厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

令和５年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　近藤　峰生

令和６年 ２０２４年 ３月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究に関する調査研究 ---------- 1
近藤　峰生

II．分担研究報告

１．　萎縮型加齢黄斑変性に関する研究 ---------- 7
辻川　明孝
（資料1）日本における地図状萎縮（GA）の特徴とその進行 ---------- 10
（資料2）萎縮型加齢黄斑変性の型別比較（学会発表スライド）---------- 19

２．　網膜色素変性に関する研究 ---------- 22
池田　康博
（資料3）遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン ---------- 27
（資料4）加筆・修正した難病ホームページ ---------- 32

３．黄斑ジストロフィに関する研究 ---------- 44
角田　和繁
（資料5）日本における黄斑ジストロフィの患者数調査の結果 ---------- 49
（資料6）日本におけるスタルガルト病の遺伝子バリアントと臨床像 ---------- 56
（資料7）加筆・修正した難病ホームページ ---------- 64

４．近視性脈絡膜萎縮に関する研究 ---------- 71
大野 京子
（資料8）近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン ---------- 74

５．家族性滲出性硝子体網膜症に関する研究 ---------- 100
近藤　寛之
（資料9）Norrin/β-catenin遺伝子に病原性バリアントを有するFEVRの特徴 ------- 103

６．　特発性傍中心窩毛細血管拡張症に関する研究 ---------- 116
飯田　知弘
（資料10）黄斑部毛細血管拡張症2 型診療ガイドライン（第1 版）---------- 118

７．杆体一色覚に関する研究 ---------- 127
上野　真治
（資料11）日本における杆体一色覚の特徴（学会抄録）---------- 132

８．　全国視覚障害認定の実態疫学調査に関する研究 ---------- 136
森實　祐基
（資料12）2019年の全国視覚障害認定の実態疫学調査 ---------- 138
（資料13）2019 年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析 -------- 145

９．　難治性視神経症に関する研究 ---------- 153
中村　誠

１０．自己免疫網膜症に関する研究 ---------- 156
園田　康平

１１．日本における遺伝性網膜ジストロフィの遺伝学的検査および遺伝子治療に対する適切なガイドライン作成および運用体制構築に関する研究に関する研究--------- 158

西口　康二
（資料14）遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針 ---------- 162
（資料15）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 - 165
（資料16）遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子 ---------- 167
（資料17）遺伝性網膜ジストロフィの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に関するお知らせ -- 170
（資料18）日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準 --------- 171
（資料19）Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan ---------- 184
（資料20）ルクスターナ注 適正使用指針 ---------- 229

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 140

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

研究代表者　三重大学大学・医学系研究科・　教授　近藤　峰生

研究要旨
網膜脈絡膜・視神経萎縮症は、眼科で最も難病患者が多い領域である。これまで我々は、各疾患あるいはプロジェクト毎にグループを作り、それぞれのグループの目的と進捗状況に沿って調査研究を確実に遂行してきた。特に今回は、3 つの新たな試みを推進することを目的とする。(1) 杆体一色覚と自己免疫網膜症という新たな難病候補疾患に対し、診断ガイドライン、患者数調査、レジストリ構築を順に進め、指定難病申請までのロードマップを策定した。(2) 2023 年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に対して、これを専門に扱う新たなグループ 11「ゲノム診断・治療グループ: G11」を創設し、これらを適切かつ円滑に運用するためのガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの選定や実施体制を構築し、学会の HP に公開した。(3)11 のグループそれぞれが関連学会や関連研究班（AMED など）との連携を進めるとともに、医療従事者、国民、患者やその家族へ疾患情報の提供を積極的に行った。

研究分担者
東京女子医科大学・医学部・教授　飯田　知弘
宮崎大学・医学部・教授　池田　康博
弘前大学・医学研究科・教授　上野　真治
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授　大野　京子
琉球大学・医学研究科・教授　古泉　英貴
産業医科大学・医学部・教授　近藤　寛之
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授　坂本　泰二
九州大学・医学研究院・教授　園田　康平
京都大学・医学研究科・教授　辻川　明孝
国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長　角田　和繁
神戸大学・医学研究科・教授　中村　誠
名古屋大学・医学系研究科・教授　西口　康二
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授　森實　祐基

Ａ．研究目的

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症」は眼科で最も難病患者が多い領域である。これまで我々は、各疾患あるいはプロジェクト毎にグループを作り、それぞれのグループの目的と進捗状況に沿って調査研究を少しずつ推進してきた。特に今回は、以下の 3 つの新たな試みを推進することを目的とする

(1) 杆体一色覚と自己免疫網膜症という新たな難病候補疾患に対し、診断ガイドライン、患者数調査、レジストリ構築を順に進め、難病に相当すると判断された場合には指定難病に申請を行う。

(2) 2023 年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に対して、これを専門に扱う新たなグループ 11「ゲノム診断・治療グループ: G11」を創設し、これらを適切かつ円滑に運用するためのガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの選定や実施体制を構築し、学会の HP に公開する。

(3)関連学会や関連研究班（AMED など）との連携を推進し、医療従事者、国民、患者やその家族への疾患情報の提供を推進する。これらにより、「網膜脈絡膜・視神経萎縮症」の難病患者に対する医療の質向上に役立てる。

Ｂ．研究方法

研究方法については、G1-G11 のグループ毎に異なるため、それぞれの分担研究報告書内の研究方法に記載してある

（倫理面への配慮）

今回の調査研究に関しては、患者の個人情報は含まれなかった。しかし倫理面には十分配慮して行った。

Ｃ．研究結果

研究結果の概要：

(1) 新たに創設された杆体一色覚 (G7) および自己免疫網膜症 (G10) では、ともに各疾患の専門家集団により話し合いが開始され、日本における診療実態調査を行った後で診療ガイドライン作成に進み、患者数調査を行い、指定難病に該当すればその申請を行うという 3 年間のロードマップが作成された。特に本年度では G7 と G10 の疾患を多く扱う施設による実態調査が主であった。

(2) 2003 年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に関するガイドイドライン、適正使用指針作成および運用体制構築 (G11) は、本年度に我々の研究班が最も注力したプロジェクトである。G11 の報告書にあるように、以下の a～f のような実りある成果を得た。(a)「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成した。(b)「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」82 遺伝子リストを作成した。(c) 遺伝学的検査に対する運用指針を作成し、検査が実施できる 12 施設を選定した。(d)「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」を作成し、英文誌に投稿した。(e) 承認された遺伝子治療薬に対して、適正使用指針を作成した。(f) 遺伝子治療の第 1 次投与施設を選定し、この治療における留意事項についても公開した。

(3) 我々の 11 の調査研究グループの全てにおいて、日本眼科学会やその下部の分科学会、AMED と横断的な協力体制を推進した。例えば G10 の自己免疫網膜症においては、AMED(「自己免疫網膜症を対象とした多施設共同研究による診断・治療エビデンスの創出」との共同研究が開始された。また G2 の網膜色素変性および G3 の黄斑ジストロフィでは、難病プラットフォームのレジストリシステムを利活用しており、これによる情報収集の効率化や情報へのアクセス向上、共同研究や臨床試験促進等につながることが期待された。また、今年度は特に全グループに呼びかけて、医療従事者、国民、患者やその家族への疾患情報の提供を推進するよう心がけた。例えば難病患者が最も多い G2 網膜色素変性においては、厚生労働省による難病ホームページをわかりやすく、また最新の情報を追記して修正した。さらに患者会である JRPS の全国大会に班長の近藤が自ら参加し、研網膜色素変性の治療に向けた日本および世界の研究動向について患者および家族に説明を行った。今後は同様の活動を他のグループにも広げていく予定である。

(各グループの結果のまとめ)

1. グループ 1 (G1):萎縮型加齢黄斑変性:日本人における臨床的特徴およびその進行速度を明らかにし、アジア人集団として初めて他施設共同研究の成果を英文雑誌に発表した。

2. 網膜色素変性症 (G2):レジストリ数が 5000 例を超え、順調に登録が進んでいる。このデータを基に、日本における IRD の遺伝子バリアントの特徴を明らかにすることができた。さらに難病ホームページの改訂を行い、患者会で患者やその家族に疾患の情報提供を行った。

3. 黄斑ジストロフィ (G3):本年度に難プラシステムでレジストリ集積を開始した。また日本における本症の患者数解析結果を英文誌に投稿し、代表的なスタルガルト病の多施設調査の成果を英文誌に発表した。さらに難病ホームページの大幅な改変を行い、利便性を向上させた。

4. 近視性網膜脈絡膜萎縮 (G4):病的近視の黄斑部新生血管 (MNV) についてのわかりやすいガイドラインを作成した。また、近視学会や眼科医会と連携して、疾患啓発活動を推進した。

5. 家族性滲出性硝子体網膜症 (G5):日本人における遺伝子型と臨床像をまとめて英文誌に発表した。特に Norrin/β-catenin 遺伝子に病原バリアントを有する患者の特徴をまとめた。

6. 黄斑部毛細血管拡張症 2 型 (G6):作成したガイドラインを基に、特に患者数が多かった 15 施設を対象に、詳細な臨床症状や所見内容を含んだ第 2 次疫学調査を現在進めている。

7. 杆体一色覚 (G7):今年度から立ち上げたグループである。新たな難病候補疾患であり、患者が多い施設を中心に実態調査が進んでおり、その結果を英文誌に報告した。

8. 視覚身体障害者認定の実態疫学調査 (G8):今年度は特に新規視覚障害認定の都道府県別の状況を調査した。全国の 16,504 人の認定者が解析され、認定者割合と高齢化率には正の関連が認められた。2018 年 7 月に施行された視覚障害認定基準の改正が影響したとことがわかった。

9. 難治性視神経症（G9）：2017 年に作成された LHON の認定基準を見直す改正作業を進めており、LHON の患者レジストリ合計 300 名を目標に登録を継続している。また、難治性視神経症に対する新たな臨床試験や企業治験に対する国内の運用体制整備を進めている。

10. 自己免疫網膜症（G10）：今年度より新たに立ち上げられた難病候補疾患である。疾患概念が国際的にも定まっておらず、まず専門家集団による会議と日本の実態調査を開始する。

11. ゲノム診断・治療（G11）：本年度は本グループの活躍が著しかった。2023 年 8 月に眼科で初めて遺伝学的検査（PrismGuide™）と遺伝子治療（ルクスターナ）が承認されたが、それを適切に運用するためにガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの実施体制を構築して学会の HP に公開した。詳細は分担報告書に記載した。

D．考察

1）診療ガイドライン・診断基準・重症度作成による難病の診断技術の向上

G7 と G10 では新たに診療ガイドライン・診断基準・重症度 作成を進める。これにより、これまで診断が困難であった希少難病候補に対する診断の質の向上が期待される。

2）全国調査による患者数推定

G8 で行われる全国視覚障害者調査では、日本における最新の視覚障害者数と原因疾患 が明らかにされ、この成果は医療政策に広く活用されるとともに国民への 疾病 予防や啓発に も 役立つ。また、G6,G7,G10 の疾患では全国の患者数や重症者数も推定され、新たな指定難病候補の評価に役立つと考えられた。

3）患者データベースの構築と、他の研究班との横断的連携、および新規治療法開発

G1,G2,G3,G9 の疾患では患者のデータベース構築が進められた。これにより、日本における疾患の臨床的特徴が明らかにされるとともに、原因遺伝子と臨床像の関連が判明する。難病プラットフォームや AMED とのデータベースと横断的な連携が進み、国内企業との共同研究 や治験が推進され、希少難病に対する日本発の新規治療の開発が期待される。

4）調査結果を公表し、医療従事者、患者、および国民に対する啓発

G1 G11 の 全体を通じて得られた難病の病態、疫学、遺伝情報、予防、新たな治療法候補を論文、学会、市民公開講座、難病 HP などを通じて 国民に広く啓発する効果が期待できる。

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治療が承認され、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円滑に運用されるように、本研究班メンバーが中心となって会議を繰り返し、適切なガイドラインや手引きを作成し、その運用体制の構築を行うことができた

E. 結論

本年度に我々は 11 のグループそれぞれにおいて網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究の当初の計画をほぼ達成することができた。特に着目すべき成果は、2023 年に日本で初めて眼科で保険収載された遺伝学的検査および遺伝子治療に対して、本研

究班メンバーが中心となり短期間でガイドラインや手引きを作成し、その円滑な運用体制の構築を行うことができた点であると考える。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

1. 論文発表 (特に重要なものを10編を選定した)

1) 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. 16;264:36-43,2024.

2) 2) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet. 2019 Oct;56(10):662-670.

3) Fujinami K, Nishiguchi KM,Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y. Research Group on Rare, Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan) Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. in press.

4) 7) Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M. Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. (Online ahead of print).

5) Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, Ishikawa H, Ikeda Y, Sakamoto T, Nakamura M. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. Orphanet J Rare Dis. Aug 20;17(1):319, 2022.

6) 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. Jan 2;65(1):41,2024.

7) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Ueno S, Matsuura T, Nakano T. A mild form of POC1B-associated retinal dystrophy with relatively preserved cone system function. Doc Ophthalmol. Aug;147(1):59-70,2023.

8) Kondo H, Tsukahara-Kawamura T, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T,Sachiko Nishina S, Higasa K, Uchio E, Kondo M, Sakamoto T, Kusaka S. Familial exudative vitreoretinopathy with and without pathogenic variants of Norrin/β-catenin signaling genes.(Publish Ahead).

9) 大野京子、三宅正裕、柳靖雄、白澤誠、近藤峰生、生野恭司. 近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン. 日眼会誌. (査読を終えて現在パブリックコメント募集中).

10) 的場亮、守本典子、川崎良、藤原美幸、金永圭祐、山下英俊、坂本泰二、森實祐基. 2019 年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析：認定基準改正の影響. 日眼会誌 127：1095-1102, 2023.

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

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3.その他　なし

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

萎縮型加齢黄斑変性に関する研究

研究分担者　京都大学・医学研究科・教授　辻川　明孝
東京女子医科大学・医学部・教授　飯田　知弘
琉球大学・医学研究科・教授　古泉　英貴
研究協力者　横浜市立大学・医学部・客員教授　柳　靖雄
三重大学・医学系研究科・病院准教授　松原　央

萎縮型加齢黄斑変性（萎縮型 AMD）にみられる網膜外層、網膜色素上皮（RPE)、および脈絡膜毛細血管板の境界明瞭な萎縮病巣は地図状萎縮（GA）と呼ばれる。今回我々は、アジア人における GA の臨床的特徴と進行率を明らかにする目的で、日本人の GA を調査した。その結果、アジア人の GA 患者は男性優位で、白人患者よりも脈絡膜が比較的厚く、pachychoroid の特徴を有する GA 患者が一定の割合で存在していた。アジア人における GA の進行率は、白人集団のそれよりも比較的遅かった。またベースラインの GA 面積と reticular pseudodrusen の有無が GA 進行率の速さと関連していた。今回の研究により、日本人を含むアジア人における GA の臨床的特徴と GA 進行率が初めて明らかにされた。

Ａ．研究目的

加齢黄斑変性(AMD)は我が国の視覚障害の主要原因を占める疾患である。一般的に AMD は新生血管型(滲出型)と萎縮型に分類される。萎縮型 AMD にみられる網膜外層、網膜色素上皮(RPE)、および脈絡膜毛細血管板の境界明瞭な萎縮病巣は以前から「地図状萎縮」(GA) と呼ばれてきた。

これまで日本を含むアジア人における GA の病態に関して多施設で解析した大規模な研究はなかった。そこで今回我々は、アジア人における AMD の臨床的特徴と GA 進行率を明らかにするために、日本人の GA 患者を調査した。

Ｂ．研究方法

GA 面積は眼底自発蛍光（FAF）画像を用いて半自動的に測定した。FAF 画像で 6 ヵ月以上追跡できた群では、GA 進行率を 2 つの方法(1 年当たりの mm^2 と平方根変換(SQRT)法を用いた 1 年当たりの mm）で算出した。単回帰分析および重回帰分析を用いて、GA 進行率と関連するベースライン因子を同定した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

Ｃ．研究結果

平均年齢は 76.8+/-8.8 歳で、109 例

（63.0%）が男性であった。62 例（35.8%）が両側 GA であった。平均 GA 面積は 3.06+/-4.00 mm^2（1.44+/-1.00 mm［SQRT］）であった。38 眼（22.0%）は、pachychoroid GA に分類された。Drusen と reticular pseudodrusen はそれぞれ 115 眼(66.5%)、73 眼（42.2%）検出された。平均中心窩脈絡膜厚は 194.7+/-105.5μm であった。追跡群（追跡期間：46.2+/-28.9 か月）では、平均 GA 進行率は 1.01+/-1.09 mm^2/年(0.23+/-0.18 mm/年［SQRT］）であった。多変量解析において、ベースラインの GA 面積（SQRT；P= 0.002）と reticular pseudodrusen の存在(P < 0.001)が、より速い GA 進行率(SQRT)と有意に関連していた。

D．考察

アジア人における GA の臨床的特徴は、白人のそれとは異なる可能性があることが示された。アジア人の GA 患者は男性優位で、白人患者よりも脈絡膜が比較的厚い。またドルーゼンを認めないが pachychoroid の特徴を有する GA 患者が一定の割合で存在していた。このアジア人における GA の進行率は、白人のそれよりも比較的遅かった。ベースラインの大きな GA と reticular pseudodrusen が GA 進行率の速さと関連していた。

E．結論

今回の研究により、日本人を含むアジア人における GA の臨床的特徴と GA 進行率が初めて明らかにされた。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1． 論文発表

1) Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, Maruko R, Kawai M, Takahashi H, Koizumi H, Kawasaki R, Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Iida T, Takahashi K, Sakamoto T, Tsujikawa A. Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population. Ophthalmol Retina. Oct;7(10):901-909,2023.

2) Kawashima Y, Hata M, Miyake M, Kusaka M, Oishi A, Ooto S, Tamura H, Miyata M, Uji A, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Tsujikawa A. MACULAR CHORIORETINAL ATROPHY AND VISUAL OUTCOMES IN RANIBIZUMAB- OR AFLIBERCEPT-TREATED MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION. Retina. Jan 1;44(1):127-135,2024.

3) Kataoka K, Itagaki K, Hashiya N, Wakugawa S, Tanaka K, Nakayama M, Yamamoto A, Mukai R, Honjyo J, Maruko I, Kawai M, Miyara Y, Terao N, Wakatsuki Y, Onoe H, Mori R, Koizumi H, Sekiryu T, Iida T, Okada AA; for Japan AMD Research Consortium (JARC). Six-month outcomes of switching from aflibercept to faricimab in refractory cases of neovascular age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Jan;262(1):43-51,2024.

4) Tamiya R, Hata M, Tanaka A, Tsuchikawa M, Ueda-Arakawa N, Tamura H, Miyata M,

Takahashi A, Kido A, Muraoka Y, Miyake M, Ooto S, Tsujikawa A. Therapeutic effects of faricimab on aflibercept-refractory age-related macular degeneration. Sci Rep. Nov 30;13(1):21128,2023.

5) Mori R, Honda S, Gomi F, Tsujikawa A, Koizumi H, Ochi H, Ohsawa S, Okada AA; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 TENAYA trial. Jpn J Ophthalmol. May;67(3):301-310,2023.

6) Mukai R, Kataoka K, Tanaka K, Miyara Y, Maruko I, Nakayama M, Watanabe Y, Yamamoto A, Wakatsuki Y, Onoe H, Wakugawa S, Terao N, Hasegawa T, Hashiya N, Kawai M, Maruko R, Itagaki K, Honjo J, Okada AA, Mori R, Koizumi H, Iida T, Sekiryu T. Three-month outcomes of faricimab loading therapy for wet age-related macular degeneration in Japan. Sci Rep. May 30;13(1):8747,2023.

7) 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. Nov 29;12(23):7401、2023.

8) Inoda S, Takahashi H, Takahashi R, Hashimoto Y, Yoshida H, Tsukii R, Takahashi H, Kawashima H, Yanagi Y. One-year outcome of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. Sci Rep. Jan 30;14(1):2451,2024.

2. 学会発表

1) 佐藤有紀子、上田奈央子、古泉英貴、原千佳子、井上麻衣子、柳靖雄、飯田知弘、髙橋寛二、坂本泰二、辻川明孝. 萎縮型加齢黄斑変性の型別比較. 第 39 回日本眼循環学会、2023 年 7 月 22 日～23 日、奈良市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3.その他　なし

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY®

Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population

Yukiko Sato, MD,[1] Naoko Ueda-Arakawa, MD, PhD,[1] Ayako Takahashi, MD, PhD,[1] Yasunori Miyara, MD,[2] Chikako Hara, MD, PhD,[3] Yoko Kitajima, MD,[4] Ruka Maruko, MD, PhD,[5] Moeko Kawai, MD,[5] Hajime Takahashi, MD, PhD,[6] Hideki Koizumi, MD, PhD,[2] Ryo Kawasaki, MD, PhD,[3] Maiko Maruyama-Inoue, MD, PhD,[4] Yasuo Yanagi, MD, PhD,[4] Tomohiro Iida, MD, PhD,[5] Kanji Takahashi, MD, PhD,[6] Taiji Sakamoto, MD, PhD,[7] Akitaka Tsujikawa, MD, PhD[1]

Purpose: To elucidate the clinical characteristics and progression rate of geographic atrophy (GA) associated with age-related macular degeneration (AMD) in a Japanese population.

Design: Retrospective, multicenter, observational study.

Participants: A total of 173 eyes from 173 patients from 6 university hospitals in Japan were included. Of 173 study eyes, 101 eyes from 101 patients were included in the follow-up group. All patients were Japanese, aged ≥ 50 years and had definite GA associated with AMD in at least 1 eye.

Methods: The GA area was measured semiautomatically using fundus autofluorescence (FAF) images. In the follow-up group followed for > 6 months with FAF images, the GA progression rate was calculated by 2 methods: mm^2 per year and mm per year using the square-root transformation (SQRT) strategy. Simple and multiple linear regression analyses were used to identify the baseline factors associated with the GA progression rate.

Main Outcome Measures: Clinical characteristics of GA and the GA progression rate.

Results: The mean age was 76.8 ± 8.8 years, and 109 (63.0%) were males. Sixty-two (35.8%) patients had bilateral GA. The mean GA area was 3.06 ± 4.00 mm^2 (1.44 ± 1.00 mm [SQRT]). Thirty-eight eyes (22.0%) were classified as having pachychoroid GA. Drusen and reticular pseudodrusen were detected in 115 (66.5%) and 73 (42.2%) eyes, respectively. The mean subfoveal choroidal thickness was 194.7 ± 105.5 μm. In the follow-up group (follow-up period: 46.2 ± 28.9 months), the mean GA progression rate was 1.01 ± 1.09 mm^2 per year (0.23 ± 0.18 mm/year [SQRT]). In the multivariable analysis, the baseline GA area (SQRT; $P = 0.002$) and the presence of reticular pseudodrusen ($P < 0.001$) were significantly associated with a greater GA progression rate (SQRT).

Conclusions: Certain clinical characteristics of GA in Asian populations may differ from those in White populations. Asian patients with GA showed male dominance and relatively thicker choroid than White patients. There was a group with GA without drusen but with features of pachychoroid. The GA progression rate in this Asian population was relatively lower than that in White populations. Large GA and reticular pseudodrusen were associated with a greater GA progression rate.

Financial Disclosure(s): Proprietary or commercial disclosure may be found in the Footnotes and Disclosures at the end of this article. *Ophthalmology Retina 2023;7:901-909* *© 2023 by the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).*

Supplemental material available at www.ophthalmologyretina.org.

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of irreversible visual loss in older people in developed countries.[1,2] Most visual impairments occur in advanced AMD, which is associated with the typical clinical forms of geographic atrophy (GA) and neovascular AMD. Geographic atrophy is defined on color fundus photography (CFP) as a sharply demarcated atrophic lesion of the outer retina resulting from the loss of photoreceptors, retinal pigment epithelium (RPE), and choriocapillaris.[3] The GA area tends to expand with time, and central vision is severely impaired when it starts to involve the fovea.[4]

Ethnic differences have been reported in the prevalence and clinical features of GA.[5] In the United States (US), the prevalence of GA is 0.90% in people aged 70 to 74 years and 1.78% in people aged 75 to 79 years[6]; however, in Asian populations, the prevalence in people aged ≥ 70 years is 0.29%.[7] Although there are relatively equal numbers of neovascular AMD and GA in White populations,[5] GA is significantly less common than

© 2023 by the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Published by Elsevier Inc.

https://doi.org/10.1016/j.oret.2023.06.004
ISSN 2468-6530/23

neovascular AMD as a late-stage complication of AMD in Asian populations.[7] However, it remains unclear whether the GA progression rate and factors that influence its progression are different between White populations and Asian populations.

Recently, there has been the first approved treatment for GA in the US.[8] In Asian countries, although the prevalence of GA is low,[7] the rapidly aging population means that GA is becoming an increasingly urgent and unmet medical need.

However, there is scarce information on the clinical characteristics of GA in Asian populations.[7,9,10] Therefore, it is essential to accumulate clinical data on GA, especially regarding the GA progression rate and factors that modify this progression in Asian populations, to better understand the differences in GA in the different ethnicities to ensure appropriate and effective treatments can be delivered to Asian patients. Better characterization of GA in Asian populations will also ensure that appropriate participants are recruited into treatment trials aiming to assess the efficacy of potential GA treatments in Asian patients. In the current study, we examined Japanese patients with GA to elucidate the clinical characteristics and the GA progression rate associated with AMD in an Asian population.

Methods

Ethics Statement

This research was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board and ethics committee of the Kyoto University Graduate School of Medicine. The requirement for written informed consent was waived because of the retrospective design of this study, and only deidentified data were available for analysis.

Participants

This retrospective multicenter study enrolled consecutive patients with GA associated with AMD from 6 university hospitals in Japan (Kyoto University Hospital, Tokyo Women's Medical University Hospital, University of the Ryukyus Hospital, Osaka University Hospital, Yokohama City University Medical Center, and Kansai Medical University Hospital) between January 2009 and December 2021. The inclusion criteria were Japanese ethnicity, age $\geq$ 50 years, and definite GA diagnosis associated with AMD in at least 1 eye. The diagnosis of GA was based on the diagnostic criteria for GA in Japan.[11,12] According to this guideline, GA should have all of the following fundoscopic findings: (1) at least 250 μm in diameter; (2) round/oval/cluster-like or geographic in shape; (3) sharp delineation; (4) hypopigmentation or depigmentation in RPE; and (5) clear visualization of large and medium choroidal vessels. Patients with inherited diseases, high myopia, chronic central serous chorioretinopathy, traumatic injury, retinal epithelial tear, history of laser photocoagulation, and macular neovascularization (MNV) were excluded. Eyes without fundus autofluorescence (FAF) images or with poor image quality were also excluded. In cases where both eyes of a patient were eligible, only the right eye was included.

Patients followed up with FAF images for $>$ 6 months were categorized as the follow-up group and were evaluated to assess the natural course of the disease and GA progression rate. The dates of the first and last FAF assessment were defined as the baseline and final visit, respectively. When MNV developed during the course of the disease, the subsequent period was not included in the follow-up analysis to exclude atrophy secondary to MNV. Smoking status was surveyed on medical charts.

Multimodal Imaging Methods

All patients underwent a comprehensive ophthalmic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy with a noncontact lens, FAF, CFP (TRC50DX, Topcon; TRCNW6S, Topcon; and TRCNW8F, Topcon), spectral-domain OCT (SD-OCT) (OCT3000, Carl Zeiss; HRA, Heidelberg Engineering; and Avanti, Optovue) or swept-source OCT (SS-OCT) (Atlantis, Topcon; Triton, Topcon), and axial length measurement. Fundus autofluorescence was obtained using a confocal scanning laser ophthalmoscope (HRA; Heidelberg Engineering) with a field of view of 30° $\times$ 30° and centered on the fovea. Spectral-domain OCT and SS-OCT images were obtained with horizontal and vertical line scans through the foveal center, followed by SD-OCT images in the same position using an enhanced depth imaging (EDI) technique.[13]

Image Analysis

Drusen were graded based on CFP and confirmed with SD-OCT and SS-OCT as follows: (1) medium-sized drusen (with a diameter of 63−124 μm)[14]; (2) large drusen (with a diameter of 125−249 μm); (3) confluent drusen (with a diameter of 250−432 μm); (4) drusenoid pigment epithelial detachment (PED; with a diameter of 433−3000 μm)[15]; and (5) large drusenoid PED (with a diameter of $>$ 3000 μm).[16] Reticular pseudodrusen were diagnosed if at least 1 of the following findings were definite: (1) interlacing network of drusen-like deposits, discrete whitish dot-like deposits, or yellow-white globules located outside the vascular arcades on CFP[17]; (2) ill-defined small areas of decreased autofluorescence surrounded by areas of increased autofluorescence on FAF image[18]; (3) diffuse granular materials, or mounds of or conic accumulations above RPE on OCT[19]; or (4) hyporeflective lesions against a mildly hyperreflective background, which can have a hyper (or ISO) reflective core, on infrared reflectance image.[20] Central macular thickness (CMT) was defined as the distance between the internal limiting membrane and Bruch membrane at the center of the fovea. Subfoveal choroidal thickness (SFCT) was defined as the distance between Bruch membrane and the chorioscleral interface at the center of the fovea. Each distance was measured manually on SD-OCT and SS-OCT images of the vertical and horizontal scans through the center of the fovea, using a built-in caliper, and averaged. Subfoveal choroidal thickness was measured using SS or EDI OCT.

Color fundus photography, FAF, and SD-OCT SS-OCT images of all participants were gathered at a single institute (Kyoto University Hospital). Diagnosis of GA, GA location (central or noncentral), GA pattern (unifocal or multifocal), and measurements of CMT and SFCT were performed at each research institute. Geographic atrophy was classified as conventional or pachychoroid, with the latter being diagnosed when the following criteria were met: (1) clinical and anatomic features of the pachychoroid phenotype were identified, including reduced fundus tessellation on CFP and dilated outer choroidal vessels on OCT; and (2) no drusen were observed.[21] The GA classification was made independently by 2 retinal specialists (Y.S. and N.UA.). In cases of discrepancy, a third retinal specialist (A.Takahashi) was consulted. Geographic atrophy areas were measured on FAF images by a single grader (Y.S.) using the Region Finder software, version 1.10.2.0 (Heidelberg Engineering; Fig 1). To

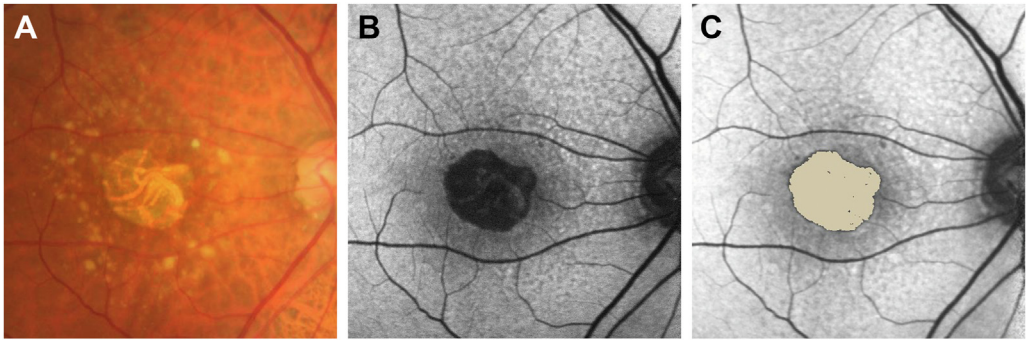


Figure 1. Semiautomatic measurements of the geographic atrophy (GA) area using the Region Finder software. Images from an 81-year-old man with GA associated with age-related macular degeneration. **A**, Color fundus photograph shows unifocal GA with drusen. **B**, Fundus autofluorescence (FAF) image shows GA as a well-defined hypoautofluorescent area. Reticular pseudodrusen are seen in the area surrounded by the yellow line. **C**, The GA area is delineated and measured using the Region Finder software on an FAF image.

ensure reproducibility, a random sample of 57 images (20.8%) was evaluated by a second grader (N.UA.) in a masked fashion, and the intraclass correlation coefficient was calculated.

The GA progression rate was calculated using 2 methods. First, the difference in the GA area between the baseline and final visit was divided by the follow-up period (mm^2 per year). Second, using a square-root transformation (SQRT) strategy,[22] the difference in GA size after transforming the measurements to the square-root scale between the 2 visits was divided by the follow-up period (mm per year).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the JMP software (version 16.2, SAS Institute Inc) All values are presented as mean ± standard deviation or number. Best-corrected visual acuity was measured using a Landolt chart and converted into the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) for statistical analysis. Mann−Whitney *U* tests were used to compare the means between the 2 groups. To compare values between > 2 groups, analysis of variance or Fisher exact test were used. Bonferroni correction was used in the post hoc analysis. Simple and multiple linear regression analyses were used to identify baseline factors associated with the GA progression rate (SQRT). *P* values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 173 eyes from 173 patients were included in this study, and 101 eyes from 101 patients were included in the follow-up group. Table 1 shows the demographic and ocular characteristics of all the patients. One hundred and nine patients (63.0%) were men. The mean GA area was 3.06 ± 4.00 (median: 1.47 [0.05−24.88]) mm^2. One hundred and fifteen eyes (66.5%) had drusen, and 73 eyes (42.2%) had reticular pseudodrusen. The mean difference between the 2 graders was 0.220 (95% confidence interval [CI]: 0.036−0.405) mm^2, and the ICC for GA area measurements was 0.993.

Table S2 (available at www.ophthalmologyretina.org) shows the characteristics of the patients and the studied eyes stratified by fellow eye status. Three patients lacked information on their fellow eyes due to phthisis. Sixty-two patients (36.5%) had bilateral GA (group 1). This group showed significantly larger GA size ($P < 0.001$), a predominance of the multifocal GA ($P < 0.001$), the thinnest SFCT, and the highest prevalence of reticular pseudodrusen. There were no significant differences in the GA location among the groups.

Table 3 shows the demographic and ocular characteristics of the 101 eyes from 101 patients in the follow-up group. During the follow-up period (mean: 46.2 ± 28.9; median: 39 months), the mean GA area was enlarged from 2.77 ± 3.40 (median: 1.45) to 6.08 ± 6.76 (median: 4.33) mm^2 ($P < 0.001$), and the mean BCVA in logMAR was decreased from 0.34 ± 0.44 to 0.49 ± 0.51 (Snellen equivalent: from 20/45 to 20/63; $P < 0.001$). The mean CMT and SFCT significantly decreased and the GA area in all eyes increased (CMT: from 148.1−117.5 μm; SFCT: from 199.4−180.1 μm), and the mean GA area in all eyes increased (from 2.77−6.08 mm^2; Fig 2). The mean GA progression rate was 1.01 ± 1.09 (median: 0.63) mm^2 per year and 0.23 ± 0.18 (median: 0.16) mm per year. Further, 15 (30.0%) of 50 eyes with noncentral GA at baseline progressed to central GA, and 6 eyes (5.9%) developed MNV.

We compared the GA progression rate (SQRT) between groups divided according to various baseline parameters (Table 4). Sex (female), conventional GA, multifocal pattern, drusen, reticular pseudodrusen, and GA/late AMD in the fellow eye were associated with a significantly higher GA progression rate (SQRT). Table 5 shows the results of the univariable and multivariable analyses assessing the association between GA progression rate (SQRT) and baseline factors. In the multivariable analysis, baseline GA area ($P = 0.002$) and reticular pseudodrusen ($P < 0.001$) were significantly associated with the GA progression rate (SQRT).

Discussion

In this study of 173 Japanese patients with GA, we elucidated the clinical characteristics of GA in an Asian population. Using a follow-up group of 101 eyes, we also evaluated the GA progression rate and factors that influence this rate. Our results revealed that GA in this Asian population was male dominant, had small lesions, a relatively thicker choroid, and a low-GA progression rate. There was a group with GA without drusen but with features of pachychoroid. In addition, large baseline GA area and

Table 1. Demographic and Ocular Characteristics

Characteristic	Value
Patients, n	173
Age (median, range), yrs	76.8 ± 8.8 (78, 53–97)
Sex, males, n, males (%)	109 (63.0)
Smoking status, n, current or former/never/unknown	90/61/22
Axial length, mm(n = 123)	23.4 ± 0.9
BCVA, logMAR (Snellen equivalent)	0.34 ± 0.43 (20/45)
CMT (median, range), μm	144.9 ± 72.1 (151.0, 6.0–617.0)
SFCT (median, range), μm	194.7 ± 105.5 (169.0, 36.5–622.0)
GA area (median, range), mm^2	3.06 ± 4.00 (1.47, 0.05–24.88)
GA area (SQRT) (median, range), mm	1.44 ± 1.00 (1.21, 0.23–4.99)
GA type, n, conventional GA/pachychoroid GA	135/38
GA location, n, central/noncentral	90/83
GA pattern, n, unifocal/multifocal	103/70
Drusen, n, present/absent	115/58
Drusen size, n, medium-sized drusen/large drusen/confluent drusen/drusenoid PED/large drusenoid PED	17/44/41/12/1
Reticular pseudodrusen, n, present/absent	73/100

BCVA = best-corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; GA = geographic atrophy; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; n = number of patients; PED = pigment epithelial detachment; SFCT = subfoveal choroidal thickness; SQRT = square-root transformation. All values are presented as mean ± standard deviation or number.

reticular pseudodrusen were associated with faster GA progression.

Some characteristics of GA in Asian populations have been suggested to differ from those in White populations.[7] Previous studies on White patients showed no sex differences in the prevalence of GA.[5] In our study, however, patients with GA were predominantly men (63%). This tendency is consistent with a meta-analysis on GA in Asian populations, which showed a prevalence of 1.62 per 1000 in men and 0.87 per 1000 in women.[7] The GA size

Table 3. Demographic and Ocular Characteristics at Baseline and the Final Visit in the Follow-up Group

Characteristic	Baseline Visit	Final Visit	*P* Value
Patients, n	101		
Follow-up period (median, range), mos	46.2 ± 28.9 (39, 6–123)		
Age, yrs (median, range), yrs	76.6 ± 8.7 (87, 53–94)		
Sex, n, males (%)	63 (62.4)		
Smoking status, n, current or former/never/unknown	50/40/11		
Axial length, mm; n = 80	23.5 ± 0.9		
BCVA, logMAR (Snellen equivalent)	0.34 ± 0.44 (20/45)	0.49 ± 0.51 (20/63)	< 0.001
CMT (median, range), μm	148.1 ± 79.9 (152.0, 6.0–617.0)	117.5 ± 71.7 (119.0, 6.0–285.0)	< 0.001
SFCT (median, range), μm	199.4 ± 111.9 (170.0, 36.5–622.0)	180.1 ± 102.4 (157.0, 15.5–571.0)	< 0.001
CMT thinning (median, range), μm/yr	11.6 ± 24.9 (4.9, −12.5–162.4)		
SFCT thinning (median, range), μm/yr	4.7 ± 15.4 (4.0, −62.0–58.2)		
GA area (median, range), mm^2	2.77 ± 3.40 (1.45, 0.05–16.16)	6.08 ± 6.76 (4.33, 0.15–37.10)	< 0.001
GA area (SQRT) (median, range), mm	1.37 ± 0.95 (1.20, 0.23–4.02)	2.12 ± 1.26 (2.08, 0.38–6.09)	< 0.001
GA progression rate (median, range), mm^2/yr	1.01 ± 1.09 (0.63, 0.02–4.59)		
GA progression rate (SQRT) (median, range), mm/yr	0.23 ± 0.18 (0.16, 0.04–2.70)		
GA type, n, conventional GA/pachychoroid GA	79/22		
GA location, n, central/noncentral	51/50	66/35	
GA pattern, n, unifocal/multifocal	63/38	59/42	
Drusen, n, present/absent	67/34		
Drusen size, n, medium-sized drusen/large drusen/confluent drusen/drusenoid PED/large drusenoid PED	14/27/20/5/1		
Reticular pseudodrusen, n, present/absent	43/58		
MNV development†, n		6	
Fellow eye status, n, GA/neovascular AMD/intermediate AMD/no AMD; n = 100*	31/37/15/17	37/39/9/15	

AMD = age-related macular degeneration; BCVA = best-corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; GA = geographic atrophy; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; MNV = macular neovascularization; n = number of patients; PED = pigment epithelial detachment; SFCT = subfoveal choroidal thickness; SQRT = square-root transformation. All values are presented as mean ± standard deviation or number.
*In 1 patient, information on the fellow eye was lacking due to phthisis.
†The subsequent period was not included in the follow-up analysis when MNV developed during the course of the disease.

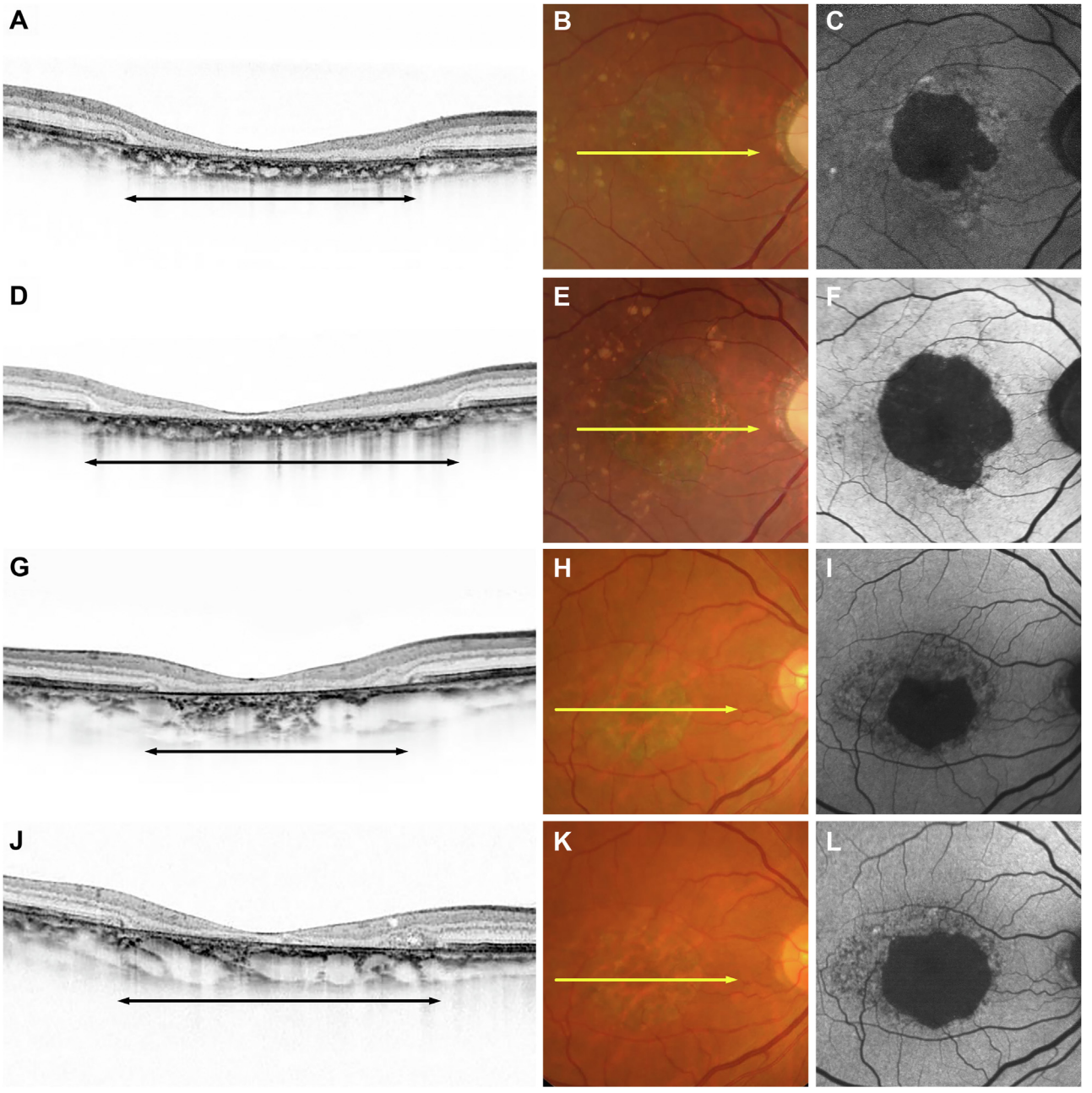


Figure 2. Multimodal imaging of conventional geographic atrophy (GA) of an 83-year-old man with 75 months' follow-up (**A**–**F**) and pachychoroid GA of a 61-year-old woman with 66 months' follow-up (**G**–**L**). The GA area enlarged from baseline (**A**–**C, G**–**I**) to the final visit (**D**–**F, J**–**L**). **A, D, G, L,** Horizontal scan images of spectral-domain OCT (SD-OCT) show complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy. **B, E, H, K,** Color fundus photographs. Yellow arrows indicate the scan lines of SD-OCT images of panels **A, D, G** and **J, C, F, I, L,** Fundus autofluorescence images.

(3.06 ± 4.00 mm^2) in our patients was smaller than that reported in previous observational cohort studies on White populations (4.62–6.00 mm^2).[23,24] All our patients in the follow-up group showed progression of GA with time. The duration from the initial development of GA to the diagnosis could partially account for the differences in GA size.

Reticular pseudodrusen were observed in 42.2% of our patients, which is comparable to previous reports in Japanese (38.3%–50.0%)[12,25] and White (36%–37.8%) patients.[26,27] Because it is sometimes difficult to determine reticular pseudodrusen in the late stage, its prevalence might have been underestimated in this study. In addition, the mean SFCT in our patients (194.7 μm) was larger than that in White populations (151–173.0 μm).[28–30] A previous Korean study on GA also showed a relatively greater SFCT (188.3 μm).[9] In Asian populations, MNV (polypoidal choroidal vasculopathy and pachychoroid neovascularization) is frequently associated with a thick choroid.[31] There might be ethnic differences in the choroidal thickness in GA as well as in MNV.

Table 4. Comparison of GA Progression Rate (SQRT) between 2 Groups of Follow-Up Patients Divided by Various Parameters

Parameters	GA Progression Rate (SQRT) (mm per yr)		P Value
	Group 1 (n)	*Group 2 (n)*	
Sex (group 1: male, group 2: female)	0.20 ± 0.15 (63)	0.30 ± 0.19 (38)	0.008
Smoking status (group 1: current or former, group 2: never)	0.21 ± 0.15 (50)	0.28 ± 0.20 (40)	0.205
GA type (group 1: conventional GA, group 2: pachychoroid GA)	0.27 ± 0.18 (79)	0.11 ± 0.07 (22)	< 0.001
GA location (group 1: central, group 2: noncentral)	0.22 ± 0.16 (51)	0.25 ± 0.19 (50)	0.968
GA pattern (group 1: unifocal, group 2: multifocal)	0.18 ± 0.15 (63)	0.33 ± 0.17 (38)	< 0.001
Drusen (group 1: present, group 2: absent)	0.26 ± 0.17 (67)	0.17 ± 0.17 (34)	0.003
Reticular pseudodrusen (group 1: present, group 2: absent)	0.34 ± 0.17 (43)	0.15 ± 0.13 (58)	< 0.001
GA in fellow eye (group 1: present, group 2: absent)	0.33 ± 0.18 (31)	0.18 ± 0.15 (69)	< 0.001
Late AMD in fellow eye (group 1: present, group 2: absent)	0.27 ± 0.18 (68)	0.15 ± 0.12 (32)	0.001

AMD = age-related macular degeneration; GA = geographic atrophy; n = number of patients; SQRT = square-root transformation.

Table S6 (available at www.ophthalmologyretina.org) shows the GA progression rate in the current study compared with that in previous reports. The mean GA progression rate of our patients (1.01 ± 1.09 mm^2 per year) was relatively smaller than that of previous White (1.27−1.43 mm^2 per year)[23,24] and Korean reports (1.47 mm^2 per year).[9] Previous reports showed that the GA progression rate significantly depended on the baseline GA area.[2,32] Therefore, it is difficult to compare GA progression rates (mm^2 per year) among studies with different baseline GA areas, which was smaller in our follow-up group (2.77 ± 3.40 mm^2) than that of previous reports (4.62−6.00 mm^2).[23,24] To reduce the effect of baseline GA area, the SQRT strategy is recommended to measure the GA progression rate.[2] When applying this strategy, the GA progression rate in our patients (0.23 ± 0.18 mm per year [SQRT]) was more comparable to, but remained slightly lower than that in White patients (0.29 mm per year [SQRT]).[23] Few of the previous reports on Japanese GA have used the SQRT strategy; therefore, this study provides important information on the GA progression rate (SQRT) in a Japanese population.

We also investigated the baseline factors associated with the GA progression rate. Previous studies have shown that multifocal GA,[2,33] reticular pseudodrusen,[34,35] and bilateral GA[36] are prognostic factors for a higher GA progression rate (SQRT). As mentioned above, it was suggested that the GA progression rate (SQRT) is independent of the baseline GA area.[2] However, our multivariable analysis results showed a correlation between baseline GA area (SQRT) and GA progression rate (SQRT). Previous studies reported associations of reticular pseudodrusen with faster GA progression.[35,37] Recently, the Age-Related Eye Disease Study 2 showed that the difference in GA progression rates was approximately 35% depending on the presence or absence of reticular pseudodrusen.[35] Similarly, the GA progression rates (SQRT) in our patients with and without reticular pseudodrusen were 0.34 and 0.15 mm per year, respectively; thus, we confirmed that reticular pseudodrusen is an important prognostic factor for fast GA progression in the Asian populations.

Takahashi et al[21] defined the pachychoroid GA in relatively younger Asian populations, which is characterized by a thick choroid, choroidal vascular hyperpermeability, smaller lesions, no drusen, and a slow progression. In the current study, 38 eyes (22.0%) were classified as pachychoroid GA. Recently, the EYE-RISK consortium reported a cluster analysis of 196 European individuals with GA to determine whether GA subgroups exist that can be defined by their genotype and phenotype.[38] In their analysis, European GA in subgroup 2 (11.2%), which had low-genetic risk scores,

Table 5. Association between GA Progression Rate (SQRT) and Baseline Factors

Baseline Factors	Univariable Analysis	Multivariable Analysis					
	P Value	*β*	*SE*	*Lower 95% CI*	*Upper 95% CI*	*β*	P *Value*
Sex, female	0.005	6.4×10^{-3}	1.5×10^{-2}	-2.3×10^{-2}	3.6×10^{-2}	0.037	0.666
GA area [SQRT]	< 0.001	5.1×10^{-2}	1.6×10^{-2}	1.9×10^{-2}	8.3×10^{-2}	0.282	0.002
GA type, conventional GA	< 0.001	5.8×10^{-3}	1.9×10^{-2}	-3.2×10^{-2}	4.4×10^{-2}	0.028	0.761
GA pattern, multifocal	< 0.001	7.2×10^{-3}	1.8×10^{-2}	-2.8×10^{-2}	4.2×10^{-2}	0.041	0.684
Reticular pseudodrusen	< 0.001	5.7×10^{-2}	1.8×10^{-2}	3.5×10^{-2}	1.1×10^{-1}	0.407	< 0.001
GA in fellow eye	< 0.001	1.9×10^{-2}	1.7×10^{-2}	-1.5×10^{-2}	5.3×10^{-2}	0.103	0.266
Drusen	0.024						
Smoking status, current or former	0.066						

β = regression coefficient; β = standardized regression coefficient; CI = confidence interval; GA = geographic atrophy; SE = standard error; SQRT = square-root transformation.

foveal atrophy, and few drusen, was similar to pachychoroid GA in terms of genetic and fundus features, suggesting that pachychoroid GA may be present both in Asian and White populations. The proportion of this type of GA may vary between Asian populations and White populations. The features of pachychoroid GA may partially account for some differences between our patients and White patients.

The current study had several limitations. First, this was a retrospective study, and some data were unavailable, such as smoking status or axial length. Second, the study population was limited to Japanese patients and was small compared with previous reports on White populations. Geographic atrophy is rare in the Japanese population, which makes it difficult to include a large number of patients.[39] Third, the prevalence of reticular pseudodrusen may be underestimated because the diagnosis is sometimes difficult in the late stage or cases of large GA. Fourth, the current study contained no genetic information. A large cohort study suggested that some genetic factors are associated with fast GA progression.[40] Further studies are necessary to elucidate the clinical and genetic characteristics of GA in Asian populations.

In conclusion, to our knowledge, the current study, which had the largest number of patients with GA from an Asian population and the longest mean follow-up period, elucidated the clinical characteristics and the GA progression rate in an Asian population. Our results indicate that some characteristics of Asian patients with GA differ from those of White populations. Researchers need to consider the differences in phenotype of GA in different ethnicities because these differences may have implications when researching GA and considering interventions to slow progression of GA.

Acknowledgments

The authors thank Drs Masahiro Miyake and Yuki Mori of Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, for their statistical support.

Footnotes and Disclosures

Originally received: April 5, 2023.
Final revision: June 1, 2023.
Accepted: June 5, 2023.
Available online: June 9, 2023. Manuscript no. ORET-D-23-00126R2.

[1] Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

[2] Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa, Japan.

[3] Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan.

[4] Department of Ophthalmology and Micro-Technology, Yokohama City University, Yokohama, Japan.

[5] Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

[6] Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan.

[7] Department of Ophthalmology, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting April 23–27, 2023, in New Orleans, Louisiana.

Disclosures:

All authors have completed and submitted the ICMJE disclosures form.

The authors have made the following disclosures:

N.U.A.: Financial support – Chugai Pharmaceutical; Lecturer – Santen Pharmaceutical, Novartis Pharma, Chugai Pharmaceutical, Bayer Yakuhin.

A.T.: Lecturer – Santen Pharmaceutical, Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, MSD.

Y.M.: Financial support – Senju Pharmaceutical.

C.H.: Lecturer – Santen Pharmaceutical, Novartis Pharma, Chugai Pharmaceutical, Bayer Yakuhin.

R.M.: Lecturer – Kyowa Kirin.

H.K.: Financial support – Novartis Pharma, Alcon Japan, Bayer Yakuhin, HOYA, Senju Pharmaceutical, Santen Pharmaceutical, AMO Japan, Otsuka Pharmaceutical, Star Japan, Pfizer, KOWA Pharmaceutical, Nikon; Consultant – Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, Chugai Pharmaceutical, Roche, Allergan, Boehringer Ingelheim; Lecturer – Novartis Pharma, Alcon Japan, Bayer Yakuhin, Senju Pharmaceutical, Santen Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, HOYA, AMO Japan, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer, Bausch &Lomb, JFC, Canon, Nidek, Topcon, AbbVie GK, TOMEY, Sumitomo Pharma, Chugai Pharmaceutical, Roche, Sanofi.

R.K.: Financial support – Topcon; Consultant – Office future, Nanolux; Lecturer – Senju Pharmaceutical, Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, Kowa Pharmaceutical, Santen Pharmaceutical, Alcon Japan, Bausch &Lomb, Nanolux, Tamron, WHILL.

Y.Y.: Financial support – Alcon Japan, Sanbio; Consultant – Roche, Boehringer Ingelheim; Lecturer – Chugai Pharmaceutical, Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, Santen Pharmaceutical, Novartis India Ltd., Boehringer Ingelheim, Senju Pharmaceutical, Roche; Stocks – DeepEyeVision Ltd.

T.I.: Financial support – Nidek, Topcon, Santen Pharmaceutical, Alcon Japan, Novartis Pharma, Senju Pharmaceutical, HOYA, AMO Japan, Pfizer, Otsuka Pharmaceutical; Consultant – Bayer Yakuhin, Novartis Pharma, Chugai Pharmaceutical, Boehringer Ingelheim Japan; Patent – Topcon; Lecturer – Bayer Yakuhin, Novartis Pharma, Alcon Japan, Santen Pharmaceutical, Senju Pharmaceutical, Topcon, Chugai Pharmaceutical, Canon, Nidek, Otsuka Pharmaceutical, Nikon.

K.T.: Financial support – Santen Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Novartis Pharma, Chugai Pharmaceutical; Consultant – Senju Pharmaceutical, Kyowa kirin; Lecturer – Santen Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Novartis Pharma, Senju Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Alcon Japan.

T.S.: Consultant – Bayer Yakuhin, Roche, Novartis, Boehringer Ingelheim, Kubota Pharm, Senju; Financial support – Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, Senju Pharmaceutical, Santen Pharmaceutical, Alcon Japan, Chugai Pharmaceutical, Bausch & Lomb; Lecturer – Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, Senju Pharmaceutical, Santen Pharmaceutical, Alcon Japan, Chugai Pharmaceutical, Bausch & Lomb.

A.T.: Financial support – Canon, Findex, Santen Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, Pfizer, AMO Japan, Senju Pharmaceutical, Wakamoto Pharmaceutical, Alcon Japan, Novartis Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Nitten Pharmaceutical; Consultant – Senju Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Novartis Pharma, HOYA, Ellex, Allegan Japan, Eisai, Daiich-Sankyo, Chugai Pharmaceutical, MSD; Lecturer – Bayer Yakuhin, Senju Pharmaceutical, Novartis Pharma, Santen Pharmaceutical, Alcon

Pharma, Alcon Japan, AbbVie GK, AMO Japan, Kowa Pharmaceutical, Canon, Otsuka Pharmaceutical, Wakamoto Pharmaceutical.

The other authors have no proprietary or commercial interest in any of the materials discussed in this article.

Supported by Health and Labor Sciences Research Grants for Research on Rare and Intractable Diseases (grant no.: 20FC1029). The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

HUMAN SUBJECTS: Human subjects data were used in this study. This research was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board and ethics committee of Kyoto University Graduate School of Medicine. The requirement for written informed consent was waived because of the retrospective design of this study and only deidentified data were available for analysis.

No animal subjects were included in this study.

Author Contributions:

Conception and design: Sato, Ueda-Arakawa, Koizumi, Kawasaki, Maruyama-Inoue, Yanagi, Iida, K.Takahashi, Sakamoto, Tsujikawa

Data collection: Sato, Ueda-Arakawa, Takahashi, Miyara, Hara, Kitajima, Maruko, Kawai, Takahashi

Analysis and interpretation: Sato, Ueda-Arakawa, Takahashi, Miyara, Hara, Kitajima, Maruko, Kawai, Takahashi, Koizumi, Kawasaki, Maruyama-Inoue, Yanagi, Iida, K.Takahashi, Sakamoto, Tsujikawa

Obtained funding: Sakamoto

Overall responsibility: Sato, Ueda-Arakawa, Takahashi, Miyara, Hara, Kitajima, Maruko, Kawai, Takahashi, Koizumi, Kawasaki, Maruyama-Inoue, Yanagi, Iida, K.Takahashi, Sakamoto, Tsujikawa

Abbreviations and Acronyms:
AMD = age-related macular degeneration; **BCVA** = best-corrected visual acuity; **CFP** = color fundus photography; **CMT** = central macular thickness; **EDI** = enhanced depth imaging; **FAF** = fundus autofluorescence; **GA** = geographic atrophy; **logMAR** = logarithm of the minimum angle of resolution; **MNV** = macular neovascularization; **PED** = pigment epithelial detachment; **SFCT** = subfoveal choroidal thickness; **RPE** = retinal pigment epithelium; **SD-OCT** = spectral−domain OCT; **SS-OCT** = swept−source OCT; **SQRT** = square-root transformation; **US** = United States.

Keywords:
Age-related macular degeneration, Geographic atrophy, Japanese, Reticular pseudodrusen, Square-root transformation.

Correspondence:
Naoko Ueda-Arakawa, MD, PhD, 54 Shogoinkawahara, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan. E-mail: naokosp@kuhp.kyoto-u.ac.jp.

References

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1221−e1234.
2. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Opthalmology*. 2011;118:679−686.
3. Smailhodzic D, Fleckenstein M, Theelen T, et al. Central areolar choroidal dystrophy (CACD) and age-related macular degeneration (AMD): differentiating characteristics in multimodal imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8908−8918.
4. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106:1768−1779.
5. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012;119:571−580.
6. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564−572.
7. Rim TH, Kawasaki R, Tham YC, et al. Prevalence and pattern of geographic atrophy in asia: the Asian eye epidemiology consortium. *Ophthalmology*. 2020;127, 1371−1371.
8. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement *C3* inhibitor Pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*. 2020;127:186−195.
9. Lee JY, Lee DH, Lee JY, Yoon YH. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7812−7818.
10. Jeong YJ, Hong IH, Chung JK, et al. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye (Lond)*. 2014;28:209−218.
11. Takahashi K, Shiraga F, Ishida S, et al. [Diagnostic criteria for atrophic age-related macular degeneration]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2015;119:671−677.
12. Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, et al. Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol*. 2022;66:8−13.
13. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496−500.
14. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study report number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:668−681.
15. Yu JJ, Agrón E, Clemons TE, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 report no. 17. *Ophthalmology*. 2019;126:261−273.
16. Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:638−642.
17. Suzuki M, Sato T, Spaide RF. Pseudodrusen subtypes as delineated by multimodal imaging of the fundus. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1005−1012.
18. Lois N, Owens SL, Coco R, et al. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:341−349.
19. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, et al. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117:303−312.e1.

20. Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, et al. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117:1169−1176.
21. Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K, et al. Pachychoroid geographic atrophy: clinical and genetic characteristics. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:295−305.
22. Feuer WJ, Yehoshua Z, Gregori G, et al. Square root transformation of geographic atrophy area measurements to eliminate dependence of growth rates on baseline lesion measurements: a reanalysis of Age-Related Eye Disease Study report no. 26. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:110−111.
23. Domalpally A, Danis R, Agrón E, et al. Evaluation of geographic atrophy from color photographs and fundus autofluorescence images: Age-Related Eye Disease Study 2 report number 11. *Ophthalmology*. 2016;123:2401−2407.
24. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BE. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:692−699.
25. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, et al. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:260−269.e2.
26. Domalpally A, Agrón E, Pak JW, et al. Prevalence, risk, and genetic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 report 21. *Ophthalmology*. 2019;126:1659−1666.
27. Gabrielle PH, Seydou A, Arnould L, et al. Subretinal drusenoid deposits in the elderly in a population-based study (the Montrachet study). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:4838−4848.
28. Adhi M, Lau M, Liang MC, et al. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2014;34:306−312.
29. Lindner M, Bezatis A, Czauderna J, et al. Choroidal thickness in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:875−882.
30. Corbelli E, Sacconi R, Battista M, et al. Choroidal vascularity index in eyes with central macular atrophy secondary to age-related macular degeneration and Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260:1525−1534.
31. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, et al. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1123−1128.
32. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmol*. 2007;114:271−277.
33. Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression. *Retina*. 2013;33:1590−1599.
34. Cleland SC, Konda SM, Danis RP, et al. Quantification of geographic atrophy using spectral domain OCT in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:41−48.
35. Agrón E, Domalpally A, Cukras CA, et al. Reticular pseudodrusen status, *ARMS2/HTRA1* genotype, and geographic atrophy enlargement: Age-Related Eye Disease Study 2 report 32. *Ophthalmology*. 2023;130:488−500.
36. Holekamp N, Wykoff CC, Schmitz-Valckenberg S, et al. Natural history of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: results from the prospective Proxima A and B clinical trials. *Ophthalmology*. 2020;127:769−783.
37. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125:369−390.
38. Biarnés M, Colijn JM, Sousa J, et al. Genotype- and phenotype-based subgroups in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: the EYE-RISK consortium. *Ophthalmol Retina*. 2020;4:1129−1137.
39. Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, et al. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1153−1157.
40. Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration: AREDS2 report number 16. *Ophthalmology*. 2018;125:1913−1928.

萎縮型加齢黄斑変性の型別比較

佐藤有紀子[1]、上田 奈央子[1]、古泉 英貴[2]、原 千佳子[3]、井上 麻衣子[4]、
柳 靖雄[4]、飯田 知弘[5]、高橋 寛二[6]、坂本 泰二[7]、辻川 明孝[1]

[1]京都大学大学院医学研究科眼科学、[2]琉球大学大学院医学研究科眼科学、[3]大阪大学大学院医学系研究科 視覚情報制御学
[4]横浜市立大学附属市民総合医療センター視覚再生外科学、[5]東京女子医科大学眼科学、
[6]関西医科大学医学部眼科学、[7]鹿児島大学医歯学域医学系眼科学

1

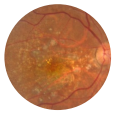
Conflict Of Interest

筆頭演者　佐藤 有紀子　公表基準に該当なし

共同演者　辻川 明孝 【F】: Canon, Findex, Santen Pharmaceutical
飯田 知弘 【F】: Nidek, Topcon、【P】
坂本 泰二 【F】: Novartis Pharma、【P】
高橋 寛二 【F】: Novartis Pharma

2

背景



・萎縮型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)は
滲出型AMDと共に後期AMDに含まれる

・地図状萎縮（geographic atrophy: GA）は経時的に拡大し、
中心窩に及ぶと視力低下に至る

Sunness JS *et al. Ophthalmology*, 1999

・日本人においてpachychoroidの特徴をもつpachychoroid GAの存在が示唆されている

Takahashi A *et al. Ophthalmol Retina*, 2018

・白人のGAにおいても、異なるphenotypeの存在が示唆されている

Biarnés M *et al. Ophthalmol Retina*, 2020

・米国でGAの治療薬が承認され、治療効果が期待されている

Liao DS *et al. Ophthalmology*, 2020

3

背景

日本人のGAのうち20%がpachychoroid GAに分類される

日本人のGAは白人のGAと異なる特徴を有する

・男性優位
・脈絡膜は厚い
・GA面積は小さい
・GAの拡大速度は遅い

Sato Y *et al. Ophthalmol Retina*, 2023

Conventional GA群とpachychoroid GA群のそれぞれの特徴については明らかではない

4

目的

日本人のGA をpachychoroid GAとconventional GAに分類し
それぞれの臨床的特徴を明らかにする

5

方法

デザイン　後ろ向き多施設観察研究（京都大、東京女子医科大、横浜市立大、大阪大、関西医科大、琉球大）

対象　2009年1月–2021年12月に調査施設を受診した
萎縮型AMDの診断基準[1]を満たす50歳以上の日本人
HRAで撮影した眼底自発蛍光画像 (fundus autofluorescence; FAF) を有する者

Exclusion criteria　FAFの画質が不良で解析不可な症例

画像検査機器　眼底カラー写真、SD/SS-OCT、FAF

※両眼が満たす場合は、右眼のみを選択した

※半年以上の間隔を空けてFAFを撮影した症例をフォローアップ群として
初回（baseline）と最終回（final）で経過を検討した

SD: spectral-domain, SS: swept-source

1. 高橋寛二ら, 日眼会誌, 2015

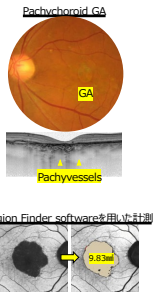
6

画像の計測と評価

GAの分類
・Type：pachychoroid GA/conventional GA
（1) pachychoroidを示唆する所見を認める
2) 黄斑部にconventional drusenを伴わない）
・Location：central/non-central
・Pattern　：unifocal/multifocal

GAの面積の計測
FAF画像の低蛍光領域を
Region Finder software(Heidelberg) を用いて半自動計測した

GAの拡大速度[SQRT*]
mm/year: 面積を平方根変換[1]し算出した



*SQRT = square-root transformation

1. Yehoshua Z *et al. Ophthalmology*, 2011

7

結果1　全対象患者の型別特徴 (173人173眼)

Characteristics	Pachychoroid GA	Conventional GA	*P*-value
患者, n	**38** 22.0%	**135** 78.0%	
年齢, 歳	70.3	78.7	<0.001
性別, %, 男性	89.5	55.6	<0.001
喫煙歴, %, current or former	89.7	47.4	<0.001
視力, log MAR	0.15	0.40	0.002
中心窩下網膜厚, μm	143.6	145.3	0.613*
中心窩下脈絡膜厚, μm	312.4	161.6	<0.001**
GA面積, mm^2	0.59	3.76	<0.001
GAのlocation, %, central	42.1	54.8	0.199
GAのtype, %, unifocal	94.7	49.6	<0.001
Reticular pseudodrusen, %, あり	0	54.1	<0.001

GA = geographic atrophy; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; n = number of patients.
Mann-Whitney *U* tests were used to compare the means between the two groups. To compare values between more than two groups, analysis of variance or Fisher's exact test were used.
* : age-adjusted, ** : age and sex-adjusted.

8

結果2　フォローアップ群の型別特徴 (101人101眼)

Characteristics	Pachychoroid GA		Conventional GA		*P*-value***	
	Baseline	Final	Baseline	Final	Baseline	Final
患者, n	**22**		**79**			
経過観察期間, month	57.0		43.2		0.078	
年齢, 歳	71.2	76.1	78.1	81.7	0.002	0.002
性別, %, 男性	90.1		54.4		0.002	
視力, log MAR	0.19	0.26	0.39	0.55	0.086	0.026
中心窩下網膜厚の減少量 μm/year	6.5		4.1		0.093**	
GA面積, mm^2	0.65	1.91	3.36	7.24	<0.001	<0.001
GAの拡大速度, mm^2/year	0.23±0.25		1.22±1.13		<0.001	
GAの拡大速度 [SQRT], mm/year	0.11±0.07		0.27±0.18		<0.001	
経過中の黄斑部新生血管, n*	1		5		1.000	

GA = geographic atrophy; MNV = macular neovascularization; n = number of patients; SFCT = subfoveal choroidal thickness; SQRT = square-root transformation.
Mann-Whitney *U* tests were used to compare the means between the two groups. To compare values between more than two groups, analysis of variance or Fisher's exact test were used.
*The subsequent period was not included in the follow-up analysis when macular neovascularization developed during the course of the disease. **: age and sex-adjusted, ***Pachychoroid GA vs conventional GA.

9

結果の要約

本調査のpachychoroid GA群はconventional GA群と比較して下記の結果であった

・男性優位の傾向が強い　(male: 89.5 vs. 55.6%, *P*<0.001)

・年齢が若い　(70.3 vs. 78.7 years, *P*<0.001)

・中心窩下脈絡膜厚が大きい　(312.4 vs. 161.6 μm, *P*<0.001)

・GA面積が小さい　(0.59 vs. 3.76㎟, *P*<0.001)

・GAの拡大速度が遅い　(SQRT: 0.11 vs. 0.27 ㎜/year, *P*<0.001)

10

考察

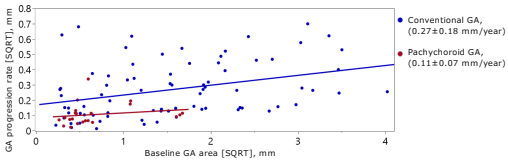
・Pachychoroid GA：高橋らが2018年に提唱した概念
表現型、遺伝型においてdrusen-relatedなconventional GAとは異なる特徴をもつ。

表現型：年齢が若い、脈絡膜が厚い、GA面積が小さい、GAの拡大速度が遅い
遺伝型：ARMS2 A69S　リスクアレルの頻度が低い　Takahashi A *et al. Ophthalmol Retin*, 2018

・本調査のpachychoroid GAはconventional GAと比較してより男性優位で、年齢が若く、脈絡膜が厚く、GA面積が小さく、GA拡大速度が遅かった。
これらは既報とほぼ同様であった。

11

考察



・baselineの年齢と面積を調整後も、GAのsubtypeの違いは拡大速度と有意な相関を認めた
(重回帰分析, *P*=0.03, 回帰係数=4.7×10^{-2})

Pachychoroid GAとconventional GAは経過を含め臨床的に異なる特徴をもつと考えられる

12

考察

Characteristics	本研究 conventional GA (>2.5mm², <17.5mm²)	欧米治験[1, 2] GA症例 control群
患者, n	35	81–100 (白人: 97.3-100%)
観察期間, month	42.8	12
年齢, years	76.5	78.2–78.4
性別, %, 男性	57.1	29.2–39.5
Baseline GA面積, mm²	6.43±3.42	3.4–8.2
GA拡大速度 [SQRT] , mm/year	0.33±0.17	0.29–0.40

本研究のconventional GA群は白人のGAと類似した特徴をもつ

日本人のGAが白人のGAと異なる特徴を持つのは、pachychoroid GAが含まれることが影響していると考えられる

1. Liao DS *et al. Ophthalmology*, 2020
2. Jaffe GJ *et al. Ophthalmology*, 2021

13

結論

・Pachychoroid GAとconventional GAは臨床的に異なる特徴をもつ

・日本人のconventional GA群は白人のGAと類似した特徴をもつ

・日本人のGAが白人と異なる特徴を持つのは、pachychoroid GAが含まれることが影響していると考えられる

・治療薬の適応を検討するにあたり、これらのsubtypeは考慮する必要がある

14

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

網膜色素変性に関する研究

研究分担者　宮崎大学・医学部・眼科学・教授　池田　康博
名古屋大学・医学系研究科・教授　西口　康二
研究協力者　長崎大学・医学系研究科・准教授　大石　明生
（株）ビジョンケア　高橋　政代
神戸アイセンター病院・副院長　平見　恭彦
九州大学・医学系研究科・准教授　村上　佑介

研究要旨
網膜色素変性は眼科における難病で患者数が最も多い疾患である。今回我々は、「遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）における遺伝学的検査のガイドライン」を日本で初めて作成するとともに、その運用体制を整備した。また、患者レジストリを用いて日本における IRD の遺伝子バリアントの特徴を明らかにすることができた。さらに難病ホームページの改訂を行うとともに、患者会での活動を通じて患者や家族に疾患の情報提供を行った。

A．研究目的

(1) 令和 5 年度（2023 年度)に網膜色素変性（RP）を含む遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）に対する遺伝学的検査が臨床実装された。そこで、本研究班の網膜色素変性グループ(G2)およびゲノム診断・治療班（G11）が中心となって日本における「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成することを目的とした。

(2) これまで我々は網膜色素変性の患者レジストリ構築を進めてきた。これをさらに推進して登録患者数を増やすとともに、このレジストリを活用してロドプシン遺伝子の各種変異型による表現型の特徴を解析した。また、レジストリに登録された患者で病因遺伝子が判明している患者情報を用いて RP および RP 関連疾患における遺伝子型と臨床像を調査した。

(3) 網膜色素変性は眼科における難病として患者数が最も多く、患者会（JRPS: 公益社団法人日本網膜色素変性症協会）も組織されている。そこで患者における情報提供を促進する目的で難病のホームページを更新し、患者会の全国大会で最新の研究成果を説明し、患者や患者家族に対して疾患啓発を促進することを目的とした。

B．研究方法

(1) 本研究班の RP グループ(G2)およびゲノム診断・治療班（G11）および眼科における IRD 遺伝子診療の専門家集団が中心となり、日本における「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライ

ン」の作成に向けて話し合いを進めた。

(2) アッシャー症候群、レーバー先天性黒内障、錐体-杆体ジストロフィー (CRD) を含む、RP (n=2155) および関連疾患 (n=170) を持つ合計 2325 人の IRD 患者を評価した。バリアントは我々が独自に作成した J-IRD-VI ガイドラインに従って解釈された。

(3) 厚生労働省による難病ホームページ (https://www.nanbyou.or.jp/entry/196) の内容を見直し、患者に分かりやすい文言に修正するとともに最新の情報を加えた。また、患者会で疾患啓発活動を行った。

(倫理面への配慮)

レジストリに関する研究にあたっては倫理委員会承認のもと登録を開始した (研究代表施設：山形大学医学部眼科学)。難病プラットフォームにおけるレジストリ研究については、倫理審査を別途受けて現在実施中である (研究代表施設：宮崎大学医学部眼科学)。また、遺伝子診断については、各施設での倫理委員会承認のもと解析を行った。

C．研究結果

(1) 「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」は、ガイドラインの適応範囲、IRD 遺伝学的検査、検査実施前の準備、結果判定と開示について、などで構成され、患者が未成年者の場合の対応や遺伝カウンセリング体制なども内容に含んだ。メール会議と web 会議による議論でガイドラインが作成され、日本眼科学会雑誌の 2023 年 6 月号に掲載された。

(2) 遺伝子解析の結果、合計 3564 のバリアントが検出され、そのうち 524 のバリアントが病原性または病原性の可能性が高いと解釈された。これらの 524 のバリアントのうち、280 (53.4%) は RP 患者 1204 人を対象とした我々の以前の研究において検出されなかったか、意義不明のバリアントまたは良性のバリアントと解釈されたものであった。

また RP 患者の 38.6%が遺伝子診断され、*EYS* は遺伝子診断された患者の 46.7%を占めた。CRD 患者の遺伝子診断率は 28.2%であった。

また、ロドプシン遺伝子変異を有する網膜色素変性患者の解析結果では、Pro347-Leu 変異を有する患者はより早い年齢で重度の視力低下と関連することが示された。

(3) 厚生労働省による難病ホームページ (https://www.nanbyou.or.jp/entry/196) を修正した。また JRPS 患者会は 2023 年 9 月 24 日に横浜で行われ、研究受賞者の研究内容の紹介とともに網膜色素変性の治療に向けた日本および世界の動向について患者および家族に説明を行った。

D．考察

(1) 2023 年に日本で初めて眼科における遺伝学的検査が保険収載された(Prism-Guide™)。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、本研究班メンバーが中心となって会議を繰り返し、適切な遺伝学的検査のガイドラインを作成するとともにその運用体制を構築することができた。これは日本の IRD 診療において初めてのガイドラインであり、今後の

IRD 遺伝子診療の基礎となると考えられた。

(2) これまで我々は網膜色素変性の患者レジストリ構築を進めてきたが、令和 5 年 12 月の時点で、約 5500 例の症例データが登録されている状況となった。本年度はこのデータを用いて網膜色素変性を中心とした日本の IRD 患者のバリアントの特徴を明らかにすることができた。今後は日本で最も多い *EYS* 遺伝子変異を有する登録患者（約 300 症例）の臨床情報を収集し、自然歴ならびに遺伝型-臨床型の関連についてさらに解析する予定である。

(3) 前述したように、網膜色素変性は眼科において難病として登録されている患者が最も多い疾患であり、患者会の活動も活発である。本研究グループの池田は患者会 JRPS の学術理事を務めており、令和 6 年度は大分で行われる JRPS 患者総会に研究者代表として出席する予定である。これからも患者会やその家族が疾患に関する最新の情報をアクセスできるように、ホームページや患者会の交流を通じて活動を続けていく予定である。

E. 結論

今回我々は日本で初めての IRD の遺伝学的検査のガイドラインを構築して日本における IRD 遺伝学的検査の基礎を築くとともに、その運用体制を整備した。また、患者レジストリを用いて日本における本症の病因遺伝子バリアントの特徴を明らかにすることができた。さらに難病ホームページの改訂や患者会での活動を通じて患者や家族に疾患の情報提供を行うことができた。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

1) Nagasato D, Sogawa T, Tanabe M, Tabuchi H, Numa S, Oishi A, Ohashi Ikeda H, Tsujikawa A, Maeda T, Takahashi M, Ito N, Miura G, Shinohara T, Egawa M, Mitamura Y. Estimation of Visual Function Using Deep Learning From Ultra-Widefield Fundus Images of Eyes With Retinitis Pigmentosa.JAMA Ophthalmol. 2023 Apr 1;141(4):305-313,2023.

2) Tsutsui S, Murakami Y, Fujiwara K, Koyanagi Y, Akiyama M, Takeda A, Ikeda Y, Sonoda KH. Genotypes and clinical features of RHO-associated retinitis pigmentosa in a Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2024;68(1):1-11,2024.

3) Asano S, Asaoka R, Oishi A, Fujino Y, Murata H, Azuma K, Miyata M, Obata R, Inoue T. Investigating the clinical validity of the guided progression analysis definition with 10-2 visual field in retinitis pigmentosa. PLoS One.Sep 8;18(9):e0291208,2023.

4) Hirami Y, Mandai M, Sugita S, Maeda A, Maeda T, Yamamoto M, Uyama H, Yokota S, Fujihara M, Igeta M, Daimon T, Fujita K, Ito T, Shibatani N, Morinaga C,

Hayama T, Nakamura A, Ueyama K, Ono K, Ohara H, Fujiwara M, Yamasaki S, Watari K, Bando K, Kawabe K, Ikeda A, Kimura T, Kuwahara A, Takahashi M, Kurimoto Y. Safety and stable survival of stem-cell-derived retinal organoid for 2 years in patients with retinitis pigmentosa.Cell Stem Cell.Dec 7;30(12):1585-1596.e6,2023.

5) Kitahata S, Gocho K, Motozawa N, Yokota S, Yamamoto M, Maeda A, Hirami Y, Kurimoto Y, Kadonosono K, Takahashi M. Evaluation of photoreceptor features in retinitis pigmentosa with cystoid macular edema by using an adaptive optics fundus camera. PLoS One. Jan 2;19(1):e0296493,2024

6) 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. 16;264:36-43,2024.

7) Kitahata S, Gocho K, Motozawa N, Yokota S, Yamamoto M, Maeda A, Hirami Y, Kurimoto Y, Kadonosono K, Takahashi M. Evaluation of photoreceptor features in retinitis pigmentosa with cystoid macular edema by using an adaptive optics fundus camera. PLoS One.2024 Jan 2;19(1):e0296493,2024.

8) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet.(Online ahead of print)

9) Fujinami K, Nishiguchi KM, Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y; Research Group on Rare and Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan)Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2024 (in press)

10)池田康博、堀田喜裕、近藤寛之、西口康二、前田亜希子、藤波芳、大石明生、三宅正裕、秋山雅人：遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン. 日本眼科学会雑誌 127: 628-632, 2023.

2. 学会発表

1) 網膜色素変性　最近の話題, 池田康博, 宮崎県網膜色素変性症協会医療講演会, 2023/10/15, 国内.

2） 知っておきたい失明に繋がる目の病気， 池田康博， 日本眼科医会創立 90 周年記念公開講座（目の健康講座），2024/1/27，国内.

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得　なし

2．実用新案登録　なし

3.その他　なし

遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する
調査研究班遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ†

はじめに

遺伝性網膜ジストロフィ(inherited retinal dystrophy：IRD)は遺伝子異常に起因する家族性の網膜疾患の総称である．IRDの原因となる遺伝子を同定することは，適切な診断を行い遺伝カウンセリングを提供するだけでなく，遺伝子治療をはじめとする原因遺伝子に応じた治療を実施するために必須である．また，原因遺伝子の同定は疾患の予後予測だけでなく，的確な社会的援助や医療の質の向上に役立つことが期待される．そのためには眼科診療においてIRDに対する遺伝学的検査が，多くの患者に対し適正に行われることが重要である．一方，遺伝子解析技術の発展は目覚ましく，遺伝子診断方法も進化を続けている．このような背景のためにIRDにおける遺伝学的検査について具体的な対応を示すことが必要である．本ガイドラインは，遺伝学的検査によるIRD診療の充実とゲノム医療の発展に寄与することを目的とし，IRDの遺伝学的検査について，診療での手順と対応を示す．

Ⅰ　本ガイドラインの適応範囲

遺伝子検査には，診療行為(自由診療を含む)の一環として行われる遺伝学的検査のほか，研究として行われる遺伝子解析，direct-to-consumer(DTC)遺伝子検査などが含まれる．本ガイドラインは，診療行為として遺伝学的検査を行う場合を対象とする．研究として行われている遺伝子解析などは，生命・医学系倫理指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(参考資料1)に従って実施する必要があるが，本ガイドラインの対象外とする．また，DTC遺伝子検査についても，診療に用いるには科学的根拠に乏しいため，本ガイドラインの対象とはしない．

自由診療における遺伝学的検査に対する考え方については，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」の作成した「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」(参考資料2)を参照する．

Ⅱ　IRD遺伝学的検査

1．検査の概要

遺伝学的検査とは，診療に用いることを目的とした検査であり，研究として実施される遺伝子解析とは区別される．IRD遺伝学的検査としては，Sanger法，遺伝子パネル検査，全エクソーム解析，全ゲノム解析などを含む．IRD遺伝子パネル検査は，検査の対象とする遺伝子を決め，次世代シークエンサー(next generation sequencer：NGS)を用いて解析する方法である．ゲノム解析によって得られたバリアント[注1)]の解釈については，遺伝医療に関わるさまざまな専門家で構成される会議体(エキスパートパネル)で遺伝学的検査の結果を包括的に検討することが考えられる．

†：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ
委員長：池田　康博(宮崎大学医学部感覚運動医学講座眼科学分野)
委員：堀田　喜裕(浜松医科大学眼科学教室)
近藤　寛之(産業医科大学眼科学教室)
西口　康二(名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座眼科学教室)
前田亜希子(神戸アイセンター病院)
藤波　芳(東京医療センター臨床研究センター視覚研究部)
大石　明生(長崎大学医学部眼科学教室)
三宅　正裕(京都大学大学院医学研究科眼科学)
秋山　雅人(九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座)
転載問合先：日本網膜硝子体学会
〒541-0056　大阪市中央区久太郎町2―1―25　JTBビル8F
株式会社JTBコミュニケーションデザイン　事業共創部　コンベンション第二事業局内
E-mail：vitreoretina@jtbcom.co.jp
利益相反：池田康博(カテゴリーP)，西口康二(カテゴリーF：JCRファーマ，カテゴリーP)，前田亜希子(カテゴリーF：アステラス製薬，参天製薬，住友ファーマ，トーメーコーポレーション，ニコン，ビジョンケア)，藤波　芳(カテゴリーF：National Institute for Health and Care Research，アステラスファーマ，ヤンセンファーマ)，三宅正裕(カテゴリーF：ノバルティス)

２．対象と適応に関する考え方

臨床症状からIRDと診断されているか，もしくは疑われている患者において，眼科医が疾患原因遺伝子情報による診断の確定が必要と判断した場合，また臨床症状の類似する自己免疫性網膜症などの続発性網膜変性との鑑別に必要な場合に，遺伝学的検査を行うことが適当である．臨床症状からの診断は，「網膜色素変性診療ガイドライン」(参考資料3)，「黄斑ジストロフィの診断ガイドライン」(参考資料4)，「アッシャー症候群診断基準」(参考資料5)を参照する．

３．患者が未成年者の場合の対応

1）患者本人に検査に関する意思決定能力がある場合

患者が16歳以上で理解能力が十分にあると判断されれば，代諾者の同意を得たうえで，原則として患者本人からもインフォームド・コンセントを得ることとする．

2）患者本人に検査に関する意思決定能力がない場合

患者が16歳未満の場合には，代諾者からインフォームド・コンセントを得る．同時に，患者本人の理解力に応じて，インフォームド・アセントの取得が検討されることが望ましい．患者が7歳以上の場合には，インフォームド・アセントの取得を検討し，文書によるアセントの取得は概ね中学生以上の患者で行われることが原則である(参考資料6)．検査時にインフォームド・アセントを取得できなくても，検査の内容を理解できる段階や意思決定ができる段階になった時点で，検査の内容・結果についての説明と相談の機会が設けられるべきである．

４．検査の実施体制について

IRD遺伝学的検査は，① 遺伝カウンセリング体制を有する，② 遺伝学的検査の対象となる疾患についての診療実績を有する，③ ゲノム医療に関する情報を患者やその家族に分かりやすく提供できる体制を有する，④ 遺伝学的検査について適切な医学的解釈をするエキスパートパネルを有する，または，緊密に連携を取ることのできる施設で行うべきである．

一方で，遺伝学的検査の結果は遅滞なく患者に返却されることが望ましい．そのため，各都道府県単位で実施可能な体制の整備を進めることが望ましい．日本眼科学会が実施施設を指定するなど，今後，体制が整備されていく可能性がある．

５．個人情報の保護

IRD遺伝学的検査で取り扱う個人情報については，「個人情報の保護に関する法律(個人情報保護法)」，関連法規などを遵守する．

Ⅲ　検査実施前の準備

IRD遺伝学的検査前には，患者への説明を準備し，適切な過程を経てインフォームド・コンセントを取得する必要がある．遺伝学的検査の意味や，検査を受けることによる患者の利益と不利益は，検査前に主治医やそれに代わる者から患者に十分に説明されるべきである．検査を受けることは患者自身が決定する．この決定過程を助ける場として，遺伝カウンセリングを実施することが推奨される．遺伝カウンセリングの実施にあたっては，IRDの診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し，チーム医療として実施することが望ましい．遺伝情報は，診療科間および医療従事者間で患者のプライバシー保護に十分に留意する形で適切に共有され，長期間保持される必要があり，遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリングの内容も，原則として他の診療情報と同様に，診療記録に記載する(参考資料7)．

１．遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは，遺伝性疾患において患者とその家族が疾患の医学的影響(診断，経過，治療など)や遺伝学的影響(遺伝形式，発症リスクなど)を理解し，適切な対応を自ら決定し，実行することを支援するコミュニケーションプロセスであり，遺伝学的検査の過程において重要な役割を担うことが期待される．

IRD遺伝学的検査前に実施される遺伝カウンセリングにおいては，検査を受けることによる患者の利益と不利益について説明と相談を行い，患者が自らの意思で検査を「受ける」か「受けない」かを選択できるように援助することが求められる．また，検査後の遺伝カウンセリングでは，患者やその家族が結果を正しく理解することを助けるだけでなく，開示された結果から生じうる心理的・社会的影響の検討が行われることが望ましい．検出されたバリアントに関連する発症リスク評価では，未発症者への対応も含めて，適切な医学的管理の機会を得られるよう情報提供を行うことも大切である．

２．インフォームド・コンセント

IRD遺伝学的検査の実施を検討する際には，患者が検査を受けるかどうかを判断するために十分な情報が提供されるべきである．患者の理解を促すために補助資料などを使用することも有用である．検査の説明と同意の取

注1)バリアント：同じ遺伝子でもその配列は人によって異なる．疾患の原因となるDNAの配列変化を病的バリアント(変異)と呼ぶが，疾患の原因とは考えられないもの，および現時点では判断できないものがあり，後者はvariant of uncertain significance(VUS)と呼ばれる．こうした配列変化をまとめてバリアントと呼んでいる．

得は主治医が行い，遺伝カウンセラーがその補助を行ってもよい．

3．説明における留意点

1）検査の目的と意義

IRD遺伝学的検査は，ゲノム解析によって疾患の原因となるバリアントを調べて診断を支援し，患者の視機能予後に関する情報提供，より正確な遺伝カウンセリング，視機能予後を踏まえた就学や就労などにおける社会的援助の提供，臨床試験や見込まれる治療についての情報提供へつなげ，IRD患者に対する診療の質の向上を目指す．

2）IRD遺伝学的検査の利益と限界

IRD遺伝学的検査を実施することで，疾患原因遺伝子が判明し，治療法や対象となる臨床試験についての情報を得られる可能性がある．しかし，IRD遺伝学的検査を実施しても原因となるバリアントが同定されない場合もある．想定される当該疾患原因遺伝子の病的バリアントが検出されないことは，臨床診断を否定する根拠にならない．解析に用いた検体の品質や量によっては，解析自体が不成功に終わる可能性もある．また，疾患の原因となるバリアント(病的バリアント)が検出され，治療法の報告がある場合でも，国内での薬事承認状況などにより治療法として選択できないこともある．こうしたことについて事前に十分な説明を行い，IRD遺伝学的検査を希望するかどうかを検討してもらう必要がある．

患者が遺伝学的検査を受けないことを選択した場合でも，その後の診療や医療機関との関係において不利益が生じないことを，主治医らは患者に説明する必要がある．

3）検査方法

IRDの遺伝学的検査には通常，血液を用いるが，今後は唾液なども用いられる可能性がある．ただし，輸血や骨髄移植などの既往がある場合には，患者の血液に患者以外のゲノムが混入している可能性があるので注意する必要がある．

4）検査に伴う身体的負担

採血や唾液の採取による身体的負担は，通常，軽微である．

5）予期しない遺伝の情報が判明する可能性

遺伝学的検査の対象とする遺伝子を増やすと，患者の生命に関わるようなバリアントが意図せず検出されることがあり，これを偶発的所見もしくは二次的所見(incidental findings/secondary findings：IF/SF[注2])という．検査の対象とする遺伝子が多い場合には，IF/SFが見つかる可能性があることを患者に説明し，その結果の開示についての意思確認をしておく必要がある．

IF/SFの開示方法については，「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その2：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針(改訂第2版)」の二次的所見の開示における留意点(参考資料8)を参考にする．

6）結果の説明

検査の結果については，開示の希望を患者本人に再度確認する．患者本人のみで聞くことも家族などと一緒に聞くことも可能であるが，家族が同席して結果を聞く場合には，その家族が事前の説明を一緒に聞いた家族であることが望ましい．

7）検査の費用

主治医らは，検査項目に対して，十分な解析結果が得られない場合でも，費用負担が発生する可能性があることを含め，患者に事前に説明する．

8）検査に用いたデータなどの取り扱い

ゲノム情報や臨床情報といった検査に用いたデータなどの取り扱いについては，今後議論が必要であり，日本眼科学会や関連学会を中心に検討する予定である．

9）同意の撤回

患者は検査に同意したのち，いつでも同意を撤回することが可能である．ただし，すでに検査が進んでいる場合には，費用の請求を受けることがある．同意を撤回しても，その後の治療や主治医との関係において不利益が生じないことを説明する必要がある．

Ⅳ　結果判定と開示について

1．遺伝子バリアントの医学的・臨床的解釈

IRDの多くは，顕性遺伝(優性遺伝)[注3]の場合は片アレル性の，潜性遺伝(劣性遺伝)[注3]の場合は両アレル性のバリアントによってもたらされる．検出されたバリアントの病原性については，現在はThe American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG)ガイドライン[注4]を参考にして判断することが多い．しかし，判断が困難なバリアント(variant of uncertain significance：VUS)や，潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患における片

注2) IF/SF(incidental findings/secondary findings)：本来の検査目的以外で発見される，患者の生命に関わるようなバリアントを偶発的所見(incidental findings)もしくは二次的所見(secondary findings)という．The American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG)ガイドラインでは，介入できるかどうかによって，病的バリアントが同定された際に患者に告げることを推奨する遺伝子をあげている．

注3) 顕性遺伝(優性遺伝)，潜性遺伝(劣性遺伝)：日本医学会から，令和4年1月24日に，「優性遺伝」「劣性遺伝」に代わって，「顕性遺伝」「潜性遺伝」が推奨されること，従来の表記は(優性遺伝)(劣性遺伝)と括弧書きで表記することを推奨すると連絡があった．以前まで「優性」「劣性」と表現されていた用語に対する，より的確な推奨用語が設けられた．

アレルが未検出である場合もある．したがって，遺伝学的検査では，検出された遺伝子バリアントの病原性について，国内で統一された解釈が行われることが検討されている．すなわち，日本眼科学会や関連学会などが病的バリアントなどのリストを作成し，それをもとに検討するのである．一方，健常人も病的バリアントを偶然保有していることがあるため，同定された病的バリアントと患者のIRDの関連性について判断が必要になる．

遺伝学的検査により検出された遺伝子バリアントの医学的・臨床的解釈は，エキスパートパネルで検討される．エキスパートパネルでは，患者の臨床像を考慮しつつ，「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」(参考資料2)などを参考に，得られた解析結果について検討を行う．現状では，病原性の有無を判断することが困難なバリアント(VUS)も存在する．

バリアントの医学的・臨床的解釈が施設間で異なることは，避けられるべきである．国内で統一された解釈になることが望ましく，日本眼科学会などの関連学会が主導するゲノム情報のデータベース構築や，病的バリアントなどに関するリスト作成が検討されている．

２．原因遺伝子決定のための家系員解析

遺伝学的検査で得られたバリアントが，同一染色体上にあるのか，あるいは相補的染色体上に存在するのかの確認，および病的なバリアントの絞り込みを目的として，患者の家系調査を行い，その家系員(患者血縁者)の遺伝学的検査が必要になることがある．IRDの場合，生殖細胞系列バリアントを取り扱っており，病的なバリアントが親族に影響する可能性が高いので，遺伝学的検査を実施する場合には，遺伝カウンセリング，十分な説明とインフォームド・コンセントが必要である．患者血縁者の遺伝学的検査を実施する場合には，エキスパートパネルからの助言を参考にすることができる．

３．結果の開示

担当医は，エキスパートパネルの検討結果に基づいて患者への対応を検討する．遺伝学的検査結果の患者への説明は，エキスパートパネルでの議論を参考に，遺伝学的検査が行われた施設の主治医，またはそれに代わる医師が行う．場合によっては，結果の開示前に適切な遺伝カウンセリングを実施する．遺伝形式や視機能予後に応じた医学的・社会的支援，臨床試験または治験など，原因遺伝子に特異的な情報が提供可能な場合には，それらの情報提供が推奨される．遺伝形式については，家族歴から事前の予想が困難であった症例や，検査以前に予測された遺伝形式とは異なる結果が得られた場合には，その意義について慎重な説明が医師や専門家から行われるべきである．

なお，今後，遺伝子治療などが保険収載され，治療が受けられるような状況になった場合には，状況に応じて本ガイドラインを改訂する．

おわりに

遺伝子治療や人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells：iPS細胞)を用いた網膜再生医療などの研究が進み，これまで治療方法の存在しなかったIRDに対して治療を行うことが実現しつつある．疾患原因遺伝子の同定は診断の支援だけでなく，治療方針の決定にも有用である．新規の原因遺伝子は毎年のように報告され，その数が増加しているだけでなく，従来は解析が困難であった遺伝子領域についても解析が進んでいる．今後，IRDのゲノムに関する情報はさらに蓄積されるものと予測され，ゲノム情報をどのように，どこまでIRD医療に応用していくかの議論も必要になっている．眼科臨床の現場でも，NGSを用いたパネル解析をはじめとするさまざまな検査が導入されることが予想される．本ガイドラインでは適切な検査結果の解釈には触れず，別に検討することとする．また，今後は眼科領域以外に関連するゲノム情報を共有し利用することなど，幅広い分野での協力体制を構築することも必要になると予想される．本ガイドラインによってIRDの遺伝学的検査が適切に実施され，患者にとってより良い医療が提供されることを期待する．

参考資料

・資料1)人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針．文部科学省，厚生労働省，経済産業省(令和3年3月23日 令和4年3月10日一部改正)
・資料2)難病領域の診療における遺伝学的検査の指針．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班(令和3年3月31日)
・資料3)網膜色素変性診療ガイドライン．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ(平成28年12月10日)

注4)：The American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG)ガイドライン：2015年にACMGとAssociation for Molecular Pathology(AMP)が作成した臨床遺伝子診断のためのガイドラインで，もともとは臨床検査における遺伝学の専門家の教育資源として開発された(Genet Med, 2015)．Mendel遺伝病の原因となる遺伝子バリアントについて，バリアントの頻度，蛋白質に与える影響の予測，機能解析情報，家系内解析などの項目を基準として，病原性を5段階(“pathogenic”，“likely pathogenic”，“uncertain significance”，“likely benign”，“benign”)に分類している．

・資料4)黄斑ジストロフィの診断ガイドライン．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班黄斑ジストロフィの診断ガイドライン作成ワーキンググループ(平成31年4月10日)
・資料5)アッシャー症候群診断基準．平成22～24年度厚生労働科学研究補助金(難治性疾患研究事業)アッシャー(Usher)症候群に関する調査研究班，平成26～令和3年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性聴覚障害に関する調査研究班
・資料6)小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集(Q & A)．厚生労働省医薬局審査管理課(平成13年6月22日)
・資料7)医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン．日本医学会(平成23年2月　令和4年3月改定)
・資料8)ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言―その2：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針(改訂第2版)．厚生労働科学研究費補助金倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」研究班(令和3年9月8日)

網膜色素変性症（指定難病９０）

もうまくしきそへんせいしょう

病気の解説（一般利用者向け） | 概要・診断基準等（厚生労働省作成） | よくある質問

「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。

1. 網膜色素変性症とは

網膜 色素 変性 症は、目の内側を覆っている網膜という組織に異常をきたす遺伝性、進行性の病気です。網膜は光を神経の信号に変える働きをします。そしてこの信号は視神経から脳へ伝達され、私たちは光を感じることができるわけです。網膜には色々な細胞が存在していてそれぞれが大切な働きをしていますが、網膜色素変性症ではこの中の視細胞という細胞が最初に障害されます。視細胞は目に入ってきた光に最初に反応して光の刺激を神経の刺激すなわち電気信号に変える働きを担当しています。視細胞には、大きく分けて２つの種類の細胞があります。ひとつは網膜の中心部以外に多く分布している杆体細胞で、この細胞は主に暗いところでの物の見え方や視野の広さなどに関係した働きをしています。もうひとつは錐体細胞でこれは網膜の中心部である 黄斑 と呼ばれるところに多く分布して、主に中心の視力や色覚などに関係しています。網膜色素変性症ではこの二種類の細胞のうち杆体が主に障害されることが多く、このために暗いところで物が見えにくくなったり（夜盲）、視野が狭くなったりするような症状を最初に起こしてきます。そして病

気の進行とともに視力が低下してきます。ここで視力というのは、矯正視力（眼鏡レンズなどで、遠視、近視や乱視等を可能な限り補正して測定する視力）のことです。ちなみに、裸眼視力の変化は病気の進行や網膜の能力の変化の正確な目安にはならないと考えられています。網膜色素変性症といっても原因となる遺伝子変異は多くの種類があり、それぞれの遺伝子変異に対応した網膜色素変性症の型のあるため症状も多彩です。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

網膜色素変性症は通常4,000人から8,000人に一人発症すると言われています。網膜色素変性症は遺伝子の変異でおこる病気です。実際には明らかに遺伝が認められる患者さんは全体の半分程度で、残りの患者さんでは親族に誰も同じ病気の方がいません。遺伝が認められる患者さんのうち最も多いのは 常染色体潜性遺伝（劣性遺伝） を示すタイプでこれが全体の35%程度、次に多いのが 常染色体顕性遺伝（優性遺伝） を示すタイプでこれが全体の10%、最も少ないのが X連鎖性遺伝 （X染色体潜性遺伝（劣性遺伝）） を示すタイプでこれが全体の5%程度となっています。

3. この病気はどのような人に多いのですか？

このような人に多い、というはっきりとした特徴はありません。全体の５０%程度の患者さんに遺伝を認めますので、家系内に網膜色素変性症の患者さんが複数いる場合には、そうでない場合に比較して発症の可能性が高くなります。また常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）の場合には、両親が血族結婚をしている場合に発症することがあります。

4. この病気の原因はわかっているのですか

この病気は視細胞や、視細胞に密着している網膜色素上皮細胞で働いている遺伝子の変異によって起こるとされています。以前は原因となる遺伝子がわかっているのは網膜色素変性症の患者さん全体のごく一部でしかなかったのですが、最近の研究で日本人に多い遺伝子の変異が明らかになって、解析の精度とスピードもアップしてきています。現在までにわかっている原因遺伝子としては常染色体潜性（劣性）網膜色素変性症ではEYS、杆体cGMP-フォスフォジエステラーゼαおよびβサブユニット、杆体サイクリックヌクレオチド感受性陽イオンチャンネル、網膜グアニルシクラーゼ、RPE65、細胞性レチニルアルデヒド結合蛋白質、アレスチン、アッシャリン（USH2）などの遺伝子が知られています。なかでもEYS遺伝子に変異が見つかる例が比較的多いことがわかっています。常染色体顕性（優性）網膜色素変性症ではロドプシン、ペリフェリン（PRPH2・別名RDS）が主なものとされています。X連鎖性網膜色素変性症では原因遺伝子として網膜色素変性症GTPase調節因子(RPGR)とRP2の２種類が 同定 されています。今後さらに原因となる遺伝子変異が同定される見込みです。遺伝子の変異をみてひとりひとりにあったカウンセリ

ングや治療を目標として、効率のよい 遺伝子診断 法が研究されています。

5. この病気は遺伝するのですか

明らかな遺伝が確認できる患者さんは全体の50%です。しかし、遺伝が確認出来ない場合でも体をつくっているさまざまな物質の設計図にあたる遺伝子のどこかに変異があると考えられ、ほとんどは何らかのかたちで遺伝と関係するものとして考えるべきです。遺伝のしかたには、染色体上の遺伝子に変異のある常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）およびX連鎖性遺伝があり、この他にミトコンドリアの遺伝子に変異のある ミトコンドリア 遺伝があります。常染色体性の遺伝では発病に性差がほとんどみられません。常染色体潜性（劣性）の遺伝のしかたは両親に同じ病気が認められず、兄弟姉妹に同じ病気の患者さんがいる場合にはこの形式の遺伝のしかたが疑われます。両親が血族結婚であったり、同じ地域の出身の場合はその可能性が高くなります。これは病気を起こす遺伝子の同じ変異を両親からそれぞれ受け取りやすくなるためです。遺伝子は父親由来のものと母親由来のものがありますが、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）のしかたをとる場合はどちらかだけの変異だけでは通常は発病しません。常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）をとる場合、発病しているかたのもつ遺伝子の変異は子供には伝わりますが、同じ様な変異をもっているパートナーにめぐりあう可能性は血縁者でなければ、一般に低いと考えられます。別の表現をすると、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）性の網膜色素変性症のかた自身が血族結婚をしなければ、子供に同じ病気があらわれる確率は網膜色素変性症をもっていないかたの場合に比べて小さな差しかないと考えられます。

常染色体顕性遺伝（優性遺伝）は、親子でおなじ病気があるときに疑われます。両親からうけとった遺伝子のどちらかひとつにある変異によっておこります。疾患をもつかたの子供にもおなじ遺伝子の変異が伝わる確率は50%となります。実際には、同じ遺伝子の変異をもつ人が、同じ症状で同じくらいの年齢で発病するとも多いのですが、時には大きくちがいがでることがあります。そのため、この遺伝形式であると確定するには少なくとも３世代での確認は必要だと考えられています。

X連鎖性網膜色素変性症では通常男性が発症し（患者）、その場合患者の祖父が同じ疾患で、その娘にあたる患者の母親が 保因者 （遺伝子変異は持っているが発症しない）という形をとります。保因者のかたは詳しく検査をすると、軽い変異がみつかることもありますが、自覚症状はほとんどありません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

視細胞の障害にともなった症状がでてきます。最も一般的な初発症状は暗いところでの見え方が悪くなる（夜盲）ことですが、生活の環境によっては気がつきにくいことも多いよ

うです。最初に、視野が狭くなっている（視野 狭窄 ）ことに気がつくこともあります。ひとにぶつかりやすくなる、あるいは車の運転で支障がでるといったことが気づくきっかけになります。視力の低下や色覚異常は、さらにあとから出てくるのが典型的です。しかし、コントラストの低い印刷物や罫線が読みづらいことを早くから自覚していることもあります。日常の生活環境でまぶしく感じる（羞明）、あるいは全体が白っぽく感じることもあります。この病気は原則として進行性ですが、症状の進行のはやさには個人差がみられます。また、さらに症状の組み合わせや順番にも個人差がみられ、最初に視力の低下や色覚異常で発見される場合もあり夜盲は後になる患者さんもいます。

7.この病気にはどのような治療法がありますか

この病気には現在のところ、網膜の機能をもとの状態にもどしたり確実に進行を止める確立された治療法はありません。 対症的 な方法として、遮光眼鏡（通常のサングラスとは異なるレンズ）の使用、ヘレニエン製剤（βカロテンの一種）内服、ビタミンA内服、循環改善薬による治療、低視力者用に開発された各種補助器具の使用などが行われています。遮光眼鏡は明るいところから急に暗いところに入ったときに感じる暗順応障害に対して有効であるほか、物のコントラストをより鮮明にしたり、また明るいところで感じる眩しさを軽減させたりします。ビタミンAはアメリカでの研究で網膜色素変性症の進行を遅らせる働きがあることが報告されていますが、すべての患者さんにはあてはまらない可能性があります。通常の量以上に内服して蓄積すると副作用を起こすこともあります。また、循環改善薬による治療が行われることがありますが、その効果は明らかではありません。確実な治療法がない現在、最も重要なことは、眼科疾患の中でも進行の遅い疾患ですので、視力視野の良いうちから慌てないこと、矯正視力や視野結果を理解して自分の進行速度を把握すること、進行速度から予測される将来に向けて準備をすること、視機能が低下してきても各種補助器具を用いて残存する視力視野を有効に使い生活を工夫することです。補助具のうち 拡大読書器 などを使えば、かなり視力が低下してからも字を読んだり書いたりすることが可能です。コンピューターの音声ソフトによるインターネットやメールも重要です。

将来期待される治療法として、遺伝子治療、網膜移植、 人工網膜 さらに代替レチノイドなどの研究が行われています。これらの治療法はまだ実際に誰に対しても行える治療法とはなっていませんが、研究段階ですがその成果は次第に上がってきています。2007年から、アメリカ合衆国とイギリスで、RPE65遺伝子の変異でおこる網膜色素変性症の遺伝子治療が試みられています。この病気は子供のころから発症する重症な網膜色素変性症ですが、遺伝子治療の臨床試験において安全性と有効性が報告されています。本治療（ボレチゲン ネパルボベク）は2017年に米国で薬事承認を受け、我が国でも2023年に保険適応

となりました。別の研究グループでは、やはりRPE65遺伝子やビタミンAを網膜内で利用に関連する遺伝子の変異でおこる網膜色素変性症をもつ患者さんに「代替レチノイド」を内服してもらう治療研究が行なわれています。現在のところ、重い副作用もなく今後の治療応用が期待されています。我が国でも、新しい治療への動きは着実に始まっています。日本では、網膜の視細胞をできるだけ長生きさせるように、 神経保護 因子を目のなかで多く作らせるような遺伝子を補う研究が始まっていて、現在安全性を確認する臨床試験が行われています。人工網膜については、最近我が国で安全性と効果を確かめる試験が行なわれ、臨床応用へと進む可能性が高くなっています。また、網膜色素上皮細胞の萎縮に対して再生医療を応用する試みも始まっていて、現在、iPS細胞を用いた治療を加齢黄斑変性の患者さんに応用する研究が行われていますが、将来網膜色素変性症にも応用できる可能性がでてきました。

8. この病気はどういう経過をたどるのですか

この病気は原則として進行性ですが、その進行の早さには極めて個人差があります。３０代でかなり視機能（視力、視野を合わせた呼び名）が低下する方もいれば、７０歳でも1.0の良好な視力の方もいます。長い経過の後に字が読みにくい状態（矯正視力0.1以下）になる方は多いですが、完全に失明する方はむしろあまり多くありません。この個人差はこの病気の原因となっている遺伝子変異が非常に多彩であるため、ひとりひとりが異なった遺伝子変異であることに由来するのかもしれません。しかし、同じ家系の中で当然同じ遺伝子変異と考えられる患者さんでもその進行度や重症度に差のある場合も判明してきましたので、まだわかっていない色々な要因によって病気の進行度や重症度が左右されている可能性があります。したがって同じ病名であるからといって同じ症状や重症度、進行度を示すわけではないことを十分に理解して下さい。その上で自分の病気の進行度や重症度を専門医に診断してもらうとよいでしょう。進行度をみるためには当然1回の診察だけでは診断は不可能です。定期的に何回か診察や検査を受けて初めてその人の進行度を予想することができます。近年、通常の眼底検査や眼底カメラ撮影による検査の他に、通常の検査では観察できない網膜色素上皮の変化をみる自発蛍光撮影、網膜の断層撮影が可能な光干渉断層撮影計（ＯＣＴ）が普及してきました。これらは比較的、患者さんが負担を感じることが少ない検査で、病気の診断の精度を上げるだけでなく、進み具合などを調べるのに有用であることが報告されています。

また、ほかの眼の病気も合併していることもあります。白内障は比較的多くみられます。白内障は水晶体（レンズ）が濁ってくる病気の総称で、高齢になると増える病気ですが、網膜色素変性症の一部の患者さんでは、より若い時からおこることもあります。水晶体の濁りのため光が散乱してまぶしくなったり、にじんでみえる、などを患者さんは自覚しま

す。網膜色素変性症があっても、手術的に水晶体の濁りを取り除いて代わりになる人工的なレンズ（眼内レンズ）に置き換えることは通常は可能です。他に目の病気がない方にくらべて、眼内レンズの位置が変化する、後発白内障になりやすいなどの合併症はおこるリスクがある程度は高くなりますので、手術後も眼科医の経過観察をうけ、必要に応じて対処（追加の治療）が可能です。手術後の見え方を予想することが困難なこともあるので、手術により得るものとリスクとを眼科医に相談したうえで手術の方針を決めることが大切です。

9. 次の病名はこの病気の別名又はこの病気に含まれる、あるいは深く関連する病名です。 ただし、これらの病気（病名）であっても医療費助成の対象とならないこともありますので、主治医に相談してください。

該当する病名はありません。

10. この病気に関する資料・関連リンク

網膜色素変性診療ガイドライン

https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=306&dispmid=909

情報提供：厚生労働省 難治性疾患政策研究班	
研究班名	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 研究班名簿
情報更新	令和5年11月（名簿更新:令和5年6月）

治験情報の検索

（公財）難病医学研究財団

- DVC1-0401網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の第I/IIa相医師主導治験

Copyright(C) 公益財団法人　難病医学研究財団/難病情報センター

網膜色素変性症（指定難病９０）

もうまくしきそへんせいしょう

病気の解説
(一般利用者向け)
概要・診断基準等
(厚生労働省作成)
よくある質問

「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。

○　概要

１．概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約0.1以下）となる例も多いが、
生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。
視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

２．原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

３．症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(１)夜盲

(２)視野狭窄

(３)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

４．治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

５．予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは40代に社会的失明状態になる。医学的失明

（光覚なし）に至る割合は高くない。60代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩

行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数（平成24年度医療受給者証保持者数）

27,158人

２．発病の機構

不明（遺伝子変異が原因と考えられている。）

３．効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし。）

４．長期の療養

必要（徐々に進行）

５．診断基準

あり

６．重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、II、III、IV度の者を対象とする。

○　情報提供元

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋市立大学医学部眼科　教授　小椋祐一郎

＜診断基準＞

１．自覚症状

① 夜盲

② 視野狭窄

③ 視力低下

④ 羞明（又は昼盲）

２．臨床検査所見

(１) 眼底所見

網膜血管狭小

粗造な網膜色調

骨小体様色素沈着

多発する白点

視神経萎縮

黄斑変性

(２) 網膜電図の異常（減弱型、陰性型、消失型）

(３) 眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光又は低蛍光

(４) 光干渉断層像で中心窩におけるエリプソイドゾーン（EZ）の異常（不連続又は消失）

３．診断のカテゴリー

① 進行性の病変である。

② 自覚症状で、上記のいずれか１つ以上がみられる。

③ 眼底所見で、上記のいずれか２つ以上がみられる。

④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。

⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記、①～⑤の全てを満たすものを、指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

＜重症度分類＞

重症度分類のII、III、IV度の者を対象とする。

I度：矯正視力 0.7以上、かつ視野狭窄なし

II度：矯正視力 0.7以上、視野狭窄あり

III度：矯正視力 0.7未満、0.2以上

IV度：矯正視力 0.2未満

注１：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注２：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンI-4視標で20度以内とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

（平成27年1月1日　概要・診断基準等 厚生労働省作成）

研究班からの情報：本疾病の関連資料・リンク

網膜色素変性診療ガイドライン

https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=306&dispmid=909

遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン

https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=638&dispmid=909

情報提供：厚生労働省 難治性疾患政策研究班

研究班名	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 研究班名簿
情報更新	令和5年11月（名簿更新:令和5年6月）

治験情報の検索

（公財）難病医学研究財団

- DVC1-0401網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の第I/IIa相医師主導治験

Copyright(C) 公益財団法人　難病医学研究財団/難病情報センター

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

黄斑ジストロフィに関する研究

研究分担者　国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長・角田　和繁
弘前大学・医学研究科・眼科教授・上野　真治
三重大学・医学系研究科・眼科教授・近藤　峰生
研究協力者　慈恵医科大学・葛飾医療センター・眼科教授・林　孝彰

研究要旨
今回我々は、網膜色素変性で進められている患者レジストリシステムを利用して黄斑ジストロフィの患者レジストリを開始した。また、昨年度の調査で解析した日本における黄斑ジストロフィの患者数調査の結果を英文論文にまとめて国際紙に発表した。さらに、代表的な黄斑ジストロフィであるABCA4に病的バリアントを有するスタルガルト病においては、多施設共同研究で63人の患者の遺伝型と臨床像を解析し、遺伝子型がtruncation/ truncationの患者ではより重症な臨床像を示すことが確認された。また難病のホームページをわかりやすく改変し、患者とその家族の利便性を向上させた。

A．研究目的

(1) 網膜色素変性で進められている患者レジストリシステムを利用して、黄斑ジストロフィにおいても患者レジストリを開始し、このレジストリを用いて日本における黄斑ジストロフィの臨床調査および将来の治療研究に役立てること。

(2) 昨年度の調査で解析した日本における黄斑ジストロフィの患者数調査の結果を英文論文にまとめて国際紙に発表すること。

(3) 黄斑ジストロフィの患者レジストリを用いて、小児期から青年期に発症する代表的な黄斑ジストロフィであるスタルガルト病の日本における遺伝子型と表現型の関連を明らかにすること。

(4)難病のホームページ（指定難病 301）を更新し、患者およびその家族に疾患の情報をわかりやすく伝えること。

B．研究方法

(1) これまで我々の研究班においては、網膜色素変性グループ（G2）では難病プラットフォームシステムを使用した患者レジストリ作成が進行していた。今回我々は G2 班と連携し、同じシステムを用いて黄斑ジストロフィの患者レジストリを構築できないかを検討した。

(2) 昨年度の調査で解析した日本における黄斑ジストロフィの患者数推定調査の結果を統計の専門家に相談して確認したのちに英文論文にまとめ、Jpn J Ophthal 誌に投稿した。

(3) 黄斑ジストロフィの専門家による 13

の施設からABCA4遺伝子の両アリルに病的バリアントを有する患者を解析した。遺伝学的検査には全エクソーム配列解析が用いられた。合致した患者に対してマルチモーダル網膜画像を含む包括的な眼科検査を行った。

(4) 難病のホームページの内容を見直し、患者やその家族にとって分かりやすい言葉を用いて修正し、新たな情報を加えて改訂した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

(1) 網膜色素変性グループ（G2）が使用している難病プラットフォームシステムを用いて黄斑ジストロフィの患者もレジストリが構築できることを確認した。現時点では既に50名以上の黄斑ジストロフィの登録が終わっている。

(2) 新たに診断された患者の年間推定数は以下の通りである： ベスト病が55.3例、スタルガルト病が36.7例、オカルト黄斑ジストロフィが35.8例、錐体（-杆体）ジストロフィーが160.6例、X連鎖性網膜分離症が31.0例、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィが29.8例、その他のタイプの黄斑ジストロフィが174.1例であった。主要施設で診断され、追跡調査を受けている黄斑ジストロフィー患者の総数は6651人と推定された。

(3) 63人の患者が研究された。(添付資料#) missense/missense 19例、missense/ truncation 23例、truncation/ truncationが21例であった。合計62の病的バリアントが同定され、29の新規バリアントが含まれた。6人の患者は、foveal sparingまたはfoveal structureの温存を特徴とする軽度の表現型を有しており、そのうち4人はmissense/missense、2人はmissense/truncationの遺伝子型であった。p.Arg212His変異体は、軽度の表現型を有する患者において最も頻度が高かった（4/12）。truncation/ truncationの患者では、数年以内に網膜変性が急速に進行した。

(4) 難病ホームページの中でも特に「患者への説明」に大幅な修正を行い、患者の利便性を向上させた。

D．考察

(1) 黄斑ジストロフィにおいても本年度より患者レジストリが本格的に開始された。これは日本における黄斑ジストロフィ患者の調査や臨床試験に役立つと考えられた。(2)日本における黄斑ジストロフィの推定患者数が国際誌に報告され、これにより患者数の国際比較が可能になった。(3)本邦におけるスタルガルト病の遺伝子型と表現型の関係が明らかとなった。(4) 難病ホームページの修正により、患者および家族が疾患の情報を得る際の利便性が向上した。今後も修正および加筆を加えていきたい。

E. 結論

黄斑ジストロフィの患者レジストリが開始された。これにより日本における黄斑ジ

ストロフィの遺伝子型や表現型の研究が進み、将来の臨床試験に役立てることができると考えられた。

Ｆ．健康危険情報 ： なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

1) Morohashi T, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T, Morioka I. Bardet-Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene. Doc Ophthalmol. Apr;146(2):165-171, 2023.
2) Hososhima S, Ueno S, Okado S, Inoue KI, Konno M, Yamauchi Y, Inoue K, Terasaki H, Kandori H, Tsunoda SP. A light-gated cation channel with high reactivity to weak light. Sci Rep. May 10;13(1):7625,2023
3) Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T. Electroretinographic abnormalities in Alport syndrome with a novel COL4A5 truncated variant (p.Try20GlyfsTer19). Doc Ophthalmol.Jun;146(3):281-291,2023
4) Matsushita I, Izumi H, Ueno S, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Kiuchi Y, Kondo H. Functional Characteristics of Diverse PAX6 Mutations Associated with Isolated Foveal Hypoplasia. Genes (Basel). Jul 21;14(7):1483, 2023.
5) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Ueno S, Matsuura T, Nakano T. A mild form of POC1B-associated retinal dystrophy with relatively preserved cone system function. Doc Ophthalmol. Aug;147(1):59-70,2023.
6) 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. Sep 5;24(18):13678,2023.
7) de Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Vincent A, Nasser F, Khateb S, Mahroo OA, Pontikos N, Vargas ME, Thiadens AAHJ, Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Jiménez-Rolando B, Martin-Merida MI, Avila-Fernandez A, Salas EC, Garcia-Sandoval B, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Wissinger B, Webster AR, Heon E, Boon CJF, Zrenner E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy: genotype-phenotype correlations - KCNV2 study group report 3. Br J Ophthalmol. Oct 18:bjo-2023-323640, 2023.
8) 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. Oct;254:193-202,2023.

9) Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, Mano F, Hayashi T, Kondo H, Mizobuchi K, Matsushita I, Suga A, Yoshitake K, Nakano T, Iwata T, Matsumoto C, Kusaka S. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis. Front Med (Lausanne).Nov 16;10:1280564,2023.

10) 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). Sep 26;14(10):1869, 2023.

11) Ota J, Inooka T, Okado S, Maeda N, Koyanagi Y, Kominami T, Nishiguchi KM, Ueno S. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients. Ophthalmic Genet.Oct;44(5):423-429,2023.

12) 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. Jan 2;65(1):41,2024.

13) 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. 16;264:36-43,2024.

14) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet.(Online ahead of print)

15) Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M. Nationwide epidemiologic

survey on incidence of macular dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. (Online ahead of print).

2. 学会発表

1) Kazushige Tsunoda; Investigation of the initial lesion site in macular dystrophy by fundus autofluorescence imaging
Scientific Paper Session(Surgical)7 Gene Therapy, FUJIRETINA, 2024,Tokyo,2024/3/22-24

2) Kaoru Fujinami, Yu Fujinami-Yokokawa, Lizhu Yang, Kwangsic Joo, Kazushige Tsunoda, Xiao Liu, Mineo Kondo, Izumi Naka, Jun Ohashi, Satomi Inoue, Kazuki Yamazawa, Tatsuo Matsunaga, Hisateru Tachimori, Hiroaki Miyata, Se Joon Woo, Ruifang Sui：Occult Macular Dysfunction Syndrome: Identification of multiple causative genes of macular dysfunction with normal fundus.The 68th Annual Meeting of Japanese Society of Human Genetics, Tokyo, 11th- 14th, October, 2023.

3) Kei Mizobuchi, Takaaki Hayashi, Koji Tanaka, Kazuki Kuniyoshi, Yusuke Murakami, Natsuko Nakamura, Kaoruko Torii, Atsushi Mizota, Akiko Maeda, Taro Kominami, Shinji Ueno, Koji Miura Nishiguchi, Yasuhiro Ikeda, Mineo Kondo, Kazushige Tsunoda, Yoshihiro Hotta,Tadashi Nakano. Genetic and clinical findings of ABCA4-associated retinopathy in a nationwide cohort. 優秀演題シンポジウム１　第 62 回網膜硝子体学会総会,横浜,　2023/11/24-26

4) 角田和繁, 川島弘彦, 林孝彰, 溝渕圭, 藤波 芳、Nougaret-type CSNB に特徴的な ERG 所見を示した黄斑ジストロフィ、第 70 回　日本臨床視覚電気生理学会、北九州、福岡、2024 年 2 月 2 日- 2 月 3 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3.その他　なし

Japanese Journal of Ophthalmology
https://doi.org/10.1007/s10384-024-01060-8

THE OFFICIAL INTERNATIONAL JOURNAL OF THE JAPANESE OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY

CLINICAL INVESTIGATION

Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan

Shinji Ueno[1] · Takaaki Hayashi[2] · Kazushige Tsunoda[3] · Takuya Aoki[4] · Mineo Kondo[5]

Received: 28 August 2023 / Accepted: 31 January 2024
© Japanese Ophthalmological Society 2024

Abstract

Purpose The aim of this study was to estimate the number of patients in Japan who had visited an ophthalmologist for macular dystrophy of various types, including Best vitelliform macular dystrophy (BVMD), Stargardt disease, occult macular dystrophy (OMD), cone (-rod) dystrophy, X-linked retinoschisis (XLRS), and central areolar choroid dystrophy (CACD).

Study design Nationwide epidemiologic survey

Methods Questionnaires were distributed to 965 major facilities, including all the university hospitals in Japan. The aim of the questionnaire was to determine the number of patients with each type of macular dystrophy who had visited an outpatient clinic during the past 5 years (January 2015 to December 2019).

Results Over 70% of the patients were diagnosed and followed up at university hospitals. The estimated annual number of newly diagnosed cases was as follows: 55.3 for BVMD, 36.7 for Stargardt disease, 35.8 for OMD, 160.6 for cone (-rod) dystrophy, 31.0 for XLRS, 29.8 for CACD, and 174.1 for other types of macular dystrophy. The total number of patients with macular dystrophy diagnosed and followed at major institutions was estimated to be 6651.

Conclusion This was the first nationwide survey of macular dystrophy in Japan and provided an approximate number of affected patients. The diagnosis of macular dystrophy is primarily carried out at facilities with affiliated specialists, such as university hospitals. By examining the incidence of multiple diseases simultaneously, we were able to compare the incidence of each type of macular dystrophy.

Keywords Best vitelliform macular dystrophy · Macular dystrophy · Occult macular dystrophy · Prevalence · Stargardt disease

Introduction

With the development of various treatment options, including gene therapy, inherited retinal diseases have attracted increased attention. In Japan, retinal diseases account for a relatively high percentage of the visually impaired population [1]. Among these, retinitis pigmentosa and macular dystrophy are designated as intractable diseases by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. Retinitis pigmentosa is the most common inherited retinal disease, with an incidence of 1 in 3000 to 5000 people [2–5]. However, the incidence and prevalence of macular dystrophy is not yet fully understood, not only in Japan but also in other countries, owing to its rarity and the difficulty in its diagnosis. In Japan, guidelines for the diagnosis of macular dystrophy were established in 2015 by the Research Committee on the Epidemiology of Intractable Diseases of Retinochoroidal and Optic Nerve Atrophy, in collaboration with the Japanese

Corresponding Author: Shinji Ueno

✉ Shinji Ueno
uenos@hirosaki-u.ac.jp

1 Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

2 Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

3 Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

4 Division of Clinical Epidemiology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

5 Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

Published online: 03 April 2024

Ophthalmological Society, which was authorized by the Ministry of Health, Labour, and Welfare (https://www.nanbyou.or.jp/entry/4798). According to these guidelines, macular dystrophy is classified into 7 types of diseases as follows: Best vitelliform macular dystrophy (BVMD), Stargardt disease, occult macular dystrophy (OMD), cone (-rod) dystrophy, X-linked retinoschisis (XLRS), central areolar choroid dystrophy (CACD), and other types of macular dystrophies. Other types of macular dystrophy are defined as degeneration of the macula that does not correspond to the diagnostic criteria defined by the 6 other types of macular dystrophy and exhibit a normal or nearly normal full-field electroretinogram (ERG). Other types of macular dystrophy include autosomal dominant familial drusen (Doyne honeycomb retinal dystrophy/Malattia Leventinese), North Carolina macular dystrophy, Sorsby fundus dystrophy, and atypical macular dystrophy.

This was the first nationwide epidemiologic survey of patients diagnosed with macular dystrophy in Japan. The study aimed to estimate the number of patients with each type of macular dystrophy in Japan. Our data will facilitate the improvement of welfare services and research on future clinical trials of patients with macular dystrophy.

Patients and methods

The institutional review board of Mie university ruled that approval was not required for the study owing to the study design involving questionnaires. The study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. In April 2020, questionnaires were mailed directly to the heads of 965 major facilities in Japan, which were certified as the strata of "selected departments" by the Japanese Ophthalmological Society according to previous similar epidemiologic surveys of intractable disease [6]. This included all the university hospitals in Japan. The purpose of the questionnaire was to determine the number of patients with macular dystrophy who had visited outpatient clinics over the past 5 years (January 2015 to December 2019). The questions assessed the number of new and long-standing patients (patients diagnosed before December 2014 and continuously followed thereafter). The former was used to determine the approximate annual incidence, and the latter was used to determine the number of patients who were diagnosed with and followed up for macular dystrophy in Japan. The heads of the facilities were requested to respond to the questionnaire.

Each facility received diagnostic criteria for the 7 types of macular dystrophy defined by the Research Committee on the Epidemiology of Intractable Diseases of Retinochoroidal and Optic Nerve Atrophy (https://www.nanbyou.or.jp/entry/4798). The facilities were asked to provide the patient numbers based on electronic medical records and disease name searches. Genetic testing was not included in the diagnostic criteria because it is not covered by health insurance in Japan. Among the 965 facilities, 646 responded to the questionnaire (response rate: 66.5%).

Aggregated data were used for all 3 analyses. First, we examined the proportion of patients attending university hospitals and their branches, which were thought to be affiliated with specialists. In this study, the collective term "university hospitals" refers to the university hospital itself and its associated branches.

In the second analysis, the number of patients with each type of macular dystrophy in Japan was assessed. We estimated the annual number of newly diagnosed cases of each type of macular dystrophy in Japan by dividing the sum of the number of patients reported by collection facilities by the response rates (0.66) and further divided this result by the span of 5 years. Additionally, we calculated the total number of patients followed up at major institutions in Japan over a 5-year period. This involved summing the newly diagnosed cases over 5 years and the number of long-standing patients diagnosed before December 2014 who received continuous follow-up thereafter. The resultant total was then divided by the response rates (0.66). We aimed to determine the characteristics of the incidence of each macular dystrophy disease in the Japanese population with reference to previous literature from other countries.

The third analysis examined the uneven distribution of patients with macular dystrophy according to region. The country was divided into 6 regions: Hokkaido, Tohoku, Kanto (including Yamanashi Prefecture), Chubu (including the Tokai, Hokuriku, and Shinetsu regions), Kinki, Chugoku/Shikoku, and Kyushu/Okinawa. The number of reported patients per region was calculated, and the number of patients per 10,000 people was estimated. On the basis of data from the Statistics Bureau of the Ministry of Internal Affairs and Communications in 2019 (https://www.stat.go.jp/), the population of each region was assumed to be 14 million for the Hokkaido/Tohoku region, 42.8 million for the Kanto region, 20.6 million for the Chubu region, 22.5 million for the Kinki region, 11.3 million for the Chugoku/Shikoku region, and 14.4 million for the Kyushu/Okinawa region.

Excel software (Microsoft Corporation, Redmond, WA, U.S) was used for the analysis and tabulation. The population was calculated on the basis of 2019 data published by the Statistics Bureau of the Ministry of Internal Affairs and Communications, assuming a total Japanese population of 126 million.

Results

Percentage of patients attending university hospitals

Overall, 646 facilities responded to the survey, of which 90 were university hospitals. University hospitals accounted for 14% of the responding facilities, but more than 70% of the reported patients, both new and long-standing patients, visited university hospitals (Table 1).

Table 2 shows the estimated number of newly diagnosed patients per year based on the number of new patients over a 5-year period for each type of macular dystrophy. The number of newly diagnosed patients was 55.3 for BVMD, 36.7 for Stargardt disease, 35.8 for OMD, 160.6 for cone (-rod) dystrophy, 31.0 for XLRS, 29.8 for CACD, and 174.1 for other types of macular dystrophy. In all, 520.3 patients were newly diagnosed with macular dystrophy each year.

The total number of patients diagnosed before December 2014 and followed up thereafter, plus the number of patients newly diagnosed during the 5-year period, was considered as the estimated number of patients who visited an ophthalmologist at any of the major hospitals during the 5-year period (Table 2). The total number of patients was 6651. By dividing the total population (126 million) by the number of patients being followed up and newly diagnosed with each type of macular dystrophy, it is possible to estimate the number of people in Japan attending the major facilities for each disease. This value was found to be approximately 1 in 180,000 for BVMD, 1 in 250,000 for Stargardt disease, 1 in 290,000 for OMD, 1 in 60,000 for cone (rod) dystrophy, 1 in 250,000 for XLRS, 1 in 330,000 for CACD, and 1 in 60,000 for other types of macular dystrophy.

The highest number of patients who visited the major facilities over 5 years were those with cone (-rod) dystrophy, followed by those with other types of macular dystrophy. The remaining diseases, including Stargardt disease, OMD, and CACD had similar numbers of cases, and the number of cases with BVMD was 1.6 to 1.8 times higher than the number of these diseases.

Table 3 shows the numbers of new and long-standing patients and their sum in each region. These are the actual numbers from 646 institutions that were not divided by the response rate (66.5%). The numbers of patients per 100,000 people who visited the selected institutions over a 5-year period are also shown in the Table 3. The number of patients was higher in densely populated areas such as the Kanto and Kinki regions, and the number of patients per population was also high in the Chugoku and Shikoku regions. In contrast, the number of patients per population tended to be low in the Tohoku/Hokkaido and Kyushu regions, which are depopulated and have low population densities. The number of patients per population in the Hokkaido/Tohoku region was approximately half of that in the Kinki region, which had the highest number of patients per population.

Table 1 Percentage of macular dystrophy patients attending university hospitals

	Newly diagnosed cases in 5 years	Long-standing cases in 5 years
(A) Responded 646 facilities	1730	2693
(B) 90 university hospitals	1237	1991
(B)/(A)	0.715	0.739

Discussion

This was the first nationwide survey on the incidence of macular dystrophy in Japan. Given that macular dystrophy is expected to be diagnosed at facilities with affiliated specialists, the estimated number of newly diagnosed patients

Table 2 Estimated number of new and long-standing patients with each type of macular dystrophy

	Newly diagnosed patients/year	Long-standing patients in 5 years	Sum of newly diagnosed and long-standing patients in 5 years
BVMD	55.3	421.1	697.7
Stargardt	33.7	335.3	503.8
OMD	35.8	254.1	433.1
Cone (-rod) dystrophy	160.6	1272.2	2088.7
XLRS	31.0	356.4	511.3
CACD	29.8	231.6	380.5
Other	174.1	1178.9	2049.6
Total	520.3	4049.6	6651.1

BVMD best vitelliform macular dystrophy, *OMD* occult macular dystrophy, *XLRS* X-linked retinoschisis, *CACD* central areolar choroid dystrophy

Table 3 Regional differences in the number of macular dystrophy cases

Region	(A) Population (million)	(B) Newly diagnosed macular dystrophy patients in 5 years	(C) Long-standing macular dystrophy patients in 5 years	(B)+(C)	Number of patients per 10,000 people $\frac{(B)+(C)}{(A)\times 10}$
Hokkaido/Tohoku	14.0	122	212	334	2.39
Kanto	42.8	571	1068	1639	3.83
Chubu	20.6	264	355	619	3.00
Kinki	22.5	406	590	996	4.43
Chugoku/Shikoku	11.3	174	265	439	3.88
Kyushu/Okinawa	14.4	193	203	396	2.75

is thought to be close to the actual number. In this study, it was found that many patients attended university hospitals with high expertise and that fewer patients were diagnosed and followed up in rural areas, where depopulation is increasing. By simultaneously examining multiple diseases, we were able to determine the most common type of macular dystrophy in Japan. It was estimated that approximately 520 patients in Japan are diagnosed with macular dystrophy annually.

Number of patients at university hospitals

In Japan, patients with rare diseases are referred by local clinics to highly specialized medical institutions, including university hospitals. In this survey, we found that in Japan, macular dystrophy is often diagnosed and followed up at university hospitals, which are usually affiliated with retina specialists. One possible reason for this trend could be that the diagnosis of macular dystrophy requires special equipment, such as ERG and fundus autofluorescence, which can only be performed at more specialized facilities. In addition, with recent advances in research, such as genetic analysis, patients may prefer to visit university hospitals for inherited retinal diseases. However, because there is no effective treatment for macular dystrophy after diagnosis, many patients may visit local ophthalmology clinics instead of specialized facilities or stop ophthalmology follow-up altogether. Therefore, the actual number of patients in Japan is expected to be much higher than the number of new and long-standing patients combined.

Characteristics of each disease

BVMD

According to studies conducted in other countries, the prevalence of BVMD varied among reports. In the United States, it was estimated to be about 1 in 20,000 people according to data from a specific region [7], and in Denmark, it was estimated to be at least 1.5 in 100,000 people [8]. In the present study, the number of patients with BVMD attending ophthalmology hospitals in Japan was about 700, which was calculated as 1 in 180,000 people. We could not directly compare the current data with those of previous reports because many patients may not have visited hospitals owing to having stable symptoms. However, our data seemed to be closer to those of previous reports from Denmark (1.5/100,000).

Stargardt disease

Stargardt disease is one of the most common causes of inherited childhood and adult visual impairment in Europe and the United States [9]. However, it has long been believed that Stargardt disease is not as common in Japan as in Western countries. In Europe and the United States, Stargardt disease is estimated to occur in one in every 8000 to 10,000 individuals. This estimated number was expected because Stargardt disease is more common than retinoblastoma and less common than retinitis pigmentosa and this is not reported in epidemiologic studies [10]. A recent national survey in the United Kingdom reported 0.127 cases per 100,000 people per year (81 cases per year/60 million population) [10]. This survey was a national survey conducted by reporting of cases of diagnosed Stargardt disease throughout the United Kingdom, and the survey methodology was similar to that of our study. Applying our results to this study, the incidence of Stargardt disease was 0.0267 cases per 100,000 people per year, indicating that the incidence in Japan was approximately one-fifth of that in the United Kingdom. This demonstrated a possible difference in the prevalence of Stargardt disease among diverse ethnicities.

OMD

OMD was first reported by the ophthalmologist Yozo Miyake, in Japan [11, 12]. Therefore, clinical and genetic research on OMD, including the discovery of the causative gene, *RP1L1*, and abnormal OCT findings in the outer retina, have mainly been conducted in Japan [13–15]. The condition with mutations in *RP1L1* is specifically called

RP1L1-related macular dystrophy, or Miyake disease [16, 17]. Although it is a difficult disease to diagnose, it is highly recognized in Japan, and we suspected that more OMD patients are diagnosed in Japan than in other countries. This study revealed that OMD occurred as frequently as Stargardt disease and CACD in Japan.

Cone (-rod) dystrophy

In this study, cone (rod) dystrophy had the highest incidence of newly diagnosed patients per year among patients with macular dystrophies. On the basis of the number of patients, including both new and long-standing patients, the estimated number of patients with cone (rod) dystrophy in the population was approximately 1 in 60,000. In previous reports, the frequency of cone dystrophy was reported to be 1 in 30,000 to 40,000 people [18], whereas that of cone-rod dystrophy has also been reported to be 1 in 30,000 to 40,000 people [19, 20]. These data were not derived from epidemiologic data but were estimated from the incidence of causative genes. The prevalence in our survey (about 1 in 60,000) is likely to be even higher than that estimated from previous data, when considering the dropout of followed-up patients or patients followed up at clinics that were not selected for this survey. Cone (-rod) dystrophy was defined as macular dystrophies with or without fundus abnormalities and those with reduced response to photopic ERGs (and scotopic ERGs for cone-rod dystrophy). This study might have included various types of inherited retinal degeneration because it was difficult for nonspecialists of ERG to diagnose, which might have led to an overestimation of the number of patients.

XLRS

XLRS has the unique features of OCT (retinoschisis) and ERG (negative waveform); therefore, its diagnosis is considered confirmatory. However, the prevalence of XLRS has not been determined previously. In our study, about 510 patients with XLRS, including new and long-standing patients, attended the institutions participating in this survey, indicating 1 per 250,000 of the population. Considering the dropout rate of a non-negligible number of patients during follow-up, the actual number of patients with XLRS may be much higher.

CACD

Few epidemiologic reports on CACD have been published; however, the number of newly diagnosed patients in the present study was comparable to the annual incidence of Stargardt disease, OMD, and XLRS. Usually, CACD is diagnosed at an older age than is Stargardt disease or XLRS, and the actual number of patients with CACD is expected to be smaller than those with these diseases.

Other types of macular dystrophy

Cases diagnosed with other types of macular dystrophies were higher in both the newly diagnosed and the long-standing cases in this survey. The diagnosis of macular dystrophy is sometimes difficult in daily practice because of the similarity between hereditary and acquired macular degeneration. Therefore, the overestimation of this type of macular dystrophy should be considered. However, it is necessary to establish a disease definition that enables accurate classification of other types of macular dystrophy more accurately in the future.

Regional segregation

Japan is an almost monoethnic country with a relatively uniform genetic background, small land area, and high degree of interregional mobility. Therefore, the regional differences in the incidence of inherited retinal diseases are assumed to be small. In this study, we suspected that the variation in the number of patients among regions was largely due to social factors. The disparity in medical care between rural and urban areas is an urgent problem in Japan. In rural areas, a shortage of doctors and lack of hospitals force many patients to visit distant hospitals. The low number of patients per population in the Hokkaido-Tohoku and Kyushu regions may indicate difficulty in visiting specialized hospitals or university hospitals in these regions. The fact that there was a 2-fold difference between rural and urban areas might indicate that the number of patients in rural areas was underestimated.

Limitations

In adhering to the guidelines provided by a research group under the Ministry of Health, Labour, and Welfare in Japan (https://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf) , our survey encountered certain limitations. The recommended approach entails the distribution of the questionnaire not only to large hospitals like university hospitals, but also to smaller clinics. It is also recommended that after the results of the first questionnaire have been compiled, a second questionnaire should be sent to obtain detailed clinical and genetic information for individual patients. However, in this study, we did not send the questionnaire to smaller clinics because we assumed it would be challenging to make an accurate diagnosis in such clinics. Further we did not conduct a secondary survey because the first questionnaire included multiple

diseases, and it was difficult to obtain clinical findings from a large number of patients through a second questionnaire. These deviations from the guidelines may have reduced the accuracy of the data.

In Japan, genetic testing has not been introduced into routine medical practice, and the diagnosis of diseases such as BVMD, Stargardt disease, and XLRS is still based on the clinical findings, even though the causative genes of these diseases have been determined. Therefore, the diagnosis depends on the judgment of each physician, and the accuracy of the diagnosis of the disease is not always ensured. Therefore, it is possible that the number of patients with each disease was either overestimated or underestimated owing to the misdiagnosis of atypical clinical findings. Distinguishing between BVMD and acquired vitelliform lesions is particularly difficult. In addition, the diagnosis of OMD is also difficult, and the possibility exists of misdiagnosing nonhereditary diseases or cone dystrophy without fundus abnormalities as OMD. Some cases of CACD have a characteristic fundus, but also have reduced cone and scotopic full-field ERGs, which may overlap with the diagnosis of cone-rod dystrophy. In addition, patients diagnosed with CACD, cone-rod dystrophy, or other types of macular dystrophy, especially those aged 50 years or older, may have dry age-related macular degeneration or macular atrophy due to high myopia.

Another limitation of this study was that the analysis was based on a survey of 965 selected facilities, and the number of cases diagnosed and followed up at other clinics was underestimated; however, the number was probably not very high. The number of duplicate cases involving the same patient from multiple centers was also unknown.

To our knowledge, this was the first epidemiologic investigation on macular dystrophy in Japan. Over 70% of the patients were diagnosed and followed up at university hospitals. The number of annually diagnosed cases of BVMD was approximately 55, and that of Stargardt disease, OMD, XLRS, and CACD was each approximately 30. In contrast, the number of patients with cone (-rod) dystrophy and other types of macular dystrophy was higher. There were some regional variations in the number of patients: in rural areas, fewer patients were diagnosed or followed up at hospitals than in urban areas.

Acknowledgements This study was supported by the Research Committee on the Epidemiology of Intractable Diseases of Retinochoroidal and Optic Nerve Atrophy. Medical writing and editing support were provided by Editage.

Declarations

Conflict of interest S. Ueno, None; T. Hayashi, None; K. Tsunoda, None; T. Aoki, None; M. Kondo, None.

References

1. Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R, Fujiwara M, Kanenaga K, Yamashita H, et al. A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019: impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J Ophthalmol. 2023;67:346–52.
2. Bundey S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the city of Birmingham. I Prevalence J Med Genet. 1984;21:417–20.
3. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol. 1984;97:357–65.
4. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 2002. https://doi.org/10.1046/j.1395-3907.2002.00001.x.
5. You QS, Xu L, Wang YX, Liang QF, Cui TT, Yang XH, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in North China: the Beijing eye public health care project. Acta Ophthalmol. 2013;91:e499-500.
6. Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, Shikishima K, Ishikawa H, Wakakura M, et al. Nationwide epidemiological survey of leber hereditary optic neuropathy in Japan. J Epidemiol. 2017;27:447–50.
7. Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Vitelliform dystrophies: prevalence in Olmsted county, Minnesota United States. Ophthalmic Genet. 2017;38:143–7.
8. Bitner H, Schatz P, Mizrahi-Meissonnier L, Sharon D, Rosenberg T. Frequency, genotype, and clinical spectrum of best vitelliform macular dystrophy: data from a national center in Denmark. Am J Ophthalmol. 2012;154:403-12.e4.
9. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Br J Ophthalmol. 2017;101:25–30.
10. Spiteri Cornish K, Ho J, Downes S, Scott NW, Bainbridge J, Lois N. The epidemiology of stargardt disease in the United Kingdom. Ophthalmol Retina. 2017;1:508–13.
11. Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. Am J Ophthalmol. 1989;108:292–9.
12. Miyake Y, Tsunoda K. Occult macular dystrophy. Jpn J Ophthalmol. 2015;59:71–80.
13. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant mutations in *RP1L1* are responsible for occult macular dystrophy. Am J Hum Genet. 2010;87:424–9.
14. Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, et al. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP1L1* gene. Retina. 2012;32:1135–47.
15. Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, et al. Pathologic changes of cone photoreceptors in eyes with occult macular dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:7243–9.
16. Fujinami K, Kameya S, Kikuchi S, Ueno S, Kondo M, Hayashi T, et al. Novel *RP1L1* variants and genotype-photoreceptor microstructural phenotype associations in cohort of Japanese patients with occult macular dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:4837–46.
17. Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, et al. Clinical stages of occult macular dystrophy based on optical coherence tomographic findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:4691–700.
18. Roosing S, Thiadens AA, Hoyng CB, Klaver CC, den Hollander AI, Cremers FP. Causes and consequences of inherited cone disorders. Prog Retin Eye Res. 2014;42:1–26.
19. Hamel CP, Griffoin JM, Bazalgette C, Lasquellec L, Duval PA, Bareil C, et al. Molecular genetics of pigmentary retinopathies:

identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLRS1 genes. J Fr Ophtalmol. 2000;23:985–95.
20. Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:7.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Genetic and Clinical Features of *ABCA4*-Associated Retinopathy in a Japanese Nationwide Cohort

KEI MIZOBUCHI, TAKAAKI HAYASHI, KOJI TANAKA, KAZUKI KUNIYOSHI, YUSUKE MURAKAMI, NATSUKO NAKAMURA, KAORUKO TORII, ATSUSHI MIZOTA, DAIKI SAKAI, AKIKO MAEDA, TARO KOMINAMI, SHINJI UENO, SHUNJI KUSAKA, KOJI M NISHIGUCHI, YASUHIRO IKEDA, MINEO KONDO, KAZUSHIGE TSUNODA, YOSHIHIRO HOTTA, AND TADASHI NAKANO

• PURPOSE: To clarify the genetic and clinical features of Japanese patients with *ABCA4*-associated retinopathy.
• DESIGN: Retrospective, multicenter cohort study.
• METHODS: Patients with retinal degeneration and biallelic *ABCA4* variants were recruited from 13 different hospitals. Whole exome sequencing analysis was used for genetic testing. Comprehensive ophthalmic examinations were performed on matched patients. The primary outcome measure was identifying multimodal retinal imaging findings associated with disease progression.
• RESULTS: This study included 63 patients: 19 with missense/missense, 23 with missense/truncation, and 21 with truncation/truncation genotypes. In total, 62 variants were identified, including 29 novel variants. Six patients had a mild phenotype characterized by foveal-sparing or preserved foveal structure, including 4 with missense/missense and 2 with missense/truncation genotypes. The p.Arg212His variant was the most frequent in patients with mild phenotypes (4/12 alleles). Clinical findings showed a disease duration-dependent worsening of the phenotypic stage. Patients with the truncation/truncation genotype exhibited rapid retinal degeneration within a few years and definite fundus autofluorescence imaging patterns, including hyper autofluorescence at the macula and few or no flecks.
• CONCLUSIONS: Our results indicate that missense/missense or missense/truncation genotypes, including the p.Arg212His variant, are associated with a relatively mild phenotype. In contrast, the truncation/truncation genotype causes rapid and severe retinal degeneration in Japanese patients with *ABCA4*-associated retinopathy. These data are vital in predicting patient prognosis, guiding genetic counseling, and stratifying patients for future clinical trials. (Am J Ophthalmol 2024;264: 36–43.
© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))

AJO.com Supplemental Material available at AJO.com.
Accepted for publication March 11, 2024.

Department of Ophthalmology (K.M., T.H., T.N.), The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; Department of Ophthalmology, Katsushika Medical Center (T.H.), The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences (K.T.), Nihon University School of Medicine, Nihon University Hospital, Tokyo, Japan; Department of Ophthalmology (K.K., S.K.), Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-sayama, Japan; Department of Ophthalmology (Y.M.), Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; Department of Ophthalmology (N.N.), The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Department of Ophthalmology (K.T., Y.H.), Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka, Japan; Department of Ophthalmology (A.M.), Teikyo University, Tokyo, Japan; Department of Ophthalmology (D.S., A.M.), Kobe City Eye Hospital, Kobe, Japan.; Department of Ophthalmology (T.K., S.U., K.M.N.), Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan; Department of Ophthalmology (S.U.), Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori, Japan; Department of Ophthalmology (Y.I.), Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; Department of Ophthalmology (M.K.), Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan; Division of Vision Research (K.T.), National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

Inquiries to Takaaki Hayashi, Department of Ophthalmology, Katsushika Medical Center, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; e-mail: taka@jikei.ac.jp

IN 1997, STARGARDT DISEASE (STGD1, MIM: 248200) WAS first reported to be caused by biallelic variants of the ATP-binding cassette transporter, alpha 4 subunit (*ABCA4*) gene.[1] These variants are associated with several retinal conditions, including bull's-eye maculopathy,[2] macular atrophy,[3] fundus flavimaculatus,[4] cone-rod dystrophy, and retinitis pigmentosa.[5-7] *ABCA4*-associated retinopathy is a commonly inherited retinal disorder, affecting approximately 1 in 8000 to 10,000 people.[8,9] A recent national survey in the United Kingdom reported a yearly incidence of 0.127 per 100,000 population,[10] which is 5 times higher than that observed in a study from the Nationwide Epidemiological Survey of Macular Dystrophy in Japan.[11] Previous large cohort studies have identified genotype-phenotype correlations in patients with *ABCA4*-associated retinopathy, showing that disease severity correlates with variant severity and worsens over time.[12,13]

Notably, several therapies, including oral treatments[14] and gene therapies using adeno-associated viruses,[15] other large vectors,[16,17] and antisense oligonucleotides,[18]

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
0002-9394/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.03.007

have recently been explored. However, *ABCA4*-associated retinopathy is rare among the Japanese, accounting for 1.7% of inherited retinal disorder cases (20 of 1210 pedigrees).[19] With imminent clinical trials, it is crucial to thoroughly investigate this retinopathy's genetic and clinical characteristics in Japanese patients to precisely evaluate treatment efficacy and timing of interventions. This study represents the first nationwide Japanese cohort focused on *ABCA4*-associated retinopathy, aiming to elucidate the genetic and clinical profiles of patients with this condition, particularly concerning disease progression and genotype.

METHODS

• **ETHICS STATEMENT:** The Institutional Review Boards of The Jikei University School of Medicine (approval number 24-231 6997), Nihon University School of Medicine (approval number 20211105), Kindai University Faculty of Medicine (approval number 22-132 and R05-071), Kyushu University (approval number 536-08), The University of Tokyo (approval number 2018191G), Hamamatsu University School of Medicine (approval number 14-040), Teikyo University (approval number 10-007-5), Kobe City Eye Hospital (approval number E19002), Nagoya University Graduate School of Medicine (approval Number: 2020-0598), University of Miyazaki (approval number G-0118), Mie University Graduate School of Medicine (approval number MIE-2429), and the National Hospital Organization Tokyo Medical Center (approval number R18-029) approved this study. The study protocol followed the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent.

• **INCLUSION CRITERIA:** We studied 3324 patients with inherited retinal disorders who underwent genetic analysis. The inclusion criteria for patients were retinal degeneration conditions, such as macular dystrophy, cone-rod dystrophy, and retinitis pigmentosa phenotypes. Eligible patients exhibited either homozygous or compound heterozygous variants in the *ABCA4* gene as confirmed by genetic analysis across the consortium of 13 participating hospitals. The phenotypes were determined using findings from multimodal retinal imaging, visual field testing, and full-field electroretinography.

• **MOLECULAR GENETIC ANALYSIS:** Genetic testing was performed using whole exome sequencing analysis based on previously described methods.[20-23] The pathogenicity of the *ABCA4* variants was evaluated using the Human Gene Mutation Database Professional (HGMD, http://www.hgmd.cf.ac.uk/), ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/), Genome Aggregation Database (gnomAD, https://gnomad.broadinstitute.org/), and the Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorp; https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/). Patients with biallelic *ABCA4* variants were classified into 3 groups according to their genotypes (missense/missense, missense/truncation, and truncation/truncation) based on a modified method from a previous study.[24] Consequently, canonical and non-canonical splice site, frameshift, and stop-gain variants were defined as truncation variants.

• **CLINICAL EXAMINATIONS:** Comprehensive ophthalmic examinations, including medical review (age at onset and chief complaint), decimal best-corrected visual acuity (BCVA), fundus photograph, and short-wavelength fundus autofluorescence imaging (FAF) were performed using Spectralis HRA (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), and/or Optos 200Tx/California, ultrawidefield retinal imaging system (Optos, Dunfermline, UK), optical coherence tomography (OCT; Carl Zeiss Meditec AG, Dublin, CA, USA), and Goldmann perimetry (Haag Streit, Bern, Switzerland).

Phenotypic stage analysis

We analyzed the correlations between the phenotypic stage, disease duration, and BCVA across 3 genotypes. Based on the findings of well-established studies,[4,13,25] the ophthalmologists K.M. and T.H. conducted independent evaluations of the phenotypic stages, utilizing fundus imaging and specific criteria outlined below:

Stage I: Macular lesions limited to the macula, exhibiting irregular pigmentary alterations, a bull's-eye maculopathy, or a distinctive "beaten-bronze" appearance.

Stage II: Macular lesions with characteristic yellowish flecks that emanate from the macula and extend beyond the vascular arcades and optic disc.

Stage III: Diffuse atrophy of the macular choriocapillaris with associated resorption of flecks within the macular area.

Stage IV: Extensive atrophy of the choriocapillaris accompanied by pigment deposition in the central posterior pole or further.

Representative images of each stage are shown in Figure 1.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), R and R-studio (version 3.6.3; http://www.R-project.org/). Bonferroni's multiple comparison test was used to determine the significant differences in the age at onset and patients with each genotype. Decimal BCVA was converted to a logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units for statistical analysis. Furthermore, the BCVA of counting fingers, hand motions, and light perceptions were converted to 2.0, 2.4, and 2.7 logMAR units, respectively.[26] Kaplan–Meier survival curves with the log-rank test were used to compare survival experiences (logMAR BCVA) among the

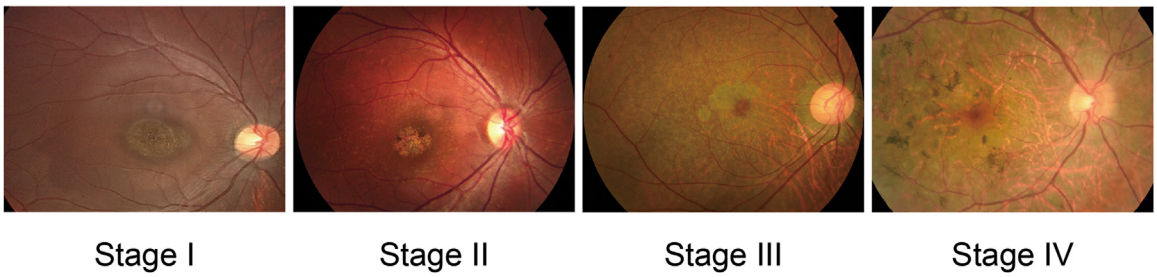


FIGURE 1. Representative imaging of each stage in patients with *ABCA4*-associated retinopathy.
Stage I: Macular lesions limited to the macula, exhibiting irregular pigmentary alterations, a bull's-eye maculopathy, or a distinctive "beaten-bronze" appearance. Stage II: Macular lesions with characteristic yellowish flecks that emanate from the macula and extend beyond the vascular arcades and optic disc. Stage III: Diffuse atrophy of the macular choriocapillaris with associated resorption of flecks within the macular area. Stage IV: Extensive atrophy of the choriocapillaris accompanied by pigment deposition in the central posterior pole or further.

3 genotypes. A significance threshold of $P < .05$ was established, and for cases where this was achieved among the 3 genotypes, a Bonferroni correction was applied to pinpoint which genotype pairs exhibited significant differences, using an adjusted significance level of $P < .017$.

RESULTS

• **MOLECULAR GENETIC FINDINGS:** In total, 63 patients who met the inclusion criteria were recruited, and 62 variants were identified, including 29 novel ones (Supplemental Tables 1 and 2). Of these variants, 42 were missense (67.7%), 9 were stop-gain (14.5%), 6 were frameshift (9.7%), and 5 were canonical/noncanonical splice-site variants (8.1%). The patients were categorized into 3 genotype groups: 19 (30.2%), 23 (36.5%), and 21 (33.3%) with missense/missense, missense/truncation, and truncation/truncation genotypes, respectively.

• **CLINICAL FINDINGS:** Supplemental Table 1 presents the clinical findings in the 63 patients with biallelic *ABCA4* variants, including the age at onset, symptoms, disease duration (from onset to examination), BCVA (first and last examinations), and the phenotypic stage (first and last examinations).

Age at onset

Patients with truncation/truncation genotypes had a younger age at onset (7.29 ± 2.37 years; range, 3-11 years) than did those with missense/missense genotypes (26.44 ± 19.46 years; range, 6-68 years; $P = .000$) and missense/truncation (17.81 ± 11.75 years; range, 6-40 years; $P = .030$) genotypes. However, the patients with missense/missense and missense/truncation genotypes ($P = .234$) showed no differences in the age at onset (Figure 2).

Survival curves of visual acuity

Kaplan–Meier survival curves were initially plotted using a cutoff of 1.0 logMAR unit (equivalent to 0.1 a decimal visual acuity) to estimate the changes in BCVA during the disease course in all 63 patients. The survival curves indicated that BCVA required a median duration of 42 years to reach a 1.0 logMAR unit. Subsequently, comparing the BCVA progression among the 3 genotypes (missense/missense, missense/truncation, and truncation/truncation) showed that the median age for BCVA to reach a 1.0 logMAR unit was the late 60s, approximately 50 years, and approximately 30 years in patients with the missense/missense, missense/truncation, and truncation/truncation genotypes, respectively (Figure 3). The genotype comparison results were as follows: a significant difference was observed between the missense/missense and truncation/truncation genotypes ($P = .003$), as well as between the missense/truncation and truncation/truncation genotypes ($P = .003$). However, no significant difference was noted when comparing the missense/missense genotype with the missense/truncation genotype ($P = .900$) (Figure 3).

Phenotypic stage

Supplemental Figure 1 illustrates the correlations among the phenotypic stage, disease duration, and logMAR BCVA for the 3 genotypes. Among 15 patients with the missense/missense genotype, all but 5 patients (JU0266, JU2182, JU2189, JU2211, and Teikyo1024) exhibited an early stage (stage I or II) within the first 20 years of disease onset. Patients exhibited varying correlations between phenotypic stage and disease duration, and between phenotypic stage and logMAR BCVA. In 18 patients with the missense/truncation genotype, there was a tendency for the phenotypic stage to progressively worsen over time; however, some (JU0717, JU2154, and Kinki141-107) remained at an early stage (stage I or II) despite having had the disease for >20 years. This pattern was also observed in the correlation between the phenotypic stage and logMAR BCVA.

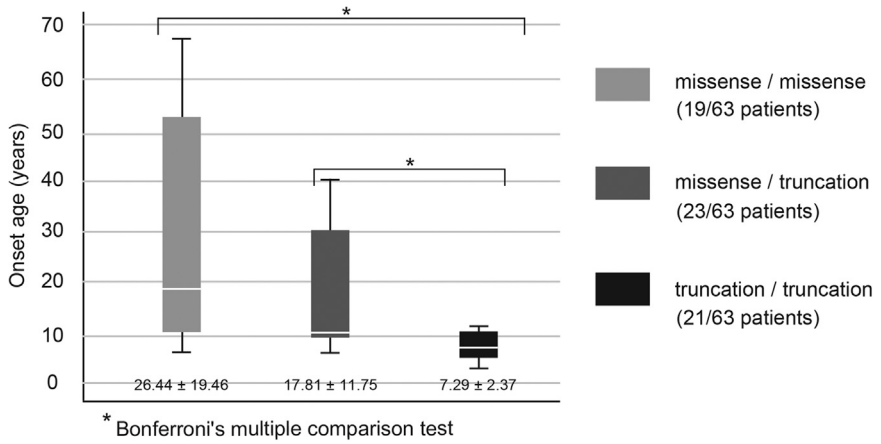


FIGURE 2. Age at onset across genotypes. Patients with the truncation/truncation genotype have a significantly younger age at onset (7.29 ± 2.37 years; range, 3-11 years) compared with those with missense/missense (23.60 ± 16.45 years; range, 6-50 years) and missense/truncation (16.90 ± 11.27 years; range, 6-40 years) genotypes, with *P*-values of <0.001 and 0.020, respectively. However, the missense/missense and missense/truncation genotypes show no significant differences in age at onset (*P* = .234).

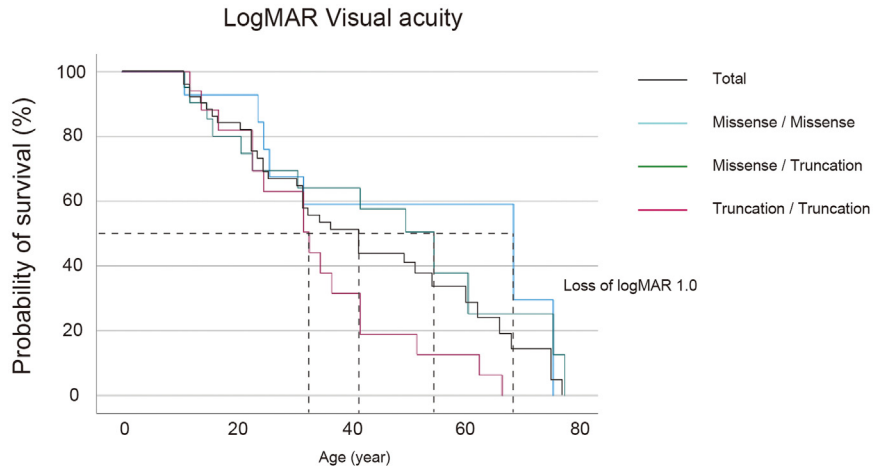


FIGURE 3. Survival curves and clinical course of visual acuity. Kaplan–Meier survival curves are plotted using a cut-off of 1.0 logMAR unit, equivalent to 0.1 a decimal visual acuity. In all 63 patients, the survival curves indicate that the median duration required for best-corrected visual acuity (BCVA) to decline to a 1.0 logMAR unit in half of the patients is 42 years. When comparing progression among the 3 genotypes, we find that the median age in patients when BCVA reaches a 1.0 logMAR unit is the late 60s, approximately 50 years, and approximately 30 years for the missense/missense, missense/truncation, and truncation/truncation genotypes, respectively. Log-rank test with Bonferroni correction is applied for the comparisons. The genotype comparison results show significant differences between missense/missense and truncation/truncation (*P* = .003) and between missense/truncation and truncation/truncation (*P* = .003) but not between missense/missense and missense/truncation (*P* = .900).

In 15 patients with the truncation/truncation genotype, a clear time-dependent progression of the phenotypic stage was observed. Furthermore, logMAR BCVA also deteriorated with the worsening of the phenotypic stage.

Multimodal retinal imaging

Supplemental Figure 2 shows the detailed multimodal retinal images of representative patients across the 3 genotypes.

Missense/missense genotype

In patients with missense/missense genotypes, fundus photography findings generally showed a gradually worsened phenotypic stage over time. However, this trend was not observed in patients with foveal sparing or a preserved foveal structure (JU2151, JU2182, and JU2211). Flecks were observed in all early stage patients (KA304, KA241, KA115, and JU2151) but were absent in those at the end-stage (Teikyo1024, JU0266, JU2182, JU2189, and JU2211). FAF imaging revealed hypo-AF in the macular region, indicating macular degeneration or atrophy with a combination of hypo-AF and hyper-AF. This was consistent with flecks in the surrounding area in early-stage patients. In contrast, end-stage patients showed hypo-AF extending beyond the arcade vessels. The OCT

findings demonstrated foveal-sparing or preserved foveal structure in some patients, specifically those identified as JU2151 (p.Arg212His and p.His1865Tyr), JU2182 (p.Asp586Glu and p.Gly2041Asp), JU2189 (p.Arg212His and p.Arg212His), and JU2211 (p.Arg212His and p.Asn269Ser). Conversely, a different group of patients showed a disruption of the outer retinal layers at the fovea, including KA304 (p.Arg511Cys and p.Val675Ile), KA241 (p.Gly1623Ser and p.Arg1862Cys), and KA115 (p.Thr1019Met and p.Cys1488Tyr). Over the 8-year follow-up, the 68-year-old patient (JU2189) exhibited progressive damage to the outer retinal layers at the fovea.

Missense/truncation genotype

Fundus photography findings indicated that the phenotypic stage consistently worsened with increasing disease duration in patients with the missense/truncated genotype. Notably, all patients but one (KA074) had flecks throughout the disease course. The FAF findings revealed hypo-AF in the macular area, consistent with macular degeneration or atrophy, with or without additional hypo-AF and hyper-AF around the area, corresponding to flecks in all patients. OCT findings revealed foveal sparing in 2 patients (JU0657 and JU2208) and a disruption of the outer retinal layers at the fovea in other patients (N528, JU0099, JU0666, and KA074). However, 1 patient (JU0657) exhibited this disruption in the outer retinal layers at the fovea over time.

Truncation/truncation genotype

Fundus photography initially showed discoloration or a normal appearance in patients with the truncation/truncation genotype; however, all patients had rapidly increased retinal degeneration from the arcade vessels to the peripheral retina as the disease progressed. Only a few or no flecks were observed throughout the disease course. During the first examination, FAF findings revealed a normal appearance or hypo-AF in the macular region, with hyper-AF around the area (beyond the arcade vessels). Over time, all patients but one (JU1315) exhibited an expansion of hypo-AF beyond the arcades of vessels. In patient JU1315, hypo-AF was localized to the macular region, a finding that aligns with the expected macular degeneration or atrophy, accompanied by areas of both hypo-AF and hyper-AF nearby. The OCT findings revealed that during the disease course, there was a disruption in the outer retinal layers at the fovea in all patients studied.

DISCUSSION

This study characterized the genetic and clinical features in 63 Japanese patients with biallelic *ABCA4* variants.

In total, 62 distinct *ABCA4* variants were identified, including 41 missense (67.2%), 9 stop-gain (14.8%), 6 frameshifts (9.8%), and 5 splice site variants (8.2%). These findings are consistent with those of previous studies.[12,13] A previously proposed genotype-phenotype correlation, with phenotypic severity dependent on variant severity, was observed in our cohort, particularly regarding age at onset (Figure 2) and visual acuity (Figure 3). Regarding the mild phenotype characterized by foveal sparing or preserved foveal structure, a large Spanish cohort of 506 patients with STGD1 reported only 8 cases of foveal sparing[12] predominantly with genotypes comprising 6 missense/missense and 2 missense/truncation genotypes. Our study observed a mild phenotype in 6 out of 63 patients, with 4 (JU2151, JU2182, JU2189, and JU2211) and 2 (JU0657 and JU2208) with the missense/missense and missense/truncation genotypes, respectively. Previous research suggests that milder phenotypes are strongly associated with the hypomorphic variants (p.Gly1961Glu and p.Arg2030Gln),[27-30] and these vary across ethnic groups.[25] Notably, the p.Arg212His variant was the most frequently observed (4 of 12 alleles) in our patients with a mild phenotype (JU0657, JU2151, JU2182, JU2189, JU2208, and JU2211), suggesting it as a possible hypomorphic variant in Japanese patients with *ABCA4*-associated retinopathy. The p.Arg212His variant has also been detected in previously reported cases of STGD1[31–33]; however, detailed clinical features have not been described. In contrast, a previous study has shown that the alternative variant (p.Arg212Cys) in a homozygous state is associated with a mild phenotype with retention of some ABCA4 protein function.[30] This supports our findings indicating that the p.Arg212His variant is also associated with a mild phenotype.

Previous large cohort studies have elucidated the clinical features and disease progression in patients with biallelic *ABCA4* variants.[12,13] Wang et al. described the disease progression in 42 patients with long-term follow-up, suggesting that the phenotypic stage progressed in a time-dependent manner.[13] Consistent with these findings, our study observed a similar time-dependent progression of the phenotypic stage (retinal degeneration) (Supplemental Figure 1). However, no correlation was found between the phenotypic stage and disease duration in patients with a mild phenotype. This suggests that the actual disease duration may be longer than perceived because of subtle symptoms. Our research also investigated clinical variations based on genotype. A previous study found distinct clinical features in patients with rapid-onset chorioretinopathy (ROC), linked to more deleterious variants, such as truncating variant, differing from other *ABCA4*-associated retinopathy variants.[34] This study observed that deterioration of the macula began with an intense/hyper-AF and homogeneous signal on FAF, followed by a coalescing pattern of ROC within the subsequent decade.[34] Similarly, disease progression is characterized by an expansion of areas with decreased AF of the macula.[35,36] Particularly in cases where the disease onset occurs in childhood, the rate of progression tends to be more rapid than that in adult-onset.[37] In

our cohort, hyper-AF was also observed in patients with the truncation/truncation genotype, subsequently, areas of decreased AF appeared and expanded (Supplemental Figure 2). Consequently, the previous and current studies indicate that hyper-AF at the macular is a characteristic finding in early-stage patients with the truncation/truncation genotype.

Furthermore, the early-stage disease differences in the presence of flecks based on the genotype were also investigated. The term "fundus flavimaculatus" is often used to describe the phenotype of retinal flecks without atrophy. Flecks are thought to correlate with disease severity. They originate from degenerating photoreceptor cells, impaired by the functional failure of the retinal pigment epithelium (RPE),[38,39] and correlate with disease severity.[40] Our findings revealed that flecks were prevalent in patients with missense/missense and missense/truncation genotypes but are less common in those with truncation/truncation genotypes (Supplemental Figure 2). Longitudinal studies of flecks observed on OCT may help understand the differences in flecks observed using FAF imaging.[38,39] Flecks initially appear as hyperreflective bands from the RPE to the outer nuclear layer (ONL), followed by the thinning of the ONL on OCT. Subsequently, as the fleck deposition dissipates, OCT reveals the disruption of the outer retinal layers, including the ellipsoid zone (EZ). These results indicate that the rapid disease progression leads to little or no fleck deposition, resulting in the sudden appearance of atrophic retinal areas. The presence of few or no flecks in the early stages of the disease may also characterize patients with the truncation/truncation genotype. The differences in fleck presentation in the early stages of the disease could predict the degree of progression and genotype.

Additionally, recent studies have investigated the progression of *ABCA4*-associated retinopathy with respect to retinal imaging, microperimetry, and electroretinogram (ERG) findings. Both cross-sectional and longitudinal assessments have reported changes in retinal sensitivity measured by microperimetry and alterations in the EZ observed through OCT in childhood-onset STGD1.[41,42] Assessment using microperimetry has shown that the rate of progression in children is significantly greater than that in adults.[41] Moreover, OCT studies have revealed that quantifying the area of EZ loss offers greater sensitivity than measurements of EZ loss width for evaluating progression.[42] One study has outlined the potential of using ERG evaluation and FAF imaging results to predict disease progression,[43] with patients categorized into 3 ERG groups based on retinal function[29] and 3 FAF groups according to the extent of hypo-AF and retinal background appearance.[44] This study has found a strong correlation between ERG and FAF results. It is suggested that patients assessed in early childhood who possess at least 1 truncation variant and exhibit poor initial BCVA or both, are likely to show a more extensive retinal involvement or progress to a more severe phenotype over time than what baseline FAF imaging might indicate.[43] This enables the possibility of informing patients by comparing FAF with the current gold standard of ERG, thereby aiding in prognostication. They may help determine the appropriate timing for therapeutic intervention and assess the effectiveness of treatment in ongoing gene therapy.

This study has some limitations, including the small cohort size and the absence of whole-genome sequencing data, which may have overlooked additional deep intronic variants.[25] Furthermore, the limitations encompass the lack of microperimetry assessment, grouping of ERG and ultrawidefield FAF evaluation, and assessment of EZ loss. Further research using a larger patient cohort, comprehensive genomic data, and imaging and functional evaluation of the retina is necessary to substantiate our findings.

In conclusion, our study suggests that the missense/missense or missense/truncation genotypes, including the p.Arg212His variant, are associated with a milder phenotype of *ABCA4*-associated retinopathy. However, the truncation/truncation genotype is associated with a more rapid and severe retinal degeneration in Japanese patients with *ABCA4*-associated retinopathy. These findings are crucial for predicting patient prognosis, providing genetic counseling, and stratifying patients for future clinical trials.

CREDIT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Kei Mizobuchi: Writing – original draft, Formal analysis, Conceptualization. **Takaaki Hayashi:** Writing – review & editing, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Koji Tanaka:** Data curation. **Kazuki Kuniyoshi:** Data curation. **Yusuke Murakami:** Data curation. **Natsuko Nakamura:** Data curation. **Kaoruko Torii:** Data curation. **Atsushi Mizota:** Data curation. **Daiki Sakai:** Data curation. **Akiko Maeda:** Data curation. **Taro Kominami:** Data curation. **Shinji Ueno:** Data curation. **Shunji Kusaka:** Data curation. **Koji M Nishiguchi:** Writing – review & editing, Data curation. **Yasuhiro Ikeda:** Writing – review & editing, Data curation. **Mineo Kondo:** Writing – review & editing, Data curation. **Kazushige Tsunoda:** Writing – review & editing, Data curation. **Yoshihiro Hotta:** Writing – review & editing, Data curation. **Tadashi Nakano:** Writing – review & editing.

Funding/Support: This study was partly supported by JSPS KAKENHI, Grant Numbers 21K09756 and 24K12771 to TH, 21K09712 to KT, 22K09831 to SU, and 22K09825 to KK. The Health and Labor Sciences Research Grants (23FC1043) for Research on Rare and Intractable Diseases also supported this research. The funders played no role in the study design, data collection and analysis, publication decision, or manuscript preparation. Financial Disclosures: The authors have made the following disclosure. TH received research funds from Alcon, Johnson and Johnson Vision, AMO, Daiichi Sankyo, Chugai, Santen, Mitsubishi Tanabe Pharma, Senju, Bayer, Otsuka, Kyowa Kirin, Ritz Medical, Uni-hite, and Kuribara. The remaining authors declare no financial disclosures. All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for authorship.

REFERENCES

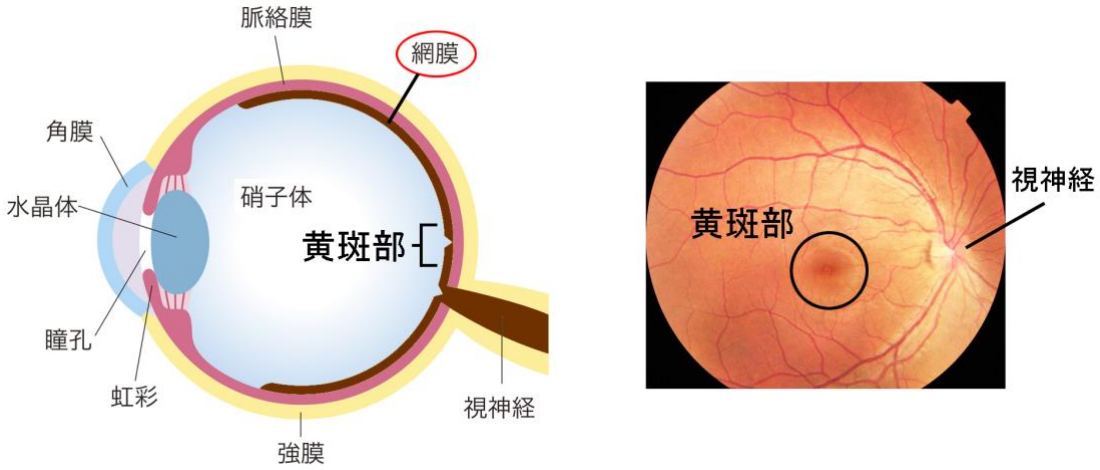
1. Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet*. 1997;15:236–246.
2. Michaelides M, Chen LL, Brantley Jr MA, et al. ABCA4 mutations and discordant ABCA4 alleles in patients and siblings with bull's-eye maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1650–1655.
3. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet*. 2003;40:641–650.
4. Fishman GA. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:2061–2067.
5. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2000;67:960–966.
6. Martínez-Mir A, Bayés M, Vilageliu L, et al. A new locus for autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP19) maps to 1p13-1p21. *Genomics*. 1997;40:142–146.
7. Cremers FP, van de Pol DJ, van Driel M, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet*. 1998;7:355–362.
8. Pontikos N, Arno G, Jurkute N, et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of more than 3000 families from the United Kingdom. *Ophthalmology*. 2020;127:1384–1394.
9. Goetz KE, Reeves MJ, Gagadam S, et al. Genetic testing for inherited eye conditions in over 6,000 individuals through the eyeGENE network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184:828–837.
10. Spiteri Cornish K, Ho J, Downes S, Scott NW, Bainbridge J, Lois N. The epidemiology of Stargardt disease in the United Kingdom. *Ophthalmol Retina*. 2017;1:508–513.
11. Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M. Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2024 Online ahead of print. PMID: 38568448. doi:10.1007/s10384-024-01060-8.
12. Del Pozo-Valero M, Riveiro-Alvarez R, Blanco-Kelly F, et al. Genotype-phenotype correlations in a Spanish cohort of 506 families with biallelic ABCA4 pathogenic variants. *Am J Ophthalmol*. 2020;219:195–204.
13. Wang Y, Sun W, Zhou J, et al. Different phenotypes represent advancing stages of ABCA4-associated retinopathy: a longitudinal study of 212 Chinese families from a tertiary center. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63:28.
14. Kubota R, Birch DG, Gregory JK, Koester JM. Randomised study evaluating the pharmacodynamics of emixustat hydrochloride in subjects with macular atrophy secondary to Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*. 2022;106:403–408.
15. McClements ME, Barnard AR, Singh MS, et al. An AAV dual vector strategy ameliorates the Stargardt phenotype in adult abca4(-/-) mice. *Hum Gene Ther*. 2019;30:590–600.
16. Kong J, Kim SR, Binley K, et al. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy. *Gene Ther*. 2008;15:1311–1320.
17. Binley K, Widdowson P, Loader J, et al. Transduction of photoreceptors with equine infectious anemia virus lentiviral vectors: safety and biodistribution of StarGen for Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4061–4071.
18. Shen X, Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs. *Nucleic Acids Res*. 2018;46:1584–1600.
19. Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, et al. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. *Hum Mutat*. 2022;43:2251–2264.
20. Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel ALMS1 mutation (p.Q2051X) in two Japanese brothers with Alström syndrome. *Mol Vis*. 2013;19:2393–2406.
21. Mizobuchi K, Hayashi T, Yoshitake K, et al. Novel homozygous CLN3 missense variant in isolated retinal dystrophy: a case report and electron microscopic findings. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:e1308.
22. Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, et al. Characterization of GUCA1A-associated dominant cone/cone-rod dystrophy: low prevalence among Japanese patients with inherited retinal dystrophies. *Sci Rep*. 2019;9:16851.
23. Mizobuchi K, Hayashi T, Matsuura T, Nakano T. Clinical characterization of autosomal dominant retinitis pigmentosa with NRL mutation in a three-generation Japanese family. *Doc Ophthalmol*. 2022;144:227–235.
24. Kong X, Fujinami K, Strauss RW, et al. Visual acuity change over 24 months and its association with foveal phenotype and genotype in individuals with Stargardt disease: ProgStar Study Report No. 10. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:920–928.
25. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res*. 2020;79:100861.
26. Grover S, Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ, Derlacki DJ. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1996;103:1593–1600.
27. Cella W, Greenstein VC, Zernant-Rajang J, et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy. *Exp Eye Res*. 2009;89:16–24.

28. Burke TR, Fishman GA, Zernant J, et al. Retinal phenotypes in patients homozygous for the G1961E mutation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4458–4467.
29. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:1075–1088.e1013.
30. Fakin A, Robson AG, Chiang JP, et al. The effect on retinal structure and function of 15 specific ABCA4 mutations: a detailed examination of 82 hemizygous patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5963–5973.
31. Webster AR, Heon E, Lotery AJ, et al. An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1179–1189.
32. Booij JC, Bakker A, Kulumbetova J, et al. Simultaneous mutation detection in 90 retinal disease genes in multiple patients using a custom-designed 300-kb retinal resequencing chip. *Ophthalmology*. 2011;118:160–167 .e161-163.
33. Schulz HL, Grassmann F, Kellner U, et al. Mutation spectrum of the ABCA4 gene in 335 Stargardt disease patients from a multicenter German cohort-impact of selected deep intronic variants and common SNPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:394–403.
34. Tanaka K, Lee W, Zernant J, et al. The rapid-onset chorioretinopathy phenotype of ABCA4 disease. *Ophthalmology*. 2018;125:89–99.
35. Strauss RW, Munoz B, Ho A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence in the retrospective progression of Stargardt disease study (ProgStar Report No. 9. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:1232–1241.
36. Strauss RW, Kong X, Ho A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 12-month period: ProgStar Report No. 11. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:1134–1145.
37. Georgiou M, Kane T, Tanna P, et al. Prospective cohort study of childhood-onset Stargardt disease: fundus autofluorescence imaging, progression, comparison with adult-onset disease, and disease symmetry. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:159–175.
38. Sparrow JR, Marsiglia M, Allikmets R, et al. Flecks in recessive Stargardt disease: short-wavelength autofluorescence, near-infrared autofluorescence, and optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5029–5039.
39. Paavo M, Lee W, Allikmets R, Tsang S, Sparrow JR. Photoreceptor cells as a source of fundus autofluorescence in recessive Stargardt disease. *J Neurosci Res*. 2019;97:98–106.
40. Cukras CA, Wong WT, Caruso R, Cunningham D, Zein W, Sieving PA. Centrifugal expansion of fundus autofluorescence patterns in Stargardt disease over time. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:171–179.
41. Tanna P, Georgiou M, Aboshiha J, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of retinal sensitivity in patients with childhood-onset Stargardt disease. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7:10.
42. Tanna P, Georgiou M, Strauss RW, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of the ellipsoid zone in childhood-onset Stargardt disease. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8:1.
43. Daich Varela M, Laich Y, Hashem SA, Mahroo OA, Webster AR, Michaelides M. Prognostication in Stargardt disease using fundus autofluorescence: improving patient care. *Ophthalmology*. 2023;130:1182–1190.
44. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:8181–8190.

一般利用者向け（患者・家族等）「病気の解説」

①　黄斑ジストロフィとは

眼球の奥には光を感知する薄い膜状の神経があり、網膜（もうまく）と呼ばれています。さらに網膜の中心には黄斑（おうはん）と呼ばれる場所があり、良好な視力を得るために特に重要な役割をしています（下図）。黄斑部は非常に精密で繊細な構造をしているために、多くの疾患が生じやすい部位でもあります。



（図）　眼球の水平断面図（左）と、正常者の眼底写真（右）。
黄斑ジストロフィでは黄斑部が障害されて、その色調や構造に変化が生じる。

黄斑ジストロフィとは、遺伝学的な原因によって網膜の黄斑部がゆっくりと障害され、両眼の視力低下や視野異常を生じる病気の総称です。関係する遺伝子の種類や、病気の性質などによって、卵黄状黄斑ジストロフィ（ベスト病）、スタルガルト病、錐体-杆体ジストロフィ、X 連鎖性若年網膜分離症、オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）、中心性輪紋状網脈絡膜萎縮など、いくつかの代表疾患に分類されています。しかし実際には、上記の分類に入らない黄斑ジストロフィ（分類不能の黄斑ジストロフィ）も多く見られます。このような分類不能の黄斑ジストロフィでも、代表疾患と同様に厚生労働省の難病指定を受けることができます。ただし本疾患の難病指定は、良好な方の目の矯正視力（眼鏡等で矯正した最大の視力）が 0.3 未満に低下している場合に限られます。

② この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

厚生労働省の「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」が全国の主要な医療機関に対して行った調査によると、2020 年の時点では 4423 名の方が黄

斑ジストロフィの診断を受けていました。ただし、調査に含まれていない患者さんも多数いると考えられるため、実際の黄斑ジストロフィの患者数はこれよりも多いことが予想されます。

③ この病気はどのような人に多いのですか

本疾患は全身的な病気とは無関係に生じることが多いため、一般的に発症しやすい体質等の傾向はありません。ただし家族や親戚に黄斑ジストロフィの患者さんがいらっしゃる家系では、発症する確率が高くなることがあります。また、X 連鎖性若年網膜分離症のように男性にしか発症しない疾患もあります。

④ この病気の原因はわかっているのですか

黄斑ジストロフィは、網膜の構造や機能の維持に必要な遺伝子に異常があることで、黄斑部の機能や構造が障害されることによって発症します。多数の遺伝子が黄斑ジストロフィの発症に関与していることが分かっていますが、特に、卵黄状黄斑ジストロフィ（ベスト病）、スタルガルト病、X 連鎖性若年網膜分離症、オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）などでは、それぞれの疾患に関与する代表的な遺伝子が特定されています。

⑤ この病気は遺伝するのですか

黄斑ジストロフィの遺伝形式には、常染色体顕性（優性）遺伝、常染色体潜性（劣性）遺伝、X 連鎖性潜性（劣性）遺伝があり、必ずしも子供に遺伝するとは限りません。また、非常に稀な疾患ですが、これらとは別にミトコンドリア遺伝子異常による黄斑ジストロフィも存在します。

黄斑ジストロフィのうち、卵黄状黄斑ジストロフィ（ベスト病）、オカルト黄斑ジストロフィなどのように常染色体顕性（優性）遺伝の疾患では子供に遺伝する可能性があります。一方、スタルガルト病のように常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患では、通常は子供に遺伝することはありません。また X 連鎖性若年網膜分離症の場合は子供には発症しませんが、その子供が女性の場合は、孫の男性に発症する可能性があると言う、やや複雑なパターンが見られます。

なお、令和 5 年に一部の網膜疾患に対する遺伝子検査を保険診療で行えることが決まりましたが、現時点で黄斑ジストロフィは対象疾患に含まれておりません。

⑥ この病気ではどのような症状がおきますか

黄斑ジストロフィには性質の異なる幾つかの疾患が含まれるため、疾患のタイプによって、また個人によっても症状は異なります。

一般的には、視力を保つために重要な黄斑部が障害されるため、視力低下（眼鏡をかけても視力が出ない)、中心視野異常（視野の中心部がぼやける）等の症状が両眼にゆっくりと出現します。また、色覚異常や羞明（しゅうめい＝まぶしく感じること）等の症状も多く見られます。さらに、錐体-杆体ジストロフィやスタルガルト病のうち重症のタイプでは、視野障害（見えにくい場所）が視界の中心から周辺部まで広がることがあります。

⑦ この病気にはどのような治療法がありますか

黄斑ジストロフィはもともと身体に備わった性質、すなわち遺伝子の異常による疾患であり、現在のところ根本的に治療する方法はなく、病院から処方される治療薬もありません。

一般的には、強い太陽光による障害を避けるために屋外ではサングラス（遮光眼鏡）を掛けることが推奨されています。また、治療効果は明らかではありませんが、黄斑部の保護を目的とするサプリメント（ルテイン、ゼアキサンチン等）の内服は世界的にも推奨されています。

なお、網膜の遺伝病のなかには、すでに遺伝子治療や薬物治療等の臨床治験が開始されている疾患もあります。今後の研究の進展により、この病気を根本的に治す治療法が実用化される可能性もあります。

⑧ この病気はどういう経過をたどるのですか

前述の⑥のように、黄斑ジストロフィの経過は疾患のタイプによって、また個人によって大きく異なります。一般的には、視力低下、視野異常等の症状は発症後ゆっくりと進行していきますが、小児期に発症する症例では比較的進行が早く、成人後に発症する症例では進行が遅い傾向があります。また、一般的に発症時期が若年であるほど症状は重く、遅いほど最終的な障害は軽度であることが多いと考えられています。なかには、十分に読み書きができる程度の視力が中年以降まで保たれている患者さんもいらっしゃいます。

⑨この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

網膜はもともと光（とくに紫外線）に弱い組織ですので、長時間日差しの強いところに出る場合は、サングラス、つばの広い帽子などで目を守ることをお勧めします。

また、低下した視力を有効に活用するためには、眼鏡を正確に合わせるだけでなく、遮光眼鏡、ルーペ、タブレット型 PC、拡大読書器などの補助具が必要になることもあります。眼科外来で自分の視力や視野を確認するとともに、学業や就労、職場での不自由さを軽減するために、大学病院などに併設されているロー

ビジョン外来や、各都道府県の視覚障害者支援施設等でそれぞれの障害レベルに合った支援を受けるようにします。

⑩ 各疾患の説明

1)　卵黄状黄斑ジストロフィ(ベスト病)

常染色体優性（顕性）遺伝の黄斑ジストロフィであり、*BEST1* 遺伝子の異常を原因とします。

若年時に発症し、黄斑部にリポフスチンと呼ばれる有害な黄色物質が蓄積することで黄斑部の機能が低下します。本疾患の名前は、この黄色物質が「卵黄」の様に見えることに由来しています。ただし、若年時には視力が低下する可能性は低く、成人以降から中年期になってから視力低下を訴えたり、検診で眼底異常を指摘されたりして眼科を受診することが多いです。進行すると中心部の見え方がゆっくりと悪化していきますが、周辺部の見え方は最後まで良好のまま保たれます。

なお、成人期以降の眼底では本疾患に特徴的な卵黄様物質は消失しており、本疾患を一般の眼科で診断することは困難となります。このため加齢黄斑変性や、中心性漿液性脈絡網膜症など、他の疾患と誤って診断されることが多い疾患でもあります。

なお、本疾患は常染色体顕性（優性）遺伝のため、子供に遺伝する可能性があります。ただし、本疾患と同じく *BEST1* 遺伝子の異常を原因とするものの、常染色体潜性（顕性）遺伝の形式をとる黄斑ジストロフィもあり、このタイプは「常染色体潜性（劣性）ベストロフィン症」と呼ばれています。自覚症状や検査所見に大きな違いは見られませんが、眼底にみられる黄色物質の範囲がやや拡大しているのが特徴です。

現在のところ本疾患に有効な治療法はありませんが、症状が進行した患者さんには、まれに黄斑部に出血（黄斑新生血管）が生じることがあり、その際には対症療法としての治療が必要となります。

2)　スタルガルト病

黄斑部における網膜萎縮（視細胞が消失すること）と、その周囲に見られる黄色斑を特徴とする黄斑ジストロフィです。*ABCA4* 遺伝子の異常を原因とする常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患で、発見者の名前から命名されています。

主に若年発症例と晩期発症例に分けられ、若年発症例では 10 歳前後で両眼の視力低下を自覚します。小児期の進行は比較的速く、数年のうちに黄斑部萎縮が進行し、視力が低下していくことが多いです。一方で、発症年齢が 20 歳以上の晩期発症例においては黄斑部のさらに中心部（中心窩）が長期的に温存されるこ

とが多く、比較的長期にわたって視力が維持される傾向があります。また、網膜の障害が黄斑部付近に留まるタイプから、周辺部に拡大して広範囲の視野異常を来すタイプまで、多彩な疾患経過を示すことが知られています。

本疾患に対しては、これまでに再生医療、薬物内服治療、遺伝子治療などの臨床治験が海外を中心に数多く行われておりますが、現在のところ実用化はされていません。今後の治療の実現が期待されています。

なお、本疾患は網膜におけるビタミン A の代謝異常が原因であり、有害な代謝産物が異常蓄積することで網膜が傷害されることが分かっています。このため、サプリメントを服用するさいには、ビタミン A が含まれていない製品を選ぶ必要があります。

3)　オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）

眼底所見が正常であり、その他の画像検査（フルオレセイン蛍光眼底造影および眼底自発蛍光）においても明らかな異常が見つからない、常染色体顕性（優性）遺伝の黄斑ジストロフィです。網膜の障害が正常な眼底所見によって隠されていることから、オカルト（occult＝ 目に見えない）黄斑ジストロフィと命名されています。また発見者の名前から、三宅病とも呼ばれています。本疾患の原因が *RP1L1* 遺伝子の異常であることは、2010 年に日本の研究チームによって初めて明らかにされました。

眼底所見だけでなく、網膜の電気反応（全視野 ERG）が正常であるであるため診断は難しく、弱視、緑内障、視神経疾患、心因性など、他の疾患として経過観察をされている患者さんが多い疾患です。ただし、網膜の断面を撮影する OCT（光干渉断層計）を用いると、本疾患に特徴的な黄斑部の異常を見つけることができます。

特徴的な症状は両目の視力低下と羞明（まぶしさ）です。自覚症状の出現時期は 10 才頃から 60 才以上までと非常に幅があり、両眼の視力が極めてゆっくりと低下するのが特徴です。視力低下の程度には大きな個人差がありますが、他の黄斑ジストロフィに比べると視力低下の割には不自由を訴える程度は軽い傾向があります。日本人多数例における三宅病の長期経過を調査すると、発症から約 15 年間は徐々に視力が低下するものの、それ以降は視力がほとんど変化していないことが分かっています。また、ほとんどの患者さんでは進行期でも 0.1 以上の矯正視力が維持されること、また、中心部以外の周辺部視野は良好に保たれることが確認されており、他の黄斑ジストロフィに比べて障害の程度が軽い疾患であることが分かっています。

現在のところ本疾患に有効な治療法はありません。

4）錐体ジストロフィ，あるいは錐体-杆体ジストロフィ

網膜で最初に光を受け取る細胞を視細胞（しさいぼう）と言います。視細胞には、主に明るい場所で細かい物を見るのに役立つ錐体（すいたい）細胞と、主に暗い場所で周辺の物を見るのに役立つ杆体（かんたい）細胞の 2 種類があります。錐体ジストロフィとは、前者の錐体細胞の機能が徐々に障害されることにより、視力低下、羞明（まぶしさ）、色覚異常などが進行する疾患です。また、進行に伴い錐体機能に続いて杆体機能が障害されることも多く、そのような病態は錐体-杆体ジストロフィと呼ばれています。

錐体ジストロフィおよび錐体-杆体ジストロフィは、黄斑ジストロフィのなかで最も患者数の多い代表疾患です。本疾患の診断には、光に対する網膜の反応を測定する網膜電図（ERG）が必須です。ERG では、錐体機能が杆体機能に比べて特に低下していることを確認します。

遺伝形式は常染色体顕性（優性）遺伝、常染色体潜性（劣性）遺伝、X 連鎖性潜性（劣性）遺伝と様々で、原因となる遺伝子も３０種類以上が報告されています。

一般的な症状としては、学童期から 20 歳頃までに視力低下、眩しさ、色覚異常、中心部の見えにくさなどを訴え、症状は徐々に進行して行きます。特に屋外で感じる眩しさは、本疾患に特徴的な症状です。ただし、原因となる遺伝子も多岐に渡るため、視力低下や視野異常の程度は患者さんによって大きな差があります。また、患者さんによっては中心窩（黄斑部の中心）が長期的に保たれ、30 代以降に初めて症状が出現して眼科を受診する方も珍しくありません。さらに、眼底所見が正常に近いタイプの錐体ジストロフィも比較的多く、この場合には診断がやや難しくなります。

本疾患の原因となる一部の遺伝子については、遺伝子治療を始めとした治療研究が進んでおり、臨床治験も行われています。将来的には、一部の疾患に対する治療が実現される可能性があります。

5）X 連鎖性若年網膜分離症(先天網膜分離症)

ヒトの網膜は網膜神経線維層、神経節細胞層、視細胞層、網膜色素上皮層など多くの層から構成されています。X 連鎖性若年網膜分離症とは、特に黄斑部において網膜の各層が分離してしまい、徐々に視力が低下する疾患です。また、一部の患者さんでは周辺部の網膜でも分離が生じることがあります。本疾患は X 連鎖性潜性（劣性）遺伝の疾患であり、男性のみに発症します。原因遺伝子として、網膜の細胞接着に重要な *RS1* 遺伝子が知られています。

一般的な症状は、主に学童期に自覚する視力低下、羞明です。初期には視力低下が軽度で成人後に初めて受診する症例もあります。多くの患者さんでは、周辺

部の視野は長期的に良好に保たれます。一方、約 1/3 程度の患者さんでは周辺部の網膜でも分離が観察されます。周辺部の網膜分離は、ときに網膜剥離、硝子体出血などを伴うことがあり、手術治療が必要な場合もあります。

若年期の黄斑部分離は、網膜の断面を撮影する OCT（光干渉断層計）によって明瞭に観察することができますが、中年期に近づくと特徴的な所見が消失するため、萎縮型加齢黄斑変性等、他の疾患と間違われることがあります。

本疾患に対しては海外において遺伝子治療の臨床治験が行われていますが、現在のところ治療は実用化されていません。

6）中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ

黄斑部を含む円形の領域で網膜の萎縮が観察されるタイプの黄斑ジストロフィです。黄斑部以外の網膜の色調は良好に見えますが、病変が黄斑部以外に広がっていることもあります。主に眼底所見を元にした分類であるため、前述の「錐体-杆体ジストロフィ」と重複して分類される患者さんも多いです。また、同様の眼底所見は萎縮型加齢黄斑変性の進行期でも見られることがあるため、診断のためには発症からの経過や家族歴を慎重に確認する必要があります。発症原因としては、*GUCY2D* 遺伝子、*PRPH2* 遺伝子を始めとして、主に錐体-杆体ジストロフィに関連する様々な遺伝子が関与していると考えられています。

7）その他の黄斑ジストロフィ

上述の、1）から 6）に分類されない黄斑ジストロフィが対象となります。

具体的には、全視野網膜電図（ERG）において杆体反応、錐体反応がともに正常で、黄斑部の網膜機能のみが傷害されていること。そして、卵黄状黄斑ジストロフィ、スタルガルト病、錐体（錐体-杆体）ジストロフィ、X 連鎖性若年網膜分離症、オカルト黄斑ジストロフィ、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィのいずれにも該当しないことが条件となります。実際の患者数としては、黄斑ジストロフィのなかでは錐体-杆体ジストロフィと並んで最も多く見られるタイプです。

発症に関与する原因遺伝子は多く知られており、遺伝形式も常染色体顕性（優性）遺伝、常染色体潜性（劣性）遺伝、X 連鎖性潜性（劣性）遺伝と様々です。視野障害が中心部に限定されるという特徴がありますが、その他の自覚症状、自然経過、原因遺伝子、治療研究等については、錐体-杆体ジストロフィの項で記載した内容とほぼ同じになります。

⑪この病気に関する資料・リンク

黄斑ジストロフィの診断ガイドライン

https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=313&dispmid=909

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

近視性脈絡膜萎縮に関する研究

研究分担者　東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授　大野　京子
研究協力者　千葉大学・医学研究院・教授　馬場　隆之
京都大学・医学系研究科・特定講師　三宅　正裕
横浜市立大学・医学研究科・客員教授　柳　靖雄

病的近視の黄斑部新生血管（MNV: macular neovascularization）は、病的近視患者の約10%に生じ、中心視力障害の主要な原因となる。今回我々は、病的近視の専門家を中心に近視性MNVについてのわかりやすいガイドラインを一般眼科医向けに作成した。病的近視の定義、診断方法、自覚的症状、検査所見、鑑別診断、病期分類、モニタリングおよび治療について具体的な図を用いてわかりやすく解説した。このガイドラインは、一般の眼科医が病的近視のMNVを早期に診断し、適切な治療に結びつける際に有用な手引きになると考えられた。

Ａ．研究目的

（1）病的近視の黄斑部新生血管（MNV: macular neovascularization）は、病的近視患者の約10%に生じ、中心視力障害の主要な原因となる。加齢黄斑変性など他の原因によるMNVに比べて、比較的小型で活動性が低いことが多く、見逃しやすい病態である。今回我々は、病的近視の専門家を中心に近視性MNVついてのガイドラインを作成することを目的とした。

（2）後部ぶどう腫を伴う近視性網膜脈絡膜萎縮の原因遺伝子の探索を進める。

（3）日本眼科学会、日本眼科医会、日本近視学会、日本小児眼科学会などと連携し、患者へ疾患啓発や予防・新規治療法などの啓発活動を行う。

Ｂ．研究方法

（1)厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班を中心に、専門家により近視性MNVの診断、検査方法、鑑別診断、治療方法についてweb会議およびメール会議で議論してガイドラインを作成した。

（2）後部ぶどう腫を伴う近視性網膜脈絡膜萎縮患者から得られた検体により、関与の高い遺伝子の探索を行った。

（3）一般市民に対する公開講座、テレビやマスコミにおける近視の予防や合併症治療の講演などを行った。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

Ｃ．研究結果

(1) 病的近視の定義、診断方法、患者の自覚的症状、検査所見、鑑別診断、病期分類、モニタリングおよび治療などについて、具体的な図を用いて一般眼科向けにわかりやすいガイドラインを作成した。ワーキンググループメンバーによる内容の確認が終わり、現在は日本眼科学会会員に対してパブリックコメントで意見を募集している段階である。

(2) 強度近視を有する患者の中で特に後部ぶどう腫を有する患者を対象として、ゲノムワイド関連解析により、後部ぶどう腫発生に関与する疾患感受性遺伝子領域を同定する試みが進行中である。

(3) 市民公開講座、テレビやマスコミにおける報道などに積極的に参加し、近視の疫学、予防、および合併症の説明や、最新の治療法紹介などを行った。

Ｄ．考察

病的近視の MNV についての診療ガイドラインを作成したことにより、一般の眼科医が病的近視の MNV を早期に正確に診断し、適切な治療を行う際に役立つ手引きになると考えられた。

E．結論

近視は我々アジア人にとって特に重要な眼疾患であり、その合併症については早期発見および適切な治療が必要である。そのために役立つガイドラインや情報の提供を続けていくことが重要である。

Ｆ．健康危険情報 ： なし

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

1) 大野京子、三宅正裕、柳靖雄、白澤誠、近藤峰生、生野恭司. 近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン. 日眼会誌. (査読を終えて現在パブリックコメント募集中)

2) Ohno-Matsui K, Igarashi-Yokoi T, Azuma T, Sugisawa K, Xiong J, Takahashi T, Uramoto K, Kamoi K, Okamoto M, Banerjee S, Yamanari M. Polarization-Sensitive OCT Imaging of Scleral Abnormalities in Eyes With High Myopia and Dome-Shaped Macula. JAMA Ophthalmol. Apr 1;142(4):310-319,2024.

3) Ohno-Matsui K. Insights Into Childhood Myopic Maculopathy. JAMA Ophthalmol. Mar 1;142(3):186-187, 2024.

4) Zhang X, Jiang J, Kong K, Li F, Chen S, Wang P, Song Y, Lin F, Lin TPH, Zangwill LM, Ohno-Matsui K, Jonas JB, Weinreb RN, Lam DSC; Glaucoma Suspects with High Myopia Study Group. Optic neuropathy in high myopia: Glaucoma or high myopia or both? Prog Retin Eye Res. Mar;99:101246,2024.

5) Chen C, Wang Z, Xie S, Lu H, Wang Y, Xiong J, Nakao N, Igarashi-Yokoi T, Yoshida T, Uramoto K, Takahashi T, Sugisawa K, Kamoi K, Ohno-Matsui K. Characteristics and Prevalence of Staphyloma Edges at Different Ages in Highly

Myopic Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. Jan 2;65(1):32,2024.
6) Lu H, Chen C, Xiong J, Wang Y, Wang Z, Moriyama M, Kamoi K, Uramoto K, Takahashi T, Yoshida T, Ohno-Matsui K. LONGITUDINAL CHANGES OF POSTERIOR VORTEX VEINS IN HIGHLY MYOPIC EYES DETERMINED BY RETROSPECTIVE ANALYSES OF INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAMS. Retina. Mar 1;44(3):438-445,2024.
7) Wang SW, Igarashi-Yokoi T, Mochida S, Fujinami K, Ohno-Matsui K. PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF RADIAL FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IN HIGH MYOPIC WOMEN. Retina. Mar 1;44(3):446-454,2024.
8) Wang Y, Du R, Xie S, Chen C, Lu H, Xiong J, Ting DSW, Uramoto K, Kamoi K, Ohno-Matsui K. Machine Learning Models for Predicting Long-Term Visual Acuity in Highly Myopic Eyes. JAMA Ophthalmol. Dec 1;141(12):1117-1124,2023.
9) Song Y, Li F, Chong RS, Wang W, Ran AR, Lin F, Wang P, Wang Z, Jiang J, Kong K, Jin L, Chen M, Sun J, Wang D, Tham CC, Lam DSC, Zangwill LM, Weinreb RN, Aung T, Jonas JB, Ohno-Matsui K, Cheng CY, Bressler NM, Sun X, Cheung CY, Chen S, Zhang X; Glaucoma Suspects with High Myopia Study Group. High Myopia Normative Database of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness to Detect Myopic Glaucoma in a Chinese Population. Ophthalmology. Dec;130(12):1279-1289,2023.
10) Ohno-Matsui K. Evaluating the Entire Shape of the Eye With Pathologic Myopia. JAMA Ophthalmol. Aug 1;141(8):774-775,2023.
11) Sakata R, Miyata M, Ooto S, Tamura H, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Miyake M, Hata M, Takahashi A, Kido A, Numa S, Mori Y, Tsuda K, Uji A, Oishi A, Tsujikawa A. TEN-YEAR VISUAL OUTCOME AND CHANGE IN CHORIORETINAL ATROPHY AFTER INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR MACULAR NEOVASCULARIZATION IN PATHOLOGIC MYOPIA. Retina. Nov 1;43(11):1863-1871,2023.

2. 学会発表

1) Ohno-Matsui K, Polarization-Sensitive OCT Imaging of Scleral Abnormalities in Eyes With High Myopia and Dome-Shaped Macula. Macula Society. Feb. 9, Palm Springs, USA, 2024.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3. その他　なし

近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン

1．論文種別 □ 原著論文 ・ ☒ 総説論文 ・ □ 短報 ・ □ 談話室 ・ □ その他（　）

2．論文標題　近視性黄斑部新生血管の診断ガイドライン

3．簡略標題　近視性新生血管ガイドライン

4．著者名　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班近視性黄斑部新生血管診療ガイドライン作成ワーキンググループ

大野京子[1)]、三宅正裕[2)]、柳靖雄[3)]、白澤誠[4)]、近藤峰生[5)]、生野恭司[6)]

5．所属名 1）東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野、2）京都大学大学院医学研究科眼科学、3）横浜市立大学視覚再生外科、4）鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座眼科学分野、5）三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学、6）いくの眼科

6．英文論文標題 Clinical management guidelines of myopic macular neovascularization

7．英文著者名 Kyoko Ohno-Matsui[1)], Masahiro Miyake[2)], Yasuo Yanagi[3)], Makoto Shirasawa[4)], Mineo Kondo[5)], Yasushi Ikuno[6)]

8．英文所属名 1) Department of Ophthalmology and Visual Science, Tokyo Medical and Dental University, 2) Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, 3) Department of Ophthalmology and Microtechnology, Yokohama City University, 4) Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 5) Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine, 6) Ikuno Eye Center

9．corresponding author　113-8510　東京都文京区湯島 1-5-45　東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野　大野京子　k.ohno.oph@tmd.ac.jp

10．corresponding author の英文　Department of Ophthalmology and Visual Science,

Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8510, Japan.

Kyoko Ohno-Matsui k.ohno.oph@tmd.ac.jp

11. 著者校正宛先 113-8510　東京都文京区湯島 1-5-45　東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野　大野京子 03-5803-5302　k.ohno.oph@tmd.ac.jp

12. 有料別刷希望部数(50 部単位)［ 0 ］部

13. 送付論文の構成(内容を確かめてチェックまたは数字を書いて下さい)

タイトルページ（ 2 ）枚　　カラー図 11 枚(図の番号： 1-11)

要約，キーワード（ 1 ）枚　　モノクロ図 0 枚(図の番号：)

Abstract，Key words （ 1 ）枚　　表（ 0 ）枚

本文（ 7 ）枚　　著者プロフィール（ 0 ）枚

文献（ 4 ）枚　　著作権譲渡同意書（ 5 ）枚

利益相反に関わる報告書（ 1 ）部

図の説明文（ 4 ）枚　　原稿の電子ファイル（ 1 ）部

14. 倫理委員会による審査と承認の有無 □ あり ・ ☒ なし

15. UMIN 等公開データベースへの登録 □ あり(登録番号) ・ ☒ なし

16. 著者プロフィールの掲載　　□ 希望する(□ 顔写真と文章 ・ □ 文章だけ)・ ☒ 希望しない

17. 目次用要約(80 字以内)　病的近視の黄斑部新生血管に対する診断、治療のガイドラインを作成した。単純型出血と鑑別し、画像所見から活動性を判断して治療を行う。抗 VEGF 療法が第一選択である。

18. 図の印刷色について

カラーの印刷料金は「原著論文投稿規定」に準じ，著者負担となります．論文投稿後は，原則として印刷色の変更はできません．その旨確認のうえ「承諾します」をチェックして下さい．

☒ 承諾します

要約

病的近視の黄斑部新生血管(MNV)は、病的近視患者の中心視力障害の主要な原因である。近視性 MNV は、病的近視眼に生じる MNV と定義され、病的近視の定義は、META-PM 分類に従う。OCT を主体とする画像診断が診断には有用であるが、単純型黄斑部出血との鑑別が難しい場合には蛍光眼底造影や OCT アンギオグラフィーを考慮する。OCT 所見や蛍光眼底造影から活動性があると判断された場合には治療が必要である。治療の第一選択は抗 VEGF 療法であり、1 度注射したのちに随時投与（PRN 法）を原則とする。長期的には MNV 周囲に生じてくる黄斑部萎縮が予後に重要である。

キーワード

病的近視、黄斑部新生血管、OCT、黄斑部萎縮、抗 VEGF 療法

12 Abstract

13 Myopic macular neovascularization (MNV) is a primary cause of central vision impairment
14 in individuals with pathologic myopia. Myopic MNV is characterized by its occurrence in
15 eyes with pathologic myopia, with the definition of pathologic myopia adhering to the
16 META-PM classification. OCT-based imaging serves as a valuable tool for diagnosis, yet
17 when differentiation from simple macular hemorrhage becomes challenging, the use of
18 fluorescence fundus angiography or OCT angiography should be considered.

19

20 If either OCT findings or fluorescence fundus angiography suggest active MNV, prompt
21 treatment is imperative. The preferred treatment approach is anti-VEGF therapy,
22 administered as needed following a single injection (PRN method). Over the long term, the
23 prognosis is significantly influenced by the development of macular atrophy surrounding
24 the MNV.

25

26 Keywords

27 Pathologic myopia、macular neovascularization、OCT、macular atrophy、anti-VEGF therapy

28

はじめに

病的近視の黄斑部新生血管（MNV: macular neovascularization）は、病的近視患者の約10%に生じ[1)]、中心視力障害の主要な原因である。加齢黄斑変性 など他の原因による MNV に比べて、比較的小型で活動性が低いことが多く、見逃しやすい病態である。発症年齢も滲出型加齢黄斑変性より若年であり、50 歳未満に限ると、MNV の 6 割は近視性 MNV であると報告されている[1)]。さらに、MNV の活動性が低下したのちに、MNV 周囲に生じる黄斑部萎縮が長期予後を左右する重要な問題である。

抗血管内皮増殖因子（VEGF: vascular endothelial growth factor）療法は唯一前向き無作為の多施設比較試験において無治療よりも有意に改善効果を示した治療法で[2-4)]、現時点で治療の第一選択である。詳細については後述するが、MNV の活動性が滲出型加齢黄斑変性と比較すると低いため、滲出型加齢黄斑変性と異なる治療プロトコルを要するなど注意が必要である。

今回、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班を中心に近視性 MNV の診断、検査方法、鑑別診断、治療方法についてガイドラインを作成した。

診断

定義

近視性 MNV は、病的近視眼に生じる MNV と定義される。病的近視の定義は、META-PM 分類に基づき、びまん性萎縮以上の眼底変化もしくは後部ぶどう腫を有する、とされる[5-7)]。

診断

病的近視患者が急激な視力低下、中心暗点、歪視を訴えた場合に MNV の発症を疑う。病的近視に伴う眼底変化と MNV の存在を確認することが診断に必須である。鑑別診断の

項で挙げる疾患を鑑別する必要があるが、なかでも lacquer crack 形成に伴う単純型黄斑部出血[8,9]との鑑別は、治療方針が大きく変わるため重要である。眼底所見と光干渉断層型検査（OCT: optical coherence tomography）だけでは単純型出血との鑑別が難しい場合がしばしばあるため、フルオレセイン蛍光眼底造影検査（FA: fluorescein angiography）または光干渉断層血管撮影（OCT-A: optical coherence tomography angiography）によって MNV の存在を確認する必要がある。MNV の存在が確認できない症例に対して抗 VEGF 療法は推奨されない。

症状

自覚症状は急激な視力低下、中心暗点、歪視などである。近視性牽引黄斑症があると、もともと軽度の歪視がある場合も多く増悪しているか分かりづらかったり、検査所見上も MNV が同定しづらい場合もあるが、病的近視患者の MNV において自覚症状は鋭敏な指標であるため、患者の訴えをよく聞くことが重要である。

検査所見

眼底撮影

検眼鏡的には、典型的には灰白色の網膜下隆起性病変で、通常は中心窩あるいは傍中心窩下に存在し、滲出型加齢黄斑変性の MNV に比べて小型である（図 1A)。時に大型のコーヌスの辺縁に生じることもある[10]。網膜出血を伴う場合もあるが、広範囲の出血は少ない。病的近視による萎縮性変化を伴うため、検眼鏡的には MNV がはっきりしないことも多い（図 2A)。時間が経過した症例では周囲に高度な網脈絡膜萎縮を伴い、MNV 自体には色素沈着が起こって Fuchs 斑と呼ばれる所見を呈する。

OCT

検眼鏡的に MNV が同定できなくとも、自覚症状がある場合は OCT を施行する。典型的には、MNV が網膜色素上皮を超えて網膜下に進展する、いわゆる type 2 MNV の所見

を呈する（図 1G、図 3D)。活動期には MNV 周囲の網膜下出血、網膜下液、嚢胞様黄斑浮腫、フィブリン析出などの滲出性変化を伴うが、滲出性変化は強くない場合も多いため、自覚症状を訴える場合は細かな変化にも注意して観察する。抗 VEGF 療法などで MNV が沈静化すると、MNV は網膜色素上皮によって囲い込まれ、OCT では MNV が高反射のラインで縁取られるようになる（図 4D)。高反射のラインが明瞭であるかどうかの観察は活動性評価に非常に有用である。再燃するとそのラインがまた不明瞭化するが、この変化は強くない場合も多いため、十分に囲い込まれていた時期の OCT とよく比較することが重要である。

OCT-A

OCT-A は非侵襲的に血流の有無を評価することができるが、活動性の評価には向かない。OCT-A では新生血管そのものを高率で検出できる一方、瘢痕期・萎縮期であっても CNV 内部に血流シグナルを示すことが知られており、活動性のある病変なのか、既に瘢痕化・萎縮しつつある病変なのかの区別に用いることは現状難しい[11-13]。一方で、血流の有無を評価可能である事から、MNV の存在の評価（単純型出血との鑑別等）に有用である。

FA

近視性 MNV は初期から明瞭な過蛍光を示し（図 1C、図 2C、図 3F)、活動性のある MNV では、中期から後期にかけて蛍光色素漏出を認める（図 1E、図 2E、図 3H)。検眼鏡所見や OCT ではっきりしない病変も検出可能であるため、近視性 MNV の存在や活動性を評価する上で非常に有用である。

インドシアニングリーン蛍光眼底造影（IA: indocyanine green angiography）

近視性 MNV は IA では必ずしも過蛍光を示さないため、MNV の同定や活動性の評価には FA を重視する。一方で、MNV の発症母地と考えられている lacquer cracks を検出する性能は高く、補助的診断に用いることができる。Lacquer cracks は後期で線状の低蛍光として描出される（図 1F、図 2F)。

眼底自発蛍光（FAF: Fundus Autofluorescence）

近視性 MNV の発症後、MNV 周囲の萎縮は年々拡大し、長期的な視力低下の主因となるため萎縮の評価は重要である。黄斑部萎縮の診断及び拡大の評価には眼底自発蛍光が有用である。

鑑別診断

MNV が存在しなくても、lacquer cracks は単純型黄斑部出血と呼ばれる網膜下出血を引き起こすことがある。また、他に炎症性疾患である点状脈絡膜内層症（punctate inner choroidopathy: PIC）や（multifocal choroiditis: MFC）に合併する MNV も鑑別を要する。黄斑部に滲出性変化や新生血管を伴う dome shaped macula、傾斜乳頭症候群（下方ぶどう腫）との鑑別も重要である。

1）単純型黄斑部出血

単純型出血は病的近視において近視性 MNV と鑑別が必要な最も重要な病変である（図5）。一般的には MNV より良好な予後を有し、出血は自然に吸収され、視力は改善することが多い。しかし、特に網膜下出血が濃厚な眼では、出血が完全に解消しても視覚障害が残ることには注意が必要である [14,15]。

鑑別には FA が有用である。FA により、近視性 MNV がブロックされた蛍光の領域内で過蛍光を示すのと対照的に、単純型出血は蛍光ブロックとして観察される。OCT では単純型出血はヘンレの神経線維に沿った高反射として観察されるため、鑑別診断にも有用である。OCT-A は近視性 MNV と単純型出血を区別するために有用であるが、OCT-A で判定困難な小型の近視 MNV の場合には、FA を施行し、慎重に鑑別するべきである。

2）点状脈絡膜内層症（PIC）

PIC は黄白色の眼底病変が多発する疾患である（図 6）。近視眼の若年女性の好発する

129 疾患で、後極部の脈絡膜に多発する黄色の病巣をみとめ、時に MNV を生じる。類似の所
130 見を示す疾患として多巣性脈絡膜炎 MFC があげられる。両者は患者背景、検査所見が類
131 似しており、同じ病態をもつ類縁疾患であると考えられている[16]。
132 PIC は、眼底検査で後極に限定された特徴的な小型の境界鮮明な黄白色の眼底病変が
133 RPE および脈絡膜内層に観察されることで近視性 MNV と鑑別できる。各々の病巣は大
134 きくても 500μm を超えることは少ない。OCT では、炎症細胞が集簇した初期の急性炎
135 症性病巣はドーム状の RPE 隆起として観察され、エリプソイドゾーン（EZ）の途絶を伴
136 うことが多い。経過とともに様々な程度に色素沈着を伴った瘢痕となる。また、PIC では
137 発症時には炎症に伴い脈絡膜肥厚が観察され、治療に伴い脈絡膜厚は菲薄化することが多
138 いのに対し、近視性の MNV では治療前後でも脈絡膜厚は薄いままほとんど変化が見られ
139 ないことも鑑別に有用な所見である。また、FA では病巣は通常過蛍光を示し、IA の後期
140 像では、多発する過蛍光領域が観察される。眼底自発蛍光（FAF）では検眼鏡的に明らか
141 な病巣を含み、斑状の過蛍光を認めるため鑑別に有用である。OCT-A は、点状脈絡膜内
142 層症の急性炎症性病変と MNV を区別するのに有用である。
143
144 3) dome-shaped macula や下方ぶどう腫のエッジなど他の原因による MNV
145 中等度近視から強度近視に伴うことが多いが、正視眼にも生じ、ときに MNV を生じる
146 ことがある[17]。MNV を伴わない場合であっても、黄斑部に滲出性変化をきたすことがあ
147 る。なお、dome-shaped macula は黄斑部が内方に向かって凸状に突出している状態であ
148 るが、中心窩を通る放射状スキャンの全てで突出が観察される場合と、放射状スキャンの
149 一部においてのみ突出が観察される場合がある。後者については ridge-shaped macula と
150 の呼称も提唱されている[18]。OCT により特徴的な形態を示すため、鑑別は容易である
151 （図 7）。
152

病期分類

病期分類（活動期と瘢痕期/萎縮期[19]）

活動期にある MNV（図 8）は、検眼鏡的にはやや色素に富んだ灰白色の小さな網膜下病変として観察される一方、MNV が小型などの場合は検眼鏡的にはっきりしない症例もある。OCT 所見では網膜色素上皮より上にドーム状の高反射隆起病巣として現れる[20]。活動期には漿液性網膜剥離や網膜浮腫などの滲出性変化を伴うことがあるが、滲出そのものはそれほど強くないことが多い。疾患活動性を評価するうえで有用と考えられるのが FA である。また近視性 MNV では出血によるブロックがみられてもその中に MNV による過蛍光がみられることがほとんどであり、出血で完全に覆いかぶされることはあまりない。

瘢痕期（図 9）では、網膜色素上皮と基底膜の過形成による囲い込みで境界が比較的明瞭な隆起病巣（Fuchs 斑とも呼ばれる）がみられる。

萎縮期では、MNV の活動性が低下したのちに年余にわたり発症・拡大する黄斑部萎縮のために長期予後も不良である[21,22) 23)]。5 年以上で 88.9%、10 年で 96.3%が矯正視力（0.1）以下に低下すると報告されている[2)]。

モニタリング及び治療

近視性 MNV の治療は、唯一多施設前向き無作為比較試験で有効性が証明されている抗血管内皮増殖因子（抗 VEGF）治療が第一選択となる[2,3)]。2023 年 1 月現在、日本国内で保険承認を受けているのは Ranibizumab（ルセンティス®）およびその Biosimilar、Aflibercept（アイリーア®）である。

具体的な投与法や再治療に関する治療プロトコルについては症例数の関係もあり、無作為比較試験などの強いエビデンスをもって確立したとはいいがたい。ただ世界的にはコンセンサスが形成されつつあり、Cheung らは Ophthalmology 誌に治療ガイドラインとして記載した[24)]。要約すると（１）近視性 MNV に対して遅滞なく抗 VEGF 治療を行う

（２）何等かの事情で抗 VEGF 治療が不可能な時は光線力学療法を行うが抗 VEGF 治療ほどの視力予後は期待できない（本邦では保険適応でもないことを付け加えておく）（３）初回投与は 1 回のみで以後 PRN で治療を行う（４）OCT で網膜下液、視力低下の訴え、蛍光眼底造影における蛍光漏出があれば再投与を考慮する。（５）CNV が安定すれば最大 3 か月まで経過観察間隔を延長する。原則は本方針に従い治療を行うことになるが、Real world においてはより現実に即した対応が必要となる。

一般に治療に対する反応は良好で 1 回の投与により多くの症例で網膜剥離や網膜下高反射病巣 (subretinal hyper-reflective material: SHRM)所見は消失する（図 10)。OCT で見られる色素上皮による囲い込み（Encapsulation）は MNV 瘢痕化の一つの目安だが（図 11)、たとえ見られても再発することが少なからずある。モニタリングは年齢や状況に応じて、短期的には 1 から 3 か月、長期を経過した場合も数か月から 1 年の間隔で診察を行い、OCT と眼底検査を行うのが望ましい。再発の確認は OCT を中心に行い、MNV の拡大や新規 MNV の出現が疑われれば OCT-A を施行する。活動性の判断として、FA は有用であるが、侵襲が高いため検査間隔や全身状態などを考慮した上で決定する。萎縮は年々拡大し、長期的な視力低下の主因となる。黄斑部萎縮の診断には眼底自発蛍光が有用であるため、必要に応じて眼底自発蛍光を撮影することが望ましい。近視性けん引黄斑症を伴う症例では抗 VEGF 治療後に牽引黄斑症の悪化を示す症例があるため慎重に適応を判断し経過をみる必要がある [25]。

治療を行っても黄斑部萎縮をきたす場合も多く長期予後は瘢痕の形成および拡大に大きく依存する [26]。若年者の場合や MNV のサイズが小さい場合は瘢痕形成が小さいことが多く予後は良好である。そのため MNV の拡大や瘢痕形成をする前に発見治療する必要がある。すなわち発症後できるだけ早期に積極的な介入が求められる。

おわりに

近視性 MNV 特有の診断方法、治療方法、鑑別診断などについて解説した。単純型出血な

どに不必要な治療を行わないよう、また活動性がない症例に不必要な治療を行わないよう、MNV 自体の診断と、MNV の活動性の診断、そして長期的問題である萎縮について理解を深めていただければ幸いである。今回の手引きは現時点における知見に基づいて作成されたものであり、将来追加あるいは変更される可能性があることを付記しておく。

謝辞

本研究は厚生労働省難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」（JPMH23FC1043）の助成を受けたものです。

参考文献

1) Ohno-Matsui K., Yoshida T., Futagami S., Yasuzumi K., Shimada N., Kojima A., 他: Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. Br J Ophthalmol 87: 570-573, 2003.

2) Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T. Y., Korobelnik J. F., Vitti R., Li T., 他: Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: The MYRROR Study. Ophthalmology 122: 1220-1227, 2015.

3) Wolf S., Balciuniene V. J., Laganovska G., Menchini U., Ohno-Matsui K., Sharma T., 他: RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology 121: 682-692, 2014.

4) Ohno-Matsui K., Ikuno Y., Lai T. Y. Y., Gemmy Cheung C. M.: Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. Prog Retin Eye Res 63: 92-106, 2018.

5) Ohno-Matsui Kyoko: Definition of Pathologic Myopia. Richard F. Spaide Kyoko Ohno-Matsui, Lawrence A. Yannuzzi (編): Pathologic Myopia. Springer Nature, Switzerland, 13-15, 2021.

6) Ohno-Matsui K., Kawasaki R., Jonas J. B., Cheung C. M., Saw S. M., Verhoeven V. J., 他: International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol 159: 877-883, 2015.

7) Ohno-Matsui K., Wu P. C., Yamashiro K., Vutipongsatorn K., Fang Y., Cheung C. M. G., 他: IMI Pathologic Myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 62: 5, 2021.

8) Asai T., Ikuno Y., Nishida K.: Macular microstructures and prognostic factors in myopic subretinal hemorrhages. Invest Ophthalmol Vis Sci 55: 226-232, 2014.

9) Ohno-Matsui K., Ito M., Tokoro T.: Subretinal bleeding without choroidal

neovascularization in pathologic myopia. A sign of new lacquer crack formation. Retina 16: 196-202, 1996.

10) Nagaoka N., Shimada N., Hayashi W., Hayashi K., Moriyama M., Yoshida T., 他: Characteristics of periconus choroidal neovascularization in pathologic myopia. Am J Ophthalmol 152: 420-427, 2011.

11) Miyata M., Ooto S., Hata M., Yamashiro K., Tamura H., Akagi-Kurashige Y., 他: Detection of myopic choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. Am J Ophthalmol 165: 108-114, 2016.

12) Sayanagi K., Hara C., Fukushima Y., Sakimoto S., Kawasaki R., Sato S., 他: Flow pattern and perforating vessels in three different phases of myopic choroidal neovascularization seen by swept-source optical coherence tomography angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 259: 2615-2624, 2021.

13) Ishida T., Watanabe T., Yokoi T., Shinohara K., Ohno-Matsui K.: Possible connection of short posterior ciliary arteries to choroidal neovascularisations in eyes with pathologic myopia. Br J Ophthalmol 103: 457-462, 2019.

14) Moriyama M., Ohno-Matsui K., Shimada N., Hayashi K., Kojima A., Yoshida T., 他: Correlation between visual prognosis and fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes with submacular hemorrhage and without choroidal neovascularization. Retina 31: 74-80, 2011.

15) Goto S., Sayanagi K., Ikuno Y., Jo Y., Gomi F., Nishida K.: Comparison of visual prognoses between natural course of simple hemorrhage and choroidal neovascularization treated with intravitreal bevacizumab in highly myopic eyes: a 1-year follow-up. Retina 35: 429-434, 2015.

16) Spaide R. F., Goldberg N., Freund K. B.: Redefining multifocal choroiditis and panuveitis and punctate inner choroidopathy through multimodal imaging. Retina 33:

ここにテキストを入力

1315-1324, 2013.

17) Cohen S. Y., Vignal-Clermont C., Trinh L., Ohno-Matsui K.: Tilted disc syndrome (TDS): New hypotheses for posterior segment complications and their implications in other retinal diseases. Prog Retin Eye Res 88: 101020, 2022.

18) Xu X., Fang Y., Jonas J. B., Du R., Shinohara K., Tanaka N., 他: RIDGE-SHAPED MACULA IN YOUNG MYOPIC PATIENTS AND ITS DIFFERENTIATION FROM TYPICAL DOME-SHAPED MACULA IN ELDERLY MYOPIC PATIENTS. Retina 40: 225-232, 2020.

19) 所 敬, 丸尾 敏夫, 金井 淳, 他: 病的近視診断の手引き: 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班報告書, 1-14, 1987.

20) Baba T., Ohno-Matsui K., Yoshida T., Yasuzumi K., Futagami S., Tokoro T., 他: Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. Acta Ophthalmol Scand 80: 82-87, 2002.

21) Yoshida T., Ohno-Matsui K., Yasuzumi K., Kojima A., Shimada N., Futagami S., 他: Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. Ophthalmology 110: 1297-1305, 2003.

22) Yoshida T., Ohno-Matsui K., Ohtake Y., Takashima T., Futagami S., Baba T., 他: Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. Ophthalmology 109: 712-719, 2002.

23) Ahn S. J., Woo S. J., Kim K. E., Park K. H.: Association between choroidal morphology and anti-vascular endothelial growth factor treatment outcome in myopic choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 2115-2122, 2013.

24) Cheung C. M. G., Arnold J. J., Holz F. G., Park K. H., Lai T. Y. Y., Larsen M., 他: Myopic choroidal neovascularization: review, guidance, and consensus statement on management. Ophthalmology 124: 1690-1711, 2017.

25) Shimada N., Ohno-Matsui K., Hayashi K., Yoshida T., Tokoro T., Mochizuki M.: Macular detachment after successful intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. Jpn J Ophthalmol 55: 378-382, 2011.

26) Onishi Y., Yokoi T., Kasahara K., Yoshida T., Nagaoka N., Shinohara K., 他: FIVE-YEAR OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH PATHOLOGIC MYOPIA. Retina 39: 1289-1298, 2019.

図譜説明

図 1. 典型的な近視性黄斑新生血管(MNV)の検査所見

A、 眼底写真では黄斑部に出血が見られるが、近視性眼底の影響もありやや確認しづらい。加齢黄斑変性のように濃い出血になることは少ない。B、 光干渉断層血管撮影においてMNVが描出されている。C、 E、 フルオレセイン眼底造影の早期画像においてMNVが描出され、後期画像において漏出が拡大している。D、 F、 インドシアニングリーン眼底造影ではMNV検出の感度は低く、本症例においても特記すべき所見が見られていない。G、 光干渉断層計でMNVと周囲の滲出病変が描出されている。近視性のMNVは小さい場合も多く、病変の疑われる部位を細かく撮影しなければ同定できないことも多い。

図 2. 典型的な近視性黄斑新生血管(MNV)の検査所見

A、 眼底写真では視神経乳頭と中心窩の間に出血が見られるが、近視性眼底の影響もあり確認しづらい。B、 他の検査結果を合わせて見ることで、この光干渉断層血管撮影画像においてもMNVが描出されていることが分かるが、この画像だけであればアーチファクトと鑑別するのは難しい。C、 E、 フルオレセイン眼底造影（FA）の早期画像においてMNVが描出され、後期画像において漏出が拡大している。他の検査所見でMNVの存在を確定しづらい場合でも、FAを施行することで確定診断が容易であるため、判断に迷う場合は積極的に施行すべきである。D、 F、 インドシアニングリーン眼底造影ではMNV検出の感度は低く、本症例においてもMNVは描出されていない。しかし、後期画像ではラッカークラック病変が明瞭に描出されており、補助診断として有用である。G、光干渉断層計では単純出血かMNVかの判別が難しい。

図 3. 近視性黄斑新生血管(MNV)の治療前後の所見（治療前）

A、 眼底写真では視神経乳頭と中心窩の間に出血が見られるが、近視性眼底の影響もあ

り確認しづらい。B、 C 光干渉断層血管撮影（OCT-A）の en face 画像（黄斑 6mm 及び黄斑 3mm）において MNV 様の所見が見られるが、これらの en face 画像だけでは MNV が存在すると診断することは難しい。D、 光干渉断層計画像（OCT）では MNV の存在を疑う所見を認める。E、 OCT-A の B-scan と照らし合わせると、OCT で MNV の存在が疑われた部位に一致して血流シグナルが存在することが分かる。この場合、FA 画像がなくとも MNV と診断可能である。ただし、projection artifact には注意が必要である。F、 フルオレセイン眼底造影（FA）の早期画像において MNV が描出され、後期画像において漏出が拡大している。一方で、インドシアニングリーン眼底造影では MNV は描出されていない。

図 4. 近視性黄斑新生血管(MNV)の治療前後の所見（治療後）

A、 もともと近視性眼底の影響もあり出血などが確認しづらかったが、術後も同様に確認しづらい。他の検査所見と合わせて解釈していくことが重要である。B、 C 光干渉断層血管撮影（OCT-A）の en face 画像（黄斑 6mm 及び黄斑 3mm）において MNV 様の所見が見られる。治療前に比して、やや血管吻合が減じ細長い糸状になったようにも見えるが、OCT-A で活動性を評価することは容易ではない。D、 光干渉断層計画像（OCT）では MNV が網膜色素上皮で囲い込まれており、活動性がないと判断できる。囲い込みが不鮮明化してきた場合、MNV の再燃を考える。E、 OCT-A の B-scan と照らし合わせると、網膜色素上皮で囲い込まれた中に血流シグナルが存在することが分かる。

図 5. 単純型黄斑部出血

A 眼底写真：豹紋状眼底の中心窩に網膜下出血を認める。B OCT：網膜下出血による高反射病巣が観察される。黄斑部新生血管(MNV)は認めない。C、D FA 早期および後期：出血による蛍光ブロックにより低蛍光が観察されるが、MNV を示唆する過蛍光は認めない。E ICGA：強度近視に伴うラッカークラックを認める。

図 6. 点状脈絡膜内層症

A 眼底写真：中心窩鼻側に 1 箇所黄色の病巣、耳側に 3 箇所淡黄色の病巣を認める。B 眼底自発蛍光：眼底写真に観察された 4 箇所の病巣部位は低蛍光を示し、中心窩鼻側の病巣の周囲には過蛍光を認める。C FA：眼底写真で観察された病巣は過蛍光を示す。D ICGA：眼底写真で観察された病巣よりも広い範囲で多発する過蛍光病巣が観察される。E、F OCT：中心窩鼻側病変はドーム状の RPE 隆起(E)、その他の病巣は網膜外層から脈絡膜浅層の萎縮に伴い網膜内層が引き込まれた様な像を示す(F)。

図 7. 下方ぶどう腫エッジに生じる黄斑部新生血管(MNV)

A 眼底写真：黄斑部に硬性白斑を伴った滲出性変化を認める。傾斜乳頭を認め、脈絡膜紋理が中心窩下方に明瞭であることから、下方ぶどう腫と診断される。B OCT：垂直断で下方ぶどう腫エッジが中心窩を横切っている所見が明白である。網膜下液、網膜内高反射点を多数認める。C FA：MNV を示唆する過蛍光をみとめる。D ICGA：網膜色素上皮下の MNV を認める。本症例は MNV の末端がポリープ状に拡張しており、ポリープ状脈絡膜血管症と考えられる。

図 8. 活動期の近視性黄斑部新生血管（MNV)。眼底写真では黄斑部に出血を伴う MNV を認める（左)。フルオレセイン蛍光眼底造影では色素漏出を伴う過蛍光がみられる。OCT（右）では境界がやや不明瞭な MNV がみられる。右側には網膜分離症も伴っている。

図 9. 瘢痕期の近視性黄斑部新生血管（MNV)。眼底写真では瘢痕期 MNV は小さく判然としない（左)。OCT では（右）網膜色素上皮で囲まれた境界明瞭な MNV がみられる。

92 ここにテキストを入力

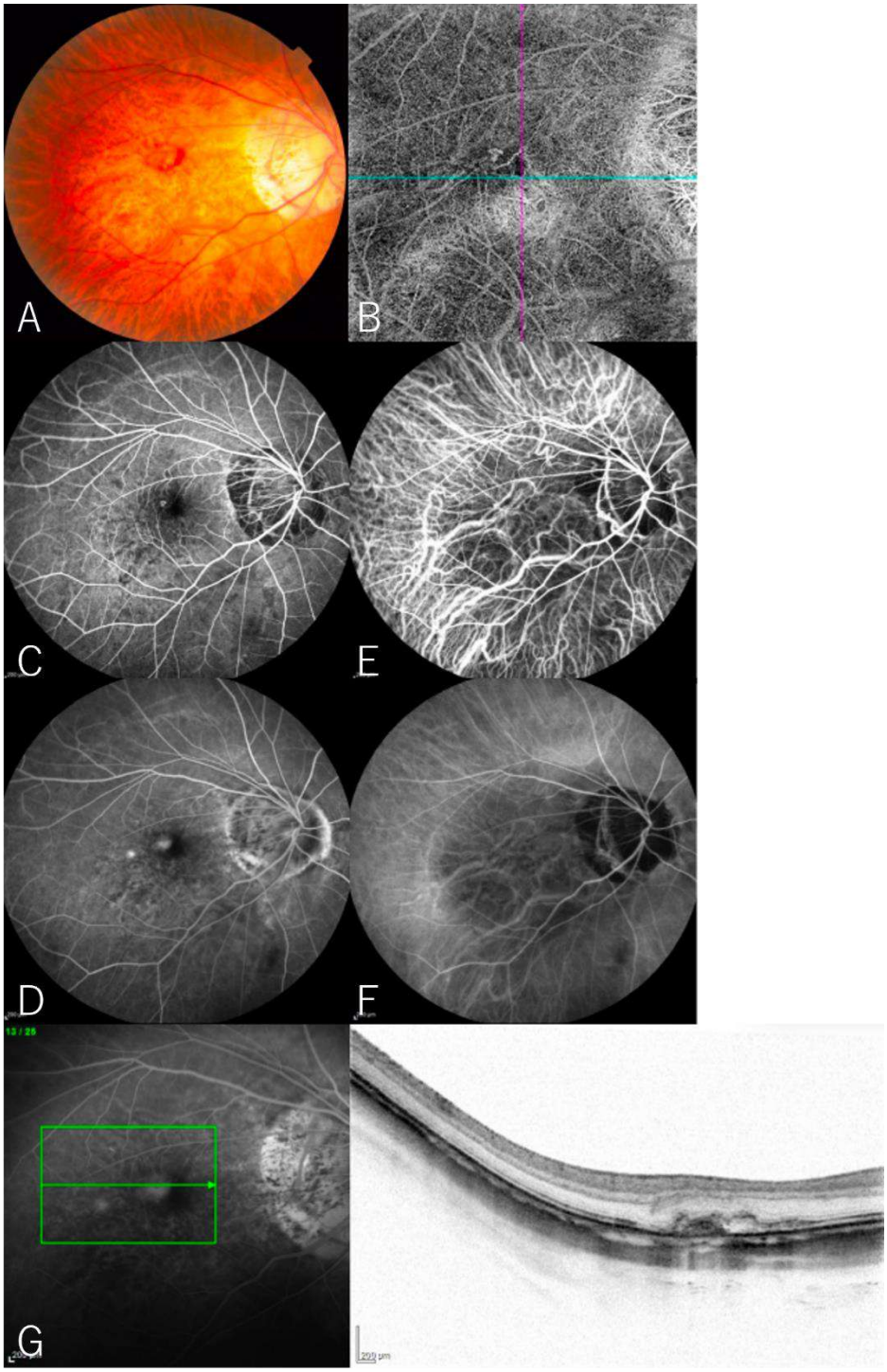
ここにテキストを入力

図 10. 図 2 の症例に対して抗血管内皮増殖因子剤の眼内注射を行った 6 か月後。新生血管は三日月状に瘢痕収縮し（左上、矢印)、蛍光眼底造影でも、蛍光漏出は見られない（右、矢印)。光干渉断層計では、新生血管は著明に収縮し、網膜下液も吸収された（左下)。

図 11. 近視性脈絡膜新生血管に対して抗血管内皮増殖因子を投与した後にみられる典型的な網膜色素上皮の囲い込み（矢頭)。

図

図 1



ここにテキストを入力

図 2

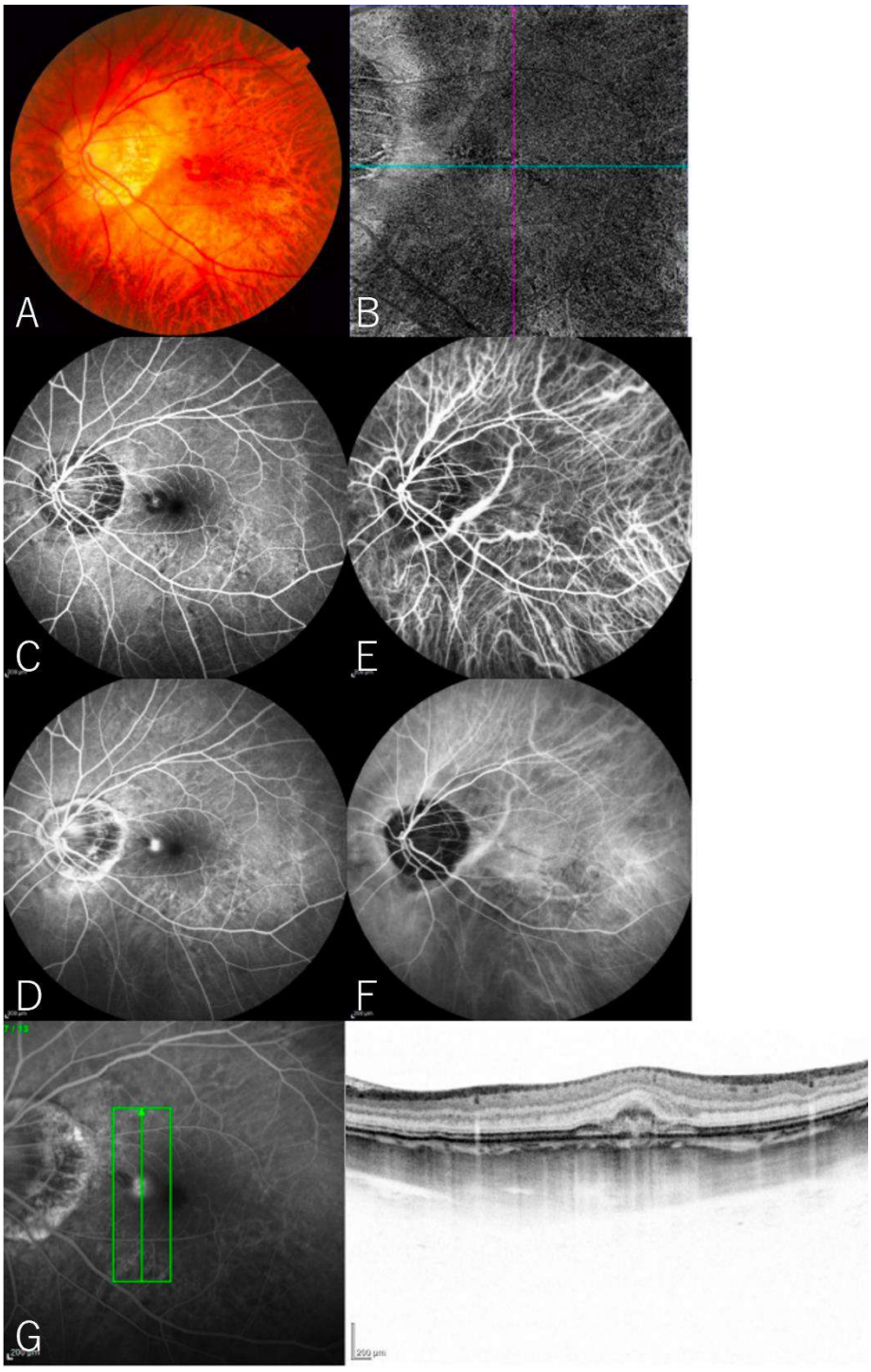


図 3

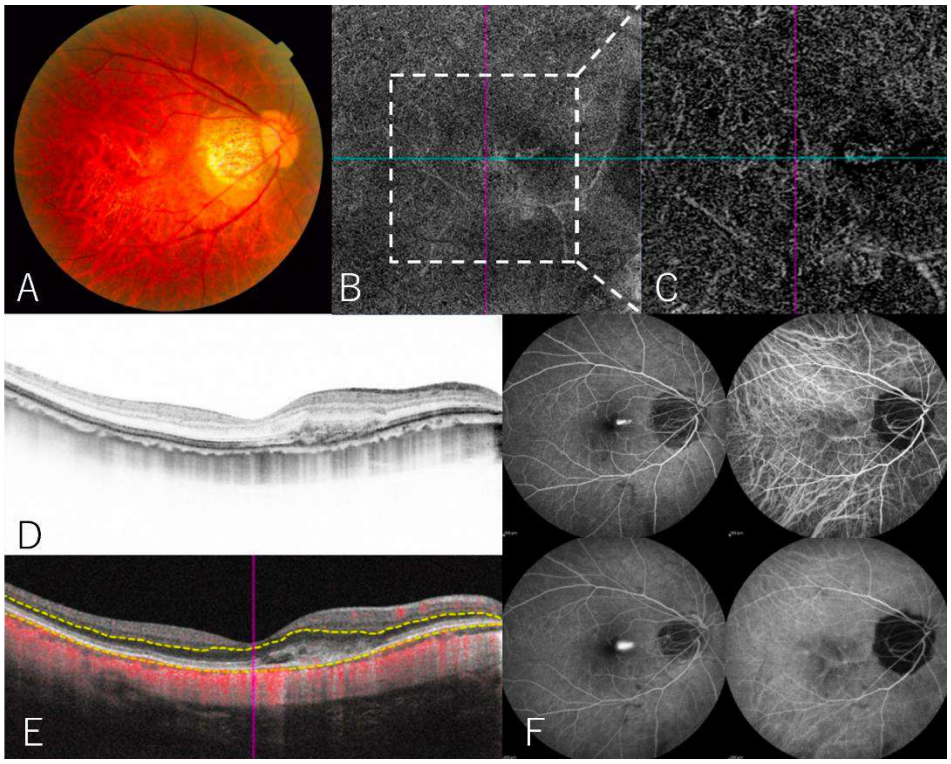


図 4

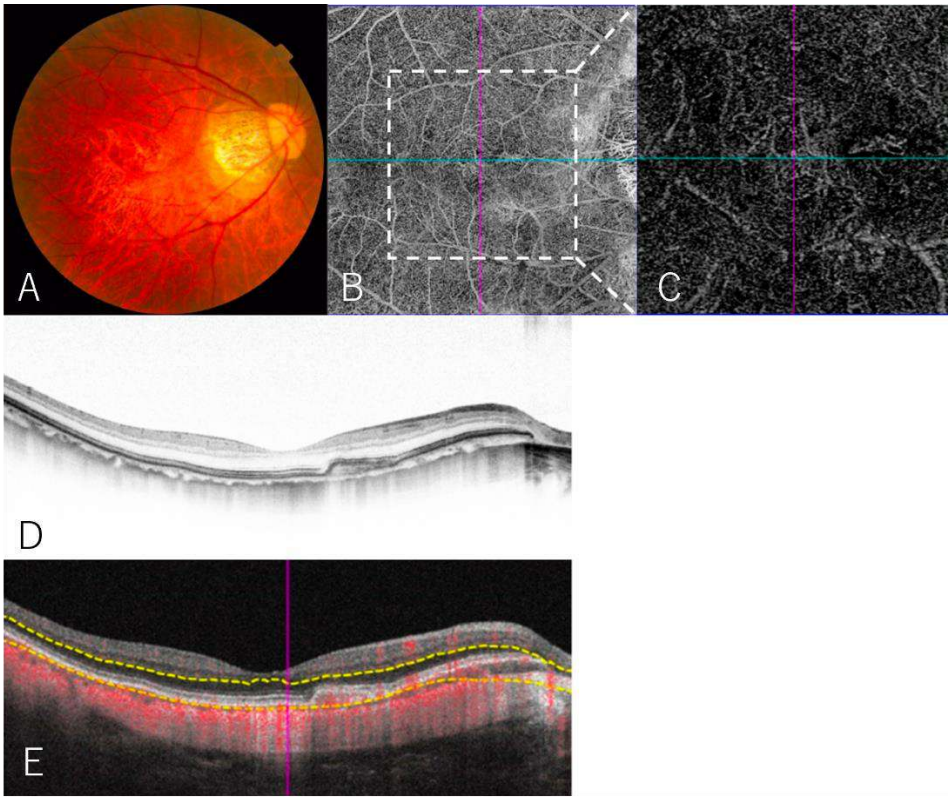


図 5

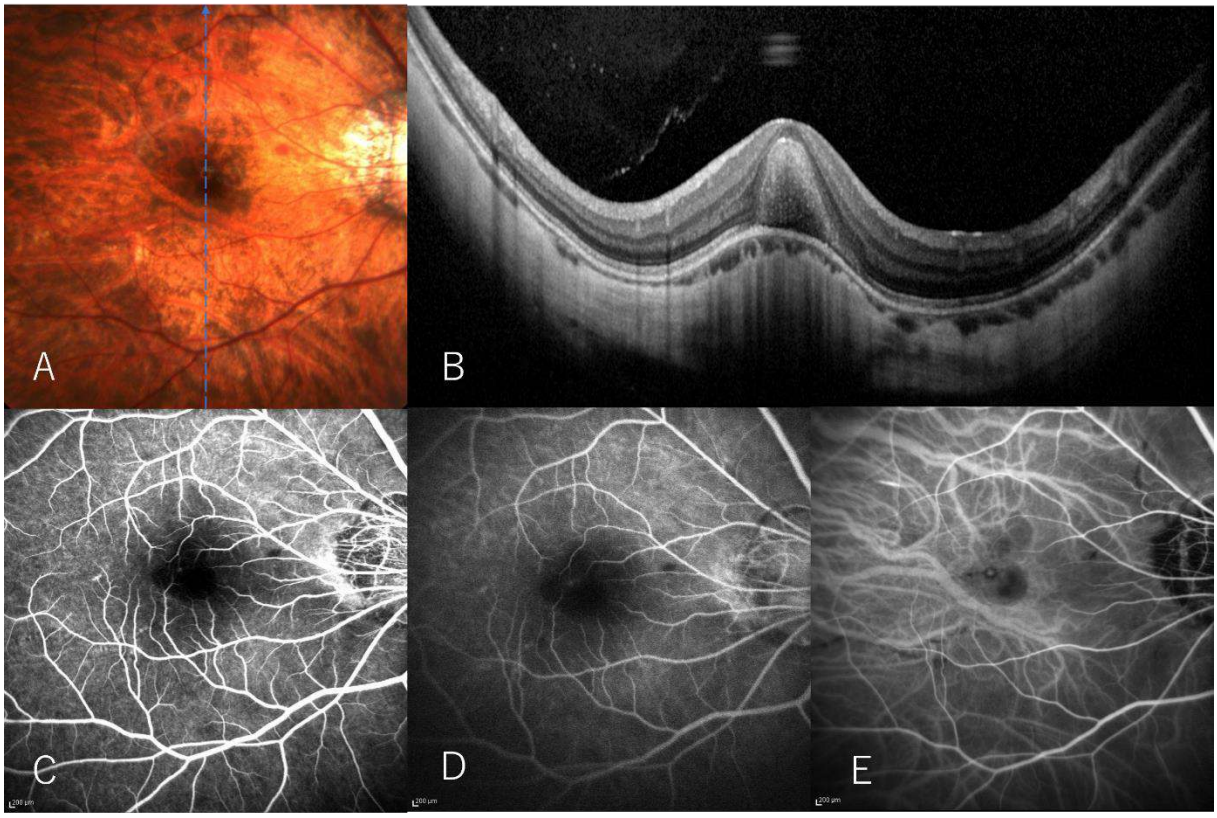


図 6

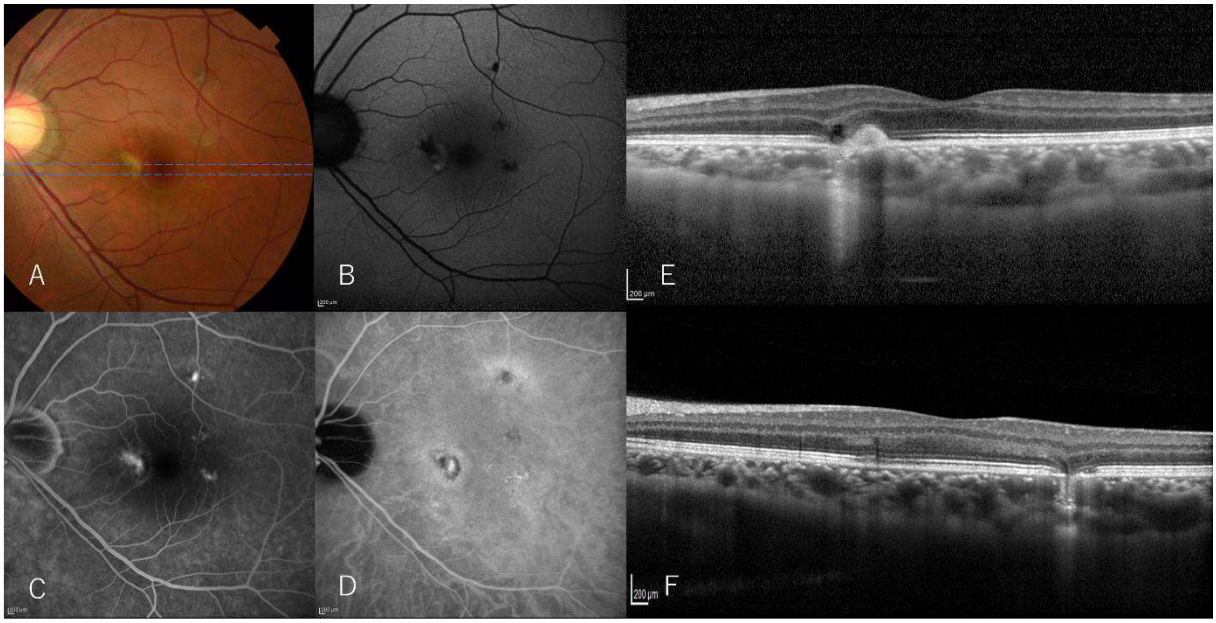


図 7

図 8

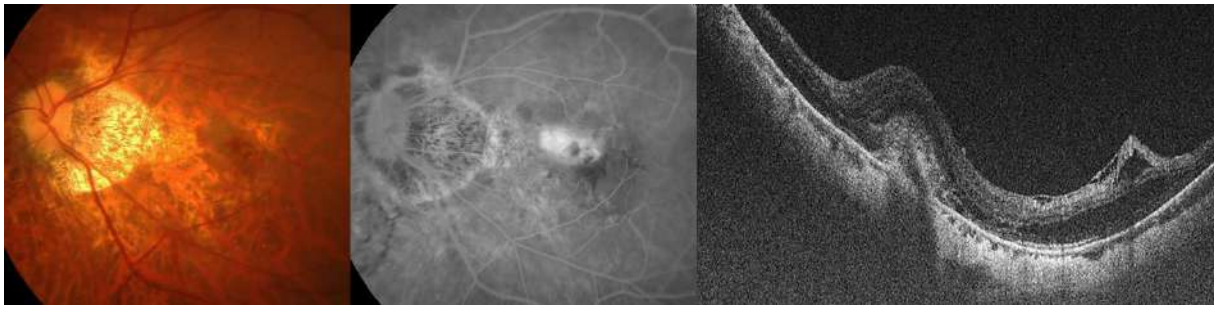


図 9

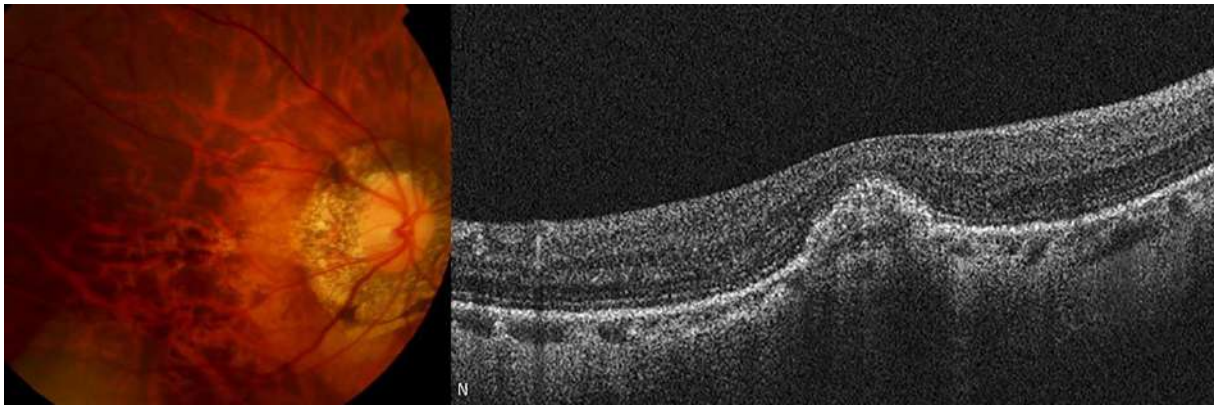


図 10

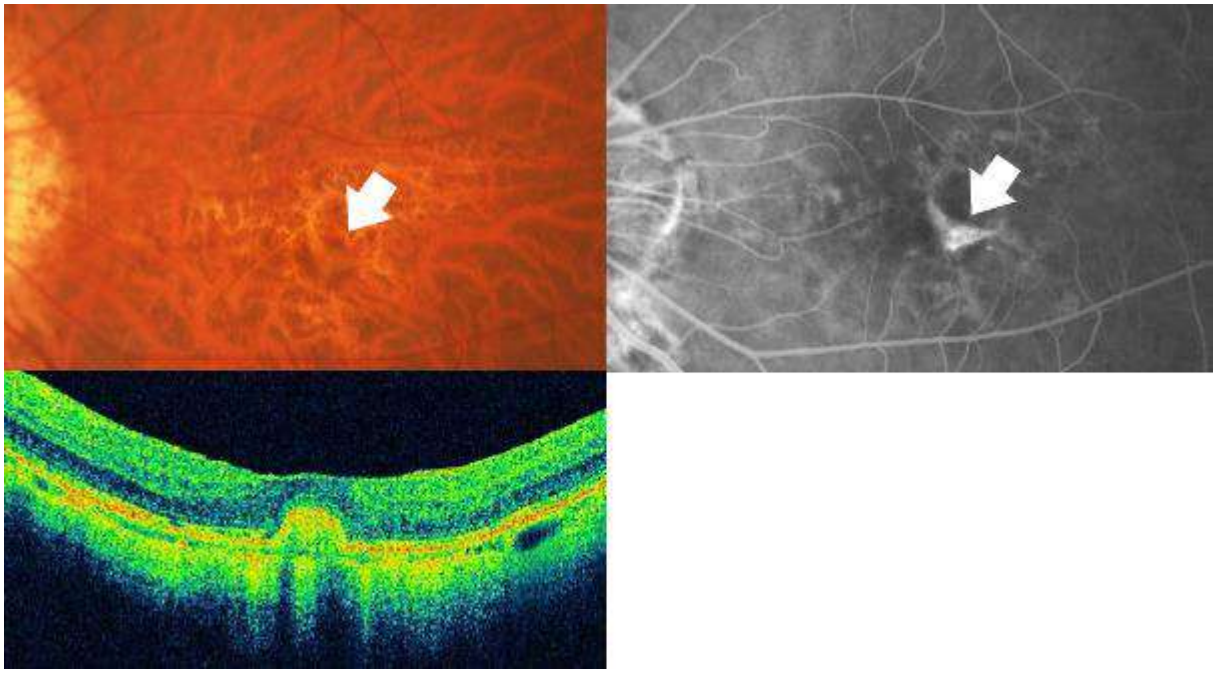
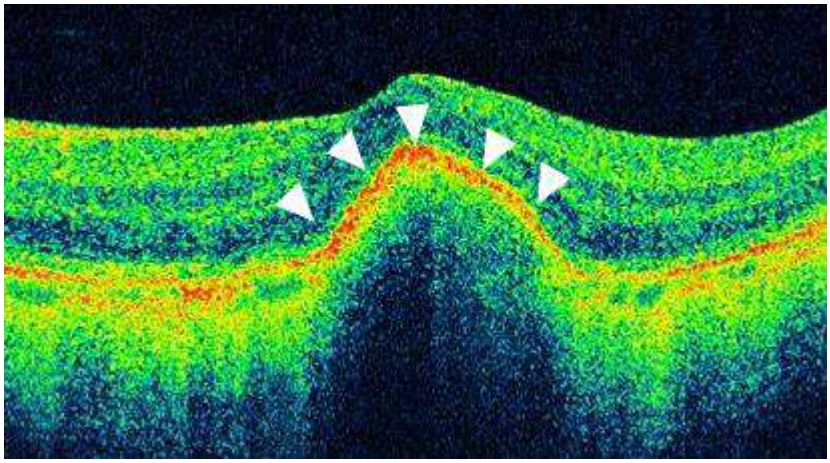


図 11



292

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

家族性滲出性硝子体網膜症に関する研究

研究分担者　産業医科大学・医学部・教授　近藤　寛之
研究協力者　近畿大学・医学部・教授　日下　俊次
国立成育医療センター・診療部長　仁科　幸子

家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は、網膜剥離により重度の視機能障害に至りうる遺伝性の網膜疾患である。これまで本研究班ではFEVRの診療ガイドラインを作成するとともに、原因遺伝子と臨床所見との関連について調査および研究を進めてきた。本年度は、Norrin/β-catenin遺伝子に病原性バリアントがあるFEVR患者の臨床的特徴に着目して調査研究を行った。その結果、Norrin/β-catenin遺伝子に病原性バリアントを有するFEVR患者と比べ非保有者では孤発性、左右対称性、全身症状合併などの特徴がみられやすいことがわかった。

A．研究目的

家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は1969年に初めて報告された遺伝性網膜硝子体疾患である。罹患者は網膜剥離を発症する危険性があり、また網膜血管の形成不全に起因する二次的な眼内増殖により重度の視機能障害に至ることもある疾患である。

FEVRの発現率は同じ家系の患者間でも、あるいは1人の患者の両眼間でも異なることが知られ、臨床症状は、無症候性の末梢血管の変化から完全な網膜剥離まで多岐にわたる。

本研究班では、これまでFEVRの診療ガイドラインを作成するとともに、特に本症の原因遺伝子と患者の臨床所見との関連について調査および研究を進めてきた。

今年度の研究目的は、Norrin/β-catenin遺伝子の病原性バリアントの有無に関連する家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）の臨床的特徴を明らかにすることである。

B．研究方法

FEVRを有する281人の発端者を調査した。発端者から採取した血液を用いて、Norrin/β-catenin遺伝子として*FZD4*、*LRP5*、*TSPAN12*、*NDP*遺伝子の遺伝子配列決定が行われた。Norrin/β-catenin遺伝子間の違いだけでなく、病因変異の有無による発端者の臨床症状も評価した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

108人のFEVR患者（38.4%）は、遺伝子

に 88 の異なる病原性または病原性の可能性のあるバリアント（*FZD4* が 24 人、*LRP5* が 42 人、*TSPAN12* が 10 人、*NDP* が 12 人）を有していた。

病原性バリアントを認めない 173 人の患者と比較して、病原性バリアント陽性の 108 人の患者は、家族性（63.9% vs 37.6%、P <0.0001)、乳幼児期の進行（75.0% vs 52 53.8%、P = 0.0004)、両眼間の非対称な重症度（50.0% vs 37.6%、P = 0.0472)、全身合併がない（10.2% vs 17.30%、P = 0.1185）という特徴を有していた。最も頻度の高いステージは、両群ともステージ 4 であった（40.7% vs 34.7%)。しかし、より重篤な眼のステージ 3 から 5 の進行は、病原性バリアントのない患者よりも病原性バリアントのある患者でより高頻度に認められた（83.3%対 58.4%、P <0.0001)。ステージ 1 または 2 から進行した裂孔原性網膜剥離の患者は、病原性バリアント陽性の患者には少なかった（8.3% vs 17.3%、P = 0.0346)。Norrin/β-catenin 遺伝子に病原性バリアントを有する FEVR 患者は、そうでない患者と比較して、ノリエ病に一致する孤発性、左右対称性、全身症状の合併など特徴がみられやすかった。

D．考察

Norrin/β-catenin 遺伝子に病原性バリアントを有する患者の FEVR の臨床的特徴は、そうでない患者とのそれとは異なった。特に NDP 遺伝子の中で孤発性、左右対称性、全身症状の合併など特徴を示すものがありノリエ病と診断された。

E. 結論

FEVR に遺伝子検査を行うことで、FEVR の小児の視力と全身の健康状態の予後について有用な情報を得ることができると考えられた。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1.　論文発表

1) Kondo H, Tsukahara-Kawamura T, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T,Sachiko Nishina S, Higasa K, Uchio E, Kondo M, Sakamoto T, Kusaka S. Familial exudative vitreoretinopathy with and without pathogenic variants of Norrin/β-catenin signaling genes. Ophthalmol Retina (Publish Ahead).

2) Azuma N, Yoshida T, Yokoi T, Nishina S, Uematsu S, Miyasaka M. Retinal hemorrhages and damages from tractional forces associated with infantile abusive head trauma evaluated by wide-field fundus photography. Sci Rep. Mar 4;14(1):5246,2024.

3) 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. Mar 16;264:36-43,2024.
4) Dong S, Zou T, Zhen F, Wang T, Zhou Y, Wu J, Nagata T, Matsushita I, Gong B, Kondo H, Li Q, Zhang H. Association of variants in GJA8 with familial acorea-microphthalmia-cataract syndrome. Eur J Hum Genet. Apr;32(4):413-420, 2024.
5) 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. Jun 5;32(12):2032-2045,2023.
6) 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. Sep 5;24(18):13678,2023.
7) Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, Mano F, Hayashi T, Kondo H, Mizobuchi K, Matsushita I, Suga A, Yoshitake K, Nakano T, Iwata T, Matsumoto C, Kusaka S. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis. Front Med (Lausanne). Nov 16;10:1280564,2023.
8) Matsushita I, Izumi H, Ueno S, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Kiuchi Y, Kondo H. Functional Characteristics of Diverse PAX6 Mutations Associated with Isolated Foveal Hypoplasia. Genes (Basel). Jul 21;14(7):1483,2023.

2. 学会発表

1) 落合信寿ほか：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, 2023.4.6, 東京国際フォーラム.
2) 二見拓磨ほか： 家族性滲出性硝子体網膜症の Wnt シグナル遺伝子異常の有無による ERG 所見の比較. 第 127 回日本眼科学会総会,2023.4.6, 東京国際フォーラム.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3.その他　なし

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY®

Familial Exudative Vitreoretinopathy With and Without Pathogenic Variants of Norrin/β-Catenin Signaling Genes

Hiroyuki Kondo,[1] Tomoko Tsukahara-Kawamura,[2] Itsuka Matsushita,[1] Tatsuo Nagata,[1] Takaaki Hayashi,[3] Sachiko Nishina,[4] Koichiro Higasa,[5] Eiichi Uchio,[2] Mineo Kondo,[6] Taiji Sakamoto,[7] Shunji Kusaka[8]

Purpose: To determine the clinical characteristics of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) associated with or without pathogenic variants of the Norrin/β-catenin genes.

Design: This was a multicenter, cross-sectional, observational, and genetic study.

Subjects: Two-hundred eighty-one probands with FEVR were studied.

Methods: Whole-exome sequence and/or Sanger sequence was performed for the Norrin/β-catenin genes, the *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, and *NDP* genes on blood collected from the probands. The clinical symptoms of the probands with or without the pathogenic variants were assessed as well as differences in the inter Norrin/β-catenin genes.

Results: One-hundred eight probands (38.4%) had 88 different pathogenic or likely pathogenic variants in the genes: 24 with the *FZD4*, 42 with the *LRP5*, 10 with the *TSPAN12*, and 12 with the *NDP* gene. Compared with the 173 probands without pathogenic variants, the 108 variant-positive probands had characteristics of familial predisposition (63.9% vs. 37.6%, $P < 0.0001$), progression during infancy (75.0% vs. 53.8%, $P = 0.0004$), asymmetrical severity between the 2 eyes (50.0% vs. 37.6%, $P = 0.0472$), and nonsyndromic characteristics (10.2% vs. 17.30%, $P = 0.1185$). The most frequent stage at which the more severe eye conditions were present was at stage 4 in both groups (40.7% vs. 34.7%). However, the advanced stages of 3 to 5 in the more severe eye was found more frequently in probands with variants than in those without variants (83.3% vs. 58.4%, $P < 0.0001$). Patients with rhegmatogenous retinal detachments progressed from stage 1 or 2 were found less frequently in the variant-positive probands (8.3% vs. 17.3%, $P = 0.0346$). Eight probands with *NDP* variants had features different from probands with typical Norrin/β-catenin gene variants including the sporadic, symmetrical, and systemic characteristics consistent with Norrie disease.

Conclusions: The results showed that the clinical characteristics of FEVR of patients with variants in the Norrin/β-catenin genes are different from those with other etiologies. We recommend that clinicians who diagnose a child with FEVR perform genetic testing so that the parents can be informed on the prognosis of the vision and general health in the child.

Financial Disclosure(s): Proprietary or commercial disclosure may be found in the Footnotes and Disclosures at the end of this article. *Ophthalmology Science 2024;■:100514* *© 2024 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).*

Supplemental material available at www.ophthalmologyscience.org.

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR, MIM#133780, #305390, #601813, #613310) is a hereditary vitreoretinal disorder that was first reported by Criswick and Schepens in 1969.[1] FEVR is characterized by a defective vascular development in the peripheral retina. The affected patients are at risk of developing retinal detachments (RDs) and blindness due to secondary retinal ischemia resulting from the deficient blood supply to the retina. The expressivity of FEVR varies among patients from the same family or even between the 2 eyes of 1 patient. The clinical presentation varies widely ranging from asymptomatic peripheral vascular changes to total RD.

FEVR is genetically heterogeneous, and the inheritance pattern is diverse. Autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR), and X-linked modes of inheritance are known to occur with AD the most common.[2] Several genes are known to be causative of FEVR. Genes of the Norrin/β-catenin signaling pathway consisting of the *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, and *NDP* genes encode proteins of a ligand-receptor complex that are expressed in the retinal vascular endothelial cells.[3–6] These genes represent distinct variations of Wnt/β-catenin signaling, and they play a role in the development of the retinal vasculature.[7,8] Mutations in these genes account for approximately 50% of all FEVR patients.[2]

© 2024 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

https://doi.org/10.1016/j.xops.2024.100514
ISSN 2666-9145/24

UNCORRECTED PROOF

While FEVR has been thought to be a non-syndromic disorder, more severe loss-of-function mutations of the same Norrin/β-catenin genes can cause syndromic disorders with severe vitreoretinopathy. Norrie disease (ND, MIM #310600) is caused by mutations in the *NDP* gene, and it is associated with mental retardation and hearing loss.[9] The osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG, MIM #259770) is caused by mutations in the *LRP5* gene, and it is associated with spontaneous skeletal fractures due to the osteoporosis.[10] Moreover, variants in the *KIF11* and *CTNNB1* genes are known to be associated with a FEVR-like phenotype. Because patients with variants in these genes are associated with microcephaly and other systemic symptoms and often with *de novo* mutations, they appear to be different from those with mutations of the Norrin/β-catenin signaling genes.[11,12]

Several genes have been recently reported to be associated with FEVR including the *ZNF408*, *RCBTB1*, *ILK*, *DLG1*, *JAG1*, *CTNNA1*, *CTNND1* and *LRP6* genes.[13–20] However, a link between these genes and the FEVR phenotype is still provisional, and some of them may be unrelated to FEVR according to the Online Mendelian Inheritance in Man database (OMIM, https://www.omim.org/, assessed 23 October 2023).

Thus, FEVR and the genes associated with it are yet to be definitively determined and need to be precisely categorized. To the best of our knowledge, the results of studies contrasting the FEVR phenotype between those caused by mutations of the Norrin/β-catenin genes and those by other etiologies have not been reported.

Thus, the purpose of this study was to determine the clinical characteristics of probands with pathogenic variants of the Norrin/β-catenin genes in a Japanese cohort with FEVR.

Methods

This was a multicenter retrospective case series study. The procedures used conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki, and they were approved by the Ethics Committee of the University of Occupational and Environmental Health, Japan (Project code 20-148), Kindai University (22-132), the Jikei University School of Medicine (24-231 6997), and the National Center for Child Health and Development (518). Patients who were examined between 2010 and 2023 in the 4 hospitals were studied. A signed informed consent was obtained from all of the patients or their parents for the initial examinations and for the use of the findings in future scientific publications. The parents were assured that all personal information would be anonymized.

Patients from Fukuoka University whose findings were presented in our earlier studies were included and re-evaluated by performing whole-exome sequencing (WES) for their DNA samples after approval of the Ethics Committee of Fukuoka University (U21-04-015).[21–24]

All of the patients were Japanese and were born at full term with normal weight and without a history of either prematurity or oxygen-supplementation. The diagnosis of FEVR was based on the presence of at least one of the typical clinical signs, which is peripheral retinal avascularization with abnormal retinal vascular formation, retinal exudates, retinal neovascularization, peripheral fibrovasuclar mass, macular ectopia, retinal folds, retinal detachment, or vitreous hemorrhages.

The ocular examinations included measurements of the refractive error, best-corrected visual acuity, and intraocular pressure. In addition, slit-lamp biomicroscopy, ophthalmoscopy, ultrasonography, and optical coherence tomography (DRI OCT Triton, Topcon, Tokyo, Japan) were performed. Fluorescein angiography was performed with an ultra-widefield fundus camera (Optos 200Tx, Optos PLC, Dunfermline, Scotland, UK) and/or the RetCam3 (Clarity, Pleasanton, CA, USA).

The severity of FEVR was based on the Pedergust and Trese[25] report as follows: stage 1, avascular peripheral retina; stage 2, retinal neovascularization; stage 3, extramacular RD; stage 4, RD involving the macula; and stage 5, total RD. In addition, eyes with a rhegmatogeous retinal detachment (RRD) associated with less severe retinopathy of stages 1 or 2 were classified as "RRD." Eyes with preexisting stage 3 or more advanced retinopathy that progressed to RRD were categorized as their original stage.

Laboratory Studies

The reference sequences of the *FZD4* (NM_012193.4), *LRP5* (NM_002335.4), *TSPAN12* (NM_012338.4), and *NDP* (NM_000266.4) genes were used with a variation number based on its cDNA sequence with +1 corresponding to the first nucleotide of the initiation codon (ATG). DNA samples were extracted from peripheral blood using a DNA extraction kit (QiaAmp, Qiagen, Chatsworth, CA). The samples from the probands were screened by Sanger sequencing and/or WES for the coding sequences of these genes. A detailed explanation of the sequencing procedures has been presented.[21–24,26] In brief, polymerase chain reaction followed by Sanger sequencing was performed on the coding exons of these genes. For WES, the SureSelect human all exons V4, V5, or V6 (Agilent, Santa Clara, CA, USA) were used for the clonal clustering of a recorded DNA library. A genome coordinate of GRCh37 was used for the sequence mapping. The genotype of the family members was determined by Sanger sequencing if the probands had significant variants and their DNA were available. The samples from 49 probands analyzed by Sanger sequence in our earlier studies were re-examined by WES.[21–24]

Assessment of Pathogenicity

A search was made for the allele frequency of the variants using a global population database of the Genome Aggregation Database (gnomAD) and local databases of the Japanese population (Human Genetic Variation Database, HGVD; and the Tohoku Medical Megabank Organization database, Tommo3).[27–29] Common variants with minor allele frequency of >0.01 in at least one of the 3 databases were excluded. Conservation of the amino acid residues among humans and other species, for example, rhesus monkey, mice, elephant, chicken, zebrafish, and frog, was assessed by the UCSC Genome Browser.[30] The functional domains of each protein were annotated from the FEATURES of the NCBI Reference Sequence (NP_036325.2, NP_002326.2, NP_036470.1 and CAA46713.1).[31] The variants listed in the human gene mutation database (HGMD, 2023.2 version, https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/star/php) were determined to be known pathogenic variants.

Based on the pathogenic significance and the presence or absence of segregation within the family, the variants were determined to be pathogenic or likely-pathogenic based on the standard and guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics.[32] A rule of PP3 (multiple lines of supporting computational evidence) was applied if the variants were predicted to be deleterious in 3 or more of the 5 in-silico programs (GERP++, SIFT, M-CAP, REVEL and Polyphen-2,

UNCORRECTED PROOF

Table 5. Demographic Characteristics Between Probands With or Without Pathogenic Variants of the Norrin/β-Catenin Genes

	Probands With Variants in the Norrin/β-Catenin Genes (n = 108)	Probands Without Variants in the Norrin/β-Catenin Gene (n = 173)	*P*
Male	66 (61.1%)	113 (65.3%)	
Female	42 (38.9%)	60 (34.7%)	0.5243
Familial	69 (63.9%)	65 (37.6%)	
Sporadic	39 (36.1%)	108 (62.4%)	<0.0001
Infantile case	81 (75.0%)	93 (53.8%)	
Juvenile or adult case	27 (25.0%)	80 (46.2%)	0.0004
Syndromic	11 (10.2%)	30 (17.3%)	
Nonsyndromic	97 (89.8%)	144 (83.2%)	0.1185
Symmetry*	54 (50.0%)	108 (62.4%)	
Asymmetry*	54 (50.0%)	65 (37.6%)	0.0472
Stage of more severe eyes			
Stage 1	6 (5.6%)	32 (18.5%)	0.0020
Stage 2	3 (2.8%)	10 (5.8%)	0.3821†
Stage 3	21 (19.4%)	18 (10.4%)	0.0499†
Stage 4	44 (40.7%)	60 (34.7%)	0.3128†
Stage 5	25 (23.1%)	23 (13.3%)	0.0356†
Stage R	9 (8.3%)	30 (17.3%)	0.0346†
Stage 3/4/5	90 (83.3%)	101 (58.4%)	
Stage 1/2/R	18 (16.7%)	72 (41.6%)	<0.0001
Stage of all eyes			
Stage 3/4/5	153 (70.8%)	150 (43.4%)	
Stage 0/1/2/R	63 (29.2%)	196 (56.7%)	<0.0001

R = rhegmatogenous retinal detachment from stage 1 or 2.
*R was assigned to the original stages 1 and 2.
†A result from a 2 × 2 comparison between the target stage and other stages.

Tables S1–S4).[33–37] In addition, the CADD program was also tested for reference purposes although no threshold score to be deleterious is proposed for the program.[38] Variants of unknown significance (VUS) were not included in this study. A rule of PP2 (missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of the disease) was applied to the 4 genes in which the number of pathogenic missense variants out of non-VUS missense variants were more than a threshold of 80.8% based on the VarSome (https://varsome.com; 12 October 2023 version, 72/73 = 98.6% for *NDP*, 75/79 = 94.9% for *FZD4*, 189/202 = 93.6% for *LRP5*, and 32/36 = 88.9% for *TSPAN12*).[39]

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed with the Prism 9 software (version 9.5.1; GraphPad Software, Boston, MA). The Fisher exact test for 2 × 2 contingency tables or chi-square test for other contingency tables was used to determine the significance of categorized data. For testing differences between 4 groups of genes, due to the small sample size, post-hoc tests were not performed. A *P* value <0.05 was taken to be statistically significant.

Results

This study included 281 probands with 179 male probands and 102 female probands (Table 5). One-hundred seventy-four probands were infantile cases that had been diagnosed at ≤5 years of age with congenital falciform retinal fold or more severe retinopathy in at least 1 eye. The remaining 107 probands were classified as juvenile or adult patients. Forty-one probands had extraocular symptoms, and 241 probands were non-syndromic cases. One hundred thirty-three were familial and 148 were sporadic cases.

Of the 281 probands with FEVR, 108 (38.4%) had 88 different pathogenic or likely pathogenic variants in the *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, and *NDP* genes (Tables S1–S4 and Tables 5–10).

Clinical Differences Between Probands With and Without Variants in the Norrin/β-Catenin Signaling Pathway Genes

Of the 108 probands, 66 were male probands (61.1%) and 42 (38.9%) were female probands (Table 5). The difference in the predisposition of male probands in cases with and without the variants was not significant. Sixty-nine variant-positive probands (63.9%) had familial FEVR and the remaining 39 (36.1%) had sporadic FEVR. The frequency of the familial case was significantly higher in the probands with variants than those without variants (63.9% vs. 37.6%; $P < 0.0001$). Eighty-one probands (75.0%) were infantile cases and 27 (25.0%) were juvenile or adult cases. The proportion of infantile cases was significantly higher in the probands with variants than those without variants (75.0% vs. 53.8%, $P = 0.0004$).

Eleven (10.2%) of the variant-positive probands had systemic symptoms and developed cognitive abnormalities later. Syndromic patients were found less frequently in the probands with variants than those without variants, but this difference was not significant (10.2% vs. 17.30%, $P = 0.1185$). Eight male patients with variants of *NDP* had bilateral congenital retinal detachments since infancy and

UNCORRECTED PROOF

ARTICLE IN PRESS

Table 6. Clinical Characteristics and Genotype of Probands With FEVR Carrying Pathogenic *FZD4* Variants

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/ Sporadic	Genotype		Segregation[†]		Variant Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*	*Father (Phenotype)*	*Mother (Phenotype)*		
1	0	F	5/1	Familial	c.9G>A (p.W3*)	Wt	U	U	No	Sibling affected
2	0	F	3/3	Familial	c80dupT(p.L27Ffs*103)	Wt	p.L27Ffs*103 (A)	Wt (N)	No	
3	0	F	4/1	Familial	c.173A>C (p.Y58S)	wt	U	Wt (N)	No	
4	14	F	5/3	Familial	c.173A>C (p.Y58S)	Wt	Wt (N)	p.Y58S (A)	No	
5	6	M	1/1	Familial	c.265G>T (p.G89C)	Wt	U	U	No	Sibling affected
6	0	M	4/3	Familial	c.313A>G (p.M105V)	Wt	p.M105V (A)	Wt (N)	[21]	Included in our earlier report[21]
7	0	M	3/4	Familial	c.313A>G (p.M105V)	Wt	p.M105V (A)	Wt (N)	[21]	
8	3	M	4/4	Familial	c.313A>G (p.M105V)	Wt	Wt (N)	p.M105V (A)	[21]	
9	0	M	3/3	Familial	c.313A>G (p.M105V)	Wt	p.M105V (A)	Wt (N)	[21]	
10	0	M	4/1	Familial	c.313A>G (p.M105V)	Wt	p.M105V (A)	Wt (U)	[21]	Sibling affected
11	2	M	3/1	Sporadic	c.326_328del (p.K109del)	Wt	U	U	No	
12	30	F	3/3	Sporadic	c.341T>C (p.I114T)	Wt	U	U	[58]	
13	3	F	3/3	Familial	c.380G>A (p.R127H)	Wt	p.R127H (A)	Wt (A)	[59]	
14	2	M	4/1	Familial	c.430A>C (p.N144H)	Wt	U (A)	U	No	
15	5	M	1/4	Familial	c.836_942 (p.R279Sfs*24)	Wt	U	U (A)	No	
16	0	M	4/3	Familial	c.845G>A (p.C282Y)	Wt	p.C282Y (A)	Wt (N)	No	
17	0	F	4/4	Sporadic	c.957G>A (p.W319*)	Wt	Wt (N)	Wt (N)	[21]	Included in our earlier report[21]: *de novo*
18	0	M	4/4	Familial	c.1005G>C (p.W335C)	Wt	Wt (A)	p.W335C (A)	[21]	Included in our earlier report[22]
19	0	F	4/1	Familial	c.1005G>C (p.W335C)	Wt	Wt (U)	p.W335C (A)	[22]	Included in our earlier report[22]
20	9	F	2/2	Familial	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	Wt (A)	p.M342V (A)	[60]	Included in our earlier report[41]
21	8	F	3/3	Sporadic	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	U	U	[60]	Included in our earlier report[22]
22	2	F	3/3	Sporadic	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	Wt (U)	p.M342V (U)	[60]	
23	0	F	4/1	Sporadic	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	U	U	[60]	
24	8	F	R/1	Familial	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	Wt (N)	Wt (N)	[60]	*de novo*, sibling affected
25	6	M	1/R	Familial	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	p.M342V (A)	Wt (N)	[60]	
26	0	F	1/3	Sporadic	c.1024A>G (p.M342V)	Wt	p.M342V (A)	Wt (N)	[60]	
27	0	F	1/4	Familial	c.1159delC (p.L387Sfs*44)	Wt	p.L387Sfs*44 (A)	Wt (N)	No	
28	5	M	1/1	Familial	c.1159delC (p.L387Sfs*44)	Wt	p.L387Sfs*44 (U)	Wt (N)	No	
29	0	M	4/4	Familial	c.1159delC (p.L387Sfs*44)	Wt	Wt (N)	p.L387Sfs*44 (A)	No	
30	11	F	4/2	Familial	c.1250G>A (p.R417Q)	Wt	Wt (N)	p.R417Q (A)	[21]	Included in our earlier report[21]
31	13	M	1/1	Familial	c.1250G>A (p.R417Q)	Wt	p.R417Q (A)	Wt (N)	[21]	Sibling affected
32	0	F	5/4	Sporadic	c.1250G>A (p.R417Q)	c.1250G>A (p.R417Q)	p.R417Q (A)	Wt (A)	[21]	Included in our earlier report[61]
33	0	M	4/5	Familial	c.1282_1285del (p.D428Sfs*2)	Wt	Wt (N)	p.D428Sfs*2 (A)	[62]	Sibling affected
34	39	F	3/3	Familial	c.1282_1285del (p.D428Sfs*2)	c.205C>T (p.H69Y)	p.D428Sfs*2 (A)	Wt (A)	[62]	
35	18	M	1/R	Familial	c.1400A>G (p.Y467C)	Wt	U	U (A)	No	
36	0	F	4/1	Familial	c.1423G>C (p.A475P)	Wt	p.A475P (A)	Wt (N)	[41]	Microcephaly, mental retardation
37	0	M	4/4	Familial	c.1463G>A (p.G488D)	c.205C>T (p.H69Y)	Wt (N)	p.G488D (A)	[21]	Included in our earlier report[21]
38	14	M	R/1	Familial	c.1488G>C (p.W496C)	Wt	Wt (N)	p.W496C (A)	No	
39	4	M	2/1	Familial	c.1511G>A (p.W504*)	Wt	U	U	No	Sibling affected

A = affected phenotype; F = female; LE = left eye; M = male; N = normal phenotype; RE = right eye; U = undetermined genotype and/or phenotype; wt = wild type.
Underlined common variant, c.205C>T (p.H69Y) is not included in the analysis.
[†]All variants found as heterozygous in the parent(s).

UNCORRECTED PROOF

FLA 5.6.0 DTD ■ XOPS100514_proof ■ 3 April 2024 ■ 6:58 pm ■ ce

Table 7. Clinical Characteristics and Genotype of Probands With FEVR Carrying Pathogenic *LRP5* Variants

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/ Sporadic	Genotype		Segregation[†]		Variant Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*	*Father (Phenotype)*	*Mother (Phenotype)*		
40	19	M	1/R	Familial	c.362A>G (p.K121R)	Wt	Wt (N)	p.K121R (A)	No	Sibling affected
41	0	M	4/4	Familial	c.433C>T (p.L145F)	Wt	Wt (N)	p.L145F (A)	[22]	Mental retardation, included in our earlier report,[22] sibling affected
42	9	F	4/1	Sporadic	c.433C>T (p.L145F)	FZD4:p.H69Y	U	p.L145F (N)	[22]	
43	1	M	0/5	Sporadic	c.433C>T (p.L145F) FZD4:p.H69Y	Wt	Wt (N)	p.L145F (N)	[22]	
44	0	M	5/1	Sporadic	c.556C>T (p.R186W)	Wt	p.R186W (N)	Wt (N)	No	
45	10	F	4/3	Sporadic	c.871C>T (p.R291W)	Wt	U	U	[46]	
46	2	F	4/4	Familial	c.1145C>T (p.P382L)	Wt	p.P382L (A)	Wt (N)	[63]	Reported as OPPG
47	1	M	3/1	Familial	c.1145C>T (p.P382L)	Wt	U (A)	U	[63]	
48	0	M	4/5	Familial	c.1282C>T (p.R428*)	Wt	Wt (N)	p.R428* (A)	[10]	Sibling affected
49	0	M	4/4	Familial	c.1321G>A (p.E441K)	Wt	p.E441K (A)	Wt (N)	[62]	Paternal grandfather affected
50	35	F	4/3	Familial	c.1564G>A (p.A522T)	Wt	U	U	[22]	Included in our earlier report,[22] sibling affected
51	0	M	5/1	Sporadic	c.1994A>G (p.N665S)	Wt	U	U	No	
52	2	F	3/3	Sporadic	c.2254C>T (p.R752W)	Wt	p.R752W (N)	Wt (N)	[64]	Reported as OPPG
53	21	M	R/1	Sporadic	c.2392A>G (p.T798A)	Wt	U	U	[22]	
54	29	M	1/1	Familial	c.2392A>G (p.T798A)	Wt	Wt (N)	p.T798A (A)	[22]	Included in our earlier report[22]
55	4	F	4/3	Sporadic	c.2973C>G (p.I991M)	Wt	U	U	No	
56	2	F	1/1	Familial	c.2973C>G (p.I991M)	Wt	U (A)	U	No	
57	12	F	4/4	Familial	c.3232C>T (p.R1078*)	Wt	Wt (N)	p.R1078* (A)	[65]	Reported as OPPG
58	19	F	R/1	Sporadic	c.3361A>G (p.N1121D)	Wt	U	U	[22]	
59	0	F	3/3	Familial	c.4454_4465del (p.S1485_S1488del)	Wt	p.S1485_S1488del (A)	Wt (N)	No	
60	0	M	4/4	Familial	c.4001-1G>C: U	Wt: U	U	U	No	
61	5	M	0/3	Familial	c.4042T>C (p.C1348R)	c.4619C>T (p.T1540M)	p.C1348R (A)	Wt (N)	No	
62	0	F	3/4	Familial	c.4148A>C (p.H1383P)	Wt	Wt (N)	p.H1383P (A)	[61]	Reported as retinopathy of prematurity
63	30	M	5/4	Sporadic	c.4488G>A (p.P1496=)	Wt	U	U	No	
64	0	F	2/1	Familial	c.4643G>T (p.C1548F)	Wt	p.C1548F (A)	Wt (N)	[66]	
65	0	M	4/4	Sporadic	c.121C>T (p.R41W)	c.1145C>T (p.P382L)	p.P382L (N)	p.R41W (N)	Ref. 67 for p.R41W, Ref. 63 for p.P382L	Reported as retinal disease,
66	0	F	5/4	Sporadic	c.362A>G (p.K121R)	p c.3877G>A (p.E1293K)	p.K121R (N)	p.E1293K (N)	No	
67	0	M	5/4	Sporadic	c.362A>G (p.K121R)	c.1412+1G>A	p.K121R (N)	c.1412+1G>A (N)	No	
68	30	F	4/4	Familial	c.433C>T (p.L145F)	c.1270G>A (p.D424N)	U	U	Ref. 22 for p.L145F, Ref. 43 for p.D424N	
69	11	F	3/3	Sporadic	c.803_812del (p.G269Rfs*4)	c.1828G>A (p.G610R)	p.G269Rfs*4 (N)	p.G610R (N)	[22]	Included in our earlier report[22]
70	0	M	5/5	Familial	c.961T>C (p.C321R)	c.2227G>A (p.E743K)	p.E743K (N)	p.C321R (A)	No	
71	2	M	4/4	Sporadic	c.1021G>A (p.E341K)	c.4835C>A (p.T1612K)	U	U	No	

(*Continued*)

UNCORRECTED PROOF

Table 7. (Continued.)

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/ Sporadic	Genotype		Segregation†		Variant Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*	*Father (Phenotype)*	*Mother (Phenotype)*		
72	0	M	5/4	Sporadic	c.1333C>T (p.L445F)	c.3280G>A (p.E1094K)	p.L445F (N)	p.E1094K (N)	Ref. 68 for p.L445F, Ref. 69 for p.E1094K as OPPG	
73	5	M	3/3	Familial	c.1433G>A (p.W478*)	c.1888G>A (p.G630S)	U	U (A)	Ref. 46 for p.W478*, No for p.G630S	
74	2	M	4/4	Sporadic	c.1604C>T (p.T535M)	c.1850T>G (p.F617C)	p.T535M (N)	p.F617C (N)	Ref. 22 for both	Diagnosis of OPPG, included in our earlier report[22]
75	0	F	2/3	Familial	c.1873T>C (p.C625R)	c.3569G>A (p.R1190H)	p.C625R (A)	p.R1190H (A)	No	Sibling affected
76	6	F	4/1	Familial	c.2783G>A (p.C928Y)	c.3361A>G (p.N1121D)	p.N1121D (N)	p.C928Y (N)	No for p.C928Y, Ref. 22 for p.N1121D	Sibling affected
77	0	F	4/3	Sporadic	c.4042T>C (p.C1348R)	c.4457C>A (pS1486*)	p.C1348R (N)	pS1486* (N)	No for both	

A = affected phenotype; F = female; M = male; N = normal phenotype; OPPG = osteoporosis-pseudoglioma syndrome; U = undetermined genotype and/or phenotype; wt = wild type.
Underlined common variants, c.4619C>T (p.T1540M) and p.H69Y in *FZD4* is not included in the analysis.
†All variants found as heterozygous in the parent(s).

later had a wide range in the degree of mental retardation. A diagnosis of ND was made (Table 9). One *FZD4*-positive proband, patient 36, had microcephaly and mental retardation. Two *LRP5*-positive probands developed systemic symptoms: Patient 74 had a lumbar compression fracture and subsequent multiple bone fractures in adolescence leading to a diagnosis of OPPG (Table 7),[22] and patient 41 had mental retardation only.

Asymmetry was found more frequently in the probands with variants than those without variants when RRD was assigned to the original stage 1 or 2 (50.0% vs. 37.6%, $P < 0.0472$, Table 5). The most frequent stage with more severe eyes was stage 4 in both groups (40.7% vs. 34.7%). However, the advanced stages of 3 to 5 in the more severe eyes were more frequently found in the probands with variants than those without variants (83.3% vs. 58.4%, $P < 0.0001$, Table 5). For all 562 eyes, when RRD was assigned to the original stage 1 or 2, eyes with the advanced stages were also more frequently found in the probands with variants than those without variants (70.8% vs. 43.4%, $P < 0.0001$, Table 5 and Table S11). Patients with RRDs who progressed from stage 1 or 2 were found less frequently in the variant-positive probands (8.3% vs. 17.3%, $P = 0.0346$).

Overview of Identified Variants

Of the 88 variants found, there were 24 *FZD4* variants, 42 *LRP5* variants, 10 *TSPAN12* variants, and 12 *NDP* variants (Tables S1–S4). Forty-three were novel variants and 45 were known variants that included 24 variants found in our earlier studies.[21–24] Thirty-six of the variants were reported to have the phenotype of FEVR, 5 were ND, 2 were OPPG, and 2 were retinopathy of prematurity, a phenotype mimicking a nongenetic disorder. Of the 88 variants, 22 were truncation variants, which are nonsense, frameshift, or splicing variants, 60 were missense variants, and 4 were in-frame deletion/insertion variants. All missense variants were found to be conserved amino acids among the tested species, and 51 (85.0%) were in the conserved domains. Fifty-seven (95.0%) missense variants were predicted to be deleterious in more than 3 programs of the 5 *in silico* programs (Tables S1–S4). The remaining 2 variants were synonymous variants located in the exonic splicing consensus sites considered to cause splicing errors.[40]

Two reported probands, patient 122 with *LRP5*:p.N1121D and patient 126 with variant *NDP*: p.I18K,[22,23] were digenic with the newly identified partner variants *FZD4*:p.W226C and *TSPAN12*:p.A94=, respectively (Table 10).

All variants were rare variants with an allele frequency of <0.0005 or were not found in all examined databases (Tables S1–S4). Seventy-one variants (80.7%) were found only once in a family, and 17 variants (19.3%) were found in multiple families. p.M342V of the *FZD4* gene was found the most frequently (n = 7), followed by p.L140* in the *TSPAN12* gene (n = 6).

Characteristics of Proband by Gene

Of the 108 probands, 39 (36.1%) had *FZD4* variants, 38 (35.2%) had *LRP5* variants, 13 (12.0%) had *TSPAN12* probands, 13 (12.0%) had *NDP* variants, and 5 (4.6%) had

UNCORRECTED PROOF

Table 8. Clinical Characteristics and Genotype of Probands With FEVR Carrying Pathogenic *TSPAN12* Variants

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/Sporadic	Genotype		Segregation†		Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*	*Father (Phenotype)*	*Mother (Phenotype)*		
78	22	F	1/1	Familial	c.232G>A (p.G78R)	Wt	U	U	[48]	Sibling affected
79	1	M	4/3	Familial	c.338G>A (p.W113*)	Wt	p.W113* (A)	Wt (N)	No	
80	0	M	1/4	Familial	c.380_385dup (p.D127_M128dup)	Wt	p.D127_M128dup (A)	Wt (N)	No	
81	12	M	1/R	Familial	c.402G>C (p.R134S)	Wt	Wt (N)	p.R134S (A)	[24]	Included in our earlier report[24]
82	0	F	3/3	Familial	c.419T>A (p.L140*)	Wt	p.L140* (A)	Wt (N)	[24]	Included in our earlier report[24]
83	0	M	4/3	Sporadic	c.419T>A (p.L140*)	Wt	U	Wt (N)	[24]	Included in our earlier report[24]
84	0	M	3/3	Familial	c.419T>A (p.L140*)	Wt	Wt (N)	p.L140* (A)	[24]	
85	8	M	R/1	Familial	c.419T>A (p.L140*)	Wt	Wt (N)	p.L140* (A)	[24]	
86	19	M	4/1	Familial	c.419T>A (p.L140*)	Wt	U	p.L140* (A)	[24]	
87	20	F	4/3	Familial	c.419T>A (p.L140*)	Wt	Wt (N)	p.L140* (A)	[24]	
88	1	M	4/1	Familial	c.644delG (p.R215Kfs*9)	Wt	p.R215Kfs*9 (A)	Wt (N)	No	
89	0	M	1/1	Familial	c.734T>C (p.L245P)	Wt	Wt (N)	p.L245P (A)	[24]	Included in our earlier report,[24] sibling affected
90	0	F	5/4	Sporadic	c.738G>A (p.W246*)	Wt	Wt (N)	p.W246* (A)	[48]	

A = affected phenotype; F = female; M = male; N = normal phenotype; U = undetermined genotype and/or phenotype; wt = wild type.
†All variants found as heterozygous in the parent(s).

Table 9. Clinical Characteristics and Genotype of Probands With FEVR Carrying Pathogenic *NDP* Variants

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/Sporadic	Genotype		Segregation† Mother (Phenotype)	Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*			
91	0	M	5/5	Familial	c.11_12del (p.H4Rfs*21)	-	p.H4Rfs*21 (N)	Ref. 62 reported as ND	Diagnosis of ND, sibling affected
92	0	M	5/4	Familial	c.88_104del (p.F30Pfs*21)	-	p.F30Pfs*21 (N)	No	Diagnosis of ND
93	3	M	4/1	Sporadic	c.112C>T (p.R38C)	-	p.R38C (N)	Ref. 70 reported as ND	
94	7	M	3/3	Sporadic	c.162G>C (p.K54N)	-	p.K54N (N)	[71]	Included in our earlier report[23]
95	3	M	3/3	Familial	c.162G>C (p.K54N)	-	p.K54N (A)	[71]	Included in our earlier report[23]
96	1	M	5/5	Familial	c.175-1G>A	-	c.175-1G>A (A)	Ref. 23 reported as ND	Diagnosis of ND, included in our earlier report[24]
97	0	M	5/5	Sporadic	c.194G>A (p.C65Y)	-	p.C65Y (N)	Ref. 72 reported as ND	Diagnosis of ND
98	0	M	5/5	Sporadic	c.290G>C (p.R97P)	-	p.R97P (N)	Ref. 73 reported as ND	Diagnosis of ND, included in our earlier report[23]
99	0	M	5/5	Sporadic	c.295_300del (p.Q99_T100del)	-	p.Q99_T100del (N)	No	Diagnosis of ND
100	0	M	5/5	Sporadic	c.334_340del (p.G112Cfs*148)	-	U	No	Diagnosis of ND
101	11	M	3/3	Sporadic	c.344G>T (p.R115L)	-	p.R115L (N)	[23]	Included in our earlier report[23]
102‡	21	M	4/3	Familial	c.344G>T (p.R115L)	-	p.R115L (N)	[23]	
103	0	M	5/5	Sporadic	c.376T>G (p.C126G)	-	p.C126G	No	Diagnosis of ND

A = affected phenotype; F = female; M = male; N = normal phenotype; ND = Norrie disease; U = undetermined genotype and/or phenotype; wt = wild type.
†All variants found as heterozygous in the parent.
‡The patient additionally had *LRP5*:p.T1540M.

UNCORRECTED PROOF

Table 10. Clinical Features and Genotype of Probands With FEVR Carrying Digenic Variants

ID	Age	Sex	Stage RE/LE	Familial/ Sporadic	Genotype		Segregation*		Earlier Report	Comment
					Allele 1	*Allele 2*	*Father (Phenotype)*	*Mother (Phenotype)*		
104	0	F	4/3	Sporadic	*FZD4*: c.173A>G (p.Y58C)	*LRP5*: c.1985C>T (p.T662I)	p.T662I (N)	p.Y58C (N)	Ref. 74 for p.Y58C, No for p.T662I	
105	9	M	4/3	Familial	*FZD4*: c.678G>T (p.W226C)	*LRP5*: c.3361A>G (p.N1121D)	p.N1121D (A)	p.W226C (N)	No for p.W226C, Ref. 22 for p.N1121D	Included in our earlier report[22]
106	14	M	5/4	Familial	[*FZD4*:p.R417Q;*LRP5*:p.R444C]	Wt	[p.R417Q; p.R444C] (A)	Wt (N)	[22]	Included in our earlier report[22]
107	9	M	4/1	Sporadic	[*LRP5*: c.3361A>G (p.N1121D); *TSPAN12*: c.194C>T (p.P65L)]: pa-N	Wt	[p.N1121D; p.P65L] (N)	Wt (N)	Ref. 22 for p.N1121D, Ref. 75 for p.P65L	
108	0	M	5/1	Sporadic	*NDP*: c.53T>A (p.I18K)	*TSPAN12*: c.282A>G (p.A94=)	p.A94= (N)	p.I18K (N)	Ref. 23 for p.I18K, No for p.A94=	Included in our earlier report[23]

A = affected phenotype; F = female; LE = left eye; M = male; N = normal phenotype; RE = right eye; U = undetermined genotype and/or phenotype; wt = wild type.
*All variants found as heterozygous in the parent(s).

digenic variants (Tables 6–10, and Table 12). Of the 5 digenic probands, 3 cases were *trans* with transmission from the parents, and 2 cases with *cis* transmission.

The highest percentage of familial cases was found in the *TSPAN12*-positive probands at 84.6% (n = 11), followed by *FZD4* at 79.5% (n = 31), and *LRP5* at 52.6% (n = 20, Tables 12, S13 and S14). The *NDP*-positive and digenic probands had a lower familial rate of 38.5% (n = 5) and 40.0% (n = 2), respectively. When the *LRP5*-positive probands were separated into monoallelic (AD-*LRP5*) and biallelic (AR-*LRP5*) cases, familial predisposition was found more frequently in probands with variants in the *FZD4* and *TSPAN12* genes, and in the AD-*LRP5* than in the *NDP*, digenic, and AR-*LRP5* genes (74.0% vs. 38.7%, $P = 0.0008$, Table S15).

The asymmetry rate was highest in the digenic probands (100%, n = 5, Table S14). On the other hand, *NDP*-positive probands had the lowest asymmetry rates as 23.1%. Stage 4 was the most frequent stage at which more severe eye changes were detected in the probands with variants in the *FZD4* (46.2%), *LRP5* (42.1%), *TSPAN12* (38.5%), and digenic (60.0%) genes. In the *NDP*-positive probands, stage 5 was the most prevalent at 61.5% and all were diagnosed with ND. For the remaining 5 *NDP*-positive probands, stage 3 was the most prevalent at 75.0% (n = 3). Eyes at the advanced stages were more frequently found in patients with AR-*LRP5* than in AD-*LRP5* variants (92.3% vs. 68.1%, $P = 0.0218$, Table S14). Nine patients with RRD carried variants of *FZD4* (n = 4), *LRP5* (n = 3), and *TSPAN12* (n = 2, Table 12).

Common Variants

In addition to the main variants, we found 2 exceptional missense variants with a minor allele frequencies of ~0.01 in the local population databases: *FZD4*:p.H69Y and *LRP5*:p.T1540M (Table S16). The probands with these variants had findings favoring a pathogenic judgement as located in the functional domains, supporting functional assays and computational analyses, and/or high prevalence among FEVR patients. In the variant-positive group, 5 probands carried one of these variants in the compound heterozygous status (Tables 6, 7 and 9). In the variant-negative group, there were 18 probands who had *FZD4*:p.H69Y and/or *LRP5*:p.T1540M.

Variants of Unknown Significance

One VUS c.58G>A (p.G20R) in the *NDP* gene was detected in patient 46 (Table 7). In addition, 3 VUS, c.4124C>T (p.P1375L) and c.4354G>A (p.A1452T) in the *LRP5* gene, and c.154G>C (p.E52Q) in the *TSPAN12* gene were detected in the Norrin/β-catenin signaling pathway genes-negative probands. The family with p.E52Q was reported earlier.[24]

Discussion

Our results showed that 38.4% of the probands had pathogenic or likely pathogenic variants in the genes of the

UNCORRECTED PROOF

Table 12. Genetic and Clinical Characteristics of the 108 Variant-Positive Probands With FEVR

	FZD4 n = 39 (36.1%)	*LRP5* n = 38 (35.2%)	*TSPAN12* n = 13 (27.8%)	*NDP* n = 13 (27.8%)	Di-genic n = 5 (4.6%)	Total n = 108 (100%)
Male	20 (51.3%)	20 (52.6%)	9 (69.2%)	13 (100.0%)	4 (80.0%)	66 (61.1%)
Female	19 (48.7%)	18 (47.4%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	42 (38.9%)
Familial	31 (79.5%)	20 (52.6%)	11 (84.6%)	5 (38.5%)	2 (40.0%)	69 (63.9%)
Sporadic	8 (20.5%)	18 (47.4%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	3 (60.0%)	39 (36.1%)
Infantile case	29 (74.4%)	27 (71.1%)	9 (69.2%)	11 (84.6%)	5 (100.0%)	81 (75.0%)
Juvenile or adult case	10 (25.6%)	11 (28.9%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	27 (25.0%)
Syndromic	1 (2.6%)	2 (5.3%)	0 (0.0%)	8 (61.5%)	0 (0.0%)	11 (10.2%)
Non-syndromic	38 (97.4%)	36 (94.7%)	13 (100%)	5 (38.5%)	5 (100.0%)	97 (89.8%)
Symmetry*	19 (48.7%)	19 (50.0%)	6 (46.2%)	10 (76.9%)	0 (0.0%)	54 (50.0%)
Asymmetry*	20 (51.3%)	19 (50.0%)	7 (53.8%)	3 (23.1%)	5 (100.0%)	54 (50.0%)
Stage of more severe eye						
Stage 1	2 (5.1%)	2 (5.3%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (5.6%)
Stage 2	2 (5.1%)	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.8%)
Stage 3	9 (23.1%)	7 (18.4%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0 (0%)	21 (19.4%)
Stage 4	18 (46.2%)	16 (42.1%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	3 (60.0%)	44 (40.7%)
Stage 5	4 (10.3%)	9 (23.7%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	2 (40.0%)	25 (23.1%)
Stage R	4 (10.3)	3 (7.9%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (8.3%)

R = rhegmatogenous retinal detachment.
*R was assigned to the original stage.

Norrin/β-catenin signaling pathway. The variant-positive probands had more familial predisposition, more infantile cases, fewer syndromic cases, and more frequent advanced cases than probands who did not have variants in the Norrin/β-catenin signaling genes.

The etiologies of the FEVR phenotypes in the variant-negative probands were varied and the exact cause was not determined. They included 12 patients with 11 pathogenic variants in the *KIF11* gene, 3 patients 3 with pathogenic variants in the *CTNNB1* gene, and 3 patients with a pathogenic variant in the *ATOH7* gene. Details of the phenotypes have been described elsewhere.[41,42] All patients with variants in the *KIF11* or *CTNNB1* genes had microcephaly and were often found to be *de novo* consistent with previous reports.[11,12] All patients with the *mutant ATOH7* gene were sporadic cases associated with optic nerve hypoplasia.[42] In contrast, the Norrin/β-catenin gene variant-positive probands were often familial and had nonsyndromic features except for the ND patients.

Among the variant-negative probands, 10 patients had 11 heterozygous rare VUS in either genes *ZNF408* (2), *JAG1* and *DLG1* (1), *ILK* (1), *CTNNA1* (1), *CTNND1* (2), or *LRP6* (3). However, none of the variants was confirmed to segregate with the disease or to show a consistent phenotypic specificity, that is, the presence or absence of syndromic features. Notably, for 1 variant, p.S126N in the *ZNF408* gene that had been included in our earlier study,[18] an identical variant was also found in a patient without FEVR. So far, we remain cautious about whether these variants in the genes are linked with FEVR phenotype.

We had 1 interesting case: Patient 36 with a paternal *FZD4* variant later turned out to have a *de novo* variant in the *CTNNB1* gene (manuscript in preparation). This suggested that the *FZD4* variant was not involved in the systemic symptoms.

According to the results of previous studies on a large number of FEVR families, 28% to 67% (median of 46%) of the genes were identified.[43–49] Variants in both the *FZD4* and *LRP5* genes were found more frequently in proximity to each other. These studies showed consistent properties with those in this study. We found that a bi-allelic inheritance pattern was relatively common for the *LRP5* gene but not for the other genes in which digenic FEVR was observed. The genetic background was complicated in some pedigrees, and they were then classified as sporadic cases.

When examining the differences in the phenotypes by the genes, patients with variants in the *FZD4*, *TSPAN12*, and AD-associated *LRP5* genes tended to have less severe retinal changes with familial predisposition. In contrast, patients with variants in the *NDP* and AR-associated *LRP5* genes had more advanced retinal stages, and they tended to be found as sporadic cases. AR-*LRP5* was associated with more severe retinal phenotypes as reported earlier.[50] However, a clear spectrum has to be established because some *LRP5* variants were reported to be either AR-FEVR or AD-FEVR.[2,50]

We found that unilateral or bilateral stage 4 cases represented by congenital retinal folds were the most common phenotype of Norrin/β-catenin-related FEVR. With respect to the retinal and systemic phenotypes, ND was exceptional and should be considered to be distinct from common FEVR. ND is likely caused by specific *NDP* variants, that is, those with a truncation of the gene that abolish gene expression, or by variants with a gain or loss of cysteine leading to conformational deficits of the protein.[9] Thus, an earlier genetic diagnosis can be helpful and would facilitate earlier rehabilitation of the systemic problems. In contrast, distinguishing AR-FEVR caused by *LRP5* variants from OPPG appears to be difficult. Patients with OPPG

UNCORRECTED PROOF

have a wider range of retinal severity, and no clear spectrum of the *LRP5* gene has been established.[10]

Our study confirms that RRD is one of the major phenotypes of FEVR in the Asian populations.[51–53] Huang et al[54] reported that 38% (3/8) of RRD families had *LRP5* or *FZD4* variants. Our cohort included 38 RRD cases and the variant identification was 23.7%. In Asians, the RRD was associated with relatively good vision because the eyes tended to lack fibrovascular proliferation, they occurred later in childhood or early adulthood and did not have a macular detachment.[51,53] On the other hand, eyes at advanced stages had retinal tears and may require vitrectomy but with unfavorable outcomes.[55] Thus, eyes at stage 1 or 2 associated with RRD cannot be classified by the Pendergast classification accurately.[25] A description such as "stage 1 + RRD" is recommended.

It is still being debated whether the common variants have a pathogenic effect as a genetic modifier.[2] We found 2 common variants with pathogenic properties. Similar variants, p.P33S and p.P168S in the *FZD4* gene, were suggested to be associated with FEVR and other diseases including retinopathy of prematurity.[56] These variants may contribute to the greater diversity not only in the retinal severity but also in the occurrence of sporadic cases.[2]

This study has several limitations. We did not assess other types of FEVR-causing genes. A diagnosis of familial or sporadic FEVR was not conclusive because the family members did not always receive diagnostic examinations such as fluorescein angiography.[57] It remains possible that a diagnosis of syndromic FEVR was missed in patients with a limited period of follow-up and milder symptoms. The application of the American College of Medical Genetics and Genomics criteria was less stringent for PP2 and PP3. The pathogenicity of the 2 synonymous splicing variants have not been evident by experimental assays.

In conclusion, we have presented the first report of a comprehensive genetic study of the Norrin/β-catenin genes in a Japanese cohort with FEVR. Gene specific clinical predisposition possibly exists in FEVR. The contrasted clinical features in the Norrin/β-catenin genes can contribute to build the genotype-phenotype relationship from different etiologies. We recommend that clinicians who diagnose a child with FEVR should perform genetic testing so that the parents can be informed on the prognosis of the vision and general health in the child.

Declaration of Generative AI and AI-Assisted Technologies in the Writing Process

During the preparation of this work the authors used GPT-3.5 in order to improve language. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Acknowledgments

The authors thank Duco Hamasaki, Professor Emeritus, Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, Miami, Florida, for his critical comments and valuable assistance.

Footnotes and Disclosures

Originally received: November 13, 2023.
Final revision: February 8, 2024.
Accepted: February 23, 2024.
Available online: ■■■. Manuscript no. XOPS-D-23-00294.

[1] Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

[2] Department of Ophthalmology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.

[3] Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

[4] Division of Ophthalmology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

[5] Department of Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Osaka, Japan.

[6] Department of Ophthalmology, Mie University Faculty of Medicine, Tsu, Japan.

[7] Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine, Kagoshima, Japan.

[8] Department of Ophthalmology, Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Japan.

Disclosure(s):

All authors have completed and submitted the ICMJE disclosures form.

The author(s) have made the following disclosure(s):

H.K.: Grant support—Alcon Japan, Kowa, HOYA, and Santen Inc.; Lecture Fees—RE Medical, Otsuka Pharmaceutical, Kowa, Santen Pharmaceutical, Sandoz, Senju Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Alcon Japan, Novartis, Bayer Yakuhin, HOYA, and Rohto-Nitten.

This work was supported by the Japan Society for the Promotion of Science Grant-in-Aid for Scientific Research (23K09053 to H.K.; 21H03548 to K.H.); Health and Labour Sciences Research Grants of Research on intractable disease, (JPMH20FC1029 to H.K. and T.S.; JPMH23FC0201 to H.K. and M.K.) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Q4 Q5

HUMAN SUBJECTS: Q6

IRB complete: The procedures used conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki, and they were approved by the Ethics Committee of the University of Occupational and Environmental Health, Japan (Project code 20-148), Kindai University (22-132), the Jikei University School of Medicine (24-231 6997), and the National Center for Child Health and Development (518).

A signed informed consent was obtained from all of the patients or their parents for the initial examinations and for the use of the findings in future scientific publications.

Author Contributions: Q7

Research design: H. Kondo, Matsushita, Nagata, Uchio, M. Kondo, Sakamoto

Data Acquisition and research execution: H. Kondo, Tsukahara-Kawamura, Matsushita, Nagata, Hayashi, Nishina, Uchio, Kusaka

Data analysis and interpretation: H. Kondo, Matsushita, Nagata, Hayashi, Nishina, Higasa, Kusaka

Manuscript preparation: H. Kondo, Kusaka

UNCORRECTED PROOF

Keywords:
Familial exudative vitreoretinopathy, FZD4, LRP5, NDP, Norrin/β-catenin signaling, Retinal detachment, TSPAN12

Correspondence:
Hiroyuki Kondo, MD, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishiku, Kitakyushu 807-8555, Japan. E-mail: kondohi@med.uoeh-u.ac.jp.

References

1. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1969;68:578−594.
2. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29:1−14.
3. Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, et al. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet*. 1993;5:180−183.
4. Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet*. 2002;32:326−330.
5. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, et al. Mutations in *LRP5* or *FZD4* underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet*. 2004;74:721−730.
6. Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, et al. Mutations in *TSPAN12* cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet*. 2010;86:248−253.
7. Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116:883−895.
8. Ye X, Wang Y, Cahill H, et al. Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell*. 2009;139:285−298.
9. Berger W, Ropers HH, eds. *Norrie Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2001:5977−5985.
10. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107:513−523.
11. Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, et al. Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by *KIF11* mutations. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1393−1399.
12. Dixon MW, Stem MS, Schuette JL, et al. *CTNNB1* mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phenotype. *Ophthalmic Genet*. 2016;37:468−470.
13. Li S, Yang M, He Y, et al. Variants in the Wnt co-receptor *LRP6* are associated with familial exudative vitreoretinopathy. *J Genet Genomics*. 2022;49:590−594.
14. Zhang L, Zhang X, Xu H, et al. Exome sequencing revealed Notch ligand *JAG1* as a novel candidate gene for familial exudative vitreoretinopathy. *Genet Med*. 2020;22:77−84.
15. Zhu X, Yang M, Zhao P, et al. Catenin alpha 1 mutations cause familial exudative vitreoretinopathy by overactivating Norrin/beta-catenin signaling. *J Clin Invest*. 2021;131:e139869.
16. Zhang S, Li X, Liu W, et al. Whole-exome sequencing identified *DLG1* as a candidate gene for familial exudative vitreoretinopathy. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2021;25:309−316.
17. Park H, Yamamoto H, Mohn L, et al. Integrin-linked kinase controls retinal angiogenesis and is linked to Wnt signaling and exudative vitreoretinopathy. *Nat Commun*. 2019;10:5243.
18. Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. *ZNF408* is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:9856−9861.
19. Wu JH, Liu JH, Ko YC, et al. Haploinsufficiency of *RCBTB1* is associated with Coats disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Hum Mol Genet*. 2016;25:1637−1647.
20. Yang M, Li S, Huang L, et al. CTNND1 variants cause familial exudative vitreoretinopathy through the Wnt/cadherin axis. *JCI Insight*. 2022;7:e158428.
21. Kondo H, Hayashi H, Oshima K, et al. Frizzled 4 gene (*FZD4*) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1291−1295.
22. Qin M, Hayashi H, Oshima K, et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the *LRP5* and/or *FZD4* genes. *Hum Mutat*. 2005;26:104−112.
23. Kondo H, Qin M, Kusaka S, et al. Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1276−1282.
24. Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, et al. Mutations in the *TSPAN12* gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:1095−1100.
25. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998;105:1015−1023.
26. Sano Y, Matsukane Y, Watanabe A, et al. Lack of *FOXE3* coding mutation in a case of congenital aphakia. *Ophthalmic Genet*. 2018;39:95−98.
27. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434−443.
28. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, et al. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2016;61:547−553.
29. Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, et al. jMorp updates in 2020: large enhancement of multi-omics data resources on the general Japanese population. *Nucleic Acids Res*. 2021;49:D536−D544.
30. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Res*. 2002;12:996−1006.
31. Pruitt KD, Tatusova T, Maglott DR. NCBI Reference Sequence (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Res*. 2005;33:D501−D504.
32. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405−424.
33. Davydov EV, Goode DL, Sirota M, et al. Identifying a high fraction of the human genome to be under selective constraint using GERP++. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:e1001025.
34. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*. 2009;4:1073−1081.
35. Jagadeesh KA, Wenger AM, Berger MJ, et al. M-CAP eliminates a majority of variants of uncertain significance in

UNCORRECTED PROOF

clinical exomes at high sensitivity. *Nat Genet*. 2016;48: 1581−1586.
36. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, et al. REVEL: an Ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *Am J Hum Genet*. 2016;99:877−885.
37. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. 2010;7:248−249.
38. Kircher M, Witten DM, Jain P, et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet*. 2014;46:310−315.
39. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2019;35: 1978−1980.
40. Reese MG, Eeckman FH, Kulp D, Haussler D. Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol*. 1997;4: 311−323.
41. Kondo H, Matsushita I, Nagata T, et al. Retinal features of family members with familial exudative vitreoretinopathy caused by mutations in *KIF11* gene. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10:18.
42. Naruse S, Kondo H. Ocular features associated with mutations in ATOH7 gene overlap those with familial exudative vitreoretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2023;17:694−698.
43. Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1937−1946.
44. Seo SH, Yu YS, Park SW, et al. Molecular characterization of *FZD4, LRP5*, and *TSPAN12* in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5143−5151.
45. Tang M, Sun L, Hu A, et al. Mutation spectrum of the *LRP5, NDP*, and *TSPAN12* genes in Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5949−5957.
46. Li JK, Li Y, Zhang X, et al. Spectrum of variants in 389 Chinese probands with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:5368−5381.
47. Wang S, Zhang X, Hu Y, et al. Clinical and genetical features of probands and affected family members with familial exudative vitreoretinopathy in a large Chinese cohort. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:83−86.
48. Tao T, Xu N, Li J, et al. Ocular features and mutation spectrum of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:4.
49. Cicerone AP, Dailey W, Sun M, et al. A survey of multigenic protein-altering variant frequency in familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) patients by targeted sequencing of seven FEVR-linked genes. *Genes (Basel)*. 2022;13:495.
50. Chen C, Zhang X, Peng X, et al. Lrp5 biallelic mutations cause a higher incidence of severe phenotype compared with Lrp5 monoallelic mutation. *Retina*. 2022;42:1958−1964.
51. Chen SN, Hwang JF, Lin CJ. Clinical characteristics and surgical management of familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2012;32:220−225.
52. Miyakubo H, Inohara N, Hashimoto K. Familial exudative vitreoretinopathy and its relationship with juvenille retinal detachment. In: Henkind P, ed. *Acta: XXIV International Congress of Ophthalmology, San Francisco, October 31-November 5, 1982*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1983: 500−504.
53. Yuan M, Ding X, Yang Y, et al. Clinical features of affected and undetached fellow eyes in patients with Fevr-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2017;37: 585−591.
54. Huang L, Liang T, Lyu J, et al. Clinical features and surgical outcomes of encircling scleral buckling with cryotherapy in familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2022;42:55−63.
55. Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, et al. Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 1999;106:1081−1085.
56. Dailey WA, Gryc W, Garg PG, Drenser KA. Frizzled-4 variations associated with retinopathy and intrauterine growth retardation: a potential marker for prematurity and retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122:1917−1923.
57. Kashani AH, Learned D, Nudleman E, et al. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2013;121:262−268.
58. Robitaille JM, Wallace K, Zheng B, et al. Phenotypic overlap of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) with persistent fetal vasculature (PFV) caused by *FZD4* mutations in two distinct pedigrees. *Ophthalmic Genet*. 2009;30:23−30.
59. Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, et al. Genetic variants of *FZD4* and *LRP5* genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2013;19:476−485.
60. Yoshida S, Arita R, Yoshida A, et al. Novel mutation in *FZD4* gene in a Japanese pedigree with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:670−671.
61. Kondo H, Qin M, Tahira T, et al. Severe form of familial exudative vitreoretinopathy caused by homozygous R417Q mutation in frizzled-4 gene. *Ophthalmic Genet*. 2007;28: 220−223.
62. Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW, et al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in *FZD4, LRP5*, and *NDP*. *Hum Mutat*. 2010;31:656−666.
63. Narumi S, Numakura C, Shiihara T, et al. Various types of *LRP5* mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome: identification of a 7.2-kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:133−140.
64. Alonso N, Soares DC, McCloskey EV, et al. Atypical femoral fracture in osteoporosis pseudoglioma syndrome associated with two novel compound heterozygous mutations in *LRP5*. *J Bone Miner Res*. 2015;30:615−620.
65. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;77:741−753.
66. Qin M, Kondo H, Tahira T, Hayashi K. Moderate reduction of Norrin signaling activity associated with the causative missense mutations identified in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Hum Genet*. 2008;122:615−623.
67. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet*. 2016;53:761−767.
68. Qu N, Li W, Han DM, et al. Mutation spectrum in a cohort with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10:e2021.
69. Abdel-Hamid MS, Elhossini RM, Otaify GA, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome in four new patients: identification of two novel *LRP5* variants and insights on patients' management using bisphosphonates therapy. *Osteoporos Int*. 2022;33:1501−1510.
70. Royer G, Hanein S, Raclin V, et al. *NDP* gene mutations in 14 French families with Norrie disease. *Hum Mutat*. 2003;22:499.

UNCORRECTED PROOF

ARTICLE IN PRESS

71. Hoefsloot LH. Gene symbol: NDP. *Hum Genet*. 2000;106:258.
72. Strasberg P, Liede HA, Stein T, et al. A novel mutation in the Norrie disease gene predicted to disrupt the cystine knot growth factor motif. *Hum Mol Genet*. 1995;4:2179−2180.
73. Rivera-Vega MR, Chinas-Lopez S, Vaca AL, et al. Molecular analysis of the *NDP* gene in two families with Norrie disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:210−214.
74. Zhang K, Harada Y, Wei X, et al. An essential role of the cysteine-rich domain of *FZD4* in Norrin/Wnt signaling and familial exudative vitreoretinopathy. *J Biol Chem*. 2010;286: 10210−10215.
75. Li Y, Peng J, Li J, et al. The characteristics of digenic familial exudative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:2149−2156.

UNCORRECTED PROOF

FLA 5.6.0 DTD ■ XOPS100514_proof ■ 3 April 2024 ■ 6:58 pm ■ ce

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

特発性傍中心窩毛細血管拡張症に関する研究

研究分担者　東京女子医科大学・医学部・教授　飯田　知弘
琉球大学・医学研究科・教授　古泉　英貴
京都大学・医学研究科・教授　辻川　明孝
研究協力者　千葉大学・医学研究院・教授　馬場　隆之
横浜市立大学・医学部・客員教授　柳　靖雄

特発性傍中心窩毛細血管拡張症（MacTel）は比較的稀な網膜の血管異常であり、黄斑部網膜の毛細血管が拡張する疾患の総称である。MacTel はその臨床所見により 3 つのタイプに分類されるが、このうち 2 型を研究対象とする。我々は、2022 年に本症の診療ガイドラインを報告した。このガイドラインを基に全国 1 次調査を行い、特に患者数が多かった 15 施設を対象に、現在詳細な臨床症状や所見内容を含んだ第 2 次疫学調査を現在進めている。

A．研究目的

特発性傍中心窩毛細血管拡張症（MacTel）は比較的稀な網膜血管異常であり、黄斑部網膜の毛細血管が拡張する疾患の総称である。MacTel はその臨床所見によりしばしば 3 つのタイプに分類されるが、このうち 2 型を今回の研究対象とする。

MacTel 2 型の病態は不明であるが、Müller 細胞および中心窩周辺の神経の変性が原因で発症すると考えられている。患者は歪視や中心暗点などを訴え、進行すると黄斑円孔や黄斑部新生血管などを伴うこともある。

本研究班は、本症の診療ガイドラインを 2022 年に日本眼科学会雑誌に発表した。そこで今回の目的は、この診療ガイドラインに基づいて日本における疫学的および臨床的調査を行うことである。

B．研究方法

2022 年に発表した診療ガイドラインに基づいて第 1 次疫学調査を行ったが、そのうち症例数の多い 15 施設を対象に、より詳細な調査内容を含んだ第 2 次疫学調査を進める。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

診療ガイドラインに基づいた第 1 次疫学調査では、全国 965 施設に郵送によるアンケートを行い 643 施設から回答があった。

患者の有無に関しては、該当なし 550 件、該当あり 93 件で、患者数は合計 263 例であった。現在は症例数の多い 15 施設を対象に、より詳細な調査内容を含んだ第 2 次疫学調査を進めている。

調査項目は、年齢、性別、喫煙歴、既往歴、治療歴、視力、眼圧、眼底所見、光干渉断層計所見、蛍光眼底造影所見、眼底自発蛍光所見、眼軸長、眼内レンズの有無などである。

D．考察

診療ガイドラインを作成したことにより、本症の正確な診断や疫学研究、また将来のデータベース化や新規治療の開発に有用になると考えられた。

E．結論

今後の 2 次調査の結果により、日本人における MacTel の臨床病態の特徴が明らかになると思われる。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1.　論文発表

1）飯田知弘、辻川明孝、柳靖雄、古泉英貴、丸子一朗、大音壮太郎、坂本泰二：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班。黄斑部毛細血管拡張症 2 型診療ガイドライン（第 1 版)。日眼会誌 126：463-471，2022

2.　学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3. その他　なし

黄斑部毛細血管拡張症2型診療ガイドライン(第1版)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する
調査研究班黄斑部毛細血管拡張症2型診療ガイドライン作成ワーキンググループ†

Ⅰ　はじめに

黄斑部毛細血管拡張症(macular telangiectasia：MacTel)は，特発性に黄斑部網膜の毛細血管拡張を呈する疾患群の総称である．この疾患群の分類や病態解釈は時代とともに変遷してきた．Gassは本疾患群を特発性傍中心窩網膜毛細血管拡張症(idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis：IJRT)と命名し，大きく3グループに分け，それぞれをさらに全身疾患の有無などを考慮して6つに分類した(Gass-Blodi分類)[1)2)]．しかし，細分化されているGass-Blodi分類は実際の臨床には即さない面もあり，Yannuzziらは本疾患群を特発性黄斑部毛細血管拡張症(idiopathic macular telangiectasia：IMT)と命名し，Gass-Blodi分類を簡略化して3タイプに分類した(Yannuzzi分類)[3)]．Yannuzzi分類3タイプはそれぞれtype 1：aneurysmal telangiectasia(血管瘤型)，type 2：perifoveal telangiectasia(傍中心窩型)，type 3：occlusive telangiectasia(閉塞型)と呼称され，現在でも広く用いられている．この3タイプは毛細血管拡張を生じているという共通点はあるものの，病態・病因はまったく異なっているという点に留意する必要がある．また，type 3は非常にまれであり，血管拡張よりも血管閉塞が主体であるため，通常はtype 1とtype 2の2分類が用いられることが多い．

片眼性が多く，中心窩耳側の毛細血管拡張，毛細血管瘤による滲出性病変が特徴である黄斑部毛細血管拡張症1型〔MacTel type 1：aneurysmal telangiectasia(血管瘤型)〕は，本邦での患者数が多いこともあり，疾患に関する認知が進んでいる．一方，黄斑部毛細血管拡張症2型〔MacTel type 2：perifoveal telangiectasia(傍中心窩型)〕は欧米では患者数が多いが，本邦では比較的まれな疾患であるため，疾患に関する理解が進んでおらず，その診断に苦慮することも多い．そこで，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班を中心に黄斑部毛細血管拡張症2型(MacTel type 2)の診療ガイドラインの作成を行った．

Ⅱ　診断のための項目

A．症　　状

両眼性の緩徐に進行する視力低下や変視がみられる．

B．検査所見

両眼性に，中心窩耳側から中心窩にかけての神経網膜の器質的な障害を種々の検査で捉えることが診断に有用であるが，病期により所見は異なる．それぞれの所見は微細な所見であるため，診断には複数種の画像を組み合わせて行うことが有用である．以下が典型的な所見である．

1）**眼底検査**(図1)

- 黄斑部の網膜透明性の低下，灰色の変色を伴う．
- 傍中心窩の毛細血管拡張がみられる．病初期には中心窩耳側に限局しているが，進行するにつれて傍中心窩全体に及ぶ．
- 進行すると網膜深層方向に直角に曲がって引き込まれるような拡張した小静脈がみられる(right-angled venule)．
- 網膜色素上皮細胞が神経網膜内に遊走，増殖し，色素沈着として観察される．
- 網膜下新生血管が発生することがある．

†：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班黄斑部毛細血管拡張症2型診療ガイドライン作成ワーキンググループ
委　　員：飯田　知弘(東京女子医科大学眼科学教室)
辻川　明孝(京都大学大学院医学研究科眼科学)
柳　　靖雄(横浜市立大学大学院医学研究科視覚再生外科学教室)
古泉　英貴(琉球大学大学院医学研究科医学専攻眼科学講座)
丸子　一朗(東京女子医科大学眼科学教室)
大音壮太郎(京都大学大学院医学研究科眼科学)
坂本　泰二(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感覚器病学講座眼科学)
連絡責任者：〒162-8666　東京都新宿区河田町8―1
東京女子医科大学眼科学教室　飯田　知弘
利益相反：飯田知弘(カテゴリーF：ニデック，トプコン，カテゴリーP)，辻川明孝(カテゴリーF：ファインデック，キヤノン，参天製薬)，丸子一朗(カテゴリーP)，坂本泰二(カテゴリーP)

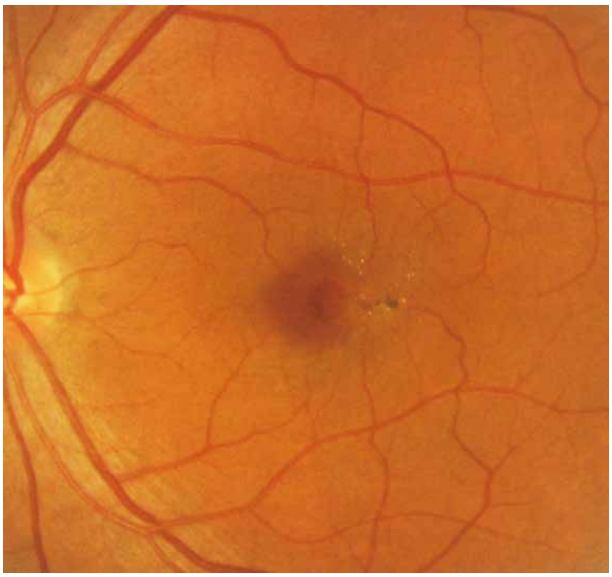


図 1 眼底検査.
左眼黄斑部に網膜透明性の低下，色素沈着，結晶様沈着物がみられる.

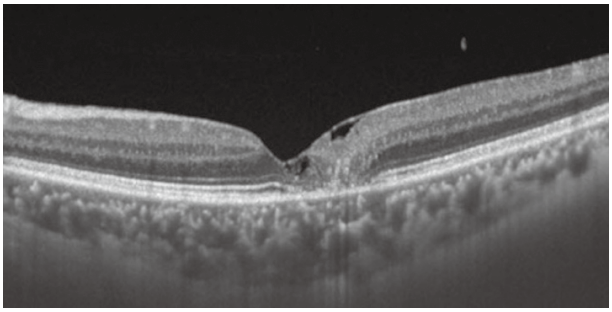


図 3 光干渉断層計(optical coherence tomography：OCT)像.
網膜の肥厚を伴わない網膜内の空洞所見，ellipsoid zone の欠損，網膜内層の引き込み所見がみられる.

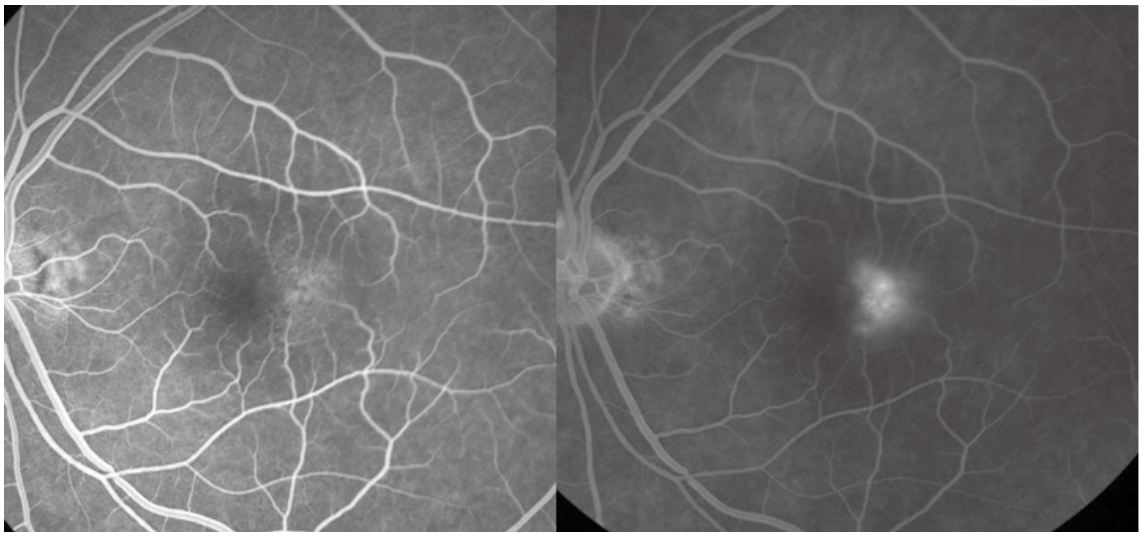


図 2 フルオレセイン蛍光眼底造影(FA).
造影早期(左)に中心窩耳側の網膜毛細血管拡張，後期(右)に同部位からの蛍光漏出がみられる.

・病期にかかわらず，中心窩の網膜硝子体界面にクリスタリン様沈着物がみられる.

2）フルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography：FA)(図 2)

・黄斑部の毛細血管拡張や蛍光漏出がみられる.

3）光干渉断層計(optical coherence tomography：OCT)(図 3)

診断に重要かつ最も有用な検査である.

・検眼鏡的に明らかな異常を指摘できない病初期から，中心窩や中心窩耳側の ellipsoid zone の欠損がみられる.
・病期の進行とともに網膜外層の萎縮が進み，網膜内層の引き込み像がみられる.
・網膜の肥厚を伴わない網膜内の空洞所見(inner & outer retinal cavity)は特徴的である．FA でもほとんど造影されない．Retinal cavity は病初期から認められ，網膜のいずれの層にも形成されるが，中心窩に形成されると外層分層円孔のような形態を示す.
・萎縮が全層に及ぶと，黄斑円孔が形成されることがある.
・神経網膜内へ遊走，増殖した網膜色素上皮細胞は網膜内の過輝度点・高反射像を呈し，深部の信号はブロックされる.
・網膜下新生血管が生じると滲出性変化を伴う.

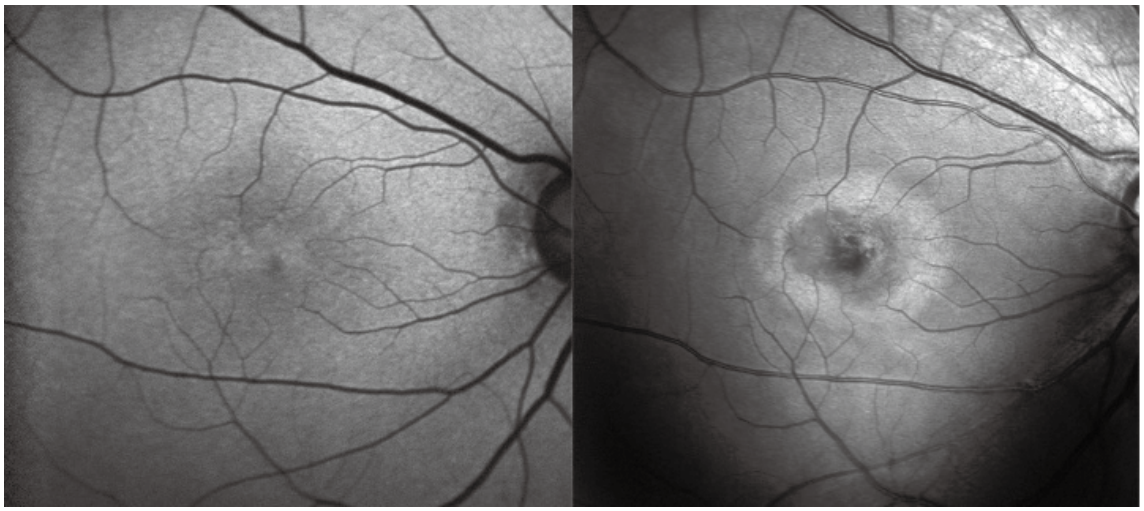


図 4　眼底自発蛍光(fundus autofluorescence：FAF)撮影と Red free 画像.
FAF(左)で黄斑色素による蛍光ブロックの減少による等反射(isoreflective)領域がみられる．Red free 画像〔共焦点走査レーザー検眼鏡の青色のレーザー光を使った撮影(confocal blue light reflectance：CBR)〕(右)で横楕円形の高反射像がみられる．

(文献 4 から許可を得て転載のうえ改変)

4）眼底自発蛍光(fundus autofluorescence：FAF)撮影(図 4 左)

黄斑色素の減少に伴って，黄斑色素による蛍光ブロックが減少する．そのため，病初期から傍中心窩に特徴的な等反射(isoreflective)領域を示す．

5）Red free 画像(図 4 右)

Red free 画像で，黄斑部にリング状もしくは横楕円形の高反射像を示す．この所見は MacTel type 2 に特異的な所見であり，病初期から認められるため診断に有用である．レッドフリーフィルターを用いて撮影した画像よりも，共焦点走査レーザー検眼鏡の青色のレーザー光を使った撮影(confocal blue light reflectance：CBR)でより明瞭に観察される．

C．ステージ分類

Yannuzzi らが提唱した分類では MacTel type 2 を網膜下新生血管を伴わない非増殖期(nonproliferative stage)と新生血管を伴った増殖期(proliferative stage)との 2 つに分けている[3]．

Gass-Blodi の原著論文では，眼底所見と FA 所見に基づき，5 つのステージ分類をしている[1)2)]．近年では，検眼鏡および FA 所見が明瞭になる前から OCT で異常を捉えることが可能であり，各ステージの OCT 所見が報告されている[5)~9)]．

ステージ 1(図 5)：検眼鏡的には異常を指摘できないが，FA 後期でわずかな漏出を示す．OCT では小さな retinal cavity が認められ，中心窩耳側で ellipsoid zone の輝度が低下する．

ステージ 2(図 6)：検眼鏡的には明瞭ではないが，FA 初期で毛細血管拡張が確認され，FA 後期には蛍光漏出を示す．Retinal cavity が拡大し，ellipsoid zone の消失が認められる．

ステージ 3(図 7)：検眼鏡的にも毛細血管拡張が確認され，中心窩耳側で網膜深層方向に直角に曲がって引き込まれるような血管(right-angled venule)が観察される．Ellipsoid zone だけではなく網膜外層全体が消失し，網膜内層が同部位に引き込まれている．Retinal cavity はさらに拡大し，外層分層円孔や黄斑円孔となることがある．

ステージ 4(図 8)：網膜色素上皮過形成を呈する．増殖した網膜色素上皮が高反射像を呈し，深部の信号はブロックされる．

ステージ 5(図 9)：網膜下新生血管が形成される．活動期には網膜下出血や漿液性網膜剝離などの滲出性変化を認める．

D．鑑別診断

以下の疾患を鑑別し，除外できること．

- MacTel type 1
- 陳旧性網膜血管疾患(網膜静脈分枝閉塞症，糖尿病網膜症)
- 陳旧性黄斑浮腫
- 治癒後の特発性黄斑円孔
- 分層黄斑円孔
- 黄斑分離症
- 放射線網膜症
- 滲出型加齢黄斑変性
- 陳旧性中心性漿液性脈絡網膜症

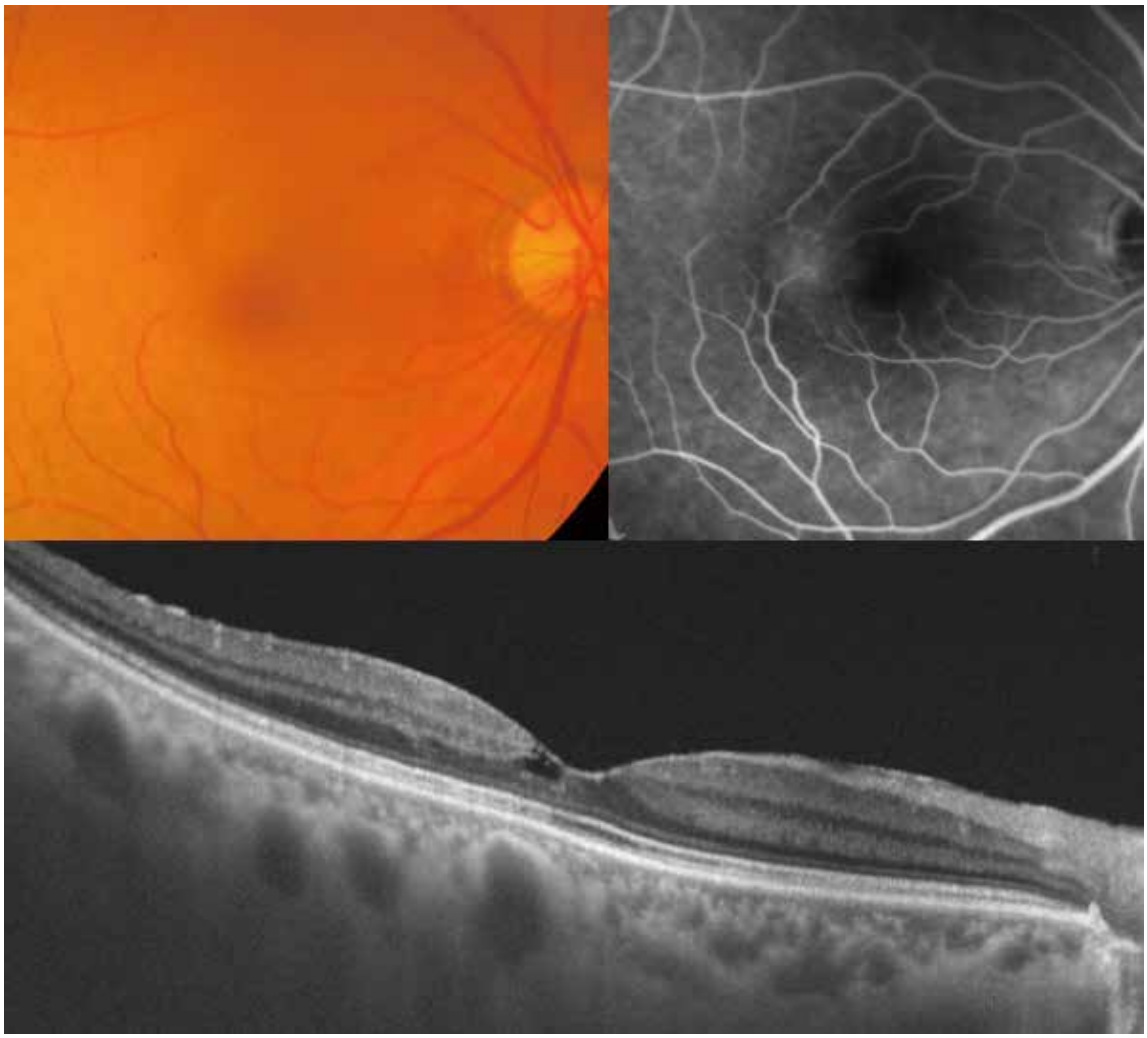


図 5 ステージ1.
眼底写真：検眼鏡的には異常を指摘できない.
FA：後期にわずかな蛍光漏出がみられる.
OCT：小さな retinal cavity がある.

・陳旧性網脈絡膜炎
・黄斑ジストロフィ
・萎縮型加齢黄斑変性
・黄斑微小円孔(macular microhole)
・タモキシフェン網膜症などの薬剤による黄斑症

Ⅲ 重症度分類

視力が良好なほうの眼の矯正視力が0.3未満であるものを重症に分類する.

Ⅳ 解説と参考事項

1．疫学および病態生理

欧米ではMacTel type 2のほうがtype 1よりも多いと報告されているが，本邦ではtype 1が多く，type 2は少ないとされている[2)3)10)]，MacTel type 2は50～60代に多く発症し，男女差はない．ほぼ全例で両眼性である．遺伝との関連も報告されているが，浸透度や環境要因の影響も強く，さまざまな表現型のバリエーションがある[11)～13)]．全身疾患との関連では，糖尿病，高血圧，肥満，心血管疾患の合併との関連が示唆されている[14)～17)]．OCTなどの画像診断の進歩により，Müller細胞の変性が病態の首座であり，毛細血管拡張は二次的な変化であると考えられている[6)9)18)～23)]．

2．自覚的症状

両眼性の緩徐に進行する視力低下，霧視，比較暗点，変視を自覚する.

3．検査所見

1）視力

視力障害，変視症，中心感度低下，読書速度の低下がみられる．欧州，北米，中東，オーストラリアの多施設研究であるMacTel Project[16)]では，初診時の平均視力は0.5であり，1.0以上が16%，0.6以上が約半数とされて

図 6　ステージ 2.
眼底写真：検眼鏡的には血管拡張は明らかでない.
FA：後期で軽度の蛍光漏出がある.
OCT：Retinal cavity および ellipsoid zone の断裂はあるが，網膜内層の引き込み像はみられない.

いる．視力予後はそれほど悪くなく，病期進行とともにゆっくりと進行する[24]．視力 0.1 以下はまれであるが，中心窩の網膜外層萎縮，網膜下新生血管や黄斑円孔を合併すると視力不良となる[2)3)24)~26)]．

2）眼底所見

病初期には検眼鏡的にはほとんど所見を認めないことも多いが，進行とともに黄斑部の網膜透明性の低下や網膜硝子体界面の結晶様沈着物，毛細血管拡張がみられる[2)3)]．病初期には中心窩耳側に限局しているが，進行するにつれて傍中心窩全体に及ぶ．さらに進行すると網膜深層方向に直角に曲がって引き込まれるような血管(right-angled venule)がみられ，それに沿った網膜色素上皮過形成や色素沈着がみられる．その後，同部位では神経網膜の萎縮性変化を生じる．網膜下新生血管が発生し，網膜下出血を来すこともある．

3）OCT

診断には重要かつ最も有用な検査である．初期の変化は網膜肥厚を伴わない retinal cavity であり[13)]，外顆粒層および視細胞層の障害による網膜菲薄化および耳側の ellipsoid zone の断裂がみられる[5)~9)]．

進行すると前壁に内境界膜を持つ嚢胞様変性所見が網膜内層に出現し，網膜外層まで空洞が及び，最終的には萎縮を生じる．萎縮が全層に及ぶと，黄斑円孔が形成されることがある．神経網膜内へ遊走，増殖した網膜色素上皮細胞は網膜内の過輝度点として捉えられる．網膜下新生血管が生じると滲出性変化を伴う．

4）FA

FA では中心窩耳側での毛細血管拡張と蛍光漏出がみられる[2)3)]．蛍光漏出は表層よりも深層からが主である．進行とともに網膜深層に引き込まれるように屈曲した right-angled venule がみられる．

5）FAF 撮影

正常眼では，黄斑色素によるブロックのために青色光を用いた FAF で中心窩は低自発蛍光となる．MacTel

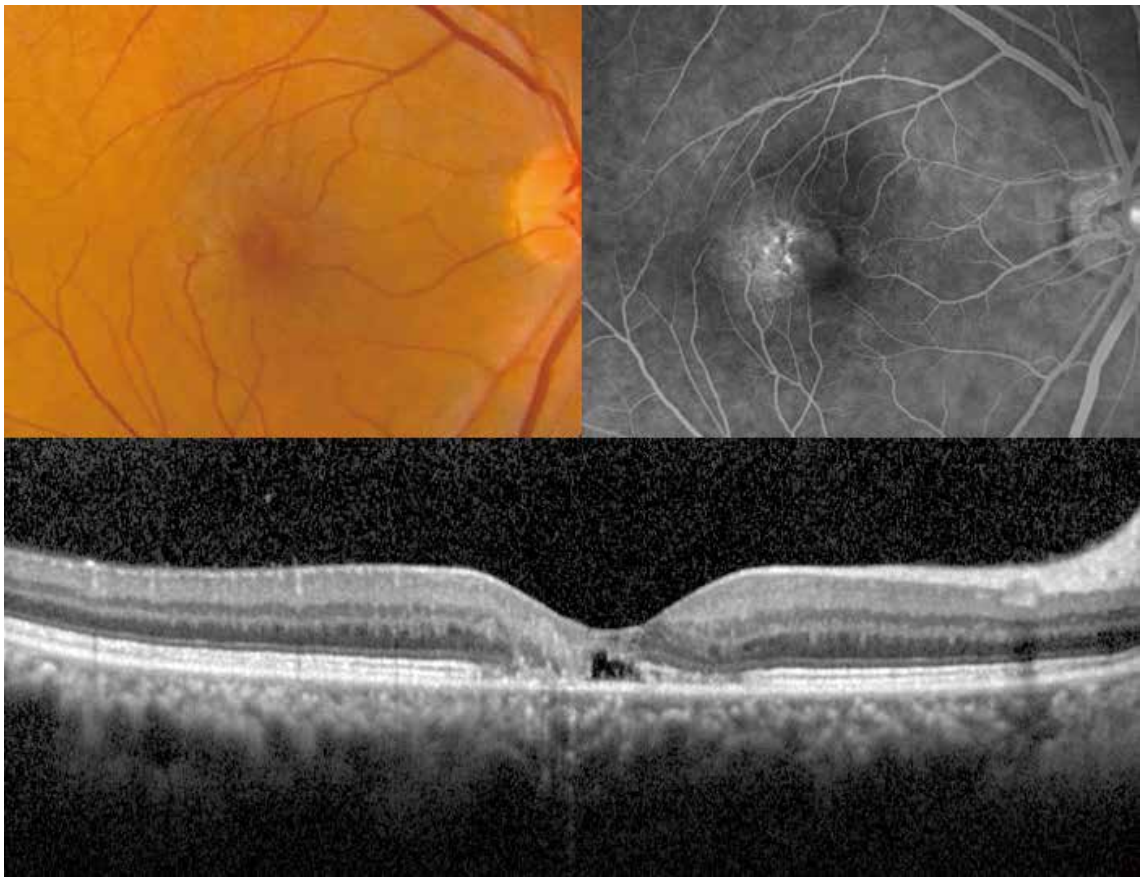


図 7 ステージ3.
眼底写真：検眼鏡的に毛細血管拡張が確認でき，right-angled venule も観察される．
FA：後期で蛍光漏出がみられる．Right-angled venule は蛍光漏出部位に連なっている．
OCT：Ellipsoid zone だけではなく網膜外層全体が消失し，網膜内層が同部位に引き込まれている．
（文献 10 から許可を得て転載のうえ改変）

type 2 では，この黄斑色素の減少のために傍中心窩に等反射(isoreflective)像がみられる．この所見は，FA での異常所見に乏しい時期や無症状の時期から存在し，診断価値が高い所見である．眼底に色素沈着があると同部位はブロックのために低自発蛍光となる．

6）CBR

MacTel type 2では網膜表層の反射異常がみられる[20]．これは網膜の Müller 細胞異常が原因と考えられている．

4．鑑別診断

MacTel type 2では眼底に毛細血管拡張がみられるが，毛細血管拡張自体は網膜血管炎や血管閉塞疾患との鑑別が必要である．進行例では色素沈着や網膜下新生血管，網膜下出血を伴うため，滲出型加齢黄斑変性，特に網膜血管腫状増殖(retinal angiomatous proliferation：RAP)との鑑別が重要である．

1）陳旧性網膜静脈分枝閉塞症

病変領域が網膜動静脈交叉部を頂点とした扇状であり，病変が耳側縫線を越えないという特徴があり，鑑別は容易である．

2）放射線網膜症

軟性白斑や網膜新生血管を伴い，病変が広範に及ぶ．また眼球や眼窩，頭部への放射線照射歴の聴取が重要である．

3）滲出型加齢黄斑変性

進行例では網膜の色素沈着や網膜下新生血管・出血を伴うため，滲出型加齢黄斑変性，特に RAP との鑑別が重要である．MacTel type 2はRAPに比べて発症年齢が若いこと，軟性ドルーゼン，reticular pseudodrusen や漿液性網膜色素上皮剝離がみられない点が異なる．MacTel type 2 に網膜下新生血管が発生し，滲出性変化が出現すると滲出型加齢黄斑変性との鑑別が難しくなるが，僚眼の所見から診断は可能である．

4）タモキシフェン網膜症

乳癌治療・再発予防に用いられるタモキシフェンクエン酸塩の内服の既往がある．既往歴や内服歴の聴取で鑑別は可能である．

5．治　療

現時点で，網膜下新生血管を合併していない MacTel

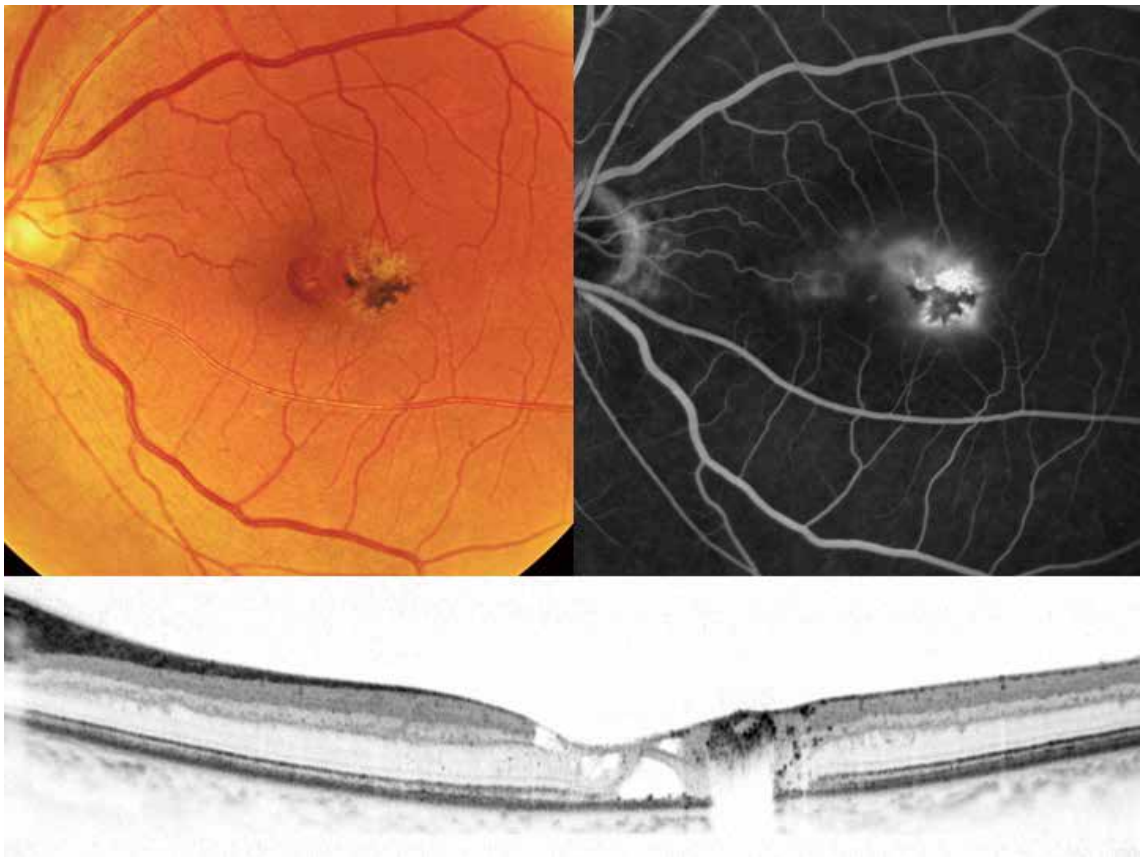


図 8　ステージ 4.
眼底写真：検眼鏡的には中心窩耳側に色素沈着が観察できる．
FA：後期に蛍光漏出がある．
OCT：Ellipsoid zone および網膜外層が消失し，網膜が菲薄化している．Retinal cavity は中心窩耳側だけでなく鼻側でも確認できる．色素沈着に一致して高反射帯が観察される．
（文献 4 から許可を得て転載のうえ改変）

type 2 の治療として確立されたものはない．網膜下新生血管を合併した症例に対しては，経瞳孔温熱療法や光線力学的療法，抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射の有効性が報告されている[27)~29)]．全層黄斑円孔が合併した場合，硝子体手術治療も報告されているが，特発性黄斑円孔と比較し効果は低いと報告されている[30)31)]．

V　おわりに

本稿では，MacTel type 2 の診断に役立つガイドラインと臨床所見について述べた．今回の手引きはあくまで現時点における MacTel type 2 の知見と眼科検査技術に基づいて作成されたものであり，将来追加あるいは変更される可能性があることを付記しておく．

文　献

1）**Gass JD**：A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. V. Retinal telangiectasis. Arch Ophthalmol 80：592–605, 1968.
2）**Gass JD, Blodi BA**：Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. Ophthalmology 100：1536–1546, 1993.
3）**Yannuzzi LA, Bardal AM, Freund KB, Chen KJ, Eandi CM, Blodi B**：Idiopathic macular telangiectasia. Arch Ophthalmol 124：450–460, 2006.
4）**Ooto S, Hangai M, Takayama K, Arakawa N, Tsujikawa A, Koizumi H,** et al：High-resolution photoreceptor imaging in idiopathic macular telangiectasia type 2 using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy Invest Ophthalmol Vis Sci 52：5541–5550, 2011.
5）**Paunescu LA, Ko TH, Duker JS, Chan A, Drexler W, Schuman JS,** et al：Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis：new findings by ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Ophthalmology 113：48–57, 2006.
6）**Koizumi H, Iida T, Maruko I**：Morphologic features of group 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis in three-dimensional optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 142：340–343, 2006.
7）**Gaudric A, Ducos de Lahitte G, Cohen SY, Massin P, Haouchine B**：Optical coherence tomogra-

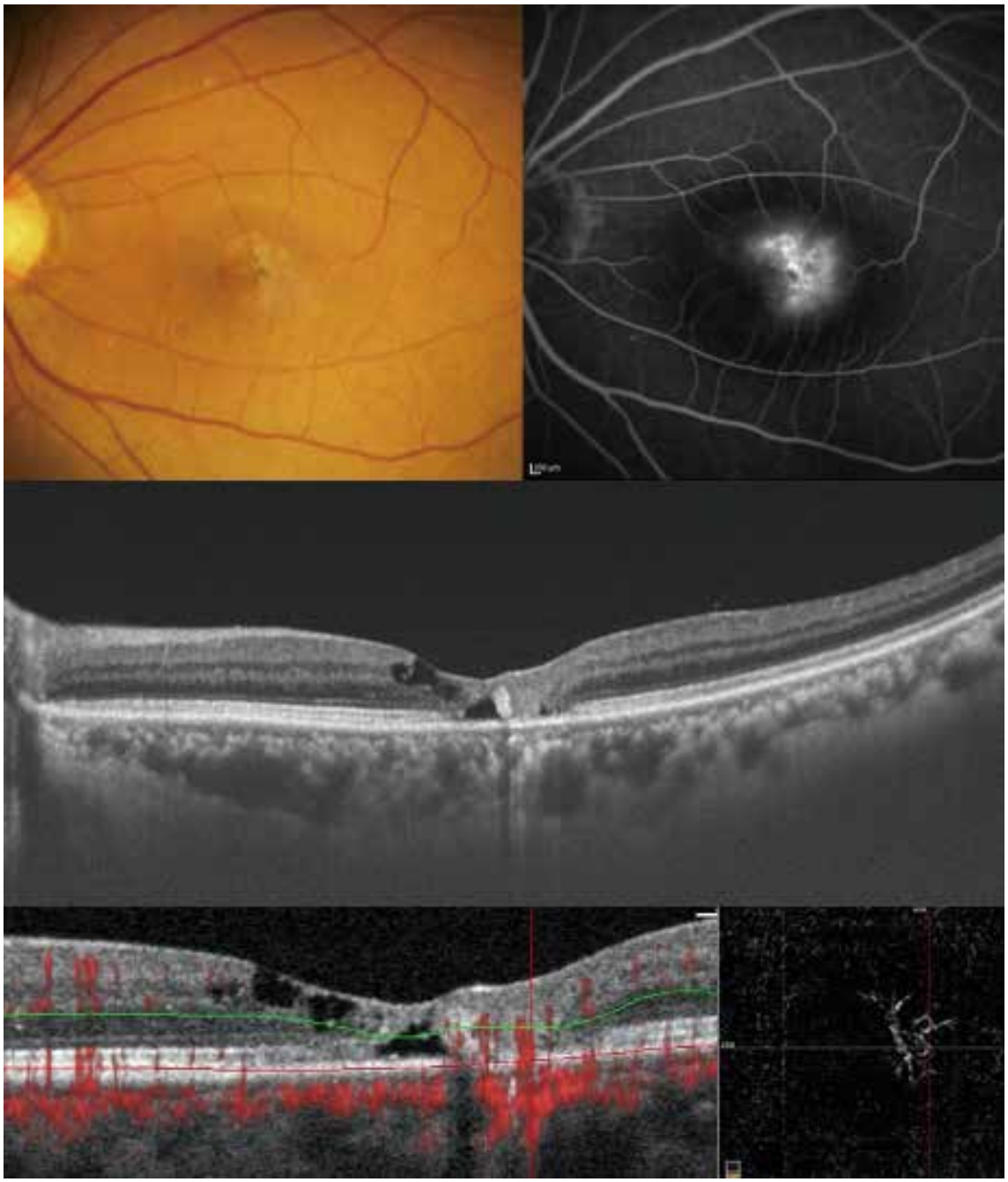


図 9 ステージ5.
眼底写真：検眼鏡的に色素沈着および網膜下出血がみられる．
FA：旺盛な蛍光漏出がみられる．
OCT：Ellipsoid zone および網膜外層が消失し，retinal cavity は中心窩鼻側にも確認できる．一部色素沈着に一致して高反射帯がみられる．
光干渉断層血管撮影(OCTA)：血流情報をオーバーレイした断層像．中心窩耳側の網膜内層が引き込まれた部位に血流情報が確認できる．

phy in group 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Arch Ophthalmol 124：1410–1419, 2006.
8) **Cohen SM, Cohen ML, El-Jabali F, Pautler SE**：Optical coherence tomography findings in nonproliferative group 2a idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Retina 27：59–66, 2007.
9) **Maruko I, Iida T, Sekiryu T, Fujiwara T**：Early morphological changes and functional abnormalities in group 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis using spectral domain optical coherence tomography and microperimetry. Br J Ophthalmol 92：1488–1491, 2008.

10) **Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Oyamada H, Sekiryu T** : Demographic features of idiopathic macular telangiectasia in Japanese patients. Jpn J Ophthalmol 56 : 152–158, 2012.
11) **Menchini U, Virgili G, Bandello F, Malara C, Rapizzi E, Lanzetta P** : Bilateral juxtafoveolar telangiectasis in monozygotic twins. Am J Ophthalmol 129 : 401–403, 2000.
12) **Hannan SR, Madhusudhana KC, Rennie C, Lotery AJ** : Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis in monozygotic twins. Br J Ophthalmol 91 : 1729–1730, 2007.
13) **Gillies MC, Zhu M, Chew E, Barthelmes D, Hughes E, Ali H,** et al : Familial asymptomatic macular telangiectasia type 2. Ophthalmology 116 : 2422–2429, 2009.
14) **Chew EY, Murphy RP, Newsome DA, Fine SL** : Parafoveal telangiectasis and diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 104 : 71–75, 1986.
15) **Millay RH, Klein ML, Handelman IL, Watzke RC** : Abnormal glucose metabolism and parafoveal telangiectasia. Am J Ophthalmol 102 : 363–370, 1986.
16) **Clemons TE, Gillies MC, Chew EY, Bird AC, Peto T, Figueroa MJ, et al ; MacTel Research Group** : Baseline characteristics of participants in the natural history study of macular telangiectasia (MacTel) MacTel Project Report No. 2. Ophthalmic Epidemiol 17 : 66–73, 2010.
17) **Clemons TE, Gillies MC, Chew EY, Bird AC, Peto T, Wang JJ, et al ; Macular Telangiectasia Project Research Group** : Medical characteristics of patients with macular telangiectasia type 2 (MacTel Type 2) MacTel project report no. 3. Ophthalmic Epidemiol 20 : 109–113, 2013.
18) **Gass JD** : Histopathologic study of presumed parafoveal telangiectasis. Retina 20 : 226–227, 2000.
19) **Barthelmes D, Gillies MC, Fleischhauer JC, Sutter FK** : A case of idiopathic perifoveal telangiectasia preceded by features of cone dystrophy. Eye (Lond) 21 : 1534–1535, 2007.
20) **Charbel Issa P, Berendschot TT, Staurenghi G, Holz FG, Scholl HP** : Confocal blue reflectance imaging in type 2 idiopathic macular telangiectasia. Invest Ophthalmol Vis Sci 49 : 1172–1177, 2008.
21) **Helb HM, Charbel Issa P, Van Der Veen RL, Berendschot TT, Scholl HP, Holz FG** : Abnormal macular pigment distribution in type 2 idiopathic macular telangiectasia. Retina 28 : 808–816, 2008.
22) **Powner MB, Gillies MC, Tretiach M, Scott A, Guymer RH, Hageman GS,** et al : Perifoveal müller cell depletion in a case of macular telangiectasia type 2. Ophthalmology 117 : 2407–2416, 2010.
23) **Powner MB, Gillies MC, Zhu M, Vevis K, Hunyor AP, Fruttiger M** : Loss of Müller's cells and photoreceptors in macular telangiectasia type 2. Ophthalmology 120 : 2344–2352, 2013.
24) **Heeren TFC, Chew EY, Clemons T, Fruttiger M, Balaskas K, Schwartz R, et al ; MacTel Study Group** : Macular telangiectasia type 2 : visual acuity, disease end stage, and the MacTel area : MacTel Project Report Number 8. Ophthalmology 127 : 1539–1548, 2020.
25) **Engelbrecht NE, Aaberg TM Jr, Sung J, Lewis ML** : Neovascular membranes associated with idiopathic juxtafoveolar telangiectasis. Arch Ophthalmol 120 : 320–324, 2002.
26) **Watzke RC, Klein ML, Folk JC, Farmer SG, Munsen RS, Champfer RJ,** et al : Long-term juxtafoveal retinal telangiectasia. Retina 25 : 727–735, 2005.
27) **Shukla D, Singh J, Kolluru CM, Kim R, Namperumalsamy P** : Transpupillary thermotherapy for subfoveal neovascularization secondary to group 2A idiopathic juxtafoveolar telangiectasis. Am J Ophthalmol 138 : 147–149, 2004.
28) **Snyers B, Verougstraete C, Postelmans L, Leys A, Hykin P** : Photodynamic therapy of subfoveal neovascular membrane in type 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Am J Ophthalmol 137 : 812–819, 2004.
29) **Narayanan R, Chhablani J, Sinha M, Dave V, Tyagi M, Pappuru RR,** et al : Efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in subretinal neovascularization secondary to macular telangiectasia type 2. Retina 32 : 2001–2005, 2012.
30) **Shukla D** : Evolution and management of macular hole secondary to type 2 idiopathic macular telangiectasia. Eye (Lond) 25 : 532–533, 2011.
31) **Miller AG, Chandra R, Pophal C, Schartman JP, Hornik JH, Miller DG** : Efficacy of macular hole surgery in patients with idiopathic macular telangiectasia type 2. Ophthalmol Retina 4 : 494–497, 2020.

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

杆体一色覚に関する研究

研究分担者　弘前大学・医学研究科・教授　上野　真治
国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長　角田　和繁
研究協力者　国立成育医療センター・診療部長　仁科　幸子
慈恵医科大学・葛飾医療センター・教授　林　孝彰

研究要旨
杆体一色覚（Achromatopsia: ACHM）は、常染色体潜性遺伝を示す稀な先天性疾患であり、杆体機能はほぼ正常であるが錐体視機能が重度に障害される。ACHM は小児期より重度の視機能障害を伴うことが多く、治療がない希少疾患であるため指定難病の候補と考えられる。今回我々は指定難病に申請するための予備調査として、日本における ACHM の遺伝学的および臨床的特徴を調査した。今回は 5 施設 47 家系 52 人の患者を対象とした。その結果、日本人における ACHM の臨床所見は海外と類似していたものの、原因遺伝子やバリアントは欧州のそれとは異なっていた。さらに 19 家系においては、ACHM の原因として知られている 6 つの原因遺伝子だけでなく RetNet に記載されている他の 311 遺伝子においても病因と考えられるバリアントは検出されず、日本人患者に独自のホットスポットが存在することを示唆していると考えられた。

A．研究目的

(1) 杆体一色覚（Achromatopsia: ACHM）は、常染色体潜性遺伝を示す稀な先天性疾患であり、杆体機能はほぼ正常であるにもかかわらず、錐体視細胞を介する視機能が重度に障害される。ACHM の遺伝学的および臨床的特徴については、国際的にはいくつかの研究がなされているが、日本における大規模な ACHM コホートにおける研究はない。そこで今回我々は、ACHM 患者の遺伝型および表現型を解析することにより、日本における ACHM の特徴を明らかにすることを目的とした。

(2) ACHM は稀な疾患で治療法がなく、重度の視機能障害を伴いうる疾患である。そこで我々は、この疾患が指定難病に相当するかどうかの検討を開始する。そこで、上記の調査で日本人の ACHM の特徴を明らかにした後に、ACHM の診療ガイドライン作成を開始する。

B．研究方法

(1) 日本で ACHM 患者を多く診療している 5 施設において ACHM と診断された 47 家系 52 人の患者を対象とし、患者の医療記録をレトロスペクティブに調査した。全患者は、最高矯正視力、屈折異常、石原式色覚検査、パネル D15 検査、アノマロスコープ

による色覚検査、細隙灯顕微鏡による生体顕微鏡検査、眼底検査、OCT、眼底自発蛍光（FAF)、網膜電図（ERG）を含む眼科検査を受けた。全患者は全エキソーム解析（WES）による遺伝子検査を受けた。

(2) 厚生労働省難病班の ACHM グループ(G7)において、将来 ACHM を難病に指定するためのロードマップを web 会議により策定した。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

(1) WES により、26 家系から ACHM の原因と考えられる 36 の遺伝子バリアントが同定された： *PDE6C*（12 家系)、*CNGA3*（10 家系)、*CNGB3*（2 家系)、*GNAT2*（2 家系)。しかし 19 家系においては ACHM の原因として知られている 6 つの原因遺伝子だけでなく RetNet に掲載されている他の 311 の遺伝子においても病因となるバリアントは検出されなかった。OCT の画像上では、高齢になるほど ellipsoid zone が悪化する傾向が観察された（$P < 0.01$)。経過観察中に 7 人の患者の 13 眼で進行性の ellipsoid zone 不鮮明化が観察された。

(2) 上記の結果を基に、まずは診断ガイドラインを作成して日本眼科学会雑誌に投稿し、その後に全国疫学調査を行って推定患者数と視力による重症度判定結果を解析し、その後指定難病に申請するかどうかの検討を行うこととした。

D．考察

(1) 本研究で観察された ACHM の表現型は、過去の報告で報告されたものと類似していた。しかし原因遺伝子やバリアントは欧州のそれとは異なっていた。WES における原因遺伝子の同定率が低いことは、日本人 ACHM 患者において、通常の WES では検出が困難な独自のホットスポットが存在することを示唆していると考えられた。

(2) 現時点では、本疾患は眼科における指定難病の候補になりうると考えられる。

E. 結論

今回我々は、初めて日本における多数の ACHM 患者による遺伝型と表現型の解析を行った。その結果、日本人の ACHM は症状や所見は海外の患者と類似しているが、原因となる遺伝子やそのバリアントは欧米と異なる特徴を有している可能性があると考えられた。この結果は、本疾患を将来指定難病として申請して患者登録を行い、臨床試験などを行っていく際に重要な基礎資料となると考えられた。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Morohashi T, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T, Morioka I. Bardet-Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene.

Doc Ophthalmol. Apr;146(2):165-171, 2023.

2) Hososhima S, Ueno S, Okado S, Inoue KI, Konno M, Yamauchi Y, Inoue K, Terasaki H, Kandori H, Tsunoda SP. A light-gated cation channel with high reactivity to weak light. Sci Rep. May 10;13(1):7625,2023

3) Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T. Electroretinographic abnormalities in Alport syndrome with a novel COL4A5 truncated variant (p.Try20GlyfsTer19). Doc Ophthalmol.Jun;146(3):281-291,2023

4) Matsushita I, Izumi H, Ueno S, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Kiuchi Y, Kondo H. Functional Characteristics of Diverse PAX6 Mutations Associated with Isolated Foveal Hypoplasia. Genes (Basel). Jul 21;14(7):1483, 2023.

5) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Ueno S, Matsuura T, Nakano T. A mild form of POC1B-associated retinal dystrophy with relatively preserved cone system function. Doc Ophthalmol. Aug;147(1):59-70,2023.

6) 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. Sep 5;24(18):13678,2023.

7) de Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Vincent A, Nasser F, Khateb S, Mahroo OA, Pontikos N, Vargas ME, Thiadens AAHJ, Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Jiménez-Rolando B, Martin-Merida MI, Avila-Fernandez A, Salas EC, Garcia-Sandoval B, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Wissinger B, Webster AR, Heon E, Boon CJF, Zrenner E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy: genotype-phenotype correlations - KCNV2 study group report 3. Br J Ophthalmol. Oct 18:bjo-2023-323640, 2023.

8) 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. Oct;254:193-202,2023.

9) Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, Mano F, Hayashi T, Kondo H, Mizobuchi K, Matsushita I, Suga A, Yoshitake K, Nakano T, Iwata T, Matsumoto C, Kusaka S. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis. Front Med (Lausanne). Nov 16;10:1280564,2023.

10) 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). Sep 26;14(10):1869, 2023.

11) Ota J, Inooka T, Okado S, Maeda N, Koyanagi Y, Kominami T, Nishiguchi KM, Ueno S. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients. Ophthalmic Genet.Oct;44(5):423-429,2023.

12) 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. Jan 2;65(1):41,2024.

13) 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. 16;264:36-43,2024.

14) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet.(Online ahead of print)

15) Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M. Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. (Online ahead of print).

2. 学会発表

1) Inooka T, Hayashi T, Tsunoda K, Kuniyoshi K, Kondo H, Mizobuchi K, Suga A, Iwata T, Yoshitake K, Kondo M, Goto K, Ota J, Kominami T, Nishiguchi KM, Ueno S. Euretina. Oct. 5-8, Amsterdam, Netherlands, 2023.

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得　なし

2．実用新案登録　なし

3.その他　なし

Genetic etiology and clinical features of achromatopsia in Japan

Short title: Achromatopsia in Japan

Authors: Taiga Inooka[1], Takaaki Hayashi[2], Kazushige Tsunoda[3], Kazuki Kuniyoshi[4], Hiroyuki Kondo[5], Kei Mizobuchi[2], Akiko Suga[6], Takeshi Iwata[6], Kazutoshi Yoshitake[6,7], Mineo Kondo[8], Kensuke Goto[1], Junya Ota[1], Taro Kominami[1], Koji M. Nishiguchi[1], and Shinji Ueno[1,9*]

Institutions:

[1]Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

[2]Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

[3]Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

[4]Department of Ophthalmology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-sayama, Japan.

[5]Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

[6]Division of Molecular and Cellular Biology, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

[7]Laboratory of Aquatic Molecular Biology and Biotechnology, Aquatic Bioscience, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

[8]Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan.

[9]Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

Conflict of Interest: None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

Acknowledgments: This work was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant (Grant number 23FC1043 to M.K.), the Japan Society for the Promotion of Science Grant-in-Aid for Scientific Research KAKENHI 21K09756 to T.H. and 22K09825 to K.K., and the Takayanagi Retina Research Award to T.I.

***Correspondence:** Shinji Ueno, MD, PhD,

Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

Tel: +81-172-39-5033, Fax: +81-172-39-5034

E-mail address: uenos@hirosaki-u.ac.jp

Abstract

Title: Genetic etiology and clinical features of achromatopsia in Japan

Purpose: Achromatopsia (ACHM), a rare congenital condition inherited in an autosomal-recessive manner, impairs visual function mediated by cone photoreceptors despite almost normal rod function. Several studies have investigated the genetic and clinical profiles of ACHM globally, however, no studies have investigated the relationship between the genetic etiology and clinical profile in a large ACHM cohort in Japan. This study aimed to ascertain the characteristics of ACHM in Japan by analyzing the genetic and phenotypic features of patients with ACHM.

Setting/Venue: Fifty-two patients from 47 families diagnosed with ACHM at the Nagoya University Hospital, Jikei University School of Medicine, NHO Tokyo Medical Center, Kindai University Faculty of Medicine, and the University of Occupational and Environmental Health were enrolled. The medical records of patients were retrospectively reviewed.

Methods: All the patients underwent ophthalmic examination, including the measurement of best-corrected visual acuity (BCVA); refractive errors; color vision testing performed using the Ishihara color vision test, panel D15 test, or anomaloscopy; biomicroscopy with a slit-lamp microscope; fundus examinations; OCT; fundus autofluorescence (FAF); and electroretinogram (ERG). All patients had also undergone whole-exome sequencing (WES).

Results: Thirty-six causative variants of ACHM were identified in 26 families via whole-exome sequencing (WES): *PDE6C* (12 families), *CNGA3* (10 families),

CNGB3 (two families), and *GNAT2* (two families). However, none of the six causative variants that are known to cause ACHM, or the 311 other genes listed in RetNet, were observed in 19 families. A significant trend toward older age and worsening of ellipsoid zone disruption on optical coherence tomography images was observed ($P < 0.01$). Progressive ellipsoid zone disruptions were observed in 13 eyes of seven patients during the follow-up visits. These patients harbored one or more variants in *PDE6C*.

Conclusions: The ACHM phenotype observed in this study was similar to those observed in previous reports; however, the causative gene variants differed from those in Europe. The low identification ratio of causative genes in WES suggests the presence of unique hot spots in Japanese patients with ACHM that were not detectable via ordinal WES.

Financial Disclosure: None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

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

全国視覚障害認定の実態疫学調査に関する研究

研究分担者　岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授　森實　祐基
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授　坂本　泰二
研究協力者　大阪大学・医学系研究科・教授　川崎　良

今回我々は、2019 年度の新規視覚障害認定の都道府県別の状況を明らかにするための調査研究を行った。全国の身体障害者手帳の管理部署（161 部署）を対象に、2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日に新規に視覚障害の認定を受けた 18 歳以上の視覚障害者（認定者）の数と属性についてアンケート調査を行った。その結果、全国の 16,504 人の認定者が解析され、認定者割合と高齢化率には正の関連が認められた。認定者割合は 2015 年度と比較し増加した県が多く、2015 年度からの変化率は都道府県間でのばらつきが大きかった。この短期の変化には 2018 年 7 月に施行された視覚障害認定基準の改正が影響したと考えられた。

A．研究目的

これまで本研究班では、全国における視覚障害認定の実態を調査してきた。最近では 2019 年の調査を行い、その結果視覚障害認定者数が大きく増加し、原因疾患として緑内障の占める割合が 28.6％から 40.7%まで増加したことを報告した。

今回我々は、本調査結果を都道府県別に解析し、単位人口あたりの新規視覚障害認定者数のほか、認定者数に関連する因子を調べた。また 2015 年との比較も行った。

B．研究方法

全国の身体障害者手帳の管理部署（161 部署）を対象に，2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日に新規に視覚障害の認定を受けた 18 歳以上の視覚障害者（以下，認定者）の数と属性についてアンケート調査を行い、全部署から回答を得た（回答率 100%）。得られた結果のうち，都道府県別の認定者数に関連しうる因子について線形回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

全国の 16,504 人の認定者を解析した。18 歳以上の人口 10 万人あたりの認定者数（以下，認定者割合）は、総人口に占める 65 歳以上の割合（以下，高齢化率）と有意に関連し、高齢化率が 1% 増加すると認定者割合が 0.63 人増加した（p＝0.003、回帰係数 0.63、95% 信頼区間 0.23～1.03）。人口 10 万人あたりの眼科指定医師数（身体障害者福祉法第 15 条）および人口 10 万人あたり

の眼科専門医数との有意な関連は認めなかった。認定者割合は、上位から高知県（35.6人）、山口県（26.1 人）、島根県（23.5 人）で、下位から栃木県（10.3 人）、岩手県（10.6人）、石川県（10.7 人）であった。2015 年度と比較して、83.3%の都府県で認定者割合が増加していた。2015 年度からの変化率について、上位から鳥取県（＋111.8%）、高知県（＋89.8%）、富山県（＋77.1%）、山口県（＋75.2%）、島根県（＋74.7%）で増加し、最も減少した県は－34.6%と，都道府県によるばらつきが大きかった。原因疾患は全都道府県において緑内障が第 1 位であった。等級の割合に関して、1 級と 2 級をあわせた割合が上位の都道府県は 1 位：佐賀県（72.6%）、2 位：福井県（71.6%）、3 位：茨城県（70.9%）であり、5 級と 6 級をあわせた割合が上位の都道府県は 1 位：高知県（49.8%），2 位：大阪府（35.8%），3 位：岩手県（31.5%）であった。

D．考察

認定者割合と高齢化率には正の関連が認められた。認定者割合は 2015 年度と比較し増加した県が多く、2015 年度からの変化率は都道府県間でのばらつきが大きかった。この短期の変化には 2018 年 7 月に施行された視覚障害認定基準の改正が影響したと考えられた。

E．結論

今回、初めて視覚障害認定の実態を全ての都道府県別に解析することができた。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1． 論文発表 （令和 5 年度以前のものも含む）

1）的場亮、守本典子、川崎良、藤原美幸、金永圭祐、山下英俊、坂本泰二、森實祐基. 2019 年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析：認定基準改正の影響. 日眼会誌 127：1095-1102，2023.

2． 学会発表

1）的場亮、守本典子、川崎良、藤原美幸、金永圭祐、中島澪、稲垣明日香、後藤保人、山下英俊、坂本泰二、森實祐基. 2019 年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析. 第 76 回日本臨床眼科学会，2022 年 10 月 14 日（東京）.

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Japanese Journal of Ophthalmology
https://doi.org/10.1007/s10384-023-00986-9

THE OFFICIAL INTERNATIONAL JOURNAL OF THE JAPANESE OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY

CLINICAL INVESTIGATION

A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019: impact of the revision of criteria for visual impairment certification

Ryo Matoba[1] · Noriko Morimoto[1] · Ryo Kawasaki[2] · Miyuki Fujiwara[1] · Keisuke Kanenaga[1] · Hidetoshi Yamashita[3] · Taiji Sakamoto[4] · Yuki Morizane[1]

Received: 11 November 2022 / Accepted: 5 February 2023
© Japanese Ophthalmological Society 2023

Abstract

Purpose To determine the status of visual impairment certification in Japan in the fiscal year 2019 and the impact of revising the criteria for visual impairment certification implemented in 2018.

Study Design Observational cross-sectional study.

Methods We requested welfare offices throughout Japan to submit data of age, sex, causative diseases, and visual impairment grades for newly certified visually impaired individuals aged ≥ 18 years during the fiscal year 2019. The certification was based on criteria of the Act on Welfare of Physically Disabled Persons.

Results Altogether, data were collected for 16,504 newly certified visually impaired individuals. The most common age group was 80–89 years (29.6%), followed by 70–79 (28.2%) and 60–69 (15.3%) years. The most common causative disease was glaucoma (40.7%), followed by retinitis pigmentosa (13.0%), diabetic retinopathy (10.2%), and macular degeneration (9.1%). The most common impairment grade was grade 2 (40.8%), followed by 5 (21.2%) and 1 (17.0%). Compared to the fiscal year 2015, there was a considerable increase in the number of individuals certified with glaucoma in the fiscal year 2019. Moreover, there was a significant increase in the number of individuals with certified grades 1 and 2 visual impairment, with a decrease in the number of individuals with certified grade 6 visual impairment.

Conclusion The changes revealed in this study were primarily due to the revised certification criteria implemented in July 2018, indicating that it is important to review the certification criteria and to repeat surveys similar to the present study.

Keywords Visual impairment · Japan · Certification criteria · Survey · Glaucoma

Introduction

Visual impairment is a grave issue that significantly reduces the quality of life. Most diseases that cause visual impairment in Japan are age-related [1]; therefore, there is an urgent social need to develop medical and welfare administrative policies to prevent visual impairment and expand disability welfare services in Japan, where the population is aging at an increasing rate.

In order to promote the planning of policies and expansion of welfare services related to visual impairment, it is important to understand the actual status of visual impairment in Japan. For many years, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has been conducting an annual survey on the number of newly certified visually impaired individuals in Japan [2]. However, more detailed information, such

Corresponding Author: Yuki Morizane

✉ Yuki Morizane
moriza-y@okayama-u.ac.jp

1 Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan

2 Department of Vision Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

3 Yamagata City Institute of Public Health, Yamagata, Japan

4 Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Published online: 17 April 2023

as causative diseases and disability grades, has not been available. Therefore, our research group conducted the first nationwide complete enumeration survey in the fiscal year 2015 and reported the actual status of visual impairment certification [1, 3].

The actual status of visual impairment certification is likely to be affected by factors such as changes in the demographic composition, changes in the structure of diseases, medical advances, awareness of disability and welfare among ophthalmologists, patients' awareness of disability and the extent to which patients are in need of social welfare services. Therefore, it is necessary to repeat the survey and update the information on the status of visual impairment certification.

Another factor affecting the status of visual impairment certification is the revision of the criteria for visual impairment certification. In Japan, welfare services for visually impaired individuals are determined based on whether the person is certified as visually impaired and the grade of visual impairment, which is determined by the combination of visual acuity and visual field impairment; therefore, a change in the criteria for visual impairment certification would not only change the number of people certified and the distribution of causative diseases and grades, but also have a significant impact on the quality of life of visually impaired people. However, in PubMed search, no reports to date of a nationwide study examining how changes in the criteria would affect the status of visual impairment certifications could be found. In Japan, the revision of criteria for visual impairment certification was implemented in July 2018, 3 years after the last survey (fiscal year 2015); this revision was implemented for the first time in 23 years (Online Resource 1 and 2) [4].

The aims of the present study were to conduct a nationwide survey of visual impairment certification for individuals aged ≥ 18 years in the fiscal year 2019 in order to determine the latest status of this certification in Japan and reveal the impact of the revisions of criteria on visual impairment certification.

Subjects and methods

Survey subjects

The subjects were individuals aged ≥ 18 years newly certified as visually impaired on the basis of the certification criteria in the Act on Welfare of Physically Disabled Persons between April 1, 2019 and March 31, 2020. Survey subjects who met these criteria are hereafter referred to as "visually impaired individuals".

Survey methods and items

This study was approved by the Ethics Committee of Yamagata University Hospital, Yamagata, Japan, and all investigative procedures conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. There were 161 regional welfare offices throughout Japan with data related to disability certification. Anonymized data related to visual impairment certification were collected from all these welfare offices. If a physical disability certificate contained multiple causative diseases, the disease listed first was considered the causative disease.

Visual impairment grade

Visual impairment was divided into six grades in accordance with the revised certification criteria (Online Resource 2) [5]. The severity of visual impairment is separately determined for the corrected visual acuity and visual field, and the final grade is determined by a combination of these grades.

Distribution of visually impaired individuals according to the visual impairment grade

To calculate the number of certified individuals by the visual impairment grade in the fiscal year 2015, the annual number of certified individuals reported in the MHLW white paper [2] was multiplied by the percentage of individuals with each certified grade reported by Morizane et al. [1].

Number of certified individuals for each causative disease in past surveys

To calculate the number of certified individuals for each causative disease in the surveys in the fiscal year 2001-04 and 2007-10, the annual number of certified individuals reported in the MHLW white paper [2] was multiplied by the percentage of causative disease reported by Nakae et al. [6] and Wako et al. [7].

Major outcome measures

The age group, sex, causative disease, and visual impairment grade for newly certified visually impaired individuals were the major outcome measures.

Results

Visual impairment certification data were obtained from all 161 welfare offices. A total of 16,504 individuals were newly certified as visually impaired in the fiscal year 2019.

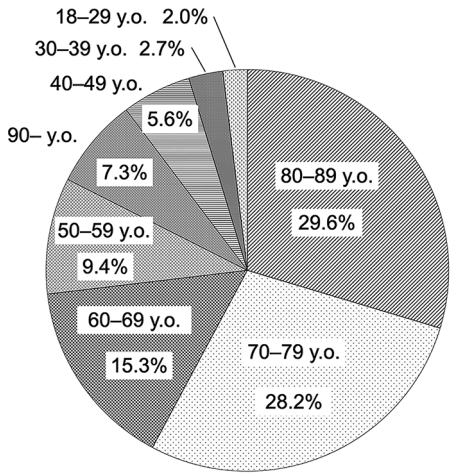


Fig. 1 Proportion of newly certified visually impaired individuals in Japan according to the age group in the fiscal year 2019
y.o., years old

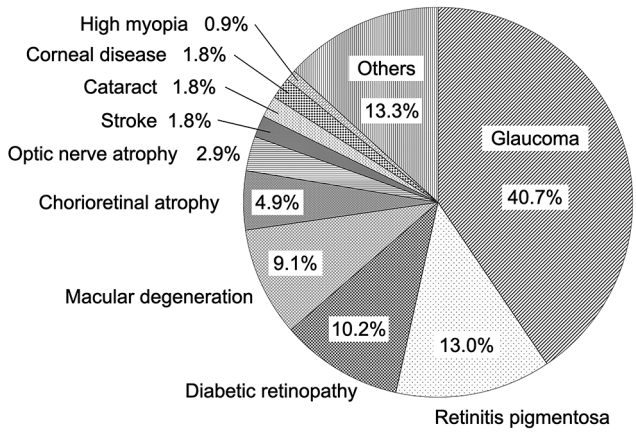


Fig. 2 Distribution of causative diseases/conditions among all newly certified visually impaired individuals in Japan in the fiscal year 2019

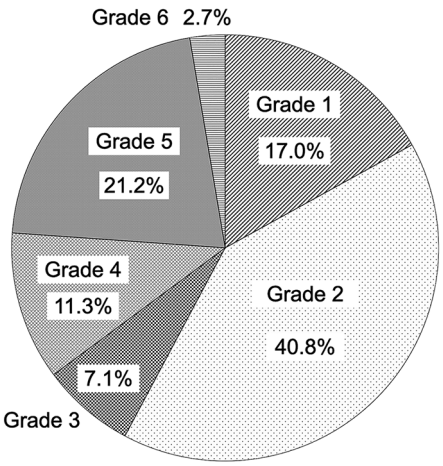


Fig. 3 Distribution of different grades of newly certified visual impairment in individuals aged ≥ 18 years in Japan in the fiscal year 2019

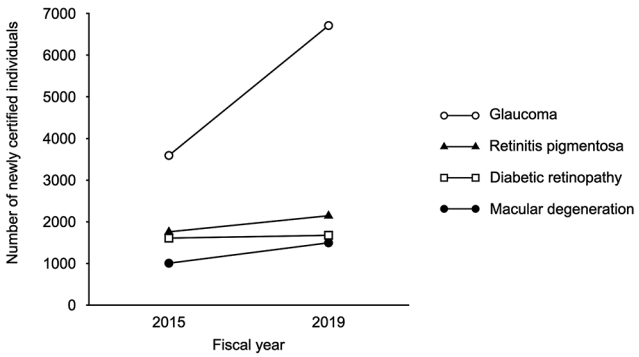


Fig. 4 Changes over time in the number of newly certified visually impaired individuals aged ≥ 18 years in Japan according to the four most common causative diseases
Figures for the fiscal year 2015 are estimated. The open circles, solid triangles, open squares, and solid circles represent glaucoma, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and macular degeneration, respectively

Of all newly certified visually impaired individuals, 52.6% were men and 47.4% were women. The most common age group was 80–89 years (29.6%), followed by 70–79 (28.2%) and 60–69 (15.3%) years (Fig. 1). In total, 89.7% visually impaired individuals were aged ≥ 50 years.

The percentage of causative diseases/conditions is shown in Fig. 2. Glaucoma was the most common causative disease (6711 patients, 40.7%), followed by retinitis pigmentosa in 2145 (13.0%), diabetic retinopathy in 1675 (10.2%), and macular degeneration in 1495 patients (9.1%).

Regarding the visual impairment grade, 2800 (17.0%), 6736 (40.8%), 1168 (7.1%), 1858 (11.3%), 3501 (21.2%), and 440 (2.7%) individuals had certified grade 1, grade 2, grade 3, grade 4, grade 5, and grade 6 visual impairment, respectively (Fig. 3).

Figures 4 and 5, and Online Resource 3 show the changes over time in the number of newly certified visually impaired individuals aged ≥ 18 years in Japan according to the four most common causative diseases (glaucoma, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and macular degeneration) and the visual impairment grade, respectively [6, 7]. Figure 6 shows the percentage of grades for each causative disease in the fiscal years 2015 and 2019. We found no changes in the rankings of both causative diseases and grades relative to those in the fiscal year 2015 [1]. However, compared to the number of people certified by grade in the fiscal year 2015, estimated from the percentage of certified grades reported by Morizane et al. [1], the number of people with grades 1 and 2 increased 1.39 and 1.69 times, respectively, while those with grade 6 decreased 0.51 times in the fiscal year 2019 (Fig. 5). The number of certified individuals with glaucoma as the causative disease increased 1.87 times, with an increase in grade 2 certifications from 37.8 to 48.2% (Figs. 4 and 6a and b). The number of certified

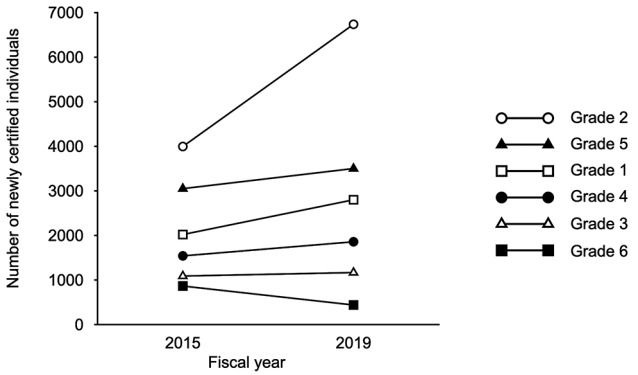


Fig. 5 Changes over time in the number of newly certified visually impaired individuals aged ≥ 18 years in Japan according to the grade of visual impairment

Figures for the fiscal year 2015 are estimated. The open circles, solid triangles, open squares, solid circles, open triangles, and solid squares represent grades 2, 5, 1, 4, 3, and 6, respectively

individuals with retinitis pigmentosa as the cause increased 1.22 times, with similar percentages for each grade (Figs. 4 and 6c and d), while the number of certified individuals with diabetic retinopathy as the cause was almost unchanged at 1.04 times, with an increase in grade 2 certifications from 25.3 to 35.4% and a decrease in grade 5 certifications from 22.1 to 15.8% (Figs. 4 and 6e and f). Finally, the number of certified individuals with macular degeneration as the cause increased 1.49 times, with an increase in grade 1 certifications from 7.9 to 14.0% and grade 4 certifications from 21.6 to 29.6%, and a decrease in grade 5 certifications from 27.5 to 16.4% and grade 6 certifications from 10.6 to 5.2% (Figs. 4 and 6 g and 6 h).

Discussion

This survey revealed that the number of newly certified visually impaired individuals in the fiscal year 2019 was 16,504. The number of newly certified individuals in the fiscal year 2015, as reported in our previous study that had a population coverage rate of 96.5%, was 12,505. Therefore, the number of newly certified visually impaired individuals was significantly higher in the fiscal year 2019 [1]. This result is consistent with the data in the MHLW white paper report [2], which states that the number of people certified from the fiscal year 2015 to 2017 remained stable at about 12,500, whereas it considerably increased to 14,817 in the fiscal year 2018 and further increased to 16,344 in the fiscal year 2019. The MHLW white paper also reports a significant decrease in the number of newly certified visually impaired individuals to 13,706 in the fiscal year 2020. This significant change within a very short time could be attributed to the revision of the criteria for visual impairment certification in July 2018, for four main reasons. First, visual acuity impairment is more likely to be certified with a higher grade according to the revised criteria than the previous criteria [8–11]. This may have increased the incentive for eligible persons to apply for new certification. Second, visual field impairment was mainly evaluated using Goldmann perimetry, and the revised criteria clarified the criteria for certification using automated perimetry, although the criteria using Goldmann perimetry and those using automated perimetry are not completely the same [12–14]. Thereby, the number of facilities that can perform visual field testing for visual impairment certification has increased, supposedly increasing opportunities for patients to be certified with visual field impairment [11, 12]. Third, the criteria for certification of visual field impairment now accept patients with decreased retinal sensitivity in the central 10-degree visual field, it is, therefore, possible that persons who were not eligible under the previous criteria now qualify for visual field impairment certification [8–11]. Finally, the dissemination of news regarding the revised criteria may have temporarily increased awareness regarding visual impairment among ophthalmologists. This possibility is supported by the fact that, as mentioned above, the number of certified individuals nationwide, which had increased in the fiscal year 2019, has dropped in the fiscal year 2020 to the level observed between the fiscal year 2017 and 2018.

One of the factors affecting the status of visual impairment certification is the revision of the criteria. Therefore, when the revision of criteria is implemented, it is necessary to fully examine the impact of the revision on the actual status of visual impairment certification. However, a PubMed search unearthed no nationwide reports that investigate the impact of this revision. This study reveals the impact of the revision implemented in 2018 on the actual status of visual impairment certification. The revision of the certification criteria in 2018 was implemented to solve the problems that existed in the previous criteria, i.e., many cases in which the degree of impairment in daily life does not correspond with the grade, as represented by the use of the sum of visual acuities of both eyes as the certification criteria [15], and the lack of clear certification criteria using automated perimetry, which is widely used in daily medical practice [16]. We compared the results for the fiscal year 2015 and 2019 and found that the rate of increase in the number of people certified with glaucoma was extremely high compared to other diseases. The number of certified individuals with glaucoma increased from approximately 3,600 in the fiscal year 2015 to approximately 6,700 in the fiscal year 2019. This significant change in a very short time could be attributed to the revision of the criteria. In particular, automated perimetry provides for an increased number of people to be certified, and the increased awareness of ophthalmologists

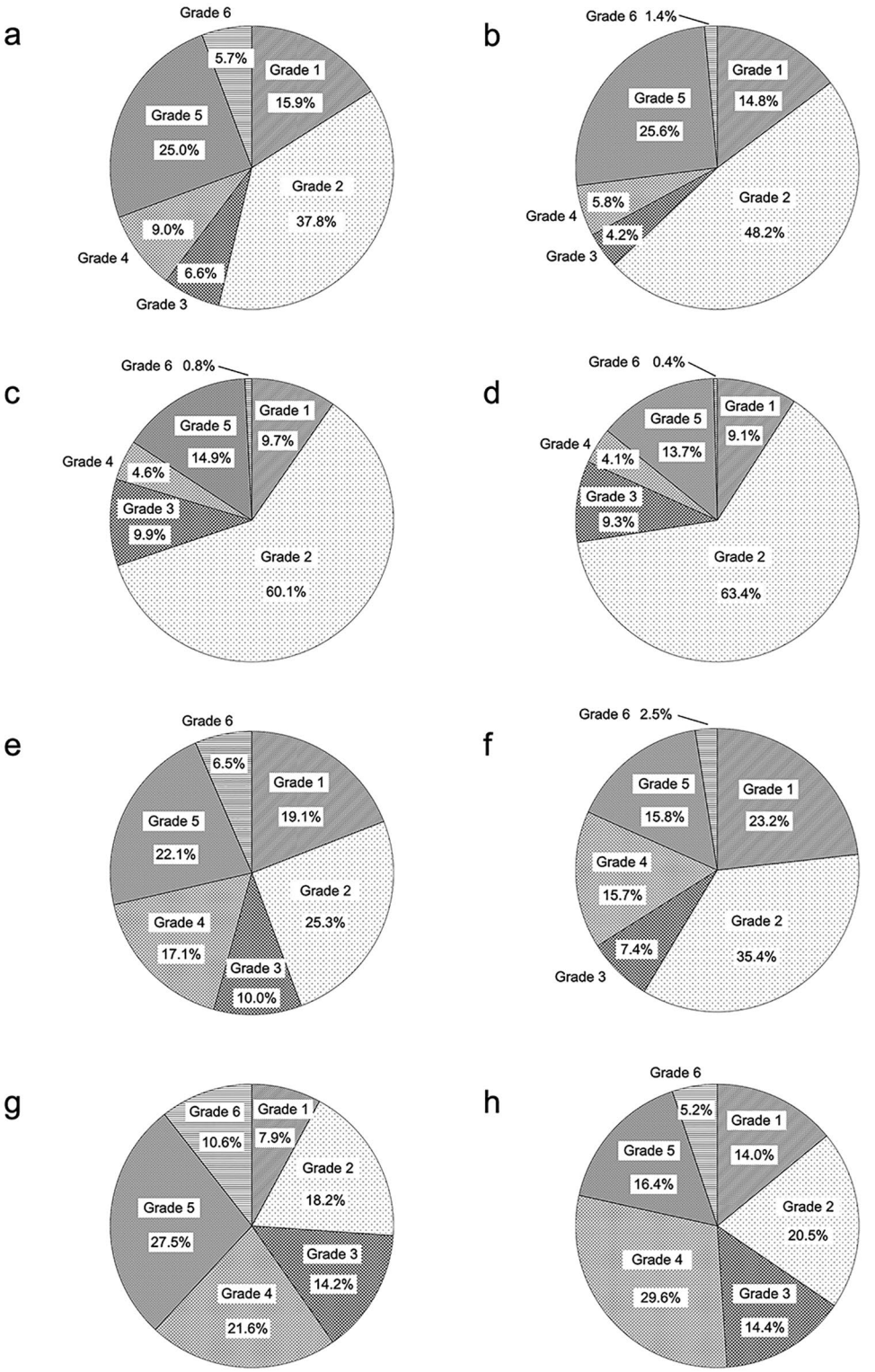


Fig. 6 Distribution of different grades of newly certified visual impairment in individuals aged ≥ 18 years in Japan according to the diagnoses of glaucoma (a and b), retinitis pigmentosa (c and d), diabetic retinopathy (e and f), and macular degeneration (g and h)
Charts a, c, e, and g show the distribution in the fiscal year 2015
Charts b, d, f, and h show the distribution in the fiscal year 2019

following the revision of the criteria. In Japan, welfare services for visually impaired individuals are determined based on whether the person is certified as visually impaired and the grade of visual impairment; therefore, this result implies that more than 3,000 patients had not been able to receive the welfare services they needed before the criteria were revised, indicating that the government need regularly review the criteria for visual impairment certification.

Glaucoma was found to be the leading causative disease in our survey, closely followed by retinitis pigmentosa,

diabetic retinopathy, and macular degeneration (Fig. 2). The most common certified visual impairment grade was grade 2, followed by grades 5, 1, 4, 3, and 6 (Fig. 3). Although the rankings of both causative diseases and grades in the fiscal year 2019 remained unchanged relative to those in the fiscal year 2015 [1], the number of people with grades 1 and 2 increased while those with grade 6 decreased in the fiscal year 2019 (Fig. 5). This could be due to an increase in the overall grades of both visual acuity and visual field impairment as a result of revision and relaxation of the certification criteria.

Regarding changes in the number of certified individuals and percentages of certified grades from the fiscal year 2015 [1] to 2019 arranged by the causative disease, we found differences in the rate of change in the number of certified individuals and in the percentage of grades for each causative disease (Figs. 4 and 6). In particular, the rate of increase in the number of certified individuals with glaucoma as the cause was significant. Since visual field testing using automated perimetry is regularly performed for glaucoma, the revised criteria, which clarified the criteria for visual field impairments on the basis of automated perimetry, may have led to the sharp increase in the number of certified individuals with glaucoma. In addition, we speculate that the revision of criteria resulted in an increase in the number of grade 2 impairment, since those with reduced retinal sensitivity in the central 10-degree visual field and who were certified as grade 5 impairment under the previous criteria are now certified as grade 2 using Goldmann perimetry and grade 2 or 5 using automated perimetry. Macular degeneration was second to glaucoma in terms of the percentage increase, with a large increase in grade 4 certifications being the most notable feature. Since the main symptoms of macular degeneration are decreased visual acuity and retinal sensitivity in the central visual field, it was initially difficult to certify visual field impairment with the previous criteria, and visual impairment was often certified only on the basis of visual acuity impairment. However, as mentioned earlier, the revision of the criteria in 2018 made it easier to certify visual acuity impairment with a higher grade; moreover, it increased the number of individuals certified with visual field impairment by facilitating the certification of decreased retinal sensitivity in the central 10-degree visual field as visual field impairment [6]. Consequently, there was a considerable increase in the number of visually impaired individuals with macular degeneration as the cause. The large increase in the number of grade 4 certifications and the decrease in the number of grade 5 certifications may be because the combination of visual acuity that was grade 5 under the previous criteria can be grade 4 under the revised criteria. Additionally, in patients with grade 5 visual acuity impairment, if the central retinal sensitivity is reduced to a level considered a visual field impairment as described above, the final grade would be grade 4 under the revised criteria.

The following points should be noted when interpreting the results. First, not all patients who qualify for visual impairment certification receive it [17–19]. Second, causative diseases were limited to the first disease on the disability certificates. Therefore, for cases with multiple causative diseases, only one disease name was included in this survey. Finally, only the combined grades of visual acuity and visual field impairment were available for investigation; therefore, accurate examination of the relationship between each impairment and the revised criteria was not possible.

In conclusion, in the fiscal year 2019 in Japan, glaucoma was the leading causative disease for newly certified visually impaired individuals aged ≥ 18 years, while the most common certified grade of visual impairment was grade 2. Compared with the data for the fiscal year 2015, there was a substantial increase in the number of certified individuals, particularly those with glaucoma and macular degeneration, while there was a substantial increase in grades 1 and 2 certifications and a decrease in grade 6 certifications. These changes can primarily be attributed to revisions of the certification criteria in July 2018. Since this survey was conducted in the year following the criteria revisions, we believe it is important to conduct similar surveys in the future in order to understand the actual status of visual impairment certification after excluding the impact of the revised criteria.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s10384-023-00986-9.

Acknowledgements We would like to thank Mio Nakajima, Asuka Inagaki, Yasuhito Goto, and other medical staff members at the Department of Ophthalmology in the Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences for their contribution to the present survey. The survey was supported by Health and Labour Sciences Research Grants for Research on Rare and Intractable Diseases.

Declarations

Conflict of Interest R. Matoba, None; N. Morimoto, None; R. Kawasaki, None; M. Fujiwara, None; K. Kanenaga, None; H. Yamashita, None; T. Sakamoto, None; Y. Morizane, None.

References

1. Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26–33.

2. Ministry of Health, Labour and Welfare. Statistics and White paper. https://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/ Accessed 12 Sep 2022. (in Japanese).
3. Morizane Y, Morimoto N, Kawasaki R, Fujiwara A, Matoba R, Yamashita H, et al. Results of a national survey of visual impairment certification: investigation by prefectures. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2020;124:697–704. (in Japanese).
4. Ministry of Health, Labour and Welfare. Revision of the explanation of the table of physical disability grades. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000205739.pdf Accessed 12 Sep 2022. (in Japanese).
5. Ministry of Health, Labour and Welfare. Table of physical disability grades. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000172197.pdf Accessed 11 Oct 2022. (in Japanese).
6. Nakae K, Masuda K, Ishibashi T. Recent causes of visual disturbances in Japan—comparison with causes 15 years ago. J Clin Experimental Med. 2008;225:691–3. (in Japanese).
7. Wako R, Yasukawa T, Kato A, Omori T, Ishida S, Ishibashi T, et al. Causes and prevalence of visual impairment in Japan. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2014;118:495–501. (in Japanese).
8. Eguchi M, Sugitani K, Souma M, Kanaiduka T, Akazawa E, Suzuki T, et al. Status of handicapped handbook acquisition and changes in quality of life after revision of determination criteria. J Japanese Soc Low-vision Res Rehabilitation. 2020;20:101–4. (in Japanese).
9. Ueno E, Ito J, Kuroda Y, Inoue J, Tsuruoka M, Inoue K. Comparison of application status before and after revision of certification standards for handicapped persons in 2018. J Japanese Soc Low-vision Res Rehabilitation. 2020;20:95–100. (in Japanese).
10. Ko T, Mamiya N, Takeda K, Tayasu K, Yamamoto M, Yokota S, et al. Comparison of the number of applications for physical disability certificates under the new and old criteria. J Japanese Soc Low-vision Res Rehabilitation. 2021;21:24–8. (in Japanese).
11. Souma M, Sugitani K, Aoki N, Takahashi R, Watanabe Y, Hashiguchi E, et al. Influence of revision of visual disability certificate criteria on grading physical disability certificate. J Japanese Soc Low-vision Res Rehabilitation. 2021;21:34–8. (in Japanese).
12. Yamaguchi A, Kaburaki T, Hirato M, Kobashi C, Hasegawa T, Sato T, et al. Comparison of visual disability grades between automatic perimetry and Goldmann perimetry testing. Folia Japonica de Ophthalmologica Clinica. 2021;14:483–9. (in Japanese).
13. Tsuruoka M, Inoue K, Ohne K, Ishii Y, Nakatsu A, Ishihara J. Comparison of application status of visual disability certificate with Goldmann perimeter and automatic perimeter at Inoue Eye Hospital. Folia Japonica de Ophthalmologica Clinica. 2021;14:333–7. (in Japanese).
14. Harada R, Hamada Y, Kamo J. Comparison of kinetic and static japanese visual field classification and functional field score class. Rinsho Ganka. 2021;75:677–86. (in Japanese).
15. Minami T, Tonari M, Nakamura K, Hamamura M, Inaizumi R, Shimizu M, et al. Issues concerning guidelines for visual impairment certificate in Japan. Japanese Orthoptic Journal. 2014;43:219–26. (in Japanese).
16. Morimoto N. Visual disability associated with visual field loss, and certification of physical disability. Ganka. 2012;54:1021–32. (in Japanese).
17. Morimoto N, Ohtsuki H. Low-vision service in the department of ophthalmology, Okayama University Medical School. J Eye. 1999;16:587–93. (in Japanese).
18. Tanito M, Miyake T, Ohira A. The rate of official registration of legally visually handicapped patients in the handbook of the physically handicapped. J Eye. 2000;17:1315–8. (in Japanese).
19. Fujita A, Saito K, Ando N, Ogawa I, Abe H. Current status of registration as visually handicapped by outpatients in Niigata Prefecture. Rinsho Ganka. 1999;53:725–8. (in Japanese).

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

原著論文　臨床研究

2019年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析：認定基準改正の影響

的場　亮[1)]，守本　典子[1)]，川崎　良[2)]，藤原　美幸[1)]，金永　圭祐[1)]
山下　英俊[3)]，坂本　泰二[4)]，森實　祐基[1)]

[1)]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科眼科学，[2)]大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学，[3)]山形市保健所
[4)]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科眼科学

要　約

目　的：2019年度の新規視覚障害認定の都道府県別の状況を明らかにすること．

対象と方法：全国の身体障害者手帳の管理部署（161部署）を対象に，2019年4月1日～2020年3月31日に新規に視覚障害の認定を受けた18歳以上の視覚障害者（以下，認定者）の数と属性についてアンケート調査を行い，全部署から回答を得た（回答率100%）．得られた結果のうち，都道府県別の認定者数に関連しうる因子について線形回帰分析を行った．

結　果：全国の16,504人の認定者を解析した．18歳以上の人口10万人あたりの認定者数（以下，認定者割合）は，総人口に占める65歳以上の割合（以下，高齢化率）と有意に関連し，高齢化率が1%増加すると認定者割合が0.63人増加した（$p=0.003$，回帰係数0.63，95%信頼区間0.23～1.03）．人口10万人あたりの眼科指定医師数（身体障害者福祉法第15条）および人口10万人あたりの眼科専門医数との有意な関連は認めなかった．認定者割合は，上位から高知県（35.6人），山口県（26.1人），島根県（23.5人）で，下位から栃木県（10.3人），岩手県（10.6人），石川県（10.7人）であった．2015年度と比較して，83.3%の都府県で認定者割合が増加していた．2015年度からの変化率について，上位から鳥取県（+111.8%），高知県（+89.8%），富山県（+77.1%），山口県（+75.2%），島根県（+74.7%）で増加し，最も減少した県は−34.6%と，都道府県によるばらつきが大きかった．原因疾患は全都道府県において緑内障が第1位であった．等級の割合に関して，1級と2級をあわせた割合が上位の都道府県は1位：佐賀県（72.6%），2位：福井県（71.6%），3位：茨城県（70.9%）であり，5級と6級をあわせた割合が上位の都道府県は1位：高知県（49.8%），2位：大阪府（35.8%），3位：岩手県（31.5%）であった．

結　論：認定者割合と高齢化率には正の関連が認められた．認定者割合は2015年度と比較し増加した県が多く，2015年度からの変化率は都道府県間でのばらつきが大きかった．この短期の変化には2018年7月に施行された視覚障害認定基準の改正が影響したと考えられる．
（日眼会誌 127：1095–1102，2023）

キーワード：視覚障害，身体障害者手帳，認定基準，緑内障，ロービジョン

Original Article　Clinical Science

Prefecture-wise Analysis of a Nationwide Epidemiological Survey of New Visual Impairment Certification in Japan for the Fiscal Year 2019: Impact of Revised Certification Criteria

Ryo Matoba[1)], Noriko Morimoto[1)], Ryo Kawasaki[2)], Miyuki Fujiwara[1)], Keisuke Kanenaga[1)] Hidetoshi Yamashita[3)], Taiji Sakamoto[4)] and Yuki Morizane[1)]

[1)]*Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences*
[2)]*Division of Public Health, Department of Social Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine*
[3)]*Yamagata City Institute of Public Health*
[4)]*Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Corresponding author：700-8558　岡山市北区鹿田町2—5—1　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科眼科学　森實　祐基
（令和5年3月11日受付，令和5年6月9日改訂受理）　E-mail：moriza-y@okayama-u.ac.jp
Yuki Morizane, M. D., Ph. D.　Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences. 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-shi 700-8558, Japan
（Received March 11, 2023 and accepted in revised form June 9, 2023）

Abstract

Purpose：To clarify the prefecture-wise impact of the revised criteria for visual impairment certification based on the status of visual impairment certification for the fiscal year 2019.

Participants and methods：A nationwide questionnaire-based survey was conducted in 161 regional welfare offices that manage physical disability certificates to determine the number and attributes of adult individuals (aged ≥18 years) newly certified as visually-impaired between April 1, 2019, and March 31, 2020. All offices responded (response rate：100%). Linear regression analyses were performed on the factors that could be related to the number of visually-impaired individuals according to prefecture.

Results：We analyzed data from 16,504 individuals certified as visually impaired nationwide. The proportion of adult individuals certified as visually-impaired (per 100,000 individuals aged ≥18 years) (hereinafter referred to as "the proportion of certified visually-impaired individuals") was significantly associated with the ratio of individuals aged ≥65 years in the total population (hereinafter referred to as "aging rate"). Every 1% increase in the aging rate increased the proportion of certified visually-impaired individuals by 0.63 ($p=0.003$, regression coefficient 0.63, 95% confidence interval 0.23-1.03)；no significant association was observed with the number of ophthalmologists who were designated physicians under Article 15 of the Act on the Welfare of Persons with Physical Disabilities per 100,000 population or with the number of ophthalmologists per 100,000 population. The three prefectures with the maximum proportion of certified visually-impaired individuals were Kochi (35.6), Yamaguchi (26.1), and Shimane (23.5), while Tochigi (10.3), Iwate (10.6), and Ishikawa (10.7) had the least proportion of such individuals. Compared to the fiscal year 2015, 83.3% of the prefectures exhibited an increase in the proportion of certified visually-impaired individuals, with Tottori (+111.8%), Kochi (+89.8%), Toyama (+77.1%), Yamaguchi (+75.2%), and Shimane (+74.7%) reporting the maximum increase rate, while the largest decrease rate was −34.6%, showing a large variation by prefecture. Glaucoma was the leading causative disease in all prefectures. The prefectures with the highest percentage of Grade 1 and 2 certifications combined, in order, were Saga (72.6%), Fukui (71.6%), and Ibaraki (70.9%). The prefectures with the highest percentage of Grade 5 and 6 certifications combined, in order, were Kochi (49.8%), Osaka (35.8%), and Iwate (31.5%).

Conclusions：The proportion of certified visually-impaired individuals was positively correlated with the aging rate. The proportion of these individuals increased in most prefectures, and the rate of change in their proportion varied widely among prefectures, compared to that in fiscal year 2015. The revision of the certification criteria in July 2018 may have driven this short-term change.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 127：1095–1102, 2023.

Key words：Visual impairment, Physical disability certificate, Certification criteria, Glaucoma, Low vision

I 緒 言

視覚障害は生活の質を大きく低下させる重要な問題である．日本における視覚障害の原因疾患の多くは加齢や生活習慣・環境に伴う疾患であるため[1]，今後高齢化がますます進行する日本において，視覚障害を予防するために医療体制および健康診査などの施策を立案し，生活の質を向上させるために障害福祉サービスを拡充することは社会的急務である．そして，これらを推進するためには，日本国内の視覚障害の実態を把握しておくことが重要である．しかし，厚生労働省が毎年行っているのは新規視覚障害認定者数の報告のみであり[2]，より詳細な情報，すなわち原因疾患や等級などについては過去に3回の標本調査が行われたのみであった[3)~5)]．そこで，著者らは2015年度に本邦初の全国全数調査を行い，新規視覚障害認定の実態を報告した[1)6)]．

視覚障害認定の実態は，人口構成や疾病構造の変化，医療の進歩，眼科医の障害・福祉に対する意識，患者の障害認定に対する認識や必要性など，さまざまな要因に影響される．また，視覚障害認定の実態に直接影響する要因として，認定基準の改正がある．福祉サービスは障害認定の有無や等級に基づいているため，視覚障害認定基準の改正は，認定者数や認定原因疾患の内訳を変化させるだけでなく，視覚障害者の生活の質に大きな影響をもたらす．そして，2015年度の前回調査後である2018年7月に，視覚障害認定基準の改正が23年ぶりに実施された．そこで，最新の視覚障害認定の実態および2018年の認定基準改正が視覚障害認定に与えた影響を明らかにすることを目的に，2回目の全国全数調査を2019年度に行った．その結果，著者らは2019年度の視覚障害認定者数が大きく増加し，原因疾患として緑内障の占める割合が28.6%から40.7%まで増加したことを報告した[7]．

今回，著者らは本調査結果を都道府県別に解析し，単位人口あたりの新規視覚障害認定者数，原因疾患のほ

か，認定者数に関連する因子を調べ，2015年度の前回調査の結果との比較を行った．

Ⅱ　対象と方法

本研究では，2019年度に実施した視覚障害認定の全国調査で得られたデータ[7]を都道府県別に解析した．この調査の対象は，2019年4月1日～2020年3月31日に，身体障害者福祉法第15条に基づいて新たに視覚障害の認定を受けた18歳以上の視覚障害者（以下，認定者）である．全国161の身体障害者診断書・意見書の管理部署に対して，認定者の年齢，性別，等級，原因疾患についてのアンケートを送付し，すべての管理部署から回答を得た（回答率100%）．なお，身体障害者診断書・意見書に複数の原因疾患が記載されていた場合は，最初に記載されていたものを原因疾患とした．

まず，各都道府県において，18歳以上の人口10万人あたりの認定者数（以下，認定者割合）と総人口に占める65歳以上の割合（以下，高齢化率）との関連を線形回帰分析により調べた．各都道府県における18歳以上の人口および高齢化率の算出は，2020年の国勢調査の人口等基本集計[8]を用いて行った．さらに，18歳以上の人口10万人あたりの身体障害者福祉法第15条指定医師である眼科医数（以下，指定医師割合）および18歳以上の人口10万人あたりの眼科専門医数（以下，専門医割合）を説明変数として単変量解析をそれぞれ行い，次いで高齢化率とともに多変量解析を行った．指定医師割合は，2017年3月時点での指定医師数をもとに算出した[6]．専門医割合は，2021年3月時点での各都道府県における眼科専門医数を公益財団法人日本眼科学会に問い合わせ，その結果から算出した．統計解析にはStata 17（StataCorp LLC）を用いた．p値が0.05未満である場合に，統計学的に有意差があると判定した．

次に，都道府県別の認定者割合，原因疾患割合および等級割合を2015年度の調査結果[6]と比較し，認定者割合については都道府県別の変化率を算出した．また，全国を8地域（① 北海道地方：北海道；② 東北地方：青森県，岩手県，宮城県，秋田県，山形県，福島県；③ 関東地方：東京都，茨城県，栃木県，群馬県，埼玉県，千葉県，神奈川県；④ 中部地方：新潟県，富山県，石川県，福井県，山梨県，長野県，岐阜県，静岡県，愛知県；⑤ 近畿地方：京都府，大阪府，三重県，滋賀県，兵庫県，奈良県，和歌山県；⑥ 中国地方：鳥取県，島根県，岡山県，広島県，山口県；⑦ 四国地方：徳島県，香川県，愛媛県，高知県；⑧ 九州地方：福岡県，佐賀県，長崎県，大分県，熊本県，宮崎県，鹿児島県，沖縄県）に分けて，地域別に認定者割合を比較した．

本研究で扱った情報は匿名化された情報のみであったため，個人情報保護法に定められている個人情報には該当しない．また，本研究は山形大学倫理審査委員会による承認を得て行った．

Ⅲ　結　　果

全国の16,504人の認定者を解析した．各都道府県の認定者割合と2015年度からの変化率を表1に示す．高齢化率は認定者割合と有意に関連し，高齢化率が1% 増加すると認定者割合が0.63人増加した（p＝0.003，回帰係数0.63，95% 信頼区間0.23～1.03）（図1）．一方で，指定医師割合（p＝0.087）および専門医割合（p＝0.964）のいずれも認定者割合と有意な関連を認めなかった．高齢化率，指定医師割合，専門医割合の3つを説明変数として多変量解析を行ったところ，高齢化率のみが認定者割合に有意に関連する因子であった（p＝0.017，回帰係数0.63，95% 信頼区間0.12～1.14）（表2）．

認定者割合が上位の都道府県は1位：高知県（35.6人），2位：山口県（26.1人），3位：島根県（23.5人）で，下位は1位：栃木県（10.3人），2位：岩手県（10.6人），3位：石川県（10.7人）であった（図2A）．

地域別の検討では，認定者割合は四国地方（21.8人）において最も大きく，北海道地方（13.0人）で最も小さかった（図2B）．また，都道府県別の2015年度からの認定者割合の変化率の分布を図3に示す．変化率は－34.6～＋111.8%と，都道府県ごとに大きく異なっており，なかでも増加率が大きかった県は，1位：鳥取県（＋111.8%），2位：高知県（＋89.8%），3位：富山県（77.1%），4位：山口県（＋75.2%），5位：島根県（＋74.7%）であった（表1）．

各都道府県における原因疾患割合および等級割合の一覧をそれぞれ表3および表4に示す．全都道府県において緑内障が原因疾患の第1位であった．また，等級の割合に関して，1級と2級をあわせた割合が上位の都道府県は1位：佐賀県（72.6%），2位：福井県（71.6%），3位：茨城県（70.9%）で，下位の都道府県は1位：高知県（35.7%），2位：大阪府（45.6%），3位：兵庫県（49.2%）であった．一方で，5級と6級をあわせた割合が上位の都道府県は1位：高知県（49.8%），2位：大阪府（35.8%），3位：岩手県（31.5%）で，下位の都道府県は1位：栃木県（11.8%），2位：福井県（14.8%），3位：青森県（15.3%）であった．

Ⅳ　考　　按

本調査における認定者割合について，まず高齢化率を説明変数として線形回帰分析を行った．その結果，高齢化率は認定者割合と有意に関連した（p＝0.003）（図1）．さらに，視覚障害認定に関する情報提供体制の違いに関連する可能性のある因子として，指定医師割合および専門医割合を説明変数とした解析も行ったが，2015年度には関連のあった指定医師割合が単変量・多変量解析ともに有意な因子とはならず，高齢化率のみが認定者割合に有意に関連する因子であった（p＝0.017）（表2）．した

表 1 都道府県別人口10万人あたりの認定者数と2015年度からの変化率

都道府県	人口10万人あたりの認定者数(人)	2015年度からの変化率	都道府県	人口10万人あたりの認定者数(人)	2015年度からの変化率
北海道	13.0	−2.8%	滋賀県	13.7	+8.8%
青森県	12.2	−9.0%	京都府	22.4	+55.4%
岩手県	10.6	+2.5%	大阪府	18.3	
宮城県	12.9	+15.3%	兵庫県	16.5	+20.5%
秋田県	19.3	+8.1%	奈良県	16.5	+16.1%
山形県	17.2	+40.4%	和歌山県	16.8	+23.7%
福島県	15.8	+12.2%	鳥取県	22.8	+111.8%
茨城県	14.7	+36.3%	島根県	23.5	+74.7%
栃木県	10.3	+3.9%	岡山県	11.4	−3.6%
群馬県	13.6	+20.5%	広島県	16.2	+29.4%
埼玉県	13.0		山口県	26.1	+75.2%
千葉県	12.6		徳島県	16.2	+12.8%
東京都	13.2	+4.1%	香川県	18.1	+25.9%
神奈川県	12.8	+19.9%	愛媛県	20.2	+45.4%
新潟県	19.1	+46.3%	高知県	35.6	+89.8%
富山県	15.1	+77.1%	福岡県	16.1	+24.0%
石川県	10.7		佐賀県	14.0	−2.4%
福井県	12.5	−2.1%	長崎県	20.2	+38.8%
山梨県	20.5	+24.5%	熊本県	13.5	+16.3%
長野県	16.7	+52.5%	大分県	17.7	
岐阜県	16.3	+23.5%	宮崎県	12.8	−34.6%
静岡県	14.8	+29.2%	鹿児島県	21.1	−1.1%
愛知県	15.9	+32.9%	沖縄県	16.2	+69.8%
三重県	14.9	+7.5%	平均値±標準偏差	16.5±4.6	+27.1±29.5%

2015年度からの変化率は，2015年度に全認定者数のデータが得られなかった埼玉県，千葉県，石川県，大阪府，大分県を除く42都道府県で計算した．

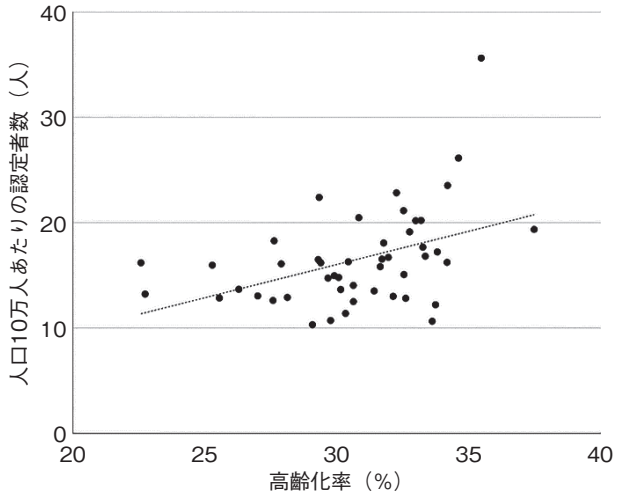


図 1 都道府県別の65歳以上の割合(高齢化率)と人口10万人あたりの認定者数の関連．
高齢化率は人口10万人あたりの認定者数と有意に関連した．高齢化率が1%増加すると人口10万人あたりの認定者数が0.63人増加した(p=0.003，回帰係数0.63，95%信頼区間0.23〜1.03)．

がって，2015年度[6]と同様に，高齢化率が認定者割合の都道府県による違いを生じた一因である可能性が示唆された．

興味深いことに，認定者割合の増加は全国的に認められた現象であるものの[7)9)]，都道府県別に認定者割合の変化を調べると，大きくばらついていた．具体的には，2015年度の都道府県別の認定者割合が13.3±2.6人(平均値±標準偏差)であったのに対して[6]，2019年度は16.5±4.6人であり，35都府県(83.3%)で増加し，ばらつきが大きくなっていた．変化率についても同様に，−34.6〜+111.8%と都道府県ごとに大きく異なっていた(図3および表1)．全国の総数では認定者数だけでなく，原因疾患や等級の内訳などにも2015年度と2019年度で大きな変化を認めていたこと，さらに，厚生労働省が毎年公表しているデータにおいて全国の新規視覚障害認定者数は，認定基準改正後の2019年度は大きく増加したものの，2020年には2017年と2018年の間の水準にまで減少していることから[2)7)]，この4年の間に障害認定に強く影響した要因は，2018年7月に施行された視覚障害認定基準の改正により該当者が増えたことのみならず，眼科医の関心の高まったことなどであると推測された．都道府県間にも大きな差異を認めたことから，視覚障害認定に対する眼科医の認識に影響するであろう基準改正を周知する活動や視覚リハビリテーションの重要性・必要性を啓発する活動の程度などに地域差があった可能性が示唆された．

一方で，原因疾患の第1位は，2015年度では92.1%の都道府県が緑内障であったのに対し[6]，2019年度ではす

表 2　人口 10 万人あたりの認定者数に関連する因子

	単変量解析			多変量解析		
	回帰係数	95% 信頼区間	p 値	回帰係数	95% 信頼区間	p 値
高齢化率	0.63	0.23～1.03	0.003	0.63	0.12～1.14	0.017
人口 10 万人あたりの眼科指定医師数	0.24	−0.04～0.52	0.087	0.09	−0.21～0.38	0.564
人口 10 万人あたりの眼科専門医数	−0.01	−0.23～0.53	0.964	0.05	−0.51～0.61	0.857

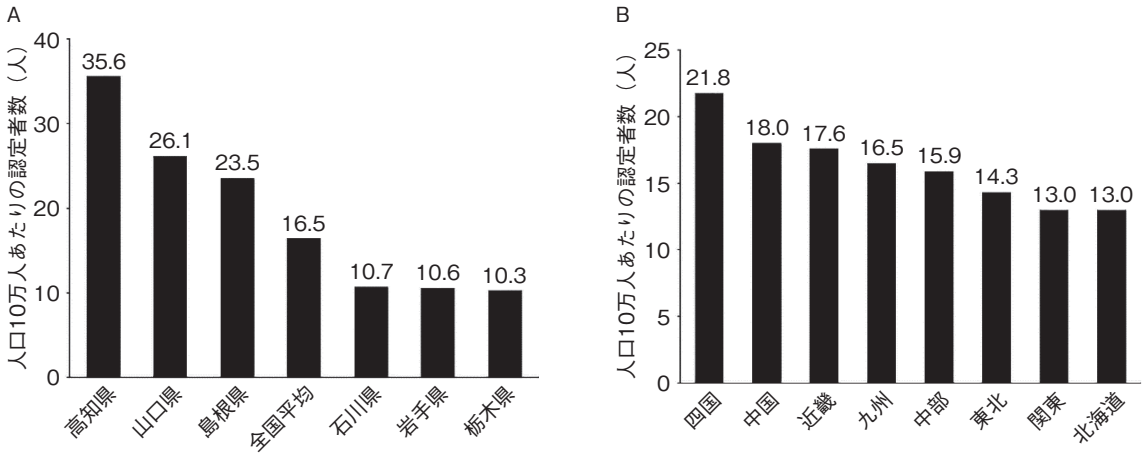


図 2　都道府県別および地域別人口 10 万人あたりの認定者数.
A：都道府県別人口 10 万人あたりの認定者数の上位 3 県，全国平均，下位 3 県.
B：地域別人口 10 万人あたりの認定者数.

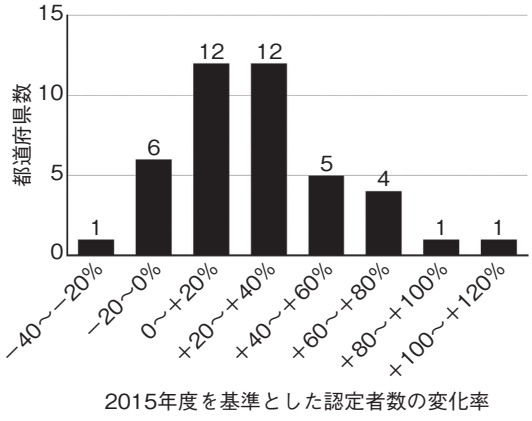


図 3　2015 年度を基準とした 2019 年度の人口 10 万人あたりの認定者数の変化率ごとの都道府県数.

べての都道府県が緑内障であった．また，全国の総数の解析において，緑内障は原因疾患の 40.7%を占めており，2015 年度では同じ第 1 位ながら 28.6%であったのと比較して[1]，大きくその割合が増加していた[7]．認定基準改正後の視覚障害認定について，大久保らは三重県における視野障害の原因疾患の 46.9%が緑内障であり，また視野障害認定の 30.2%で自動視野計が用いられたと報告している[10]．すなわち，認定基準改正により，日常診療で用いられることの多い自動視野計による認定基準が明確化されたことや，中心視野障害への配慮により取得しやすくなったことが，緑内障の占める割合がより大きくなった主たる原因であると考えられた．

等級の割合は都道府県別でのばらつきが大きかった．具体的には，1 級と 2 級をあわせた割合は 35.7～72.6%，5 級と 6 級をあわせた割合は 11.8～49.8%と，都道府県ごとに大きく異なっていた(表 4)．これらのばらつきの原因として，原因疾患の割合や，低い等級であっても積極的に視覚障害認定を行うという眼科医の認識などの都道府県差があった可能性が示唆された．

本研究には以下の 5 点の限界がある[6]．すなわち，1 つめは認定基準に該当する程度の障害を持つ患者(有資格者)の全員が認定を受けているわけではないことである．眼科受診者であっても有資格者の 50% 程度しか視覚障害認定を受けていないこと[11)12)]，原因疾患，年齢，等級によって認定率が異なることなどが報告されている[12)13)]．2 つめは，原因疾患の病名が統一されていないことにより，同じ病態であっても違う分類となる可能性を排除できないことである．3 つめは，1 眼に複数の病名がある場合や左右眼で病名が異なった場合には最初に記載されていた病名のみを採用したため，2 番目以降の原因疾患が反映されていないことである．4 つめは，視力と視野の重複障害者の障害等級については視力と視野の合算等級のみを調査しているため，視力および視野障害それぞれの等級についてはこの調査では不明であることであ

表 3 都道府県別視覚障害認定の原因疾患の割合

都道府県	緑内障(%)	網膜色素変性(%)	糖尿病網膜症(%)	黄斑変性(%)	網脈絡膜萎縮(%)	視神経萎縮(%)	脳卒中(%)	白内障(%)	角膜疾患(%)	強度近視(%)	その他(%)	合計(%)
北海道	37.7	7.0	12.1	10.9	3.1	3.1	4.1	0.8	2.0	2.0	17.3	100.0
青森県	26.0	9.2	16.0	10.7	7.6	3.1	3.8	2.3	2.3	1.5	17.6	100.0
岩手県	45.9	5.4	4.5	8.1	5.4	4.5	0.9	8.1	3.6	0.0	13.5	100.0
宮城県	35.4	15.0	11.8	11.4	2.8	1.2	0.8	2.0	3.9	1.6	14.2	100.0
秋田県	31.9	6.1	13.5	9.2	7.4	2.5	2.5	5.5	0.6	1.8	19.0	100.0
山形県	37.3	10.8	7.0	10.8	4.4	3.8	0.6	2.5	1.3	2.5	19.0	100.0
福島県	40.2	13.7	13.3	7.2	2.4	2.8	1.6	1.2	2.0	1.2	14.5	100.0
茨城県	40.2	12.5	13.9	9.7	3.6	1.4	1.4	1.7	2.5	1.4	11.9	100.0
栃木県	41.2	24.7	8.2	6.5	4.1	2.4	1.2	2.4	0.6	0.6	8.2	100.0
群馬県	29.6	20.8	9.7	8.4	4.0	0.9	4.9	1.3	4.4	0.4	15.5	100.0
埼玉県	41.2	13.3	13.0	8.2	2.3	2.8	1.6	0.7	1.0	1.1	14.8	100.0
千葉県	46.6	13.3	10.3	9.9	3.5	1.3	2.4	1.5	0.7	1.2	9.3	100.0
東京都	42.2	12.5	10.0	7.4	4.7	2.2	0.0	1.0	0.9	0.8	18.5	100.0
神奈川県	38.4	12.4	11.3	10.1	6.1	2.7	2.1	2.7	1.3	0.3	12.6	100.0
新潟県	41.7	10.8	8.8	9.4	9.4	3.0	0.6	1.1	1.7	0.6	13.0	100.0
富山県	33.6	22.4	9.7	6.7	11.9	0.0	0.7	1.5	1.5	0.0	11.9	100.0
石川県	35.0	16.5	13.6	2.9	6.8	2.9	1.0	0.0	0.0	1.9	19.4	100.0
福井県	51.9	11.1	6.2	7.4	4.9	1.2	2.5	3.7	0.0	0.0	11.1	100.0
山梨県	38.7	11.3	11.3	10.6	4.2	0.7	0.0	5.6	2.1	0.0	15.5	100.0
長野県	43.6	11.7	7.2	10.7	4.8	3.1	2.7	1.4	1.7	2.4	10.7	100.0
岐阜県	35.2	9.5	8.1	6.2	3.7	6.2	0.0	0.7	2.9	0.0	27.5	100.0
静岡県	40.0	13.8	11.2	10.1	3.1	2.4	2.2	0.9	3.1	0.7	12.7	100.0
愛知県	42.1	12.1	10.9	9.0	5.2	2.7	2.1	1.1	1.4	0.7	12.8	100.0
三重県	40.9	18.2	9.3	8.4	3.6	7.1	0.9	2.2	0.4	0.0	8.9	100.0
滋賀県	32.3	14.3	11.8	10.6	3.1	3.1	3.1	0.6	1.2	1.2	18.6	100.0
京都府	38.5	11.3	11.5	12.1	6.5	3.0	2.6	0.8	0.8	3.4	9.5	100.0
大阪府	46.5	12.7	7.2	7.8	4.9	2.2	1.2	0.9	1.3	0.9	14.4	100.0
兵庫県	40.9	12.9	7.7	10.3	7.4	3.4	3.4	2.6	2.0	0.7	8.7	100.0
奈良県	36.4	20.3	5.9	8.6	5.9	2.7	3.7	2.7	1.6	0.5	11.8	100.0
和歌山県	37.6	17.3	9.8	8.3	3.0	1.5	2.3	3.0	3.0	0.0	14.3	100.0
鳥取県	34.6	15.0	8.4	11.2	6.5	1.9	0.0	2.8	4.7	0.0	15.0	100.0
島根県	39.6	11.9	9.7	13.4	8.2	1.5	1.5	3.0	2.2	0.0	9.0	100.0
岡山県	40.7	15.9	6.6	12.1	1.6	5.5	1.1	2.2	1.6	0.5	12.1	100.0
広島県	44.4	12.8	10.7	6.8	4.2	3.9	2.3	2.1	0.3	0.0	12.5	100.0
山口県	40.2	11.3	13.6	10.6	5.0	3.3	3.3	4.0	2.0	0.7	6.0	100.0
徳島県	28.7	22.8	5.9	8.9	8.9	5.0	4.0	1.0	2.0	0.0	12.9	100.0
香川県	44.5	6.2	6.8	5.5	10.3	6.8	4.8	3.4	2.1	0.7	8.9	100.0
愛媛県	37.7	16.5	9.5	8.2	5.6	3.5	0.0	2.2	0.9	0.0	16.0	100.0
高知県	39.4	14.6	11.3	11.3	4.7	5.6	0.5	2.8	0.9	0.0	8.9	100.0
福岡県	45.0	12.2	9.5	8.6	3.7	3.9	3.0	1.1	2.2	1.1	9.6	100.0
佐賀県	41.1	16.8	9.5	10.5	6.3	3.2	0.0	4.2	2.1	0.0	6.3	100.0
長崎県	37.5	14.7	9.8	8.5	9.8	4.9	0.4	3.6	1.8	0.4	8.5	100.0
熊本県	37.6	15.2	9.1	7.6	5.1	5.1	0.5	1.5	1.5	0.5	16.2	100.0
大分県	35.5	6.5	10.7	15.4	4.1	1.8	0.6	5.3	2.4	0.6	17.2	100.0
宮崎県	38.3	20.0	10.4	6.1	1.7	3.5	1.7	0.0	0.9	0.0	17.4	100.0
鹿児島県	36.9	16.3	12.8	7.4	3.9	2.5	1.8	3.5	2.1	0.7	12.1	100.0
沖縄県	48.4	13.2	11.6	9.5	2.1	1.6	1.1	0.5	0.5	0.0	11.6	100.0
平均値±標準偏差	39.1±5.1	13.7±4.3	10.0±2.5	9.1±2.2	5.1±2.3	3.0±1.6	1.8±1.3	2.3±1.6	1.7±1.1	0.7±0.8	13.3±4.1	

る．5つめは，視覚障害認定には視覚リハビリテーション外来の数や規模，視能訓練士の数，新基準を眼科医に周知する活動の有無など，実際にはさまざまな要因が影響している可能性があると考えられるが，これらすべてを検討できていないことである．

以上，2019年度の認定者割合と原因疾患割合を前回調査との比較を含めて都道府県別に解析した．認定者割合が大きく増加した自治体が多くあり，主には2018年の認定基準改正による変化と推測された．今後も同様の全数調査を継続し，認定基準改正以降の視覚障害認定の動向を明らかにすることが重要である．

表 4　都道府県別視覚障害認定の等級の割合

都道府県	1級(%)	2級(%)	3級(%)	4級(%)	5級(%)	6級(%)	1級+2級(%)	5級+6級(%)
北海道	22.2	37.2	8.8	12.9	16.0	2.9	59.4	18.8
青森県	22.1	36.6	11.5	14.5	13.0	2.3	58.8	15.3
岩手県	17.1	35.1	4.5	11.7	28.8	2.7	52.3	31.5
宮城県	18.1	35.4	6.3	15.7	21.7	2.8	53.5	24.4
秋田県	17.8	35.0	9.2	13.5	19.0	5.5	52.8	24.5
山形県	26.6	39.2	7.6	10.8	13.3	2.5	65.8	15.8
福島県	21.3	46.2	6.0	8.4	14.5	3.6	67.5	18.1
茨城県	28.3	42.7	5.0	8.3	13.9	1.9	70.9	15.8
栃木県	27.6	41.2	8.8	10.6	9.4	2.4	68.8	11.8
群馬県	23.5	43.8	6.6	9.3	12.8	4.0	67.3	16.8
埼玉県	18.1	40.5	6.1	11.1	21.6	2.6	58.6	24.2
千葉県	18.3	44.2	7.4	10.8	17.1	2.2	62.5	19.3
東京都	15.3	38.9	7.8	11.5	23.6	3.0	54.2	26.6
神奈川県	18.9	42.8	6.6	13.4	16.1	2.3	61.7	18.3
新潟県	11.9	43.6	7.7	11.6	22.1	3.0	55.5	25.1
富山県	12.7	42.5	11.9	6.7	21.6	4.5	55.2	26.1
石川県	25.2	44.7	5.8	7.8	16.5	0.0	69.9	16.5
福井県	18.5	53.1	7.4	6.2	13.6	1.2	71.6	14.8
山梨県	9.9	45.8	2.1	12.7	25.4	4.2	55.6	29.6
長野県	13.7	45.0	7.2	15.5	16.2	2.4	58.8	18.6
岐阜県	19.4	38.1	9.2	12.5	19.0	1.8	57.5	20.9
静岡県	16.4	41.4	8.3	10.9	20.8	2.2	57.8	23.0
愛知県	20.4	41.4	7.1	11.7	17.7	1.8	61.8	19.5
三重県	19.1	49.3	4.4	9.3	16.0	1.8	68.4	17.8
滋賀県	10.6	42.2	8.1	13.7	24.8	0.6	52.8	25.5
京都府	11.9	38.1	6.9	12.1	29.0	2.0	50.0	31.0
大阪府	12.1	33.6	7.4	11.2	33.1	2.7	45.6	35.8
兵庫県	13.1	36.2	8.1	11.6	28.1	3.0	49.2	31.1
奈良県	15.5	39.6	7.0	10.2	25.1	2.7	55.1	27.8
和歌山県	17.3	42.1	4.5	8.3	23.3	4.5	59.4	27.8
鳥取県	17.8	46.7	4.7	14.0	15.0	1.9	64.5	16.8
島根県	18.7	35.8	3.7	14.2	23.9	3.7	54.5	27.6
岡山県	17.6	40.7	7.1	12.1	20.9	1.6	58.2	22.5
広島県	11.2	39.2	10.2	11.5	25.1	2.9	50.4	27.9
山口県	17.9	44.9	8.0	11.6	15.9	1.7	62.8	17.6
徳島県	17.8	45.5	7.9	9.9	17.8	1.0	63.4	18.8
香川県	17.1	48.6	6.2	5.5	21.2	1.4	65.8	22.6
愛媛県	8.7	45.0	7.8	9.5	22.1	6.9	53.7	29.0
高知県	6.6	29.1	4.2	10.3	49.3	0.5	35.7	49.8
福岡県	17.7	47.1	4.7	10.6	17.1	2.7	64.8	19.8
佐賀県	23.2	49.5	5.3	4.2	16.8	1.1	72.6	17.9
長崎県	14.7	52.2	6.3	8.9	13.4	4.5	67.0	17.9
熊本県	19.8	44.7	6.1	11.7	13.2	4.6	64.5	17.8
大分県	17.2	39.1	7.7	13.6	13.0	9.5	56.2	22.5
宮崎県	18.3	46.1	3.5	12.2	16.5	3.5	64.3	20.0
鹿児島県	21.6	41.8	6.7	6.7	21.6	1.4	63.5	23.0
沖縄県	17.9	44.7	6.8	8.4	21.1	1.1	62.6	22.1
平均値±標準偏差	17.6±4.8	42.0±5.0	6.9±2.0	10.8±2.6	19.9±6.7	2.7±1.7	59.6±7.4	22.7±6.7

本調査は，厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業　網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究)の助成を受けた．本調査に際し，多大なるご理解，ご協力をいただいた全国の管理部署，岡山大学病院眼科(中島　澪視能訓練士，稲垣明日香視能訓練士，後藤保人視能訓練士)の皆様に深く御礼申し上げます．

利益相反：川崎　良(カテゴリーF：トプコン，千寿製薬)，坂本泰二(カテゴリーP)，森實祐基(カテゴリーF：参天製薬)

文 献

1) **Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y,** et al：Incidence and causes of visual impairment in Japan：the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol 63：26–33, 2019.
2) **厚生労働省**：「統計情報・白書」. https://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/ （Accessed 2023年2月16日）.
3) **中江公裕，小暮文雄，長屋幸郎，三島済一**：わが国における視覚障害の現況. 厚生の指標 38：13–22, 1991.
4) **中江公裕，増田寛次郎，石橋達朗**：日本人の視覚障害の原因―15年前との比較. 医学のあゆみ 225：691–693, 2008.
5) **若生里奈，安川 力，加藤亜紀，大森豊緑，石田晋，石橋達朗，** 他：日本における視覚障害の原因と現状. 日眼会誌 118：495–501, 2014.
6) **森實祐基，守本典子，川崎 良，藤原篤之，的場亮，山下英俊，** 他：視覚障害認定の全国調査結果の都道府県別検討. 日眼会誌 124：697–704, 2020.
7) **Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R, Fujiwara M, Kanenaga K, Yamashita H,** et al：A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019：impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J Ophthalmol 67：346–352, 2023.
8) **総務省統計局**：「令和2年国勢調査 調査の結果」. https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka.html （Accessed 2023年2月16日）.
9) **田中康平，生杉謙吾，一尾多佳子，竹内真希，近藤峰生**：2018年に施行された基準変更に伴う視覚障害認定者数の推移. あたらしい眼科 39：1148–1152, 2022.
10) **大久保沙彩，生杉謙吾，一尾多佳子，竹内真希，近藤峰生**：2018年に行われた視覚障害認定基準改正後の視野障害認定状況―三重県における調査報告―. 日眼会誌 126：703–709, 2022.
11) **守本典子，大月 洋**：岡山大学眼科におけるロービジョンサービス. あたらしい眼科 16：587–593, 1999.
12) **谷戸正樹，三宅智恵，大平明弘**：視覚障害者における身体障害者手帳の取得状況. あたらしい眼科 17：1315–1318, 2000.
13) **藤田昭子，斉藤久実子，安藤伸朗，小川一郎，阿部春樹**：新潟県における病院眼科通院患者の身体障害者手帳(視覚)取得状況. 臨眼 53：725–728, 1999.

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

難治性視神経症に関する研究

研究分担者　神戸大学・医学研究科・教授　中村　誠
研究協力者　北里大学・医療衛生学部・教授　石川　均
お茶の水・井上眼科クリニック・副院長　山上　明子

眼科領域には現時点で治療法のない難治性の視神経症の疾患群が存在する。代表的な疾患はレーベル遺伝性視神経症（指定難病302、LHON）であり、ミトコンドリア遺伝子変異により比較的急激な中心暗点で発症し、発症から数か月のうちに両眼の高度視神経萎縮による視力低下をきたす。現在我々の研究班では、(1) 2017年に作成されたLHONの認定基準を見直す改正作業を進めており、(2) LHONの患者レジストリ合計300名を目標に登録を継続しており、また(3) 難治性視神経症に対する新たな臨床試験や企業治験に対する国内の運用体制整備を進めている。

A．研究目的

眼科領域には治療法のない難治性の視神経症が存在する。代表的な疾患はレーベル遺伝性視神経症（指定難病 302、LHON）であり、ミトコンドリア遺伝子変異により、比較的急激な中心暗点で発症し、発症から数か月のうちに両眼の高度視神経萎縮による視力低下をきたす。この他に顕性遺伝形式を示す優性遺伝性視神経萎縮(DOA)や外傷性および薬物性視神経萎縮などがある。

本研究班は 2017 年に LHON の認定基準を作成し、日本神経眼科学会と連携して患者レジストリ構築を進めてきた。しかしながら、検査法や治療法の進歩に伴い、この認定基準の改定が必要な状態となってきる。そこで今回の調査研究の目的は、(1) 現在の認定基準の改定に向けて話し合いを開始すること、(2) 患者レジストリを進め、今後の臨床研究や治験に役立てること、(3) 難治性視神経症の治験における運用体制を構築すること、である。

B．研究方法

(1) 日本神経眼科学会と連携して、LHON の認定基準改定委員会を立ち上げ、現在の認定基準の不備を持ち回り会議する。

(2) LHON のレジストリ数を増やす目的で、全国の専門施設に呼びかけるとともに、レジストリシステムの充実と改良を加える。

(3) 難治性視神経症に対する医師主導治験あるいは国内および海外の治験に関して、国内での施設選定や運用体制を含めた整備を行う。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

Ｃ．研究結果

(1) Web 会議にて認定基準改定委員会を開催し、改定すべき点について議論を進めている。

(2) 国内の専門施設や大学病院などに広く呼びかけ、令和 5 年 11 月 18 日現在、21 施設で 209 例の登録が行われている。来年度中に施設を 30 施設まで拡大し、300 例の登録を行う予定である。

(3) イデベノンの医師主導治験を行うための企業資金提供を受けることが内定した。PMDA との面談を近日中に行う予定である。また、海外企業による LHON の遺伝子治療に関しても、企業と相談を行っている。

Ｄ．考察

2017 年に作成された LHON の認定基準を改定することで、現在の診療基準に則した適正な診断および治療のガイドラインとなると考えられる。また、患者レジストリを活用して、日本における LHON の臨床像の研究に役立つのみならず今後の臨床試験や治験に有用となる可能性がある

Ｅ．結論

現時点で治療法がない希少な難病である難治性視神経症（特に LHON）に対して適切に診療ガイドラインを改定し、患者レジストリを構築しておくことは将来の治療に向けて重要である。

Ｆ．健康危険情報 ： なし

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

1) Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, Ishikawa H, Ikeda Y, Sakamoto T, Nakamura M. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. Orphanet J Rare Dis. Aug 20;17(1):319, 2022.

2) Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y, Kuniyoshi K, Hayashi T, Mizobuchi K, Ueno S, Terasaki H, Kominami T, Nao-I N, Mawatari G, Mizota A, Shinoda K, Kondo M, Kato K, Sekiryu T, Nakamura M, Kusuhara S, Yamamoto H, Yamamoto S, Mochizuki K, Kondo H, Matsushita I, Kameya S, Fukuchi T, Hatase T, Horiguchi M, Shimada Y, Tanikawa A, Yamamoto S, Miura G, Ito N, Murakami A, Fujimaki T, Hotta Y, Tanaka K, Iwata T. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. Hum Mutat. Dec;43(12):2251-2264,2022.

2. 学会発表 なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3.その他　なし

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

自己免疫網膜症に関する研究

研究分担者　九州大学・医学研究院・教授　園田　康平
弘前大学・医学研究科・教授　上野　真治
研究協力者　北海道大学・医学研究院・診療講師　安藤　亮
神戸大学・医学研究科・講師　楠原　仙太郎
九州医療センター・医長　長谷川　英一

自己免疫網膜症（Autoimmune retinopathy: AIR）は、網膜細胞を標的とする自己免疫反応による網膜症であると考えられており、広義には癌随伴網膜症（CAR）やメラノーマ随伴網膜症（MAR）も含まれる。AIR では網膜細胞が進行性に障害されて著しい視機能障害をおこすが、診断の決め手となる所見やバイオマーカーが確立されておらず日常の眼科診療で診断に苦慮することも多い。そこで本研究班では令和 5 年度より新たに AIR グループを立ち上げ、日本における AIR の実態調査や診療ガイドライン作成などを行うことを計画した。本年度は、今後 3 年の調査研究ロードマップを策定し、AIR を多く診療している主な機関施設（大学病院や日本眼科学会評議員の施設）に調査票を送付する準備を行った。

A．研究目的

自己免疫網膜症（Autoimmune retinopathy: AIR）は、網膜細胞を標的とする自己免疫反応による網膜症であると考えられており、広義には癌随伴網膜症（CAR）やメラノーマ随伴網膜症（MAR）も AIR に含まれる。AIR では網膜細胞が障害されて著しい視機能障害をおこすという特徴を持つが、診断の決め手となる所見やバイオマーカーが確立されておらず、日常の眼科診療では診断に苦慮することが多い

AIR の治療に関しては、ステロイドや免疫抑制剤などが有効であるという報告はあるが、標準となる治療法やガイドラインは確立されていない。

そこで本研究班では、令和 5 年度より新たに AIR グループ（G10）を立ち上げ、日本における AIR の実態調査、診療ガイドライン作成などを行い、指定難病に該当すればその申請も行う予定である。

初年度である本年の目的は、今後 3 年間における AIR グループのロードマップを策定し、特に AIR を多く診療している病院を中心に日本における AIR の実態調査やガイドライン作成を開始することである。

B．研究方法

AIR を多く診療している主な機関施設（大学病院や日本眼科学会評議員の施設）に文書（アンケート）を送り、どのような診断基準で診断および治療しているかなどの実態を調査する。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関しては患者の個人情報は全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C．研究結果

Web 会議によるグループ内での議論では、AIR の診断基準は施設により様々であり、また決め手となるバイオマーカーが検査として確立されていないことが大きな問題であるとされた。今後 3 年で、実態調査と診療ガイドライン作成を行うことが決められた。

現在は、AIR を多く診療している主な機関施設（大学病院や日本眼科学会評議員の施設）にアンケートを送付する準備を行っている段階である。

D．考察

本研究に関しては、AMED（「自己免疫網膜症を対象とした多施設共同研究による診断・治療エビデンスの創出」：研究代表 楠原仙太郎）との横断的共同研究を行い、より広いオールジャパンでの研究体制を構築すべきであると考えられた。

E. 結論

本研究班の AIR グループの調査研究により、希少疾患である AIR の実態が明らかになり、今後の AIR の診断技術の確立や新たな治療法開発に役立つ可能性があると考えられた。

F．健康危険情報 ： なし

G．研究発表

1. 論文発表 （令和 5 年度以前のものも含む）

1) Gyoten D, Ueno S, Okado S, Chaya T, Yasuda S, Morimoto T, Kondo M, Kimura K, Hayashi T, Leroy BP, Woo SJ, Mukai R, Joo K, Furukawa T. Broad locations of antigenic regions for anti-TRPM1 autoantibodies in paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction. Exp Eye Res. Nov;212:108770,2021.

2) Ando R, Saito W, Kanda A, Kase S, Fujinami K, Sugahara M, Nakamura Y, Eguchi S, Mori S, Noda K, Shinoda K, Ishida S. Clinical Features of Japanese Patients With Anti-alpha-enolase Antibody-Positive Autoimmune Retinopathy: Novel Subtype of Multiple Drusen.Am J Ophthalmol. Dec;196:181-196,2018.

2. 学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3.その他 なし

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

日本における遺伝性網膜ジストロフィの遺伝学的検査および遺伝子治療に対する適切なガイドライン作成および運用体制構築に関する研究

研究分担者　名古屋大学・医学系研究科・教授　西口　康二
宮崎大学・医学部・教授　池田　康博
三重大学大学・医学系研究科・眼科学・教授　近藤　峰生
京都大学・医学研究科・教授　辻川　明孝
国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長　角田　和繁
研究協力者　神戸アイセンター・副センター長　前田　亜希子
京都大学・医学系研究科・特定講師　三宅　正裕

研究要旨
令和 5 年度（2023 年度)に遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝学的検査および遺伝子治療が保険収載された。それらの適正な運用のため、我々は調査研究を行い、以下の 6 点の成果を得た。(1)「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成した。(2)「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」82 遺伝子リストを作成した。(3) 遺伝学的検査に対する運用指針を作成し、検査が実施できる 12 施設を選定した。(4)「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」を作成し、英文誌に投稿した。(5) 承認された遺伝子治療薬に対して、適正使用指針を作成した。(6) 遺伝子治療の第 1 次投与施設を選定し、この治療における留意事項についても公開した。

A．研究目的

令和 5 年度（2023 年度)に遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）に対する遺伝学的検査が保険適応となった。また両アレル性 RPE65 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝子治療も承認された。しかしながら、本邦においてこれらの遺伝学的検査および遺伝子治療に関するガイドライン、施設基準、具体的な運用に関しては全く整備されていない状況であった。

そこで本研究班において令和 5 年度より新しく「ゲノム診断・治療グリープ（G11)」を立ち上げ、本邦において適切な遺伝学的検査および遺伝子治療が推進されるようにガイドライン作成、施設基準策定、および運用手引きなどの作成を行うことを目的として調査研究を行った。

B．研究方法

(1) IRD に対する遺伝学的検査を臨床実装するにあたり、まずその基礎となる「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の

ガイドライン」の作成を行うこととした。

(2) 日本における IRD の遺伝学的検査に搭載が必要と考えられる「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」のリストを作成することにした。

(3) 2023 年度に保険収載された遺伝子検査「PrismGuide™」の具体的な適応患者の条件および運用指針を作成することにした。

(4) さらに遺伝学的検査で得られた結果を解釈するにあたり、国際的によく用いられる ACMG ガイドラインを参考に日本における独自の IRD のバリアント解釈基準の策定を試みた。

(5) 2023 年に承認された新しい遺伝子治療薬「ルクスターナ注」に関して、本グループメンバーを中心に「ルクスターナ注 適正使用指針」を作成することにした。

(6)「ルクスターナ注」の第 1 次投与施設を選定するとともに、この治療における留意事項についても検討することとした。

(倫理面への配慮)

今回の調査研究に関しては、主に遺伝学的検査および遺伝子治療のガイドラインや運用に関する議論が中心であり、患者の個人情報などは含まれなかった。しかし倫理面には十分配慮して行った。

C．研究結果

(1) 本研究班の RP グループ(G2)、ゲノム診断・治療班 (G11)、および眼科における IRD 遺伝子診療の専門家集団が中心となり、保険診療で行う可能性がある遺伝学的検査を広くカバーする「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」の作成を行った。内容は、ガイドラインの適応範囲、IRD 遺伝学的検査のあり方、検査実施前の準備、結果判定と開示方法などにより構成され、患者が未成年者の場合の対応や遺伝カウンセリング体制などにも言及した。本ガイドラインは日本眼科学会雑誌の 2023 年 6 月号に掲載された。

(2) 日本で IRD が疑われた場合にパネル検査に搭載しておくべき主な遺伝子について議論が行われ、「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」リストが作成された。82 個の遺伝子それぞれに対して、対応する難病名、疾患名、遺伝形式、および遺伝学検査の臨床的有用性が記載された。このリストは、日本網膜硝子体学会のホームページに掲載された。

(3) 多施設の連携が必要となる、IRD に対する網羅的遺伝子検査の具体的な運用方法に対する包括的運用指針である「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針 (遺伝子診断システム版)」の他に、今回保険収載された「PrismGuide™」に特化した運用指針「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」を策定し、日本網膜硝子体学会のホームページに掲載した。さらに、第一段階として、日本において「PrismGuide™」検査が行われる 12 施設を選定し、その施設における具体的な運用法を定めた。

(4) IRD の遺伝学的検査の解釈に詳しい専門家集団が、ACMG ガイドラインに日本人特有の遺伝的特徴を加味して改変を加えた「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」が作成され、この内容は英文論文として Jpn J Ophthal に投稿された。また、同基準を用いて、世界最大規模の IRD 遺伝子解析研究を実施し、その成果

はＪ Med Genet に掲載された。

(5) 海外および日本で行われた治験の結果を参考に、「ルクスターナ注 適正使用指針」を作成した。ここでは、治験の結果、必要な医療機関及び医師の要件、治療適応患者の要件、治療およびその後の経過観察に際して留意すべき点などが記載された。

(6)「ルクスターナ注」の第 1 次投与施設として 2 施設を選定した。現在はさらに最近の海外からの論文を参考にして追加の留意事項についても検討を行なっている。

D．考察

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治療が承認され、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円滑に運用されるように、本研究班メンバーが中心となって会議を繰り返し、適切なガイドラインや手引きを作成し、その運用体制の構築を行うことができた

E．結論

今回我々が行った IRD に対する遺伝学的検査および遺伝子治療のガイドライン作成および運用体制構築は、今後の日本における IRD 診療の基礎となりうると考えられた。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

1) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet. Oct;56(10):662-670,2019

2) Fujinami K, Nishiguchi KM, Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y. Research Group on Rare, Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan): Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. in press.

2. 学会発表

1) Nishiguchi KM. Genetic research of retinitis pigmentosa in post-next generation sequencing era. Fuji Retina. Tokyo, 2023

2) 後藤健介、小柳俊人、秋山雅人、村上祐介、福嶋正俊、藤原康太、飯島花枝、山口光

代、橋本和軌、石津正崇、平形寿彬、溝渕圭、高山理和、佐治木愛、小南太郎、牛田宏昭、藤田幸輔、兼子裕規、上野真治、林孝彰、寺尾知可史、堀田喜裕、村上晶、和田裕子、阿部俊明、中澤徹、池田康博、桃沢幸秀、園田康平、西口康二. 遺伝性網膜ジストロフィ 2459 例の次世代シークエンスから得られた遺伝的特徴. 第 127 回日本眼科学会総会.東京、2023

3) Nishiguchi KM, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Iijima H, Endo M, Ueno S, Hayashi T, Hotta Y, Murakami A, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Sonoda KH, Goto K. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa and allied diseases in 2063 Japanese patients. ARVO. New Orleans, 2023

4)西口康二. 網膜遺伝子治療の夜明け ～いま何が問題か？～. 第 64 回日本視能矯正学会.東京、2023

5) Nishiguchi KM. Standardized genetic analysis for inherited retinal disease (IRD) in Japan. 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo, 2024.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3.その他　なし

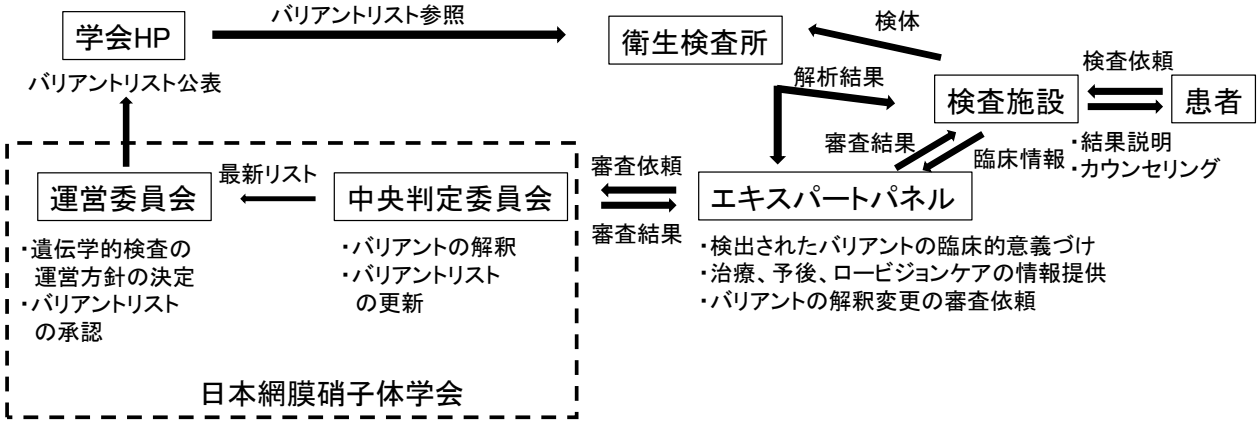
遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針（遺伝子診断システム版）

難治性疾患政策研究事業、
網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
ゲノム診断・治療グループ
西口康二（名古屋大学大学院医学研究科眼科学）、池田康博（宮崎大学医学部眼科学）、辻川明孝（京都大学大学院医学研究科眼科学）、角田和繁（東京医療センター）、前田亜希子（神戸アイセンター病院）、三宅正裕（京都大学大学院医学研究科眼科学）、近藤峰生（三重大学医学部眼科学）

I. 指針の適応範囲と運用方針

遺伝性網膜ジストロフィ（inherited retinal dystrophy; IRD）は遺伝子異常に起因する網脈絡膜変性疾患である。IRD では、確定診断や予後予測および治療やリハビリテーションを含めた患者ケアにおいて、原因遺伝子を同定することの有用性が認められている。本運用指針は、IRD に対する治療や診断などを目的とした医療行為として遺伝学的検査を実施する際に適用されるものである。研究目的で行われる遺伝学的検査については、本指針の対象に含まれない。また、日本医学会の定める「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」や日本網膜硝子体学会の定める「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」に留意して運用される。

II. 遺伝学的検査の実施体制と検査の流れ



遺伝学的検査は、患者の検体や臨床情報を収集・提出し、同検査の結果などが記載されているレポートを患者に説明・返却する検査施設、検体の遺伝子解析を実施する衛生検査所、遺伝子解析結果と臨床情報をもとに遺伝子変異（バリアント）の臨床的意義と関連する有益な情報をレポートにまとめるエキスパートパネル、バリアントの病的意義を判定しリスト化する中央判定委員会、

バリアントの解釈結果を公表し同検査の運営方針を決める運営委員会が連携して運用される。

Ⅲ. それぞれの施設・組織の役割

1. 検査施設

1） 遺伝学的検査を実施する医療機関（検査施設）の担当者は、検査について患者に十分に説明し、同意を得たうえで検体（衛生検査所に提供）や臨床情報（エキスパートパネルに提供）を収集し、エキスパートパネルから受け取った遺伝学的検査の結果などをまとめたレポートについて十分な説明のうえ患者に返却する。また、検査前や検査後に、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングを提供する。

2） 検査の説明と同意取得は主治医が行い、遺伝カウンセラーがその補助を行ってもよい。遺伝学的検査の結果の説明は、エキスパートパネルでの議論を参考に、遺伝学的検査が行われた施設の主治医、または主治医に代わる医師が行う。

3） 患者の臨床情報は、エキスパートパネル開催時までに提出する。

4） 遺伝情報は、他の診療情報と同様に診療記録に記載し、長期間保持される必要がある。

5） 検査施設は、日本網膜硝子体学会が設置する運営委員会により指定され、以下の施設基準を満たす必要がある。

① 遺伝カウンセリング体制を有する。

② 遺伝学的検査の対象となる疾患について十分な診療実績を有している。

③ 患者や家族にゲノム医療に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する。

④ エキスパートパネルを有する、または、エキスパートパネル開催施設と緊密に連携をとれる施設。

⑤ エキスパートパネルから送付されたレポートの内容を説明ができる医師が在籍する。

2. エキスパートパネル

1） 衛生検査所から提供されたバリアント情報（遺伝子解析結果）と検査施設から提供された臨床情報をもとに主に以下の項目を検討する。

① 検体およびデータの品質

② 病的バリアントに対する臨床的意義付け（遺伝子診断）

③ 病的遺伝子・バリアントに対応する治療薬や治験

④ エビデンスに基づく予後やロービジョンケア

⑤ 追加して実施すべき検査や提供すべき臨床情報

2） 審議内容をレポート（遺伝子診断報告書）に結果をまとめて検査施設に返却する。

3） 解釈変更が必要なバリアントに対して中央判定委員会に審査を依頼する

4） エキスパートパネル構成員の要件は以下のとおりであり、それぞれ異なる分野の遺伝医療専門家3名以上を要する（①、②、⑤は必須）。

① 遺伝性網膜ジストロフィに関する専門的な知識と技能を有する医師

② 遺伝医学に関する専門的な知識と技能を有する医師
③ 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技能を有する者
④ 分子遺伝学やゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家
⑤ 主治医または主治医に代わる医師

5)エキスパートパネルの施設要件は以下のとおりである。
① 構成員の要件を満たすメンバーで定期的にエキスパートパネルを開催できる。
② 人材育成・連携体制について適切な体制を備えている。
③ 上記要件を満たす施設の中から日本網膜硝子体学会が指定する。

3. 中央判定委員会

1） エキスパートパネルの依頼を受けて、日本網膜硝子体学会が公表する「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」を参照し、新規バリアントの解釈や既存バリアントの解釈変更を審査する。
2） 審査結果をエキスパートパネルに書面で伝え、バリアントリストに反映させる。
3） 中央判定委員会のメンバーは、エキスパートパネル施設の代表者で構成され、日本網膜硝子体学会より指名される。
4） 必要に応じて「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」の改訂を行う。

4. 運営委員会

1） IRD 遺伝学的検査の運用方針を決める。
2） 中央判定委員会の依頼を受け、日本網膜硝子体学会ホームページにあるバリアントリストをアップデートする。
3） 検査施設とエキスパートパネル施設の選定、中央判定委員会のメンバーの指名を行う。
4） 運営委員会のメンバーは日本網膜硝子体学会理事会で指名される。

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

遺伝学的検査運用ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長：近藤峰生（三重大学医学部眼科学）
委員：坂本泰二（鹿児島大学医学部眼科学）、堀田喜裕（浜松医科大学眼科学）、村上晶（順天堂大学医学部眼科学）、角田和繁（東京医療センター）、池田康博（宮崎大学医学部眼科学）、西口康二（名古屋大学医学部眼科学）、前田亜希子（神戸アイセンター病院）、三宅正裕（京都大学医学部眼科学）、秋山雅人（九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座）

【背景】

遺伝性網膜ジストロフィ（inherited retinal dystrophy; IRD）において疾患の原因となる病的バリアント情報は、遺伝子特異的治療の適否判断に必須である。また病的バリアントの同定は、治療に用いる情報となるばかりでなく、予後や遺伝形式に関する情報を得ることができ、国が推進するゲノム医療の実践に繋がる。PrismGuide IRD パネル システムは、日本網膜硝子体学会の定める「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」及び「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針(遺伝子診断システム版)」に従い実施されるが、ここではパネルシステム運用に関する特記事項について補足する。

I. 適応範囲

本事項の適応範囲は、保険診療のもとで PrismGuide IRD パネル システムを用いて遺伝子学的検査を実施する場合である。

II. 医療機関について

PrismGuide IRD パネル システムは日本網膜硝子体学会より指定された検査施設でのみ実施することができる。検査施設の要件、同意取得、遺伝カウンセリング、エキスパートパネルなどに関しては、日本網膜硝子体学会の定める「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」及び「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針(遺伝子診断システム版)」を参照する。

III. PrismGuide IRD パネル システムを用いた遺伝学的検査

１．患者の適格基準

保険診療においては、日本網膜硝子体学会の基準に従い RPE65 関連網膜症を疑う患者に対して、治療適否を判断するために PrismGuide IRD パネル システムを用いて遺伝子学

的検査を行う場合、患者一人につき１回算定できる。

２．患者臨床情報の提出

エキスパートパネルへの患者臨床情報の提出は、PrismGuide NET パネル ポータル機能（以下、ポータル機能）を介し、エキスパートパネル開催までに行う。

３．検査結果の返却

１）エキスパートパネルで議論された内容は、検査施設（主治医）用と遺伝カウンセリングに用いる患者用の 2 種類の報告書にまとめられ、検査施設の主治医にポータル機能を介して返却される。

２）検査施設での検体送付からエキスパートパネル報告書の受領日（医療機関側がアクセス可能となる日）までの日数は概ね 3 か月となることが望ましい。ただし、意義不明バリアントの発生等に伴い追加評価が必要となる場合などは、バリアント病原性の審査中である旨がエキスパートパネル報告書に記載される。追加評価の結果は、最初のエキスパートパネル報告書の発行から 3 か月を目途に検査施設に通知される。

IV. 解析データ集積と二次利用等

１．日本網膜硝子体学会に、ゲノムデータと診療情報が集積される。

２．日本網膜硝子体学会に集積されたデータの一部を、学術研究や医薬品等の開発のため、厳正な審査を経て、学術研究機関や企業に提供することがある。

※ なお、RPE65 関連網膜症を疑う患者以外の患者あるいは正常な血縁者の解析に本検査を用いる場合は自由診療に該当するため本事項の適応外である。

遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子

指定難病
1；網膜色素変性（指定難病90）
2；黄斑ジストロフィ（指定難病301）
3；アッシャー症候群（指定難病303）
4；その他の指定難病

●；該当
－；非該当

臨床的有用性③　ロービジョンケア計画の策定
網膜ジストロフィと正しく診断することは、ロービジョンケア計画の策定に有用である。年齢や病気の進行等から総合的に判断して、A；移動支援や歩行訓練などを検討する、B；読字に関する支援を検討する、C；小児期から学習支援を検討する。A, B, Cに分類困難なものは無印とした。

臨床的有用性④　遺伝情報に基づく遺伝カウンセリングの実施
＃；常染色体顕性遺伝形式であることが知られているが、不完全浸透のために、世代が飛び越すことがあるhypomorphicバリアントを有する場合には、予測される遺伝形式に従わない非罹患者がみられることがある

	遺伝子	対応する指定難病	疾患名（遺伝形式）	臨床的有用性① 全身合併症とその危険性に対して他科での診療につなぐことができる	臨床的有用性② 海外で承認された有効な治療法を検討することができる	臨床的有用性③ ロービジョンケアの計画策定に参考にすることができる	臨床的有用性④ 遺伝情報に基づく遺伝カウンセリングを提供できる	臨床的有用性⑤ 現在進行中の臨床治験の情報を提供できる
1	*ABCA4*	1, 2	スタルガルト病（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	－	－	●	●	●遺伝子治療 NCT01736592, *NCT01367444
2	*ADGRV1*	3	アッシャー症候群（常染色体潜性）	●	－	●	●	－
3	*AIPL1*	1	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性）	－	－	●C	●	－
4	*BEST1*	1, 2	ベスト病（常染色体顕性） ベストロフィノパチー（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性）	－	－	●	●	－
5	*C8orf37*	1, 2	錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	－	－	●	●	－
6	*CA4*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	－	－	●A	●	－
7	*CACNA1F*	2	先天性停在性夜盲（X染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（X染色体潜性）	－	－	●	●	－
8	*CDH23*	3	アッシャー症候群（常染色体潜性）	●	－	●	●	－
9	*CDHR1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	－	－	●A	●	－
10	*CEP290*	1, 2, 4	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性） ジュベール症候群（常染色体潜性） シニア・ローケン症候群（常染色体潜性）	●	－	●	●	●遺伝子治療 NCT03872479
11	*CERKL*	1, 2	網膜色素変性（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	－	－	●	●	－
12	*CFAP410*	2	錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	－	－	●B	●	－
13	*CHM*	1	コロイデレミア（X染色体性劣性）	－	－	●A	●	●遺伝子治療 *NCT03496012, *NCT03507686, *NCT02671539, *NCT02407678, *NCT01461213, *NCT02077361, *NCT02341807, *NCT02553135, NCT04483440, NCT03584165
14	*CLRN1*	1, 3	アッシャー症候群（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	●	－	●	●	－
15	*CNGA1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	－	－	●A	●	－
16	*CNGA3*	2	杆体一色覚（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	－	－	●B	●	●遺伝子治療 *NCT03758404, NCT03278873, NCT02610582, NCT02935517
17	*CNGB1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	－	－	●	●	－
18	*CNGB3*	2	杆体一色覚（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	－	－	●B	●	●遺伝子治療 *NCT03001310, NCT03278873, NCT02599922
19	*CRB1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 色素性傍静脈網脈絡膜委縮症（常染色体顕性）	－	－	●	●	－

20	*CRX*	1, 2	錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性、常染色体顕性） 網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
21	*CYP4V2*	1	クリスタリン網膜症（常染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT04722107, NCT05399069, NCT05694598, NCT05714904
22	*DHDDS*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 色素性傍静脈網脈絡膜委縮症（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
23	*DRAM2*	2	錐体ジストロフィ（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	–	–	●B	●	–
24	*EYS*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
25	*FAM161A*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
26	*FSCN2*	1, 2	網膜色素変性（常染色体顕性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
27	*GNAT2*	1	杆体一色覚（常染色体潜性）	–	–	●B	●	–
28	*GRK1*		小口病（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
29	*GUCA1A*	2	錐体ジストロフィ（常染色体顕性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性）	–	–	●B	●	–
30	*GUCY2D*	1, 2	錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性、常染色体顕性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 中心輪紋様網脈絡膜変性（常染色体顕性） 先天停止性夜盲（常染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT03920007
31	*IDH3B*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
32	*IMPDH1*	1	網膜色素変性（常染色体顕性） レーベル先天黒内障（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
33	*IMPG2*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
34	*IQCB1*	1, 4	シニア・ローケン 症候群（常染色体潜性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性）	●	–	●C	●	–
35	*KCNV2*	2	錐体ジストロフィ（常染色体潜性）	–	–	●B	●	–
36	*KLHL7*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
37	*LRAT*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
38	*MAK*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
39	*MERTK*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 *NCT0148219 5
40	*MYO7A*	3	アッシャー症候群（常染色体潜性）	●	–	●	●	●遺伝子治療 NCT02065011
41	*NMNAT1*	1	レーベル先天黒内障（常染色体潜性）	–	–	●C	●	–
42	*NR2E3*	1	網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性） 青錐体増幅症候群（ゴールドマン・ファーブル症候群）（常染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT05203939
43	*NRL*	1	網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
44	*NYX*	–	先天停止性夜盲（X染色体劣性）	–	–	●	●	–
45	*PCARE*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
46	*PDE6A*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	●遺伝子治療 NCT04611503
47	*PDE6B*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） 先天性停在性夜盲（常染色体顕性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT03328130
48	*PDE6C*	2	錐体ジストロフィ（常染色体潜性） 杆体一色覚（常染色体潜性）	–	–	●B	●	–
49	*PDE6G*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） 先天性停在性夜盲（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
50	*POC1B*	2, 4	錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性） ジュベール症候群（常染色体潜性）	●	–	●	●	–
51	*PRCD*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
52	*PROM1*	1, 2	網膜色素変性（常染色体潜性） スタルガルト様黄斑ジストロフィ（常染色体顕性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
53	*PRPF3*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
54	*PRPF31*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●#	–
55	*PRPF6*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
56	*PRPF8*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
57	*PRPH2*	1, 2	網膜色素変性（常染色体顕性） 成人型卵黄様黄斑ジストロフィ（常染色体顕性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性） 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ（常染色体顕性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
58	*RBP3*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
59	*RDH12*	1	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
60	*RDH5*	2	眼底白点症（常染色体潜性） 錐体ジストロフィ（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
61	*RGR*	1	網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性）	–	–	●	●	–
62	*RGS9BP*	–	遅視症（常染色体潜性）	–	–	●	●	–

63	*RHO*	1	網膜色素変性（常染色体顕性、常染色体潜性） 先天停止性夜盲（常染色体顕性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT05203939
64	*RLBP1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） 眼底白点症（常染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT03374657
65	*ROM1*	1	網膜色素変性（常染色体顕性［PRPH2と二遺伝子遺伝］）	–	–	●A	●	–
66	*RP1*	1	網膜色素変性（常染色体顕性、常染色体潜性）	–	–	●A	●	–
67	*RP1L1*	1, 2	オカルト黄斑ジストロフィ（常染色体顕性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
68	*RP2*	1	網膜色素変性（X染色体潜性、X染色体顕性）	–	–	●	●	–
69	*RP9*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
70	*RPE65*	1	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性） 眼底白点症（常染色体潜性）	–	●遺伝子治療	●	●	●遺伝子治療 NCT04516369, NCT02946879, *NCT00749957
71	*RPGR*	1, 2	網膜色素変性（X染色体潜性、X染色体顕性） 錐体ジストロフィ（X染色体潜性、X染色体顕性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT04312672, NCT03316560, NCT04517149
72	*RPGRIP1*	1, 2	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体潜性）	–	–	●C	●	–
73	*RS1*	1, 2	X連鎖性若年網膜分離症（X染色体潜性）	–	–	●	●	●遺伝子治療 NCT02317887
74	*SAG*	1	小口病（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性、常染色体顕性）	–	–	●	●	–
75	*SEMA4A*	1, 2	網膜色素変性（常染色体顕性） 錐体杆体ジストロフィ（常染色体顕性）	–	–	●	●	–
76	*SNRNP200*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
77	*SPATA7*	1	レーベル先天黒内障（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
78	*TOPORS*	1	網膜色素変性（常染色体顕性）	–	–	●A	●	–
79	*TTC8*	1, 4	バルデー・ビードル症候群（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	●	–	●	●	–
80	*TULP1*	1	網膜色素変性（常染色体潜性） レーベル先天黒内障（常染色体潜性）	–	–	●	●	–
81	*USH2A*	1, 3	アッシャー症候群（常染色体潜性） 網膜色素変性（常染色体潜性）	●	–	●	●	–
82	*ZNF513*	1	網膜色素変性（常染色体潜性）	–	–	●A	●	–

*は治験終了を示す（2023.1.16時点）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班（研究代表者：近藤峰生）
遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ
責任者：池田康博（宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 眼科学分野）
グループメンバー：堀田喜裕（浜松医科大学眼科学教室）、近藤寛之（産業医科大学眼科学）、西口康二（名古屋大学大学院・医学系研究科・眼科学）、前田亜希子（神戸アイセンター病院）、藤波芳（東京医療センター・臨床研究センター 視覚研究部・視覚生理学研究室）、大石明生（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学）、三宅正裕（京都大学大学院医学研究科眼科学）、秋山雅人（九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座）
日本網膜硝子体学会 理事長 ：坂本 泰二

令和 5 年 8 月 16 日

遺伝性網膜ジストロフィの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に関するお知らせ

日本網膜硝子体学会理事長　坂本泰二
厚労省難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」班長　近藤峰生
厚労省難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究・ゲノム診断班」
池田康博、秋山雅人、大石明生、西口康二、藤波芳、前田亜希子

1．遺伝性網膜ジストロフィの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

RPE65 遺伝子変異による IRD を疑う患者さんを対象として検査を適切に行うために、下記のような特徴的な臨床所見を有する患者を対象とする。

a. 常染色体潜性（孤発を含む）の遺伝形式が疑われる
b. 学童期までに発症した重度の夜盲、および視力低下
c. 全視野網膜電図の低下または消失

2．遺伝性網膜ジストロフィの遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の実施施設の基準

遺伝学的検査を実施できる医療機関（検査施設）を設置する。
検査施設において遺伝カウンセリングを含む遺伝学的検査が実施される。検査施設は日本眼科学会より指定される。
1）検査施設の施設基準は以下の通りである。
（1） 遺伝カウンセリング体制を有する。
注）ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関との連携体制を有し、当該届出を行っている保険医療機関において必要なカウンセリングを実施できる体制が整備されている場合は、この限りではない
（2） 遺伝学的検査の対象となる疾患についての診療実績を有する。
（3） 患者や家族にゲノム医療に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する。
（4）遺伝学的検査について適切な医学的解釈をするエキスパートパネルを有する、または、緊密に連携をとれる施設。
注）エキスパートパネル・・・遺伝医療に関わる様々な専門家で構成される会議体
2）検査施設は、上記1）の条件を満たす施設から応募を行う。

3．予定実施検査施設数：10 施設程度

4．想定年間検査数：200 件程度

日本における遺伝性網膜ジストロフィの
バリアント解釈基準
(Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan)

国立大学法人宮崎大学 池田 康博
国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学 西口 康二（代表）
国立大学法人長崎大学 大石 明生
国立大学法人九州大学 秋山 雅人
独立行政法人国立病院機構東京医療センター 藤波 芳

はじめに

遺伝性網膜ジストロフィ（inherited retinal dystrophy: IRD）に対して、原因遺伝子・病的バリアント（変異）を対象とした遺伝子治療が世界各国で始まっている。そのため、正確な遺伝学的検査・診断を実施することが臨床上必須となりつつあり、本邦でもIRD患者を対象とした遺伝学的検査を保険収載する準備が進められている。また、それに合わせて、「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」（厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業）（以下、研究班）において作成された「網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン（案）」も、網膜硝子体学会のホームページにてすでに公開されている。しかし、遺伝学的検査で得られた結果の解釈が医師や施設により異なると、診断だけでなく、今後実施される治療の適応条件の判定に際して混乱を生じる可能性がある。したがって、IRDに対する遺伝学的検査を実臨床に応用するためには、統一されたIRDの病的バリアントの判定基準を策定する必要がある。しかし、バリアントの病原性の解釈において一般的に用いられる、疾患横断的な基準であるAmerican College of Medical Genetics and Genomics （ACMG）によるガイドラインには、具体性が乏しい項目が含まれ、これまでバリアントによっては施設間の病原性の判断に差異が生じることが問題であった。遺伝子治療、RNA治療、遺伝子（バリアント）特異的薬物治療など、遺伝学的診断に基づいた高額な治療の実用化が進んでいくなかで、統一した遺伝学的診断の実現は重要な課題であり、解決のためには、IRDの疾患特異性・民族性を考慮した独自の判定基準を設定する必要がある。ACMGガイドラインなどを考案する国際グループである、Clinical Genome Resource （ClinGen）では、IRDについて4グループにおいて、疾患カテゴリーや病的バリアントについての定義づけを行っているものの、具体的情報の発出に至っていない。そのような社会的需要を受けて、研究班にワーキンググループを設置し、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」の案を策定した。

同ガイドラインを提案するにあたり、基本デザインとしてACMGガイドラインを採用し、これまで広く認知されている疾患横断的な追加ガイドラインを組み込んだものを骨格とした。また、多数の責任遺伝子が報告されている単一遺伝子疾患群である遺伝性難聴とIRDは類似点が多いため、すでに広く運用実績があり、内容が詳細にわたり制定されている遺伝性感音性難聴（Sensorineural hearing loss：SNHL）ACMGガイドラインを参照する形で多くの評価項目を設定した。そのうえで、曖昧さを残した項目に対しては、独自に判定基準を規定し、さらに日本人のIRDの特徴を考慮して、新たに基準を設定した。そのようにして作成されたガイドラインは、2度にわたるテスト運用とその後の修正を経て、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準」として研究班に提出された。

概要

日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準(Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan)は、世界標準となっている疾患横断的バリアント解釈基準であるACMGガイドライン(表1、表2、文献1)を基本デザインとし、さらに遺伝性感音難聴用にカスタマイズされたガイドラインで採用された修正項目(表3、文献2)の多くを取り入れた。そのうえで、IRD特有の疾患頻度、アレル頻度、表現型・遺伝型における特徴を加味し、さらに必要な修正を加えた。
基本デザインとしたACMGガイドラインに対して修正を加えた点(表4)について説明する。

表1 ACMGガイドラインの項目と判定基準の概要

	項目	各項目に対する判定基準の概要
1	PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical ±1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease.
2	PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change.
3	PS2	De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history.
4	PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product.
5	PS4	The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls.
6	PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation.
7	PM2	Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
8	PM3	For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant
9	PM4	Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants.
10	PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before.
11	PM6	Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity.
12	PP1	Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease.
13	PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease.
14	PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
15	PP4	Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology.
16	PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
17	BA1	Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
18	BS1	Allele frequency is greater than expected for disorder.
19	BS2	Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age.
20	BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing.
21	BS4	Lack of segregation in affected members of a family.
22	BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease.
23	BP2	Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern.
24	BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function.
25	BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
26	BP5	Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease.
27	BP6	Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
28	BP7	A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved.

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17:405-24. より一部抜粋

各判定基準は、very strong(PVS1)、strong(PS1-4)、moderate(PM1-6)、またはsupporting(PP1-5)として重み付けされ、各良性基準は、stand-alone(BA1)、stroung(BS1-4)またはsupporting(BP1-6)として重み付けされる。

表 2. バリアントの総合評価のための基準

Pathogenic	合算判定基準	
1	Very Strong (PVS1) AND	
	a	≥1 Strong (PS1–PS4) OR
	b	≥2 Moderate (PM1–PM6)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) and 1 Supporting (PP1–PP5)
	d	≥2 Supporting (PP1–PP5)
2	≥2 Strong (PS1–PS4)	
3	1 Strong (PS1–PS4) AND	
	a	≥3 Moderate (PM1–PM6)
	b	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)
Likely Pathoger	合算判定基準	
	1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND 1–2 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	≥3 Moderate (PM1–PM6) OR	
	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)	
Benign	合算判定基準	
	1 Stand-Alone (BA1)	
	≥2 Strong (BS1–BS4)	
Likely Benign		
	1 Strong (BS1–BS4) and 1 Supporting (BP1–BP7)	
	≥2 Supporting (BP1–BP7)	

他の基準を満たさない場合、あるいは病的と良性の基準が相反する場合、バリアントはUncertain Significance(VUS)に分類される。

表 3. 難聴(NSHL)ACMGのカスタマイズ内容の要約

評価項目	詳細設定内容
PS1, PP3, BS4, BP4, BP5	全般的な推奨ルールの設定
PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4, BP2	遺伝子、疾患単位の詳細設定
PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1, BS3	重みづけ(strength level)の詳細設定
PS4, BS1, BS2	遺伝子、疾患単位の詳細設定、ならびに重みづけ(strength level)の詳細設定
PM4, BP3, BP7,	変更なし
PP2, PP5, BP1, BP6	判定基準からの削除
総合評価項目	変更内容
Likely pathogenic基準の変更	PVS1 and PM2_Supporting = likely pathogenic
Likely benign基準の変更	BS1 without valid conflicting evidence

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より抜粋

日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準の変更点のまとめ

9	PM4	変更なし	Exon全体がdeletionするものはPVS1カテゴリ該当するため、対象外
10	PM5	Likely pathogenicやVUSバリアントについて評価対象とする。VUS1個0.5ポイント、Pathogenic1個1.0とポイントとして合算。合計0.5ポイントでsupporting 1.0ポイントでmoderateのエビデンス	Evolutionary conservation score 0.3以下は対象としない
11	PM6	難聴(SNHL)ガイドラインに準拠 (Very strong/strong/moderate/supporting)	両親の表現型、遺伝子型が特定されている場合に適応
12	PP1	難聴(SNHL)ガイドラインに準拠 (Strong/moderate/supporting)	表現型、遺伝子型が特定されている場合に適応
13	PP2	採用なし	遺伝子のサイズ等により判定精度にばらつきを乗じる為適応外
14	PP3	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Splicing AIを適応	REVEL scores ≧ 0.7 or damaging splice sight alteration
15	PP4	SAG/GRK1と小口病, CYP4V2とクリスタリン網膜症, NR2E3と青錐体増幅症候群が該当	
16	PP5	ClinVARのcriteria providedのレベルのものを採用	HGMDは関連文献の参照に有用であるものの、病原性の判断精度の評価が困難
17	BA1	潜性アレル頻度 ＞ 0.01、顕性アレル頻度 ＞ 0.0003	表現型や遺伝子によっては、根拠となる疾患頻度が大きく異なるため、該当しない場合がある
18	BS1	0.001<潜性アレル頻度<0.01、0.00006< 顕性アレル頻度<0.0003	表現型や遺伝子によっては、根拠となる疾患頻度が大きく異なるため、該当しない場合がある
19	BS2	成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリアントの場合は該当しない	
20	BS3	変更なし	
21	BS4	成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリアントの場合は該当しない	
22	BP1	採用なし	
23	BP2	変更なし	
24	BP3	変更なし	
25	BP4	REVEL scores < 0.15 or no damaging splice sight alteration	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Aplicing AIを適応
26	BP5	変更なし	
27	BP6	ClinVARのcriteria providedのレベルのものを採用	HGMDは関連文献の参照に有用であるものの、病原性の判断精度の評価が困難
28	BP7	No splice sight alteration	主にexon edgeから+/- 2bpのものを対象とし、MaxEntScan, Human Splice Finder, Aplicing AIを適応

Population database（BA1, BS1, PM2）

一般的に、単一遺伝子疾患の疾患頻度や遺伝形式(顕性(優性)、潜性(劣性))により、推定されるアレル頻度の上限値(閾値)は異なる。本ガイドラインでは、300－500出生に1人とされる遺伝性感音性難聴(sensorineural hearing loss: SNHL)に対して難聴(SNHL)ガイドラインで設定された閾値を参考にし(文献2)、4,000～8,000 出生に1 人とされる本邦のIRD(文献3)で想定されるアレル頻度閾値を推定した。 顕性IRD(AD-IRD)はアレル頻度<0.00001、潜性IRD(AR-IRD)はアレル頻度 <0.00002をそれぞれの上限値(閾値)として、PM2の判定基準を定めた。 BA1については、顕性IRD(AD-IRD)はアレル頻度＞0.0003、潜性IRD(AR-IRD)はアレル頻度 ＞0.01とした。一般に、BA1が該当した場合はこの項目単独

で病原性なし(benign)と判定されるが、アレル頻度が高い病的バリアントの存在も報告されている。そのため、他の項目で十分なエビデンスが構築されたバリアントについては、討議のうえ本項目は除外対象となりうる。また、表現型や遺伝子によっては、根拠となる疾患頻度が大きく異なるため、そもそも頻度閾値が該当しない場合がある

グローバルなアレル頻度の参照にはgnomAD(https://gnomad.broadinstitute.org/)のexome total population, population max、日本人特異的なアレル頻度算出にはHGVD(https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/)とTommoJPN(https://www.megabank.tohoku.ac.jp/)を利用し、それぞれのデータベースにおいて前述した閾値条件に該当した場合に、本項目の基準を満たす。

Loss of function variants (PVS1, PVS1_Strong, PVS1_Moderate, PVS1_Supporting)

機能喪失型(Loss of function)バリアントの判定に関しては、追加で発表されたPVS1ガイドラインに掲載されたフローチャートに基づいて判断する(図1、文献4)。追加ガイドラインでは、バリアントの種類や残存タンパク質の有無によってエビデンスの強度が異なるのが特徴である。なお、スプライス部位に関するバリアントについては、canonical splice site (+/-2bp)を主な評価対象とし、その他のスプライス部位バリアントについては、機能的なエビデンス等が存在する場合は検討の対象とした。

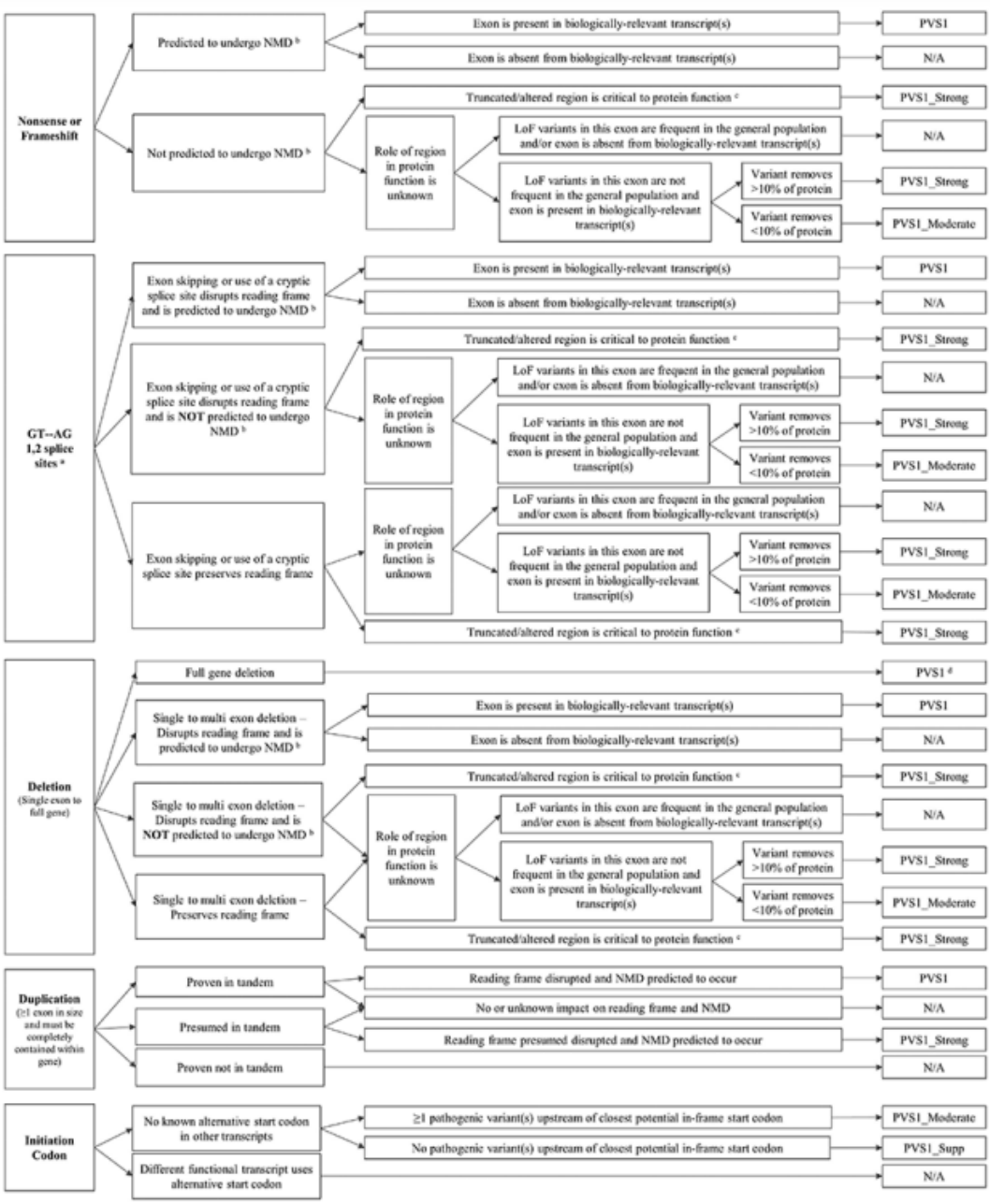


図1　機能喪失型バリアントの評価方法（PVS1 ワークフロー）

NMD, nonsense-mediated decay; LoF, loss of function.

Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of functi on PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat 2018;39:1517-1524. より転載。

Variants affecting the same acid residue（PS1, PM5）

ACMGガイドライン（基本デザイン）では、同じアミノ酸残基に確立された病的バリアントが存在する場合、病原性のstrong evidence（PS1）もしくはmoderate evidence（PM5）とみなされる。PS1については基本デザインを踏襲しつつ、PM5については過去にlikely patho

genicや意義不明(Variant of unknown significance、VUS)と判定されたバリアントも判定材料に含めた独自の評価方法を設定する。すなわち、VUS1個を0.5ポイント、Pathogenic/Likely pathogenicバリアント1個を1.0ポイントとし、合算で0.5ポイントをsupporting evidence、1.0ポイント以上をmoderate evidenceとする。
また、判定の際に、evolutionary conservationについての検討が必要である。Evolutionary conservation score (UCSC, phylo P, phast cons等を参照: https://genome.ucsc.edu/)が顕著に低いもの(0.3以下)については、評価を行わない。

Computational predictive tools (PP3, BP4, BP7)
ACMGガイドライン(基本デザイン)では複数のprediction softwareが提示されているが、本提案では、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、総合評価ツールであるREVELをミスセンスバリアントに対して適応する。REVEL スコアのカットオフ値の設定は既報に従い、0.7以上をsupporting evidence for pathogenic (PP3)、0.15以下をsupporting evidence of benign (BP4)と設定した(文献5)。

スプライス部位変化予測については、以下3種のソフトウエアの基準のいずれかに該当した場合、総合的に判断し、エビデンスとして採用可能とする。MaxEntScan (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/) でscore (diff) > 3(文献6)、Human Splice Finder (http://umd.be/Redirect.html) でのinterpretationでmost probably affecting splicingかそれより重篤な評価(文献7), もしくはSplicing AI (https://asia.ensembl.org/index.html) でscore (delta) 0.8 > (high precision)であった場合に、スプライス部位の変化を想定する。

Functional studies (PS3, BS3)
Transgenic animal modelで遺伝子バリアントにより網膜表現型の再現(phenocopy)が示されているものがstrong evidenceに該当する。Mini gene assayやzebrafish modelなどの確立された実験系を用いた機能解析で、バリアントによる遺伝子機能の変化が示された場合は、moderate evidenceとして採用する。

Mutational hot spots or functional domains (PM1)
Mutational hot spotsとして、顕性網膜色素変性(AD-RP)におけるRP1の650-780番アミノ酸(truncating variants)と顕性IRD(AD-IRD)におけるCRX の39-99番アミノ酸

(ミスセンスバリアント)、functional domainとして、顕性IRD(AD-IRD)におけるPRPH2のD2 Loop を構成する123-265番アミノ酸(ミスセンスバリアント)が本項目に該当する。

Segregation data (PP1, PP1_moderate, PP1_Strong, BS4)

家族内共分離を目的とした家族における情報(segregation data)については、顕性遺伝(図2)と潜性遺伝(図3)に分けてエビデンスに重みづけを行っている難聴(SNHL)ガイドラインに従う。表現型(phenotype)と遺伝型(genotype) の両者が一致した血縁者の人数とその確度に応じて3つのレベルのエビデンスを設定する。但し、BS4において、成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリアントの場合は同項目は該当しない。

	General recommendations		
	Supporting	Moderate	Strong
Likelihood	4:1	16:1	32:1
LOD Score	0.6	1.2	1.5
Autosomal dominant threshold	Two affected segregations	Four affected segregations	Five affected segregations
Autosomal recessive threshold	See Table 5	See Table 5	See Table 5

図2 難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおける顕性遺伝の家族解析の評価方法 (PP1:segregation evidence)

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

		General recommendations (phenocopy not an issue)										
		Unaffected recessive segregations										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Affected segregations	0	0	0.12	0.25	0.37	0.5	0.62	0.75	0.87	1	1.12	1.25
	1	0.6	0.73	0.85	0.98	1.1	1.23	1.35	1.48	1.6	1.73	1.85
	2	1.2	1.33	1.45	1.58	1.7	1.83	1.95	2.08	2.2	2.33	2.45
	3	1.81	1.93	2.06	2.18	2.31	2.43	2.56	2.68	2.81	2.93	3.06
	4	2.41	2.53	2.66	2.78	2.91	3.03	3.16	3.28	3.41	3.53	3.66
	5	3.01	3.14	3.26	3.39	3.51	3.63	3.76	3.88	4.01	4.13	4.26
	6	3.61	3.74	3.86	3.99	4.11	4.24	4.36	4.49	4.61	4.74	4.86
	7	4.21	4.34	4.46	4.59	4.71	4.84	4.96	5.09	5.21	5.34	5.46
	8	4.82	4.94	5.07	5.19	5.32	5.44	5.57	5.69	5.82	5.94	6.07
	9	5.42	5.54	5.67	5.79	5.92	6.04	6.17	6.29	6.42	6.54	6.67
	10	6.02	6.15	6.27	6.4	6.52	6.65	6.77	6.9	7.02	7.15	7.27

図3 難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおける潜性遺伝の家族解析の評価方法 (PP1: segregation evidence)

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

De novo occurrence (PS2, PS2_very strong, PS2_moderate, PS2_suppoting, PM6)

ACMGガイドライン(基本デザイン)では、De novoバリアントの母性・父性が未確認の場合は「PM6」、父性および母性が確認済みの場合は「PS2」が適用される。本ガイドラインでは、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、さらに表現型/遺伝型の特異性の高さに重みづけを行ったポイント制を採用し、さらに発端者の数に応じてポイントを加算することができる(図4)。

Phenotypic consistency	Points per proband	
	Confirmed de novo	Assumed de novo
Phenotype highly specific for gene	2	1
Phenotype consistent with gene but not highly specific	1	0.5
Phenotype consistent with gene but not highly specific and high genetic heterogeneity[a]	0.5	0.25
Phenotype not consistent with gene	0	0

[a]Maximum allowable value of 1 may contribute to overall score.

Supporting (PS2_Supporting or PM6_Supporting)	Moderate (PS2_Moderate or PM6)	Strong (PS2 or PM6_Strong)	Very Strong (PS2_VeryStrong or PM6_Very Strong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points

図4　難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおけるDe novoバリアントの評価法

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

Allelic data (PM3, BS2)

ACMGガイドライン(基本デザイン)では潜性遺伝性疾患の場合、評価対象バリアントの対立アレル上に病的バリアントが同定された場合(つまり複合ヘテロ接合体になる)、moderate evidenceとなる。本ガイドラインでは、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、同定された病的バリアントの対立アレル情報(Phase情報)の有無や病的バリアントが同定された発端者の数(＝家系数)に応じて異なるポイントが付与されるシステムを用いる。さらに、評価対象バリアントがホモ接合体である場合も、家族歴によって異なったポイントが付与され、最終的にポイントの合算でエビデンスの強度が決まる(図5)。但し、BS2において、成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリアントの場合は同項目は該当しない。

Classification/zygosity of other variant	Points per proband	
	Known in trans	Phase unknown
Pathogenic/likely pathogenic	1.0	0.5
Homozygous occurrence (max points from homozygotes = 1.0)	0.5	N/A
Rare uncertain significance variant on other allele, or homozygous occurrence due to consanguinity, (max point = 0.5)	0.25	N/A

SUPPORTING (PM3_Supporting)	Moderate (PM3)	Strong (PM3_Strong)	Very strong (PM3_Very Strong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points

図5　難聴(SNHL)ACMGガイドラインの対立アレル上の病的潜性バリアントの評価法

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

Phenotypic data（PP4, BP5）

ACMGガイドライン（基本デザイン）では、特異的な表現型を示す疾患が単一の責任遺伝子に起因する場合、その表現型に一致する遺伝子にバリアントが同定された場合、supporting evidenceと考える。本ガイドラインでは、特異的な表現型を単一の責任遺伝子と限定せず、以下の遺伝子と表現型の関連性がエビデンスに相当すると定義した。

- SAG/GRK1とOguchi disease: prominent golden reflex seen circumferentially
- CYP4V2とBietti crystalline corneoretinal dystrophy: Presence of crystalline deposits diffusely scattered throughout the fundus
- NR2E3とEnhanced S-cone syndrome：Pathognomonic electrophysiological features（slow rod-like response that appears similar in waveform under both scotopic and photopic conditions ）

Reputable source（PP5, BP6）

ACMGガイドライン（基本デザイン）では、評価対象バリアントが信頼できるソース（reputable source）により、過去に病原性ありと報告されている場合、supporting evidenceに相当すると考える。これに対して、本ガイドラインでは、信頼できるソースにより報告された病的バリアントの定義として、ClinVAR（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/）の「criteria provided」に分類され、その評価方法が明記されているものとした。他方で、HMGD（http://www.hgmd.cf.ac.uk/）などにおいて、病原性の評価基準が明記されていないバリアントは該当しない。

さいごに

近い将来、ゲノム解析技術やデータサイエンスの進歩にけん引されて、ゲノム診断・治療の役割が増大することが予測される。本ガイドラインは、IRDの遺伝学的診断の普及を見据え、本邦のIRDのバリアント評価の効率化と画一化を目的に、日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリアント解釈基準を示したものである。しかし、同領域の技術的進歩は目覚ましく、引き続いてガイドラインの定期的な見直しを要すると考えられる。

引用文献

1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17:405-24.
2. Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.
3. 網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ. 網膜色素変性診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 2016;120:846-861.
4. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat 2018;39:1517-1524.
5. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. Am J Hum Genet 2016;99:877-885.
6. Xiang J, Peng J, Baxter S, Peng Z. AutoPVS1: An automatic classification tool for PVS1 interpretation of null variants. Hum Mutat 2020;41:1488-1498.
7. Desmet FO, Hamroun D, Lalande M, Collod-Beroud G, Claustres M, Beroud C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. Nucleic Acids Res 2009;37:e67.

TITLE PAGE

Title:

Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan

Running head:

Japanese Inherited Retinal Dystrophy Variant Interpretation Guidelines

Authors:

Kaoru Fujinami, MD, PhD,[1]	k.fujinami@ucl.ac.uk
Koji M. Nishiguchi, MD, PhD[2*]	kmn@med.nagoya-u.ac.jp
Akio Oishi, MD, PhD[3]	akio.oishi@nagasaki-u.ac.jp.
Masato Akiyama, MD, PhD[4]	akiyama.masato.588@m.kyushu-u.ac.jp
Yasuhiro Ikeda, MD, PhD[5]	ymocl@med.miyazaki-u.ac.jp

***Corresponding author:**

Professor Koji M. Nishiguchi, Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan; kojinish@med.nagoya-u.ac.jp.

Affiliations:

[1]Laboratory of Visual Physiology, Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 152-8902, Tokyo, Japan.
[2]Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan.
[3]Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, 852-8501, Japan.
[4]Department of Ocular Pathology and Imaging Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, 812-8582, Japan.
[5]Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan.

Type: Guideline

Word count: 2665 words

Abstract word count: 241 words

Number of references: 25

Number of figures: 1

Number of tables: 10

Funding Information

This study is funded by Research on rare and intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants (Grant Number: JPMH23FC1043) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Practical Research Project for Rare / Intractable Disease (Grant Number: JP23ek0109632) from the Japan Agency for Medical Research and Development, Japan.

Role of the Funder/Sponsor: The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Abstract

The accurate interpretation of sequence variants in inherited retinal dystrophy (IRD) is vital due to the significant genetic heterogeneity observed in these disorders. To achieve consistent and accurate diagnoses, it is essential to establish standardized guidelines for variant interpretation. The American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) guidelines for variant interpretation serve as the global "cross-disease" standard for classifying variants in Mendelian hereditary disorders. These guidelines propose a systematic approach to categorize variants into five classes based on various types of evidence, such as population data, computational data, functional data, and segregation data. However, for clinical genetic diagnosis and to ensure standardized diagnosis and treatment criteria, additional specification based on features associated with each disorder are necessary. In this context, we present a comprehensive framework outlining the newly specified ACMG/AMP rules tailored explicitly for IRD in the Japanese population. These guidelines take into account disease frequencies, allele frequencies, and both phenotypic and genotypic characteristics unique to IRD in the Japanese population. Adjustments and modifications have been incorporated to reflect the specific requirements of the population. By incorporating these IRD-specific factors and refining the existing ACMG/AMP guidelines, we aim to enhance the accuracy and consistency of variant interpretation in IRD cases, particularly in the Japanese population. These guidelines serve as a valuable resource for ophthalmologists and clinical geneticists involved in the diagnosis and treatment of IRD, providing them with a standardized framework to assess and classify genetic variants.

78 **Keywords:** inherited retinal dystrophy; ACMG/AMP guidelines; genetic diagnosis;
79 variant interpretation; Japanese.
80

The advent of gene therapy as a potential treatment for inherited retinal dystrophy (IRD), aimed at targeting the underlying causative gene or disease variant, has sparked global initiatives to advance precise genetic testing and diagnosis. Accurate genetic testing and diagnosis have become critical components in improving patient care and making informed therapeutic decisions. Recognizing the importance of these advancements, Japan is actively working towards incorporating genetic testing for IRD patients into the national insurance covered investigation. As part of this broader effort, the "Research on rare and intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants," funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan has been in progress.

In December 2022, the "Guidelines for Genetic Testing in Inherited Retinal Dystrophy" were issued by an IRD working group on behalf of the Japanese Retina and Vitreous Society (available at https://www.jrvs.jp/guideline/ird_rd_guideline.pdf). While these guidelines represent a significant step towards standardized genetic testing for IRD, discrepancies in result interpretation among physicians and institutions can still arise, leading to diagnostic confusion and uncertainty in determining treatment eligibility. Therefore, it is crucial to establish uniform criteria for identifying the pathological variants associated with IRD, in order to facilitate the consistent and accurate clinical application of genetic testing.

The current American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines serve as a commonly employed "cross-disease" standard for interpreting variant pathogenicity.[1] However, their lack of specificity has resulted in varying assessments of pathogenicity among different institutions. As a result, there is a need to develop unique

105 criteria that are tailored to the disease specificity and ethnic considerations of IRD. While
106 the international group, Clinical Genome Resource (ClinGen:
107 https://clinicalgenome.org/), which is responsible for formulating ACMG guidelines and
108 others, has categorized IRDs into four groups based on disease categories and
109 pathological variants, specific information pertaining to IRD is yet to be published.
110
111 To bridge these existing gaps, a task force for variant interpretation of IRD in Japan was
112 formed within the IRD working group with the objective of developing detailed variant
113 interpretation guidelines specifically tailored for Japanese IRD cases. This task force
114 adopted the ACMG guidelines as the fundamental framework and incorporated additional
115 guidelines recognized for their cross-disease specificity.[2] The comprehensive ACMG
116 guidelines for inherited sensorineural hearing loss (SNHL),[3] which shares certain
117 similarities with IRD, were referenced during the guideline development process to
118 ensure alignment with established standards. In instances where certain aspects remained
119 ambiguous, the task force formulated their own evaluation criteria, taking into
120 consideration the unique characteristics of the IRD of the Japanese population.
121
122 After conducting two rounds of pilot assessments and incorporating subsequent revisions,
123 the finalized variant interpretation guidelines in Japanese, titled "Specification of Variant
124 Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal Dystrophy-1st draft," have been
125 published (available at https://www.jrvs.jp/guideline/ird_acmg_guideline.pdf). These
126 guidelines offer a comprehensive framework that integrates the fundamental principles of
127 the ACMG guidelines, specific evaluations tailored to IRD, and considerations for the
128 unique characteristics of the Japanese population. By combining these elements, the

129 guidelines aim to provide a standardized and comprehensive approach to variant
130 interpretation in the context of IRD in Japan.

131

Outline

The Specification of Variant Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal Dystrophy is developed based on the established framework of the ACMG guidelines (**Table 1**, **Table 2**),[1] which serve as the global standard for interpreting variants across different diseases. In addition to the ACMG guidelines, specific considerations were made for IRD by incorporating disease frequencies, allele frequencies, and phenotypic and genotypic characteristics relevant to IRD. Modifications were implemented to adapt the ACMG guideline design to the specific context of IRD (**Table 4**), as described below.

Summary of specification

We have contributed recommended specification for the ACMG/AMP rules in the Japanese IRD variant interpretation (J-IRD-VI) guidelines. **Tables 1** and **2** provide a concise summary of the categories and criteria outlined in the ACMG guideline, along with the corresponding criteria for verdict assessment.[1] These tables serve as a comprehensive reference for guiding the interpretation of genetic variants associated with Mendelian inherited diseases, in accordance with the ACMG guidelines. Notably, the sensorineural hearing loss (SNHL) expert panel has also provided specifications for 21 ACMG/AMP rules (**Table 3**), aiming to establish standardized guidelines for the clinical application of variant interpretation.[3]

We recommended specifications for 18ACMG/AMP rules (**Table 4**). Four rules had general recommendations on the application of the rule (PM5, PP3, BS4, BP4, BP7). Six rules had gene or disease-based specifications (PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4). Six rules had strength-level specifications (PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1). Two rules had both gene/disease-based specifications and strength-level specifications (BS1, BS2). No changes were recommended for seven rules (PS1, PS4, PM4, BS3, BP2, BP3, and BP5), and two rules were considered not applicable (PP2, BP1).

Detailed specifications

Population database (BA1, BS1, PM2)

The thresholds for estimated allele frequency vary depending on the summed prevalence of monogenic diseases and the inheritance pattern, including autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR), and X-linked inheritance. The estimated disease prevalence of IRD in Japan is approximately 1 in 4,000 to 8,000 live births. This prevalence is lower compared to that of SNHL, which is estimated to occur in 1 in 300-500 live births.[3]

For the pathogenicity classification criteria, the J-IRD-VI guidelines define allele frequencies of <0.00001 for AD-IRD and <0.00002 for AR-IRD as the thresholds for the PM2 criterion. For the BA1 criterion, the allele frequency threshold is >0.0003 for AD-IRD and >0.001 for AR-IRD.

It is important to note that despite these thresholds, there have been reports of pathological variants with high allele frequencies (e.g. NM_001142800.2(EYS):c.2528G>A (p.Gly843Glu)).[4-7] Therefore, variants that have

sufficient evidence established under other criteria may be excluded from further consideration based on allele frequency alone. Additionally, the frequency of the underlying disease can vary significantly depending on the specific phenotype and gene involved.

To reference global allele frequencies, the gnomAD database (https://gnomad.broadinstitute.org/) is utilized. Additionally, for calculating Japanese-specific allele frequencies, the HGVD (Human Genetic Variation Database, https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/) and TommoJPN (Tohoku Medical Megabank Organization, https://www.megabank.tohoku.ac.jp/) databases are used.

The criteria for this item are considered met when the respective databases satisfy the specified threshold conditions.

Loss of function variants (PVS1, PVS1_Strong, PVS1_Moderate, PVS1_Supporting)

The determination of loss of function (LOF) variants in the J-IRD-VI guidelines is guided by a flowchart that is based on the Recommendations for interpreting the LOF

195 PVS1 ACMG/AMP variant criterion. (**Figure 1**).[2] The strength of evidence for LOF
196 variants may vary depending on the specific type of variant and the presence or absence
197 of residual protein.
198
199 For splice site variants, the canonical splice site (+/- 2bp) is primarily considered.
200 However, other splice site variants can be evaluated if there is functional and other
201 evidence supporting their impact on splicing. The inclusion of functional and other
202 evidence allows for a comprehensive assessment of the variant's effect on splice site
203 functionality. Detailed predicted and observed impact on splicing and recommendations
204 have been recently published by the ClinGen Sequence Variant Interpretation (SVI)
205 Splicing Subgroup.[8]
206
207 **Variants affecting the same acid residue (PS1, PM5)**
208 The ACMG guidelines assign strong evidence of pathogenicity (PS1) or moderate
209 evidence (PM5) when established pathological variants are found at the same amino
210 acid residue.[1]
211
212 While the strength level for PS1 remains unchanged, the evaluation method of the J-

IRD-VI guidelines for PM5 includes variants that were previously classified as "likely pathogenic" or "variant of unknown significance (VUS)." To incorporate these variants, one VUS will be assigned 0.5 points, and one pathogenic/likely pathogenic variant will be assigned 1.0 points.

The total score of 0.5 points represents supporting evidence, while a score of 1.0 or more indicates moderate evidence.

Additionally, evolutionary conservation is a crucial factor in the evaluation process. Regions with a notably low evolutionary conservation score, below 0.3 (as determined by resources like UCSC, phylo P, phast cons, etc.: https://genome.ucsc.edu/), will not be considered for pathogenicity; while, detailed calibration of PhyloP for missense variant pathogenicity classification and ClinGen recommendations has been recently published.[9]

Computational predictive tools (PP3, BP4, BP7)

The ACMG guidelines include multiple prediction software for variant evaluation.[1] However, for the evaluation of missense variants in accordance with the guidelines for

231 SNHL, the REVEL (Rare Exome Variant Ensemble Learner) tool, which provides
232 comprehensive evaluation, is adopted.[3]
233
234 The cutoff value for the REVEL score follows previous reports, with a score of 0.15 or
235 less considered as supporting evidence (BP4), and a score of 0.7 or higher considered as
236 strong evidence (PP3).[10] Detailed calibration of REVEL scores for missense variant
237 pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria has
238 been recently published.[9]
239
240 For the prediction of splice site changes, a comprehensive assessment is made when any
241 of the following three software criteria are met: MaxEntScan
242 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/) with a score (diff) greater than 3,[11] Human
243 Splice Finder (http://umd.be/Redirect.html), or Splicing AI
244 (https://asia.ensembl.org/index.html) with a score (delta) greater than 0.8 (high
245 precision). These criteria provide evidence to support the prediction of splice site
246 changes. Detailed predicted and observed impact on splicing and recommendations
247 have been recently published by the ClinGen SVI Splicing Subgroup.[8]
248

Functional studies (PS3, BS3)

Transgenic animal models that demonstrate the reproduction of the retinal phenotype (phenocopy) associated with a specific gene variant are considered strong evidence. Functional analysis using established experimental systems, such as mini gene assays or zebrafish models, can provide valuable insights into gene function. If such functional analysis demonstrates that a variant leads to a change in gene function, it is considered moderate evidence in support of its pathogenicity.

Mutational hot spots or functional domains (PM1)

In the context of manifest AD retinitis pigmentosa (AD-RP), amino acids 650-780 of the RP1 gene have been identified as mutational hot spots.[12,13] Similarly, in the case of manifest IRD (AD-IRD), amino acids 39-99 of the CRX gene are recognized as mutational hot spots.[14-16]

Furthermore, in the case of AD-IRD, amino acids 123-265 of the PRPH2 gene, which constitute the D2 loop, are considered to be a functional domain within this category.[17,18]

Segregation data (PP1, PP1_moderate, PP1_strong, BS4)

Intrafamilial co-segregation data is evaluated based on the guidelines for SNHL, which differentiate between AD and AR inheritance (**Tables 5** and **6**).[19]

The evidence is weighted according to the guidelines, taking into account the phenotype (the observed clinical manifestation) within a given family. Three levels of evidence are established based on the number and likelihood of consanguineous matches between the phenotype and genotype.

However, it is important to note that the BS4 criterion does not apply to phenotypes, genes, or variants that are expected to manifest in adulthood. The focus is on the evaluation of co-segregation data for early-onset or pediatric-onset diseases rather than adult-onset conditions.

De novo occurrence (PS2, PS2_very strong, PS2_moderate, PS2_supporting, PM6)

In the ACMG guidelines, when the maternity and paternity of a de novo variant are unconfirmed, the "PM6" criterion is applied.[1] However, if the paternity and maternity have been confirmed, the "PS2" criterion is applicable for the J-IRD-VI guidelines

285 (**Table 7**).

286

287 In the SNHL guidelines, a weighted point system is employed to account for
288 phenotypic/genotypic specificity. Furthermore, additional points can be added based on
289 the number of originators involved in the inheritance pattern (**Table 8**).

290

291 **Allelic data (PM3, BS2)**

292 In the ACMG guidelines, a moderate evidence is defined as an allelic variant of the
293 variant under evaluation in the case of a latent genetic disease.[1] For AR-IRD, the
294 identification of a pathogenic variant at the allele of the variant under evaluation (i.e.,
295 compound heterozygosity) is considered a moderate evidence.

296

297 The SNHL guidelines provide specific criteria for variant evaluation. These guidelines
298 consider the presence or absence of allele information (phase information) for the
299 identified pathological variant and the number of originators (i.e., family members) for
300 whom the pathological variant has been identified. Points are assigned based on this
301 information. If the variant under evaluation is homozygous, points are assigned
302 according to family history. The strength of the evidence is determined by the

303 cumulative points (**Tables 9** and **10**).

304

305 However, in the BS2 criterion, if the phenotype, gene, or variant is expected to manifest
306 in adulthood or cause adult-onset disease, the same item is not applicable for evaluation
307 purposes.

308

309 **Phenotypic data (PP4, BP5)**

310 The ACMG guidelines define a gene as providing supporting evidence when a specific
311 phenotype is associated with a disease caused by a single responsible gene, and a
312 variant is identified in that gene that matches the phenotype.[1] These J-IRD-VI
313 guidelines do not limit the specific phenotype to a single responsible gene but considers
314 certain genes to provide evidence of a phenotypic association.

315

316 Examples of gene-phenotype associations considered as supporting evidence include:
317 (1) SAG/GRK1 and Oguchi disease: Presence of a prominent golden reflex seen
318 circumferentially and an electronegative waveform with a severely reduced b-wave and milder
319 reduction of the a-wave in dark-adapted bright flash electroretinogram.[20,21]
320 (2) CYP4V2 and Bietti crystalline corneoretinal dystrophy: Presence of diffuse crystalline

deposits scattered throughout the retina, followed by the progressive atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE), choriocapillaris, and neuroretina.[22]

(3) NR2E3 and Enhanced S-cone syndrome: Pathognomonic electrophysiological features, such as a slow rod-like response that appears similar in waveform under both scotopic and photopic conditions.[23,24]

These associations between specific genes and phenotypes are considered as supporting evidence in the evaluation process.

Reputable source (PP5, BP6)

In the ACMG guidelines, if a variant under evaluation has been previously reported as pathogenic by a reputable source, it is considered supporting evidence.[1] Specifically, the J-IRD-VI guidelines define a pathological variant as one that has been reported by a reliable source and meets the evaluation criteria provided in ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/).

However, variants that are reported in sources such as HMGD (http://www.hgmd.cf.ac.uk/) where the criteria for evaluating pathogenicity are not

339 specified are not applicable for the J-IRD-VI guidelines.

340

Discussions

The "Specification of Variant Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal Dystrophy" provides detailed specifications for interpreting genetic variants in Japanese patients with IRD. These guidelines play a critical role in ensuring accurate diagnosis and treatment decisions by offering standardized criteria. By integrating the ACMG framework and incorporating disease-specific considerations and ethnic factors unique to the Japanese population, these guidelines address the specific challenge associated with IRD in Japan.

The guidelines cover various aspects of variant interpretation, including the utilization of population databases, assessment of LOF variants, analysis of amino acid residue impact, application of computational predictive tools, consideration of functional studies, identification of mutational hotspots, evaluation of segregation data, assessment of de novo occurrences, analysis of allelic data, utilization of phenotypic information, and reliance on reputable sources. This comprehensive approach ensures that all relevant factors are considered during the variant interpretation process, leading to consistent and accurate results.

However, the guidelines also have certain limitations that should be addressed. One limitation is the lack of gene/disease-specific information, such as prevalence, allele frequency, functional assessment, mutational hotspots, allelic data, and phenotypic data. These missing data points could significantly enhance the quality and specificity of the guidelines. To overcome this limitation, efforts should be made to gather and store detailed data for specific genes and diseases, allowing for more precise variant interpretation and better-informed treatment decisions.

Periodic revisions of the guidelines will be necessary to keep pace with the rapid advancements in genome analysis technology and data science. The field of genomic diagnosis and treatment is continually evolving, and as new knowledge and technologies emerge, the guidelines must be updated to reflect the latest standards and practices. In fact, the ACMG guidelines themselves are currently undergoing a revision process, highlighting the need for ongoing refinement and improvement.

Another important consideration is the availability of experimental data to support variant interpretation. While the guidelines emphasize the utilization of reputable sources and databases, there is a need for robust experimental studies and in silico

377 molecular genetic analyses to improve the accuracy of clinical effect and pathogenicity
378 assessment for each variant. Access to comprehensive experimental data would
379 strengthen the guidelines and enhance their clinical utility.
380
381 Looking ahead, the role of genomic diagnosis and treatment is expected to expand as
382 genome analysis technology and data science continue to advance. These guidelines aim
383 to optimize the efficiency and uniformity of variant evaluation in IRD, with the ultimate
384 goal of widespread genetic diagnosis for IRD patients in Japan.

Acknowledgements:

We express our gratitude to the working group for inherited retinal dystrophy, representing the Japanese Retina and Vitreous Society, for their valuable contributions to the development of the Japanese inherited retinal dystrophy variant interpretation guidelines. Their dedication and expertise have played a significant role in advancing the field of genetic testing and diagnosis for inherited retinal dystrophy in Japan.

Yoshihiro Hotta, Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan
Hiroyuki Kondo, Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan
Akiko Maeda, Department of Ophthalmology, Kobe City Eye Hospital, Hyogo, Japan.
Masahiro Miyake, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.
Mineo Kondo, Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan.
Taiji Sakamoto, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.

Figure Legends

Figure 1. Evaluating of loss of function variants (PVS1 workflow)

NMD, nonsense-mediated decay; LOF, loss of function.

This diagram has been modified for the specific purpose of the Japanese inherited retinal dystrophy variant interpretation (J-IRD-VI) guidelines, taking into account the previous publication as a foundation.

Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat 2018;39:1517-1524. Modified for the purpose.

REFERENCES

1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. May 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30

2. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat*. Nov 2018;39(11):1517-1524. doi:10.1002/humu.23626

3. Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat*. Nov 2018;39(11):1593-1613. doi:10.1002/humu.23630

4. Iwanami M, Oishi A, Ogino K, et al. Five major sequence variants and copy number variants in the EYS gene account for one-third of Japanese patients with autosomal recessive and simplex retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2019;25:766-779.

5. Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, et al. A hypomorphic variant in EYS detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa. *Commun Biol*. Jan 29 2021;4(1):140. doi:10.1038/s42003-021-01662-9

6. Numa S, Oishi A, Higasa K, et al. EYS is a major gene involved in retinitis pigmentosa in Japan: genetic landscapes revealed by stepwise genetic screening. *Sci Rep*. Nov 27 2020;10(1):20770. doi:10.1038/s41598-020-77558-1

7. Yang L, Fujinami K, Ueno S, et al. Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency. *Sci Rep*. Mar 26 2020;10(1):5497. doi:10.1038/s41598-020-62119-3

8. Walker LC, Hoya M, Wiggins GAR, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup. *Am J Hum Genet*. Jul 6 2023;110(7):1046-1067. doi:10.1016/j.ajhg.2023.06.002

9. Pejaver V, Byrne AB, Feng BJ, et al. Calibration of computational tools for missense variant pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria. *Am J Hum Genet*. Dec 1 2022;109(12):2163-2177. doi:10.1016/j.ajhg.2022.10.013

10. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet*. Oct 6 2016;99(4):877-885. doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.016

11. Xiang J, Peng J, Baxter S, Peng Z. AutoPVS1: An automatic classification tool for PVS1 interpretation of null variants. *Hum Mutat*. Sep 2020;41(9):1488-1498. doi:10.1002/humu.24051

12. Verbakel SK, van Huet RAC, den Hollander AI, et al. Macular Dystrophy and Cone-Rod

Dystrophy Caused by Mutations in the RP1 Gene: Extending the RP1 Disease Spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mar 1 2019;60(4):1192-1203. doi:10.1167/iovs.18-26084

13. Liu Q, Collin RW, Cremers FP, den Hollander AI, van den Born LI, Pierce EA. Expression of wild-type Rp1 protein in Rp1 knock-in mice rescues the retinal degeneration phenotype. *PLoS One*. 2012;7(8):e43251. doi:10.1371/journal.pone.0043251

14. Nishiguchi KM, Kunikata H, Fujita K, et al. Association of CRX genotypes and retinal phenotypes confounded by variable expressivity and electronegative electroretinogram. *Clin Exp Ophthalmol*. Jul 2020;48(5):644-657. doi:10.1111/ceo.13743

15. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, et al. Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association. *Sci Rep*. Jun 12 2020;10(1):9531. doi:10.1038/s41598-020-65737-z

16. Huang L, Xiao X, Li S, et al. CRX variants in cone-rod dystrophy and mutation overview. *Biochem Biophys Res Commun*. Oct 5 2012;426(4):498-503. doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.110

17. Reeves MJ, Goetz KE, Guan B, et al. Genotype-phenotype associations in a large PRPH2-related retinopathy cohort. *Hum Mutat*. Sep 2020;41(9):1528-1539. doi:10.1002/humu.24065

18. Oishi A, Fujinami K, Mawatari G, et al. Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-Associated Retinal Dystrophy in Japan. *Genes (Basel)*. Nov 18 2021;12(11)doi:10.3390/genes12111817

19. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet*. Jun 1 2017;100(6):895-906. doi:10.1016/j.ajhg.2017.04.015

20. Nishiguchi KM, Ikeda Y, Fujita K, et al. Phenotypic Features of Oguchi Disease and Retinitis Pigmentosa in Patients with S-Antigen Mutations: A Long-Term Follow-up Study. *Ophthalmology*. Nov 2019;126(11):1557-1566. doi:10.1016/j.ophtha.2019.05.027

21. Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A. Electrophysiological findings in patients with Oguchi's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1996;40(4):511-9.

22. Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, et al. Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients. *Ophthalmol Retina*. Dec 2021;5(12):1269-1279. doi:10.1016/j.oret.2021.02.009

23. de Carvalho ER, Robson AG, Arno G, Boon CJF, Webster AA, Michaelides M. Enhanced S-Cone Syndrome: Spectrum of Clinical, Imaging, Electrophysiologic, and Genetic Findings in a Retrospective Case Series of 56 Patients. *Ophthalmol Retina*. Feb 2021;5(2):195-214. doi:10.1016/j.oret.2020.07.008

24. Mears AJ, Kondo M, Swain PK, et al. Nrl is required for rod photoreceptor development.

486 *Nat Genet*. Dec 2001;29(4):447-52. doi:10.1038/ng774
487

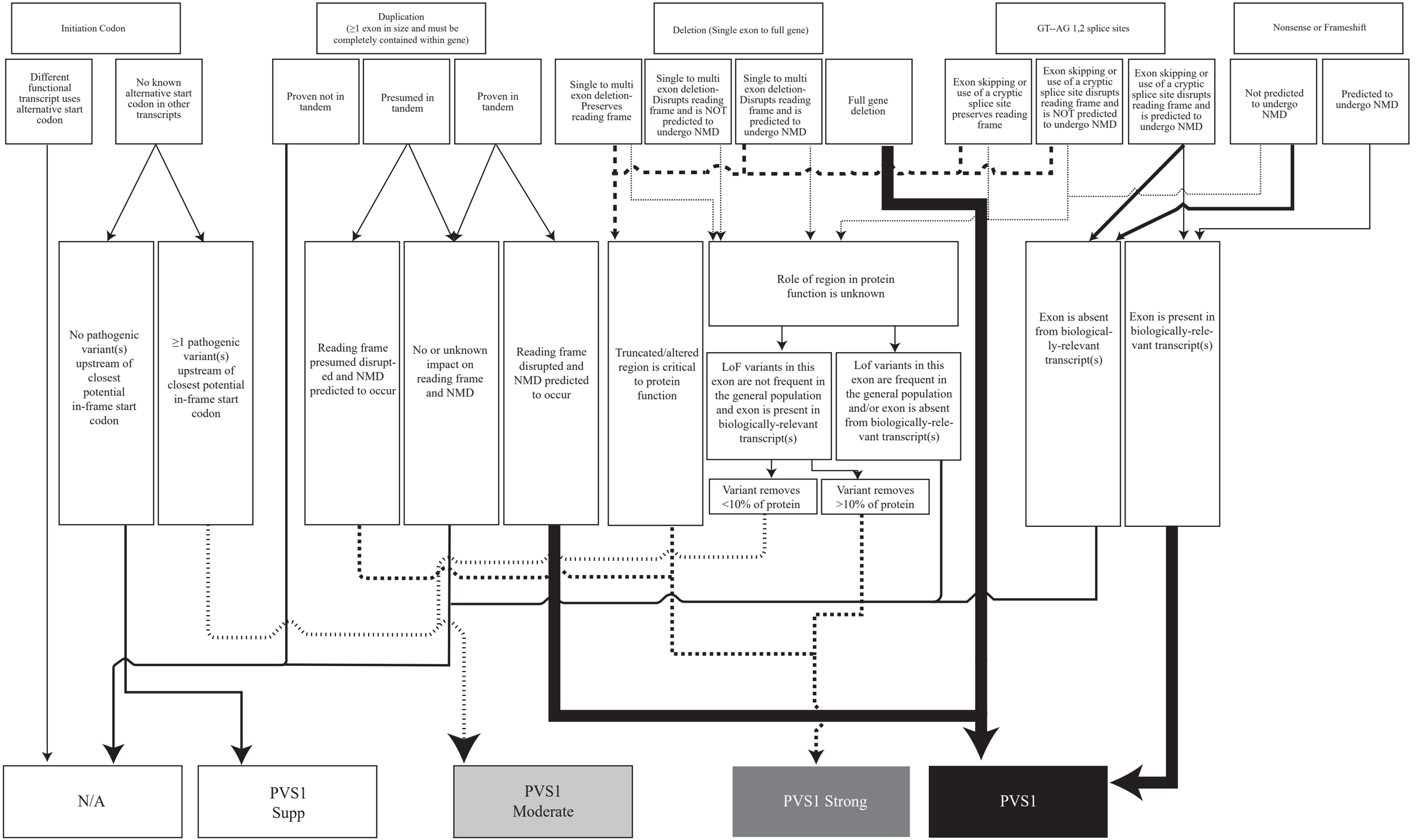

Initiation Codon
Different functional transcript uses alternative start codon
No known alternative start codon in other transcripts
No pathogenic variant(s) upstream of closest potential in-frame start codon
≥1 pathogenic variant(s) upstream of closest potential in-frame start codon
Duplication (≥1 exon in size and must be completely contained within gene)
Proven not in tandem
Presumed in tandem
Proven in tandem
Reading frame presumed disrupted and NMD predicted to occur
No or unknown impact on reading frame and NMD
Reading frame disrupted and NMD predicted to occur
Deletion (Single exon to full gene)
Single to multi exon deletion-Preserves reading frame
Single to multi exon deletion-Disrupts reading frame and is NOT predicted to undergo NMD
Single to multi exon deletion-Disrupts reading frame and is predicted to undergo NMD
Full gene deletion
Truncated/altered region is critical to protein function
Role of region in protein function is unknown
LoF variants in this exon are not frequent in the general population and exon is present in biologically-relevant transcript(s)
Lof variants in this exon are frequent in the general population and/or exon is absent from biologically-relevant transcript(s)
Variant removes <10% of protein
Variant removes >10% of protein
GT--AG 1,2 splice sites
Exon skipping or use of a cryptic splice site preserves reading frame
Exon skipping or use of a cryptic splice site disrupts reading frame and is NOT predicted to undergo NMD
Exon skipping or use of a cryptic splice site disrupts reading frame and is predicted to undergo NMD
Nonsense or Frameshift
Not predicted to undergo NMD
Predicted to undergo NMD
Exon is absent from biologically-relevant transcript(s)
Exon is present in biologically-relevant transcript(s)
N/A
PVS1 Supp
PVS1 Moderate
PVS1 Strong
PVS1

Table 1. Summary of categories and criteria

	Categories	Criteria
1	PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical ±1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where loss of function (LOF) is a known mechanism of disease.
2	PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change.
3	PS2	De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history.
4	PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product.
5	PS4	The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls.
6	PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation.
7	PM2	Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
8	PM3	For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant
9	PM4	Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants.
10	PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before.

11	PM6	Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity.
12	PP1	Co-segregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease.
13	PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missens variant is a common mechanism of disease.
14	PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
15	PP4	Patient’s phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology.
16	PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
17	BA1	Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
18	BS1	Allele frequency is greater than expected for disorder.
19	BS2	Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age.
20	BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing.
21	BS4	Lack of segregation in affected members of a family.
22	BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease.

23	BP2	Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern.
24	BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function.
25	BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
26	BP5	Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease.
27	BP6	Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
28	BP7	A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved.

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. May 2015;17(5):405-24. Modified for the purpose.

Each criterion is weighted as very strong (PVS1), strong (PS1-4), moderate (PM1-6), or supporting (PP1-5), and each benign criterion is weighted as stand-alone (BA1), strong (BS1-4), or supporting (BP1-6).

Table 2: Criteria for verdict assessment		
Pathogenic	Criteria	
1	Very Strong (PVS1) AND	
	a	≥1 Strong (PS1–PS4) OR
	b	≥2 Moderate (PM1–PM6)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) and 1 Supporting (PP1–PP5)
	d	≥2 Supporting (PP1–PP5)
2	≥2 Strong (PS1–PS4)	
3	1 Strong (PS1–PS4) AND	
	a	≥3 Moderate (PM1–PM6)
	b	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)
Likely Pathogenic	Criteria	
	1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND 1–2 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	≥3 Moderate (PM1–PM6) OR	
	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)	
Benign	Criteria	

	1 Stand-Alone (BA1) ≥2 Strong (BS1–BS4)
Likely Benign	
	1 Strong (BS1–BS4) and 1 Supporting (BP1–BP7) ≥2 Supporting (BP1–BP7)
If the other criteria are not met, or if the criteria for pathological and benign are conflicting, the variant is classified as Uncertain Significance (VUS).	
Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. May 2015;17(5):405-24. Modified for the purpose.	

Table 3. Specification for genetic sensorineural hearing loss (SNHL)	
Categories	Contents
PS1, PP3, BS4, BP4, BP5	Establishment of general recommendation rules
PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4, BP2	Detailed settings for gene and disease entity
PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1, BS3	Detailed strength level settings
PS4, BS1, BS2	Detailed settings for genes, disease entity, and strength levels
PM4, BP3, BP7,	No changes
PP2, PP5, BP1, BP6	Removed from the criteria
Verdict assessment	Modification
Likely pathogenic	PVS1 and PM2_Supporting = likely pathogenic
Likely benign	BS1 without valid conflicting evidence
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat. Nov 2018;39(11):1593-1613.	

Table 4. Summary of specification for inherited retinal dystrophy in Japan

	Categories	Specifications/applied rules	Comments
1	PVS1	ClinGen SVI Recommendation (PVS1, PVS1 strong/moderate/supporting)	For splice site alteration, canonical splice site (+/-2bp) is the main indication.
2	PS1	No change	No change
3	PS2	SVI Recommendation for De Novo Criteria (PS2 & PM6) - Version 1.1 (Very strong/strong/moderate/supporting)	Indicated when the phenotype and genotype of the parents are identified
4	PS3	Added some identified functional changes as PS3_moderate.	Mini gene assay and zebrafish model studies showing phenocopy (strong) or functional characteristics (moderate) are applicable.
5	PS4	No change	Ancestry matched cohorts (N>20000) are preferred.
6	PM1	No change	RP1 (amino acid 650-780)、CRX cone-rod homeobox protein (39-99) 、PRPH2 D2 Loop (123-265)
7	PM2	Allele frequency for recessive diseases<0.00002. Allele frequency for dominant diseases<0.00001.	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN
8	PM3	SVI Recommendation for (PM3) - Version 1.1 (moderate)	Pathogenic and likely pathogenic are considered according to the SNHL specification.

9	PM4	No change	Exon that deletes the entire Exon falls under the PVS1 category and is therefore not applicable.
10	PM5	Likely pathogenic variants or VUS are also included in the analysis, using a point system of 0.5 supporting 1.0 moderate, assuming 0.5 for 1 VUS and 1.0 for 1 pathogenic variant.	Partially modified. Higher conservation should be considered.
11	PM6	SVI Recommendation for De Novo Criteria (PS2 & PM6) - Version 1.1 (Very strong/strong/moderate/supporting)	Indicated when the phenotype and genotype of the parents are identified.
12	PP1	Application of SNHL point system (Strong/moderate/supporting)	Indicated when phenotype and genotype are identified
13	PP2	Removal	Removed due to variable gene size, etc.
14	PP3	REVEL scores > 0.7 or damaging splice sight alteration predicted by software.	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Splicing AI.
15	PP4	Modified (definitions for particular genes)	SAG/GRK1, CYP4V2, NR2E3/NRL.
16	PP5	Modified (suggestions for reliable resources)	Peer-reviewed publications, ClinVAR minor (criterion provided).
17	BA1	Allele frequency for recessive diseases>0.01 Allele frequency for dominant diseases>0.0003.	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN. Variants for which sufficient evidence has been established for other items may be excluded

18	BS1	Allele frequency for recessive diseases 0.001< <0.01 Allele frequency for dominant diseases 0.0006< <0.0003	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN. Variants for which sufficient evidence has been established for other items may be excluded
19	BS2	SVI Recommendation for (PM3) - Version 1.1 (moderate)	Pathogenic and likely pathogenic are considered according to the SNHL specification. Not indicated for adult-onset retinal dystrophies such as RP.
20	BS3	No change	Indicated when phenotype and genotype are identified. Not indicated for adult-onset retinal dystrophies such as RP.
21	BS4	Application of SNHL point system (Strong/moderate/supporting)	
22	BP1	Removal	
23	BP2	No change	
24	BP3	No change	
25	BP4	REVEL scores < 0.15 or no damaging splice sight alteration predicted by software	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Splicing AI.
26	BP5	No change	
27	BP6	No change	Peer-reviewed publications, ClinVAR minor (criterion provided).

28	BP7	No splice sight alteration	Mainly for variants +/- 10bp from exon edge, MaxEntScan, Human Splice Finder, and Splicing AI are applied.

Sequence Variant Interpretation General Recommendations for Using ACMG/AMP Criteria are provided by Clinical Genome Resource (ClinGen): https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/.

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat. Nov 2018;39(11):1593-1613.

Specifications for SNHL was applied/modified for PS2, PM6, PP1, PP2, PP3, BP1, and BP4.

Table 5. General recommendations for segregation scoring			
	Supporting	Moderate	Strong
Likelihood	4:1	16:1	32:1
LOD Score	0.6	1.2	1.5
Autosomal dominant threshold	2 affected segregations	4 affected segregations	5 affected segregations
Autosomal recessive threshold	See Table 6	See Table 6	See Table 6

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.

Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet*. Jun 1 2017;100(6):895-906.

Table 6. Segregation scoring for autosomal recessive diseases

		Unaffected recessive segregations					
		0	1	2	3	4	5
Affected segregations	0	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.62
	1	0.6	0.73	0.85	0.98	1.1	1.23
	2	1.2	1.33	1.45	1.58	1.7	1.83
	3	1.81	1.93	2.06	2.18	2.31	2.43
	4	2.41	2.53	2.66	2.78	2.91	3.03
	5	3.01	3.14	3.26	3.39	3.51	3.63

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.

Table 7. General recommendations for de novo scoring			
Supporting (PS2_Supporting or PM6_Supporting)	Moderate (PS2_Moderate or PM6)	Strong (PS2 or PM6_Strong)	Very Strong (PS2_VeryStrong or PM6_VeryStrong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.			

Table 8. Phenotypic consistency for de novo scoring		
Phenotypic consistency	Points per proband	
	Confirmed de novo	Assumed de novo
Phenotype highly specific for gene	2	1
Phenotype consistent with gene but not highly specific	1	0.5
Phenotype consistent with gene but not highly specific and high genetic heterogeneity	0.5	0.25
Phenotype not consistent with gene	0	0
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.		

Table 9. General recommendations for classification/zygosity of other variant			
Supporting (PM3_Supporting)	Moderate (PM3)	Strong (PM3_Strong)	Very Strong (PM3_VeryStrong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.			

Table 10. Classification/zygosity of other variant for scoring		
Classification/zygosity of other variant	Points per proband	
	Known in trans	Phase unknown
Pathogenic/Likely pathogenic	1	0.5
Homozygous occurrence (Max points from homozygotes=1.0)	0.5	NA
Rare uncertain significance variant on other allele, or homozygous occurrence due to consanguinity, (max point= 0.5)	0.25	NA
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.		

ルクスターナ注

適正使用指針

2023 年 7 月 11 日

Table of contents

Table of contents 2
1 基本情報 4
1.1 本品の名称及び一般名 4
1.2 効能，効果又は性能 4
1.3 用法及び用量又は使用方法 4
2 本品の特徴と作用機序 5
3 臨床成績 6
3.1 試験デザイン 6
3.1.1 301 試験 6
3.1.2 A11301 試験 9
3.1.3 101 試験 10
3.1.4 102 試験 11
3.2 有効性 12
3.2.1 301 試験 12
3.2.2 A11301 試験；データカットオフ：承認申請時の最新データカットオフ日 17
3.3 安全性 22
3.3.1 301 試験 22
3.3.2 A11301 試験；データカットオフ：承認申請時の最新データカットオフ日 23
3.3.3 長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ） 25
3.3.4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象 28
4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件 31
5 本品の投与が適切と考えられる患者 34
5.1 禁忌・禁止に該当する事項 34
5.2 効能，効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連した使用上の注意 35
5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適切な事項 35
6 本品の投与に際して留意すべき事項 35
6.1 使用上の注意 35
6.2 カルタヘナ第一種使用規程について 36
6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて 38
6.3.1 実施時期，対象者，及び主な内容 38
6.3.2 実施時の留意点 38
7 経過観察に際して留意すべき事項 39

8 本品の主な副作用のマネジメント 40
9 参考文献 41
10 付録 42
10.1 301 試験の有効性に関する Figures 42

1 基本情報

1.1 本品の名称及び一般名

製品名

ルクスターナ注*

*以下，本品と記載する。

国際一般名称（International Nonproprietary Name）

voretigene neparvovec

一般的名称

ボレチゲン　ネパルボベク

1.2 効能，効果又は性能

【効能，効果又は性能】

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

＜効能，効果又は性能に関連する使用上の注意＞

(1)遺伝学的検査により RPE65 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。

(2)適切な検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。

1.3 用法及び用量又は使用方法

【用法及び用量又は使用方法】

通常，1.5×10^{11} ベクターゲノム（vg）/0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は，短い投与間隔で実施するが，6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

本品のカプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する免疫応答のリスク低減を目的とした本品投与前後のプレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

(1) プレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に，感染症の有無を確認し，感染症が認められた場合は投与を中止し，回復してからプレドニゾロン及び本品の投与を行うこと。

(2) 本品を 1 眼目に投与する 3 日前から，下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。2 眼目のプレドニゾロンの投与開始は 1 眼目のプレドニゾロン投与と同じスケジュールに従い，1 眼目のプレドニゾロンの投与が終了していない場合は，2 眼目のプレドニゾロンの投与スケジュールを優先する。

表　プレドニゾロンの投与方法

本品投与前	投与 3 日前から 3 日間	プレドニゾロン 1mg/kg/日（最大 40mg/日）
本品投与後	4 日間（本品投与日を含む）	プレドニゾロン 1mg/kg/日（最大 40mg/日）
	その後 5 日間	プレドニゾロン 0.5mg/kg/日（最大 20mg/日）
	その後，1 日おきに 5 日間投与（1，3，5 日目に投与）	プレドニゾロン 0.5mg/kg/隔日（最大 20mg/日）

本品の調製及び網膜下投与手順

(3) 本品は投与前に製剤を専用希釈液で 10 倍希釈すること。本品の調製，網膜下投与は無菌的に行うとともに，以下の点に注意すること。また，調製から投与までの一連の手順及び使用する器具の詳細は，製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）

1) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後，調製し，解凍から 4 時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
2) 手術前に散瞳させてから，十分な麻酔を行い，結膜，角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
3) 投与前に本品の状態を確認し，粒子状物質，濁り及び変色が認められた場合には，本品を投与しないこと。
4) 硝子体を切除した後，本品を投与する。本品は上方血管アーケードに沿ったエリアで，中心窩から 2 mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。
5) 網膜下にブレブ（bleb）が観察されるまで本品をゆっくり少量ずつ投与し，その後続けて合計 0.3mL を同様に投与すること。
6) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
7) 可能な限り仰臥位で 24 時間安静にするよう患者に指導すること。

(4) 使用後の本品の残液，バイアル及び投与用注射筒等は，感染性廃棄物として，各医療機関の手順に従って密封等を行い，適切に廃棄すること。

2　本品の特徴と作用機序

本品は，正常 hRPE65 タンパク質を発現する遺伝子を導入する遺伝子治療を目的としたウイルスベクターである。本品では，正常な hRPE65 遺伝子を送達する運搬体として AAV2 が使用され

ている。AAV2 は，パルボウイルス科に属し，エンベロープを持たない直径約 26 nm の正二十面体ビリオン構造を示す 1 本鎖 DNA（ssDNA）ウイルスで，病原性がなく，ウイルス増殖にはヘルパーウイルス依存性を示す。

本品は 2 つの成分，すなわち 3874 ヌクレオチド（nt）の ssDNA ゲノム及びそれを被覆する AAV2 ウイルスカプシドで構成される。DNA ゲノム構造は，サイトメガロウイルス（CMV）エンハンサーをコードする真核細胞発現カセット，並びにニワトリ β アクチン（CβA）遺伝子のプロモーター，第 1 エクソン及び一部の第 1 イントロンからなる CβA 遺伝子由来配列で構成される。このハイブリッド型調節エレメントの下流に hRPE65 タンパク質をコードする配列及びウシ成長ホルモンポリアデニル化配列（bGH polyA）を挿入し，全ゲノム配列の両端に AAV2 末端逆位反復配列（ITR）が配置されている。

本品を網膜下に投与することにより，RPE 細胞に正常な hRPE65 タンパク質をコードする相補的デオキシリボ核酸（cDNA）が遺伝子導入され（遺伝子補充療法），視覚サイクルが回復する。なお，導入された遺伝子は染色体には組み込まれず，細胞の核内にエピソームとして留まる。

3 臨床成績

臨床試験の結果は，両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー（IRD）患者を対象とした第 III 相試験である 301 試験及び A11301 試験の有効性及び安全性結果を主に記載した。また，両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした第 I 相試験である 101 試験及び 102 試験の安全性結果の概要を示した。

3.1 試験デザイン

3.1.1 301 試験

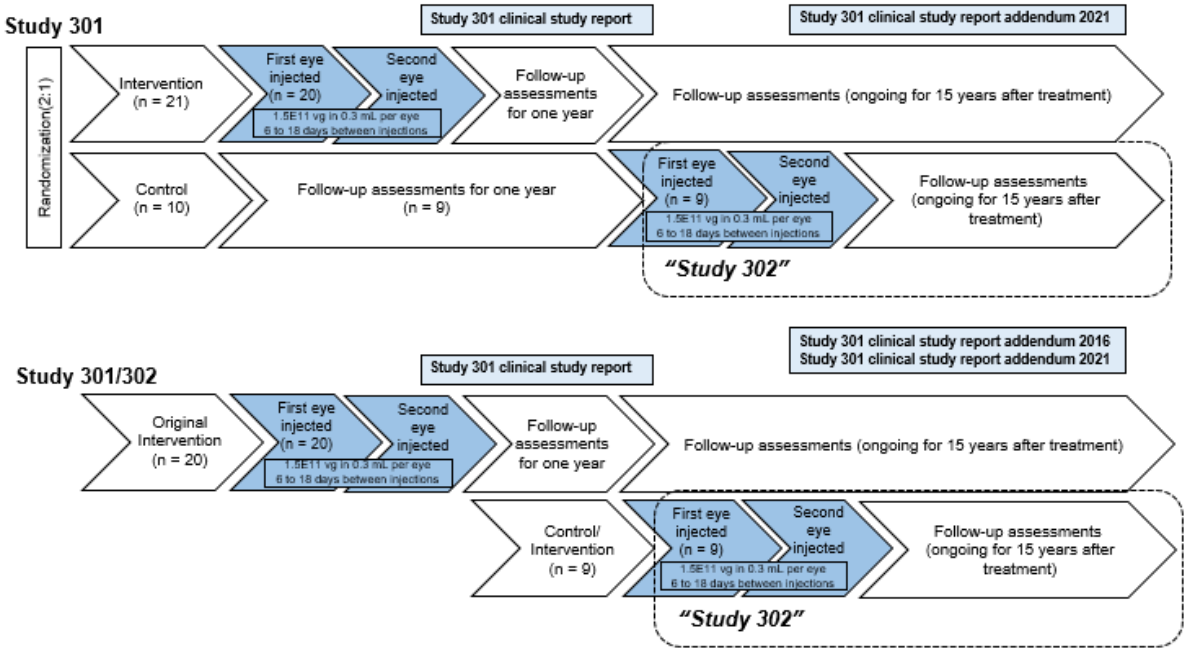
両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に，本品の有効性及び安全性を評価した，非遮蔽，ランダム化，無治療対照，第 III 相試験である。適格性が確認された被験者を介入群又は対照群に 2：1 の比でランダム化した。介入群に割り付けられた被験者には，本品（1.5×10^{11} vg/300 µL）を両眼に逐次的に網膜下投与した（投与間隔：6～18 日）。対照群に割り付けられた被験者は，無治療で 1 年間観察した後，クロスオーバーし，本品（1.5×10^{11} vg/300 µL）を両眼に逐次的に網膜下投与した（投与間隔：6～18 日）。

本品を網膜下投与された被験者は，同意取得後に長期フォローアップに移行し，投与後 15 年までフォローアップすることとした（Figure 3-1）。

本試験では，31 名が介入群又は対照群に 2：1 の比でランダム化された（介入群 21 名，対照群 10 名）。全被験者（N = 31）の平均年齢（SD）は 15.1（10.9）歳，年齢の中央値（範囲）は 11（4～44）歳であった。介入群では早期に中止した 1 名を除く 20 名の両眼に本品が網膜下投与された。対照群では早期に試験を中止した 1 名を除く 9 名が対照／介入群*にクロスオーバーし，両眼に本品が網膜下投与された。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群*

の 2 眼目の網膜下投与から最長 8 年（Year 8B*）まで，対照／介入群の 2 眼目の網膜下投与から最長 7 年（Year 7B*）までのデータが得られた。

Figure 3-1　　301 試験の治験デザインの概略



301 試験で対照群にランダム化された被験者がクロスオーバーした後，「対照／介入群」の被験者の試験期間を「302 試験」と呼称した。
本品網膜下投与後の有効性及び安全性の試験成績を両群併せて示す際には，試験名を「301/302 試験」と示した。
vg = vector genomes

*：本書では，visit 及び投与群の表記を以下で示した。

Visit の表記：

- B：2 眼目の本品投与後の時点。たとえば，Year 1B は，2 眼目の本品網膜下投与から 1 年後を意味する。
- C：対照群のベースラインを起点とした時点。たとえば，Year 1C は，ベースラインから 1 年後を意味する。

投与群の表記：

301 試験の Year 1B/C まで

- 介入群：301 試験で介入群にランダム化された被験者。
- 対照群：301 試験で対照群にランダム化された被験者。

301/302 試験

- Original 介入群：301 試験で介入群にランダム化された被験者を，301/302 試験では「Original 介入群」と表記した。
- 対照／介入群：301 試験で対照群にランダム化された被験者がクロスオーバーした後は，「対照／介入群」と表記した。また，本書では，対照／介入群の試験期間を 302 試験と呼称した。

主な選択基準

- CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され，両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるレーベル先天黒内障（LCA）と診断された患者
- 3 歳以上の患者
- 最高矯正視力が 20/60 未満（両眼），又は III4e イソプター（又は相当するもの）で測定した視野がいずれかの経線において 20 度未満（両眼）に該当する患者
- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により，以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者：
  - 後極内の網膜厚が OCT で 100 μm 超
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - III4e イソプター（又は相当するもの）による測定で，固視点の 30 度以内の視野が残存している
- MLMT（Multi-luminance Mobility Test）を評価可能な患者（評価可能の定義は以下のとおり）：
  - スクリーニング時に MLMT を実施し，400 Lux 以下の照度で，Accuracy score が 1 以下であった患者
  - スクリーニング時の 1 Lux の MLMT に 1 度も Pass できなかった患者

主な有効性の評価項目

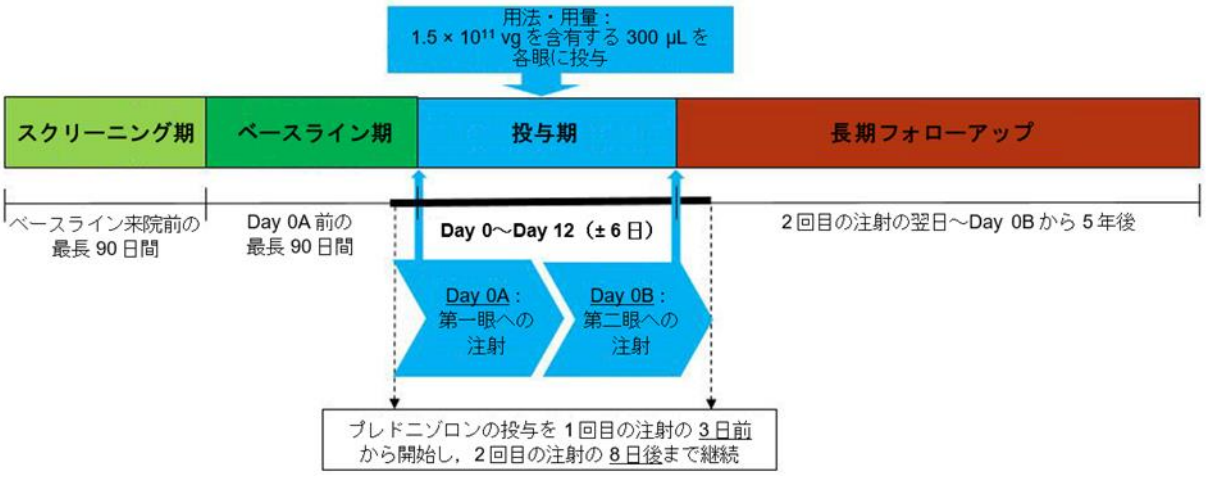
- 主要評価項目：Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量
- FST（Full-field stimulus test）（両眼平均，視標：白色光）のベースラインからの平均変化量
- 視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量（Off-chart 視力に対し，Holladay スケール，Lange スケールを用いて評価）
- 視野（両眼平均）のベースラインからの平均変化量（Goldmann 視野計で測定した動的視野，Humphrey 自動視野計で測定した静的視野）

3.1.2 A11301 試験

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者を対象に，本品の有効性及び安全性を評価した非遮蔽，単群，国内第 III 相試験である。適格性の確認された被験者に，本品（1.5×10^{11} vg/300 µL）を両眼に逐次的に網膜下投与した（投与間隔：6～18 日）。本試験の目標被験者数は，実施可能性を踏まえ少なくとも 1 名（最大 4 名）とし，試験期間は 5 年間とした（Figure 3-2）。

承認申請時の最新データカットオフ時点で，登録された 4 名全員の両眼に本品が網膜下投与された。4 名での平均年齢（SD）は 31.3（20.69）歳，年齢の中央値は 33.0 歳で，10 代が 2 名，40 代が 2 名であった。全被験者が 2 眼目の網膜下投与から 1 年後（Year 1B*）の評価を完了し，承認申請時の最新データカットオフ時点で，4 名全員が試験継続中であった。

Figure 3-2 A11301 試験の治験デザインの概略



*：本書では，visit の表記を以下で示した。

Visit の表記：

- A：1 眼目の本品投与後の時点
- B：2 眼目の本品投与後の時点。たとえば，Year 1B は，2 眼目の本品網膜下投与から 1 年後を意味する。

主な選択基準

- 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者。*RPE65* 遺伝子変異の分子学的診断は，国内の治験依頼者が指定した検査機関で確認しなければならない。
- 4 歳以上の患者。

- 視力（両眼）が 20/60 未満，又は III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した視野（両眼）がいずれかの経線において 20 度未満の患者。
- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法によって，十分な生存網膜細胞が確認される患者。以下のいずれかの条件を満たさなければならない。
  - OCT で測定された後極部の網膜厚が 100 μm を超える
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した，固視点の 30 度以内の残存視野

主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：FST（両眼平均，視標：白色光）のベースラインからの平均変化量
- 視野（両眼平均）のベースラインからの平均変化量
  - Goldmann 視野計で測定した動的視野：24 経線の合計度数（視標：III4e，V4e）
  - Humphrey 自動視野計で測定した静的視野：中心窩感度，黄斑閾値
- 視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量：
  - Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価（視力チャート上の最大の文字を識別できない被験者では，Off-chart 視力を測定した。）

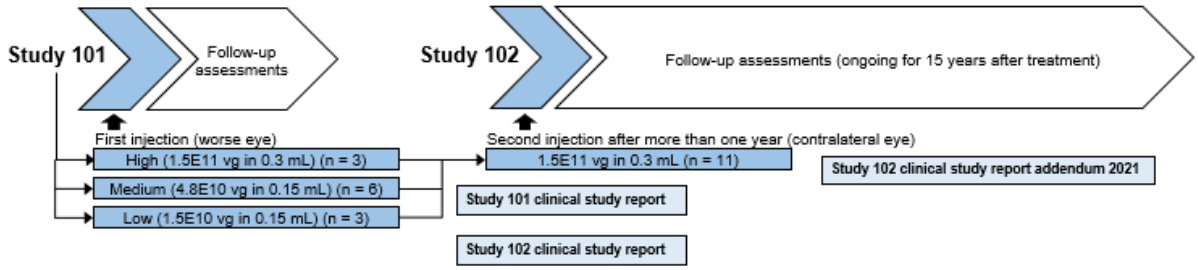
3.1.3 101 試験

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に，本品の安全性及び忍容性を評価した，非遮蔽，用量コホート漸増，第 I 相試験である。

適格性が確認された被験者に，原則，視機能が悪い方の片眼に本品を網膜下投与した。3 用量（低用量コホート：1.5×10^{10} vg/150 μL，中用量コホート：4.8×10^{10} vg/150 μL，及び高用量コホート：1.5×10^{11} vg/300 μL）のコホートを設定し，低用量コホートから被験者を組み入れた（Figure 3-3）。

101 試験に登録された 12 名（低用量コホート 3 名，中用量コホート 6 名，高用量コホート 3 名）全員の被験眼に本品が網膜下投与された。全被験者（N = 12）の平均年齢（SD）は 20.8（11.2）歳，年齢の中央値（範囲）は 19.5（8～44）歳であった。2014 年のデータカットオフ時点で 12 名中 11 名（91.7%）が試験を完了した。1 名（CH-13）は，102 試験への登録は不適格と判断され，101 試験から長期フォローアップに移行し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で長期フォローアップを継続中であった。

Figure 3-3 101 試験，102 試験の治験デザインの概略



vg = vector genomes

主な選択基準

- LCA と診断された成人又は小児。
- CLIA 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され，両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による LCA と診断された患者。
- 網膜下投与時の年齢が 8 歳以上の患者。
- 被験眼の視力が 20/160 以下又は視野が 20 度未満の患者。

主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

3.1.4 102 試験

101 試験を完了した両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に，本品の安全性及び忍容性を評価した，単施設，非遮蔽，第 I 相試験である。

適格性が確認された被験者に，101 試験で未投与の対側眼に本品（1.5×10^{11} vg/300 µL）を網膜下投与した。102 試験に参加した被験者は，同意取得後に長期フォローアップに移行した（Figure 3-3）。

101 試験に登録された全 12 名のうち，すべての適格基準を満たした 11 名が 102 試験に登録された。全被験者（N = 11）の平均年齢（SD）は 22.8（10.28）歳，年齢の中央値（範囲）は 23.0（11～46）歳であった。全被験者が 101 試験で未投与の対側眼に本品を網膜下投与された。Year 1 時点で 11 名全員が試験継続中であった。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，102 試験に不適格と判断された 1 名を含む計 12 名が，長期フォローアップを継続中であった。

主な選択基準

- 101 試験で本品を片眼に網膜下投与された患者。
- 視力が光覚弁以上である。

- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により，101 試験で本品を未投与の対側眼に以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者：
  - 後極部の網膜厚が 100 μm 超
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - 固視点の 50 度以内の視野が残存している

主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

3.2 有効性

3.2.1 301 試験

両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C（主要評価項目，301 試験）**

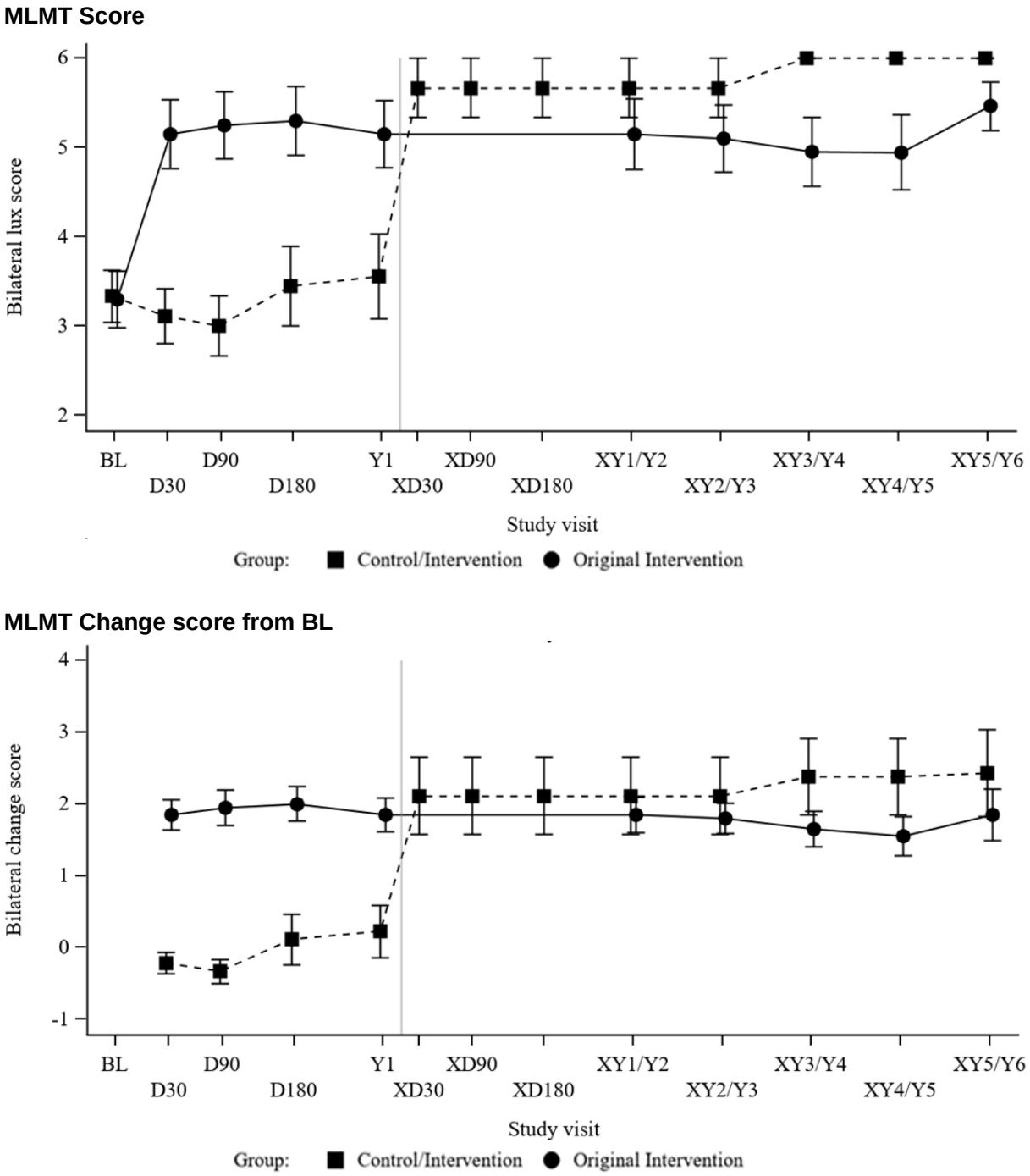
Year 1B/C での両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，介入群（n = 21）で 1.8（1.1），対照群（n = 10）で 0.2（1.0）であった。平均変化量の群間差（介入群 − 対照群）は 1.6（95%CI：0.72，2.41）であり，群間で有意な差が認められた（p = 0.001，permutation test）。介入群では，対照群と比較して MLMT スコアが平均で 1.6 改善し，臨床的に意味のある改善と考えられる MLMT スコア 1（照度レベルで 1 段階）を上回った。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

Year 1B における両眼 MLMT スコアの投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は Original 介入群（n = 20）で 1.9（1.0），対照／介入群（n = 9）で 2.1（1.6）であり，両群ともに投与前ベースラインと比較して平均で MLMT スコアが約 2（照度レベルで 2 段階）増加（改善）した。照度レベルで 2 段階の改善は，日常生活において遭遇する広範囲の照度の中で，患者自身が独立して移動できるようになることを示す。たとえば，夜間の屋外の駅や照明が点灯したオフィスビルの階段といった明所視の照度レベル（50 Lux）から，夜間の屋外駐車場等といった薄明視の照度レベル（4 Lux）の環境下へ患者自身が独立して移動できるようになると考えられる。

MLMT スコアは，Original 介入群と対照／介入群ともに本品網膜下投与後の Day 30B で改善し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた（Figure 3-4）。

Figure 3-4　両眼 MLMT スコアの推移（301/302 試験，mITT）



Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.1.2.5
BL = baseline; D = Day; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.
Note：Data presented as mean ± SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1. In the Control/Intervention group in Years XY3, XY4, and XY5, there was no variability (± SE) in the mean bilateral Lux score because all subjects with data had the same score (bilateral Lux score = 6) in those years.

■：対照／介入群，●：Original 介入群

FST（両眼平均，白色光）のベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）**

Year 1B/C での FST（白色光）のベースラインからの平均変化量（SE）は，介入群（n = 19）で−2.08（0.29） $log_{10}(cd.s/m^2)$，対照群（n = 9）で 0.04（0.44） $log_{10}(cd.s/m^2)$であった。平均変化量の群間差（介入群 − 対照群）は−2.11（95%CI：−3.19，−1.04） $log_{10}(cd.s/m^2)$であり，群間で有意な差が認められた（p < 0.001，repeated measures model）。

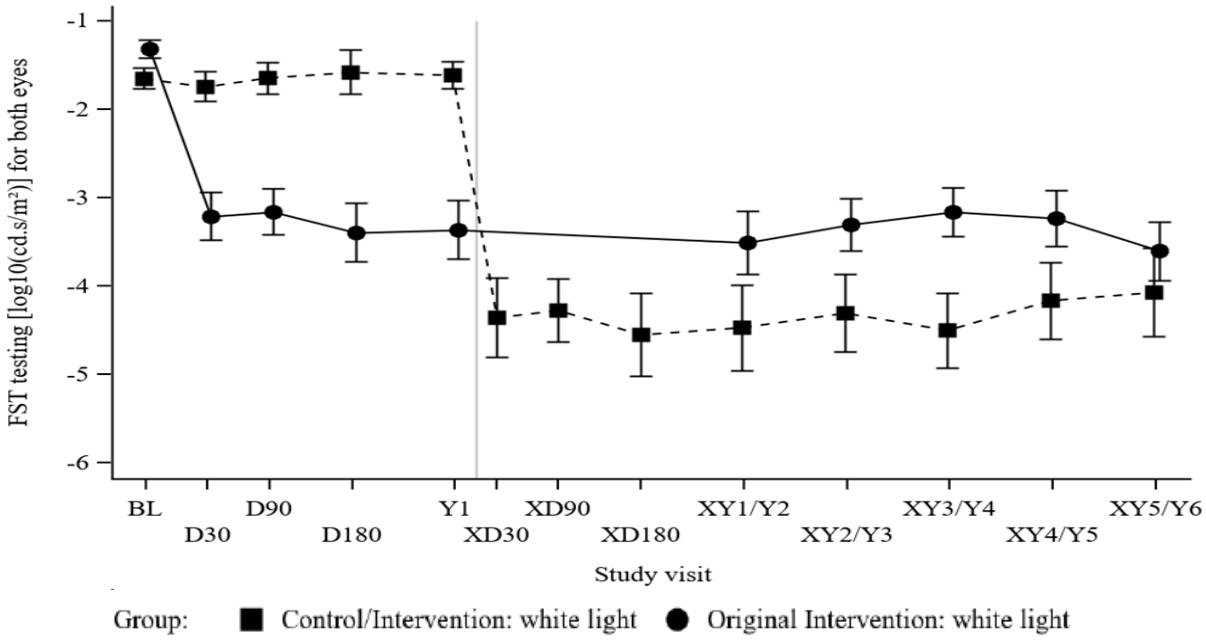
- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

Year 1B での FST（両眼平均）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は，Original 介入群（n = 19）で−2.10（1.58） $log_{10}(cd.s/m^2)$，対照／介入群（n = 9）で−2.86（1.49） $log_{10}(cd.s/m^2)$であった。両群とも本品網膜下投与後の FST の変化は 2 log_{10} 超であり，網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。また，複数回測定した際の変動の範囲内とされる 0.3 $log_{10}(cd.s/m^2)$（Klein and Birch 2009，Bittner et al. 2014），及び臨床的に意味のある閾値［1 $log_{10}(cd.s/m^2)$］（Russell et al. 2017）を大きく上回った。

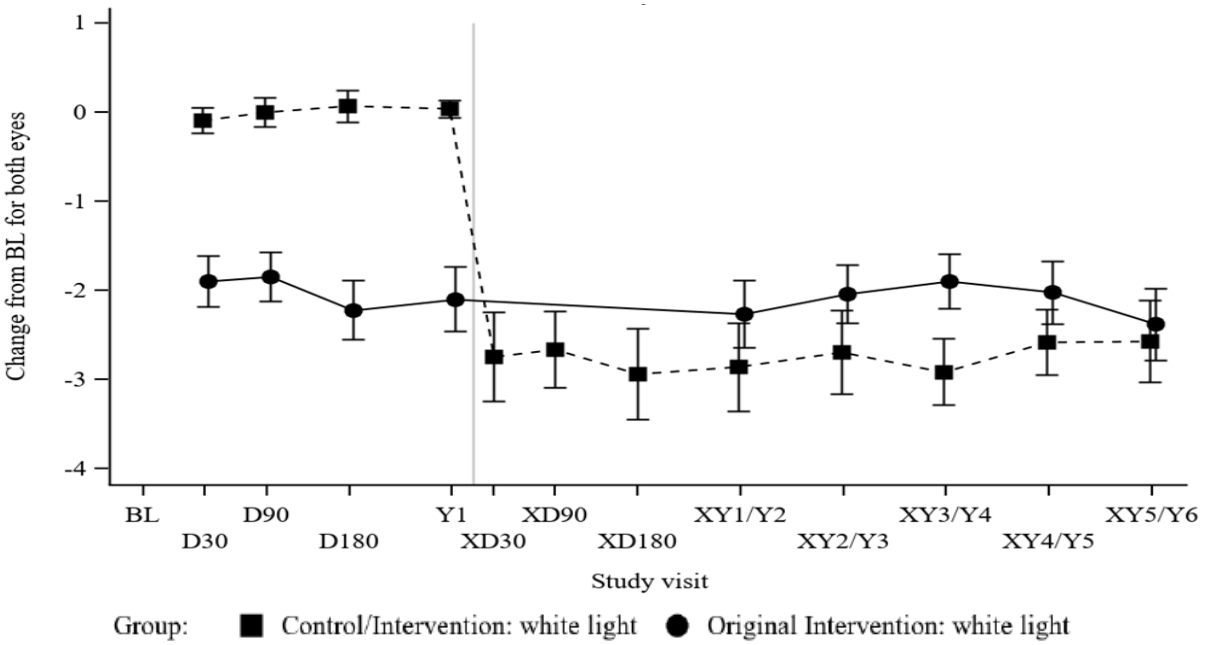
FST の投与前ベースラインからの平均変化量の推移は，両群ともに投与前ベースラインから Day 30B で大きく減少（改善）し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた（Figure 3-5）。

Figure 3-5 FST（両眼平均）の推移（301/302 試験，mITT，白色光）

FST［log_{10}(cd.s/m^2)］



FST change from BL



Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.2.2.1
BL = baseline; cd.s/m^2 = candela second per meter squared; D = day; FST = Full-field light sensitivity threshold; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.
Note：Data presented as mean ± SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）**

Year 1B/C の視力（Holladay スケール）のベースラインからの平均変化量の群間差（介入群 − 対照群）は−0.16（95%CI：−0.41，0.08）logMAR であり，群間で有意差はみられなかった（p = 0.17, repeated measures model）。しかしながら，介入群では対照群に比べ視力チャートで 8 文字に相当する改善の差がみられた。

Lange スケールで評価した場合の Year 1B/C の視力のベースラインからの平均変化量の群間差（介入群 − 対照群）は−0.16（−0.31，−0.01）logMAR であった（nominal p = 0.035，repeated measures model）。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

視力（Holladay スケール）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）の推移は，Original 介入群では，本品網膜下投与後の Day 30B から改善がみられ，概ね Year 6B まで持続した。なお，Year 4B 及び Year 5B では一過性の悪化がみられた。これは，有害事象（網膜剥離及び黄斑線維症）により視力が悪化した 2 名（IA-52，CH-25）の結果が影響したものと考えられた。対照／介入群では，Original 介入群と比べて本品網膜下投与後の logMAR の変化は小さかったが，投与前ベースラインと比べ Year 5B まで緩徐に改善（減少）した（Figure 10-1）。

Lange スケールで評価した結果は，Holladay スケールで評価した結果と比べ，全体的に同様の傾向を示した。群別には，Original 介入群での Year 4B（Y4）以降の視力の変動は Holladay スケールで評価した結果より小さかった（Figure 10-2）。

Goldmann 視野計で測定した動的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

Year 1B/C での III4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量（SD）の群間差（介入群 − 対照群）は 378.7（95%CI：145.5，612.0）であった（nominal p = 0.006，Wilcoxon rank-sum test）。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

III4e を視標とした 24 経線の合計度数は，Original 介入群及び対照／介入群のいずれも投与前ベースラインから Day 30B に大きく増加（改善）し，その後，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで概ね効果の持続が認められた。本品の網膜下投与により網膜の光感受性領域の増加が示された（Figure 10-3）。

Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

Year 1B/C での中心窩感度のベースラインからの平均変化量（SD）の群間差（介入群 − 対照群）は 0.04（95%CI：−7.1，7.2） dB であった（nominal p = 0.18，Wilcoxon rank-sum test）。

Year 1B/C での黄斑閾値のベースラインからの平均変化量（SD）の群間差（介入群 − 対照群）は 7.9（95%CI：3.5，12.2） dB であった（nominal $p < 0.001$，Wilcoxon rank-sum test）。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

中心窩感度は，本品が投与された全被験者で Year 1B まで緩徐に改善（増加）し，その後 Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで概ね維持されていた（Figure 10-4）。

黄斑閾値は，Original 介入群，対照／介入群のいずれも投与前ベースラインから Day 30B に大きく増加（改善）し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた（Figure 10-5）。

301/302 試験の Year 1B では，投与前ベースラインと比べ黄斑閾値の顕著な改善が認められたが，中心窩感度の改善は軽微であった。視力の結果と同様に，中心窩の感度は錐体細胞を介した機能であり，本品網膜下投与により中心窩感度が改善しない可能性が考えられた。また黄斑閾値の結果から，黄斑毒性又は黄斑機能障害は認められなかった。

3.2.2 A11301 試験；データカットオフ：承認申請時の最新データカットオフ日

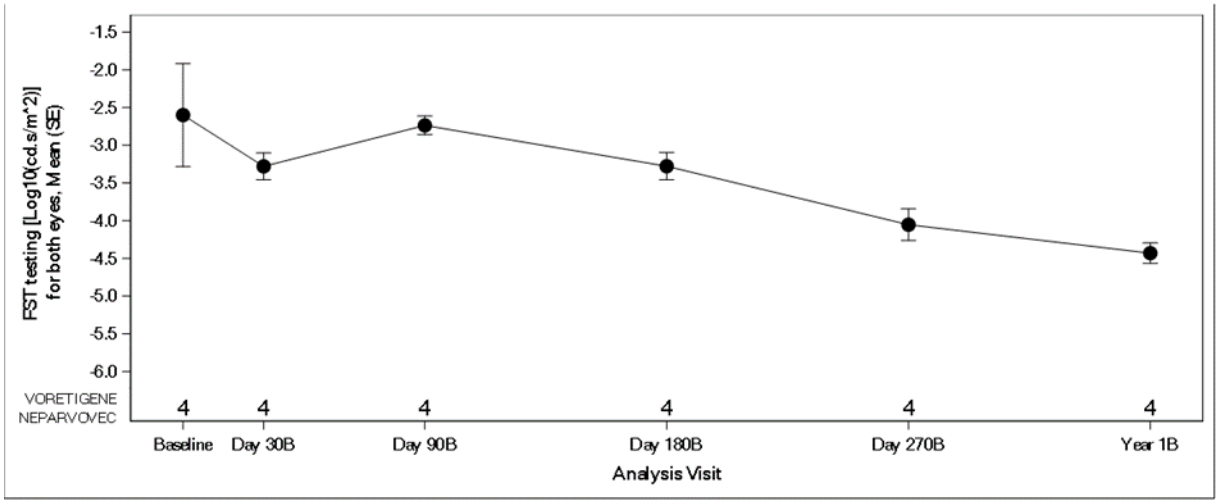
FST（両眼平均，白色光）のベースラインからの平均変化量

ベースラインの FST の平均値（範囲）は−2.599（−3.85～−1.26） $\log_{10}(cd.s/m^2)$であった。Year 1B での FST のベースラインからの平均変化量（範囲）は，−1.831（−3.54～−0.56） $\log_{10}(cd.s/m^2)$であり，ベースラインから減少（改善）した（Figure 3-6）。

被験者別の推移は，4 名中 2 名は Day 30B から，残り 2 名は Day 270B から改善がみられ，その後 Year 1B まで維持された（Figure 3-7）。

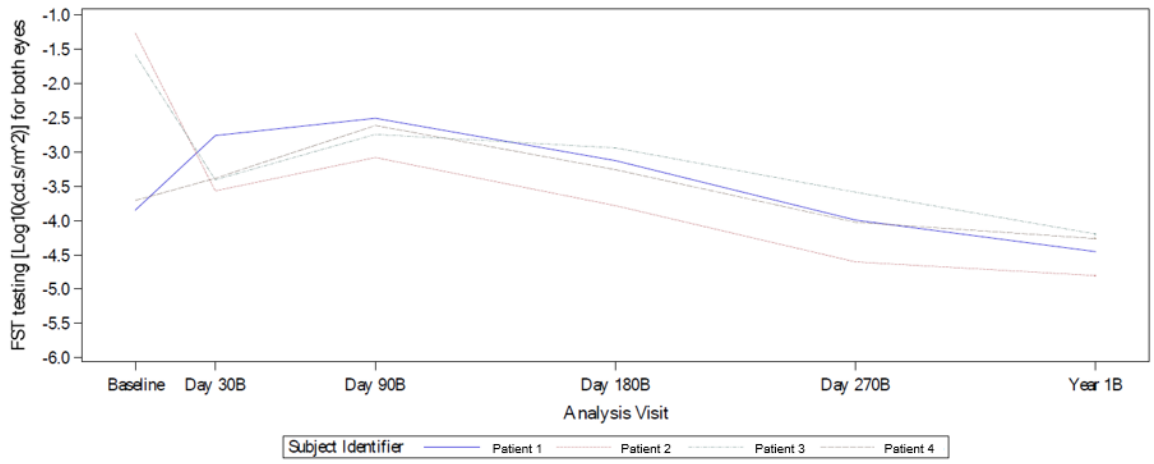
Year 1B での FST のベースラインからの変化量は，いずれの被験者も複数回測定した際の変動の範囲内とされる 0.3 $\log_{10}(cd.s/m^2)$（Klein and Birch 2009，Bittner et al. 2014）を上回った。また 4 名中 2 名は臨床的に意味のある閾値である 1 $\log_{10}(cd.s/m^2)$（Russell et al. 2017）を上回った。当該 2 名での FST のベースラインからの変化量は 2 $\log_{10}(cd.s/m^2)$ 以上であり，網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。

Figure 3-6　　各評価時点での FST（両眼平均）の推移（A11301 試験，FAS，白色光）



Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-1.2

Figure 3-7　　被験者ごとの FST（両眼平均）の推移（A11301 試験，FAS，白色光）



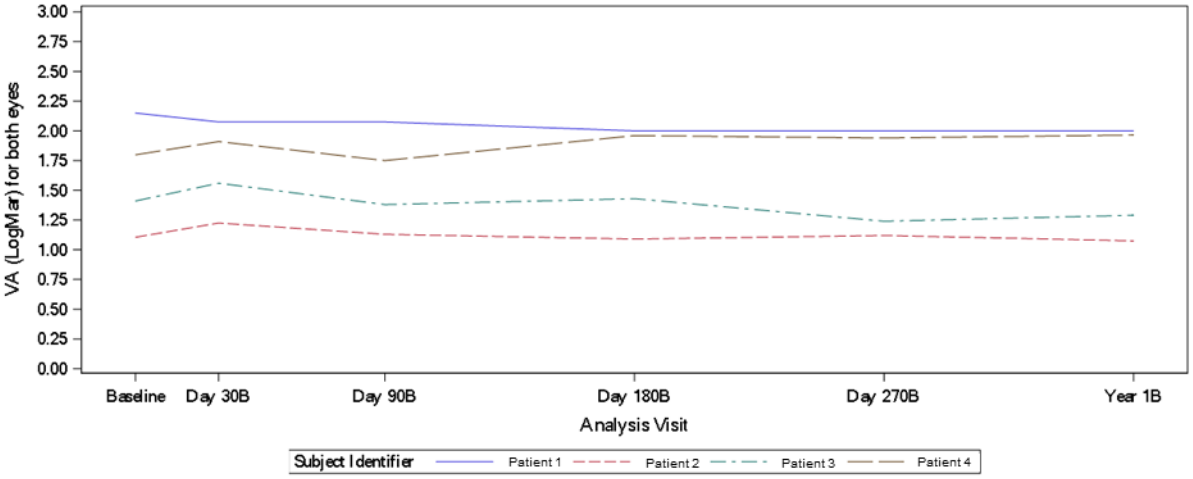
Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-1.1

視力

ベースラインの視力（両眼平均，Lange スケール）の平均値（範囲）は 1.616（1.11～2.15） logMAR であった。Year 1B での視力のベースラインからの平均変化量（範囲）は，−0.033（−0.15～0.17） logMAR であり，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

被験者ごとの Year 1B までのベースラインからの変化量は，いずれの被験者でも治験期間を通じて小さかった（Figure 3-8）。1名はベースラインで両眼ともに手動弁であったが，第1眼はDay 30Bに，第2眼はDay 180Bに指数弁に改善し，Year 1Bまで維持された。

Figure 3-8　被験者ごとの視力（両眼平均）の推移（A11301 試験，FAS，Lange スケール）



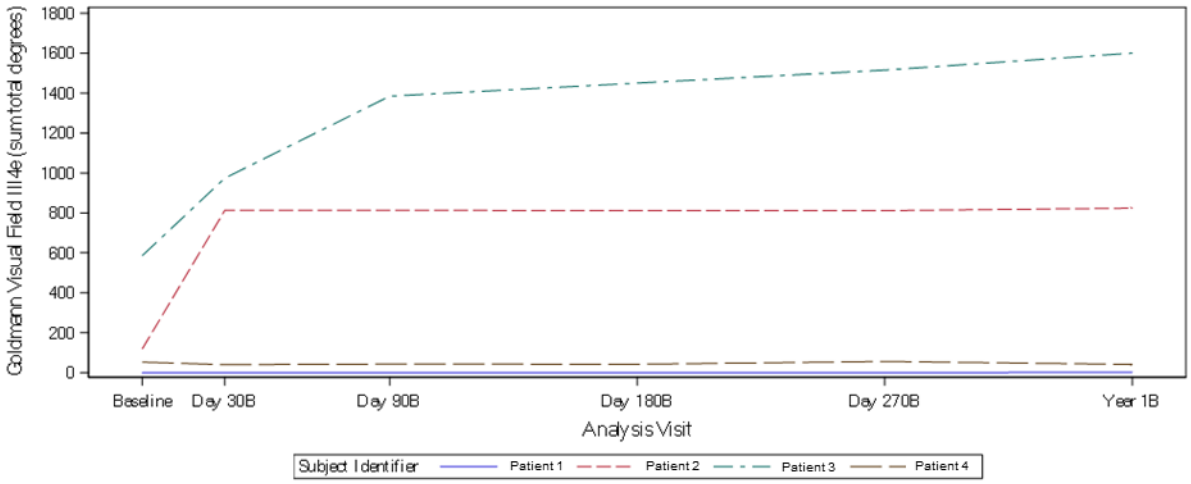
Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-3.1
Post-surgical visit data (Day 1A, Day 3A, Day 1B, Day3B, and Day 14B) are not presented in this figure.

Goldmann 視野計で測定した動的視野（両眼平均）

ベースラインの III4e を視標とした 24 経線の合計度数の平均値（範囲）は，189.5（0～586）であった。Year 1B での III4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量（範囲）は，427.8（−11～1014）であった。被験者別では，2 名はベースラインからの変化は認められなかったが，残り 2 名は Day 30B から改善が認められ，Year 1B まで維持された（Figure 3-9）。このうち 1 名は，Year 1B における実測値（1600）が，視覚健常者の視野［1200～1400（III4e），Chung et al. 2019］と同等のレベルまで改善した。

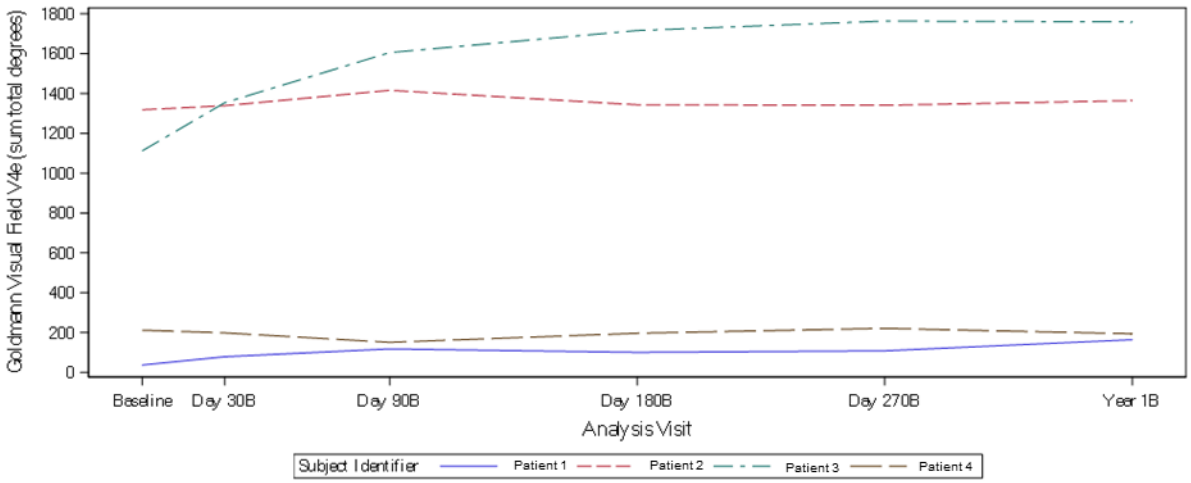
ベースラインの V4e を視標とした 24 経線の合計度数の平均値（範囲）は 670.0（38～1318）であった。Year 1B での V4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量（範囲）は，200.5（−18～647）であった。被験者別では，1 名はベースラインから Year 1B まで変化がみられなかったが，その他 3 名では増加（改善）した（Figure 3-10）。このうち 2 名はベースラインの時点で 1318 及び 1112 であったが，本品の網膜下投与後にさらなる改善が認められ，Year 1B における実測値（1364 及び 1759）が視覚健常者の視野［1400～1800（V4e），Chung et al. 2019］と同等のレベルまで改善した。残り 1 名では，ベースラインの時点で非常に狭い視野（38）を示していたが，Year 1B（165）にかけて増加（改善）した。

Figure 3-9　被験者ごとの Goldmann 視野計（視標：III4e）で測定した動的視野の推移（A11301 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

Figure 3-10　被験者ごとの Goldmann 視野計（視標：V4e）で測定した動的視野の推移（A11301 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

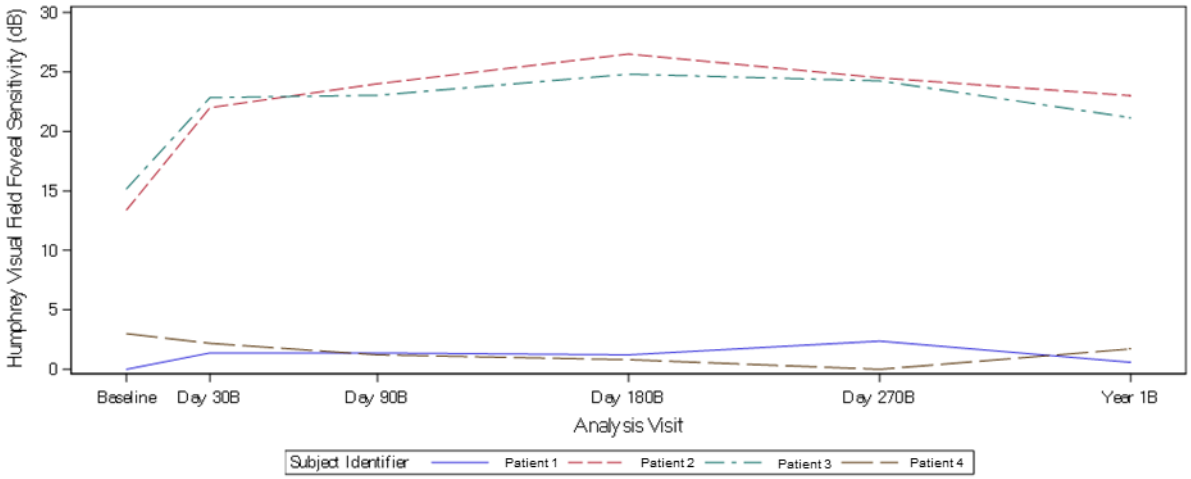
Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

ベースラインの中心窩感度の平均値（範囲）は 7.880（0.00 ～ 15.15） dB であった。Year 1B での中心窩感度のベースラインからの平均変化量（範囲）は，3.734（−1.29～9.63） dB であった。

被験者別では，2 名はベースラインからほとんど変化はなかったが，残り 2 名は Day 30B から増加（改善）し，Year 1B まで維持された（Figure 3-11）。

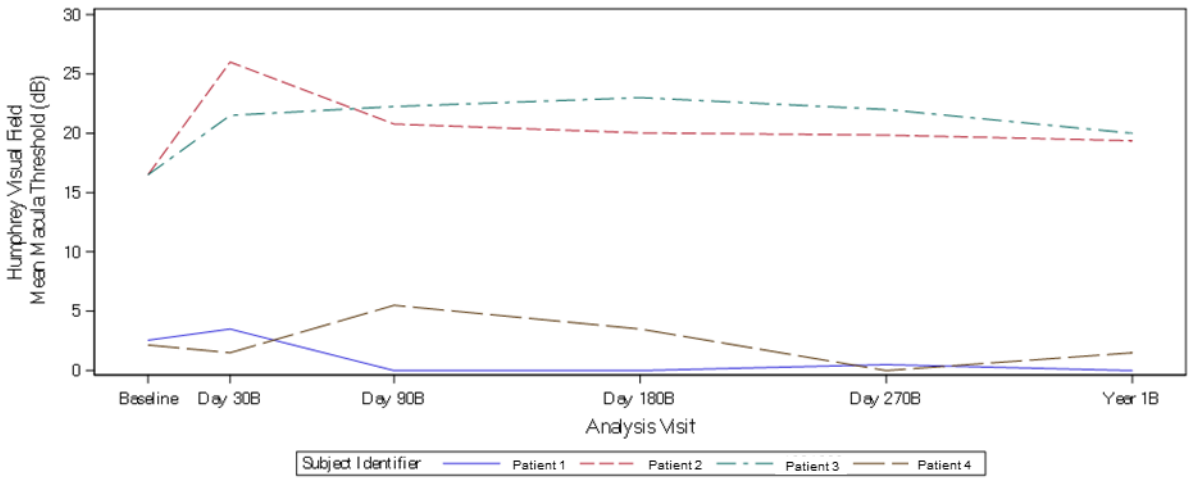
ベースラインの黄斑閾値の平均値（範囲）は 9.428（2.16～16.50） dB であった。Year 1B での黄斑閾値のベースラインからの平均変化量（範囲）は，0.790（−2.56～3.50） dB であった。いずれの被験者もベースラインから明らかな変化はみられなかった（Figure 3-12）。

Figure 3-11　被験者ごとの Humphrey 自動視野計で測定した中心窩感度の推移（A11301 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

Figure 3-12　被験者ごとの Humphrey 自動視野計で測定した黄斑閾値の推移（A11301 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

3.3 安全性

第 III 相試験である 301/302 試験と A11301 試験では，Year 1B のカットオフ日までに発現した有害事象を要約した。また，長期安全性を評価するため，101/102 試験，及び 301/302 試験の，本品の初回投与から承認申請時点の最新のデータカットオフまでの累積安全性データを評価した。さらに，101/102 試験及び 301/302 試験は長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ），A11301 試験は 1 年（承認申請時の最新データカットオフデータカットオフ）のデータを対象に，EU RMP Version 2.1 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象を評価した。

3.3.1 301 試験

安全性解析対象集団（SAF）29 名（Original 介入群：20 名，対照／介入群：9 名）において，初回投与以降 Year 1B までに，有害事象は全被験者に発現した。比較的よくみられた PT 別有害事象は，頭痛（45%），白血球増加症（38%），悪心及び嘔吐（各 34%），及び発熱（31%）であった（Table 3-1）。

Table 3-1 PT 別の有害事象（全体で発現割合 10%以上）の発現被験者及び発現割合（301/302 試験，初回投与以降 Year 1B，SAF）

	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(100)	9	(100)	29	(100)
頭痛	7	(35)	6	(67)	13	(45)
白血球増加症	9	(45)	2	(22)	11	(38)
悪心	6	(30)	4	(44)	10	(34)
嘔吐	8	(40)	2	(22)	10	(34)
発熱	7	(35)	2	(22)	9	(31)
鼻咽頭炎	7	(35)	1	(11)	8	(28)
咳嗽	6	(30)	2	(22)	8	(28)
口腔咽頭痛	6	(30)	1	(11)	7	(24)
眼圧上昇	4	(20)	1	(11)	5	(17)
鼻閉	2	(10)	2	(22)	4	(14)
白内障	3	(15)	0		3	(10)
網膜沈着物	0		3	(33)	3	(10)
網膜裂孔	2	(10)	1	(11)	3	(10)
上腹部痛	2	(10)	1	(11)	3	(10)
血尿	3	(15)	0		3	(10)

Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR adam1-Table 14.3.1.2

初回投与以降 Year 1B までに，治験製品と関連ありと判断された有害事象として網膜沈着物（3 名 3 件）が報告された。これら 3 件はいずれも軽度で一過性であり，処置を要することなく，後遺症なく消失した。また，投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は全体で 66%であった。比較的よくみられた PT 別の事象は，眼圧上昇（14%），白内障，悪心，及び網膜裂孔（各 10%）であった。

初回投与以降 Year 1B までに，重篤な有害事象は全体で 3 名 4 件（痙攣 1 件，医薬品副作用 2 件，網膜障害 1 件）に報告された。

Year 1B/C までに介入群で報告された痙攣 1 件，医薬品副作用 2 件は，治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。痙攣は後遺症（慢性化／安定）を伴う消失，医薬品副作用はいずれも後遺症なく消失した。Year 1B/C 以降新たに報告された事象は，対照／介入群に報告された網膜障害（右眼，2 眼目）であった。2 眼目の投与から 27 日後に中心窩機能の喪失（網膜障害）が報告され，投与手技との関連ありと判断された。網膜中心部が菲薄化し，臨床的に重要な視力低下が認められ，Year 1B までに消失しなかった。その後，当該有害事象は後遺症を伴う消失と判断された。

なお，中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

3.3.2 A11301 試験；データカットオフ：承認申請時の最新データカットオフ日

有害事象は全被験者（4 名）に発現した。初回投与以降 Year 1B までに報告された SOC 別の有害事象は「臨床検査」（100%，4 名）が最も多く，次いで「眼障害」及び「胃腸障害」（各 75%，3 名）であった（Table 3-2）。

PT 別有害事象は白血球数増加（4 名）が最も多く，次いで眼痛及び便秘（各 2 名）であった。

治験製品と関連ありと判断された有害事象はなかった。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 50.0%であり，PT 別の内訳は眼痛（50.0%）であった。また，周術期副腎皮質ステロイドと関連ありと判断された有害事象の発現割合は 100%であり，PT 別の内訳は白血球数増加（100%）及び便秘（50.0%）であった。

Table 3-2 SOC 別及び PT 別の有害事象の発現被験者数及び発現割合（A11301 試験，Year 1B，SAF）

SOC PT	LTW888 N = 4 n (%)
合計	4 (100)
眼障害	3 (75.0)
眼痛	2 (50.0)
ドライアイ	1 (25.0)
胃腸障害	3 (75.0)
便秘	2 (50.0)
腹痛	1 (25.0)
嘔吐	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)
発熱	1 (25.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (25.0)
足関節部骨折	1 (25.0)
臨床検査	4 (100)
白血球数増加	4 (100)
眼圧上昇	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
生殖系および乳房障害	1 (25.0)
子宮付属器捻転 a)	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)
ざ瘡	1 (25.0)
皮膚乾燥	1 (25.0)

Source：5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Table 14.3.1-1.1
a) Year 1B のデータベースロック以降，事象名が卵巣嚢胞捻転に変更された。
- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.

なお，Year 1B のデータベースロック以降に，子宮付属器捻転の事象名が卵巣嚢胞捻転に更新された。本書では，更新後の事象名に基づき記載した。

重篤な有害事象として，1 名に重篤な有害事象（卵巣嚢胞捻転）が報告された。本事象は治験製品，投与手技，又は周術期副腎皮質ステロイドとの関連なしと判断された。本事象は消失した。

なお，中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

3.3.3 長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ）

3.3.3.1 101/102 試験

101/102 試験では，101 試験のデータを含む，本品の初回投与から承認申請時点の最新のデータカットオフまでの累積安全性データを評価した。

安全性解析対象集団（SAF）12 名において，初回投与以降承認申請時点の最新のデータカットオフまでに報告された，比較的よくみられた PT 別有害事象（発現割合 30%以上）の発現被験者数及び発現割合を Table 3-3 に示す。最もよくみられた事象は，結膜充血，発熱，上咽頭炎，及び頭痛（各 66.7%）であり，次いで白血球増加症，腹部不快感，インフルエンザ，及び血尿（各 50.0%）であった。

治験製品と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった。PT 別の投与手技と関連ありと判断された有害事象は，結膜充血（66.7%，8 名）が最も多く，次いで白内障（33.3%，4 名），角膜縁凹窩（25.0%，3 名）であった。

重篤な有害事象は 5 名 6 件（眼圧上昇，下肢骨折，停留精巣，錯感覚，大腸腺腫，痔瘻）報告された。いずれの事象も治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。いずれの事象も処置なく消失した（Table 3-4）。

なお，中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

Table 3-3 PT 別の有害事象（発現割合 30%以上）の発現被験者数及び発現割合（101/102 試験，長期フォローアップ，SAF）

PT	LTW888 N = 12 n (%)
合計	12 (100)
結膜充血	8 (66.7)
発熱	8 (66.7)
上咽頭炎	8 (66.7)
頭痛	8 (66.7)
白血球増加症	6 (50.0)
腹部不快感	6 (50.0)
インフルエンザ	6 (50.0)
血尿	6 (50.0)
白内障	5 (41.7)
挫傷	5 (41.7)
低血糖	5 (41.7)
咳嗽	5 (41.7)

PT	LTW888 N = 12 n (%)
悪心	4 (33.3)
耳感染	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	4 (33.3)
高血糖	4 (33.3)
蛋白尿	4 (33.3)
口腔咽頭痛	4 (33.3)

Source：5.3.5.3-2-J-SCS Appendix 1-Table 1.2-1
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.
- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table 3-4　　重篤な有害事象（101/102 試験，長期フォローアップ，SAF）

PT	LTW888 N = 12 n (%)
合計	5 (41.7)
停留精巣	1 (8.3)
痔瘻	1 (8.3)
下肢骨折	1 (8.3)
眼圧上昇	1 (8.3)
大腸腺腫	1 (8.3)
錯感覚	1 (8.3)

Source：5.3.5.3-2-J-SCS Appendix 1-Table 1.2-3
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.
- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

3.3.3.2　301/302 試験

安全性解析対象集団（SAF）29名（Original介入群：20名，対照／介入群：9名）において，初回投与以降承認申請時点の最新のデータカットオフまでに報告された，比較的よくみられた PT別の有害事象（全体で発現割合 30%以上）は，頭痛（45%，13/29 名），白血球増加症（38%，11/29名），悪心，嘔吐，及び発熱（各 34%，10/29名）であった（Table 3-5）。

治験製品と関連ありと判断された有害事象は，網膜沈着物（10%，3/29 名，3 件）のみであった。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，全体で 66%（19/29 名）であった。比較的よくみられたPT別の事象は，白内障（24%，7/29名，12件），眼圧上昇（14%，4/29名，6件），悪心（10%，3/29名，4件），及び網膜裂孔（10%，3/29名，3件）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 28%（8/29 名）であった（Table 3-6）。PT 別で全体の 2 名以上に報告された重篤な有害事象は，医薬品副作用（7%，2/29 名）であり，その他の事象は 1 名のみの報告であった。網膜小窩障害及び網膜剥離（各 1 名）は投与手技との関連ありと判断されたが，その他の事象はいずれも治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で急性骨髄性白血病は継続中であったが，その他の事象はいずれも消失した。

なお，中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

Table 3-5　PT 別の有害事象（全体で発現割合 10%以上）の発現被験者数及び発現割合（301/302 試験，長期フォローアップ，SAF）

	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(100)	9	(100)	29	(100)
頭痛	7	(35)	6	(67)	13	(45)
白血球増加症	9	(45)	2	(22)	11	(38)
悪心	6	(30)	4	(44)	10	(34)
嘔吐	8	(40)	2	(22)	10	(34)
発熱	8	(40)	2	(22)	10	(34)
白内障	6	(30)	2	(22)	8	(28)
上咽頭炎	7	(35)	1	(11)	8	(28)
咳嗽	6	(30)	2	(22)	8	(28)
口腔咽頭痛	6	(30)	1	(11)	7	(24)
眼圧上昇	4	(20)	1	(11)	5	(17)
鼻閉	2	(10)	2	(22)	4	(14)
網膜沈着物	0		3	(33)	3	(10)
網膜裂孔	2	(10)	1	(11)	3	(10)
下痢	3	(15)	0		3	(10)
血尿	3	(15)	0		3	(10)

Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Table 14.3.1.2.4
-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table 3-6　重篤な有害事象（301/302 試験，長期フォローアップ，SAF）

	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(30)	2	(22)	8	(28)
医薬品副作用	2	(10)	0		2	(7)
無胎芽妊娠 [a)]	1	(8)	0		1	(6)
異所性妊娠 [a)]	1	(8)	0		1	(6)

PT	Original Intervention N = 20 n	(%)	Control/ Intervention N = 9 n	(%)	Total N = 29 n	(%)
月経過多 a)	1	(8)	0		1	(6)
網膜剥離	1	(5)	0		1	(3)
網膜小窩障害	0		1	(11)	1	(3)
COVID-19 肺炎	1	(5)	0		1	(3)
肺炎	1	(5)	0		1	(3)
急性骨髄性白血病	0		1	(11)	1	(3)
痙攣発作	1	(5)	0		1	(3)
Self harm	1	(5)	0		1	(3)

Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Table 14.3.1.2.16
a) Denominator includes only subjects who are male/female.
b) Reported with preferred term of intentional self-injury and verbatim term of deliberate self-harm on the CIOMS form and throughout the CSR addendum.
承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

3.3.4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象

101/102 試験及び 301/302 試験は長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ），A11301 試験は 1 年（承認申請時の最新データカットオフ）のデータを対象に重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象を評価した（Table 3-7）。臨床開発プログラム全体で，合計 45 名（89 眼）が本品の網膜下投与を受けた。

Table 3-7 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況［101/102 試験・301/302 試験（長期フォローアップ），A11301 試験（Year 1），SAF］

		101/102 N = 12 n (%)	301/302 N = 29 n (%)	A11301 N = 4 n (%)	合計 N = 45 n (%)
重要な特定されたリスク	白内障	5 (41.7)	8 (27.6)	0	13 (28.9)
	眼圧上昇	3 (25.0)	5 (17.2)	1 (25.0)	9 (20.0)
	黄斑部疾患	3 (25.0)	4 (13.8)	0	7 (15.6)
	網膜裂孔	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
	投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
	網膜剥離	0	2 (6.9)	0	2 (4.4)
重要な潜在的リスク	進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失	0	0	0	0
	腫瘍原性	4 (33.3)	3 (10.3)	0 a)	7 (15.6)
	宿主免疫応答	0	0	0	0
	第三者への伝播	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-J-SCS appendix 1-Table 2.1-1
- A subject with multiple occurrences is counted only once for the same risk.

	101/102 N = 12 n (%)	301/302 N = 29 n (%)	A11301 N = 4 n (%)	合計 N = 45 n (%)

- Risk names are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within risk by descending frequency of AEs in total.
-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計
- In 1 subject from A11301, a reported event of adnexal torsion (PT) was updated to ovarian cyst torsion (PT) after 1 year DBL.
a) データカットオフ以降，事象名（PT）が子宮付属器捻転から卵巣嚢胞捻転に更新された。本事象は MedDRA の多軸性により腫瘍原性に関連する事象に該当すると考えられた。

白内障

臨床試験全体で，45 名中 13 名（28.9%）に白内障が発現した。白内障を発現した 13 名中 2 名はベースライン時に白内障を合併していた。臨床試験全体で発現した白内障はいずれも非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なしと判断され，11 名が投与手技と関連ありと判断された。白内障の発現時期は，多くが本品の網膜下投与後 1 年以降であった。13 名中 7 名は，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で継続中であったが，その他の被験者は，後遺症なく消失又は回復中であった。

眼圧上昇

臨床試験全体で，45 名中 9 名（20.0%）に眼圧上昇が発現した。1 名に発現した重篤な眼圧上昇を除き非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なしと判断され，重篤な眼圧上昇を含む 3 名は投与手技と関連なし，残り 6 名は投与手技と関連ありと判断された。眼圧上昇の発現時期は，多くが投与後 1 ヵ月以内であった。いずれの事象もほとんどが一過性で，無処置又は薬物療法等により消失した。

黄斑部疾患

黄斑部疾患には，黄斑円孔，眼の障害（報告名 foveal dehiscence），黄斑症（報告名 macular pucker），黄斑線維症，網膜小窩障害（報告名 foveal thinning 及び loss of foveal function），黄斑変性（報告名 macular thinning）が含まれた。

臨床試験全体で，45 名中 7 名（15.6%）に黄斑部疾患が発現した。黄斑部疾患は 1 名に発現した重篤な網膜小窩障害を除き非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なし，投与手技との関連ありと判断された。また重篤な網膜小窩障害は投与手技との関連ありと判断され，後遺症を伴う消失と判断された。黄斑部疾患の発現時期は，11 件中 7 件が投与後 1 ヵ月以内であった。また，11 件中 4 件（黄斑繊維症 2 件，黄斑円孔 1 件，黄斑症 1 件）は承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で継続中であったが，その他 7 件は無処置又は薬物治療等により消失した。

網膜裂孔

臨床試験全体で，45 名中 4 名（8.9%）に網膜裂孔が発現した。いずれも非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なし，投与手技との関連ありと判断された。また，いずれもレーザー光凝固術等の処置により後遺症なく消失した。網膜裂孔の発現時期は，本品の網膜下投与後 2 週間以内の発現であった。

網膜剥離

臨床試験全体で，45 名中 2 名（4.4%）に網膜剥離が発現した。重症度は軽度又は中等度であった。1 名は重篤な有害事象として報告され，硝子体手術等の処置により後遺症を伴う消失と判断された。残り 1 名に発現した網膜剥離は，レーザー光凝固術等の処置により消失した。いずれも治験製品との関連なし，投与手技との関連ありと判断された。2 名の網膜剥離の発現時期は，本品の網膜下投与から 4～5 年後であった。

網脈絡膜萎縮

本品を用いた治療後に注射部位の周囲に網脈絡膜萎縮がみられることがある。その原因ついてはよくわかっていないが，本品の毒性または代謝的な後遺症の可能性が提起されている。海外の報告では 71 眼中 20 眼（28%）に網脈絡膜萎縮がみられている（Stingl et al. 2023）。術後 1 ヵ月の FST の改善度は萎縮のない群より萎縮のある群で有意に高いことも報告されている。

投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

臨床試験全体で，45 名中 4 名（8.9%）に眼の炎症［眼の炎症（PT）3 名，虹彩炎（PT）1 名］が発現した。いずれも非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品と関連なしと判断された。また，1 名を除く 3 名は投与手技との関連ありと判断された。4 名の被験者のうち 102 試験の 1 名は，2 眼目の網膜下投与から 11 日後に眼の炎症（報告名 intraocular inflammation endophthalmitis right eye）が発現した。クリニックを受診し，抗生物質及びステロイドデポのテノン嚢下注射による治療を受けた。硝子体液を培養した結果，*Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。本事象は処置により速やかに消失した。その他は，いずれも無処置又は処置により後遺症なく消失した。投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症に該当する事象の発現時期は，いずれも投与後 2 週間以内であった。

なお，102 試験で *Staphylococcus epidermidis* 陽性の「眼の炎症」が発現したことを受け，治験実施計画書を改訂し，汚染の可能性を最小限に抑えるために本品の調製手順の変更，並びに硝子体切除及び治験製品調製の再トレーニングが実施された。その後に実施された 301 試験及び国内第 III 相試験（A11301 試験）では，報告名又は PT に眼内炎（endophthalmitis）が含まれる事象の発現は認められていない。

腫瘍原性

本品では正常な *hRPE65* 遺伝子を送達する運搬体として AAV2 ベクターが使用されるため，挿入変異による腫瘍形成の可能性を考慮し，腫瘍原性を重要な潜在的リスクに設定した。臨床試験全体で，45 名中 7 名（15.6%）に腫瘍原性に関連する事象が 9 件（大腸腺腫，血管腫，良性髄膜腫，口腔乳頭腫，化膿性肉芽腫，胃ポリープ，口腔線維腫，急性骨髄性白血病，結膜嚢胞）報告された。A11301 試験ではデータカットオフ時点では腫瘍原性に関連する事象の報告はなかったが，子宮付属器捻転の事象名がデータカットオフ後に卵巣嚢胞捻転（1 名）に更新され，本事象は腫瘍原性に関連する事象に該当すると考えられた。これは，MedDRA の多軸性により，卵巣嚢胞捻転が Primary SOC「生殖系および乳房障害」のみならず，Secondary SOC「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」にも該当することによる。

血管腫，良性髄膜腫及び急性骨髄性白血病は承認申請時点の最新の時点で継続中であったが，その他の事象は後遺症なく消失した。いずれの事象も治験製品との関連なしと判断された。また結膜嚢胞を除き，いずれも投与手技との関連なしと判断された。腫瘍原性に関連する事象の発現時期は，血管腫及び良性髄膜腫は発現時期不明，結膜嚢胞は投与後約 3 ヵ月，口腔線維腫及び化膿性肉芽腫は投与後約 10 ヵ月であった。その他の事象は長期フォローアップ期間中の報告であり，投与から約 3 年以降に散発的に報告された。

その他の重要な潜在的リスクである「進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失」，「宿主免疫応答」，及び「第三者への伝播」に該当する有害事象の発現はなかった。

4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

本品の投与にあたっては，有害事象への対応，十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む），遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し，適切な対応を行うことが求められる。したがって，以下のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

1. IRD の診断，治療，及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し，製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が複数名配置されていること。具体的には，Table 4-1 の少なくとも (a)，(b)，(d)，(e)，(f)，及び (g) に該当する医師が担当診療科の責任医師として 1 名配置されているとともに，少なくとも (c)，(d) に該当する手術担当医が 2 名以上配置されていること。なお，責任医師が手術担当医を兼ねることは可能である。

Table 4-1　治療の責任医師・手術担当医に関する要件

(a)	日本眼科学会認定眼科専門医として 5 年以上の臨床経験を有していること
(b)	IRD 患者を診療及び治療する上での十分な専門的知識と経験を習得していること
(c)	網膜下（黄斑下）手術の経験を有し，本品を投与する上での十分な知識，経験及び技術を習得していること
(d)	本品の適正使用に関し，製造販売業者が提供する講習を受け，以下のすべてを確実に実施できること ・患者又はその家族，介護者への本品を用いた治療の同意説明 ・適切な投与前準備と投与後のフォローアップ ・不具合・有害事象発現時の適切な対応 ・本品に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止対応
(e)	本品を用いた治療に関与する医療従事者を適切に監督指導できること
(f)	患者の診療において他施設と連携する場合，本品投与後の適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し適切な連携がとれること
(g)	患者及び（又は）代諾者に対して，製造販売後調査への参加に関して適切に説明し，文書同意の取得に協力すること。及び製造販売後調査の調査票を作成すること。フォローアップ先の医師・医療機関が，製造販売後調査に協力するように連携がとれること。必要に応じて，フォローアップ先の医療機関から当該患者の情報を入手し製造販売後調査に継続して協力すること。

2. 本品の保管，調製，運搬，投与，廃棄に係る適切な設備を有し，遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（AAV2-hRPE65v2，承認番号：22-36V-0013）に従った使用が可能であること。
3. 本品の調製が適切に行えるよう，設備，手順書が整備されているとともに，製造販売業者が実施する本品の調製に関する講習を修了した十分な無菌調製実績を有する薬剤師が 2 名以上配置されていること。
4. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため，本品に課せられている製造販売後調査を遵守できる体制が整っており，かつ適切に実施することが可能であること。
5. 小児を含めた術前および術後の全身麻酔および全身管理の体制が整っていること。
6. IRD の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が，不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお，その体制について，患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
7. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に，24 時間診療体制の下，発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ，直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され，製造販売業者からの情報窓口，有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供，不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
9. 日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定する認定遺伝カウンセラー資格保有者，又は臨床遺伝専門医によるカウンセリングの提供体制があること。
10. FST 等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

細則事項

上述した医療機関及び医師の要件に加えて以下の細則事項を定める。本遺伝子治療を扱う医療機関は，その運営体制を長年に渡り維持し，国内の眼科医と連携して治療候補患者の受け入れ・評価・治療実施の責務を継続して果たせることを求める。なお，網膜硝子体学会ルクスターナ注適正使用指針策定委員会が以下の役割を担うこととする。

1. 下記①，②の体制構築を評価基準として施設の認定および検証を行う
2. 適正使用のモニタリングと指針の要時改訂を行う

① 本品の保管，調製，運搬，投与，効果判定に関して医療機関に求める体制

1. 本品を-65℃以下で確実に保管するための，-80℃に温度設定可能な保管用冷凍庫 (設定温度の振れ幅が±15℃以内の性能) を保有すること
2. 本品の調製時に必要な垂直層流型のクラス II バイオセーフティーキャビネットを保有すること
3. 本品の網膜下投与に必要な器材を保有すること
   - 生体適合性試験による適合性が確認されている以下の器材
     - 網膜下投与カニューレ（MedOne Surgical, Inc.製の PolyTip® Cannula 25g/38g [25g x 28mm cannula with 38g (0.12mm) x 5mm tip]：カタログ番号 3219）
     - エクステンションチューブ（Eagle Labs 社製の Ocular irrigation tube 15.2 cm (6”) , 内径 0.8 mm，外径 1.6 mm， オス/メス　ルアーロックコネクタ：カタログ番号 169-30L-6，または MedOne Surgical, Inc. 製の High pressure extension tube 15.2 cm (6”) , 内径 1.4 mm，外径 2.29 mm，オス/メス　ルアーロックコネクタ付き PVC チューブ：カタログ番号 3243）
     - 滅菌済み 1mL シリンジ（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製の BD ルアーロック 1mL ディスポーザブルシリンジ：カタログ番号 309628）
   - 標準的な硝子体手術に必要な器材
   - 本品の調製・運搬に必要な器材
4. 効果判定に有用な FST を保有すること（推奨）

② 本品を使用する医療機関に求められる製造販売後調査に関する体制

臨床試験における日本人患者に対する本品の投与経験は非常に限られている。そのため，規制当局より本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的に，本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象（全例調査）とした製造販売後調査（以下，本調査。国際共同観察調査の一部として参加。本調査の概要は下記表を参照）が課せられて

いる。本調査を滞りなく実施するため，本品を使用する医療機関は以下の実施体制を整えること。

- 本調査では使用実態下における診療情報を収集すること（非介入の調査）から，日本では GPSP 省令下で特定使用成績調査として実施する。本調査の実施計画及び実施手順を遵守できる実施体制を医療機関として整え，適切に実施すること。
  - 本調査では，調査参加のための同意取得が設定されている。担当医が，患者及び（又は）代諾者に対して，本調査への参加に関して適切に説明し，文書同意の取得に協力する体制を医療機関として整え，適切に実施すること。
  - 臨床試験における本品の投与経験は非常に限られているため，本調査では，調査票で収集されたデータの品質確保のために，本調査の依頼者による SDV（原資料と調査票の整合）及びモニタリングが設定されている。依頼者が SDV（原資料と調査票の整合）及びモニタリングを実施する体制を医療機関として整え，協力すること。

製造販売後調査の概要

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方式	全例調査方式 ［国際共同観察調査（調査名：A12401 試験）の一部として日本から参加する。日本では GPSP 省令下で特定使用成績調査として実施する］
対象患者	両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による日本人 IRD 患者
観察期間	5 年間
予定症例数	15 例（ただし，15 例を達成した場合でも 2027 年 12 月までの登録期間中は登録を継続）
主な調査項目	＜安全性の検討事項＞ 眼圧上昇，網膜裂孔，網膜剥離，黄斑部疾患，白内障，投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症，腫瘍原性，宿主免疫応答，第三者への伝播，進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失，妊婦又は授乳婦への投与，3 歳未満の小児への投与，長期安全性

5 本品の投与が適切と考えられる患者

5.1 禁忌・禁止に該当する事項

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 眼又は眼周囲に感染のある患者，あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
4. 活動性の眼内炎症のある患者［炎症が悪化する可能性がある。］

5.2 効能，効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連した使用上の注意

1. 遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。
2. 眼底検査，OCT，眼底自発蛍光，視野検査などの適切な眼科検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。
3. プレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に，感染症の有無を確認し，感染症が認められた場合は投与を中止し，回復してからプレドニゾロン及び本品の投与を行うこと。

5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適切な事項

IRD 患者では，白内障の発現率が高く，硝子体手術を施行することで白内障を引き起こす可能性があるため，下記に該当する場合は，慎重に本品投与の必要性を検討すること。

1. 白内障の患者

6 本品の投与に際して留意すべき事項

6.1 使用上の注意

1. 本品の投与にあたっては，疾病の治療における本品の必要性とともに，本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について，患者又は代諾者に文書をもって説明し，同意を得てから本品を投与すること。
2. 本品の投与に際し使用される薬剤（消毒薬，麻酔薬，抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
3. 眼内炎，眼の炎症及び網膜異常（黄斑変性を含む黄斑疾患，網膜裂孔，網膜剥離，網脈絡膜萎縮等）が発現することがあるため，患者の状態を十分に観察し，これらの事象を示唆する症状が認められた場合は直ちに連絡するよう患者に指導すること。
4. 眼圧が上昇することがあるため，眼圧を定期的に観察し適切に管理すること。
5. 白内障があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。

6.2 カルタヘナ第一種使用規程について

（1） 本品は，遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）第 4 条第 5 項の規定に基づき，第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品である（名称：AAV2-hRPE65v2，承認番号：22-36V-0013）。以下，承認を受けた第一種使用規程に従い，適切に使用・管理・廃棄すること。

原液の保管

1. 本遺伝子組換え生物等の原液の保管は，容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し，治療施設内の適切に管理された冷凍庫又は冷蔵庫において行う。

原液の希釈液の調製及び保管

2. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は，治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い，作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
3. 希釈液は，容器に入れ，漏出しない状態で保管する。

運搬

4. 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は，漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

5. 本遺伝子組換え生物等の投与は，治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で，患者の網膜下に直接注入することにより行う。投与時は，治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

投与後の患者からの排出等の管理

6. 投与後，投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう，必要とされる期間対策を講じる。
7. 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために，本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
8. 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には，本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めるために必要となる期間，外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう，本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

9. 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は，治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。

10. 本遺伝子組換え生物等の投与後，必要とされる期間に，検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は，本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ，施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
11. 検体の廃棄は，廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

12. 遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は，治療施設内で不活化処理を行った上で，医療廃棄物管理規程に従って行う。
13. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は，医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあっては，不活化処理を行い，十分に洗浄する。
14. 患者が自宅で用いたドレッシング材等は，二重袋等に厳重に封じ込めた状態で保管し，廃棄する。
15. 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には，本遺伝子組換え生物等の原液は，漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し，感染性廃棄物処理業者へ運搬し，廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和 46 年政令第 300 号）の別表第 1 の 4 の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は，第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
16. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液，患者から採取した検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には，本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない容器に入れ，本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は，二重袋等に厳重に封じ込めた状態で，感染性廃棄物処理業者へ運搬し，感染性廃棄物として廃棄する。
17. 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は，密封された状態で高圧蒸気滅菌等により不活化処理を行い，廃棄する。

（2） 感染対策

本品はアデノ随伴ウイルス 2 型のカプシドを有する非増殖性遺伝子組み換えアデノ随伴ウイルス（AAV）を含む製品であり，遺伝子組換え生物等の環境への拡散を最小限に留めるため，製造販売業者が作成する本品の適正使用に関する資材「適正にお使い頂くために」に沿って対応すること。特に，患者の排泄物（涙液，鼻水等）等を直接取り扱う者に対して，適切な取扱いを指導することに留意すること。

6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて

本品の使用に際して，患者又は代諾者からインフォームドコンセントをとらなければならない。本品の対象者は幼児・小児も含むことから，患者本人の理解力に応じてインフォームドアセントを取得することが望ましい。本人に代わって投与の実施を承諾することのできる立場にある者の代諾を得る必要がある場合は，当該患者の最善の利益を十分に考慮すべきである。また，必要に応じて投与前並びに投与後継続的に家族／代諾者や患者本人の理解に合わせて遺伝カウンセリングを実施する。患者及びその家族／代諾者は治療を受ける権利とともにそれを拒否する権利も有しており，いずれも尊重されなければならない。

なお，本治療に関する遺伝カウンセリングとは別に，遺伝学的検査の実施に際しては「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を参考に適切な遺伝カウンセリングを行うこと（池田ら. 2022）。

6.3.1 実施時期，対象者，及び主な内容

インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングは，Table 6-1 に従い実施する。

Table 6-1 実施時期，対象者，及び主な説明内容について

実施時期		対象者	主な内容
1	本品投与前（インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリング）	患者，又は代諾者	治療説明並びに遺伝カウンセリングを実施し，インフォームドコンセントを取得する。その際，遺伝子治療の目的，方法，内容（メリット及びデメリット），特に治療限界，実施にあたっての医療上の留意点，副作用，及び長期的フォローアップの必要性等に関して説明を行う。
2	本品投与直後（遺伝カウンセリング）	患者，又は代諾者	上記の理解を再度促す。特に，遺伝様式や今後の定期的なフォローアップの必要性について重点を置き説明する。
3	本品投与後	患者，又は代諾者	上記の理解を適時促す。患者が幼児・小児の場合，患者に合わせた言葉を用いて実施した治療に関する説明や引き続き必要となるフォローアップについての説明を行う。患者本人が状況を受け入れるためにも，できる限り早期から継続的に実施することが望ましい。必要に応じて，遺伝カウンセリング専門職（臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラー）が公認心理士，臨床心理士等の児童心理の専門職と連携して患者本人の成長段階に応じて実施する。

6.3.2 実施時の留意点

- 遺伝カウンセリングの内容について，記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には，通常の診療録とは切り離して記載・保存する等，慎重な対応が求められる。
- 遺伝子治療における遺伝カウンセリングにおいても，遺伝カウンセリングは，情報提供だけではなく，患者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから，IRD の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者（臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラー）が協力し，チーム医療として実施することが望ましい。

- 遺伝子治療の効果，予後は多彩である。本品の使用にあたっては，これらに十分留意しなければならない。
- 説明は口頭に加えて，項目ごとに文書を用いて行い，遺漏なきように努める。
- 疾患や治療の説明は患者及び代諾者にとって理解しやすい言葉で説明されなければならない。
- 遺伝子治療後の長期フォローアップと適時のカウンセリングは不可欠であり，当該患者が幼児・小児の場合は本人の成長に合わせて経時的に続け，該当患者本人に治療や疾患の理解と受容を促す必要がある。また，必要に応じて，精神的，社会的支援を含めた，医療・福祉面での対応が図られるべきである。
- 遺伝子治療・カウンセリングで得られた個人情報は直接カウンセリングにあたった者により，守秘義務に従って管理され，それを本人とその代諾者以外に伝えてはならない。とりわけ，何らかの差別に利用されることのないように慎重，かつ特別な配慮が要求される。

7 経過観察に際して留意すべき事項

本品の投与施設数は限られることが想定され，患者の居住する地域が投与施設から遠方となる場合が想定される。そのような場合においても，本品投与患者においては，居住する地域での有害事象への対応，遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠），製造販売後調査による長期観察などを考慮し，適切な経過観察を行うことが求められる。したがって，投与施設での継続的な経過観察が難しい場合，以下のすべてを満たす施設において，投与施設および近隣病院とも連携を取った上で居住地域における経過観察を行うことが望ましい。

1. IRD の診断，治療，及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師が配置されていること。具体的には，Table 7-1 の(a)~(d)のすべてに該当する医師が担当診療科の主治医として 1 名配置されていること。

Table 7-1 投与施設以外で経過観察を担当する主治医に関する要件

(a)	日本眼科学会認定眼科専門医であること
(b)	IRD 患者を診療する上での十分な専門的知識と経験を習得していること
(c)	患者の診療において他施設と連携する場合，適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し，適切な連携がとれること
(d)	患者及び（又は）代諾者に対して，製造販売後調査への参加に関する適切な説明及び文書同意の取得に協力すること。及び製造販売後調査の調査票を作成すること。

2. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため，本品に課せられている製造販売後調査を遵守できる体制が整っており，かつ適切に実施することが可能であること。
3. IRD の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお，その体制について，患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
4. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に，24 時間診療体制の下，発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ，直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
5. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され，製造販売業者からの情報窓口，有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供，不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
6. FST 等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

8 本品の主な副作用のマネジメント

白内障

硝子体手術後には一過性に白内障が出現することがある。そのため治療後の白内障に対してはしばらく経過観察するが，不可逆的な白内障を生じて視力が低下したと判断された場合には，白内障手術を考慮する。

眼圧上昇

軽度の眼圧上昇であれば自然回復することが多い。重篤な眼圧上昇がみられた場合には，点眼薬，内服剤，あるいは点滴などで適切な降圧治療を行う。

黄斑部疾患

本品の投与後に黄斑円孔が発生し，しばらく経過観察しても自然閉鎖しない場合には硝子体手術を考慮する。また本品の投与後に手術操作や炎症などにより黄斑部に障害がみられた場合には必要に応じて消炎剤の投与などの処置を行う。

網膜裂孔

本品の投与後に網膜裂孔がみられた場合には，必要に応じてレーザー光凝固術等の処置を行う。

網膜剥離

本品投与後の網膜剥離に対しては，硝子体手術等により治療を行う。

投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

本品投与後に細菌性眼内炎が疑われた場合には，眼内液を培養するとともに抗生物質による治療を行い，重篤な場合には硝子体手術を併用する。非感染性の眼内炎が疑われる場合には，消炎剤の点眼，ステロイドのテノン嚢下注射あるいは全身投与で治療を行う。

網脈絡膜萎縮

本品投与後に進行性の網脈絡膜萎縮がみられることがあるが，これに関しては注意深く経過観察を行う。網脈絡膜萎縮に対する有効な治療は報告されていない。

9 参考文献

Bittner AK, Gould JM, Rosenfarb A, et al. (2014) A pilot study of an acupuncture protocol to improve visual function in retinitis pigmentosa patients. Clin Exp Optom; 97(3):240-7.

Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. (2019) The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol; 199:58-70.

Klein M and Birch DG (2009) Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST). Doc Ophthalmol; 119(3):217-24.

Stingl K, Stingl K, Schwartz H, et al. (2023) Full-field scotopic threshold improvement after voretigene neparvovec-rzyl treatment correlates with chorioretinal atrophy. Ophthalmology. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.015.

Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. (2017) Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet; 390(10097):849-60.

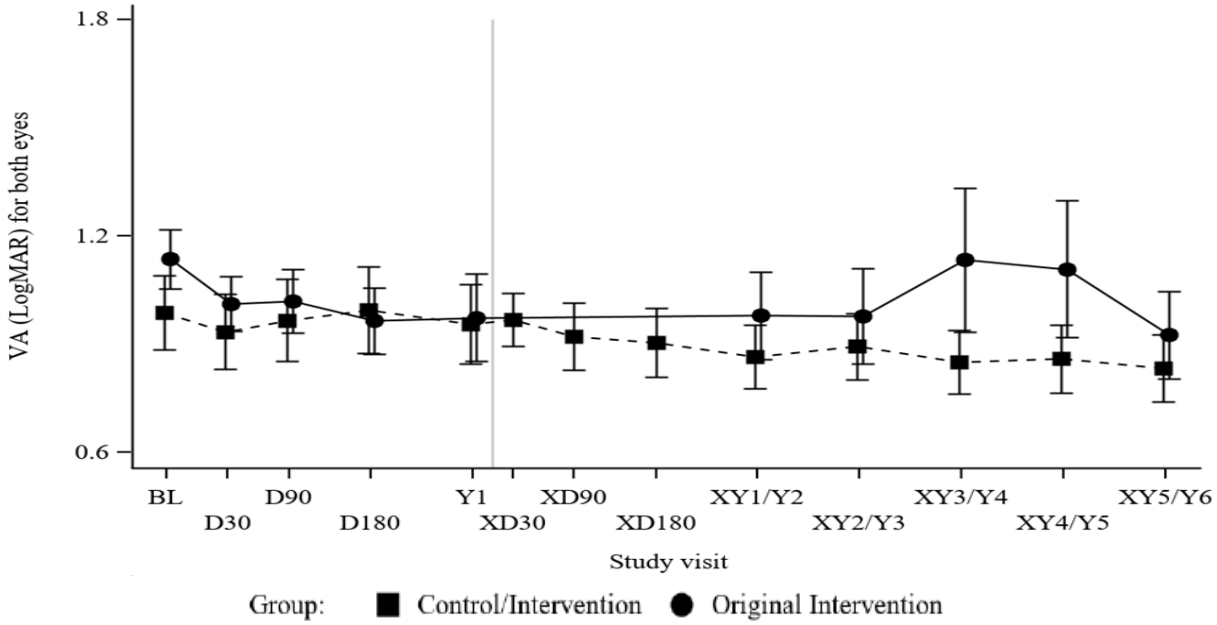
池田康博，堀田喜裕，近藤寛之ら．(2022) 遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 (研究代表者:坂本泰二) 網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ．https://www.jrvs.jp/guideline/ird_rd_guideline.pdf

10 付録

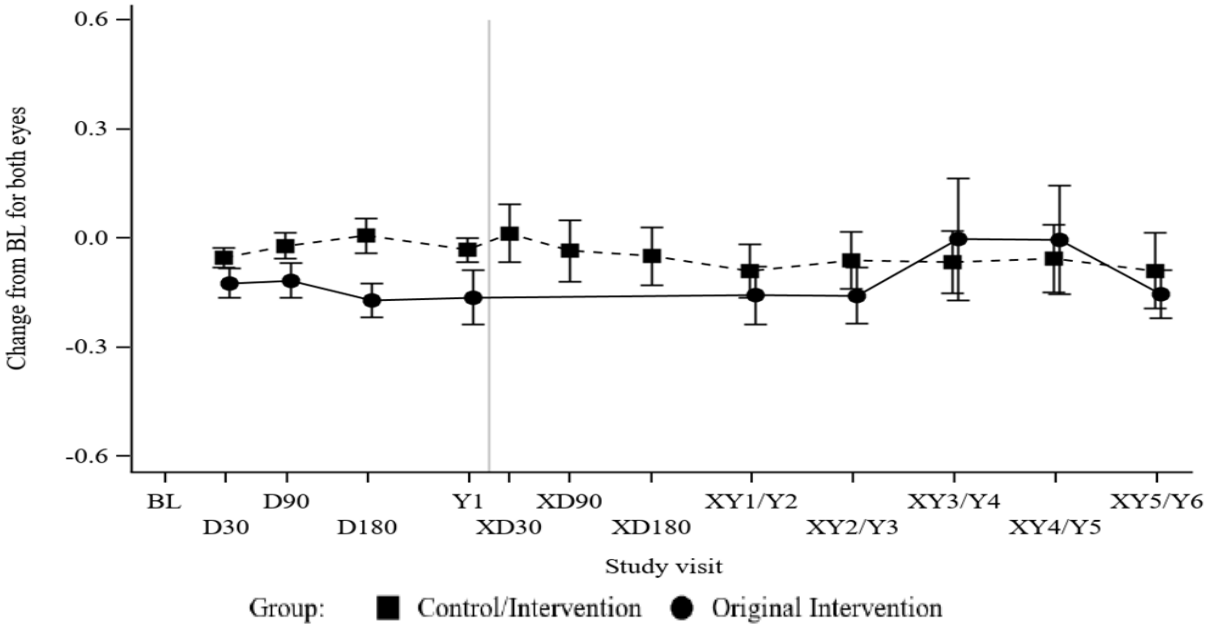
10.1 301 試験の有効性に関する Figures

Figure 10-1 視力（両眼平均）の推移（301/302 試験，mITT，Holladay スケール）

VA (logMAR)



VA change from BL

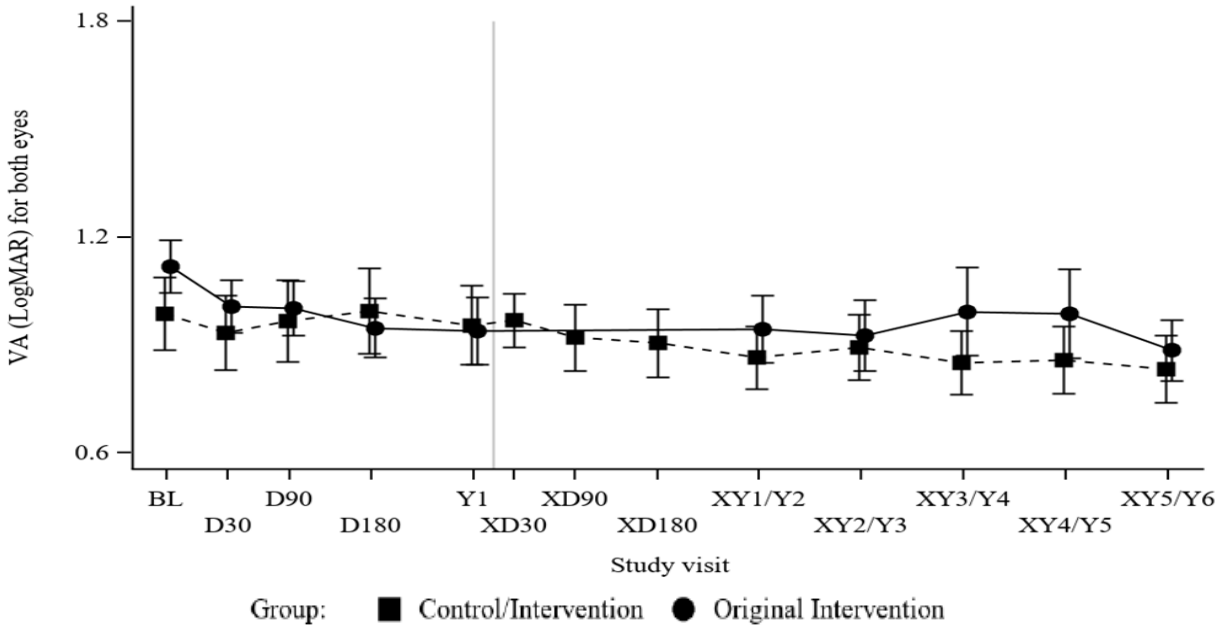


Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.3.2.1
BL = baseline; D = day; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.

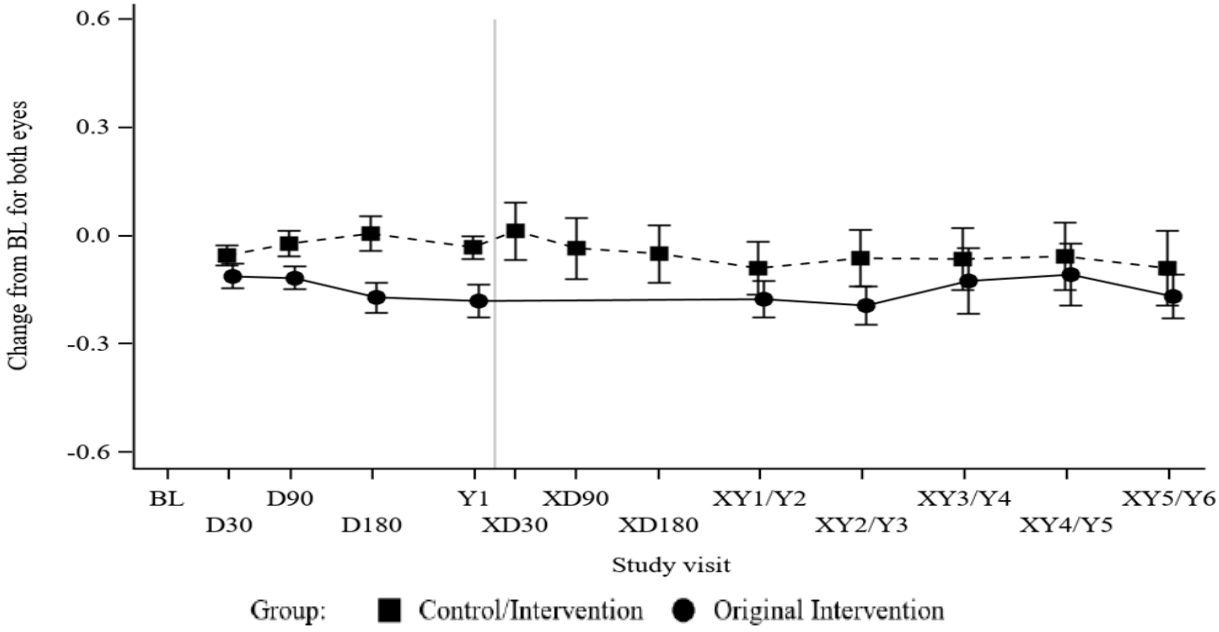
Note：Data presented as mean ± SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For subjects with off-chart VA results, the Holladay off-chart scale was used. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

Figure 10-2　　視力（両眼平均）の推移（301/302 試験，mITT，Lange スケール）

VA (logMAR)



VA change from BL

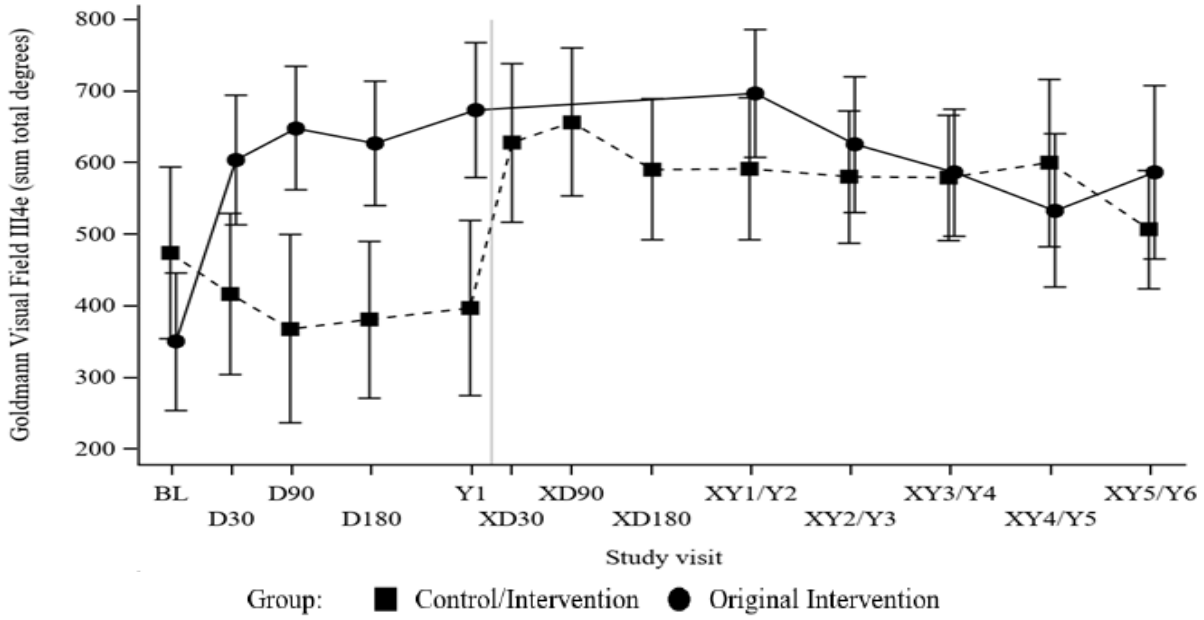


Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.3.2.7
BL = baseline; D = day; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; mITT = modified intent to treat;

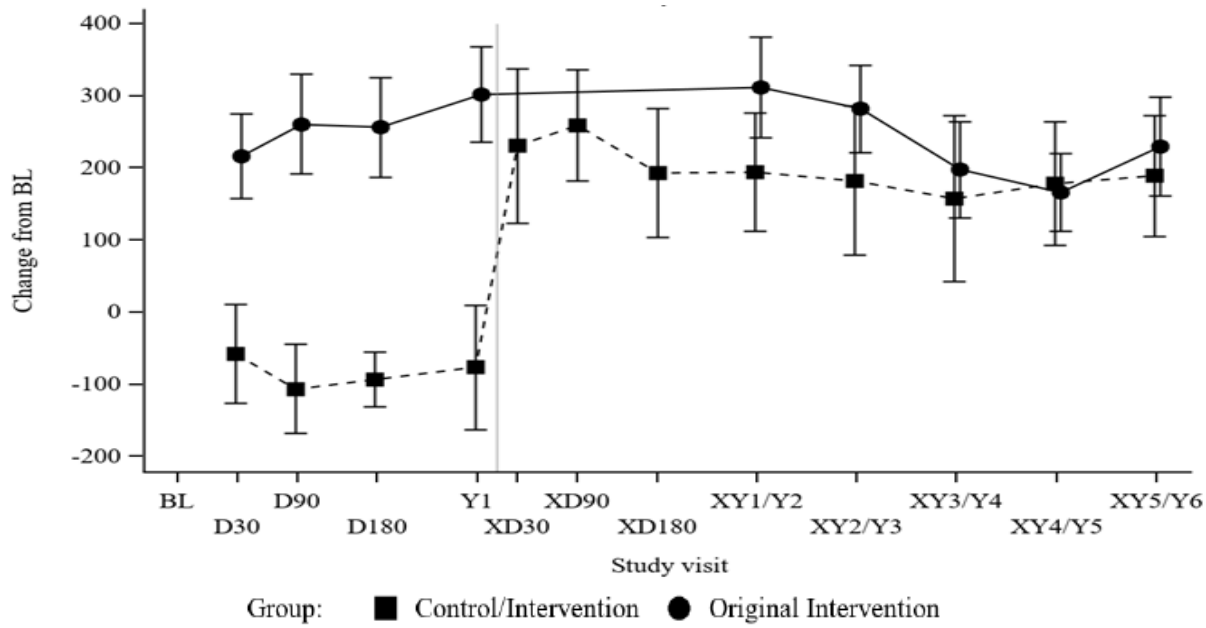
SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.
Note：Data presented as mean ± SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For subjects with off-chart VA results, the Lange off-chart scale was used. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

Figure 10-3　Goldmann 視野計（視標：III4e）で測定した動的視野の推移（301/302 試験，mITT）

Goldmann VF III4e (Sum total degrees)



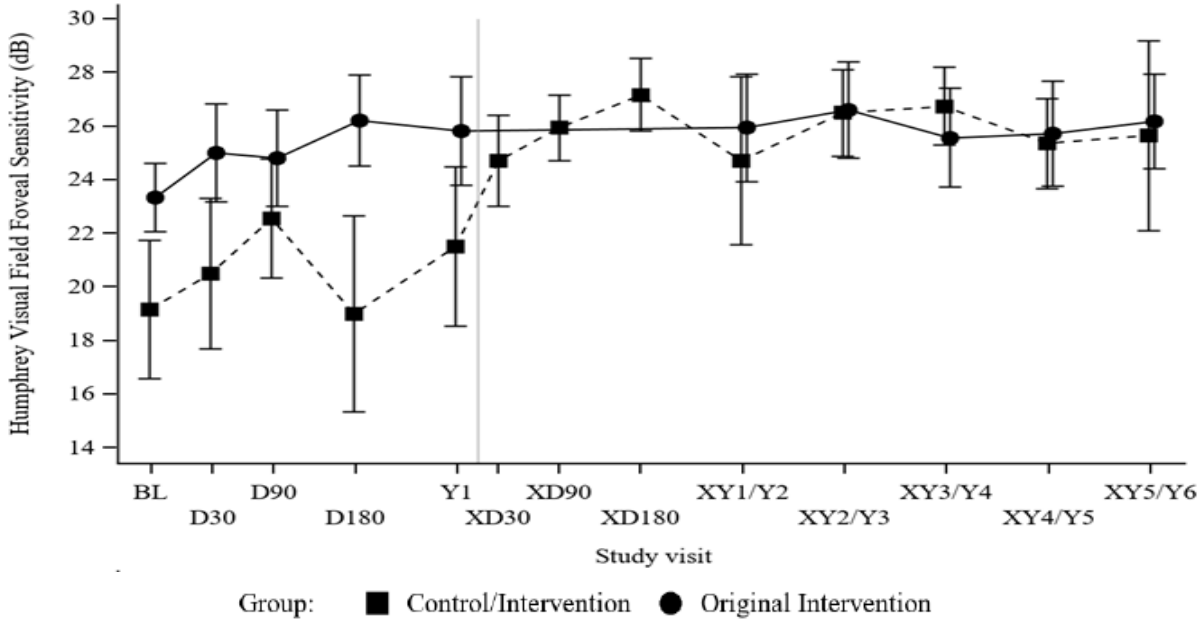
Goldmann VF III4e change from BL



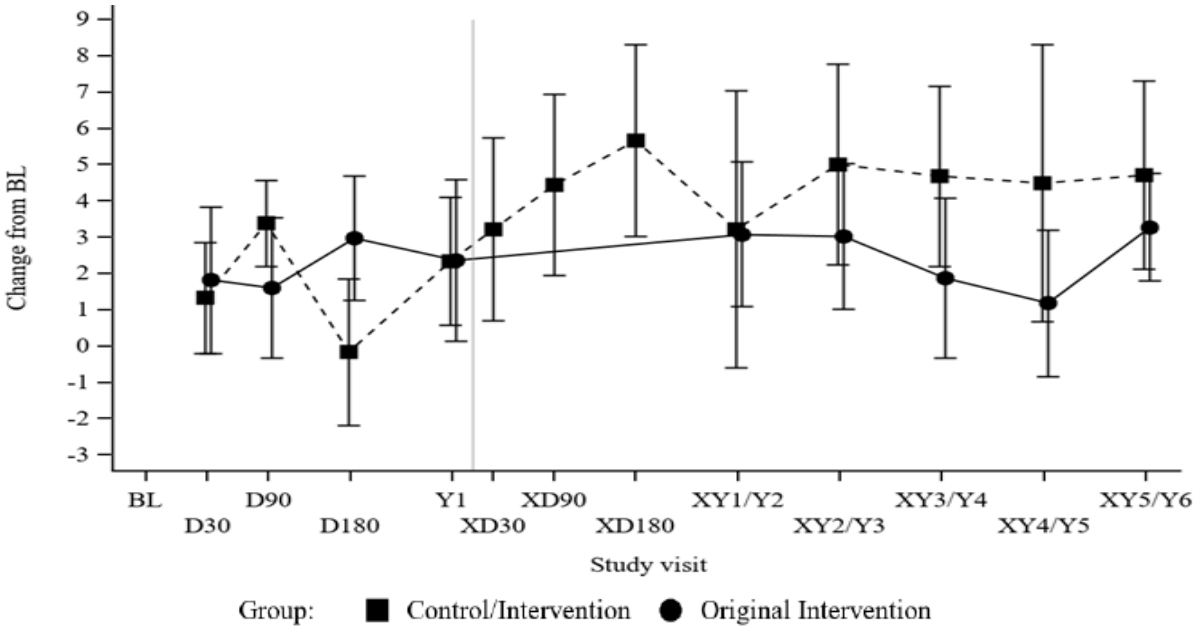
Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.2
BL = baseline; D = day; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.
Note：Data presented as mean ± SE in sum total degrees. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

Figure 10-4　Humphrey 自動視野計で測定した中心窩感度の推移（301/302 試験，mITT）

Humphrey VF foveal sensitivity (dB)



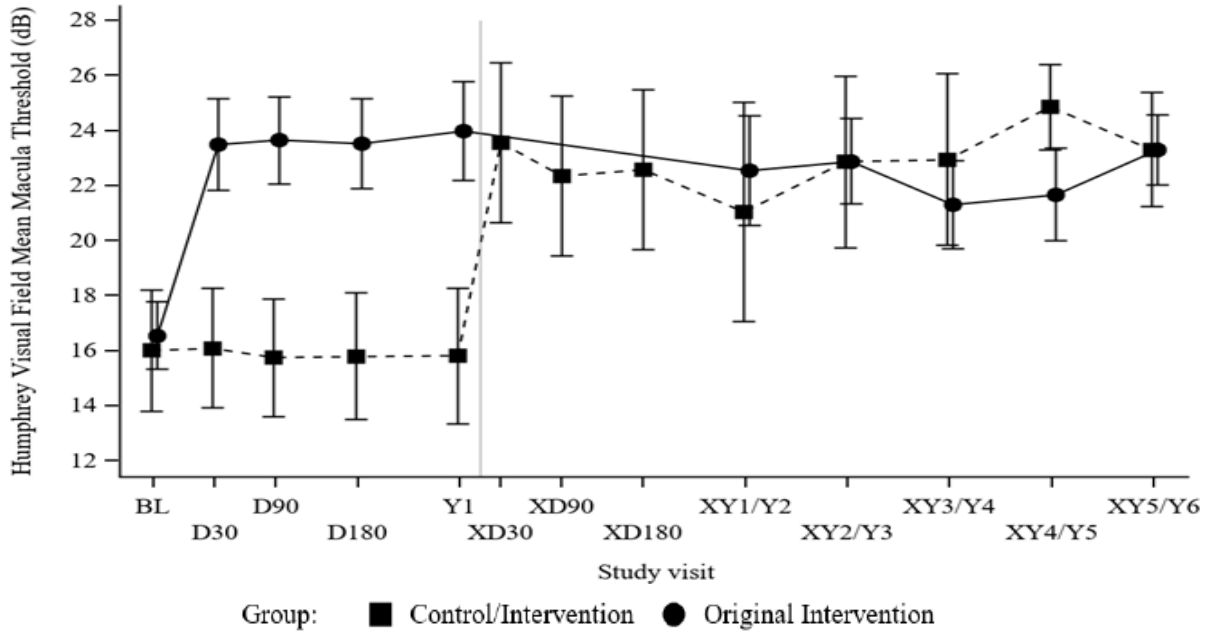
Humphrey VF foveal sensitivity change from BL



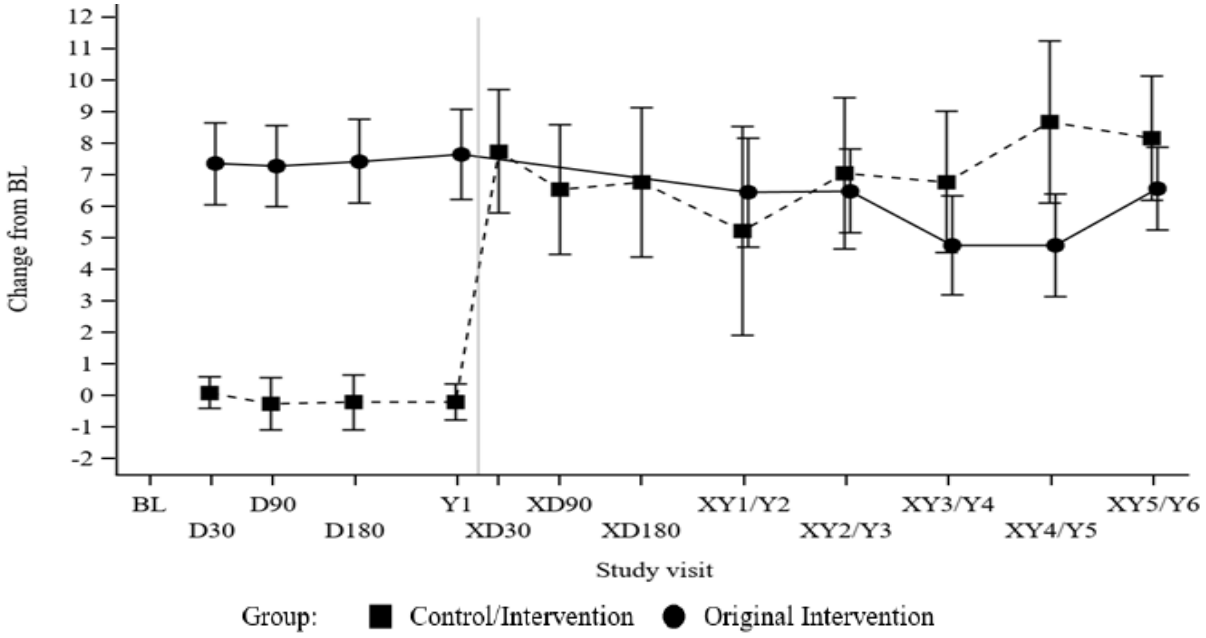
Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.3
BL = baseline; D = day; dB = decibels; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.
Note：Data presented as mean ± SE in dB. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

Figure 10-5 Humphrey 自動視野計で測定した黄斑閾値の推移（301/302 試験，mITT）

Humphrey VF mean macula threshold (dB)



Humphrey VF mean macula threshold change from BL



Source：5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.4
BL = baseline; D = day; dB = decibels; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note：Data presented as mean ± SE in dB. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.
■：対照／介入群，●：Original 介入群

日本網膜硝子体学会 ルクスターナ注 適正使用指針策定委員会

池田　康博（宮崎大学医学部感覚運動医学講座眼科学分野）
井上　真（杏林大学医学部眼科学講座）
近藤　寛之（産業医科大学医学部医学科眼科学）
近藤　峰生（三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学）
辻川　明孝（京都大学大学院医学研究科眼科学）
西口　康二（名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻眼科学）
堀田　喜裕（浜松医科大学医学部眼科学講座）

問合先：鹿児島大学医学部 眼科学教室内　日本網膜硝子体学会事務局
〒890-8544　鹿児島県鹿児島市桜ケ丘 8-35-1

利益相反：日本眼科学会が定める利益相反基準：なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌　（特に重要な刊行物を7編選定した。これらは全て資料として添付した。）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, Maruko R, Kawai M, Takahashi H, Koizumi H, Kawasaki R, Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Iida T, Takahashi K, Sakamoto T, Tsujikawa A	Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population	Ophthalmol Retina	7(10)	901-909	2023
池田康博、堀田喜裕、近藤寛之、西口康二、前田亜希子、藤波芳、大石明生、三宅正裕、秋山雅人.	遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン	日眼会誌	127(6)	628-632	2023
Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M.	Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan	Jpn J Ophthalmol	in press		2024
大野京子、三宅正裕、柳靖雄、白澤誠、近藤峰生、生野恭司.	近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン	日眼会誌	印刷中		2024
Kondo H, Tsukahara-Kawamura T, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T,Sachiko Nishina S, Higasa K, Uchio E, Kondo M, Sakamoto T, Kusaka S.	Familial exudative vitreoretinopathy with and without pathogenic variants of Norrin/β-catenin signaling genes	Ophthalmol Sci	in press		2024
的場亮、守本典子、川崎良、藤原美幸、金永圭祐、山下英俊、坂本泰二、森實祐基.	2019年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析：認定基準改正の影響.	日眼会誌	127(12)	1095-1102	2023
Fujinami K, Nishiguchi KM,Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y.	Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan.	Jpn J Ophthalmol	in press		2024