



◆ 目 次 ◆

はじめに	12
1. 有病率	13
2. 遺伝形式に対する頻度.....	13
3. 主症状	13
夜盲 (Night blindness, Nyctalopia)	13
視野狭窄	14
視力低下	14
4. 検査所見	14
4-1.眼底所見.....	14
4-2.視野検査.....	15
4-3.蛍光眼底検査.....	16
4-4.網膜電図 (Electroretinogram, ERG)	16
4-5.眼球電図 (Electro-oculogram, EOG)	17
4-6.視力	17
4-7.色覚	17
5. 眼合併症	17
6. 経過	18
7. 遺伝形式	18
7-1.常染色体優性遺伝	19
7-2.常染色体劣性遺伝	20
7-3.X 染色体劣性遺伝	20
特殊な遺伝形式	21
家系図の記載.....	21
図 染色体と原因遺伝子	22
表 遺伝性網膜変性疾患の原因遺伝子.....	23



8. 原因.....	24
8-1-1. 原因遺伝子について.....	24
8-1-2. 日本人患者のスクリーニング.....	25
9. 日本人網膜色素変性の臨床像のデータベース化および疫学研究.....	25
10. 類縁疾患.....	26
a) 若年網膜分離症 (X linked juvenile retinoschisis)	26
b) 狭義先天停止性夜盲 (Congenital stationary nightblindness)	28
c) 錐体ジストロフィ (または錐体-桿体ジストロフィ) (Cone dystrophy, or Cone rod dystrophy)	30
d) 白点状眼底 (Fudus albipunctatus)	32
e) 白点状網膜症 (Retinitis Punctata albescens)	34
f) コロイデレミア (Choroideremia)	35
g) 脳回状網脈絡膜萎縮 (Gyrate chorioretinal atrophy)	37
h) 小口病 (Oguchi disease)	38
i) スターガルト病 (黄色斑眼底) (Stargardt disease)	40
j) 色素性傍静脈網脈絡膜萎縮 (Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy)	42
k) クリスタリン網膜症 (Crystalline retinopathy)	43
網膜色素変性と類似疾患の典型眼底写真.....	45
表 網膜色素変性と鑑別が必要な遺伝性網膜変性疾患.....	46
表 網膜色素変性臨床調査票.....	47

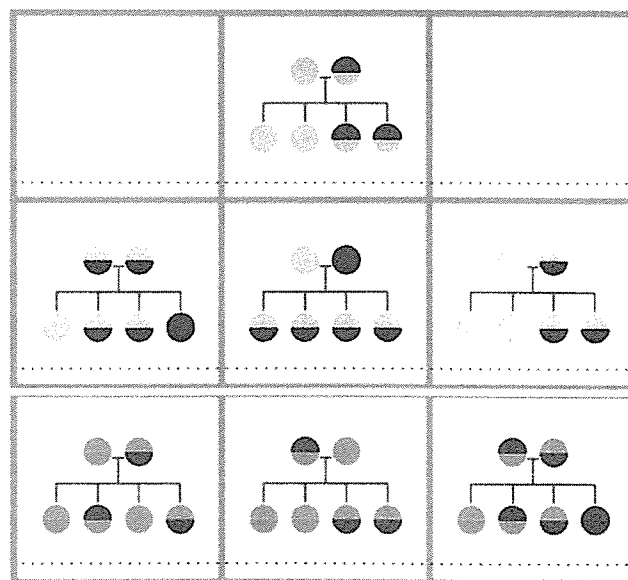


はじめに

網膜色素変性は、夜盲、視野狭窄、視力低下を主訴とする遺伝性の網膜変性疾患である。1853年に von Tricht、また 1854年に Ruete により網膜色素変性の症例が報告された。1855年に Donders らにより本疾患に対して“Retinitis pigmentosa”という言葉が初めて用いられた。実際には、Retinitis pigmentosa は、“炎症性”の意味が大きく、今回のべる網膜色素変性は“dystrophy”又は“genetically determined degeneration”という表現が正しい。

現在までに、網膜色素変性に対しては、“retinitis pigmentosa”，“taperoetinal degeneration”，“primary pigmentary retinal degeneration”，“pigmentary retinopathy”，“rod-cone dystrophy”など様々な言葉が用いられているが、海外または日本では、“retinitis pigmentosa”又は“網膜色素変性”が広く普及している。今回は、網膜色素変性患者の診察に当たる際の診断基準を明確にし、現在までに網膜色素変性、さらに遺伝性網膜変性疾患に対して、分子遺伝学的研究で判明していることを示す。

眼科医が網膜色素変性患者と向き合う際、診断のみならず患者への病気の説明、遺伝カウンセリングに少しでもお役に立てれば幸いである。





1. 有病率

海外では 4000 人に 1 人、日本では、厚生省研究班の全国疫学調査では推定患者数は約 23000 人 (10 万対 18.7) と推定されている。

2. 遺伝形式に対する頻度

常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X 染色体劣性遺伝のすべての遺伝形式をとる。

網膜色素変性患者で各遺伝形式の占める割合は

常染色体優性遺伝 17% (本邦)、 19% (海外)

常染色体劣性遺伝 25% (本邦)、 19% (海外)

X 染色体劣性遺伝 2% (本邦)、 8% (海外)

以上のことからわかるように、遺伝形式が存在しない孤発例が多く存在する。しかしここで念頭に置かなければならないのは、孤発例のなかには常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X 染色体劣性遺伝の患者が隠れていることである。詳細な家系調査を行わず、孤発例と患者に情報をあたえることは遺伝カウンセリングを行う際に、患者を誤った方向にも導くことがあるため、いろいろな可能性があることを話す必要がある。

3. 主症状

夜盲 (Night blindness, Nyctalopia)

桿体細胞から障害されるために夜盲という症状が初発症状になることがおおい。



夜盲とは？

“夜に星がみえますか？” “星座はみえますか？”

“夜に一人でストレスなく歩いたり、車を運転することができますか？”

“映画館で席にすわることができますか？”

などの質問をすると患者は夜盲について答えやすく、さらに眼科医も症状を把握しやすい。

視野狭窄

症状としては、求心性狭窄を示せば患者は物にぶつかりやすくなったことを訴えるようになる。輪状暗点を生じると、ものが見えたり消えたりという症状が出現する。

視力低下

患者が視力低下を感じる時期は様々である。一般的には網膜色素変性が進行したために視力低下が生じるが、他の要因としては白内障の進行、黄斑浮腫の出現で視力低下が急速に進行することがある。

4. 検査所見

4-1. 眼底所見

網膜色素上皮の粗造化、網膜血管狭細化、骨小体色素沈着、黄斑浮腫、視神経萎縮、硝子体変性

★ 初期：網膜色素上皮の粗造化、網膜血管狭細化。特にごく初期では網膜血管狭細化のみを呈することがあるので、年齢に比して血管の狭細化が認められる場合はその後の定期的な経過観察が必要になる。

★ 中期：網膜色素上皮の粗造化、網膜血管特に動脈の狭細化が進行する。赤道部から中間周辺にかけて骨小体様色素沈着が生じる。白点が生じることもある。

★ 後期：後極部に網膜変性が進行し、眼底の赤色調は黄斑部に残存するのみか、または黄斑部も含み変性が進行する。視神経萎縮、脈絡膜硬化が認められる。

《その他》

無色素性網膜色素変性：色素沈着が認められない、またはごくわずかである。



視細胞変性がびまん性、かつ広範囲で、重度の視機能障害をきたす（タイプ1）、視細胞の変性や視機能障害が比較的軽度である（タイプ2）という分類もある。

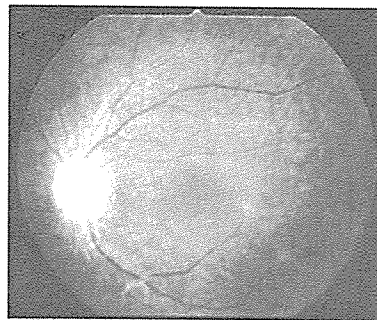
4-2. 視野検査

視野は、網膜色素変性初期では輪状暗点、弓状暗点、さらには V-4-e isopter は正常であるが、I-4-e, I-2-e isopter で求心性狭窄をしめす。さらに進行すると、周辺部の島状残存部も消失し、すべての isopter で求心性狭窄をしめす。

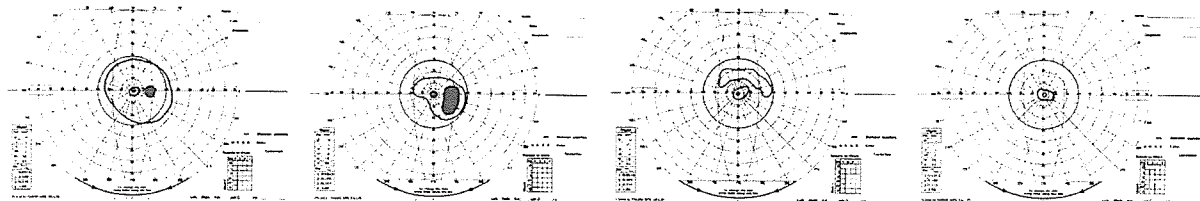
視野狭窄のサインは？

物にぶつかるようになる：求心性狭窄

物が消えたり現れたりする：輪状暗点



2003年

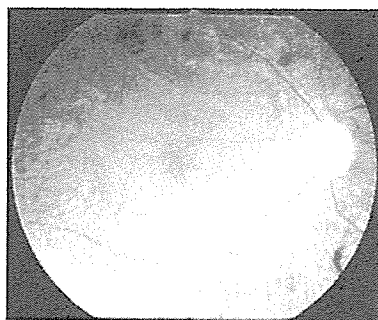


1999年

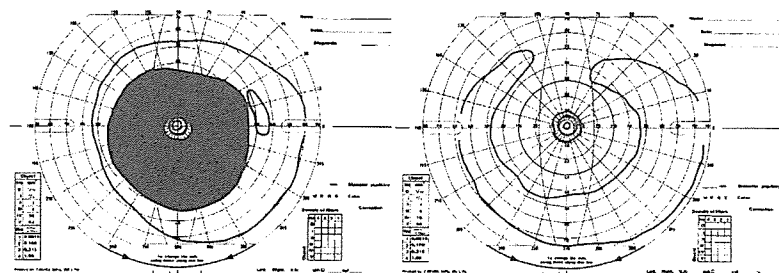
2000年

2002年

2003年



1999年



1999年

2004年

網膜色素変性の眼底を示す。血管の狭細化、網膜色素上皮の粗造化、色素沈着が認められる。

ゴールドマン動的量的視野検査では、時間の経過とともに視野狭窄が進行している。

4-3. 蛍光眼底検査

網膜色素上皮の萎縮、変性に一致して顆粒状過蛍光を示す。脈絡膜毛細血管が萎縮した部位では造影遅延、欠損が認められ脈絡膜血管の造影が透見できる。黄斑浮腫が認められた場合は、網膜毛細血管からの蛍光漏出が認められる。

4-4. 網膜電図 (Electroretinogram, ERG)

- Standard Flash ERG

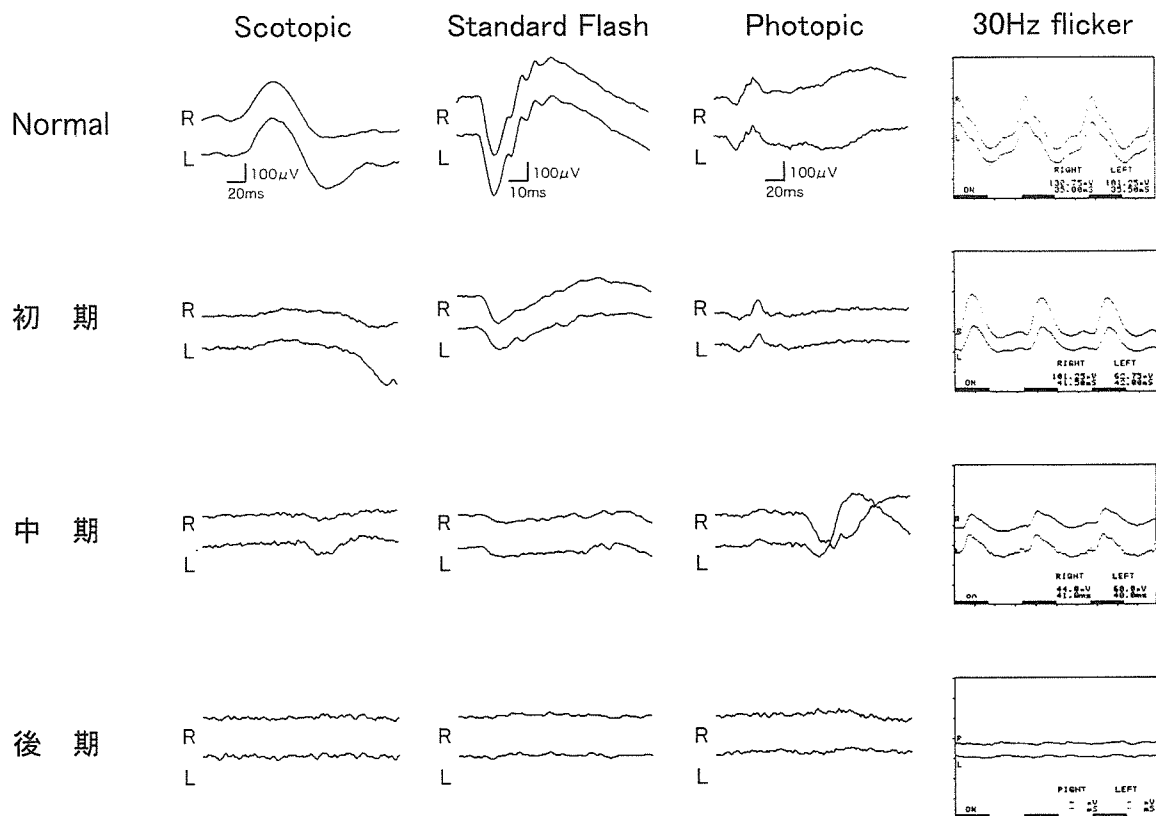
初期では a 波、b 波の軽度の振幅低下を認める。Negative b wave(陰性波)を認めることもある。中期以降は消失型 (non recordable) となる。

- Scotopic ERG

桿体細胞の機能を見るもので初期から消失型(non recordable)となる。

- Photopic ERG、30Hz flicker ERG

錐体細胞の機能を反映するもので、初期では軽度減弱、中期から後期にかけて消失する。



網膜電図では初期の頃は全ての ERG で振幅の低下が認められるが、網膜色素変性の進行とともに non recordable となる。



中期から後期の網膜色素変性では、網膜電図は消失型を示すので網膜電図の結果で進行度を判断することは難しい。

4-5. 眼球電図 (Electro-oculogram, EOG)

Base value は低振幅で、L/D 比は、1.0 に近い。

4-6. 視力

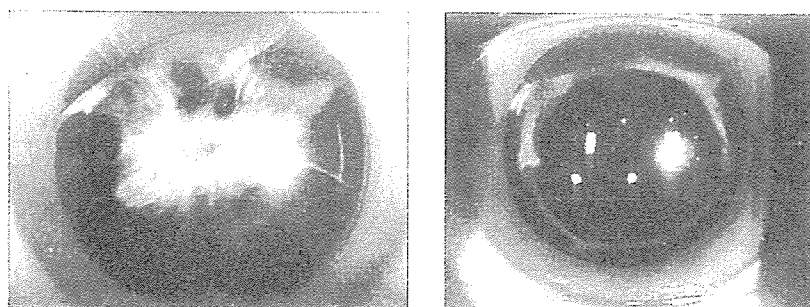
視力は比較的長く保たれるが、中期以降は徐々に低下する。初期であっても、黄斑浮腫、白内障の進行で視力低下が生じることがある。

4-7. 色覚

後天性色覚障害を呈する。青黄異常パターンを示すことが多い。

5. 眼合併症

白内障、緑内障、高度近視 (X 染色体劣性網膜色素変性のなかで RPGR 遺伝子異常を持つ場合には高度近視を呈することが多い)、遠視 (遠視は Leber 先天盲で RetGC 遺伝子異常を持つ患児に多く認められる)、Bull's eye maculopathy, 硝子体変性、視神経萎縮、網膜前線維症などを合併する。



白内障術後前嚢が収縮し瞳孔領を覆ったために再度前嚢切開を行った。

網膜色素変性は、白内障を早期から合併することが多い。白内障が進行し、視力低下が著しくなった際は、白内障手術が施行される。しかしながら眼内レンズを嚢内固定した後、前嚢の収縮が著しく再度視力低下を起こすことがある。さらに手術時の留意点としてチン小帯が脆弱であることがあげられる。

6. 経過

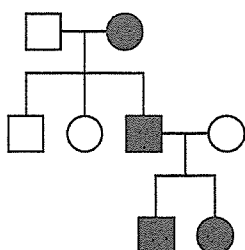
網膜色素変性は進行性の疾患である。発症時期、進行度、予後はそれぞれの患者によって大きく異なる。同一家系内に発症者が存在する場合においても(同じ遺伝子異常を持つ場合においても)進行度が異なることが多く認められる。

後述するが、網膜色素変性の原因遺伝子は多種類に及ぶ。原因遺伝子、または遺伝子異常の種類により進行度の予測が可能なこともある。また網膜色素変性は、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X染色体劣性遺伝すべての遺伝形式をとるが、常染色体優性遺伝は比較的進行は遅く、X染色体劣性遺伝は20~30代で高度の視力障害を呈すると報告されている。さらに、常染色体優性網膜色素変性では、無発症者(Asymptomatic Patient)が存在することがあるため、遺伝カウンセリングを行う際には注意を要する。

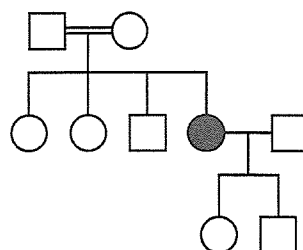
7. 遺伝形式

網膜色素変性はメンデルの遺伝法則に従う。

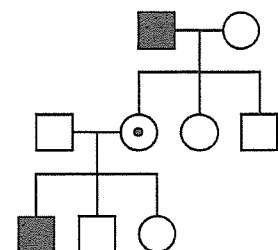
常染色体優性遺伝



常染色体劣性遺伝



X染色体劣性遺伝



7-1.常染色体優性遺伝

患者の親の一方が病気である。50%の確率で遺伝する。網膜色素変性では浸透率が87%と報告されており、これを用いて計算すると患者となる確率は44%、保因者となる確率は12%となる。

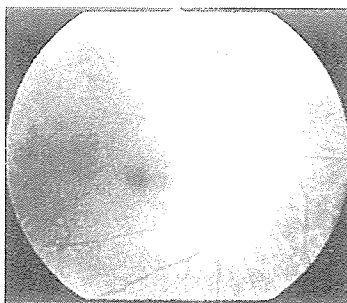
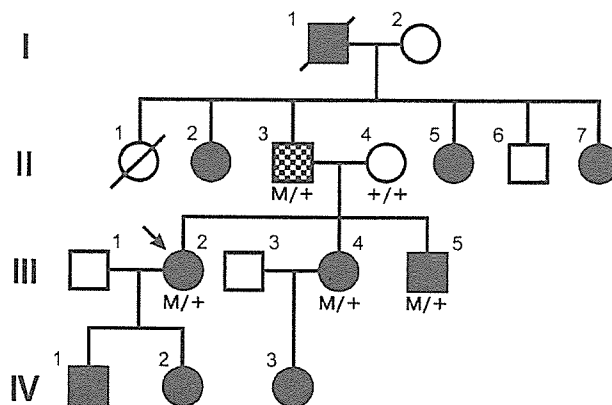
*ここで注意を要することは50%の確率で遺伝するということは2人の子供がいた場合には必ず一人網膜色素変性に罹患するというのではなく、それぞれの子供に50%の確率で遺伝する可能性があるということを患者およびその家族に正確に話す必要がある。世代を縦に連続して患者が出現する。

常染色体優性遺伝では、無発症例 (Asymptomatic Patient) が存在するために世代の飛び越えがあっても (Skipping) 3世代にわたり患者が存在すれば常染色体優性遺伝である。

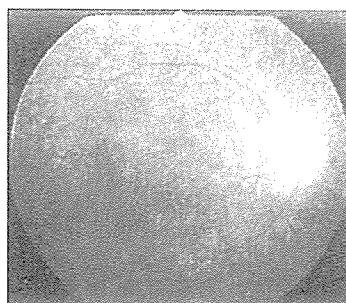
X染色体劣性遺伝の可能性を否定するためには、男性から男性の遺伝を認めることが重要である。近親婚や両親の出生地により常染色体劣性遺伝であっても二世にわたり患者が存在することがまれにある。

突然変異により常染色体優性遺伝を呈することがあり、孤発例と考える症例の中にも常染色体優性遺伝の原因遺伝子異常をもつことがある。

不完全浸透を呈する常染色体優性網膜色素変性



II-3 無発症例



発症例

7-2 常染色体劣性遺伝

患者の両親は保因者である。保因者は正常アレルと変異アレルを1本ずつ持つ。患者の親が近親婚であることが多い。子供に25%の確率で病気は遺伝する。患者が数世代にわたり累代出現することはない。(ただし患者が近親婚をした場合、まれに第二世代の罹患を示すことがある。) 男性のみの同胞罹患で、かつ近親婚がない場合はX染色体劣性遺伝のこともあるので可能であれば保因者である母親の眼底検査が必要である。



* 常染色体劣性遺伝の保因者は80人に1人といわれている。

近親婚が減少した現在では、常染色体劣性遺伝は減少傾向にある。一方、核家族化、少子化が進んだために孤発例の患者の中にも、常染色体劣性、優性の遺伝子変異をもつ患者も含まれる事がある。

7-3 X染色体劣性遺伝

患者はほとんど男性である。

患者の同胞、母方の祖父、祖父の兄弟、母方のおばの息子に患者がいることが多い。もし母方祖父が正常の場合は曾祖父か母方祖母の兄弟、母方祖母の姉妹の息子のいずれかに患者がいることが多い。

保因者の女性から生まれた子供で、男子の場合は50%は網膜色素変性に罹患し、50%は正常となる。保因者の女性から生まれた子供で、女儿の場合は50%はX染色体劣性網膜色素変性の保因者となり50%は正常である。

男性患者の息子はすべて正常で、男性から男性の直接遺伝はない。

男性患者の娘はすべて保因者で男孫に50%の確率で遺伝する。

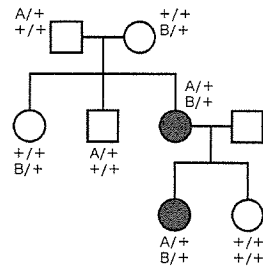
孤発例の男性患者、男性同胞例の家系では家系図による判定は困難であるが、X染色体劣性網膜色素変性の女性保因者は眼底検査、電気生理学的検査を行うことで保因者診断が可能になる。

また保因者の患者でも網膜色素変性の罹患患者であるかのような眼科的所見を示すことがありその場合は常染色体優性網膜色素変性との鑑別が困難になるが、このような家系の特徴は女性患者は男性患者に比べて軽い所見を示す。

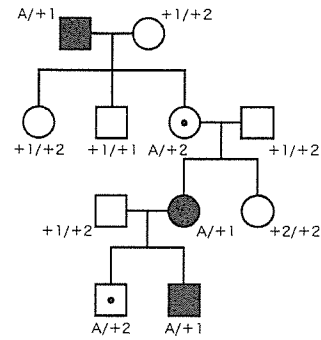


特殊な遺伝形式

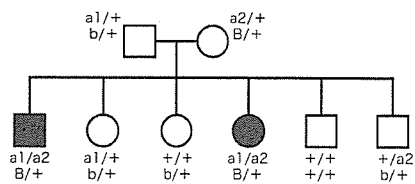
Digenic Diallelic Inheritance



Autosomal dominant (reduced penetrance)



Digenic Triallelic Inheritance



家系図の記載

	男性		性別不明		E_- 検査で異常がない
	女性		妊娠		E_+ 検査結果で陽性
	血族結婚		発端者		E_U 検査で情報が得られない
	保因者		クライアント		複数の個体 数がわからないときはn わかるときは数を記入
	患者		評価		養子縁組み 離籍 実線 入籍 点線
	死亡		未発症の患者 将来発症すると 考えられる者		
	一卵性双生児		検査をしたもの		
	二卵性双生児				
	自然流産				
	罹患者の流産				

} 週数がわかれば
週数をかく

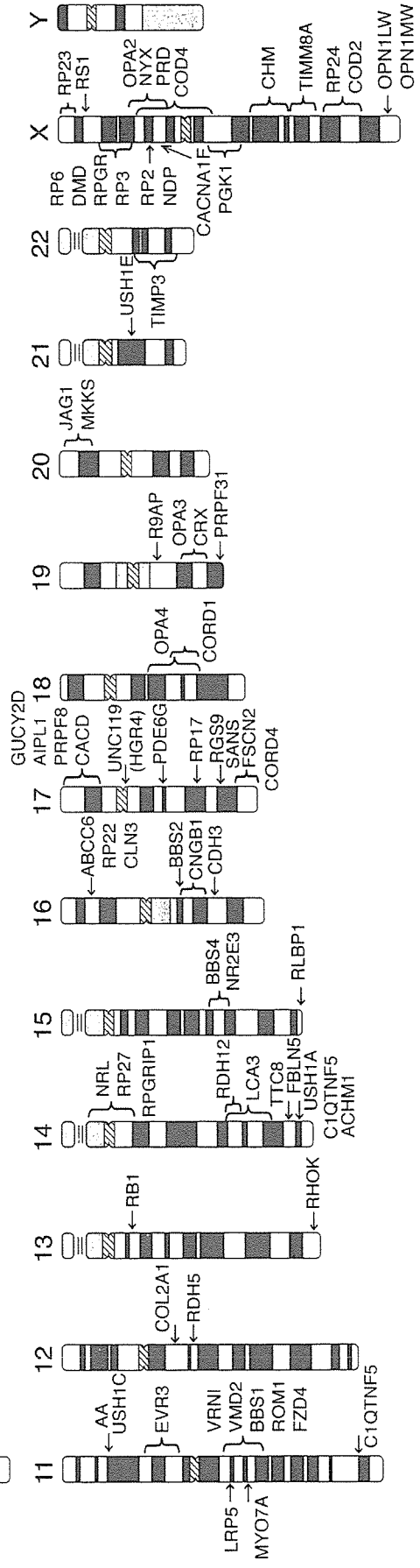
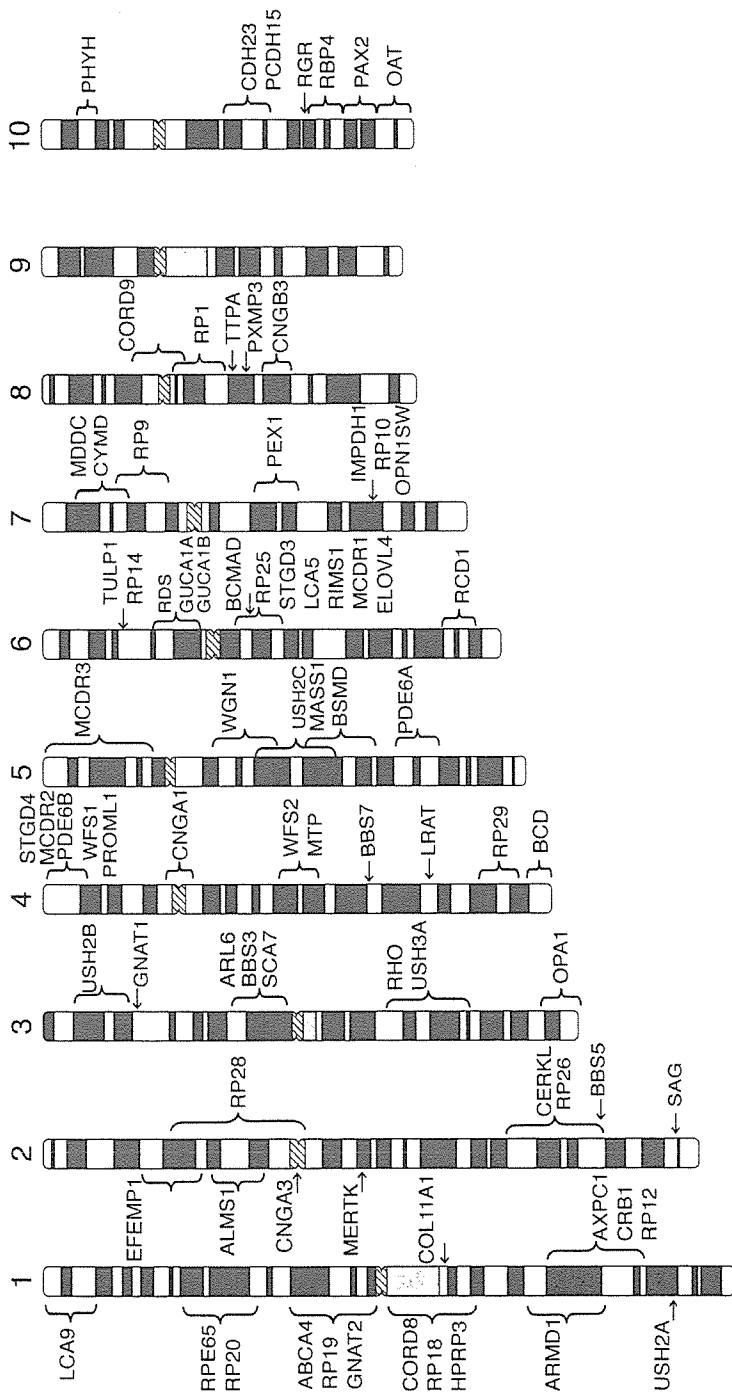




表 遺伝性網膜変性疾患の原因遺伝子

Gene symbol	Gene/ protein name	Disease
GUCA1A	Guanylate cyclase activator-1A	錐体ジストロフィ(AD), 錐体桿体ジストロフィ(AD)
ABCA4	ATP-binding cassette (ABC) transporter for retinoids	網膜色素変性 (AR), Stargardt 病(AR), 錐体桿体ジストロフィ(AR)
CNGA3	Cone cGMP-gated cation channel, alpha subunit	桿体一色型色覚 (AR)
CNGB3	Cone cGMP-gated cation channel, beta subunit	桿体一色型色覚 (AR)
CNGA1	Rod cGMP-gated cation channel, alpha subunit	網膜色素変性 (AR)
CNGB1	Rod cGMP-gated cation channel, beta subunit	網膜色素変性 (AR)
FSCN2	Retinal fascin	網膜色素変性 (AD), 黄斑変性(AD)
TULP1	Tubby-like protein 1	網膜色素変性 (AR)
RP1	Oxygen-regulated photoreceptor protein	網膜色素変性 (AD)
RPGRIP1	RPGR interacting protein 1	レーバー先天盲(AR)
AIPL1	Arylhydrocarbon-interacting receptor protein-like 1	レーバー先天盲(AR)
GUCY2D	Retinal guanylate cyclase	レーバー先天盲(AR), 錐体桿体ジストロフィ(AR)
RDS	Peripherin/Retinal Degeneration Slow	網膜色素変性 (AD), 錐体ジストロフィ(AD), 錐体桿体ジストロフィ(AD) 黄斑変性(AD), 網膜色素変性 (Digenic)
ROM1	Retinal outer segment membrane protein 1	網膜色素変性 (Digenic)
RS1	Retinoschisin	網膜分離症(X-linked)
CACNA1F	L-type voltage-gated calcium channel, alpha-1 subunit	先天性停止性夜盲(X-linked)
NR2E3	Nuclear receptor subfamily 2 group E3	enhanced S cone syndrome(AR), 網膜色素変性 (AR)
CRX	Cone-rod homeobox transcription factor	レーバー先天盲(AR,AD), 網膜色素変性 (AD), 錐体桿体ジストロフィ(AD)
NRL	Neural retina lucifer zipper	網膜色素変性 (AD)
RHO	Rhodopsin	網膜色素変性 (AD,AR), 先天性停止性夜盲(AD)
RHOK	Rhodopsin kinase	小口病 (AR)
CRB1	Drosophila crumbs homolog 1	網膜色素変性 (AR), レーバー先天盲(AR)
PDE6A	Rod cGMP phosphodiesterase, alpha subunit	網膜色素変性 (AR)
PDE6B	Rod cGMP phosphodiesterase, beta subunit	網膜色素変性 (AR), 先天性停止性夜盲(AD)
SAG	Arrestin/s-antigen	網膜色素変性 (AR), 小口病 (AR)
GNAT1	Rod transducin, alpha subunit	先天性停止性夜盲(AD)
RLBP1	Cellular retinaldehyde-binding protein	網膜色素変性 (AR)
RPE65	Retinal pigment epithelium-specific 65 kD protein	網膜色素変性 (AR), レーバー先天盲(AR)
LRAT	Lecithin retinol acyltransferase	網膜色素変性 (AR)
RGR	RPE G protein-coupled receptor	網膜色素変性 (AR)
KSS	Responsible for Kearns-Sayre syndrome	Kearns-Sayre syndrome
MTATP6	Mitochondrial complex V, ATPase 6 subunit	網膜色素変性 (mitochondrial)
MTTL1	Mitochondrial leucine tRNA 1	Pattern dystrophy(mitochondrial)
MTTS2	Mitochondrial serine tRNA 2	網膜色素変性 (mitochondrial)
HPRP3	Yeast pre-mRNA splicing factor 3 homolog	網膜色素変性 (AD)
MERTK	c-mer protooncogene receptor tyrosine kinase	網膜色素変性 (AR)
USH3A		Usher 症候群(AR)
USH1C	Harmonin	Usher 症候群(AR)
USH2A	Usherin	網膜色素変性 (AR), Usher 症候群(AR)
PRPC8	Yeast pre-mRNA splicing factor C8 homolog	網膜色素変性 (AD)
PRPF31	Yeast pre-mRNA splicing factor 31 homolog	網膜色素変性 (AD)
NYX	Nyctalopin	先天性停止性夜盲(X-linked)
RBP4	Retinol-binding protein 4	RPE degeneration(AR)
CHM	geranylgeranyl transferase Rab escort protein 1	コロイデレミア(X-linked)
VMD2	Bestrophin	黄斑変性 (Best 病) (AD)
MKKS		Bardet-Biedle syndrome(AR)
EFEMP1	EGF-containing fibrillin-like extracellular matrix protein 1	Doyme honeycomb retinal degeneration(AD)
ELOVL4	Elongation of very long fatty acids protein	黄斑変性 (AD)
MYO7A	Myosin VIIA	Usher 症候群(AR)
OAT	Ornithine aminotransferase	Gyrate atrophy(AR)
PROML1	Prominin-like 1	網膜変性(AR)
RPGR	Retinitis pigmentosa GTPase regulator	網膜色素変性 (X-linked)
RP2		網膜色素変性 (X-linked)
TIMP3	Tissue inhibitor of metalloproteinases-3	Sorsby's fundus dystrophy(AD)
CDH23	cadherin-like protein 23	Usher 症候群(AR)
PCDH15	protocadherin 15	Usher 症候群(AR)
RDH5	11-cis retinol dehydrogenase 5	白点状眼底 (AR), 錐体ジストロフィ (AR)
PHYH	Phytanoyl-CoA hydroxylase	Refsum syndrome(AR)
TTPA	Alpha-tocopherol-transfer protein	網膜色素変性 (AR)
ABCC6	ATP-binding cassette subfamily C member 6	pseudoxanthoma elasticum(AR,AD)
BBS2		Bardet-Biedle syndrome(AR)
BBS4		Bardet-Biedle syndrome(AR)
ARL6	ADP-ribosylation factor like 6	Bardet-Biedle syndrome(AR)
CERKL	ceramide kinase-like protein	網膜色素変性(AR)
CYP4V2	cytochrome p450	Bietti crystalline corneoretinal dystrophy(AR)
MASS1	monogenic audiogenic seizure susceptibility	Usher 症候群(AR)
GUCA1B	guanylate cyclase activating protein	網膜変性(AD)
RIMS1	regulating synaptic membrane exocytosis protein1 ornab3A-interacting molecule	錐体桿体ジストロフィ(AD)
IMPDH1	inosine monophosphate dehydrogenase 1	網膜色素変性 (AD)
C1QTNF5	C1q and tumor necrosis-related protein 5 collagen	黄斑変性(AD)
TTC8	tetratricopeptide repeat domain8	Bardet-Biedle syndrome(AR)
UNC119	human homolog of C.elegans unc119protein	錐体桿体ジストロフィ(AD)
CA4	carbonic anhydrase IV	網膜色素変性 (AD)
SANS	scaffold protein containing ankyrin repeats and SAM domain	Usher 症候群(AR)
R9AP	regulator of G protein signaling 9-binding protein	Delayed cone adaptation(AR)
RGS9	regulator of G-protein signalling 9	Delayed cone adaptation(AR)

8. 原因

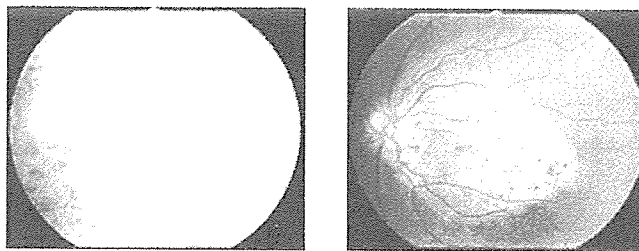
1990 年以降、網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜変性疾患の原因遺伝子解析が進歩した。しかしながら、原因遺伝子は多種類におよび現在もなお新しい原因遺伝子が報告され続けている。網膜色素変性は眼科的検索を施行すればその診断に苦慮する事はほとんどない。網膜色素変性における遺伝子解析の目的は、“診断を下す”ということよりも、網膜色素変性の原因を遺伝子レベルで解析し、遺伝子治療をはじめとする治療へ結びつける事だと考えられている。

8-1-1. 原因遺伝子について

現在まで報告された網膜色素変性（症候群を含む）網膜変性疾患に関する原因遺伝子、及び遺伝子異常が引き起こす表現型について表に示す。またそれぞれの遺伝子座、及び候補遺伝子を染色体上で示す。現在では、常染色体優性網膜色素変性は、14 個の原因遺伝子、常染色体劣性網膜色素変性では遺伝子座が 5 箇所、19 個の原因遺伝子が報告され、また X 染色体劣性網膜色素変性では遺伝子座が 3 箇所、2 個の原因遺伝子が報告されている

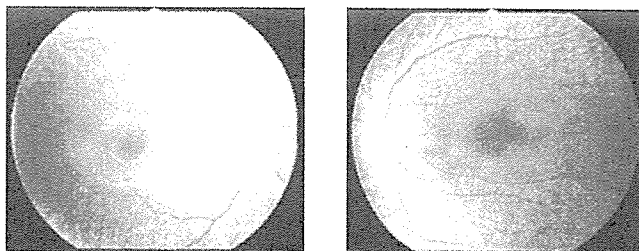
表現型と遺伝子異常に一定のルールが存在すれば、日常臨床の場でその患者の検査所見からスクリーニングすべき遺伝子の候補が絞れるが、現在では一定のルールが存在せず、遺伝子異常が引き起こす臨床像は非常に多彩である。つまり網膜色素変性においては、Allelic heterogeneity(同じ遺伝子異常でも表現型が異なる)、Non Allelic heterogeneity (違う遺伝子異常でも表現型が同一である)の両者が認められる。

Allelic heterogeneity (対立遺伝子異質性)



FSCN2 遺伝子 208delG 変異によって網膜色素変性や黄斑変性という異なる臨床像を呈する。

Non-Allelic heterogeneity (非対立遺伝子異質性)



左は HPRP3 遺伝子 Thr494Met 変異、右は PRPF31 遺伝子 IVS6-3to45del 変異を認める患者の眼底写真だが、両者とも網膜色素変性を呈する。



8-1-2. 日本人患者のスクリーニング

今までの報告から日本人は、特徴的な遺伝子異常を持っている可能性が判明しており、海外の遺伝子異常の結果とは一致しない。そこで日本人常染色体優性網膜色素変性 96 人に対して現在までに報告されているすべての常染色体優性網膜色素変性の原因遺伝子の全翻訳領域をスクリーニングし、日本人独自のデータベースを確立した。

これらの結果をもとに日本人の常染色体優性網膜色素変性を効率的にかつ簡便にスクリーニングできるシステムを確立している。(Primer sequence or ADRP Screening plate are available on request:yukow@oph.med.tohoku.ac.jp)

今後は常染色体劣性遺伝、X染色体劣性網膜色素変性においても随時スクリーニングを継続しデータベースの作成をおこなう。現在までに使用した primer および条件についてもリクエストに応じて提供する。

9. 日本人網膜色素変性の臨床像のデータベース化および疫学研究

遺伝子変異解析、発症機構の解明、治療法の開発のためには臨床資料の集積が必須である。そこで我々は網膜色素変性患者のデータベース化をおこない、遺伝形式、原因遺伝子による進行の推定、薬物療法の効果判定を行っている。

同じ遺伝子異常を持つ同一家系内においても、その表現型、重症度、進行度は様々である。さらに遺伝子異常を持っているにもかかわらず発症しない例も存在する。重症度に関与するものは、原因遺伝子とは別の遺伝子の関与、または環境因子の存在も考えられる。そこで我々は“網膜色素変性の予後決定因子の追跡研究”というテーマで網膜色素変性の疫学調査を開始している。今後多施設との共同研究が必要になると考えられる。

疫学調査連絡先：仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学眼科 和田裕子 yukow@oph.med.tohoku.ac.jp

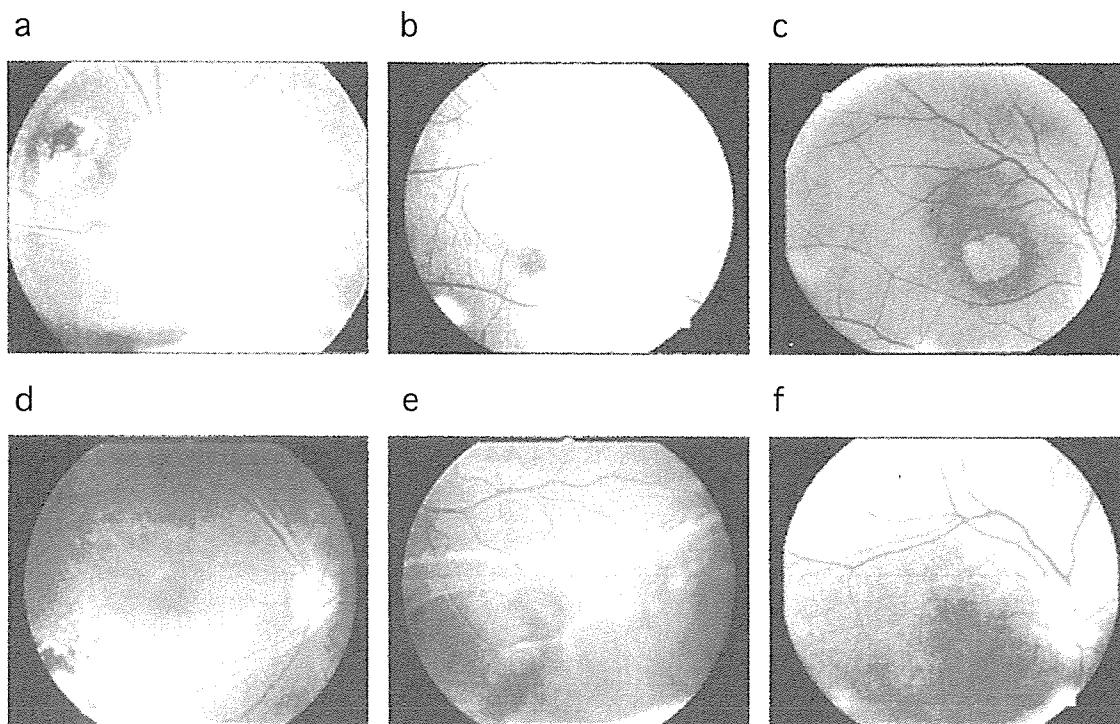
10. 類縁疾患

遺伝性網膜変性疾患では、網膜色素変性類似の臨床像を示すことがある。以下に網膜色素変性との鑑別点を示しながら述べる。

a) 若年網膜分離症 (X linked juvenile retinoschisis)

X染色体劣性遺伝を示す網膜硝子体ジストロフィである。網膜神経線維層が分離し、びまん性の視機能異常を示す

臨床像：中心窩網膜分離(foveal retinoschisis)で、中心窩のう胞は車軸状に配列する(眼底-b)。Foveal schisisは年齢とともに失われ、黄斑変性となる(眼底-c)。すなわち、若年網膜分離症に特徴的な所見は失われ、非特異的な所見となることが多い。そのほか、周辺部網膜分離(50%) (眼底-a, e)、Vitreous veil, 内層裂孔など多彩な臨床像を呈する。周辺部眼底は、silver gray reflexが見られる。網膜神経線維層が分離した網膜内層は薄く透明なveil状にみえ、網膜血管を含み大小様々な内層裂孔を伴うことが多い(眼底-a, e)。

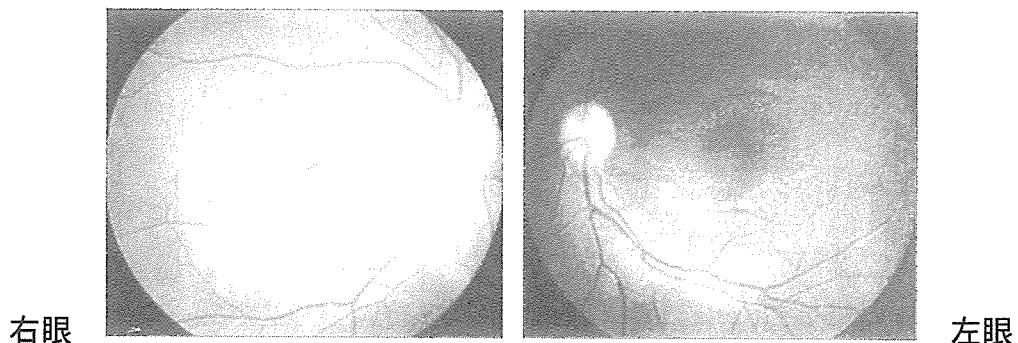


視力は、幼少時から視力低下を呈するかその程度はさまざまである。視力低下は徐々に進行する。車軸状網膜分離と並んで網膜電図で Negative b wave (陰性 b 波) を

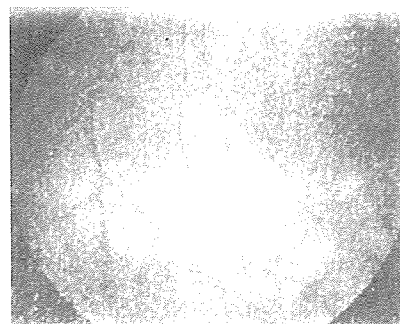
示すことが特徴的である。しかしながら網膜分離症の後期になると、a 波も減弱し、初期の網膜色素変性類似の網膜電図を示すことがある。EOG は初期では正常だが、後期に異常になることが多い。

網膜色素変性との鑑別:初期の段階では、眼底所見からは鑑別可能である。しかし Foveal schisis が失われ、周辺部にも色素を伴った変性が広範囲に認められた場合、ERG, EOG においても強く障害される症例では網膜色素変性との鑑別は困難なことがある。詳細な家族歴聴取や、家系内に罹患者がいる場合には他の罹患者の診察が確定診断に有用なことが多い。現在では RS 1 遺伝子を用いた遺伝子診断が確定に有用である。又、最近では Foveal schisis の診断には光干渉断層計 (OCT) が有用なことが多い。

原因遺伝子:RS 1 遺伝子が原因遺伝子であると報告された。網膜分離症患者では 90%以上に RS 1 遺伝子異常を持つために、遺伝子変異解析が、正確な診断確定に重要である。RS1 遺伝子は 6つのエクソンからなり、すべてのエクソンにわたり原因遺伝子変異が報告されており、明確な hot point は存在しない。



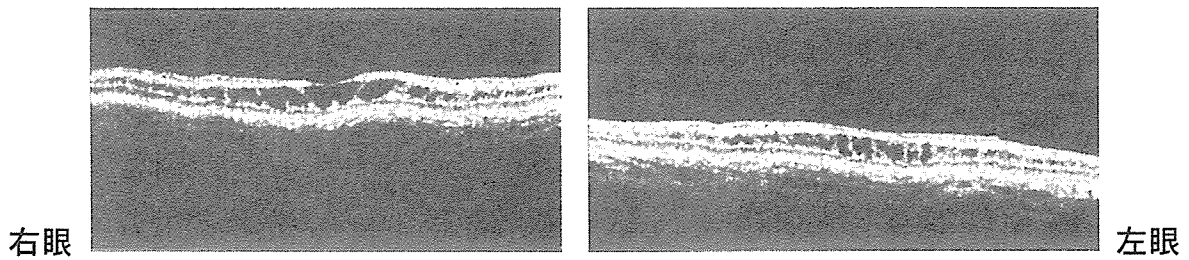
両眼とも foveal schisis が認められる



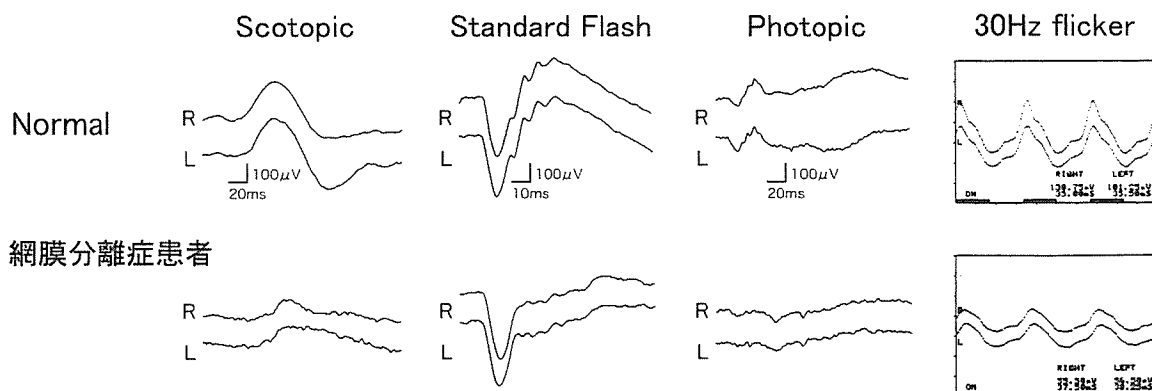
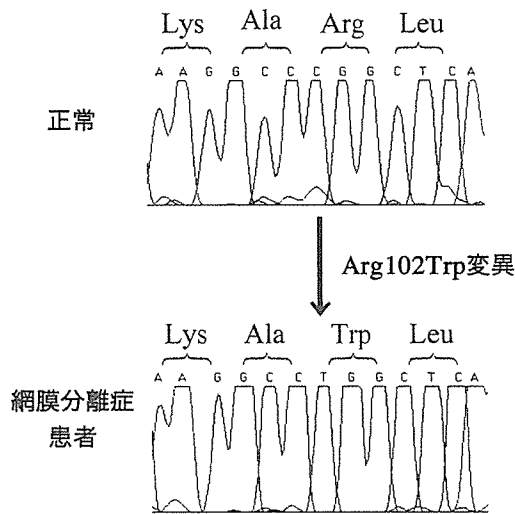
左眼周辺部
金箔様反射が認められる



光干渉断層計



RS1 遺伝子のスクリーニング結果



b) 狭義先天停止性夜盲 (Congenital stationary nightblindness)

先天停止性夜盲 (CSNB) は、夜盲のみを主訴とし、特徴的な眼底所見は呈さない疾患である。遺伝形式は常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X染色体劣性遺伝のすべての遺伝形式をとる。

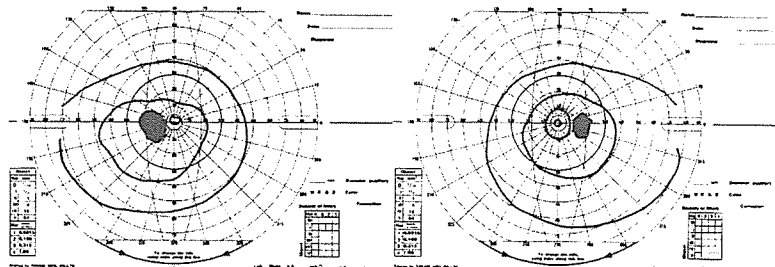
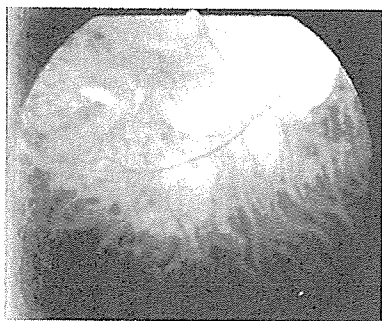
暗順応下での網膜電図で b 波の振幅が減少して negative type を示すものを Schubert-

Bornschein 型という。Schubert-Bornschein 型は完全型 (complete type) と不完全型 (incomplete type) に分類される。完全型と不完全型の大きな違いは網膜電図で確定できる。

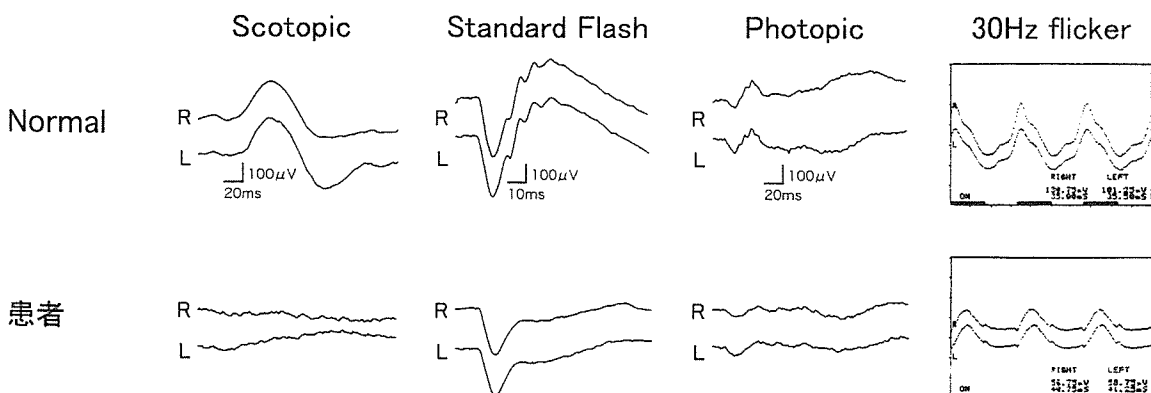
白色閃光 ERG では完全型、不全型ともに negative type を呈するが、不全型では律動様小波が認められるのに対して完全型では認められない。杆体 ERG は完全型では全く記録されないのに対して、不全型では減弱はしているが反応が記録され、錐体系 ERG の反応は完全型では比較的保たれているのに対して、不全型では著しく減弱している。

完全型は中等度から強度の近視を示す事が多いが、不完全型は軽度の近視または遠視に比較的強い乱視を合併するものが多いと思われる。夜盲は完全型では幼少時から自覚する事が多く、不完全型では症状が軽度または自覚しない事も多い。遺伝形式は、完全型は常染色体劣性または X 染色体劣性遺伝で、不完全型は X 染色体劣性遺伝である。

原因遺伝子：常染色体優性の先天性停止性夜盲では、GNAT1 遺伝子が原因遺伝子であると報告され、南フランスの家系では Gly38Asp 変異が報告されている。完全型の原因遺伝子として NYX 遺伝子 (X 染色体劣性) と mGluR6 遺伝子 (常染色体劣性遺伝)、CACNA1 遺伝子が不完全型の原因遺伝子である。



完全型の臨床像



Scotopic ERG では non-recordable, Standard Flash ERG で陰性 b 波を呈する