近接する上流の遺伝子群の遺伝学的検査は, 無虹彩症, WAGR 症候群の診療に有用であると考えられる. GeneReviews® の中で, “aniridia” については, 専門家の意見として遺伝学的検査がどのようなシナリオで行われるかが記述されている³²⁾. 我が国においては, 社会保険制度のもとでほとんどの診療が行われる体制であるため, どのように遺伝学的検査を行うことを推奨すべきか検討が必要である.

文 献

- 1) **Martha A, Strong LC, Ferrell RE, Saunders GF** : Three novel aniridia mutations in the human *PAX6* gene. *Hum Mutat* 6 : 44-49, 1995.
- 2) **Hanson IM, Seawright A, Hardman K, Hodgson S, Zaletayev D, Fekete G, et al** : *PAX6* mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 2 : 915-920, 1993.
- 3) **Wolf MT, Lorenz B, Winterpacht A, Drechsler M, Schumacher V, Royer-Pokora B, et al** : Ten novel mutations found in Aniridia. *Hum Mutat* 12 : 304-313, 1998.
- 4) **Hanson I, Churchill A, Love J, Axton R, Moore T, Clarke M, et al** : Missense mutations in the most ancient residues of the *PAX6* paired domain underlie a spectrum of human congenital eye malformations. *Hum Mol Genet* 8 : 165-172, 1999.
- 5) **Azuma N, Hotta Y, Tanaka H, Yamada M** : Missense mutations in the *PAX6* gene in aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2524-2528, 1998.
- 6) **Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Hayakawa M, Kanai A, Yamada M** : Missense mutation in the alternative splice region of the *PAX6* gene in eye anomalies. *Am J Hum Genet* 65 : 656-663, 1999.
- 7) **Kondo-Saitoh A, Matsumoto N, Sasaki T, Ega-shira M, Saitoh A, Yamada K, et al** : Two non-sense mutations of *PAX6* in two Japanese aniridia families : case report and review of the literature. *Eur J Ophthalmol* 10 : 167-172, 2000.
- 8) **Grønsvkov K, Olsen JH, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, et al** : Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of *PAX6* identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 109 : 11-18, 2001.
- 9) **Sale MM, Craig JE, Charlesworth JC, FitzGerald LM, Hanson IM, Dickinson JL, et al** : Broad phenotypic variability in a single pedigree with a novel 1410delC mutation in the PST domain of the *PAX6* gene. *Hum Mutat* 20 : 322, 2002.
- 10) **Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, et al** : Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 72 : 1565-1570, 2003.
- 11) **Neethirajan G, Collinson JM, Krishnadas SR, Vijayalakshmi P, Shashikant S, Reena C, et al** : De novo deletions in the paired domain of *PAX6* in south Indian aniridic patients. *J Hum Genet* 49 : 647-649, 2004.
- 12) **Vincent MC, Gallai R, Olivier D, Speeg-Schatz C, Flament J, Calvas P, et al** : Variable phenotype related to a novel *PAX6* mutation(IVS4+5G>C) in a family presenting congenital nystagmus and foveal hypoplasia. *Am J Ophthalmol* 138 : 1016-1021, 2004.
- 13) **Valenzuela A, Cline RA** : Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. *Can J Ophthalmol* 39 : 632-638, 2004.
- 14) **Ticho BH, Hilchie-Schmidt C, Egel RT, Tra-boulsi EI, Howarth RJ, Robinson D** : Ocular findings in Gillespie-like syndrome : association with a new *PAX6* mutation. *Ophthalmic Genet* 27 : 145-149, 2006.
- 15) **Kawano T, Wang C, Hotta Y, Sato M, Iwata-Amano E, Hikoya A, et al** : Three novel mutations of the *PAX6* gene in Japanese aniridia patients. *J Hum Genet* 52 : 571-574, 2007.
- 16) **Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA** : Genetic analysis of chromosome 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A* 146A : 558-569, 2008.
- 17) **Sharan S, Mirzayans F, Footz T, Walter M, Levin AV** : Elliptical anterior iris stromal defects associated with *PAX6* gene sequence changes. *J AAPOS* 12 : 340-343, 2008.
- 18) **Zhang X, Tong Y, Xu W, Dong B, Yang H, Xu L, et al** : Two novel mutations of the *PAX6* gene causing different phenotype in a cohort of Chinese patients. *Eye(Lond)* 25 : 1581-1589, 2011.
- 19) **Yan N, Zhao Y, Wang Y, Xie A, Huang H, Yu W, et al** : Molecular genetics of familial nystagmus complicated with cataract and iris anomalies. *Mol Vis* 17 : 2612-2617, 2011.
- 20) **Kang Y, Lin Y, Li X, Wu Q, Huang L, Li Q, et al** : Mutation analysis of *PAX6* in inherited and sporadic aniridia from northeastern China. *Mol Vis* 18 : 1750-1754, 2012.
- 21) **Shimo N, Yasuda T, Kitamura T, Matsushita K, Osawa S, Yamamoto Y, et al** : Aniridia with a heterozygous *PAX6* mutation in which the pituitary function was partially impaired. *Intern Med* 53 : 39-42, 2014.
- 22) **Dubey SK, Mahalaxmi N, Vijayalakshmi P, Sundaresan P** : Mutational analysis and genotype-phenotype correlations in southern Indian patients with sporadic and familial aniridia. *Mol Vis* 21 : 88-97, 2015.
- 23) **He F, Liu DL, Chen MP, Liu L, Lu L, Ouyang M, et al** : A rare *PAX6* mutation in a Chinese family with congenital aniridia. *Genet Mol Res* 14 : 13328-13336, 2015.
- 24) **Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, et al** : Genotype-phenotype correlation of *PAX6* gene mutations in aniridia. *Hum Genome Var* 3 : 15052, 2016.
- 25) **Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, et al** : Genetic analysis of 'PAX6-Negative' individuals with aniridia or gillespie syndrome. *PLoS One* 11 : e0153757, 2016.
- 26) **Kim WJ, Kim JH, Cho NC** : Newly identified paired box 6 mutation of variant familial aniridia : Congenital iris ectropion with foveal hypoplasia.

- Indian J Ophthalmol 65 : 55-56, 2017.
- 27) Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespín E, Villaverde C, Martín-Arenas R, Vélez-Monsalve C, et al : Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. PLoS One 12 : e0172363, 2017.
 - 28) Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Käsmann-Kellner B, Khlebnikova OV, Pozdeyeva NA, Bayazutdinova GM, et al : Molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of *PAX6* mutations. Clin Genet 92 : 639-644, 2017.
 - 29) Chauhan BK, Medsinghe A, Baumgartner MP, Scanga HL, Kamakari S, Gajdosova E, et al : Case series : Pyramidal cataracts, intact irides and nystagmus from three novel *PAX6* mutations. Am J Ophthalmol Case Rep 10 : 172-179, 2018.
 - 30) Yahalom C, Blumenfeld A, Hendler K, Wussuklior O, Macarov M, Shohat M, et al : Mild aniridia phenotype : an under-recognized diagnosis of a severe inherited ocular disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 256 : 2157-2164, 2018.
 - 31) Tarilonte M, Morín M, Ramos P, Galdós M, Blanco-Kelly F, Villaverde C, et al : Parental mosaicism in *PAX6* causes intra-familial variability : implications for genetic counseling of congenital aniridia and microphthalmia. Front Genet 9 : 479, 2018.
 - 32) Moosajee M, Hingorani M, Moore AT : *PAX6*-Related Aniridia 1993-2020. In : Adam MP, et al (Eds) : GeneReviews. University of Washington, Seattle, 2003.
 - 33) 永井美勢穂, 山本節子, 伊藤多美子, 杉山幸八郎, 加藤敏行, 和田義郎 : No. 11 染色体短腕異常をみとめた無虹彩の 2 例. 臨小児医 35 : 149-153, 1987.
 - 34) 須貝道博, 棟方博文, 宮城島 堅, 戸張雅晴, 中村文彦, 川崎仁司, 他 : 無虹彩症を合併した Wilms 腫瘍の 1 例. 小児がん 24 : 349-351, 1988.
 - 35) 吉田正貴, 上田昭一, 矢野真治郎, 愛甲 巖, 池上奎一, 村上 励 : 染色体異常と無虹彩症を伴うウイルス腫瘍. 臨泌 43 : 719-721, 1989.
 - 36) 大内誠司, 中川喜美子, 永原 暹, 田中尚子, 新平鎮博 : 染色体異常を伴う先天性無虹彩症におけるカタラーゼ酵素活性の測定. 小児の保健 20 : 89-92, 1993.
 - 37) 金井 光, 伊藤大蔵, 大庭静子, 矢吹 淳, 的場博子, 田中香純, 他 : 先天性無虹彩症の眼症状. 眼紀 44 : 980-986, 1993.
 - 38) 山形周子, 矢部文顕, 平塚健太郎, 岡本史樹, 本村幸子, 後藤 周, 他 : 11 番染色体短腕欠失を認めた先天角膜混濁, 無虹彩の 1 例. 眼臨 95 : 268-271, 2001.
 - 39) 川瀬英理子 : 先天無虹彩における *PAX6* 遺伝子の変異. 杏林医学会誌 32 : 19-26, 2001.
 - 40) 鈴木健史, 和田裕子, 阿部俊明, 相良淑子, 玉井信 : 新規の *PAX6* 遺伝子変異 568delG を無虹彩症患者に認めた日本人の 1 家系. 臨眼 55 : 411-416, 2001.
 - 41) 鈴木健史, 和田裕子, 玉井 信 : 眼の遺伝病 *PAX6* 遺伝子異常と無虹彩症 (3). 臨眼 57 : 658-661, 2003.
 - 42) 鈴木将史, 赤坂英二郎, 福村 忍, 網塚 貴, 安保 亘 : WAGR 症候群の 1 例. 臨小児医 53 : 103-105, 2005.
 - 43) Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Amri A : Heterozygous *FOXC1* mutation (M161K) associated with congenital glaucoma and aniridia in an infant and a milder phenotype in her mother. Ophthalmic Genet 29 : 67-71, 2008.
 - 44) Ito YA, Footz TK, Berry FB, Mirzayans F, Yu M, Khan AO, et al : Severe molecular defects of a novel *FOXC1* W152G mutation result in aniridia. Invest Ophthalmol Vis Sci 50 : 3573-3579, 2009.

—眼合併症—

BQ2 無虹彩症患者の視機能を決める因子として重要なものは眼合併症のうちどれか？

(大家 義則, 川崎 良)

無虹彩症の眼合併症には虹彩形成異常, 黄斑低形成, 角膜症, 白内障, 小眼球, 眼球振盪症, 緑内障がある。しかしながら各々の眼合併症がどの程度視機能に影響を与えるかは不明である。そこで quality of life (QOL) の低下および長期視力予後の悪化をアウトカムとして SR を行った。

1. QOL の低下

QOL 低下の指標として, 視力について評価を行った報告について以下のとおりまとめた。なお無虹彩症患者においては複数の眼合併症を同時に併発することが多く, 角膜症, 白内障, 緑内障は加齢などの影響によって進行性であることが知られていることから, 各々の眼合併症と視力との関係を独立で解析することには限界があると考えられる。

1) 緑内障

緑内障が視力低下に関連しているとの報告は多く, 具体的には以下のとおりである。306 例の症例集積研究で緑内障合併症例では 20/60 より良い視力の症例はいなかった¹⁾。33 例の症例集積研究で 10 例 (30%) が合併しており, 視力低下の主要な原因であり, 2 例 (6%) が失明していた²⁾。コントロール不良の眼圧上昇と進行性の視力低下が関連していた³⁾。60 例の長期経過観察での最終視力と高眼圧に有意な相関があった⁴⁾。緑内障で手術を必要とした患者は視力が悪かった⁵⁾。これらのことから, 視機能低下と関連している可能性は高いと考えられる。

2) 黄斑低形成

黄斑低形成については以下のとおり報告されている。黄斑反射の低下と視力低下が関連していると報告されている⁶⁾。スペクトラルドメイン光干渉断層計 (spectral domain optical coherence tomography : SD-OCT) による観察で重症の黄斑低形成は低視力に関連している⁷⁾。色覚異常にも関連している⁸⁾。しかしながら一方で黄斑低形成を伴う症例でも視力には 0.1 から 0.7 など症例間差があると報告されている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。また OCT での網膜外層の肥大が良好な視力と関連していることから視力予後予測に有用であるとの報告もある¹¹⁾。以上より, 視力低下と関連している可能性があるが, 症例による差があることが示唆される。

3) 眼球振盪症

60 例の症例集積研究で長期経過観察の最終視力と眼振に有意な相関があると報告されている⁴⁾。

4) 角膜症

角膜症について, 角膜混濁が瞳孔領にかかるとう視力低下すると報告されている¹²⁾。31 例の症例集積研究で進行性の視力低下に角膜症が関与している³⁾。138 例の研究で角膜症には congenital central corneal opacity (COO) と無虹彩症関連角膜症 (aniridia-associated keratopathy : AAK) があり, COO 合併患者のほうが AAK 合併患者に比べて有意に視力が悪かったと報告されている。しかしながら COO 患者のほうが AAK より緑内障合併率が高いことが同時に報告されており, 角膜症単独の影響であるかどうかは不明である¹³⁾。角膜混濁に対する手術加療が必要であった症例では視力が悪いとの報告もある⁵⁾。以上より, 角膜症により視力低下している症例も存在すると考えられる。

5) 白内障

31 例の症例集積研究で進行性の視力低下に白内障が関与していると報告されている³⁾。

6) 虹彩形成異常

家族性無虹彩症で, 虹彩が正常に近いものは視機能が良いが, 大きな虹彩欠損が必ずしも視力低下に関連していないと報告されている¹⁴⁾。大家系の無虹彩症患者において, 虹彩欠損は視力低下の原因ではないと報告されている⁶⁾。虹彩形成異常が少なく, 眼振が少なく, 視力が良い症例もあるとの報告がある¹⁵⁾。一方で虹彩形成異常が軽度である症例でも視機能低下を来す症例があると報告されている¹⁶⁾。以上より, 虹彩形成異常が軽度の症例では視力が良い場合もあるが, 症例間の差があることが示唆される。

7) 小眼球

視力との関連についての報告を見つけることはできなかった。

2. 長期視力予後の悪化

眼合併症のうち, 介入による視機能向上の可能性のあるものは角膜症, 白内障である。角膜症に対する角膜移植, 白内障に対する白内障手術の益と害についてはそれぞれ CQ2~CQ4 を参照いただきたい。緑内障については進行が不可逆であることから, 長期視力予後の悪化に關与する可能性があると考えられた。

このように無虹彩症患者の視機能を決める因子となる重要な眼合併症として, 緑内障, 黄斑低形成, 眼球振盪症, 角膜症, 白内障, 虹彩形成異常があげられる。緑内障による視野や視力障害は不可逆的であり, 無虹彩症患者の経過観察において眼圧管理は重要であると考えられる。角膜症, 白内障についても介入可能な眼合併症であり, CQ2~CQ4 の推奨を参考に診療にあたるべきと考えられる。

最後に、これら各々の眼合併症と視力との関連についてのメタアナリシスの報告はなく、BQ に対する明確な答えはないのが現状である。今後メタアナリシスを進めるとともに、本邦における無虹彩症についての解析も必要であると考えられた。

文 献

- 1) **Chang JW, Kim JH, Kim SJ, Yu YS** : Congenital aniridia : long-term clinical course, visual outcome, and prognostic factors. *Korean J Ophthalmol* 28 : 479-485, 2014.
- 2) **Sannan NS, Gregory-Evans CY, Lyons CJ, Lehman AM, Langlois S, Warner SJ, et al** : Correlation of novel *PAX6* gene abnormalities in aniridia and clinical presentation. *Can J Ophthalmol* 52 : 570-577, 2017.
- 3) **Gramer E, Reiter C, Gramer G** : Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia : a clinical study. *Eur J Ophthalmol* 22 : 104-110, 2012.
- 4) **Hittner HM, Riccardi VM, Ferrell RE, Borda RR, Justice J Jr** : Variable expressivity in autosomal dominant aniridia by clinical, electrophysiologic, and angiographic criteria. *Am J Ophthalmol* 89 : 531-539, 1980.
- 5) **Pedersen HR, Hagen LA, Landsend ECS, Gilson SJ, Utheim ØA, Utheim TP, et al** : Color vision in aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : 2142-2152, 2018.
- 6) **Edén U, Beijar C, Riise R, Tornqvist K** : Aniridia among children and teenagers in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 86 : 730-734, 2008.
- 7) **Gregory-Evans K, Cheong-Leen R, George SM, Xie J, Moosajee M, Colapinto P, et al** : Non-invasive anterior segment and posterior segment optical coherence tomography and phenotypic characterization of aniridia. *Can J Ophthalmol* 46 : 337-344, 2011.
- 8) **Park KA, Oh SY** : Clinical characteristics of high grade foveal hypoplasia. *Int Ophthalmol* 33 : 9-14, 2013.
- 9) **Holmström G, Eriksson U, Hellgren K, Larsson E** : Optical coherence tomography is helpful in the diagnosis of foveal hypoplasia. *Acta Ophthalmol* 88 : 439-442, 2010.
- 10) **Au AK, Shields CL, Kalina RE, Wells CG, Shields JA** : Bilateral vasoproliferative retinal tumors in a patient with autosomal dominant aniridia. *Retin Cases Brief Rep* 1 : 249-250, 2007.
- 11) **Beck RW, Eiferman RA** : Corneal astigmatism associated with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 19 : 111, 1982.
- 12) **He Y, Pan Z, Luo F** : A novel *PAX6* mutation in Chinese patients with severe congenital aniridia. *Curr Eye Res* 37 : 879-883, 2012.
- 13) **Park SH, Park YG, Lee MY, Kim MS** : Clinical features of Korean patients with congenital aniridia. *Korean J Ophthalmol* 24 : 291-296, 2010.
- 14) **Gupta SK, De Becker I, Tremblay F, Guernsey DL, Neumann PE** : Genotype/phenotype correlations in aniridia. *Am J Ophthalmol* 126 : 203-210, 1998.
- 15) **Edén U, Fagerholm P, Danyali R, Lagali N** : Pathologic epithelial and anterior corneal nerve morphology in early-stage congenital aniridic keratopathy. *Ophthalmology* 119 : 1803-1810, 2012.
- 16) **Casas-Llera P, Siverio A, Esquivel G, Bautista C, Alió JL** : Spectral-domain optical coherence tomography foveal morphology as a prognostic factor for vision performance in congenital aniridia. *Eur J Ophthalmol* 30 : 58-65, 2020.

CQ1 無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植は推奨されるか？

(島崎 潤, 富田 大輔, 河本 晋平)

推奨提示

無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植を行わないことを弱く推奨する。角膜移植によって得られる視機能の改善は、無虹彩症の併発症により限定的である。また、長期的には緑内障および経年的な移植片機能不全により視力予後は不良である場合が多い。

推奨の強さ

「実施しない」ことを弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

全層角膜移植、表層角膜移植、人工角膜移植 (type I Boston keratoprosthesis : Boston Kpro) を施行した報告をもとに検討した。採用された論文はすべて、症例集積研究または後ろ向きコホート研究であり、一部には輪部移植の併用が行われていた^{1)~8)}。アウトカムとしては、視機能の改善および角膜透明治癒率を最も重視し、あわせて角膜移植に関連する有害事象も重要な評価点とした。

全体として、角膜症を有する無虹彩症患者に対する全層角膜移植および表層角膜移植では、短期的な視力改善が得られるものの高率に角膜症の再発が認められるとともに、緑内障や感染性角膜炎、網膜剝離などの有害事象を合併する頻度が高い。輪部移植を併用したり Boston Kpro を使用したりすることで視機能がより長期間維持される可能性があると考えられた。角膜移植の予後は悪く、実施しないことを弱く推奨するが、重度の角膜実質混濁を合併する症例などでは、益と害のバランスを十分検討したうえで角膜移植が施行されてもよいと考えた。

SR レポートのまとめ

無虹彩症の角膜実質混濁に対する角膜移植としては、全層角膜移植、表層角膜移植、Boston Kpro があげられるが、それぞれを比較検討した報告はなかった。全層角膜移植単独手術での症例集積研究1篇¹⁾、輪部移植後二期的に全層角膜移植が行われた症例を含む症例集積研究1篇²⁾、輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比

較検討した後ろ向きコホート研究1篇⁵⁾、全層角膜移植および表層角膜移植を含む介入に関する後ろ向きコホート研究1篇³⁾、Boston Kproに関する症例集積研究4篇を採用した^{4)6)~8)}。

この研究をもとに、視力の改善、角膜透明治癒率、有害事象につきSRを行った。なお無虹彩症が希少疾患であるためか、無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) やメタアナリシスなどのエビデンスレベルの高い研究デザインでの報告は認められなかった。

1. 視力の改善

視力の改善に関しては全層角膜移植単独手術での症例集積研究1篇¹⁾、輪部移植後二期的に全層角膜移植が行われた症例を含む症例集積研究1篇²⁾、輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比較検討した後ろ向きコホート研究1篇⁵⁾、全層角膜移植および表層角膜移植を含む介入に関する後ろ向きコホート研究1篇³⁾、Boston Kproに関する症例集積研究4篇を採用した^{4)6)~8)}。視力改善に関する定義はさまざまであり、ほとんどが特に明確な基準はなく術前後で比較しているのに対して、Snellen chart で2段階以上改善を認めるものとする報告⁸⁾、短期的および長期的な視力の変化を評価している報告³⁾⁵⁾などが認められた。

全層角膜移植に関して採用した3篇のうち、Kremerらの全層角膜移植単独手術での報告では、平均3年の経過観察で73%の症例で視力改善が得られたが、80%の症例では術後視力が0.01以下と不良で、黄斑低形成や緑内障・白内障などの併発症の関与する部分も大きいとした¹⁾。Hollandらの輪部移植後二期的に全層角膜移植が行われた報告では、平均35.7か月の経過観察で、術後に視力改善を認めたが、輪部移植単独例と全層角膜移植併用例との間では有意差は認められなかった²⁾。de la Paz MFらの輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比較検討した後ろ向きコホート研究では、15年超の長期経過観察で移植群と非移植群で視力に有意差を認めなかった⁵⁾。

Tillerらの全層角膜移植および表層角膜移植を含む介入に関する後ろ向きコホート研究では、18.5年の長期経過観察で移植群と非移植群において、術後の最高視力では移植群が有意に良好であったものの最終的には両群間に有意差を認めなかった³⁾。

Boston Kproに関して、Akpekらの平均17か月での経過観察では14/15(93%)の症例で、Rixenらの平均18か月での経過観察では85.7%の症例で、Hassanalyらの平均28.7か月の経過観察では65%の症例でそれぞれ術後視力が改善した⁴⁾⁶⁾⁷⁾。一方、4.5年の長期経過観察を行ったShahらの報告では、6か月の時点では視力改善は74%に認めたものの、徐々に視力低下が認められ、最終的には43.5%まで減少したという結果であった⁸⁾。

全体として、短期的には移植をすることで多くの症例

で視力改善を認めるが、黄斑低形成などの無虹彩症の併発症によりその改善は限定的である。長期的には高率な緑内障合併および Boston Kpro 以外の移植では経年的に移植片不全の割合が増えることにより視力予後は不良という結果であった。

非直接性、バイアスリスクは深刻と判断し、また非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはCと判断した。

2. 角膜透明治癒率

角膜透明治癒率に関しては、全層角膜移植単独手術での症例集積研究1篇¹⁾、輪部移植後二期的に全層角膜移植が行われた症例を含む症例集積研究1篇²⁾、輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比較検討した後ろ向きコホート研究1篇⁵⁾、全層角膜移植および表層角膜移植を含む介入に関する後ろ向きコホート研究1篇³⁾、Boston Kproに関する症例集積研究4篇を採用した^{4)6)~8)}。透明治癒の基準が明確ではなく、拒絶反応¹⁾、移植片透明治癒率²⁾、角膜症の再発³⁾、移植片不全⁵⁾、解剖学的維持率^{4)6)~8)}などを報告に応じて評価した。また移植片機能維持に重要と考えられる副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の使用方法は、複数回の角膜移植例にのみ全身投与¹⁾、副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬の全身投与²⁾⁵⁾⁶⁾、記載なし³⁾⁴⁾⁸⁾、投与なし⁷⁾など報告によりさまざまであった。

全層角膜移植に関して採用した3篇のうち、Kremerらの全層角膜移植単独手術での報告では、平均3年の経過観察で拒絶反応が64%に認められた¹⁾。Hollandらの報告では、平均35.7か月の経過観察で、輪部移植後二期的に全層角膜移植を行った症例のうち移植片不全は30%であり、免疫抑制薬を使用することで有意に長く透明治癒が維持されるという結果であった²⁾。de la Paz MFらの輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比較検討した後ろ向きコホート研究では、15年を超える長期の生存曲線の中央値で比較すると、輪部移植群と全層角膜移植群では有意差は認めないものの、輪部移植群のほうが長期安定性を得ていた(48か月対24か月、 $p=0.78$)⁵⁾。

Tillerらの全層角膜移植および表層角膜移植を含む後ろ向きコホート研究では、18.5年の長期経過観察において、程度は異なるものの全症例で角膜症の再発を認めたと報告した³⁾。

Boston Kproの解剖学的維持率は、Akpekらの平均17か月での観察では100%、Rixenらの平均18か月の観察では100%、Hassanallyらの平均28.7か月の観察では77%であり⁴⁾⁶⁾⁷⁾、4.5年の長期経過観察をしたShahらの報告においても、87%と良好な結果であった⁸⁾。

全体として、輪部移植を併用しない全層角膜移植および表層角膜移植では、長期的な移植片透明治癒率は不良な傾向があり、輪部移植を併用したり Boston Kpro を使

用したりすることで透明治癒がより長期間維持されるという結果であった。また各文献で使用方法は統一されていないが、移植片透明治癒の長期維持のために副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬の全身投与も考慮する必要があるとしたものが多かった。

非直接性、バイアスリスクは深刻と判断し、非一貫性は少ないと考え、エビデンスレベルはCと判断した。

3. 有害事象

有害事象に関しては、全層角膜移植単独手術での症例集積研究1篇¹⁾、輪部移植後二期的に全層角膜移植が行われた症例を含む症例集積研究1篇²⁾、輪部移植もしくは全層角膜移植を非移植群と比較検討した後ろ向きコホート研究1篇⁵⁾、全層角膜移植および表層角膜移植を含む介入に関する後ろ向きコホート研究1篇³⁾、Boston Kproに関する症例集積研究4篇を採用した^{4)6)~8)}。有害事象としては緑内障、硝子体出血、脈絡膜出血、網膜剥離、感染性角膜炎などの報告が認められた。

いずれの角膜移植においても、もともと緑内障を合併した例があったこともあり、術後の緑内障の割合は14.3%~88%と高率であり、緑内障手術が必要となる症例も認められた^{1)~8)}。特に Boston Kpro では眼圧管理が難しくなるため、57.1%の症例で緑内障インプラント手術を角膜移植と同時にやったという Rixen らの報告もあった⁶⁾。Boston Kpro に特有の有害事象として、後面膜様物形成、接合部離開、組織融解、Kpro 脱出の報告が認められた。特に、Boston Kpro 術後に13.3%~61%と高率に起こる合併症として後面膜様物形成があり、視力が低下した際には YAG レーザーや膜様物切除が必要となる症例も認められた^{4)6)~8)}。また、眼球ろうに至るような重篤な合併症である眼内炎や組織融解などが起こらず、経過観察中に定着できるのは77%~100%と報告されている。

バイアスリスクは深刻、非直接性と非一貫性は少ないと判断し、エビデンスレベルはCと判断した。

以上から角膜症を有する無虹彩症患者に対する全層角膜移植、表層角膜移植、Boston Kpro は、短期的には移植をすることで多くの症例では、視力改善を認めるが、長期予後は不良であることが分かる。また長期的には移植片不全の経年的な増加に加えて、高率な緑内障などの合併症が視機能維持において問題となる。このため緑内障手術を含めた眼圧管理および移植片透明治癒の長期維持のための輪部移植・Boston Kpro・免疫抑制薬を考慮したうえで選択される治療であると結論づける。

(高齢化や白内障進行、角膜混濁進行に伴う視力低下に関しては、患者意向により手術施行も考慮される。)

文 献

- 1) Kremer I, Rajpal RK, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR: Results of penetrating keratoplasty in

- aniridia. *Am J Ophthalmol* 115 : 317-320, 1993.
- 2) **Holland EJ, Djalilian AR, Schwartz GS** : Management of aniridic keratopathy with keratolimbal allograft : a limbal stem cell transplantation technique. *Ophthalmology* 110 : 125-130, 2003.
 - 3) **Tiller AM, Odenthal MT, Verbraak FD, Gortzak-Moorstein N** : The influence of keratoplasty on visual prognosis in aniridia : a historical review of one large family. *Cornea* 22 : 105-110, 2003.
 - 4) **Akpek EK, Harissi-Dagher M, Petrarca R, Butrus SI, Pineda R 2nd, Aquavella JV, et al** : Outcomes of Boston keratoprosthesis in aniridia : a retrospective multicenter study. *Am J Ophthalmol* 144 : 227-231, 2007.
 - 5) **de la Paz MF, Alvarez de Toledo J, Barraquer RI, Barraquer J** : Long-term visual prognosis of corneal and ocular surface surgery in patients with congenital aniridia. *Acta Ophthalmol* 86 : 735-740, 2008.
 - 6) **Rixen JJ, Cohen AW, Kitzmann AS, Wagoner MD, Goins KM** : Treatment of aniridia with Boston type I keratoprosthesis. *Cornea* 32 : 947-950, 2013.
 - 7) **Hassanally SI, Talajic JC, Harissi-Dagher M** : Outcomes following Boston type 1 keratoprosthesis implantation in aniridia patients at the University of Montreal. *Am J Ophthalmol* 158 : 270-276, 2014.
 - 8) **Shah KJ, Cheung AY, Holland EJ** : Intermediate-term and long-term outcomes with the boston type 1 keratoprosthesis in aniridia. *Cornea* 37 : 11-14, 2018.
-

CQ2 無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療は推奨されるか？

(島崎 潤, 宮井 尊史, 山口 剛史)

推奨提示

無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療を行うことを弱く推奨する。具体的には、他家輪部移植または培養口腔粘膜上皮移植を行うことで、ある程度の確率で眼表面再建を達成することが期待できる。また角膜実質混濁を合併する場合には、角膜移植の併用が視力向上に有用であることが多い。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う無虹彩症に対する手術加療においては、視力改善、角膜透明性改善、有害事象がアウトカムとして重要と考えられる。本症における視力予後は、合併する黄斑低形成や緑内障による視神経障害などによって大きく左右され、また白内障手術を併施するかどうかによって大きく影響を受ける。そのため、手術の成否の判定としては、角膜透明性の改善を最も重視した。また有害事象に関しては、視機能に影響を及ぼす事象のみならず、長期の免疫抑制による患者負担や全身への影響も考慮した。

角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う無虹彩症に対する手術加療として、輪部移植(角膜移植併用を含む)、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植などが報告されている。これらの加療によって多くの症例で視力改善と角膜透明性の改善が得られている。一方で、他家組織を用いた移植では免疫学的拒絶反応が大きな問題であり、長期にわたる全身の免疫抑制に関わる有害事象と患者負担が問題となりうる。

留意点としては、採用された論文はすべて後ろ向き研究であり、対照群が存在しないことがあげられる。また、無虹彩症はその重症度や併発症が多岐に及んでおり、こういった症例が手術加療の対象になるかが明らかでないなど選択バイアスが大きく存在すると推測される。

SR レポートのまとめ

角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う無虹彩症に対する手術加療の報告として、輪部移植単独、角膜移植併用輪部移植、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植、および術後の免疫抑制の有効性とその合併症などさまざまな報告があった。Stevens-Johnson 症候群や眼表面化学傷などのほかの角膜上皮幹細胞疲弊症を含む手術成績に比べて無虹彩症単独の報告は極端に少なく、多数報告例での治療効果のメタアナリシスは不可能であるため症例報告をとりあげた。過去の文献の症例数の少なさに加え、他の角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う疾患と比較して無虹彩症は弱視を伴いうるため視力評価の点で疾患バイアスがある可能性が高い。また代替治療として、治療用ソフトコンタクトレンズ(SCL)および強膜コンタクトレンズ(CL)の有用性の報告もあるが、本 CQ の趣旨から外れるため本レポートからは割愛した。

1. 輪部移植

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療は、一般的に角膜上皮幹細胞疲弊症のみであれば輪部移植を要するが、角膜上皮幹細胞疲弊症に角膜実質混濁を伴う場合には輪部移植に加え中央の全層角膜移植または表層角膜移植を要する¹⁾²⁾。

角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う無虹彩症単独を扱った輪部アログラフト 6 症例 12 眼の検討(経過観察期間 64.4 か月)で、平均 logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) 視力は術前 1.4(0.1~2.8)から術後 0.35(0.0~1.0)まで改善したとしている³⁾。輪部移植では、術後拒絶反応が大きな問題の一つである(6 眼の原疾患は、2 眼：無虹彩症、4 眼：角膜化学傷)⁴⁾。これらはすべて上皮型拒絶反応で、6 眼中 5 眼は全身免疫抑制薬の減量中、1 眼は服薬コンプライアンス不良によるものであり、全身/点眼の免疫抑制の強化(副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬)で治療している。このため、輪部移植術後には、拒絶反応予防目的に免疫抑制薬の投与が有効とされ(1/20 眼⁵⁾、3/31 眼⁶⁾、1/6 眼⁷⁾が無虹彩症)、角膜上皮幹細胞疲弊症を伴う無虹彩症においても、免疫抑制薬の投与が望ましいと推察される。また、全層角膜移植と輪部移植の同時手術は予後が悪い(39 眼中無虹彩症は 1 眼だけであるため解釈に注意を要する)⁸⁾。

免疫抑制薬の投与は、腎障害や耐糖能異常などの全身副作用に加えて、角膜眼局所の副作用も少なくはなく、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する輪部移植の総説論文では拒絶反応や感染性角膜炎が 6%~15%に発症するとされている¹⁾。術後に角膜局所で細菌感染やサイトメガロウイルス感染が発症するという症例報告もあり⁹⁾¹⁰⁾、免疫抑制薬の長期使用には注意を要する。

2. 培養口腔粘膜上皮細胞シート移植

免疫抑制薬は全身および局所の副作用があるが、自己

の培養口腔粘膜上皮細胞シート移植ではアロの拒絶反応のリスクがないという長所がある。17眼の培養口腔粘膜上皮細胞シート移植中期成績では、76.4%で角膜が透明となり、視力は術前手動弁 \sim 0.05が術後手動弁 \sim 0.1となり、88.2%で視力改善が得られたとしている¹¹⁾。他文献と比較して視力改善の程度が著しく異なるが³⁾、対象とする無虹彩症の重症度に関して選択バイアスが存在するためと考えられる。

文 献

- 1) **Medical Advisory Secretariat** : Limbal stem cell transplantation : an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 8 : 1-58, 2008.
- 2) **Omoto M, Shimmura S, Hatou S, Ichihashi Y, Kawakita T, Tsubota K** : Simultaneous deep anterior lamellar keratoplasty and limbal allograft in bilateral limbal stem cell deficiency. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 537-543, 2010.
- 3) **Skeens HM, Brooks BP, Holland EJ** : Congenital aniridia variant : minimally abnormal irides with severe limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 118 : 1260-1264, 2011.
- 4) **Eslani M, Haq Z, Movahedan A, Moss A, Baradaran-Rafii A, Mogilishetty G, et al** : Late acute rejection after allograft limbal stem cell transplantation : Evidence for long-term donor survival. *Cornea* 36 : 26-31, 2017.
- 5) **Sundmacher R, Reinhard T** : Central corneolimbal transplantation under systemic ciclosporin A cover for severe limbal stem cell insufficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234(Suppl 1) : S122-125, 1996.
- 6) **Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D** : Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 116 : 431-441, 1998.
- 7) **Dua HS, Azuara-Blanco A** : Allo-limbal transplantation in patients with limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 83 : 414-419, 1999.
- 8) **Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al** : Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 109 : 1159-1166, 2002.
- 9) **Cheung AY, Sarnicola E, Eslani M, Kurji KH, Genereux BM, Govil A, et al** : Infectious keratitis after ocular surface stem cell transplantation. *Cornea* 37 : 1395-1399, 2018.
- 10) **Cheung AY, Govil A, Friedstrom SR, Holland EJ** : Probable donor-derived cytomegalovirus disease after keratolimbal allograft transplantation. *Cornea* 36 : 1006-1008, 2017.
- 11) **Dobrowolski D, Orzechowska-Wylegala B, Wowra B, Wroblewska-Czajka E, Grolik M, Szczubialka K, et al** : Cultivated oral mucosa epithelium in ocular surface reconstruction in aniridia patients. *Biomed Res Int* 2015 : 281870, 2015.

CQ3 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？

(白石 敦, 林 康人, 橋本 友美, 南 貴紘)

推奨提示

無虹彩症の白内障に対して、手術加療は視力の改善が期待できる症例が存在する一方で、水晶体嚢や Zinn 小帯の脆弱性に伴う手術の難度や、術後の緑内障の悪化、anterior fibrosis syndrome (AFS)、水疱性角膜症のリスクが高いため、手術に伴うリスクを考慮し、十分な説明を行ったうえで実施することを推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

先天性無虹彩症患者に対する白内障手術に関する RCT は存在しないため、8 篇の症例集積研究^{1)~8)}と 1 篇の症例報告⁹⁾を採用した。このうち、先天性無虹彩症の白内障手術成績をまとめたものが 3 篇¹⁾³⁾⁴⁾、白内障手術以外の経過を含む先天性無虹彩症の臨床経過をまとめたものが 2 篇⁵⁾⁷⁾、先天性無虹彩症以外の無虹彩症症例を含む白内障手術成績をまとめたものが 2 篇⁶⁾⁸⁾、AFS の報告が 1 篇²⁾、眼内レンズ二次挿入によりハプティクスが隅角に入り角膜内皮細胞障害を生じた症例報告が 1 篇⁹⁾であった。各報告の使用機器や使用眼内レンズ、手術方法(超音波乳化吸引術や水晶体嚢外摘出術)は統一されていなかった。日本で一般的に使用されていない虹彩付き眼内レンズを使用した報告が 3 篇³⁾⁴⁾⁸⁾、術後にカラー CL を使用した報告が 1 篇¹⁾あった。術前の白内障の重症度も統一されておらず、成熟白内障や褐色白内障を含む報告³⁾⁵⁾から、記載のない報告¹⁾までさまざまであった。白内障以外の角膜症や緑内障、黄斑症、眼振の有無などの併存症状、患者の手術時年齢についても統一されておらず、さまざまな症例が含まれていた。さらに症例集積研究であるため、対象患者はすべて、白内障手術が有効または避けられないと眼科医が判断した患者であると考えられる。また、結果が悪い場合は論文が執筆されず、良い結果の報告に傾く出版バイアスが存在する可能性がある。

SR レポートのまとめ

無虹彩症の白内障に対する手術加療の有効性については、視力の改善とグレア・光視症の改善で評価した。

無虹彩症の白内障に対する手術加療による視力の改善は、手術症例の半分以上(66%~100%)で視力改善がみられた報告が 4 篇^{3)~5)8)}、統計学的に有意な視力改善がみられたという報告が 1 篇であった¹⁾。残りの 1 篇⁶⁾では矯正視力の改善は症例の 25%と少なかったが、視力が下がった症例はなく、裸眼視力は 8 眼すべてで改善した。

白内障手術前にあったグレアや光視症が白内障手術後に全目または有意に改善した報告が 3 篇¹⁾⁴⁾⁸⁾あり、Reinhard らの報告⁶⁾では 14 人中 11 人でグレアの改善がみられたが、3 人では改善がみられなかった。虹彩付き眼内レンズやカラー CL がそれらの症状の改善に有用であるという報告¹⁾³⁾⁸⁾があった。また、6 mm 以下の前囊切開は、線維化により瞳孔の役割をしている可能性があるとの考察もみられた¹⁾。

無虹彩症の白内障手術の有害事象については、術後、緑内障の悪化や眼圧上昇、嚢胞性黄斑浮腫の出現、角膜内皮細胞密度の減少、AFS の出現について評価した。

白内障手術をした症例の 26.9%~50%で続発性眼圧上昇がみられ^{3)~5)7)}、4%~40%で線維柱帯切除術や毛様体光凝固などの緑内障手術が必要であった³⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾。一方、緑内障の発症や悪化が白内障手術をした 17 眼中 1 例もみられなかったという報告¹⁾もあった。Reinhard らの報告⁶⁾では、白内障手術前から緑内障があった 5 眼のうち、白内障手術後に眼圧コントロール不良となった症例が 4 眼あり、そのうち 2 眼で手術的介入が必要であった。また、白内障手術前に緑内障がなかった 14 眼のうち、白内障手術後に慢性緑内障が発症した症例は 4 眼あり、そのうち 2 眼は手術による眼圧コントロールが必要であった。また虹彩付き眼内レンズは、レンズが大きいことや血液房水閉門に影響を与えることなどから、緑内障を悪化させやすい可能性があるとの考察もみられた¹⁾³⁾。

Reinhard らの報告⁶⁾では、白内障手術後に 18%の症例で嚢胞性黄斑浮腫がみられたが、この報告では予防的非ステロイド性抗炎症薬点眼の処方はされていなかった。ほかの報告では白内障手術を契機に発症した黄斑症の記載はなかった。

角膜内皮細胞密度は、報告によって結果はさまざまであった。まず、白内障手術前後で有意な減少がみられたという報告が 2 篇あった(白内障手術前 $2,078 \pm 265$ cells/mm² から術後 $1,896 \pm 533$ cells/mm²⁴⁾、術前 $3,280 \pm 473$ cells/mm² から術後 $2,669 \pm 850$ cells/mm²¹⁾)。Qiu らの報告⁵⁾では、白内障手術を施行した患者の 8.7% (2 眼/23 眼)で角膜の非代償性変化がみられた。一方、非代償性変化はみられなかったという報告¹⁾もあった。Park らの

報告⁴⁾では、白内障手術後に50% (4眼/8眼)で角膜混濁と周辺部血管新生が悪化し、そのうち1眼で角膜移植手術が必要となった。佐野らは、眼内レンズ二次挿入5年後に水疱性角膜症になった症例を報告⁹⁾しており、原因としてはハプティクスが隅角支持であったことが考えられ、眼内レンズの毛様溝固定は解剖学的特異性により偏位しやすいので慎重に対応すべきであると考察されていた。

AFSは、過去に内眼手術をした無虹彩症患者で、前房に進展する増殖膜が生じて眼内レンズ偏位や低眼圧、角膜症を起こすというものである。Tsaiらの報告⁷⁾では、80人155眼中、6人7眼(4.5%、全員女性)にAFSがみられた。そのうち、7眼は白内障手術、6眼は緑内障インプラント手術、4眼は全層・輪部角膜移植を受けていた。5眼でAFSに対する手術(全層角膜移植と増殖膜除去、眼内レンズの除去や交換、網膜復位など)を施行していた。そのうち2眼で増殖膜が再発し、眼内レンズ交換と増殖膜除去を再度行い、その後の再発はなかった。AFSに対する手術で視力は向上したが、2眼でAFS発症前より下がっていた。TsaiらはAFSの原因が複数回の手術やチューブシャントなどの眼内デバイスであると考察しているが、無虹彩症以外でのAFS報告は1篇しかなく、遺伝子異常が関与している可能性は否定できない。

以上より、いずれの報告も白内障手術により視力やQOLの改善がみられているが、症例集積研究である。また、症例報告は良い結果に傾く傾向があるため、エビデンスの強さは非常に弱い。有害事象は通常の白内障手術よりも高率にみられ、手術方法は報告ごとに異なるため、推奨されるものは現時点では存在しない。個々の症例で術前の併存症も異なるため、症例に合わせた手術方法を十分に検討し、有害事象を含めた十分なインフォームドコンセントを得たうえで、慎重に施行することを提案する。

文 献

- 1) **Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Cionni RJ, Cohen JS, Osher RH** : Prosthetic iris implantation for congenital, traumatic, or functional iris deficiencies. *J Cataract Refract Surg* 27 : 1732-1740, 2001.
- 2) **Chang JW, Kim JH, Kim SJ, Yu YS** : Congenital aniridia : long-term clinical course, visual outcome, and prognostic factors. *Korean J Ophthalmol* 28 : 479-485, 2014.
- 3) **Kumar DA, Agarwal A, Jacob S, Lamba M, Packialakshmi S, Meduri A** : Combined surgical management of capsular and iris deficiency with glued intraocular lens technique. *J Refract Surg* 29 : 342-347, 2013.
- 4) **Park SH, Park YG, Lee MY, Kim MS** : Clinical features of Korean patients with congenital aniridia. *Korean J Ophthalmol* 24 : 291-296, 2010.
- 5) **Qiu X, Ji Y, Zheng T, Lu Y** : The efficacy and complications of black diaphragm intra-ocular lens implantation in patients with congenital aniridia. *Acta Ophthalmol* 94 : e340-e344, 2016.
- 6) **Reinhard T, Engelhardt S, Sundmacher R** : Black diaphragm aniridia intraocular lens for congenital aniridia : long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 26 : 375-381, 2000.
- 7) **Tsai JH, Freeman JM, Chan CC, Schwartz GS, Derby EA, Petersen MR, et al** : A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 140 : 1075-1079, 2005.
- 8) **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.
- 9) 佐野友紀, 福地健郎, 原 浩昭, 太田亜紀子, 須田生英子, 船木繁雄, 他 : 先天無虹彩症に対する眼内レンズ二次挿入術後に生じた水疱性角膜症の1例. *あたらしい眼科* 18 : 777-780, 2001.

CQ4 無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か？

(村上 晶, 松田 彰, 松下 賢治)

推奨提示

眼圧下降を目的として、①点眼・内服などの薬物による眼圧下降療法、②流出路再建手術(隅角切開術、線維柱帯切開術)、③濾過手術(主に線維柱帯切除術)、④緑内障インプラント手術(ロングチューブ手術)、⑤毛様体凝固術を行う。

治療の選択は、まず点眼・内服などの薬物療法を副作用に留意して行い、効果が得られない場合は、流出路再建術を検討する。流出路再建術実施が困難または奏功しなかった場合に、線維柱帯切除術またはロングチューブ手術を選択する。患眼の状態、術者の経験、緑内障インプラント手術施行のための施設認定を受けているかといった要因を勘案して決定することを推奨する。それらの治療が奏功しない場合に、眼球ろうなど視力予後不良の合併症リスクを考慮しても有用性が高い場合に限り、毛様体凝固術を選択することもある。

推奨の強さ

「実施する」ことを強く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

無虹彩症の高眼圧、緑内障に対する治療法について記述のある症例報告、コホート研究、総説、エキスパートによる記述論文を検索した。24篇の英文論文と6篇の和文論文を選択した。治療法ごとに、治療効果とその合併症について検討を行った。

SR レポートのまとめ

無虹彩症は全眼球的な発達異常を起こす疾患で、緑内障以外にも白内障、眼球振盪症、黄斑低形成などの視機能発達障害が合併していることが多く、特に患者が低年齢から発症することから、正確な視野障害測定ができず、視野の維持に貢献する介入という観点からの報告はなく、既存の報告は治療による眼圧下降と治療介入に伴う有害事象(合併症)、視力予後に関するもののみである。

1. 点眼・内服療法による眼圧コントロール

60例中31例で緑内障を発症し、12例で点眼および内服療法の施行が眼圧コントロールに有効であったと報告されている¹⁾。ここでは、具体的には縮瞳薬、炭酸脱水酵素阻害薬の内服(1974年当時)を使用しているが、のちの論文(2002年)では縮瞳薬は有効でなく、交感神経β遮断薬、交感神経刺激薬、プロスタグランジン関連薬(ラタノプロスト)が有効との記載がある²⁾(エキスパートによる記述的な記載でエビデンスレベルは高くない)。また同論文では乳幼児に対しては昏睡などの副作用のためプリモニジン(交感神経α刺激薬)点眼の使用は避けるべきであり(日本では2歳未満の使用は禁忌)、角膜上皮幹細胞が疲弊し角膜上皮障害の可能性が懸念される場合は防腐剤なしの製剤の使用を検討すべきとしている(エビデンスレベルC)。

2. 流出路再建術(隅角切開術あるいは線維柱帯切開術)による眼圧コントロール

隅角切開術が無虹彩症の高眼圧、緑内障のコントロールに有効であったとする論文があり³⁾⁻⁵⁾、特にChenの報告では病理的考察と自然経過の発症率との比較から高眼圧症・緑内障の発症前の予防的隅角切開術の施行を推奨しているが、対照群のない記述的な論文で効果のエビデンスは弱い。線維柱帯切開術が初回手術として推奨されるとの論文⁶⁾があるが、線維柱帯切開術以外の手術を選択した症例と手術年齢が異なり、低年齢での適応が多かった。一方、残存虹彩が線維柱帯を覆っている症例では線維柱帯切開術が無効とする報告⁷⁾がある。これは、自然経過で観察される毛様体の前方偏位によるものと思われるが¹⁾、その病態は近年開発が進んだ画像診断装置にでも確認されている⁸⁾。また、線維柱帯切開術施行時に虹彩組織がないため、Zinn小帯を損傷し、水晶体の発育に影響を与えたとする報告⁹⁾がある。解剖学的に病態の進行を考慮し、合併症の発症に留意して、初回手術として、隅角切開術あるいは線維柱帯切開術といった流出路再建術を施行することは推奨できるものと考えられる(エビデンスレベルB)。

3. 毛様体凝固術による眼圧コントロール

毛様体冷凍凝固を施行した報告¹⁰⁾¹¹⁾では多くの症例が眼球ろうに陥り、白内障の発症も多いため術後の視機能維持が困難であったとしている。また、無虹彩症に特有な解剖学的所見として、毛様体の低形成⁹⁾がみられるとの報告があり、健常眼と比較して、眼球ろうのリスクが高いものと考えられる。実際、どのような治療経過であってもほかの小児緑内障患者と比べ眼球ろうの発生頻度は高い¹²⁾。レーザーを用いた経角膜の毛様体凝固(虹彩がないため、直接凝固が可能)¹³⁾では、毛様体の萎縮が観察されたものの、術後に隅角の閉塞が生じて眼圧コントロールが悪化したと報告されている。ほかにはアルゴンレーザーによる経角膜毛様体凝固術¹⁴⁾や硝子体手術

と同時の眼内からの毛様体凝固¹⁵⁾が奏功し、眼圧がコントロールされたとの報告があるが、いずれも1例報告でエビデンスとしては高いレベルにあるとはいえない。毛様体破壊による眼圧コントロールは効果が不確実なことや眼球ろうのリスクを考えるとほかの処置が不成功に終わった場合の最終手段と考えるのが適当である(エビデンスレベルC)。

4. 線維柱帯切除術による眼圧コントロール

線維柱帯切除術によって眼圧コントロールを得たとする報告^{16)~18)}があるが、いずれも少数例あるいは中短期の報告でエビデンスレベルが高いとはいえない。一方、線維柱帯切除術の施行で眼圧がコントロールできなかった¹⁹⁾²⁰⁾、あるいは4分の1の症例で術後に眼球ろうを生じた¹²⁾、術後に悪性緑内障を生じた²¹⁾など、合併症の報告もみられる。特に小児眼においては線維柱帯切除術の成績が一般的に不良であり、隅角の病態が予後に影響する可能性もあり²²⁾、ロングチューブ手術との使い分けが重要である²⁰⁾(エビデンスレベルC)。

5. ロングチューブによる眼圧コントロール

緑内障治療用インプラント(glaucoma drainage device)すなわちロングチューブには、Baerveldt 緑内障インプラントならびにAhmed 緑内障インプラントが現在本邦で使用可能であるが、海外では本邦未承認のMolteno 緑内障インプラントも用いられることがある²³⁾。また、かつてロングチューブが使用できない時代に眼手術に承認された素材を転用してSchocket 手術として使用されたことがある²⁴⁾。無虹彩症眼における眼圧コントロールにロングチューブ手術を施行し、眼圧コントロールを得たとする報告^{20)25)~29)}がみられる一方で、Ahmed 緑内障インプラント挿入後のバルブ部位の線維増殖³⁰⁾、Ahmed 緑内障インプラント挿入後の網膜剝離発症²⁷⁾など合併症の報告もみられる。ロングチューブ手術特有の合併症(角膜内皮障害)やインプラントの露出などの発生も予想されるが、論文での報告例は見当たらず、今後の報告が待たれる。有水晶体眼にチューブ先端を挿入する際には虹彩がないため、角膜内皮への接触のみならず水晶体への接触にも留意が必要で技術的な困難が予想される。Khawの報告²⁾ではチューブ挿入時のコツとして、角膜中央方向へ挿入するのではなく、接線方向に挿入することを推奨している(エビデンスレベルB)。

文 献

- Grant WM, Walton DS : Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 72 : 207-228, 1974.
- Khaw PT : Aniridia. *J Glaucoma* 11 : 164-168, 2002.
- Chen TC, Walton DS : Goniosurgery for prevention of aniridic glaucoma. *Arch Ophthalmol* 117 : 1144-1148, 1999.
- Barkan O : Goniectomy for glaucoma associated with aniridia. *AMA Arch Ophthalmol* 49 : 1-5, 1953.
- Kulkarni SV, Damji KF, Fournier AV, Pan I, Hodge WG : Endoscopic goniectomy : early clinical experience in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 19 : 264-269, 2010.
- Adachi M, Dickens CJ, Hetherington J Jr, Hoskins HD, Iwach AG, Wong PC, et al : Clinical experience of trabeculotomy for the surgical treatment of aniridic glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 2121-2125, 1997.
- 戸部隆雄, 山岸和矢 : 先天性無虹彩症の白内障、緑内障手術の経験. *眼臨* 87 : 1001-1005, 1993.
- Okamoto F, Nakano S, Okamoto C, Hommura S, Oshika T : Ultrasound biomicroscopic findings in aniridia. *Am J Ophthalmol* 137 : 858-862, 2004.
- 西川朋子, 大島 崇, 富田 香, 平形恭子 : 先天性無虹彩症に伴う牛眼術後に生じた水晶体欠損の1例. *眼臨* 82 : 565-568, 1988.
- Wallace DK, Plager DA, Snyder SK, Raiesdana A, Helveston EM, Ellis FD : Surgical results of secondary glaucomas in childhood. *Ophthalmology* 105 : 101-111, 1998.
- Wagle NS, Freedman SF, Buckley EG, Davis JS, Biglan AW : Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology* 105 : 1921-1926, 1998.
- Jain A, Gupta S, James MK, Dutta P, Gupta V : Aniridic glaucoma : long-term visual outcomes and phenotypic associations. *J Glaucoma* 24 : 539-542, 2015.
- Strasser G : Unsuccessful laser cyclophotocoagulation for glaucoma in aniridia. *Arch Ophthalmol* 103 : 890, 1985.
- Sbordone S, Romano V, Savastano A, Piccirillo V, Savastano MC, Bifani M : Aniridia associated with lens coloboma and secondary glaucoma treated with transcorneal argon laser ciliary body photocoagulation : a case report. *Case Rep Ophthalmol* 4 : 44-47, 2013.
- Terasaki H, Yamashita T, Tanaka M, Takahashi M, Sakamoto T : Aniridia associated with aphakia and secondary glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 504-505, 2010.
- Johns KJ, O'Day DM : Posterior chamber intraocular lenses after extracapsular cataract extraction in patients with aniridia. *Ophthalmology* 98 : 1698-1702, 1991.
- Mandal AK, Walton DS, John T, Jayagandan A : Mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory congenital glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 996-1001, 1997.
- Okada K, Mishima HK, Masumoto M, Tsumamoto Y, Tsukamoto H, Takamatsu M : Results of filtering surgery in young patients with aniridia. *Hiroshima J Med Sci* 49 : 135-138, 2000.

- 19) **Susanna R Jr, Oltrogge EW, Carani JC, Nicoleta MT** : Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy in congenital and developmental glaucomas. *J Glaucoma* 4 : 151-157, 1995.
 - 20) **Lee H, Meyers K, Lanigan B, O'Keefe M** : Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 47 : 205-210, 2010.
 - 21) **野村耕治** : 小児期緑内障とトラベクレクトミー. *眼臨* 97 : 120-125, 2003.
 - 22) **増本真紀子, 岡田康志, 高松倫也, 塚本秀利, 広田篤, 三嶋弘** : 無虹彩緑内障眼の超音波生体顕微鏡所見と線維柱帯切除術後の眼圧. *あたらしい眼科* 116 : 257-260, 1999.
 - 23) **Lanzagorta-Aresti A, Menezo-Rozalen JL, Martínez-Costa R, Cisneros-Lanuz A** : Ahmed valve for elevated intraocular pressure associated with black diaphragm lenses for aniridia. *Eur J Ophthalmol* 17 : 437-440, 2007.
 - 24) **Omi CA, De Almeida GV, Cohen R, Mandia C Jr, Kwitko S** : Modified schocket implant for refractory glaucoma. Experience of 55 cases. *Ophthalmology* 98 : 211-214, 1991.
 - 25) **Wiggins RE Jr, Tomey KF** : The results of glaucoma surgery in aniridia. *Arch Ophthalmol* 110 : 503-505, 1992.
 - 26) **Arroyave CP, Scott IU, Gedde SJ, Parrish RK, 2nd, Feuer WJ** : Use of glaucoma drainage devices in the management of glaucoma associated with aniridia. *Am J Ophthalmol* 135 : 155-159, 2003.
 - 27) **Almousa R, Lake DB** : Intraocular pressure control with Ahmed glaucoma drainage device in patients with cicatricial ocular surface disease-associated or aniridia-related glaucoma. *Int Ophthalmol* 34 : 753-760, 2014.
 - 28) **田口万藏, 中村友美, 小林隆幸, 竹中丈二, 木内良明** : チューブシャント手術を行った発達緑内障の2例. *あたらしい眼科* 29 : 1411-1414, 2012.
 - 29) **山田香奈子, 上松聖典, 藤川亜月茶, 今村直樹, 池田章吾, 北岡隆** : 先天無虹彩に伴う緑内障に対しバルベルト緑内障インプラントが有効であった1例. *臨眼* 71 : 389-394, 2017.
 - 30) **Trigler L, Proia AD, Freedman SF** : Fibrovascular ingrowth as a cause of Ahmed glaucoma valve failure in children. *Am J Ophthalmol* 141 : 388-389, 2006.
-

CQ5 無虹彩症のロービジョンケアとして何が推奨されるか？

(齊之平真弓, 阿曾沼早苗)

推奨提示

無虹彩症の視機能向上を目的としたロービジョンケアとして、屈折異常に対する屈折矯正が基本である。そのうえで、拡大鏡・遮光眼鏡・弱視眼鏡・拡大読書器などの視覚補助具、人工虹彩付きSCLを推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを強く推奨する

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

無虹彩症に対して、視機能向上を目的としたロービジョンケアに関する系統的文献検索を実施した。無虹彩症症例に特化したロービジョンケアの報告は3篇のみであった^{1)~3)}。単眼鏡および人工虹彩付きSCLの有用性を

示す報告があるものの、採用されたすべての論文は発表年代が古く横断研究や症例報告が中心であった。

SRレポートのまとめ

視機能向上を目的としたロービジョンケアに関する系統的文献検索を行った結果、単眼鏡の有用性を示す文献は横断研究⁴⁾と症例報告¹⁾の各1篇であった。横断研究では米国の盲学校生を対象とし、無虹彩症症例7例中5例で単眼鏡の有用性を報告している⁴⁾。症例報告では本邦の乳幼児を対象とし、乳児期の遮光治療の後、7歳で矯正視力0.1となり、単眼鏡により1.0の視標を見ることが可能になったことを報告している¹⁾。

人工虹彩付きSCLの有用性を示す文献は、無虹彩症症例の症例報告3篇^{1)~3)}、対象の一部に無虹彩症症例を



図1 視覚補助具。



図2 拡大鏡。

携帯型、手持ち型、卓上型拡大鏡があり、LEDライトが組み込まれているものもある。

含む文献 5 篇^{5)~9)}であった。人工虹彩付き SCL の効果として視力の向上^{1)2)5)~7)}、眼振の軽減^{1)2)7)~9)}があげられ、早期からの人工虹彩付き SCL による遮光治療は眼振抑制の効果があり、固視機能や視力発達の向上につながる事が述べられている¹⁾²⁾。眼球電図による眼振軽減の実証¹⁾、収差減弱や焦点深度の増加による屈折矯正の実現²⁾、ピンホール効果による単眼複視の改善があげられている⁸⁾。その他、着色 CL による光過敏性やコントラスト感度の改善の可能性が述べられている⁷⁾。ただし、無虹彩症は先天性に角膜上皮幹細胞欠損を伴うことが多く¹⁰⁾、20%が AAK の原因となる可能性が報告されてい



図 3 弱視眼鏡(焦点調節式)。

遠方視のための補助具。片手で使用でき、黒板を見ながら板書を書き写すことが可能。補装具で給付される。

る¹¹⁾。そのため、CL 使用時には角膜上皮幹細胞障害の慎重な経過観察が必要である¹²⁾。

無虹彩症の視機能向上に対する予防やリハビリテーションに関する RCT の報告はこれまでにない。しかし、単眼鏡などの視覚補助具や人工虹彩付き CL の有用性については一定のエビデンスがあると考えられる。



図 4 書見台、照明、タイポスコープ。

読み書き時には書見台を併用することで、前屈みにならず楽に読み書きができる。

照明は差明を避けるため、光源の向きや高さを調整し紙面に直接当たらないようにする。

タイポスコープ：黒い囲みで読み書きしたい部分を強調する。

黄丸シールの貼付により、行のはじめに戻る事ができる。



図 5 Information and communication technology (ICT) 機器。

スマートフォンやタブレット端末には明るさやズームの調整、音声読み上げなどのアクセシビリティ機能が標準装備されている。さまざまなアプリケーション(アプリ)を搭載でき、背面カメラを利用することで、携帯型の拡大読書器として利用できる。

A：アクセシビリティ機能(反転・ズーム機能)。

B：お札を読み上げてくれるアプリ(マネーリーダー)。

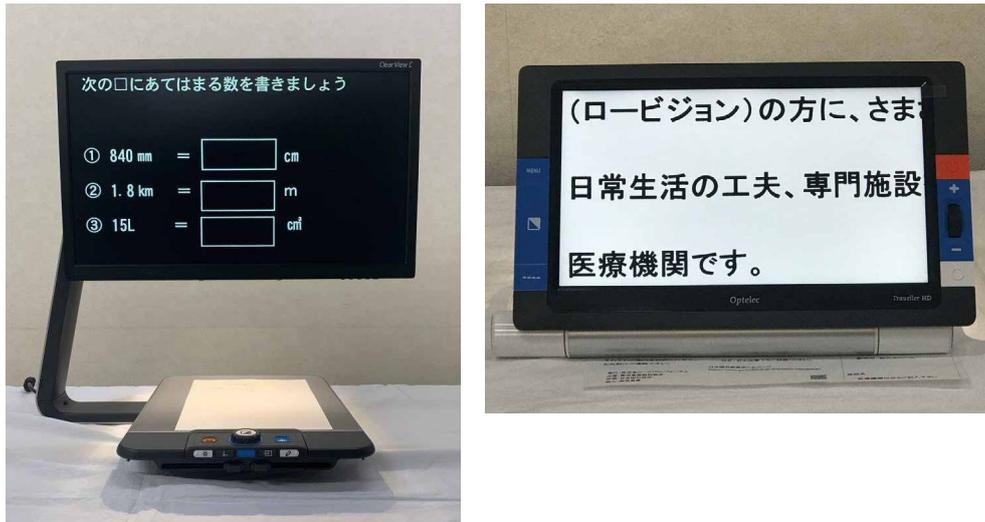


図6 拡大読書器。

本や教科書など見たい対象物を見やすい大きさに拡大し、モニターに映すことができる。日常生活用具で給付される。白黒反転機能(黒い背景に白文字)が標準装備され、羞明のある患者に有効である。

1. 無虹彩症のロービジョンケア

1) 視機能評価

視機能を正確に評価し、屈折異常があれば視覚補助具の処方前に適切な屈折矯正が必要である。無虹彩症の小児では重度の屈折異常を伴うことが多く、近視の合併は64%以上との報告がある¹³⁾¹⁴⁾。小児期の弱視においては遮閉治療を併用する必要がある⁹⁾。

2) 視覚補助具の選定と訓練

視覚補助具には、光学的視覚補助具〔矯正眼鏡・拡大鏡・遮光眼鏡・弱視眼鏡(掛け眼鏡式・焦点調節式:単眼鏡)など〕と非光学的視覚補助具(拡大教科書・書見台・照明・タイポスコープ・タブレット端末・拡大読書器など)がある(図1~図6)。

就学期には視機能の状態に応じて視覚補助具の選定と使用訓練、学習環境の整備、社会的支援が必要になる⁹⁾。

3) 包括的リハビリテーション

ライフステージに応じた福祉、教育、就労関連施設との連携、社会福祉制度の情報提供などの包括的リハビリテーションが推奨される⁹⁾。

無虹彩症は2017年4月より指定難病に認定され、身体障害者手帳を取得しなくても医療費助成および補装具支給の対象となる。

補装具:眼鏡〔矯正眼鏡, 遮光眼鏡, CL(人工虹彩付きCL含む)〕, 弱視眼鏡, 視覚障害者安全つえ, 義眼。

文 献

- 1) 楠 理代, 市橋宏亮, 波柴礼恵, 田淵昭雄: 無虹彩症に対する遮光治療. 眼臨 91 : 487-489, 1997.
- 2) Enoch JM, Windsor CE : Remission of nystagmus following fitting contact lenses to an infant with

- aniridia. Am J Ophthalmol 66 : 333-335, 1968.
- 3) Harnois C, Boisjoly H, M. Jotterand V : Sporadic aniridia and Wilms' tumor : visual function evaluation of three cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 227 : 244-247, 1989.
- 4) Brady HR, Hecke D, Culliton P : New instruments and products. Spectacle-mounted telescopic lenses for children. Ann Ophthalmol 15 : 286-289, 1983.
- 5) 中田先一, 曲谷久雄, 金井 淳, 中島 卓, 中川 喬, 崎元 卓, 他: デュラソフトカラーの臨床成績. 日コンタクトレンズ会誌 34 : 47-52, 1992.
- 6) 澤 充, 藤原隆明, 水流彦彦, 中安清夫, 村松隆次: 虹彩付ソフトコンタクトレンズの臨床経験. 日コンタクトレンズ会誌 38 : 185-195, 1996.
- 7) Vincent SJ : The use of contact lenses in low vision rehabilitation optical and therapeutic applications. Clin Exp Optom 100 : 513-521, 2017.
- 8) Burger DS, London R : Soft opaque contact lenses in binocular vision problems. J Am Optom Assoc 64 : 176-180, 1993.
- 9) Moosajee M, Hingorani M, Moore AT : PAX6-Related Aniridia 1993-2020. In : Adam MP, et al (Eds) : GeneReviews. University of Washington, Seattle, 2003.
- 10) Puangsricharern V, Tseng SC : Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. Ophthalmology 102 : 1476-1485, 1995.
- 11) Tseng SC, Li DQ : Comparison of protein kinase C subtype expression between normal and aniridic human ocular surfaces : implications for limbal stem cell dysfunction in aniridia. Cornea 15 : 168-178, 1996.
- 12) Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P : Limbal stem cell deficiency : concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management.

- Indian J Ophthalmol 48 : 83-92, 2000.
- 13) **Valenzuela A, Cline RA** : Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. Can J Ophthalmol 39 : 632-638, 2004.
- 14) **Hewitt AW, Kearns LS, Jamieson RV, Williamson KA, Heyningen VV, Mackey DA** : *PAX6* mutations may be associated with high myopia. Ophthalmic Genet 28 : 179-182, 2007.
-

CQ6 無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか？

(齊之平真弓, 阿曾沼早苗)

推奨提示

無虹彩症の羞明に対する治療として、遮光眼鏡および人工虹彩付き SCL が推奨される。

推奨の強さ

「実施する」ことを強く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)。

推奨作成の経過

無虹彩症の羞明に対する治療について系統的文献検索を実施した。無虹彩症症例のみの報告3篇^{1)~3)}、対象の一部に無虹彩症症例を含む報告7篇^{4)~10)}を採用した。これらの文献では、無虹彩症の羞明に対する治療として、人工虹彩付き SCL^{3)~5)7)8)}、遮光眼鏡⁹⁾¹⁰⁾、あるいは両者を推奨することが報告されている¹⁾²⁾⁶⁾。症例報告と横断研究が主であり、発表年代は古く、RCTやメタアナリシスのようなエビデンスレベルの高い研究デザインの報告はみられなかった。

SR レポートのまとめ

今回の文献検索をもとに、遮光眼鏡と人工虹彩付き CL について SR を行った。

1. 遮光眼鏡

遮光眼鏡の有用性については、2篇の横断研究¹⁾²⁾、3篇の症例報告³⁾⁴⁾⁶⁾があり、無虹彩症症例に対する有用性が報告されている。横断研究は、自施設で処方した遮光眼鏡についての調査研究であり、10歳以下に対する遮光眼鏡処方数が最も多かった疾患が無虹彩症であったことから、無虹彩症の小児への有用性も報告されている¹⁾。横断研究の調査の手法は同一であるが、対象者数が少数で比較対照はない。

症例報告では、生後3か月時にフード付きの遮光眼鏡の装用を開始し眼球電図で羞明による眼振の軽減が認められた症例⁴⁾、人工虹彩付き CL の継続装用が不能であったため遮光眼鏡を処方した症例³⁾が報告されている。

無虹彩症症例に対しての遮光眼鏡の報告は少なく、エビデンスレベルは弱いと判断した。しかし、臨床上の経

験則から遮光眼鏡は羞明に対しての治療として優先的に推奨される。低視力で眼振のある無虹彩症症例では、CLの管理が困難な場合があり⁵⁾、それに比較し遮光眼鏡は取り扱いが簡便である。また、色やデザインのバリエーションも豊富であるため、個人の状況に合わせた選択が可能である。今後、遮光眼鏡の有用性についての研究が蓄積され、科学的な検証が実施されることが望まれる。

2. 人工虹彩付き CL

人工虹彩付き CL による羞明の治療について、無虹彩症症例を対象に行われた報告は、3篇の症例報告³⁾⁴⁾⁷⁾のみであり、すべて乳幼児を対象とした報告で、本邦の報告が1篇⁴⁾、海外での報告が2篇³⁾⁷⁾であった。

本邦の報告では、羞明による眼振の憎悪を軽減する目的で生後5か月の乳児に人工虹彩付き SCL を装用した結果、1歳2か月で眼振が消失し、7歳時には両眼とも0.1程度となった症例が報告されている⁴⁾。また、生後4~5か月の乳児に虹彩付きハードコンタクトレンズ(HCL)を装用した結果、眼振が軽減したこと、虹彩付き HCL の有無による羞明と眼振の変化を観察とビデオ録画により評価した。その結果、HCL 装用下のほうが羞明と眼振が軽減したこと³⁾、20か月児に虹彩付き強膜 CL を装用させたところ羞明、眼振、視力が改善したことが報告されている。いずれの報告でも生後早期の遮光治療は、眼振を軽減させ発育期の視覚行動の改善に寄与する可能性があると述べている。

無虹彩症症例を一部に含む報告⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾の多くは横断研究であり比較対照はない。アウトカムの評価方法は、対象者全体の自覚的有用性(羞明の改善)と装用感の不具合や細隙灯顕微鏡による他覚的所見であった。副作用は軽微であり、羞明軽減にはきわめて有用であったと評価されている⁹⁾¹⁰⁾。

一方、人工虹彩付き CL の視機能への影響が指摘されている。人工虹彩付き CL 装用により、網膜照度の低下や薄明視または暗所視における視覚的困難をもたらす可能性や周辺視野への影響が生じる可能性があるが、それを立証する報告がないと記されている⁵⁾。

また、無虹彩症では先天性に角膜上皮幹細胞欠損を伴うことが多く¹¹⁾、その20%が AAK の原因となる可能性が報告されている¹²⁾。そのため、CL 使用時は角膜上皮幹細胞障害の慎重な経過観察が必要であることが指摘されている¹³⁾。

今回採用した報告の発表年代は古く、症例報告の対象年齢は限局しており、用いられた人工虹彩付き CL や評価基準も同一でないため、深刻な非直接性があると評価した。しかし、人工虹彩付き CL の羞明に対する有用性には一貫性があり一定のエビデンスがあると考えた。今後は対象者の年齢範囲を拡大した検証や副作用についての検討が必要と考えられる。



図 7 遮光眼鏡のトライアルレンズ。

遮光眼鏡はトライアル用のレンズキットが販売されており、実際に羞明を感じる状況で試用し、最も羞明が軽減する色を選択する。

身体障害者手帳の取得者、「指定難病」または障害者総合支援法による「難病」では、遮光眼鏡は「補装具」として給付を受けることができる。ただし、身体障害者基準と同等の障害を有していることが条件であり、原則的には給付の可否判定は自治体の判断となる。

※遮光眼鏡は、「羞明の軽減を目的として、可視光のうちの一部の透過を抑制するものであって、分光透過率曲線が公表されているもの」と定義されている。

表 1 遮光眼鏡の処方に関する参照資料

1) 平成 22 年 3 月厚生労働省 補装具費支給事務取扱指針の一部改正について https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/service/dl/qa38.pdf
2) 仲泊 聡：難病に関する行政上の基準などについて。日本の眼科 90：854-855。2019。
3) 平成 31 年度に新たに追加する指定難病について https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000499027.pdf
4) 障害者総合支援法における障害支援区分 難病患者などに対する認定マニュアル https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/9.pdf
5) 指定難病患者への医療費助成制度のご案内 http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460



図 8 フレームのバリエーション。

左上：枠入れタイプ。好みのフレームに遮光レンズを入れて作製する。

右上：前掛け式(クリップオンタイプ)。所持眼鏡にクリップで取り付け、必要に応じて上げ下げができる。装着により重くなるのが難点。

左下：オーバーグラスタイプ。眼鏡の上からも装着でき、フレームだけでも使用可能。度数は入れられない。

右下：シールドタイプ。側面に遮光レンズがはめ込まれ(サイドシールド)、フレームの上部は光が入り込みにくいデザイン(トップシールド)となっている。



図9 虹彩付きコンタクトレンズ。

左は瞳孔部が透明なタイプ。右は瞳孔部が黒く着色してあるタイプ。レンズの虹彩色は4色あり、虹彩径、虹彩色、瞳孔径、瞳孔色をオーダーして作製する。

3. 追記

羞明を防ぐ一般的な対策として、屋外ではつばの広い帽子や日傘などの使用、屋内では間接照明による適切な環境の整備があげられる。そのうえで必要に応じて遮光眼鏡や人工虹彩付きCLを装用することが推奨される(図7, 表1, 図8, 図9)。

本邦では、無虹彩症は2017年4月より指定難病に認定され、身体障害者手帳を取得しなくても医療費助成および補装具支給の対象となる。

補装具：眼鏡〔矯正眼鏡，遮光眼鏡，CL(人工虹彩付きCL含む)〕，弱視眼鏡，視覚障害者安全つえ，義眼。

文 献

- 1) 南 稔浩, 中村桂子, 澤ふみ子, 濱村美恵子, 稲泉令巳子, 清水みはる, 他：大阪医科大学における遮光眼鏡の検討. 日視能訓練士協誌 36 : 131-139, 2007.
- 2) 石井雅子, 張替涼子, 阿部春樹：ロービジョン者の羞明と遮光眼鏡の処方状況—補装具交付対象疾患

および他疾患の比較—. 新潟医療技専学紀 1 : 1-8, 2008.

- 3) Harnois C, Boisjoly HM, Jotterand V : Sporadic aniridia and Wilms' tumor : visual function evaluation of three cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 27 : 244-247, 1989.
- 4) 楠 理代, 市橋宏亮, 波柴礼恵, 田淵昭雄：無虹彩症に対する遮光治療. 眼臨 91 : 487-489, 1997.
- 5) Vincent SJ : The use of contact lenses in low vision rehabilitation : optical and therapeutic applications. Clin Exp Optom 100 : 513-521, 2017.
- 6) Moosajee M, Hingorani M, Moore AT : PAX6-Related Aniridia 1993-2020. In : Adam MP, et al (Eds) : GeneReviews. University of Washington, Seattle, 2003.
- 7) Enoch JM, Windsor CE : Remission of nystagmus following fitting contact lenses to an infant with aniridia. Am J Ophthalmol 66 : 333-335, 1968.
- 8) Burger DS, London R : Soft opaque contact lenses in binocular vision problems. J Am Optom Assoc 64 : 176-180, 1993.
- 9) 中田先一, 曲谷久雄, 金井 淳, 中島 卓, 中川 喬, 崎元 卓, 他：デュラソフトカラーの臨床成績. 日コンタクトレンズ会誌 34 : 47-52, 1992.
- 10) 澤 充, 藤原隆明, 水流忠彦, 中安清夫, 村松隆次：虹彩付ソフトコンタクトレンズの臨床経験. 日コンタクトレンズ会誌 38 : 185-195, 1996.
- 11) Puangsrucharern V, Tseng SC : Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. Ophthalmology 102 : 1476-1485, 1995.
- 12) Tseng SC, Li DQ : Comparison of protein kinase C subtype expression between normal and aniridic human ocular surfaces : implications for limbal stem cell dysfunction in aniridia. Cornea 15 : 168-178, 1996.
- 13) Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P : Limbal stem cell deficiency : concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. Indian J Ophthalmol 48 : 83-92, 2000.

—眼外合併症—

BQ3 眼外合併症の合併率はどのくらいか？

(臼井 智彦, 原 祐子, 石井 一葉, 吉田 絢子)

無虹彩症では Wilms 腫瘍(Wilms' tumor), 無虹彩症(aniridia), 泌尿生殖器異常(genitourinary anomalies), 精神発達遅滞(mental retardation)を主徴とする WAGR 症候群をはじめ, 眼外合併症を呈する症例が報告されている. 系統的に合併症の発症率を調査した報告は存在しなかったが, いくつかの症例集積研究からの SR の結果, 無虹彩症の眼外合併症の頻度は以下のとおりである.

1. Wilms 腫瘍

Wilms 腫瘍は小児の腎臓に発生する悪性腫瘍であり, 無虹彩症患者での Wilms 腫瘍合併率は 0% ~ 26.9%^{1)~10)}であった. Friedman らは Wilms 腫瘍の早期発見のために, 無虹彩症患者に対する定期的な腹部超音波検査による経過観察が有用である²⁾と報告している.

2. 泌尿生殖器異常

無虹彩症の 0% ~ 33.3%^{1)~10)}に泌尿生殖器異常の合併がみられたと報告されているが, 内訳についての詳細は少ない. 無虹彩-Wilms 腫瘍症候群患者の症例集積研究では尿道下裂, 停留精巣, 重複尿管, 外性器異常, 鼠径ヘルニア^{11)~12)}が報告されている.

3. 精神発達遅滞

無虹彩症の 0% ~ 50%^{1)~10)}に精神発達遅滞の合併がみられたと報告されている.

4. 脳神経系異常

小頭症 9.1%²⁾, 水頭症 5.6%などの脳神経系異常の合併が指摘されている. *PAX6*異常を伴う家族性無虹彩症に対して頭部磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)を行った報告では, 松果体欠損 30%, 重度の脳形成障害 10%, 後交連欠損 10%, 視交叉・脳梁萎縮 10%¹³⁾の合併率であった.

5. その他の合併症

そのほか, 歯牙形成異常 35%, 筋骨格系異常 13%, 喘息 12%, うつ病 12%, 不妊 11%(うち 6%は多嚢胞性卵巣症候群による), 胆嚢疾患 8%, 高血圧 8%, 糖尿病 7%, 嗅覚鈍麻 5%, 膝炎 1%⁷⁾の報告がみられる.

WAGR 症候群に対する Fischbach らの調査では, 扁桃切除施行例 40.7%, 鼓膜チューブ留置術施行例 35.2%, 停留精巣 35.2%, 反復性副鼻腔炎 27.8%, 蛋白尿 25.9%, 注意欠陥・多動性障害 22.2%, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 20.4%, 反復性中耳炎 18.5%, 自閉症 18.5%, 肥満 18.5%, 咬合異常 16.7%, アキレス腱硬直 16.7%, 喘息 14.8%, 脊柱側弯・後弯症 14.8%, 腱反射異常 13.0%,

反復性肺炎 11.1%, 強迫性障害 9.3%¹⁴⁾など, 多岐にわたる合併症の報告がなされている.

このように無虹彩症ではさまざまな眼外合併症が起こりうる. なかには生命予後にも関連するものも少なくない. よって無虹彩症患者の診察においては, 他科とも積極的に連携をとり, 眼外合併症の精査を行うことが重要と考えられる.

文 献

- 1) Pilling GP : Wilms' tumor in seven children with congenital aniridia. *J Pediatr Surg* 10 : 87-96, 1975.
- 2) Friedman AL : Wilms' tumor detection in patients with sporadic aniridia. Successful use of ultrasound. *Am J Dis Child* 140 : 173-174, 1986.
- 3) Moore JW, Hyman S, Antonarakis SE, Mules EH, Thomas GH : Familial isolated aniridia associated with a translocation involving chromosomes 11 and 22 [t(11;22)(p13;q12.2)]. *Hum Genet* 72 : 297-302, 1986.
- 4) Chao LY, Huff V, Strong LC, Saunders GF : Mutation in the *PAX6* gene in twenty patients with aniridia. *Hum Mutat* 15 : 332-339, 2000.
- 5) Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M : Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet* 108 : 285-289, 2002.
- 6) Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA : Genetic analysis of chromosome 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A* 146A : 558-569, 2008.
- 7) 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.
- 8) Gramer E, Reiter C, Gramer G : Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia : a clinical study. *Eur J Ophthalmol* 22 : 104-110, 2012.
- 9) Singh B, Mohamed A, Chaurasia S, Ramappa M, Mandal AK, Jalali S, Sangwan VS : Clinical manifestations of congenital aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 51 : 59-62, 2014.
- 10) 金井 光, 伊藤大蔵, 大庭静子, 矢吹 淳, 的場博子, 田中香純, 他 : 先天性無虹彩症の眼症状. *眼紀* 44 : 980-986, 1993.
- 11) 永原 暹, 藤野俊夫, 河田晴子, 他 : 無虹彩ウィルムス腫瘍症候群(AWTS)の4例. *小児がん* 24 : 347-349, 1988.
- 12) 川上 清, 中村 茂, 今村ときみ, 他 : Aniridia-Wilms' Tumor Associationの2例と本邦報告例の検討. *日小児会誌* 92 : 2159-2165, 1988.
- 13) Abouzeid H, Youssef MA, ElShakankiri N, Hauser

P, Munier FL, Schorderet DF : PAX6 aniridia and interhemispheric brain anomalies. *Mol Vis* 15 : 2074-2083, 2009.

14) **Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M** : WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 116 : 984-988, 2005.

第4章 公開後の取り組み

公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	解散するが、次回改訂時に再編成予定
ガイドライン作成グループ	解散するが、次回改訂時に再編成予定
システムティックレビューチーム	解散するが、次回改訂時に再編成予定

導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌と日本眼科学会ホームページにて掲載する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会)を通じて日常診療への導入および活用促進を図る

有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本小児眼科学会)での使用状況の調査	アンケート調査など

改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する
実施体制	ガイドライン統括委員会, ガイドライン事務局, ガイドライン作成グループ, システムティックレビューチームを再編成する