

眼発生に *Pax6* が存在し、しかもその塩基配列が高度に保存されていたことは、眼の起源に関する考えに大きな転換をもたらした。動物には種によって複眼、鏡眼、カメラ眼などさまざまな構造の眼があり、かつては40~60系統の眼が別個に発生したものと考えられていた。しかし、master control 遺伝子 *Pax6* が共通に存在することは、眼が原始の動物で光を感じる細胞としてただ1度だけ発生し、進化とともに多彩な眼を作るようになったことを意味している³⁾。

III 高等動物における *Pax6* の発現とヒト疾患における変異

マウスやヒトにおける *in situ* ハイブリダイゼーションや免疫染色で示された *Pax6* の発現様式は、発生初期にまず中枢神経や眼原基に現れ、中枢神経では前脳、後脳、神経管脳室腹側、下垂体、嗅脳に発現し、眼ではまず視溝、ついで眼胞、表面外胚葉と水晶体板、網膜、角膜の順に眼球ほぼ全体を網羅している(図5)⁴⁾。以上から、*Pax6* は高等生物においても眼発生のさまざまな場面に関わっていることが判明した。言い換えれば、太古に光を感じる細胞から出発した遺伝子が、眼形態形成の中心に居続けて角膜、虹彩、水晶体、網膜など複雑な眼の形成に関わるようになったと考えられる。また、この遺伝子に変異が起こればきわめて多くの先天形成異常を起こすことが推察された。

事実、先に述べたように、先天無虹彩では多くの変異が見出された。さらに *Peters* 奇形のような前眼部形成不全⁵⁾、瞳孔形成異常⁶⁾、家族性角膜ジストロフィ⁷⁾、先天白内障⁸⁾、黄斑低形成⁹⁾、視神経形成異常¹⁰⁾ で変異が見つかる(図6)。したがって、*PAX6* はヒトでも前眼部から眼底における広い範囲の形成を行っていることが、分子遺伝学からも証明された。

これまでに見つかった *PAX6* の変異型と表現型の間には遺伝子の変異が重篤なほど表現型も重症であるという法則がある。これは *PAX6* に、(1) 一对の対立遺伝子の両方とも揃っていないと正常に機能しない (haploinsufficiency)、(2) 遺伝子障害の程度と表現型が相関する (dose dependent)、という特徴があるためである。両側の対立遺伝子に変異 (homozygous) があれば眼球が



図5 *Pax6* のモノクローナル抗体による発生ヒト眼(胎齢5週)の免疫染色
表層外胚葉(SE)、水晶体胞(L)、眼杯(内板IC、外板OC)、視莖(OS)と、外胚葉を主体に眼球全体が染まる。

形成されず、重篤な中枢形成異常がある。片側の対立遺伝子の変異 (heterozygous) でも stop codon を起こす nonsense 変異であれば、その蛋白は機能しない。先天無虹彩で見つかる変異の大部分は nonsense 変異であり、その表現型は無虹彩のみならず角膜混濁、白内障、黄斑・視神経低形成など全眼球に及ぶ。一方、1つのアミノ酸だけが置換される missense 変異では、前眼部形成不全、白内障、黄斑低形成などが、眼球の一部で単独に起こることが多い。

しかし、遺伝子型と表現型の間には相関は一般にみられない。しかも、家族例あるいは孤発例同士で同一の変異をもっているも、臨床像は多彩であった。染色体異常があり、片側 allele がすべて欠損していても、軽度の missense 変異であっても同様に無虹彩症を起こしていた。これは、*PAX6* が角膜、虹彩、水晶体、網膜の発生において運命づけには重要であっても、個々の組織の細かい形成過程は下流の遺伝子が担っているからである。*Pax6/PAX6* が下流に従える遺伝子は、後に述べるいくつかの転写因子、クリスタリン (CRYAA, CRYAB, CRYD, CRYZ の発現を亢進、CRYBB1 を抑制)^{11~16)}、ロドプシン¹⁷⁾ くらいしかまだ知られていないが、その数は膨大と推測される(図4)。しかも時間や場所を違えても、発生期を通じ多くの組織で発現するので、これら下流遺伝子のわずかな発現様式の差や、細胞内環境や

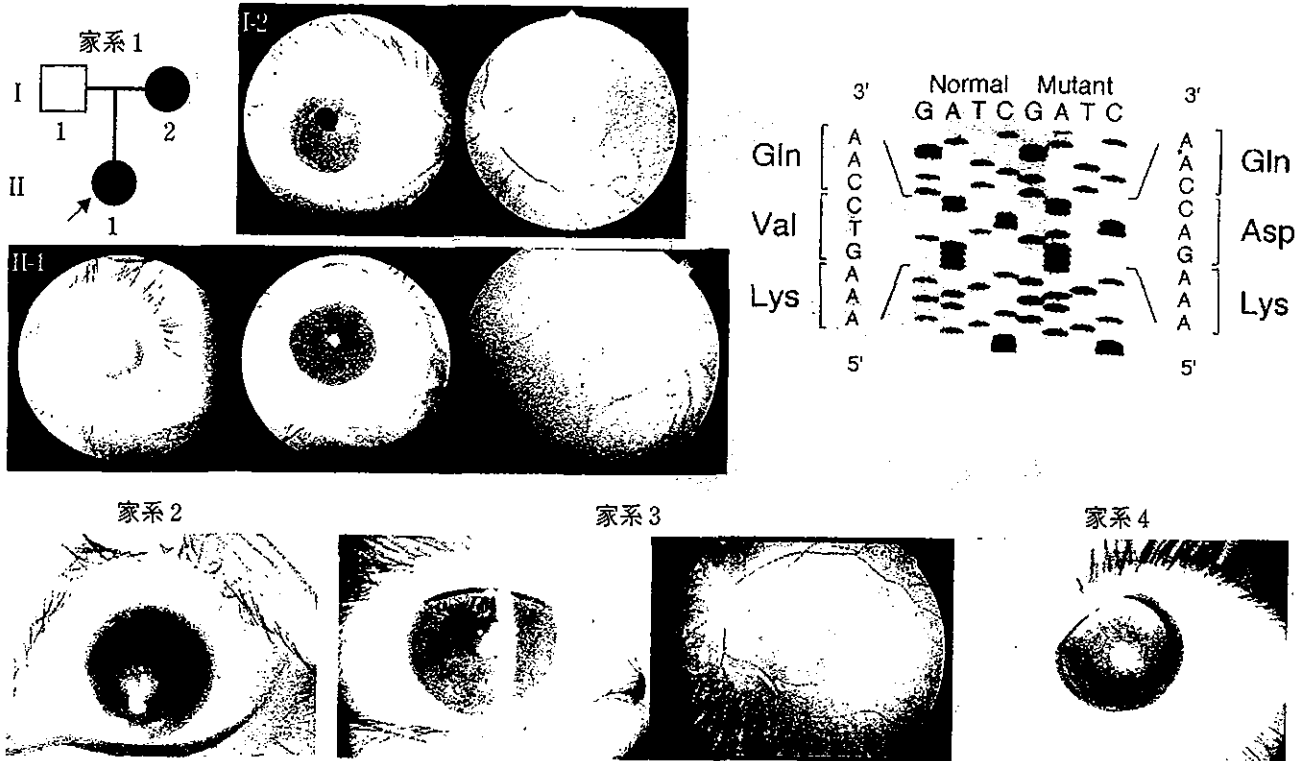


図6 PAX6遺伝子の同一変異(exon 5a内)による多彩な表現型

家系1の発端者は右眼前眼部形成不全、左眼角膜輪部形成不全と黄斑低形成、その母親は先天白内障術後の無水晶体と黄斑低形成、家系2は前眼部形成不全と白内障、家系3はAxenfeld異常と黄斑低形成、家系4は先天白内障が両眼にみられた。

co-factorの影響によって表現型に違いが起こると考えられる。同一変異をもつ家族間で表現型が異なる一方で、一個人では左右眼の所見に差が少ないこともこれで説明できる。

IV 前眼部を形成するEYA1遺伝子

最近、ショウジョウバエにおいて *eya* (*eyes absent*) に、*so* (*sine oculis*), *dac* (*dachshund*) などの眼形成遺伝子が見つかった。これらは *eyeless* (*Pax6*) の支配下(下流)にあり、いずれも target expression すると *Pax6* ほどではないが小さい異所性の複眼ができる。眼形成の準マスターコントロール遺伝子と言えるものである。このうち、*eya* 蛋白の機能はほとんどわかっていないが、apoptosisに関わると考えられている。その後、*eya* の相同遺伝子が哺乳類で見つかり、*Eya1*, *Eya2*, *Eya3* の3種に分かれて family を形成し、*Eya3* はごく早期の眼に、

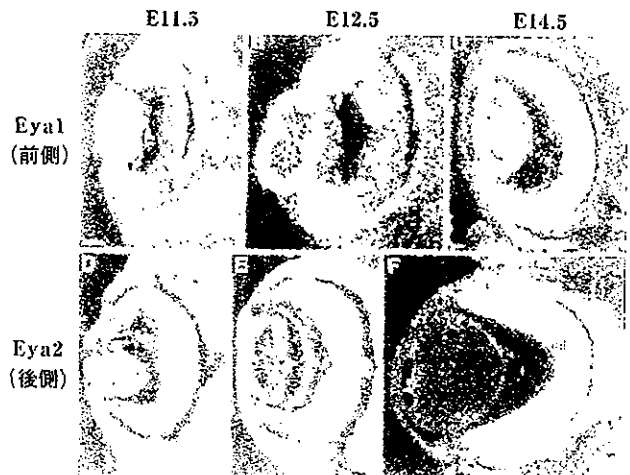


図7 マウス胚における Eya1, Eya2 の発現 (in situ hybridization)

眼球前方では Eya1 が、後方では Eya2 が発現し、眼球の前後軸を決定すると考えられる。(文献 18 より許可を得て転載)

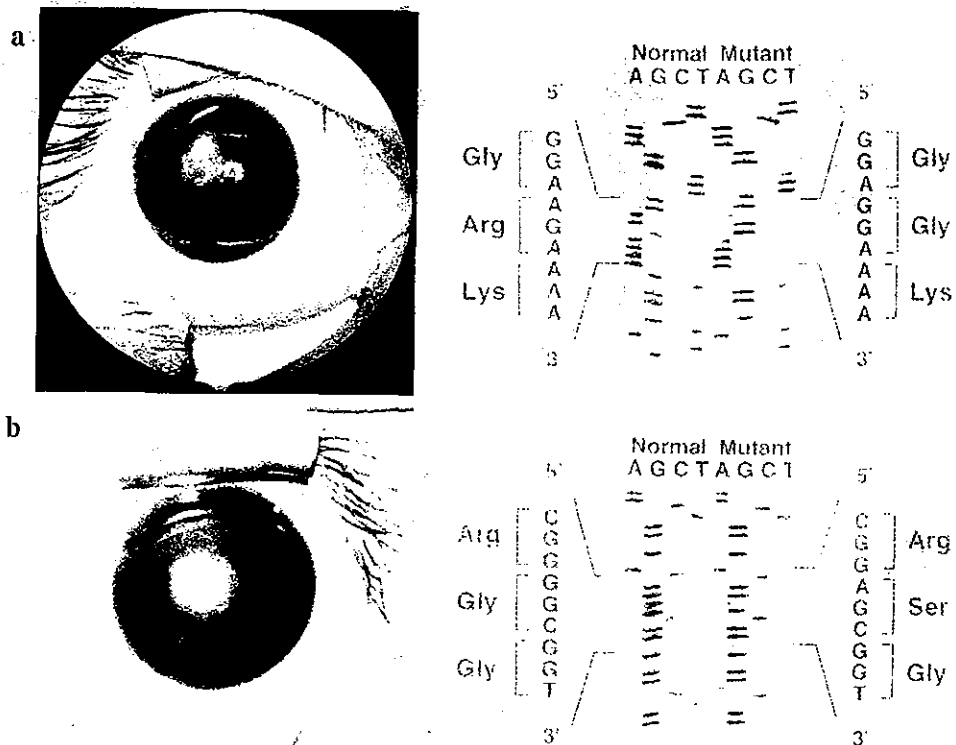


図8 Peters奇形(a)と先天白内障(b)にみられたEYA1遺伝子変異(missense)
 bの症例はBranchio-oto-renal症候群であり、先天白内障とともに左の先天囊胞性腎形成不全、伝音性難聴、頸部瘻管を伴っていた。

Eya1は眼球の前半に、Eya2は眼球の後半に発現することが判明した(図7)¹⁸⁾。Eya1は眼だけでなく腎や鰓弓の形成でも発現している。EYA1は、ヒトでまずBranchio-oto-renal症候群(第一鰓弓由来の頸部瘻孔と耳小骨形成不全による伝音性難聴、腎形成不全)の原因遺伝子として発見された。その後筆者らは、EYA1の変異によって先天白内障や前眼部形成異常でEYA1の変異を発見し、ヒトでも前眼部形成に参与していることを明らかにした(図8)¹⁹⁾。

V PITX/RIEG 遺伝子

ショウジョウバエの卵の最も初期に体軸の前後を決めるために極性決定遺伝子が発現するが、その前部を決定する遺伝子にbicoidがある。マウスではこれと類似する遺伝子としてPitxが見出され、3つのfamily(Pitx1, Pitx2, Pitx3)に分かれていることが判明し、ヒトでも

同様PITX1, PITX2, PITX3が見つかった。そして、Rieger症候群の遺伝子が4番染色体長腕からpositional cloningされたが²⁰⁾、これはPITX2であり、PITX2/RIEGと記載されるようになった。ついで虹彩低形成でもPITX2/RIEGの変異が発見され、さらにPITX3の変異によって先天白内障と前眼部異常形成が起こることが報告された²¹⁾。この遺伝子群は前眼部形成を行っているらしい。

VI 水晶体の形成遺伝子L-Maf

Maf familyはレンズ細胞特異的転写因子であり、水晶体の形成において重要な役割を果たしている。近年、ニワトリおよびアフリカツメガエルにおいてLarge Maf(L-Maf)が水晶体形成のmaster control遺伝子であることが判明した²²⁾。L-MafはPax6の下流に存在しており、これを培養細胞(in vitro)や鶏初期胚の表層外胚葉(in vivo)に導入すると、クリスタリンなどの水晶体特

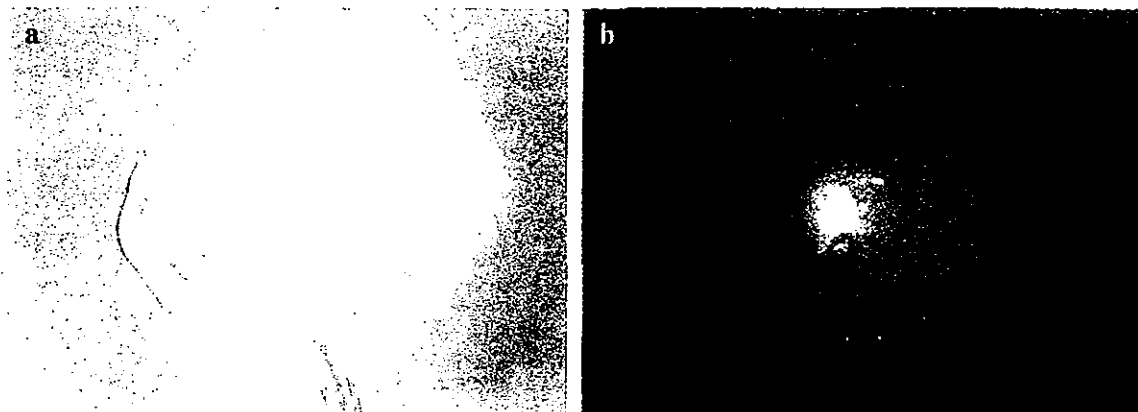


図9 *L-Maf*導入による異所性水晶体形成 (stage14に導入, stage28の所見)

a: 頭部の透明な異所性水晶体組織, b: 同時に導入したGFPの発色により, *L-Maf*の発現部位がわかる。

異蛋白を発現し, *in vivo*で*L-Maf*の発現を抑制するとこれら水晶体特異蛋白の発現, ひいては水晶体の形成が抑制される。*L-Maf*は表面外胚葉が水晶体板から水晶体胞となって眼杯に向かって陥入する時期に発現して水晶体形成の場を決定し, 他のMaf family発現を誘導する。さらにその後は水晶体線維の形成にも関わり, 種々のクリスタリン (CRYD, CRYAA, CRYBB1) や水晶体線維特異蛋白の発現を誘導する²³¹。

*L-Maf*の相同遺伝子はマウス, ヒトにおいて*Mafa/MAFA*として同定された。MAF familyの変異が先天白内障の原因になることは指摘されているが²⁴¹, *L-Maf/Mafa*のヒト水晶体発生および疾患に変異はまだ明らかにされていない。

VII 水晶体特異蛋白の遺伝子

細胞の構造遺伝子としては, 水晶体特異蛋白である種々のクリスタリン (CRYAA²⁵¹, CRYBA3/A1²⁶¹, CRYAB²⁷¹, CRYBB2²⁸¹, CRYG²⁹¹, CRYGD³⁰¹), 細胞間gap junction channel蛋白 (Connexin 46³¹¹, Connexin 50³²¹), 細胞構成蛋白 (beaded filament protein gene BFSP2³³¹, MIP³⁴¹), 水晶体上皮アクアポリン³⁵¹の変異によって先天白内障が起こることが次々に報告されている。これら構造蛋白は水晶体発生においては最終産物と言えるものであり, 水晶体に特異的に存在するので, 表現型は白内障のみであることが多い。興味深いことに, これらクリスタリン遺伝子を中心とした構造蛋白遺伝子

の変異では, 白内障混濁の形態に特徴があるとの報告が多い [posterior polar cataract (CRYAB); zonular cataract (CRYBA3/A1); cerulean cataracts (CRYGD) sutural cataracts (CRYG); pulverulent cataract (Connexin 50)]. これらはまだ症例数が少ないので正確な相関はわからないが, クリスタリンは発生期に応じて発現するタイプが異なるので, 水晶体線維の成長や層形成に伴って特異な部位に混濁が起こることが考えられる。かつてJ. FrancoisやS. Duke-Elderの眼科教科書には先天白内障の形態分類が詳細に記載されていた。これらは一部を除いて顧みられることが少なくなっていたが, ふたたび脚光を浴びることになるかもしれない。

これらの遺伝子変異は最初にヒトで発見された例もあるが, マウスなどの動物で眼と遺伝子の異常が見つかり, ついでヒトでも疾患を起こすことが明らかになったものも多い³⁶¹。

最近, マウスDNA分解酵素の1種がマウスの水晶体細胞で特異的に発現し, この欠損マウスでは核白内障が生じることが報告された³⁷¹。したがって, このDNA分解酵素の変異がヒトでも先天白内障を起こす可能性がある。

VIII 原因遺伝子の発見による疾患概念の変化

これまでに述べてきたように, 眼形成にはPax6を頂点とする遺伝子カスケードが存在し, 角膜を作る遺伝子群, 水晶体を作る遺伝子群, 網膜を作る遺伝子群などに

分かれていると考えられる。眼の形成に関わる遺伝子は膨大な数にのぼり、ショウジョウバエのような下等動物でも1,000を越えると試算されている³¹。水晶体形成カスケードは、*Pax6*が最上流に位置し、その下で*Eya*、*Pitx*や*L-Maf*が働き、最下流にクリスタリンなどの構造蛋白をコードする遺伝子が位置すると大まかながら推測されるが、この上下にも数多くの遺伝子が関与していると考えられる(図4)。このカスケード内の遺伝子のどれに変異があっても先天白内障が起こる可能性がある。言い換えれば、非常に多くの遺伝子が先天白内障の原因遺伝子として記載されるようになるであろう。今の技術では遺伝子変異のスクリーニングには膨大な労力を要し、また疾患概念の混乱にも通じかねない。網膜色素変性症では、原因遺伝子(おもに網膜視細胞の酵素や構造蛋白)が多数見つかり、一方、同一遺伝子で白点状網膜炎のような異なる疾患が起こるなど、疾患概念の混乱が言われている。ネットワークの複雑さから考えて、発生に由来する疾患の概念の混乱ははるかに深刻である。

ただ、水晶体形成の遺伝子カスケードの位置によってある程度の違いはある。*Pax6*の変異では、その支配領域から考えて、眼のあらゆる部位で形成異常が起こり、表現型が白内障単独であることは稀である。*Eya1*、*Pitx*は前眼部の形成に関わるので、その変異では白内障とともに角膜、虹彩の異常を伴う。さらに、これまで見てきたように、転写因子など上流の遺伝子はまったくタイプの異なる臓器でも働くので(*Pax6*は中枢、*Eya1*は鰓弓、腎)、その変異は多臓器障害をもつ症候群を起こすことがある。しかし、クリスタリンなどの水晶体構造蛋白遺伝子の変異では、ほとんどが白内障のみを起こす。

遺伝子のほうから疾患の再分類を行おうとするのは、混乱を招くだけで領けない。また、先天異常の多くは遺伝病でなく、感染や炎症、中毒、環境の変化などによって起こることも注意すべきである。これまでに確立された疾患単位が臨床経過、合併症、治療方針の面で明確であることを考えれば、これを遵守し遺伝子の異常はその原因として検索し併記すべきものとする。

IX 遺伝子治療、再生医学への応用

現在臨床に応用できるのはまず遺伝相談である。原因

遺伝子の候補が多数あるので、検索には労を要し、情報の告知や利用には注意が必要であるが、患者や家族が希望する場合は疾患の原因に関する有用な情報を得ることができる。

先天異常の遺伝子治療はきわめて困難である。ジストロフィで試みられているような正常(野生型)遺伝子の補充は、根本的治療にならない。白内障で補充療法ができたとしても、混濁が軽いか強いかの違いが起こるくらいで、手術が必要になるのであれば何にもならない。正常遺伝子を導入すると、本来存在する変異遺伝子を相対的に押さえることもあり、かえって変異遺伝子が強調されたり、他の遺伝子に影響を与えるような予想外の動きをすることも考えられる。変異遺伝子をそっくり正常遺伝子に置換する方法として、相同組み換え法があるが、組み換え効率が低いので今のところ非現実的である。一方、点突然変異では、変異部位を正常構造に置換する方法(DNA-RNAキメラオリヌクレオチド法)が近年報告された³⁸⁾。この方法は、修復させるべき塩基配列と、その前後にDNAとRNAを混在させたDNA-RNAキメラオリヌクレオチドを作製し、これを変異DNAに結合させると、DNAミスマッチ修復酵素によって、点変異が正常塩基に置換されるというものである。これによって、*in vitro*ではあるが、鎌状貧血の遺伝子校正に成功している。この遺伝子修復効率はきわめて高く、哺乳類細胞で30%にも達する。この方法の開発によって、先天異常の遺伝子治療が、概念的ではあっても可能となった。

むしろ、水晶体の形成に関わる遺伝子は再生医学へ応用されるほうが早いかもしれない。未分化幹細胞に遺伝子を適切に発現させれば、臓器ないしは組織の再生が可能となる。オートメーション工場のスイッチを押すようなもので、工場(細胞)の環境が良ければ、かなりの行程を進めることができる。自己細胞から組織を作れば拒絶反応も起こらない。*Pax6*遺伝子の異所導入によってアフリカツメガエルのオタマジャクシでは不完全な眼を作ることができ、その中には構造が乱れているが水晶体も存在している³⁹⁾。しかし、*Pax6*で水晶体を単独に作成した報告はまだない。*L-Maf*を用いれば、鶏胚組織に異所水晶体組織を作成することができる¹⁵⁾。筆者らは*L-Maf*を鶏胚頭部に導入し、異所性の透明水晶体組織

を作成することに成功した。このような手法を用いれば、後発白内障を透明化したり、水晶体を再生させることが可能になると期待される。

おわりに

分子生物学の進歩により、水晶体形成に関わる遺伝子群と疾患におけるそれらの変異が明らかになってきている。水晶体の形成を理解するうえでも、将来の再生医学応用に向けても、水晶体形成遺伝子カスケードとこれらを誘導するシグナル伝達物質など細胞環境の詳細を明らかにすることが現在の課題である。

文 献

- 1) Ton CCT, Hirvonen H et al : Positional cloning and characterization of a paired box-containing gene from the aniridia region. *Cell* 67 : 1059-1074, 1991
- 2) Halder G, Callaerts P, Gehring WJ : Induction of ectopic eye by targeted expression of the eyeless gene in *Drosophila*. *Science* 267 : 1788-1792, 1995
- 3) Gehring WJ : The master control gene for morphogenesis and evolution of the eye. *Genes to Cells* 1 : 11-15, 1996
- 4) Nishina S, Kohsaka S et al : PAX6 expression in the developing human eye. *Br J Ophthalmol* 83 : 723-727, 1999
- 5) Hanson IM et al : Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet* 6 : 168-173, 1994
- 6) Azuma N, Yamada M : Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 828-830, 1998
- 7) Mirzayans WG, Pearce IM et al : Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet* 57 : 539-548, 1995
- 8) Glaser T, Jepeal L et al : Pax6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet* 6 : 463-471, 1994
- 9) Azuma N, Nishina S et al : PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nat Genet* 13 : 141-142, 1996
- 10) Azuma N, Yamaguchi Y et al : Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic nerve malformations. *Am J Hum Genet* 72 : 1565-1570, 2003
- 11) Cvekl A, Kashamchi F et al : Transcriptional regulation of the mouse alphaA-crystallin gene : activation dependent on a cyclic AMP-responsive element (DE1/CRE) and a Pax-6-binding site. *Mol Cell Biol* 15 : 653-660, 1995
- 12) Gopal-Srivastava R, Cvekl A, Piatigorsky J : Pax-6 and alphaB-crystallin/small heat shock protein gene regulation in the murine lens : interaction with the lens specific regions, LSR1 and LSR2. *J Biol Chem* 271 : 23029-23036, 1996
- 13) Cvekl A, Sax CM et al : Pax-6 and lens-specific transcription of the chicken delta1-crystallin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 4681-4685, 1995
- 14) Richardson J, Cvekl A, Wistow G : Pax6 is essential for lens-specific expression of zeta-crystallin. *Proc Nat Acad Sci USA* 92 : 4676-4680, 1995
- 15) Duncan MK, Haynes JI et al : Dual roles for Pax-6 : a transcriptional repressor of lens fiber cell specific beta-crystallin genes. *Mol Cell Biol* 18 : 5579-5586, 1998
- 16) Cvekl A, Piatigorsky J : Lens development and crystallin gene expression : many roles for Pax-6. *BioEssays* 18 : 621-630, 1996
- 17) Sheng G, Thouvenot E et al : Direct regulation of rhodopsin 1 by Pax6/eyeless in *Drosophila* : evidence for a conserved function in photoreceptors. *Genes Dev* 11 : 1122-1131, 1997
- 18) Xu PX, Woo I et al : Mouse Eya homologues of the *Drosophila* eyes absent gene require Pax6 for expression in lens and nasal placode. *Development* 124 : 219-231, 1997
- 19) Azuma N, Yamada M et al : Mutations of a human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene (EYA1) detected in patients with congenital cataract and ocular anterior segment anomalies. *Hum Mol Genet* 9 : 363-366, 2000
- 20) Semina EV, Reiter R et al : Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, *RIEG*, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 14 : 392-399, 1996
- 21) Semina EV, Ferrell RE et al : A novel homeobox gene *PITX3* is mutated in families with autosomal dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet* 19 : 167-170, 1998
- 22) Ogino H, Yasuda K : Induction of lens differentiation by activation of a bZip transcription factor, L-Maf. *Science* 280 : 115-118, 1998
- 23) Reza HM, Yasuda K : Role of Maf family proteins in lens development. *Dev Dyn* 229 : 440-443, 2004
- 24) Jamieson RV, Perveen R et al : Domain disruption and mutation of the bZIP transcription factor, MAF, associated with cataract, ocular anterior segment dysgenesis and coloboma. *Hum Mol Genet* 11 : 33-42, 2002
- 25) Litt M, Kramer P et al : Autosomal dominant congenital cataract associated with a missense mutation in the human alpha crystallin gene *CRYAA*. *Hum Mol Genet* 7 : 471-474, 1998
- 26) Kannabiran C, Rogan PK et al : Autosomal dominant zonular cataract with sutural opacities is associated with a splice mutation in the betaA3/A1-crystallin gene. *Mol Vis* 4 : 21, 1998
- 27) Berry V, Francis P et al : Alpha-B crystallin gene (*CRYAB*) mutation causes dominant congenital posterior polar cataract in humans. *Am J Hum Genet* 69 : 1141-1145, 2001
- 28) Litt M, Carrero-Valenzuela R et al : Autosomal dominant cerulean cataract is associated with a chain termination

- mutation in the human beta-crystallin gene CRYBB2. *Hum Mol Genet* 6 : 665-668, 1997
- 29) Rogaev EI, Rogaeva EA et al : Linkage of polymorphic congenital cataract to the gamma-crystallin gene locus on human chromosome 2q33-35. *Hum Mol Genet* 5 : 699-703, 1996
- 30) Nandrot E, Slingsby C et al : Gamma-D crystallin gene (CRYGD) mutation causes autosomal dominant congenital cerulean cataracts. *J Med Genet* 40 : 262-267, 2003
- 31) Mackay D, Ionides A et al : Connexin46 mutations in autosomal dominant congenital cataract. *Am J Hum Genet* 64 : 1357-1364, 1999
- 32) Berry V, Mackay D et al : Connexin 50 mutation in a family with congenital "zonular nuclear" pulverulent cataract of Pakistani origin. *Hum Genet* 105 : 168-170, 1999
- 33) Jakobs PM, Hess JF et al : Autosomal-dominant congenital cataract associated with a deletion mutation in the human beaded filament protein gene BFSP2. *Am J Hum Genet* 66 : 1432-1436, 2000
- 34) Berry V, Francis P et al : Missense mutation in MIP underlie autosomal dominant 'polymorphic' and lamellar cataracts linked to 12q. *Nat Genet* 25 : 15-17, 2000
- 35) Francis P, Chung JJ et al : Functional impairment of lens aquaporin in two families with dominantly inherited cataracts. *Hum Mol Genet* 9 : 2329-2334, 2000
- 36) Graw J, Loster J : Developmental genetics in ophthalmology. *Ophthalmic Genet* 24 : 1-33, 2003
- 37) Nishimoto S, Kawane K et al : Nuclear cataract caused by a lack of DNA degradation in the mouse eye lens. *Nature* 424 : 1071-1074, 2003
- 38) Yoon K, Cole-Strauss A, Kmeric EB : Targeted gene correction of episomal DNA in mammalian cells mediated by a chimeric RNA-DNA oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 2071-2076, 1996
- 39) Chow RL, Altmann CR et al : Pax6 induces ectopic eye in a vertebrate. *Development* 126 : 4213-4222, 1999

* * *

未熟児網膜症

あずま のり ゆき
東 範 行 国立成育医療センター眼科

要旨

未熟児網膜症は、低出生体重児の管理の進歩に伴って、近年増加しており、重症例も多くみられるようになった。定期的な眼底検査を行い、病期分類をよく理解して、重症例を見逃がさないことが重要である。治療は中等度網膜症であれば光凝固を、網膜剥離が進行すればバックリングや硝子体手術を行う。

はじめに

未熟児網膜症は発達途上の網膜血管が増殖する疾患で、重症であれば失明に通ずる。網膜血管は胎齢15週に視神経乳頭部に現れ、眼底を周辺部にむかって成長していく。血管が眼底の最周辺部まで達するのは満期の40週頃なので、発育途上で出生して急な環境変化があると、網膜血管は異常な方向に増殖する。したがって、網膜症の発現頻度や程度は血管成長が未熟であるほど高いが、ほかにも発病に関する多くの因子がある。未熟児網膜症は、NICUでの管理の進歩によって一時減少していたが、体重の少ない児が救えるようになって¹⁾²⁾再度増加し、重症網膜症も多くみられるようになった³⁾⁴⁾。

未熟児網膜症の進行と病期分類

未熟児網膜症の初期は、血管成長先端部の網膜内で血管芽細胞が増殖を始め、白い境界線を形成する(図1)。やがて境界線上やその後部で新生血管が発芽し、しだいに融合して硝子体腔内へ伸びていく(図2)。

眼底では乳頭は鼻側に位置しており、網膜血管が乳頭から周辺まで成長する距離は鼻側に比べて耳側が長いので、耳側のほうで網膜症がおりやすい。さらに進行すると、網膜剥離がお

Key Words

未熟児網膜症
病期分類
光凝固
硝子体手術

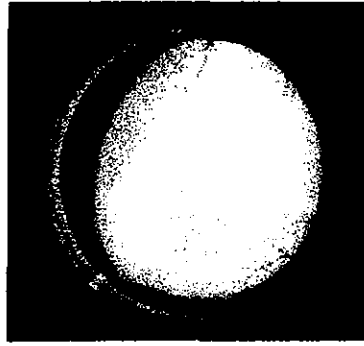


図1 境界線 (眼底写真)

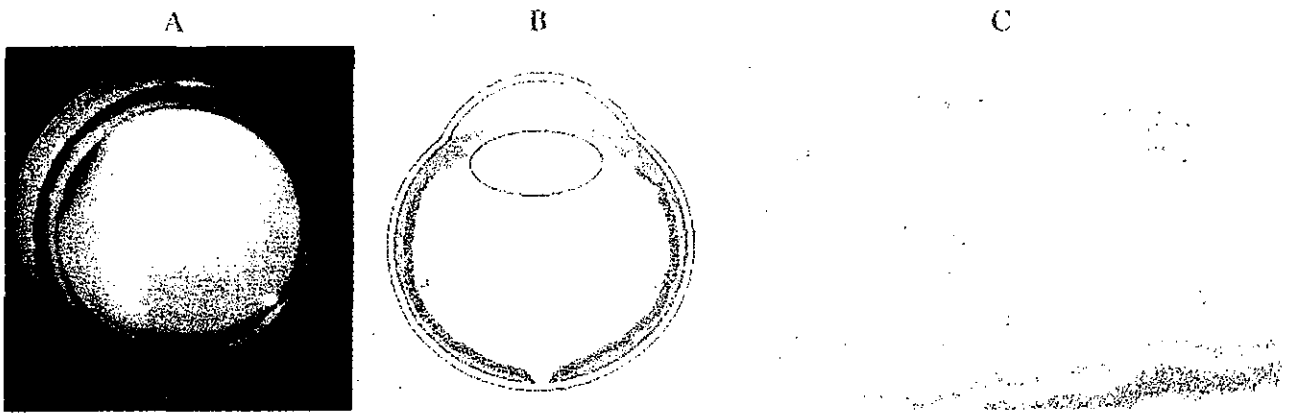


図2 発芽病変

A: 眼底写真, B: 眼球シエーマ, C: 病理所見

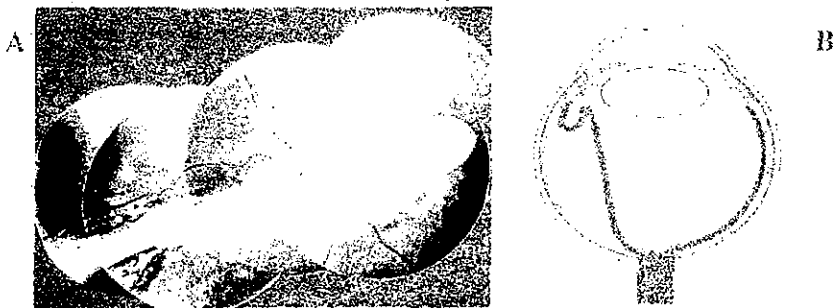


図3 網膜ひだ

A: 眼底写真, B: 眼球シエーマ

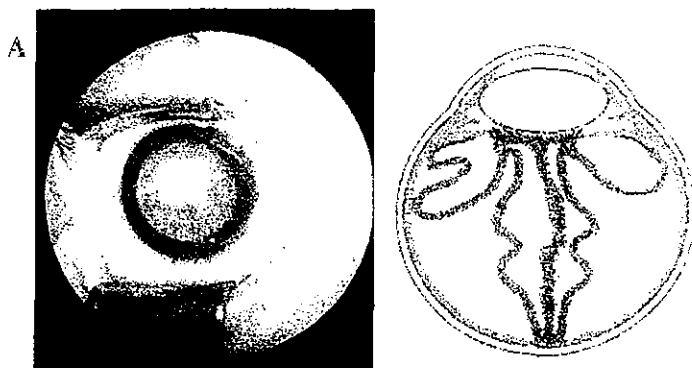


図4 白色腫孔を示す高度な増殖による網膜全剥離

A: 眼球前方の写真, B: 眼球シエーマ

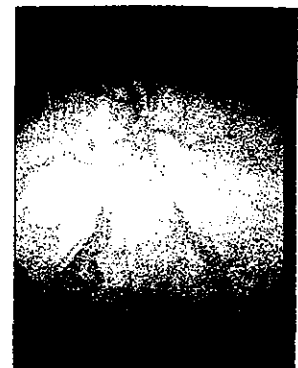


図5 II型網膜症の後極血管の拡張と蛇行

こる。これは新生血管から形成された結合組織の収縮による牽引性剥離と、血管からの漏出による滲出性剥離の2種類がある。増殖組織が一侧に限局していれば、網膜はそちらに引かれて伸展し、牽引乳頭や網膜ひだ(図3)を形成する。

高度な増殖がおこれば網膜は全剥離し、白色

瞳孔を呈するようになる(図4)。ことに、網膜血管の成長が不良で拡張蛇行が強い場合は、短期間に進行して網膜全剥離になるおそれがある(厚生省分類Ⅱ型、図5)

この進行病期に関して、わが国では1976年に厚生省研究班によって『未熟児網膜症の診断ならびに治療基準』⁶⁾が作成され、1983年には一

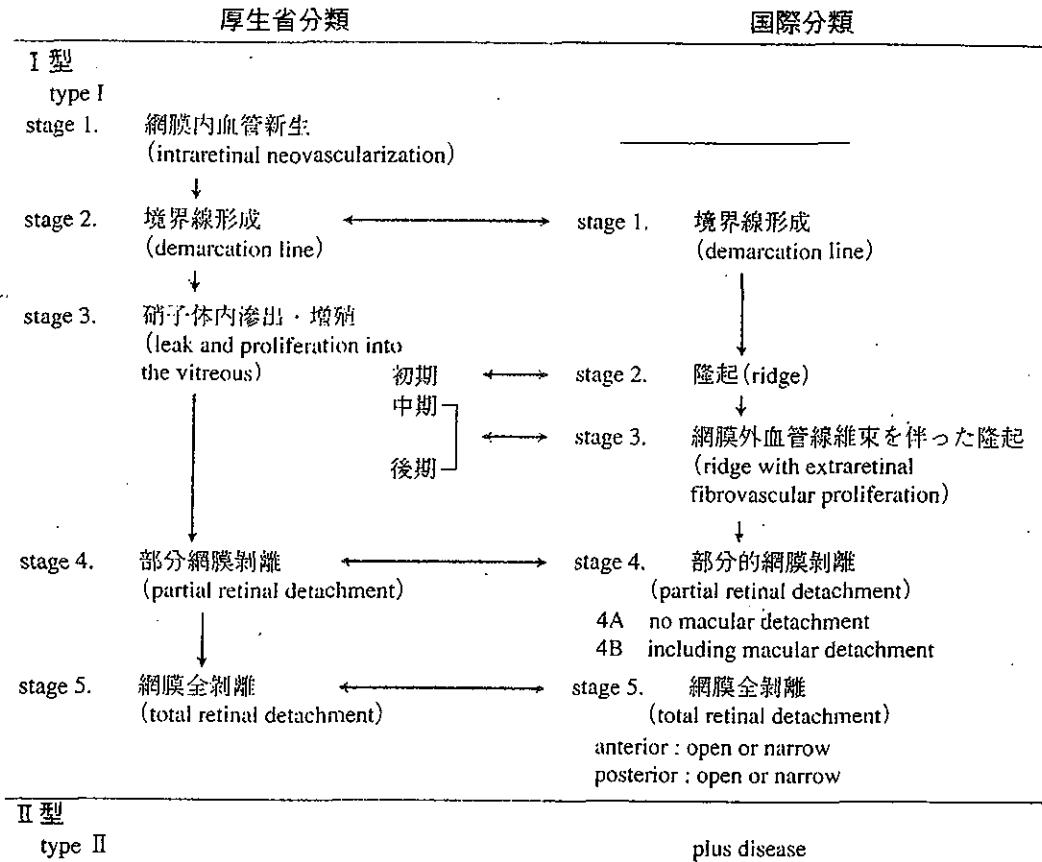


図6 厚生省分類と国際分類

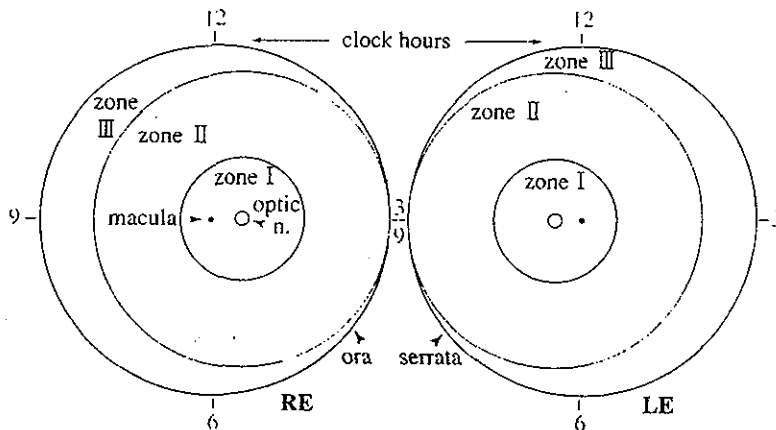


図7 国際分類の眼底 zone

部修正して、『未熟児網膜症厚生省新分類』⁷⁾となり、現在広く使われている。これと前後して、わが国を含む未熟児網膜症の研究者が集まって国際分類作成を行い、1984年⁸⁾と1987年⁹⁾に発表された。厚生省分類と国際分類はstage 1とstage 2の扱いが異なる。わが国では厚生省分類が広く定着しているが、国際分類への書き換えは容易である。両分類の比較を図6に示す。

国際分類では検査結果をコンピュータに入力可能にできるようにするため、stageを5期に分け、眼底を三つのzoneに分けて病変の局在と範囲を記載するようにした(図7)。一方、厚生省分類では急速に進行して網膜剝離に至る重症網膜症をII型としているが、国際分類ではこの概念がない。後極部静脈の怒張、動脈の蛇行、虹彩血管の充血や瞳孔強直が高度な場合は網膜症の進行が早く重篤なので、これを“plus” diseaseとして、『+』の記号をつけるようにしているが、厚生省分類II型とは異なる。最近、欧米でもこのII型が認識されるようになってきた。さらに、わが国では網膜症が寛解し瘢痕を残した場合の瘢痕期分類が作成されているが、国際分類では記載する瘢痕病変の項目のみにとどめている。

未熟児網膜症の発生に関与する因子

網膜血管は周産期に眼底周辺部に達するが、未熟な血管形成部は、数カ月にわたって原始的な毛細血管網から成人の形態に作り変えられ、通常生後2~3カ月に完成する。未熟児で出生した場合、出生と以後の環境の変化に伴うストレスによって、網膜内の発達過程にある毛細血管床が傷害され消失し、そこから新生血管がおこる。したがって、網膜症の発生にもっとも大きく関与する因子は網膜血管の未熟性であり、在胎週数が早いほど、出生時体重が少ないほど

重篤である¹⁰⁾¹¹⁾。

網膜症では、vascular endothelial growth factorなどの血管新生因子が網膜無血管領域から放出されて血管新生をおこすと考えられている¹²⁾¹³⁾。活動期に行われる光凝固や冷凍凝固治療は、この血管新生因子の産生と放出を抑えることが目的である。

酸素投与は網膜症発生の直接の原因ではないが、悪化させる要因である。初期の酸素投与に関する研究で、4週間高濃度酸素にさらされると網膜症の発生率が非常に増加することが示され、以後は酸素投与の厳重な管理や、抗酸化薬の外用、酸素フリーラジカル形成を促す光の曝露からの遮蔽などが行われてきた。しかし、これらの予防法十分な解決策にはならなかった。経皮的に連続計測して酸素をコントロールしても網膜症の発生率や重症化を抑えることはできず、ビタミンE投与などによる酸化予防の試みでも、効果に一致した意見はみられない¹⁴⁾¹⁵⁾。

その他に、呼吸窮迫症候群、交換輸血、敗血症、脳室内出血、栄養や水分投与のアンバランスなど、呼吸や全身環境の異常に関与して網膜症を悪化させる因子として指摘されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

眼底検査

眼底検査の開始時期については、米国で行われた冷凍凝固の多施設共同研究(CRYO-ROP Study)では出生体重1,300g以下、あるいは1,800g以下で補助的に酸素投与を行った低出生体重児には、すべてスクリーニング検査を行うことをすすめている。そして出生後7~9週に最初の検査を行えば活動性を有するものの、まだ重症に至っていない網膜症の大部分を発見することができると考えられている¹⁸⁾。普通は出生後4~9週に初回検査が行われていることが多い。

われわれは、在胎36週未満、出生体重が1,800g以下、あるいは高濃度酸素使用、手術を



図8 新生児病棟での眼底検査

行った場合をすべて検査対象としている。これは軽度の網膜血管成長不全をも把握するため、米国の基準より対象を広めにとっている。検査開始時期は、超未熟児の出生が増加していることから、全身状態が安定したら、ただちに、遅くとも出生後3週あるいは修正在胎30週前には初回検査を行う。

眼底検査は新生児病棟で行う。眼科医のほか、患児を抑制する者と、全身状態を観察する新生児科医師の2名の介助が必要である(図8)。

治療

1. 光凝固と冷凍凝固

網膜症が発症しても、厚生省新分類3期初期、あるいは国際分類 stage 2 までならば自然寛解し、視力予後もよい。しかし、さらに進行すれば網膜凝固を行う。これは無血管領域に汎凝固を行って血管新生因子の産生を抑制し、あわせて新生血管の増殖の場をなくして、網膜剥離発生の可能性を減少させることが目的である。わが国では早くから光凝固が行われており、良好な結果が得られている¹²。米国では、はるかに遅れて、まずCRYO-ROP Studyによって冷凍凝固の有用性が証明され¹⁴、最近になって光凝固が行われるようになってきた¹⁵。しかも、米国のCRYO-ROP Studyでは失明予防を目的としているのに比べて、日本ではわずかな瘢痕すらもおこさず、有用な視力を確保することを目的とし



図9 倒像鏡アルゴンレーザーによる凝固斑

ており、凝固治療の時期が早い傾向にある。

光凝固はキセノンあるいはアルゴン/半動体レーザーによって行う。前者に比して後者のほうが効果は弱い、古いキセノン光凝固装置をもっている病院はごくわずかとなっている。治療後はできるだけ頻回に眼底検査を行い、不足であれば凝固を追加する(図9)。冷凍凝固は術中の眼球障害のみならず、無呼吸発作や徐脈、血圧低下などの全身合併症をおこす危険性が高い。しかも凝固能が強いため、進行例では後に凝固縁に網膜裂孔を形成し、後の硝子体手術の予後を悪くする。

2. 網膜剥離に対する治療(バックリングと硝子体手術)

網膜症がさらに進行して網膜剥離に至った場合、恒久的な視力障害をおこす。これに対しては、まず強膜バックリング手術^{16,17)}、ついで硝子体手術^{18,19)}が行われる。バックリングは眼球の外にシリコンスポンジを縫いつけて眼球壁に陥入させ、牽引を軽減させて網膜剥離を治す方法である。しかし、おもに部分網膜剥離に対して行われ、全剥離に向かえば硝子体手術が必要となる。これは、眼内に小さい器具を挿入して網膜を牽引している増殖膜(瘢痕化した新生血管由来の膜組織)を除去し、網膜剥離を治す方法である(図10, 11)。

しかし、成人の網膜剥離と比べて非常に重篤なので治癒率は十分とはいえない。しかも、網膜の障害が非常に強いので、剥離が治っても視

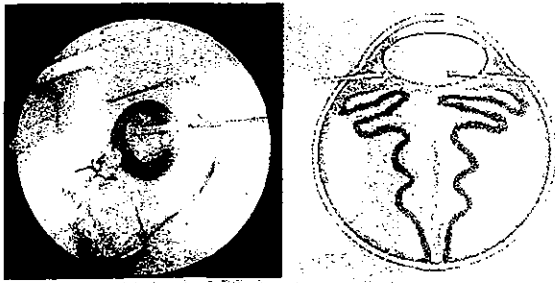


図10 硝子体手術

A: 眼球前方の写真, B: 眼球シエーマ

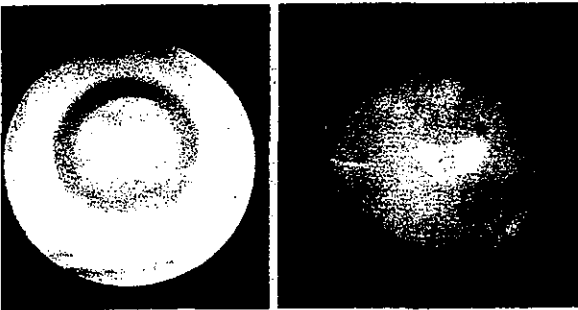


図11 硝子体手術前後

A: 術前白色瞳孔の眼球前方写真
B: 術後網膜が復位した眼底写真

力は光覚, 手動弁程度しか得られないことも多い。硝子体手術は原則として, 両眼に高度の剥離がある場合に, 片眼ずつ行う。他眼が良好の視力が期待できる場合は, 手術はすすめられない。たとえ光覚が得られてもその眼を使わないし, 眼球の発育が悪ければ, 将来は整容上から義眼を装用することになるからである。

手術時期は, 網膜を復位させて視力発達を促すためには早期のほうが望ましいが, 本症は手術を急ぐことはむしろ危険である。増殖膜内の血管の活動性が高く, 術中に大出血をおこすと止血は不可能なので, 癒痕化が進んで増殖膜中の血管が十分に退縮するのを待ってから手術を行う。通常は網膜剥離がおこってから1~2カ月は待つことが多い。全身麻酔をかけられるか否かも大きな問題である。呼吸器も未熟で, 麻酔はかけられても術後に抜管できず長期に呼吸管理をしなければならないこともある。新生児科や麻酔科と十分に相談して手術適応を決める。

晩期合併症に対する検査

光凝固後であれ自然寛解であれ, 活動期を乗り切って網膜症が癒痕化しても, 眼底検査を定期的に行わなければならない。晩期合併症として, 裂孔原性網膜剥離がおこる危険性がある。癒痕が軽度であれば10歳代後半におこりやすいが, 網膜ひだなど高度な牽引があれば, 学童期でも裂孔が生ずる。ことに年少では片眼の視力低下に気づかないので, 3~4カ月ごとに眼底検査を行い, 眼球を打撲した場合は早期に受診するよう家族にすすめておく。

家族に対する説明とインフォームド・コンセント, ハビリテーション

未熟児網膜症は軽度であれば寛解するが, 進行すれば失明につながることもあり, 発生初期には予後がわからないことも多い。したがって家族に十分な説明を行っておくことが必要である。網膜症による視覚障害では, 米国はもとより, わが国でも多数の訴訟がおこされており, 医師は患児の治療のみならず, 社会的な問題にも配慮しなければならない。通常, 初回の眼底検査の際に, 家族に未熟児網膜症の一般について説明し, 現在の患児がどの状態にあるかを告げておくべきである。急に光凝固が必要になっても, すでに十分な説明がされていれば家族の納得がただちに得られる。硝子体手術のような予後が十分でない治療を行う場合は, ことにインフォームド・コンセントが重要である。

また, 網膜の状態に応じて, できる限り視力を発達させるように努力するべきである。比較的視力が望めるのであれば屈折矯正や訓練などを積極的に行う。不幸にして視覚障害が重篤な場合には, 日常生活や就学指導など種々の社会的問題が生ずる。発達遅滞などの重複障害も多

いので、ハビリテーションは専門家との連携のもとにできるだけを早期から行ったほうがよい。

●文 献

- 1) 園田和孝, 井上和彦, 梶原真人: 超低出生体重児にかかわる疫学. 周産期医学 31:1273-1278, 2001
- 2) 中村 肇: 周産期医療の新たなパラダイムを求めて. 日本新生児医学会雑誌 38:593-599, 2003
- 3) 十川治恵, 山下啓行, 榎 保堅・他: 極低出生体重児における未熟児網膜症の検討. 臨眼 52:1063-1066, 1998
- 4) 伊藤大蔵, 大庭静子, 秋元政博・他: 出生体重1000g以下の未熟児の推移—症例数, 死亡率, 網膜症発症状況—. 眼臨医 93:591-595, 1999
- 5) Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G et al.: Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. Br J Ophthalmol 86:1122-1126, 2002
- 6) 植村恭夫, 塚原 勇, 永田 誠・他: 未熟児網膜症の診断および治療に関する研究—厚生省特別研究費補助金 昭和49年度研究報告. 日本の眼科 46:553-559, 1975
- 7) 植村恭夫, 馬嶋昭生, 永田 誠・他: 未熟児網膜症の分類(厚生省未熟児網膜症診断基準, 昭和49年度報告)の再検討について. 眼紀 34:1940-1944, 1983
- 8) The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 102:1130-1134, 1984
- 9) The Committee for the Classification of the Late Stage of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment: Arch Ophthalmol 105:906-912, 1987
- 10) Flynn JT, Phelps DL (eds.): Retinopathy of Prematurity: Problem and Challenge. Alan R Liss, New York, 1988
- 11) Flynn JT, Tasman W (eds.): Retinopathy of Prematurity, A Clinician's Guide. Springer-Verlag, New York, 1992
- 12) Alon T, Hemo I, Itin A et al.: Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nature Med 1:1024-1028, 1995
- 13) Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J et al.: Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 37:290-299, 1996
- 14) 永田 誠, 小林 裕, 福田 潤・他: 未熟児網膜症の光凝固による治療. 臨眼 22:419-427, 1968
- 15) The Laser ROP study group: Laser therapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 132:76-80, 1994
- 16) Greven C, Tasman W: Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 97:817-820, 1990
- 17) Noorily SW, Small K, de Juan E Jr. et al.: Scleral buckling surgery for stage 4B retinopathy of prematurity. Ophthalmology 99:263-268, 1992
- 18) Zilis JD, deJuan E, Machemer R: Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. Ophthalmology 97:821-826, 1990
- 19) 東 範行: 未熟児網膜症の硝子体手術. 眼科手術 9:135-140, 1995

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター眼科
東 範行

乳頭周囲ぶどう腫の光干渉断層計像

鈴木 由美 川瀬英理子 仁科 幸子 東 範行

国立成育医療センター眼科

要約 乳頭周囲ぶどう腫 6 眼 6 症例を検索した。年齢は 6~18 歳で、視力は 0.04 から 1.5 の範囲にあった。眼軸長は 23~25 mm で、乳頭陥凹の深さは 2~4 mm であった。光干渉断層計 (OCT) では、全例で陥凹内に薄い感覚網膜があり、層構造の乱れがあった。網膜色素上皮には部分的な欠損ないし肥厚があった。従来病理報告では、陥凹内の網膜は、朝顔症候群では肥厚し、乳頭コロボーマでは非薄であるとされている。今回の OCT 所見は、乳頭周囲ぶどう腫が朝顔症候群よりもコロボーマに近いことを示している。

Optical coherence tomographic findings of peripapillary staphyloma

Yumi Suzuki Eriko Kawase Sachiko Nishina Noriyuki Azuma

Dept of Ophthalmol, National Center for Child Health and Development

Abstract. We observed peripapillary staphyloma in 6 eyes of 6 patients. Their ages ranged from 6 to 18 years. Their visual acuity ranged from 0.04 to 1.5. The axial length was between 23 mm to 25 mm. The depth of the disc excavation was between 2 to 4 mm. Optical coherence tomography (OCT) showed, in all the eyes, the presence of sensory retina with irregular layer structure in the area of staphyloma. The retinal pigment epithelium showed partial hypo- or hyperplasia. Previous histopathological studies show that the sensory retina in the staphylomatous area is thick in morning glory syndrome and is thin in coloboma of the optic disc. The present OCT findings show that peripapillary staphyloma is more similar to disc coloboma rather than to morning glory syndrome.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 58(7): 1241-1243, 2004

緒言

乳頭周囲ぶどう腫は、乳頭領域が拡大陥凹し、その底に正常、ないしはそれに近い乳頭が存在するきわめて稀な乳頭部先天異常である¹⁾。過去の乳頭部先天異常の病理報告は、乳頭コロボーマ^{2~4)}が多く、朝顔症候群と類縁疾患はわずか^{5~7)}に過ぎず、乳頭周囲ぶどう腫に関する報告はない。

近年、光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) が開発され網膜や網膜色素上皮の生体観察が可能になった。今回筆者らは乳頭周囲ぶどう腫の乳頭陥凹部の網膜を OCT で観察したので報告する。

対象と方法

乳頭周囲ぶどう腫 6 例 6 眼 (男児 2 例, 女児 4 例, 年齢 6~18 歳) を対象とした。視力, 眼底検査, 超音波断層検査 (NIDEK US-2500 Echo Scan) とともに光干渉断層計 (ZEISS Systems Optical Coherence Tomography Model 2010, OCT2) による測定を施行した。OCT は、乳頭陥凹部を中心に scan length 5 mm もしくは 7 mm にてスキャンした。

結果

表 1 に示すように、視力は 0.04~1.5 とさまざまであった。黄斑形成を認めた 5 眼は 0.1 以上の

別刷請求先: 鈴木由美 (すずき・ゆみ) 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療センター眼科
Reprint requests to: Yumi Suzuki Department of Ophthalmology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura Setagaya Tokyo 157-8535, JAPAN

表 1 6 症例の OCT を含む検査所見

症例	年齢 (歳)	性別	患側	視力	眼底所見			エコー所見 陥凹の深さ (mm)	OCT 所見	
					黄斑 形成	乳頭周囲網 脈絡膜変性	乳頭上 白色組織		感覚網膜	網膜色素上皮
1	6	男	左	1.5	+	+	-	2	層構造の乱れ	菲薄
2	12	男	右	0.3	+	+	-	3	層構造の乱れ(一部肥厚)	菲薄
3	8	女	右	0.04	-	+	-	3	層構造の乱れ	菲薄(一部肥厚)
4	7	女	右	0.6	+	+	-	4	層構造の乱れ(一部肥厚)	菲薄(一部肥厚)
5	18	女	左	0.5	+	+	+	3	層構造の乱れ	菲薄
6	8	女	右	1.0	+	+	-	3	層構造の乱れ	菲薄

視力を有したが、1 眼は陥凹周囲の輪状網脈絡膜萎縮が黄斑まで及び、視力不良であった。陥凹部に軽度の白色組織を認めたものは 1 例のみ(症例 5)で、初診時(生後 4 か月)陥凹底に正常に近い乳頭があったが、経過観察中(8 歳)に白色組織が出現し、乳頭の輪郭が不明瞭となった。

エコー所見は、6 例すべての乳頭部に浅い陥凹があり、深さは、2~4 mm であった。いずれもその後方に正常に近い視神経像を認めた。眼軸長は、23~25 mm であった。

OCT 所見として、網膜断層像を感覚網膜と網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium : RPE) を観察した。6 例全例に陥凹内に薄い感覚網膜が存在したが、層構造に乱れがあった。2 例はごく一部にだけ肥厚を認めた。また RPE は、すべての症例で全体は菲薄であったが、部分的な欠損やむしろ肥厚もみられた。

典型的な症例(症例 1)として 6 歳、男児の例を示す(図 1~3)。

考 按

コロボーマの病因が胎生裂閉鎖不全(胎生 4~5 週)^{8,9)}であることは周知の事実である。一方朝顔症候群と乳頭周囲ぶどう腫の病因は、胎生裂閉鎖不全あるいは後部強膜の発生異常(胎生 20 週頃)と考えられている^{1,10~12)}が、近年の研究では胎生裂閉鎖不全が支持されることが多い^{13,14)}。乳頭の形態から、コロボーマ、乳頭周囲ぶどう腫および朝顔症候群は、乳頭部先天異常の疾患のなかで同一スペクトル上にあり^{15,16)}、発生機転の程度や時期の差によって表現型が多彩になると考えられ

ている。

病理組織所見については、1972 年に Willis ら⁴⁾がコロボーマは視神経の萎縮がみられ、篩状板は通常より後方に位置しているか欠損しており、異形成網膜とグリア組織が陥凹内にみられたと報告している。一方、過去の朝顔症候群と類縁疾患の病理報告は数例^{5~7)}に過ぎない。1961 年に Pedler⁵⁾は、朝顔症候群と思われる病理所見において、乳頭上のグリア組織に牽引されて一塊となった異形成網膜、篩状板の後方移動を報告している。これは、陥凹内の白色組織によって網膜が陥凹内に牽引され異形成となって、肥厚したと考えられる¹⁷⁾。

今回の OCT 像では、表 1 のごとく 6 例いずれも感覚網膜の層構造が乱れていた。また網膜と RPE ともに一部は肥厚を認めるものの、全般には菲薄であった。この結果を乳頭コロボーマと朝顔症候群の病理組織所見と比較検討すると、乳頭周囲ぶどう腫の組織像はコロボーマに近いと考えられる。

しかし、乳頭周囲ぶどう腫の陥凹の深さについて過去の報告^{10,11)}では平均 3~8 mm で、9.77 mm の症例も報告されている¹⁸⁾。これらと比較すると、今回の対象例(2~4 mm)は陥凹が浅い軽症例に相当する。陥凹部が深く、その周囲の網脈絡膜萎縮が広汎であれば、黄斑の形成が不良で、固視が悪く、OCT 検査が十分にできない。したがって、今回 OCT が測定できたのは軽症例に限られた。それでも陥凹網膜の菲薄化があったので、陥凹が深ければ網膜はより牽引されて薄くなると考えられる。



図 1 6歳男児(症例1)の左眼眼底写真
左眼視力(1.5×+0.5D)で浅い陥凹を認め、乳頭上の白色組織はなかった。矢印はOCTのスキアンした部位を示す。

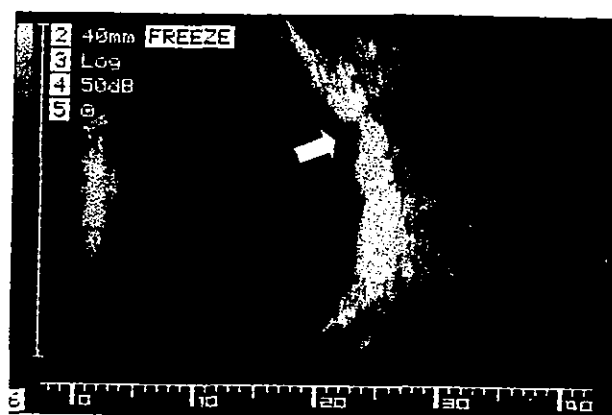


図 2 症例1の超音波断層所見
乳頭周囲に浅い陥凹(2mm, 矢印)を認め、眼軸長は23mmであった。

また、乳頭周囲ぶどう腫のなかでは、症例5のように陥凹部に軽微な乳頭上の白色組織を認めることもある。これは朝顔症候群の軽症例にあたると思われるが、乳頭上の白色組織が網膜を牽引して一塊とならない限り、網膜は陥凹形成に伴って菲薄に向かうと思われる。

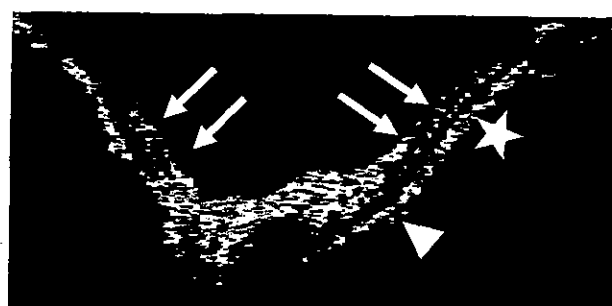


図 3 症例1のOCT所見
感覚網膜の層構造の乱れ(矢印)、RPEの菲薄(矢頭)、および一部肥厚(星印)所見を認めた。

文 献

- 1) Brown G, Tasman W : Congenital Anomalies of the Optic Disc. 178-183. Grune & Stratton, New York, 1983.
- 2) Wexler D, Last M : Coloboma of the optic nerve and of the macula. Arch Ophthalmol 20 : 787-796, 1938
- 3) Payne BF : Coloboma of the optic nerve in the human embryo. Am J Ophthalmol 24 : 395-402, 1941
- 4) Willis R, Zimmerman LE, O'Grady R et al : Heterotopic adipose tissue and smooth muscle in the optic disc. Arch Ophthalmol 88 : 139-146, 1972
- 5) Pedler C : Unusual coloboma of the optic nerve entrance. Br J Ophthalmol 45 : 803-807, 1961
- 6) Rack JH, Wright GF : Coloboma of the optic nerve entrance. Br J Ophthalmol 50 : 705-709, 1966
- 7) Cogan DG : Coloboma of optic nerve with overlay of peripapillary retina. Br J Ophthalmol 62 : 347-350, 1978
- 8) Mann I : Development Abnormalities of the Eye. 2nd ed. 74-93, Philadelphia, JB Lippincott, 1957
- 9) Savell J, Cook JR : Optic nerve colobomas of autosomal-dominant heredity. Arch Ophthalmol 94 : 395-400, 1976
- 10) Young G : Diseases of the optic nerve. I. Peripapillary ectasia. Trans Ophthalmol Soc UK 45 : 267-273, 1925
- 11) Wise JB, MacLean JL, Gass JDM : Contractile peripapillary staphyloma. Arch Ophthalmol 75 : 626-630, 1966
- 12) Kindler P : Morning glory syndrome : unusual congenital optic disc anomaly. Am J Ophthalmol 69 : 376-384, 1970
- 13) 東 範行 : 乳頭周囲領域の拡大と陥凹を伴う視神経乳頭部先天異常. 臨眼 39 : 599-605, 1985
- 14) 東 範行 : 朝顔症候群と類縁疾患. 眼科 31 : 235-246, 1989
- 15) Rosenbaum J : Coloboma of the optic nerve with remain of the hyaloid artery. Br J Ophthalmol 13 : 407-408, 1929
- 16) Lyle DJ : Coloboma of the optic nerve. Am J Ophthalmol 15 : 347-349, 1932
- 17) 東 範行 : 乳頭領域の陥凹を伴わない朝顔症候群類似の乳頭部先天異常. 臨眼 43 : 1377-1384, 1989
- 18) Gottlieb J, Prieto D, Vander J et al : Peripapillary staphyloma. Am J Ophthalmol 124 : 249-251, 1997



わかりやすい
臨床講座

臨床の場における弱視の治療方針

仁科 幸子・東 範行

(要 約)

生後2歳までの期間は特に視覚刺激に対する感受性が高いため、乳幼児の眼疾患の治療の際には、常に弱視の形成に注意が必要である。先天性白内障、角膜混濁などでは、形態覚遮断弱視

が確立すると治療は困難であるが、早期に適切な弱視治療を開始すれば良好な視機能が発達し得る。臨床の場における弱視各型の治療の進め方と注意点についてまとめた。

はじめに

小児の眼は視覚刺激に対する感受性が高く、発達過程に起こる眼疾患は常に弱視の問題を孕んでいる。3歳児眼科検診の普及により不同視弱視などの治療後は飛躍的に向上したが、小児眼科診療において、弱視の予防と早期発見・治療は依然として最も身近で重要な課題である。

本稿では、弱視の病態や原因による分類を踏まえたうえで、臨床の場でいかに弱視を発見・鑑別し、具体的にどのように治療を進めていくか、日常で遭遇しやすいケースを念頭に置いて、その概要を述べる。

I. 弱視を早期に発見するために

乳幼児では自然な状態でまず十分に視反応を観察して、弱視の兆候を見逃さないことが大切である。両眼開放下で固視・追視を観察したのち、片眼ずつ遮閉して固視検査を行うことが重要で、左右差のある場合、固視眼を遮閉すると非常に嫌がる嫌悪反応がみられる場合は片眼の弱視と診断できる。さらに正確な検査が必要な場合には、専門病院でPL (preferential looking)、TAC (Teller

Acuity Cards)、VEPなどを行うと弱視を定量的に評価できる。

高度の形態覚遮断弱視は、片眼では斜視、両眼では眼振や異常眼球運動の出現によって判断できる。このような症状を呈して発見された場合には、すでに至適治療時期を過ぎており、徹底した弱視治療を行っても予後不良である。

II. 眼疾患と形態覚遮断弱視

弱視の中でも最も重篤で、いったん成立すると治療困難な病型が形態覚遮断弱視である。一般に弱視とは器質病変のないものを指すが、乳幼児に起こる種々の眼疾患は視性刺激遮断の原因となることがあり、果たしてどの程度の弱視をもたらすものか、個々のケースでの判断が日常臨床ではしばしば問題となる。

1. 形態覚遮断弱視の成立を左右する要因

視性刺激遮断の感受性は出生時から8歳頃まで続くが、特に生後2ヵ月から2歳頃までがピークであり¹⁾、遮断の時期が生後早期であるほど重篤な弱視を形成しやすい。弱視の成立と重症度は、遮断の起こった時期、遮断の程度(完全遮断か不完全遮断か)と期間、両眼か片眼かによって左右

される。両眼に比べて片眼の遮断では健眼からの抑制が加わるためきわめて重症となる。出生直後からの完全遮断の場合には、片眼では生後1ヵ月以上、両眼でも生後2~3ヵ月以上続くと不可逆的な変化を生じる。

2. 眼疾患と弱視

乳幼児に起こる眼疾患のうち視性刺激遮断の原因となる代表的疾患を表1に示す。その特徴と治療の実際について以下に述べる。

(1) 先天・発達白内障

生直後より高度の水晶体混濁を生じた先天完全白内障は、重篤な形態覚遮断弱視をきたす代表的疾患である。近年、手術技術と術後管理の進歩によって、小眼球などの合併症のない先天完全白内障では、早期手術により良好な視力と両眼視が得られるようになった。しかし、片眼白内障や左右差の著しい例では生後1~2ヵ月以内に、両眼白内障でも生後3ヵ月以内に手術を行わないと良好な視機能は望めない。斜視や眼振が顕性となってからでは、手術を行っても視力予後不良である。

最も問題となるのは発症・進行時期が不明の片眼白内障である。VEPで患眼の反応が健眼に比してきわめて不良であれば、すでに高度の形態覚遮断弱視が確立しており、負担を強いて手術や弱視治療を行っても無効である。また斜視が恒常性となっている例も通常は予後不良である。斜視がなくVEPが良好であれば、手術と徹底した弱視治療の結果0.1~0.5程度の視力が得られることがある。

一方、生後2歳以降に進行した発達白内障や層間白内障 (zonular type) などの不完全白内障の

場合には、一般に視力および両眼視の予後は良好である。不完全白内障では遮断の程度を適切に判断することが大切である。混濁のタイプと左右差、眼底の透見性やretinoscopyの徹照、視反応やPL, TAC, VEPを参考に評価して、手術適応を判断する一方で、無用な早期手術は避けたい。

術後はすみやかに近見に焦点を合わせて屈折矯正し、片眼の場合には健眼遮断による弱視治療を開始する。片眼先天白内障術後の健眼遮断時間は、良好な視力と両眼視を得るために生後6ヵ月までは月齢相当時間 (生後3ヵ月では3時間/日) にとどめ、以降は覚醒時間の50~80%をめやすとしている²⁾。長期にわたり、成長による屈折の変化や術後合併症の有無、視力の左右差、眼位変化に十分注意して、適切な屈折矯正や定時遮断 (part-time occlusion) を定めて弱視治療を続けることが大切である。屈折矯正方法 (眼鏡, コンタクトレンズ, IOL) や健眼遮断のコンプライアンスが大きく予後を左右するため、家族にその重要性をあらかじめ十分に説明して手術の適否を決めるべきである。

(2) 角膜混濁

角膜混濁の原因として、分娩時外傷, Peters奇形などの先天疾患が挙げられる。白内障と異なり混濁の比較的軽い不完全遮断の例もあるが、角膜移植などの手術手技が確立していないため、遮断の原因をすみやかに除去することはできない。先天疾患では小眼球, 緑内障などの合併症の頻度が高く重篤な視覚障害をきたすが、後眼部は正常で角膜混濁の程度が次第に軽減する例もある。軽症例では積極的に屈折矯正や散瞳剤点眼, 健眼遮断による弱視治療を行う。

分娩時外傷の多くは角膜混濁が次第に軽減するが、デスメ膜破裂をきたした例では混濁が限局して残存する。また乳児期以降に混濁が消失しても強度の近視性乱視を生じるのが特徴である。出生時に高度の角膜混濁をきたした例でも、生後早期から適切な健眼遮断を行い、混濁の軽減に従って散瞳剤点眼, 屈折矯正を取り入れていくと、比較的良好的な視機能が得られる (図1)。この際の健眼遮断時間は前述の片眼先天白内障におけるプロトコルを基準とするが、混濁が高度の場合には

表1 視性刺激遮断の原因となる主な眼疾患

	発症時期	
	〈生後早期〉	〈乳幼児期〉
完全遮断	先天完全白内障 高度先天眼瞼下垂 瞳孔異常 (瞳孔閉鎖)	発達白内障・外傷性白内障 眼瞼・眼窩腫瘍
不完全遮断	先天不完全白内障 角膜混濁 (分娩時外傷, Peters奇形など) 瞳孔異常 (瞳孔膜遺残など)	発達白内障・外傷性白内障 角膜炎・外傷による角膜混濁

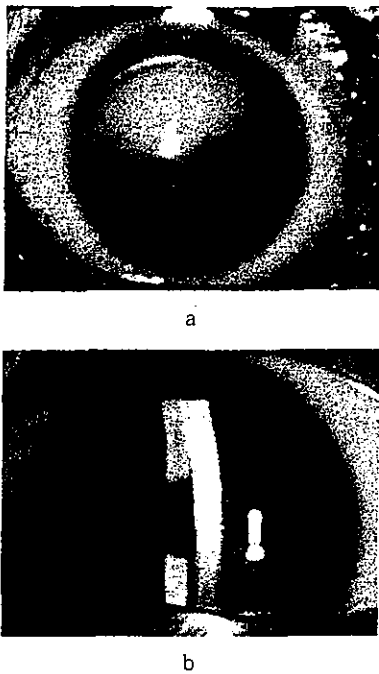


図1

- a: 2ヵ月男児, 鉗子分娩による左眼デスメ膜破裂を伴う角膜混濁。
- b: 同症例7歳時, デスメ膜剝離を伴う軽度角膜混濁が残存。健眼遮閉と屈折矯正により左眼視力0.5となった。

両眼視の獲得は望めないため、生後6ヵ月以内でも覚醒時間の50%の遮閉を指示する。

(3) 眼瞼・眼窩腫瘍

乳児期に起こる眼瞼・眼窩腫瘍によって開瞼困難な状態になると完全遮断による弱視をきたす。乳幼児期によく遭遇するのは血管腫であるが、手術による摘出は困難でありステロイドの局注や全身投与の効果にも限界がある。このような場合には、前述のプロトコールに沿って健眼遮閉を行うと、わずかに開瞼した患側眼を使用することが可能となり、遮断を防ぐことができる。生後6ヵ月未満の時期にきわめて高度の開瞼を生じた例においても、良好な視力と両眼視を獲得することが可能である(図2)。

(4) 眼瞼下垂

高度の先天眼瞼下垂の場合にしばしば遮断弱視の有無が問題となるが、挙筋機能がほとんどない例でも額上げや前頭筋を使用して固視しているこ

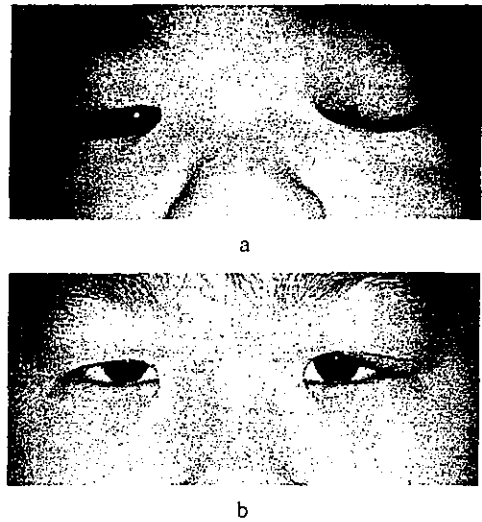


図2

- a: 1歳男児, 左眼眼瞼血管腫により生後2ヵ月より閉瞼, ステロイド治療と健眼遮閉を行った。
- b: 同症例8歳時, 血管腫は縮小, 左眼視力1.2, 立体視50sec.と良好である。

とが多い。左右差の極端な例でも、早期手術が必要となるのはきわめて稀であり、2~3時間/日程度の part-time occlusion で弱視を回避することができる。

先天眼瞼下垂で問題となるのは、下垂自体ではなく斜視、不同視、屈折異常が合併することによって起こる弱視の頻度が高いことである。下垂は軽度であっても眼位や屈折を定期的に経過観察し、早期発見・治療を心がけたい。

(5) 瞳孔異常

先天疾患による瞳孔閉鎖がある例では、早期に瞳孔形成術を行うか検討しなければならない。軽度の瞳孔膜遺残では視力に影響しないことが多いが、高度の瞳孔膜遺残や小瞳孔の場合には、遮断の有無と程度が問題となる。一般に瞳孔径が1.5mm以上あれば光学的に網膜の結像に問題はないと言われているが³⁾、固視検査やPL, TACを行って健眼遮閉、瞳孔形成術の必要性を検討する。

Ⅲ. 斜視弱視

1. 斜視弱視の診かたと治療方針

乳幼児の斜視をみたら、まず器質疾患の有無を