

Late Recurrence of Retinal Detachment Following Successful Vitreous Surgery for Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity

HIROYUKI KONDO, NAOKO ARITA, MASAHIKO OSATO, HIDEYUKI HAYASHI, KENJI OSHIMA, AND EIICHI UCHIO

- **PURPOSE:** To determine the incidence and possible causes of a late recurrence of a retinal detachment (RD) in eyes with stages 4B and 5 retinopathy of prematurity (ROP), in which the retina was once reattached by lensectomy and vitrectomy.
- **DESIGN:** Retrospective, comparative case series.
- **METHODS:** The medical records of 124 eyes of 99 infants and children <2 years of age at the time of initial vitrectomy, in which the retina had been reattached for at least 1 year, were reviewed. The incidence of a recurrence of the RD >1 year after the initial surgery for eyes at stage 4B ROP (42 eyes) was compared with that in eyes at stage 5 ROP (82 eyes). The onset and symptoms were evaluated.
- **RESULTS:** A recurrent RD occurred in 2 eyes (5%) at stage 4B ROP and 18 eyes (22%) at stage 5 ROP ($P = .01$). The recurrence developed at 2 to 10 years of age (median, 4 years). Prior to the recurrence, clear signs of traction on the peripheral retina were detected in 10 eyes (50%): localized residual RDs in 8 eyes, and peripheral retinal breaks in 2 eyes. Dense vitreous hemorrhage was present in 5 eyes (25%) at the time of the recurrence.
- **CONCLUSIONS:** The retina of eyes at stage 5 ROP is more vulnerable to a recurrence of the RD than in eyes at stage 4B after being attached by vitrectomy. The time of recurrence varies widely, and the presence of traction on the peripheral retina may be a sign of a recurrence. (*Am J Ophthalmol* 2009;147:661–666. © 2009 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

THE SURGICAL MANAGEMENT OF A RETINAL DETACHMENT (RD) in eyes with retinopathy of prematurity (ROP) remains a challenge. A recent refined screening method has led to an earlier detection of critical changes, and this combined with retinal photocoagulation has led to a more effective treatment in resolving the neovascular proliferation in eyes with ROP.^{1,2} These findings have made earlier surgery possible before the macula becomes detached (stage 4A ROP), which should

lead to a better visual prognosis.^{3–7} On the other hand, the outcomes of vitreous surgery in eyes with a RD involving the macula (ie, a partial or a total RD classified as stages 4B and 5 ROP, respectively), remain poor.^{8–11} Nonetheless, vitrectomy for eyes with these late stages of ROP is effective under some conditions and can prevent blindness.^{12–14} In addition, better structural results have been recently reported when the vitrectomy is combined with pharmacological adjuvants.^{15,16}

It is known that RDs tend to recur following vitrectomy for stage 5 ROP even after a substantial period of attachment.^{10–13} However, it is less well understood what the susceptible period is. In addition, it has not been conclusively determined whether eyes with stage 4B ROP also have recurrences. Thus, the aims of this study were to determine the incidence, interval, and causes of a recurrence of a RD following a successful reattachment vitreous surgery. In addition, we determined what retinal signs were associated with an impending RD. To accomplish these aims, we reviewed 99 consecutive cases of stages 4B and 5 ROP who had their RD successfully attached by vitrectomy.

PATIENTS AND METHODS

THE MEDICAL RECORDS OF 209 CONSECUTIVE CASES OF infants and children <2 years of age at the time of the initial vitreous surgery for stage 4B and 5 ROP were reviewed. Between January 1, 1992 and December 31, 2006, 323 eyes of 209 infants underwent pars plicata lensectomy, vitrectomy, and membrane dissection at the Fukuoka University Hospital. Surgery was performed by 3 of the authors (K.O., H.K., M.O.), and the surgical procedures have been described in detail.¹⁷ If the retina remained detached postoperatively, some of these eyes underwent a second operation with additional membrane peeling and fluid-gas or air-silicone oil exchange as well as scleral encircling buckling.¹⁸

At 12 months after the initial surgery, 12 (17 eyes) patients were lost to follow-up, and the remaining 197 patients (306 eyes) were examined. The retina was classified as completely reattached even when a peripheral retinal fold or a partial reattachment posterior to the

Accepted for publication Oct 2, 2008.

From the Department of Ophthalmology, Fukuoka University School of Medicine (H.K., N.A., M.O., H.H., K.O., E.U.), and the Department of Ophthalmology, Murakami-Karindoh Hospital (K.O.), Fukuoka, Japan.

Inquiries to Hiroyuki Kondo, 7-45-1, Nanakuma, Jonanku, Fukuoka 814-0180, Japan; e-mail: hkondo@fukuoka-u.ac.jp

TABLE 1. Demographic Characteristics of Vitrectomized Eyes of Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity with Retinal Attachment at One-Year Follow-up

| | Stage 4B | Stage 5 | P value |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| No. of eyes (patients) | 42 (35) | 82 (71) | |
| Gestational week (wks) | 23 to 29 (25.7) | 22 to 29 (25.3) | NS |
| Gestational weight (gr) | 395 to 1330 (797.4) | 398 to 1244 (804.8) | NS |
| Age at surgery (mos) | 3 to 21 (8.3) | 4 to 21 (9.6) | NS |
| No. of prior retinal ablation | 41 (95%) | 74 (90%) | NS |
| Mean axis length at surgery (mm) ^a | 16.0 | 14.2 | .001 |
| Follow-up period (yrs) | 1.0 to 13.8 (6.7) | 1.0 to 13.8 (6.4) | NS |
| No. of recurrent RD | 2 (5%) | 18 (22%) | .01 |

Gr = grams; mos = months; NS = not statistically different; RD = retinal detachment; wks = weeks; yrs = years.

^aData obtained from 37 and 79 eyes at stages 4B and 5 retinopathy of prematurity, respectively.

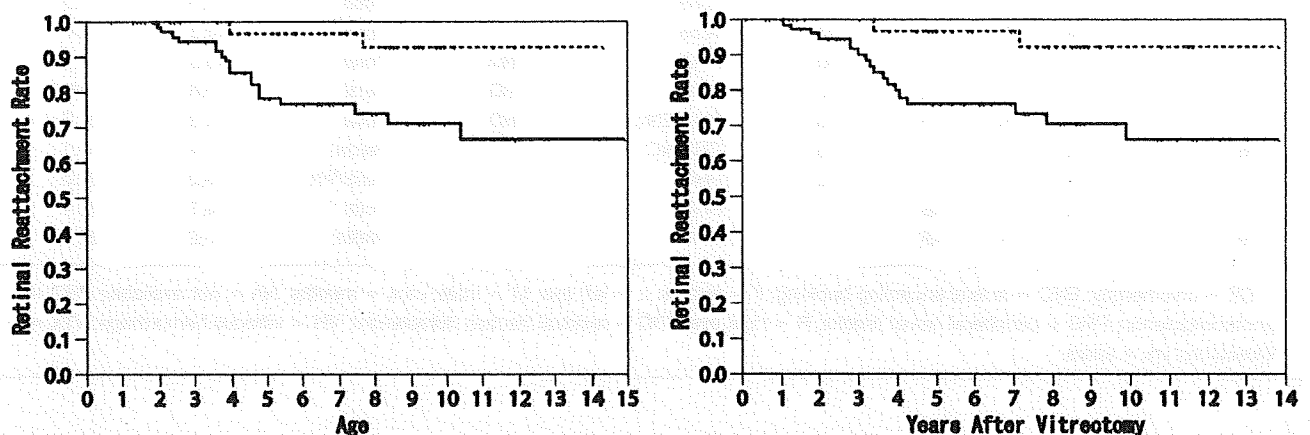


FIGURE 1. Graphs showing the survival curves of retinal reattachment following successful vitreous surgery for eyes at stages 4B and 5 retinopathy of prematurity (ROP). Reduction of the reattachment ratio represents a recurrence of a retinal detachment (RD). Horizontal axis represents the age (left) and time after the initial vitreous surgery (right). Kaplan-Meier survival curves depict eyes with stage 5 ROP (solid lines) is more vulnerable to recurrence than those with 4B (dotted lines) ($P = .01$).

equator was present. One hundred and twenty-four eyes of 99 patients were classified as having a retinal reattachment; 42 eyes at stage 4B (71%) and 82 eyes at stage 5 ROP (33%). A recurrence of the RD was defined as being present when a complete RD or a partial RD that threatened the posterior retina was detected. The time of the onset of recurrence was recorded to be when the recurrence was first detected. The retinal status with or without further operation was assessed. The characteristics of the eyes with a recurrent RD at stage 4B were compared with those of eyes at stage 5 ROP.

Detailed ophthalmic examination including slit-lamp biomicroscopy, fundus examination, and ultrasonography was performed. The shape of the RD was determined by ultrasonography.^{19,20} The axial length was measured preoperatively and in some eyes during the follow-up examination by B-mode scan of the ultrasonography. The visual acuity (VA) was determined in Snellen equivalents if the child was cooperative. In other infants, the visual function

was classified as light perception or able to follow with or without nystagmus. If assessing the presence or absence of light perception was difficult attributable to a possible amblyopia (if the fellow eye looked intact) or because of mental disability, the vision was described as "not determined." If eyes became phthetical, the VA was classified as no light perception. Statistical analysis was performed using the JMP version 5 statistical package program (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Student *t* tests or χ^2 tests were used for the univariate analyses. A Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the recurrence across the age of the patients and time after the initial vitrectomy. The significance level was set at $P < .05$.

RESULTS

• **DEMOGRAPHICS:** We compared the findings in 42 eyes at stage 4B ROP with those in 82 eyes at stage 5 ROP

TABLE 2. Clinical Appearance of the Vitrectomized Eyes with Recurrent Retinal Detachment at Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity

| Patient No. | Current Age (yrs) | Gender | Eye | Stage of ROP | Age at Initial VTX (mos) | Prior Retinal Ablation and Buckling Surgery | Prior Status to Recurrence In the Peripheral Retina | Type of Recurrent Retinal Detachment | Axial Length (mm) | |
|-------------|-------------------|--------|-----|--------------|--------------------------|---|---|--------------------------------------|-------------------|---------------|
| | | | | | | | | | At Initial VTX | At Recurrence |
| 1 | 13 | M | L | 5 | 10 | CR | PRB | Total/VH | 13.1 | 18.4 |
| 2 | 13 | M | R | 5 | 11 | PHC | — | Total | 15.8 | 16.2 |
| 3 | 13 | M | L | 5 | 6 | CR | TRD | Total | 13.8 | 17.9 |
| 4 | 12 | F | L | 5 | 5 | PHC | — | Total/VH | 14.5 | 17.3 |
| 5 | 12 | F | R | 5 | 5 | PHC | — | Total/VH | 12.5 | 18.7 |
| 6 | 12 | F | L | 5 | 8 | CR | PRB | Total/VH | 15.5 | NA |
| 7 | 11 | M | R | 5 | 7 | PHC | TRD | Total | 16.6 | 19.4 |
| 8 | 11 | F | L | 5 | 7 | CR | TRD | Partial | 13.0 | 18.5 |
| 9 | 10 | M | R | 5 | 4 | PHC | TRD | Total | 16.1 | NA |
| 10 | 10 | M | R | 5 | 6 | PHC | TRD | Total | 13.5 | 15.1 |
| 11 | 9 | M | L | 5 | 13 | none | — | Total | 16.9 | 18.9 |
| 12 | 9 | F | R | 5 | 6 | none | — | Total | 15.8 | 17.2 |
| 13 | 7 | M | R | 5 | 14 | none | — | Partial | 16.3 | NA |
| 14 | 5 | F | R | 5 | 10 | PHC | TRD | Total | 13.5 | 14.7 |
| | | | L | 5 | 10 | PHC | TRD | Total | 13.6 | NA |
| 15 | 5 | M | R | 5 | 10 | PHC/ENC | TRD | Total | 14.8 | 20.0 |
| 16 | 5 | M | R | 5 | 15 | CR/ENC | — | Partial | 17.4 | 19.1 |
| 17 | 4 | F | L | 5 | 12 | PHC | — | Total/VH | 16.2 | 20.0 |
| 18 | 9 | M | L | 4B | 7 | PHC | — | Total | 18.7 | 20.4 |
| 19 | 9 | F | R | 4B | 7 | PHC | — | Partial | 17.2 | 20.2 |

CR = cryotherapy; ENC = scleral encircling buckling; F = female; L = left eye; M = male; mos = months; NA = not available; PHC = photocoagulation; PRB = peripheral retinal breaks; R = right eye; TRD = residual traction detachment; VH = vitreous hemorrhage; VTX = vitrectomy; yrs = years.

(Table 1). In both groups, the initial surgery was successful with a retinal reattachment. In these infants, the average gestational age was 25.4 weeks and the average gestational weight was 801 grams. The average age at surgery was 9.2 months, and 93% of the eyes had had retinal photocoagulation or cryotherapy prior to the initial vitrectomy. The follow-up period ranged from 1 to 14 years (mean, 6.4 years). At the initial examination, the axial length was significantly longer in eyes at stage 4B ROP (mean, 16.0 mm) than in those with stage 5 ROP (mean, 14.2 mm; $P = .001$). This difference in the axial length was also observed at the final follow-up examination of the 17 eyes and 44 eyes with stages 4B and 5 ROP, respectively ($P = .01$).

• **INCIDENCE OF RECURRENCE:** A recurrence of the RD occurred in 2 eyes (5%) at stage 4B ROP and in 18 eyes (22%) at stage 5 ROP (Table 1 and Figure 1; $P = .01$). In eyes at stage 5 ROP, the age at the time of the recurrence varied widely ranging from 2 through 10 years of age (median, 4 years). The interval between the initial surgery and the recurrence was 1 to 9 years (median, 3 years; Figure 1). The recurrence in 15 of the 18 eyes (83%) occurred by 6 years of age in the eyes at stage 5 ROP, which was 5 years after the initial vitrectomy. In eyes at stage 4B ROP, a

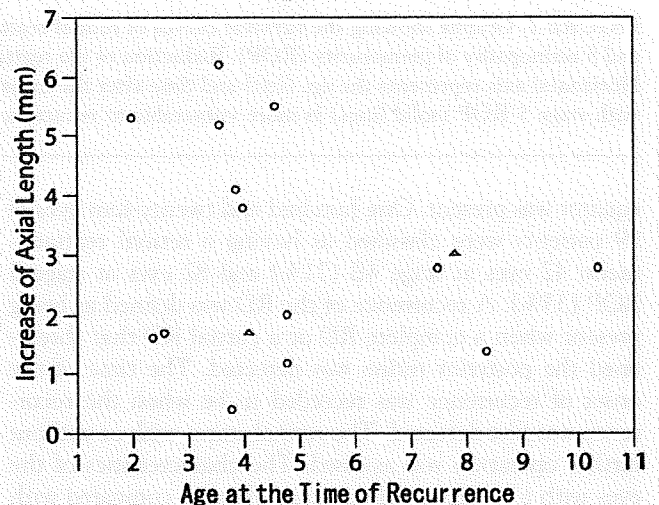


FIGURE 2. Scatter plot demonstrating an increase in the axial length following the initial vitrectomy for eyes at stages 4B and 5 ROP at the time of recurrence. Circles and squares indicate eyes at stage 5 and 4B ROP, respectively. Data for 4 recurrent eyes at stage 5 ROP were not available (see Table 2).

recurrence occurred in 1 eye at 4 years of age and the other at 8 years of age, which was 3 and 7 years after the initial vitrectomy.

TABLE 3. Reoperation and Final Visual Outcomes in Eyes with Recurrence at Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity

| Patient No. | Eye | VA Prior Recurrence | Reoperation Performed | Final Retinal Status after Reoperation | Final VA | VA in the Fellow Eye | General Status |
|-------------|-----|---------------------|-----------------------|--|----------|----------------------|----------------|
| 1 | L | LP | YES | DETACHED | NLP | NLP | |
| 2 | R | LP | YES | DETACHED | NLP | NLP | M, P |
| 3 | L | 20/2000 | YES | DETACHED | NLP | 20/400 | |
| 4 | L | ND | NO | — | NLP | 20/220 | M |
| 5 | R | ND | YES | ATTACHED | LP | NLP | M, P |
| 6 | L | NLP | NO | — | NLP | 20/100 | |
| 7 | R | LP | NO | — | NLP | 20/500 | |
| 8 | L | ND | YES | DETACHED | NLP | NLP | M, P |
| 9 | R | ND | NO | — | NLP | NLP | M |
| 10 | R | FWN | YES | ATTACHED | FWN | HM | M, P |
| 11 | L | LP | YES | DETACHED | NLP | LP | |
| 12 | R | ND | NO | — | NLP | LP | |
| 13 | R | ND | YES | DETACHED | NLP | NLP | M |
| 14 | R | LP | YES | DETACHED | NLP | — | M, P |
| | L | LP | NO | — | LP | — | |
| 15 | R | LP | NO | — | LP | NLP | M, P |
| 16 | R | FWN | YES | ATTACHED | FWN | HM | |
| 17 | L | NLP | NO | — | NLP | NLP | |
| 19 | L | LP | YES | ATTACHED | NLP | 20/100 | |
| 20 | R | 20/333 | YES | ATTACHED | 20/280 | 20/50 | |

FWN = following with or without nystagmus; L = left eye; LP = light perception; M = mental disability; ND = not determined; NLP = no light perception; P = physically handicapped; R = right eye; VA = visual acuity.

TABLE 4. Final Visual Acuties in the Recurrent and Nonrecurrent Eyes at Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity

| Visual Acuity | Non-recurrent Eyes of Minimum Follow-up of 6 year-old ^a (n = 62) | | | | Recurrent Eyes ^b (n = 20) | | | |
|-----------------|---|--------|---------|--------|--------------------------------------|--------|---------|--------|
| | Stage 4B | | Stage 5 | | Stage 4B | | Stage 5 | |
| 20/200 < | 6 | (23%) | 1 | (3%) | 0 | | 0 | |
| 20/2000-<20/200 | 5 | (19%) | 6 | (17%) | 1 | (50%) | 0 | |
| FWN | 2 | (8%) | 6 | (17%) | 0 | | 2 | (11%) |
| LP or HM | 8 | (31%) | 16 | (44%) | 0 | | 3 | (17%) |
| NLP or ND | 5 | (19%) | 7 | (19%) | 1 | (50%) | 13 | (72%) |
| Total | 26 | (100%) | 36 | (100%) | 2 | (100%) | 18 | (100%) |

FWN = following with or without nystagmus; HM = hand motion; LP = light perception; ND = not determined attributable to mental disability and/or amblyopic status; NLP = no light perception.

^aAge of last visit ranged from 6.0 to 14.9 years (mean, 9.7 years).

^bAge of last visit ranged from 3.6 to 12.7 years (mean, 7.5 years).

• **CLINICAL SIGNS OF IMPENDING RETINAL DETACHMENT:** Fifteen eyes had a total RD and 5 eyes had a partial detachment (Table 2). Prior to the recurrence, a persistent residual RD was noted anterior to the equator in 8 of these 20 eyes (40%), and peripheral retinal tears were observed in 2 eyes (10%). A dense vitreous hemorrhage accompanied the recurrence in 5 eyes (25%). The axial length of eyes with a recurrence ranged from 14.7

to 20.4 mm (mean, 17.6 mm). Thus, there was an average increase of 3.1 mm in the axial length from the initial vitrectomy. Although the degree of increase in the axial length varied widely, the increase in eyes with later recurrences tended to be smaller (Figure 2). The increase of the axial length in eyes with a recurrence at >4 years of age was significantly smaller (mean, 2.7 mm) than that of the 22 eyes of the 18 patients that did

not have a recurrence and were followed to >6 years of age (mean, 5.0 mm; $P = .04$).

• **REOPERATION AND FINAL VISUAL ACUITY:** Twelve eyes underwent a repeat vitreous surgery (Table 3). Intraoperatively, a traction on the retina from residual fibrous scar tissue was found in all eyes, and additional membrane dissection was required. Retinal tears were observed and/or unintentionally created, and silicone oil or C_3F_8 gas was injected in all eyes. A scleral encircling buckling was added in some eyes. After an average of 1.9 surgeries, 5 of 12 eyes (42%) had a reattachment. The final VA was 20/280 in 1 eye, following vision in 2 eyes, light perception in 3 eyes, and no light perception in the remaining eyes, regardless of a reattachment or detachment of the retina (Table 3). The vision was considerably poorer than that of the 62 eyes of the 55 patients that did not have a recurrence and were followed to >6 years of age. Eleven eyes (42%) at stage 4B and 7 eyes (19%) at stage 5 had a final VA of $\geq 20/2000$ (Table 4).

DISCUSSION

WE REVIEWED THE FINDINGS IN 209 CONSECUTIVE CHILDREN with advanced ROP who underwent vitrectomy over a 15 year period in our hospital. Among the 209 children, an anatomical reattachment was attained in 71% (42 eyes) of the eyes at stage 4B ROP and 33% (82 eyes) of the eyes at stage 5 ROP. In all 124 eyes, the retinal reattachment was maintained for at least 12 months after the vitreous surgery. We defined a recurrence when a RD occurred >12 months after the initial surgery, and an earlier RD was considered to be a failure of the initial surgery. Based on this definition, a recurrence occurred in 20 eyes (16%).

There was a significant difference in the incidence of recurrences in eyes at stage 4B and at stage 5 ROP. Eyes at stage 5 ROP were significantly more vulnerable to a recurrence than those at stage 4B ROP (22% vs 5%, respectively). The severity of the preoperative traction RD was related to the recurrence, as is true for early surgical failure, and a recurrence was more likely to occur in eyes at stage 5 ROP than at stage 4B ROP. For the eyes at stage 5 ROP, several studies have described similar rates of recurrences,¹⁰⁻¹³ and together with our findings, indicate the substantial refractoriness and the limited efficacy of vitreous surgery alone for eyes at stage 5 ROP.

The onset of recurrence varied greatly; the percentage of eyes with a retinal reattachment decreased almost linearly beginning 12 months after the surgery (Figure 1). This suggests that the underlying mechanism for the initial failure and late recurrences are not very different. This can be explained by the nature of the surgery. A spontaneous resolution requires considerable time (eg, up to several months),²¹ and a worsening of a partial RD also requires a long time to progress to a total RD. Our data indicated that

the RD, especially in eyes at stage 5 ROP, tended to recur at age <6 years of age or up to 5 years after the initial vitrectomy. Based on our findings, surgeons should be aware that there is a higher chance of a recurrence of the RD during this period. It is notable that our observations support the recommendation by de Juan and associates that all children should be carefully followed until 6 years of age.²²

The mechanism for the recurrence of the RD remains unclear. Residual proliferative tissues can cause a persistent traction on the retina. Despite the attempt to remove all proliferative tissues, especially over the retinal trough, surgeons are somewhat reluctant to dissect the membrane aggressively to avoid creating iatrogenic retinal tears that lead to a surgical failure.^{8,19,21-24} Therefore, retinal folds were not uncommonly observed in the periphery or posteriorly or both in the vitrectomized eyes.⁹ Such unreleased components may continue to exert tension on the retina and cause a RD if it is not relieved.⁹ Prior to the recurrence, half of the eyes had a local RD or retinal breaks in the periphery.

The visual outcomes were considerably poorer in eyes with a recurrence than those in the nonrecurrent eyes. As shown in Tables 3 and 4, the eyes that developed a recurrence tended to have poorer vision prior to the recurrence. The decreased visual function may be attributable to the extreme stretching of the retina and the presence of peripheral RDs.⁹ It is possible that unreleased traction underlies the unfavorable outcomes (ie, poorer VAs as well as the higher incidence of late recurrence), even though the retina had been reattached.

The signs of an impending recurrence are important to know. In some eyes with a recurrence, a dense vitreal hemorrhage that would also reduce vision was observed at the onset of the recurrence. This implies a simultaneous presence of retinal tears and disruptions of retinal vessels owing to the traction on the retina. The severe hemorrhage not only obscured the fundus but also prevented the detection of a RD by ultrasonography. The hemorrhage not only disrupted the signal but also filled the subretinal space which then prevented the detection of the detached retina. Thus, the presence of dense hemorrhage could be a sign of a recurrent RD.

The axial lengths of eyes with a ROP were generally short (~15.0 mm) at the time of the initial surgery, and after a successful reattachment, the axial length tended to increase as the patient and eye grew. The eyes with earlier recurrences (ie, occurring <6 years of age), the amount of increase of the axial length varied widely (ranging from 0.4 mm to 6.2 mm). We would expect more recurrences in eyes whose axial lengths increased substantially, however, in eyes with later recurrences, the amount of increase was more limited (1 mm ~ 3 mm). We suggest that a limited change of the axial length, probably attributable to the unreleased traction on the retina, not only can hinder the

ocular growth, but also compromises the attachment of the retina, especially for later recurrences.

It is generally believed that a reoperation is not useful because there is profound damage of the retina and a retinal attachment is rarely obtained.^{13,19} However, there are a few reports of successful reattachments after a reoperation.²⁴ Our results showed that the final VAs were poor regardless of the surgery. However, eyes with a partial RD were more likely to have a reattachment. Earlier

removal of the residual traction may be beneficial instead of just observing the progression to a RD.

In conclusion, a late recurrence of RD was found more frequently in eyes at stage 5 ROP than in those at stage 4B ROP. The recurrence interval was quite diverse and the presence of traction on the peripheral retina may be a sign of an impending recurrence. Although further surgical repair offers limited success, earlier detection and removal of the residual traction is recommended.

THE STUDY WAS SUPPORTED BY GRANTS-IN-AID 19592047 FOR SCIENTIFIC RESEARCH FROM THE JAPAN SOCIETY FOR THE Promotion of Science, Tokyo, Japan. The authors indicate no financial conflict of interest. Involved in design of study (H.K., M.O.); conduct of study (H.K., M.O., K.O.); data collection (H.K., N.A.); analysis and interpretation (H.K., M.O., K.O.); writing and preparation of the manuscript (H.K.); review and approval of the manuscript (H.H., K.O., E.U.). An approval of this review of the medical records of patients with ROP was not required by the Institutional Review Board of the Fukuoka University School of Medicine. The procedures used in this study conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. An informed consent had been obtained from the parents to perform the initial vitrectomy.

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

REFERENCES

1. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome—structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408–1416.
2. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–1694.
3. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068–2070.
4. Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271–2273.
5. Hubbard GB III, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2274–2277.
6. Lakhanpal RR, Sun RL, Albin TA, Holz ER. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;112:1569–1573.
7. Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2006;142:636–643.
8. Machemer R. Closed vitrectomy for severe retrolental fibroplasia in the infant. *Ophthalmology* 1983;90:436–441.
9. Hirose T, Katsumi O, Mehta MC, Schepens CL. Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:345–349.
10. Seaber JH, Machemer R, Elliott D, Buckley EG, deJuan E, Martin DF. Long-term visual results of children after initially successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1995;102:199–204.
11. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103:595–600.
12. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992–997.
13. Cusick M, Charles MK, Agron E, Sangiovanni JP, Ferris FL III, Charles S. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2006; 26:729–735.
14. Repka MX, Tung B, Good WV, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2006;124:24–30.
15. Lakhanpal RR, Fortun JA, Chan-Kai B, Holz ER. Lensectomy and vitrectomy with and without intravitreal triamcinolone acetonide for vascularly active stage 5 retinal detachments in retinopathy of prematurity. *Retina* 2006;26:736–740.
16. Tsukahara Y, Honda S, Imai H, et al. Autologous plasmin-assisted vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity: a preliminary trial. *Am J Ophthalmol* 2007;144:139–141.
17. Fuchino Y, Hayashi H, Kono T, Ohshima K. Long-term follow up of visual acuity in eyes with stage 5 retinopathy of prematurity after closed vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1995;120:308–316.
18. Kono T, Oshima K, Fuchino Y. Surgical results and visual outcomes of vitreous surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:661–667.
19. Zilis JD, de Juan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1990;97:821–826.
20. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102:1984;1130–1134.
21. Chong LP, Machemer R, de Juan E. Vitrectomy for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:710–716.
22. De Juan E Jr, Machemer R, Charles ST, et al. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987;105:21.
23. De Juan E Jr, Machemer R. Retinopathy of prematurity. Surgical technique. *Retina* 1987;7:63–69.
24. Ahmad OF, Hirose T. Retinal detachment with macular holes in infants with retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:54–57.



家族性滲出性硝子体網膜症

Familial exudative vitreoretinopathy

近藤寛之^{1*}

Hiroyuki KONDO^{1*}

【要約】 家族性滲出性硝子体網膜症は網膜血管の形成不全を本態とする遺伝性疾患である。特徴的な網膜血管の走行異常や無血管がみられ、進行例では眼内増殖性変化を生じるために白色瞳孔をきたす疾患との鑑別が必要である。また、若年者の網膜剥離を生じる疾患とも区別を要する。原因遺伝子としてWNTシグナルに関連する3つの遺伝子が知られており、原因により、常染色体優性、常染色体劣性、X染色体劣性遺伝の遺伝形式を呈する。Norrie病や骨粗鬆症網膜偽膠腫症候群などの疾患は遺伝学的背景や臨床像から家族性滲出性硝子体網膜症の類縁疾患ととらえるべきであり、境界型症例も存在する。家族性滲出性硝子体網膜症は発症早期から経過をみることで網膜症の重症化を予防しうる疾患であり、小児期あるいは生下時より適切に診断を下すことが重要である。

【キーワード】 家族性滲出性硝子体網膜症, FZD4, LRP5, Norrie病, 第一次硝子体過形成遺残

緒言

家族性滲出性硝子体網膜症 familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) は遺伝性網膜疾患であり、眼底所見が未熟児網膜症に類似するものの低体重出生や酸素投与などの既往がないことで知られる。1969年にCriswickとSchepensによって、我が国では1976年に大塩と大局によって報告され、その後多くの臨床研究により疾患概念が拡大され、診断基準も提唱されるなど、眼科領域で広く知られた遺伝性疾患となっている¹⁻³⁾。疾患の本態は網膜血管の形成異常に起因するが、多様な臨床像が知られ、遺伝形式も様々である。二次的に新生血管や増殖組織(白色瞳孔)を形成し、網膜ヒダを呈することがある。小児眼科領域では若年者の網膜剥離の原因の一つとして

注目され、乳幼児に鎌状網膜ヒダをきたす疾患としても重要である^{4,5)}。第33回日本小児眼科学会総会講習会では、FEVRの診断と鑑別診断の要点について、また最近注目されている病態と遺伝に関する事項を解説した。

I. FEVRの臨床像

FEVRの特徴の一つとして、臨床所見の多様性がみられる。重症度や臨床症状が症例または家系ごとに異なる点に注意すべきである。屈折値は軽度～中等度の近視であることが多い。黄斑牽引や網膜剥離など、二次的に黄斑部の異常を併発しないと視力低下を起こさないため、多くは自覚的に無症状である。例外として硝子体混濁や白内障が視力低下の原因となることがある。外斜視や内斜視を呈する、あるいは家族歴に斜視がみられることがある。眼底所見で黄斑偏位のみられる症例は、みかけ上外斜(ガンマ角異常)を呈することもある。通常前眼部には異常がみられないが、成人例では水晶体核の硬化を伴う白内障を呈することがある。硝子体の液化は年齢に比して高度であり、時に網膜面近くでパール状の混濁がみられる。

1 福岡大学医学部眼科学教室 Department of Ophthalmology, Fukuoka University School of Medicine

* 別冊請求先: 814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部眼科学教室 近藤寛之

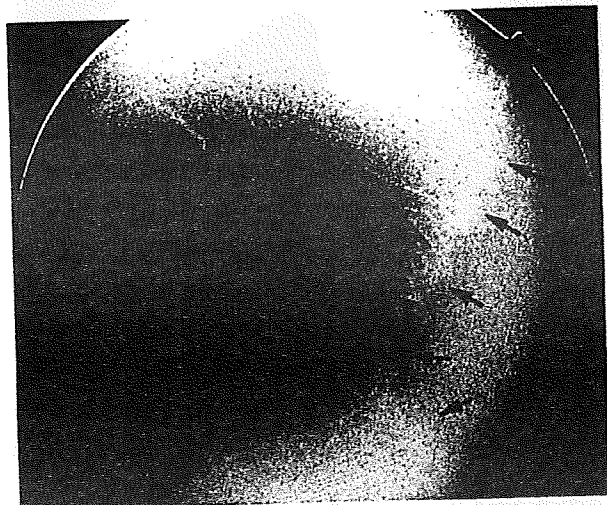


図1 FEVRの典型例の蛍光眼底造影所見
耳側の網膜血管に多分岐と直線化がみられる。無血管領域との境界はV字型にくびれている(矢印)。

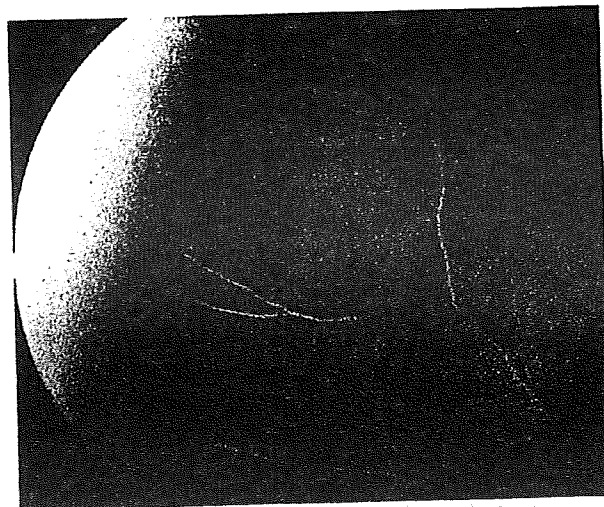


図2 非定形的なFEVR症例の蛍光眼底造影所見
耳側網膜には無血管領域はなく血管は直線化して多分岐の傾向がある。

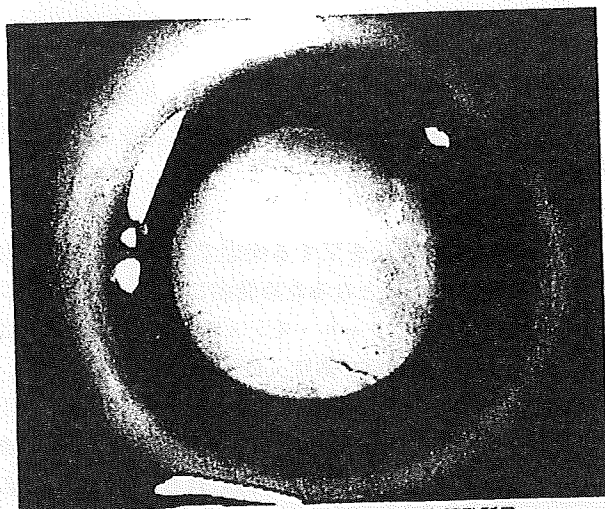


図3 牽引性網膜剥離をきたしたFEVR症例の白色瞳孔所見

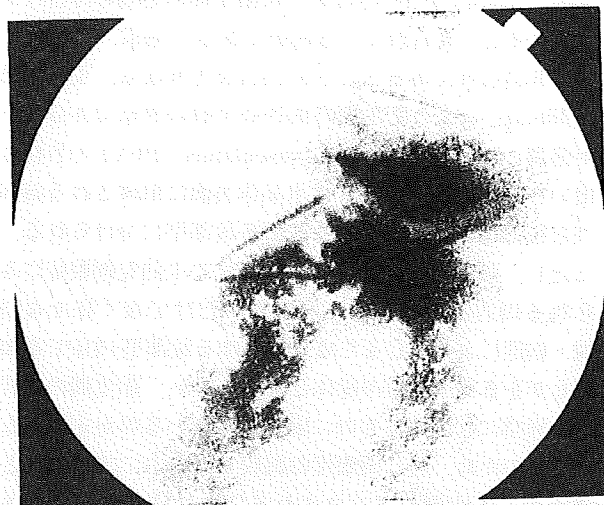


図4 滲出性網膜剥離をきたしたFEVR症例の眼底所見
女性例であるが、滲出性変化が著しくCoats病と診断されていた症例である。

網膜の異常は、網膜血管の走行異常が特徴である^{3,6)}。網膜血管の多分岐と直線化が典型的な所見であり、耳側の周辺部に無血管領域がみられ、未熟児網膜症と間違われることがある(図1)。無血管領域との境界が楔形に湾入するのも特徴の一つである。境界領域は一見格子状変性に似た形状の網膜変性がみられることがあるが、典型的な格子状変性ではない。新生血管を形成すると滲出性変化(硬性白斑)がみられる⁶⁾。症例によっては耳側網膜に黄色または灰白色の変性がみられ、硝子体と強固に癒着している。

典型的な症例とは異なり、軽微な血管の走行異常は眼

底検査だけで診断するのは容易ではない(図2)。このような症例では蛍光眼底造影検査を行い、血管の走行異常を確認する必要がある⁷⁾。近視者の中には非定形的な血管の走行異常を示すものがある。このような症例をFEVRと診断してよいかどうか、不明な点も多く、FEVRの軽症例の診断基準は明らかではない。

重症例では乳幼児期に網膜ヒダを形成する。就学前あるいは学童期以降にも裂孔原性や牽引性、滲出性の様々なタイプの網膜剥離を呈する(図3)。特に滲出性網膜剥離例ではCoats病との鑑別を要する(図4)。

II. FEVRの鑑別診断

FEVRの臨床像の特徴として乳幼児にみられる白色瞳孔と小児・若年者にみられる網膜剥離の2つの病態が重要である。

1. 未熟児網膜症

未熟児網膜症は、周辺部網膜の無血管と血管走行異常、牽引乳頭(黄斑偏位)、網膜ヒダ、牽引性網膜剥離と白色瞳孔を呈しFEVRと近似する。未熟児網膜症は在胎週数が短く低体重であるほど重症化するため、既往歴から鑑別することができるが、在胎週数や出生時体重が満期産児に近い症例では鑑別が困難なことがある。

2. 第一次硝子体過形成遺残

第一次硝子体過形成遺残 persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV)は第一次硝子体の退縮の障害により生じると考えられている疾患である。通常、片眼性であり非遺伝性であるところがFEVRと異なる。現在ではGoldberg⁵⁾により胎生期の血管系全般の異常であることが強調されpersistent fetal vasculature (PFV)の名称も用いられている。PHPVは水晶体裏面に形成される前部型と後方網膜にヒダ形成を認める後部型に分けられる。ただし、網膜ヒダの形成は、FEVRや未熟児網膜症にみられる周辺部網膜の血管形成異常だけでなく様々な原因・病態により生じるため、いわゆる後部型PHPVを網膜ヒダをきたす疾患の総称と考えるのか、胎生期の血管系の異常に起因するものに限定して用いるのか定説がない。このため、特に両眼性の網膜ヒダの中にはFEVRと診断すべき症例が多く含まれることに注意すべきである⁵⁾。後部型のうち視神経の形成不全を伴うものや、視神経乳頭の鼻側にヒダが形成されるものはFEVRと区別してよい(図5)。また、FEVRの病態の中に、第一次硝子体の退縮の障害などの所見を有するものがあり、両者を厳密には区別できないものもある⁶⁾。前部型はFEVRとは異なるものと考えられている。

3. Norrie病

X染色体劣性遺伝を呈する疾患であり、男児にみられ、両眼対称性の偽網膜膠腫(網膜剥離、網膜ヒダ)を呈する。視機能は出生後早期に失われていることが多く、約3割に難聴や精神発達遅滞を併発する¹⁰⁾。臨床像からFEVRと鑑別可能であるが、生後に進行する比較的軽症例や左右非対称の症例はFEVRと診断されやすい。遺伝学的にはX染色体にあるNorrie病遺伝子の異常で起きるが、X染色体性のFEVRもNorrie病遺伝子の異常で生



図5 視神経乳頭異常形成を伴う第一次硝子体過形成遺残 視神経乳頭周囲にヒダ形成がみられる。小眼球を伴う片眼例であり、FEVRとは区別してよい。

じるため、両者は異なる疾患ではなく、共通の遺伝子異常を背景とする一連の疾患であると考えられる¹¹⁾。

4. 色素失調症

X染色体優性遺伝を呈する疾患であり女児にみられる。男児は通常致死となるため発症しない。遺伝学的にはNF- κ Bエッセンシャル・モジュレーター(NEMOまたはIKBKG)遺伝子の異常であり、皮膚、歯形成、免疫系、眼病変など多くの全身症状がみられる。生後早期に上下肢や腋下に後発する色素沈着を伴う皮膚病変が特徴である。症例の約1/3に網膜病変がみられる。網膜の軽度の無血管や新生血管の形成がみられ、重症の場合には白色瞳孔を形成するためFEVRとの鑑別を要する。FEVRは主に耳側周辺部に無血管がみられるが、色素失調症では無血管は耳側周辺部に限局していないため鑑別の一助となる¹²⁾。

5. 網膜芽細胞腫

網膜原発の悪性腫瘍であり、乳幼児期に白色瞳孔として気づかれるためにFEVRと鑑別する必要がある。FEVRや未熟児網膜症のような網膜血管に由来する眼内増殖性疾患ではないので増殖膜の形成はない。CT所見で眼内に石灰化があればFEVRなどの疾患と鑑別できる。

6. Coats病

網膜に高度の硬性白斑や渗出性網膜剥離を呈する疾患である。通常は男児にみられ、片眼性である。両眼性病変や女児にみられた場合にはFEVRと鑑別する必要があ

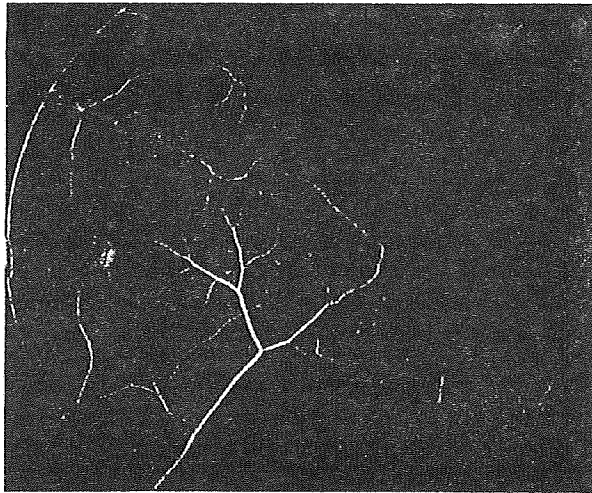


図6 Stickler症候群の周辺部網膜の蛍光眼底造影所見。無血管領域と血管の走行異常がみられるが、FEVRとは異なり血管の直線化や多分岐所見はみられない。

る。病因は不明な点が多いが、病理組織でNorrie病遺伝子の体細胞変異がみられることがありFEVRとの関連が指摘されている¹³⁾。

7. Stickler症候群とWagner病

硝子体の変性所見を呈する疾患は(網膜)硝子体ジストロフィとして分類されることが多く、若年者に裂孔原性網膜剥離を生じることがありFEVRとの鑑別を要する¹⁴⁾。Stickler症候群やWagner病が代表的な疾患である。この2つの疾患は高度の硝子体液化変性(いわゆるempty vitreous)がみられ、共通の疾患であると思われてきたが、原因遺伝子の同定や臨床所見の再考により、現在は異なる疾患であるとみなされている。

Stickler症候群は全身のコラーゲンの異常により、口蓋裂、関節の過動、難聴を呈する症候群である。眼所見としては裂孔原性網膜剥離や周辺部網膜変性・無血管がみられる。常染色体優性遺伝であること、全身所見を合併しない眼限局型が存在することなど、FEVRと誤りやすい¹⁵⁾(図6)。硝子体の変性は高度であり、特徴的な膜状あるいはビーズ状の変化が鑑別のポイントである¹⁶⁾。複数のプロコラーゲン遺伝子(*COL2A1*, *COL11A1*など)の異常が原因である。

Wagner病は、網膜変性や硝子体のベール状変性を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。近年プロテオグリカン(コンドロチン硫酸)遺伝子の異常が原因であることが明らかとなった¹⁷⁾。白内障を併発する頻度が高く、後年網膜電位図(ERG)で振幅低下などの所見を呈する症

表1 FEVRの原因遺伝子と遺伝形式

| 遺伝子 | 遺伝形式 |
|-------------|---------------|
| <i>FZD4</i> | 常染色体優性 |
| <i>LAP5</i> | 常染色体優性、常染色体劣性 |
| <i>NDP</i> | X染色体劣性 |

例があり、FEVRとの鑑別の参考になる。Stickler症候群と比べ、裂孔原性網膜剥離を生じる割合は少ない¹⁸⁾。

8. X連鎖性若年網膜分離症

黄斑部に車軸状の囊胞様変化を生じる疾患であり、黄斑ジストロフィの一つである。X染色体劣性遺伝を呈する疾患であり男児にみられる。下方周辺部にも網膜分離を生じることが多く、裂孔原性網膜剥離や硝子体出血を併発することがあり、FEVRと紛らわしい症例がある。杆体錐体混合フラッシュERGでも波の振幅低下(いわゆるnegative ERG)を呈するため、FEVRとの鑑別は可能であるが、乳幼児で精査が困難な症例では気をつける。原因遺伝子として*RS1*遺伝子の異常が知られている。

Ⅲ. FEVRの遺伝性と病因に関する最近の知見

1. FEVRの遺伝形式

FEVRの多くは常染色体優性遺伝を呈するため、FEVRを疑った場合、家族の検査を行い網膜所見の有無を確認する必要がある。常染色体優性遺伝FEVRは一般に高い浸透率を示すと考えられているが、FEVR所見を呈する人のうちの多くは無症状であり、家族歴の聴取だけでは遺伝性の有無を明らかにすることは難しい。また、前述のように軽症例や非定型例の診断には蛍光眼底造影検査が重要である。

FEVRは孤発例も多くみられ、遺伝素因が明らかでないものも多い。近年、常染色体劣性遺伝性やX染色体劣

性遺伝性のFEVRが知られるようになったが、このような症例は孤発例と診断されやすい^{11,19)}。

2. FEVRの原因遺伝子

FEVRには現在3つの原因遺伝子(*FZD4*, *LRP5*, *NDP*)が報告されている(表1)²⁰⁻²²⁾。これらの3つの遺伝子がコードする蛋白はいずれもWNTシグナルと呼ばれる蛋白の1員である。WNTシグナルは個体の発生や癌化など、生体における様々な細胞間相互作用に関与する。FEVRは、少なくともそのうちの一部はWNTシグナルの異常による網膜の血管形成の障害が原因である²³⁾。3つの遺伝子のうち*FZD4*は常染色体優性遺伝性のFEVRの原因遺伝子であり、*LRP5*は常染色体優性と常染色体劣性の2つの遺伝形式をとる。*NDP*(Norrie病遺伝子)の異常はX染色体劣性遺伝を呈する。我が国のFEVRの約半数は孤発例であり遺伝素因の関与が明らかでないものが多い。実際に遺伝子診断により3つの遺伝子のどれかと診断されるのは3~4割にとどまる²⁴⁾。

3. FEVRにみられる骨密度の低下と類縁疾患

原因遺伝子の違いにより臨床像に差がみられるかは明らかでない。FEVRは通常全身の異常を伴うことはないが、*LRP5*遺伝子変異を有する症例では全身の骨密度が低下しやすい。*LRP5*遺伝子は骨密度が低下する骨粗鬆症偽網膜腫瘍症候群osteoporosis pseudoglioma syndrome(OPPG)や骨密度上昇症候群の原因であり、骨密度を規定する重要な遺伝子である^{25,26)}。OPPGは乳幼児期に網膜剥離や眼球萎縮がみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、高度の骨粗鬆症によって多発骨折がみられることも特徴であり、眼所見も骨密度低下もFEVRと比較し重症である。この2つの疾患には眼所見の重症度と骨密度の低レベルに相関がみられる²⁷⁾。OPPGはNorrie病と同様にFEVRの類縁疾患と考えることができる。

結語

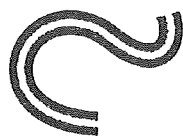
FEVRは小児の代表的な網膜疾患であり、小児期あるいは生下時より適切に診断することが重要である。特徴的な網膜血管異常や無血管などの網膜所見、常染色体優性遺伝を示す家族歴などがみられれば診断は困難ではないが、非定型的な網膜所見を有するものでは診断は必ずしも容易ではない。他の遺伝性の網膜硝子体疾患との鑑別が必要である。一方、Norrie病やOPPGなどの疾患は遺伝学的背景や臨床像からFEVRの類縁疾患ととらえたほうがよい。PHPVのように疾患概念が十分に確立していないものでは、現時点では厳密な鑑別は難しい。遺伝

子診断は一部の症例には有用な検査である。臨床データや遺伝学的検討を含む基礎的なデータの積み重ねによって、今後さらに詳細な臨床像が明らかとなるものと思われる。

文献

- 1) Criswick VG, Schepens CL: Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 68: 578-594, 1969.
- 2) 大塩一幸, 大島健司: 網膜血管の発育異常をともなう Vitreoretinopathy の一家系. *眼紀* 27: 138-144, 1976.
- 3) 大久保好子, 大久保彰, 他: 家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)と若年性裂孔原性網膜剥離. 診断基準と頻度について. *眼臨* 81: 1805-1810, 1987.
- 4) 橋本和彦, 宮久保寛, 他: 若年性網膜剥離と家族性滲出性網膜硝子体症. *臨眼* 37: 797-803, 1983.
- 5) Nishimura M, Yamana T, et al: Falciform retinal fold as sign of familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 27: 40-53, 1983.
- 6) Canny CLB, Oliver GL: Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 94: 1114-1120, 1976.
- 7) Ober RR, Bird AC, et al: Autosomal dominant exudative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 64: 112-120, 1980.
- 8) Goldberg MF: Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 124: 587-626, 1997.
- 9) 西村みえ子, 山名敏子: 家族性滲出性硝子体網膜症と第一次硝子体過形成遺残. *臨眼* 42: 576-580, 1988.
- 10) Warburg M: Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 89(Suppl): 81-47, 1966.
- 11) Kondo H, Qin M, et al: Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 1276-1282, 2007.
- 12) 淵上あき, 近藤寛之, 他: 生後4週目に光凝固を行った色素失調症の1例. *眼臨* 101: 529-531, 2007.
- 13) Black GC, Perveen R, et al: Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 8: 2031-2035, 1999.
- 14) Richards AJ, Meredith S, et al: A novel mutation of COL2A1 resulting in dominantly inherited rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 663-668, 2005.
- 15) Yoshida S, Yamaji Y, et al: Novel mutation in exon 2 of COL2A1 gene in Japanese family with Stickler Syndrome type I. *Eye* 20: 743-745, 2006.
- 16) Richards AJ, Baguley DM, et al: Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet* 67: 1083-1094, 2000.
- 17) Miyamoto T, Inoue H, et al: Identification of a novel splice

- site mutation of the CSPG2 gene in a Japanese family with Wagner syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 2726-2735, 2005.
- 18) Graemiger RA, Niemeyer G, et al : Wagner vitreoretinal degeneration. Follow-up of the original pedigree. *Ophthalmology* 102 : 1830-1839, 1995.
- 19) 井上浩利, 近藤寛之, 他 : LRP5 遺伝子変異による常染色体劣性家族性滲出性硝子体網膜症. *眼紀* 57 : 139-142, 2006.
- 20) Robitaille J, MacDonald ML, et al : Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 32 : 326-330, 2002.
- 21) Toomes C, Bottomley HM, et al : Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet* 74 : 721-730, 2004.
- 22) Chen ZY, Battinelli EM, et al : A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 5 : 180-183, 1993.
- 23) Masckauchan TN, Kitajewski J : Wnt/frizzled signaling in the vasculature : new angiogenic factors in sight. *Physiology (Bethesda)* 21 : 181-188, 2006.
- 24) 近藤寛之 : 家族性滲出性硝子体網膜症. *眼科* 48 : 1639-1651, 2006.
- 25) Gong Y, Slee RB, et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107 : 513-523, 2001.
- 26) Van Wesenbeeck L, Cleiren E, et al : Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 72 : 763-771, 2003.
- 27) Qin M, Hayashi H, et al : Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat* 26 : 104-112, 2005.



Stickler 症候群が疑われた 小児の裂孔原性網膜剥離の1例

A case of juvenile retinal detachment associated with Stickler syndrome

北崎理沙^{1*}・右田博敬¹・有田直子¹・近藤寛之¹・内尾英一¹

Risa KITAZAKI^{1*}・Hironori MIGHTA¹・Naoko ARITA¹・Hiroyuki KONDO¹・Eiichi UCHIO¹

【要約】 背景：眼および全身所見より Stickler 症候群を疑う小児の網膜剥離を経験したので報告する。

症例：12歳女児。左視力低下にて受診。両眼とも近視があり、細隙灯顕微鏡所見では両眼の硝子体は液化変性が高度であった。眼底は両眼下方に複数の裂孔による網膜剥離を認めた。また、全身症状として口蓋裂および顔面中央の低形成を認めた。両眼網膜復位術を行い、再発は認めず経過良好である。

結論：小児の網膜剥離をみた場合 Stickler 症候群も考慮する必要がある。

【キーワード】 Stickler 症候群, 網膜剥離, 硝子体変性

緒言

Stickler 症候群は常染色体優性遺伝を示す硝子体網膜ジストロフィであり、プロコラーゲン遺伝子の変異により眼および全身の結合組織に異常をきたす^{1,2)}。また、網膜剥離を50%以上に合併するといわれており、硝子体は高度液化変性をきたし、特徴的な所見がみられることが多い³⁾。硝子体所見は1型～3型まで分類され、1型は、II型コラーゲンの異常により膜状を呈する。2型はXI型コラーゲンの異常によりビーズ状を呈する。3型は眼症状をきたさないといわれている。今回、硝子体所見は特徴的ではなかったが眼および全身所見より Stickler 症候群が疑われた症例を経験したので報告する。

症例

【症例】 12歳、女児。

【主訴】 左視力低下。

【現病歴】 8歳から近視のため眼鏡を装用。平成20年4月、学校健診にて左視力低下を指摘され近医を受診。両眼裂孔原性網膜剥離を認め家族性浸出性硝子体網膜症の疑いで当院紹介受診となった。

【既往歴】 左下腿の内軟骨腫 (Ollier 病) の手術を0歳より3回行った。口蓋裂の手術を2歳時に行った。難聴や夜盲、関節症状などはみられなかった。

【家族歴】 特記事項なし。両親とも高度近視や関節炎などの既往はない。同胞はいない。

【初診時所見】 視力は右0.05 (1.2×-6.0D ⊂ C.-1.00D Ax10°), 左0.04 (0.1×-4.5D ⊂ C.-1.75D Ax180°), 眼圧は右18mmHg, 左19mmHg, 眼位は外斜視を認めるが、眼球運動に異常はみられなかった。前眼部は両眼硝子体の高度な液化変性を認め、硝子体ゲルはみられず空虚な状態であった(図1a)。左眼は水晶体皮質の混濁がみられた(図1b)。眼底は両眼下方に複数の小

1 福岡大学医学部眼科学教室 Department of Ophthalmology, Fukuoka University, School of Medicine

*別冊請求先: 814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1
福岡大学病院眼科 北崎理沙

図1 前眼部所見
 両眼とも硝子体の高度液化変性を認め(aは右眼)、左眼に水晶体皮質の混濁を認めた(b)。

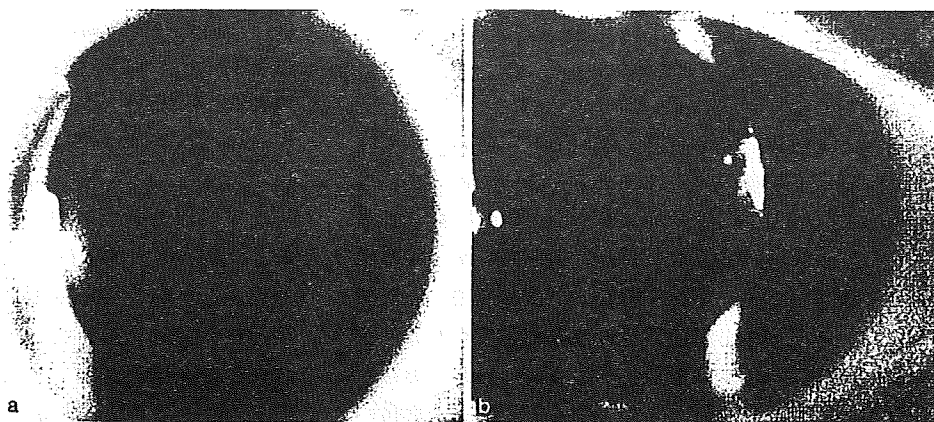
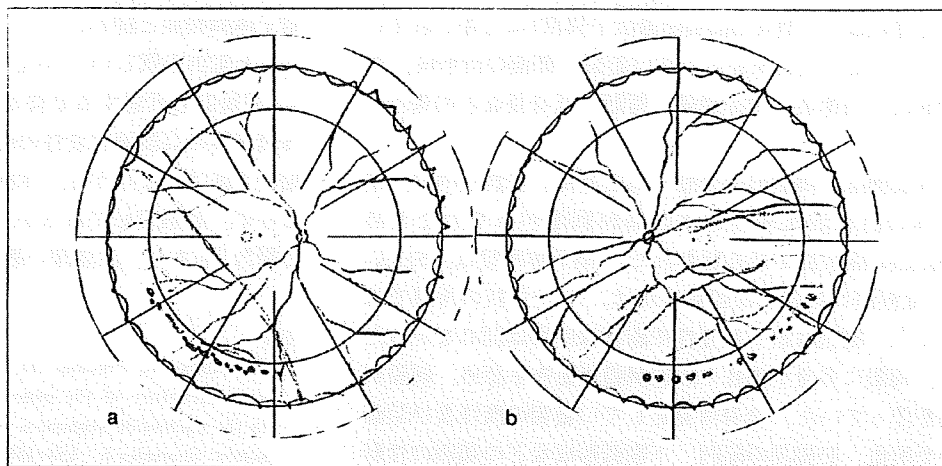


図2 眼底スケッチ
 右眼(a)と左眼(b)とも下方に複数の小裂孔を認め網膜剥離をきたしていた。左眼(b)は黄斑部まで剥離を生じ、網膜下索状物を伴っていた。



裂孔による網膜剥離がみられ、左眼は黄斑部にまで網膜剥離が及び網膜下索を伴っていた。術前の網膜剥離チャートを図2に示す。蛍光眼底造影検査では両眼周辺部網膜の無血管を認めたが血管の直線化や多分岐はみられなかった(図3)。網膜電図では明らかな異常はみられず、Humphrey 視野検査でも網膜剥離に一致した上方の視野欠損を認める以外は異常を認めなかった。超音波検査では眼軸が両眼26mmであり近視を呈していた。また、硝子体の液化は高度であったが後部硝子体剥離は認めなかった。全身所見では、口蓋裂及び顔面の平坦化、鼻根部の陥凹、下顎低形成がみられた。

【経過】 同年6月10日両眼の網膜復位術を行った。両眼とも外下方の鋸状線付近に複数の小裂孔を認める部位に、冷凍凝固術を施行し網膜下液を排出した。3mmのシリコンベルトで角膜輪部から10～14mmに強膜輪状締結術を行った。術後網膜剥離は復位し、現在の矯正視力は右1.0左0.3である。

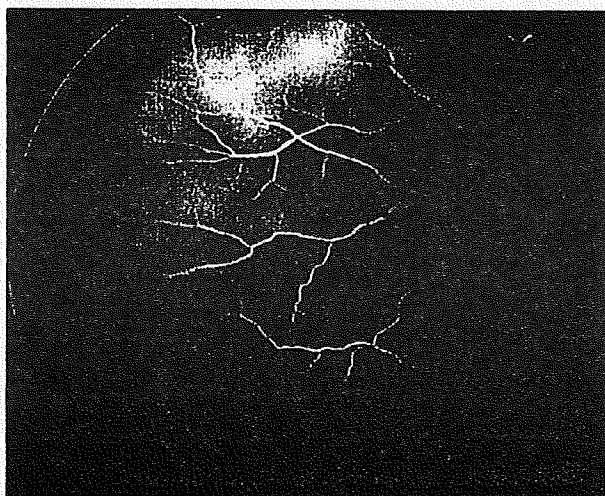


図3 右眼の蛍光眼底造影所見
 周辺部網膜の無血管野があり、蛍光漏出を認めた。血管の多分岐などは明らかではなかった。

考按

Stickler 症候群は常染色体優性遺伝を示す硝子体網膜ジストロフィであり、プロコラーゲン遺伝子の変異により眼および全身の結合組織に異常をきたす疾患である^{1,2)}。特徴的な眼所見は高度近視、白内障、硝子体の高度液化、格子状変性、多発小裂孔、鋸状縁断裂、周辺網膜無血管、網膜剝離、脈絡膜萎縮などが挙げられる。また、網膜剝離を50%以上に合併するといわれており、硝子体は膜状硝子体を伴う1型(COL2A1 遺伝子異常)ビーズ状硝子体を伴う2型(COL11A1 遺伝子異常)、眼症状を伴わない3型(COL11A2 遺伝子異常)に分類されている³⁾。また、全身所見として口蓋裂、顔面の低形成、骨端異常、関節炎、関節過動、難聴、低身長などの報告がある。

本症例は、両眼の中等度～高度近視、皮質白内障、硝子体の高度液化変性および網膜剝離がみられたため Stickler 症候群が最も疑われた。硝子体所見は、Stickler 症候群に特徴的な膜状または、ビーズ状の所見ではなく³⁾、網膜は格子状変性や鋸状縁断裂は認めなかったが、両眼に多発小裂孔や周辺網膜無血管を認め、網膜剝離を伴っていた。全身所見として口蓋裂の既往及び顔面の平坦化、鼻根部の陥凹、下顎低形成などの顔面の骨形成異常や低身長などがみられ、Stickler 症候群を示唆する所見であった。両親には眼および全身異常がみられず、本症例は孤発例と診断した。

本症例には下腿の内軟骨腫(Ollier 病)の既往がある。これまで Ollier 病と Stickler 症候群を併発した報告はなく、両疾患は異なるものであると思われる。Ollier 病は PTHRI 遺伝子の異常が原因であることが報告され、Stickler 症候群の原因遺伝子の一つである COL2A1 遺伝子のプロモーター配列を用いてマウスに PTHRI 遺伝子を過剰発現させることで内軟骨腫を呈することが知られ、両疾患の関連が示されている⁴⁾。また、COL2A1 遺伝子の異常により Stickler 症候群以外にも、多様な硝子体ジストロフィと全身異常を示すことが知られている⁵⁾。本症例では原因となる遺伝子異常は同定されていないため、通常の Stickler 症候群とは異なる原因によって発症した可能性もある。

小児の網膜剝離をみた際の鑑別診断として、家族性滲出性硝子体網膜症や Wagner 病、Snowflake 網膜硝子体変性症などが挙げられる^{2,6)}。家族性滲出性硝子体網膜症

は、常染色体優性遺伝が多く、硝子体液化変性と網膜剝離を生じ、本症例の周辺の無血管と紛らわしいが、網膜血管の直線化や多分岐はみられなかったため鑑別した⁷⁾。Wagner 病は常染色体優性遺伝であり、Stickler 症候群と以前は同一視されていたが、最近ではコラーゲン遺伝子とは異なる遺伝子異常の報告があり、進行性の白内障、乳頭逆位、硝子体ベール、網膜電図の異常を認めるため否定した²⁾。Snowflake 網膜硝子体変性症は、色素沈着および格子状変性、杆体と錐体の網膜電図の異常を認めるため鑑別した⁸⁾。Stickler 症候群は欧米では1万人に1人の頻度で発症するとされている。しかし本邦では報告症例が比較的少なく、本症例が前医で家族性滲出性硝子体網膜症と疑われていたように、全身症状が軽度であると鑑別が難しい。小児の網膜剝離をみた場合 Stickler 症候群も考慮する必要がある。特徴的といわれている硝子体の高度液化変性の細隙灯顕微鏡所見³⁾も診断手順の助けとなりうる。本症例は、現在再剝離は認めておらず、経過良好であるが、増殖硝子体網膜症を発症した報告⁹⁾もあり、注意深い観察が必要である。

文献

- 1) Ala-Kokko L, Prockop DJ, et al: Completion of the intron-exon structure of the gene for human COL2A1. Variations in the nucleotide sequences of the alleles from three chromosomes. *Genomics* 8: 454-460, 1990.
- 2) Donoso LA, Edwards AO, et al: Clinical variability of Stickler syndrome: role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene. *Surv Ophthalmol* 48: 191-203, 2003
- 3) Richards AJ, Baguley DM, et al: Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet* 67: 1083-1094, 2000.
- 4) Hopyan S, Gokgoz N, et al: A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet* 30: 306-310, 2002.
- 5) Richards AJ, Morgan J, et al: Vitreoretinopathy with phalangeal epiphyseal dysplasia, a type II collagenopathy resulting from a novel mutation in the C-propeptide region of the molecule. *J Med Genet* 39: 661-665, 2002.
- 6) 伊勢田繁: 硝子体網膜ジストロフィ。丸尾敏夫 他(編): 眼科診療プラティス32。眼疾患診療ガイド。文光堂、東京。354-355, 1997.
- 7) 近藤寛之: 家族性滲出性硝子体網膜症。臨眼 62: 138-144, 2008.
- 8) Lee MM, Ritter R III, et al.: Snowflake vitreoretinal degeneration. *Ophthalmology* 110: 2418-2426, 2003.
- 9) 後藤彰子: 全白内障と増殖硝子体網膜症を呈した Stickler 症候群の1例。眼科手術 13: 571-574, 2000.

増殖硝子体網膜症に対して硝子体手術を行った小児の眼限局型 Stickler 症候群の 1 例

日吉篤史*¹ 近藤寛之*¹ 原 潤*¹ 吉田茂生*² 内尾英一*¹

*¹ 福岡大学医学部眼科学教室 *² 福岡大学筑紫病院眼科

背景 : Stickler 症候群は遺伝性の硝子体網膜ジストロフィである。全身の結合組織に異常をきたすが全身所見に乏しい病型が眼限局型とよばれる。増殖硝子体網膜症を併発した眼限局型 Stickler 症候群を経験し硝子体手術を行ったので経過を報告する。**症例** : 11 歳, 女児。右眼は網膜が全剝離し全周に固定皺襞を認めた。矯正視力は右眼 0.01。右眼に硝子体手術を行った。術中硝子体の液化が高度で網膜全体に強固な硝子体皮質の癒着があった。双手法で硝子体膜を赤道部まで除去したが、より周辺の硝子体膜は剝離できなかった。術 2 週間後に一部浅い網膜剝離がみられたため強膜輪状縮結を併用し網膜を復位させた。術後 15 カ月経過し最終視力は 0.4 である。**結論** : Stickler 症候群に併発した増殖硝子体網膜症は硝子体の可視化や双手法による十分な硝子体膜剝離を行うこと、幅の広いバックルの併置を考慮することが重要である。

Vitreous Surgery for Proliferative Vitreoretinopathy Associated with Predominantly Ocular Type of Stickler Syndrome in the Child Eye

Atsushi Hiyoshi¹⁾, Hiroyuki Kondo¹⁾, Jun Hara¹⁾, Shigeo Yoshida²⁾, Eiichi Uchio¹⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, School of Medicine, Fukuoka University, ²⁾ Department of Ophthalmology, Fukuoka University Chikushi-Hospital

Background : Stickler syndrome (STL) is a hereditary vitreoretinal dystrophy. STL lacking systemic symptoms is referred as predominantly ocular type of STL. We experienced a case of proliferative vitreoretinopathy associated with predominantly ocular type of STL. **Case report** : A 11-year-old girl noted decreased vision of 0.01 in the right eye and presented with total retinal detachment with fixed retinal folds in all quadrants. Vitreous surgery was carried out for this eye. The vitreous body was highly liquefied and the hyaloid membrane had adhered tightly to the total retinal surface. Bi-manual technique was used to remove the hyaloid membrane up to the equator. Two weeks after the operation, shallow retinal detachment recurred and re-operation was successfully performed in combination with scleral encircling buckling. The final visual acuity was 0.4 in the right eye. **Conclusion** : Broad buckling in combination with hyaloid membrane removal is effective for reattachment of the proliferative vitreoretinopathy associated with STL.

[Japanese Journal of Ophthalmic Surgery 23(1) : 163-166, 2010]

I 緒 言

若年者に硝子体ゲル構造の異常を伴い、高度の網膜硝子体癒着や難治性の網膜剝離を合併する症例がある。遺伝性の硝子体網膜ジストロフィにみられることが多く、Stickler 症候群や家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) などがその代表である。Stickler 症候群は、コラーゲンの異常により硝子体の発達不全を生じる常染色体優性遺伝性の硝子体網膜ジストロフィである。眼所見は高度近視、硝子体変性、網膜変性・網膜剝離を特徴とし、眼外症状として関節変性、顔面低形成、

口蓋裂、難聴を合併する^{1,2)}。近年、Stickler 症候群のなかで全身所見に乏しい病型を眼限局型 Stickler 症候群^{3,4)}とよぶようになったが、その診断は必ずしも容易ではない。わが国では吉田らによる 2 症例の報告⁵⁾がみられるだけであり、増殖硝子体網膜症 (PVR) を生じた症例の報告はない。今回、PVR を併発した小児の眼限局型 Stickler 症候群を経験し硝子体手術を行い若干の知見を得たので報告する。

II 症例と経過

症例 : 11 歳, 女児。

【別刷請求先】 日吉篤史 : 〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1 福岡大学医学部眼科学教室

Reprint requests : Atsushi Hiyoshi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka-shi 814-0180, JAPAN e-mail : ganka@minf.med.fukuoka-u.ac.jp

現病歴：平成11年3月より右眼視力低下を自覚して他院を受診し、右眼網膜剝離を指摘され、手術目的にて福岡大学眼科を紹介受診した。

既往歴：特記すべき事項はない。

家族歴：母方の祖母は失明している。叔母といところは網膜剝離があり、この2名は九州大学で遺伝子診断により眼限局型 Stickler 症候群と診断された⁵⁾。

眼所見：視力は、右眼：0.01 (n.c.)、左眼：0.2 (1.2p×S-3.75DCC-2.0D Ax180°)。眼圧は、右眼10mmHg、左眼19mmHg。角膜は、両眼透明。前房・虹彩は、両眼とも異常なかった。右眼水晶体には後囊下皮質混濁を認めたが、左眼水晶体には異常なかった。硝子体は、細隙灯でI型のStickler 症候群に特徴的な膜状の硝子体を認めた(図1)。眼底所見は、右眼は網膜が全剝離し全周に固定皺を認め、増殖硝子体網膜症(旧分類D3)の状態であった(図2)。耳側上方と下方に格子状変性と円孔を認めた。左眼は、周辺部に網膜変性がみられ、網膜面上には網膜変性と一致して硝子体のベール状混濁がみられた。

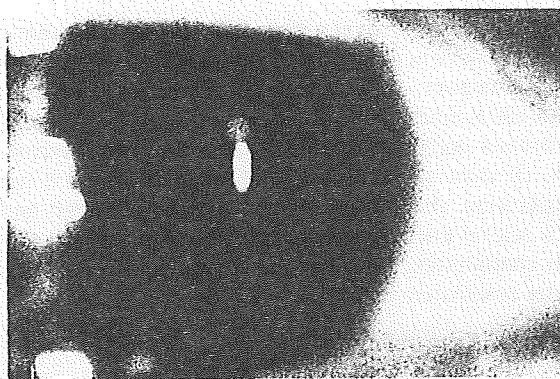


図1 左眼前眼部硝子体所見
I型に特徴的な膜状硝子体を認めた。

全身所見：関節変性、顔面低形成、口蓋裂、難聴などのStickler 症候群に特徴的な全身所見はみられなかった。

本症例は遺伝子解析で、COL2A1 遺伝子のエクソン2に遺伝子変異(1塩基欠失)を認め、眼限局型 Stickler 症候群と診断した。

経過：平成19年4月10日、右眼水晶体切除・硝子体切除・増殖膜除去・液体パーフルオロカーボン・シリコーンオイル置換を施行した。術中硝子体の液化が高度であり、一見、後部硝子体剝離が起きているように思われたが、トリアムシノロンアセトニドで可視化したところ、網膜全体に硝子体皮質の癒着を認めた。長期間持続した裂孔原性網膜剝離により眼内の炎症が遷延し、硝子体膜に増殖性変化を生じたためにPVRとなったものと思われた。術中所見でも硝子体のフレアは高度であった。シャンドリア照明下で、鑷子を用いて、双手法で硝子体膜の除去を試みた。硝子体膜の癒着が高



図2 右眼術前眼底写真
網膜が全剝離し全周に固定皺を認め、増殖硝子体網膜症(旧分類D3)の状態であった。

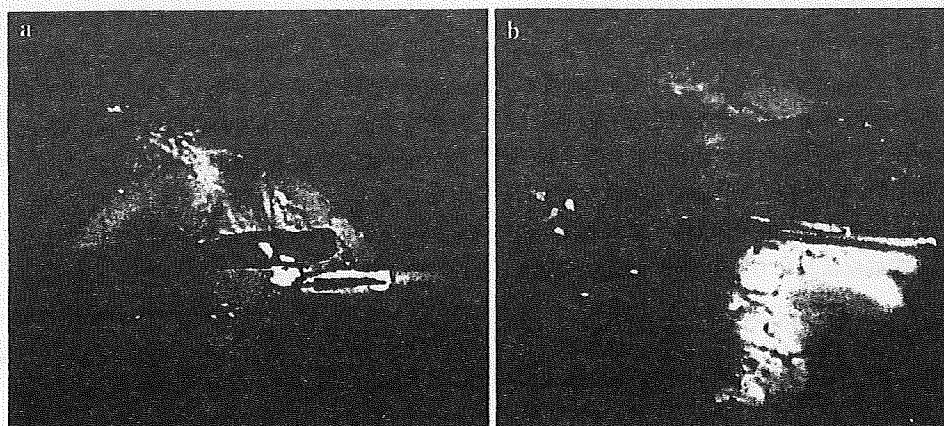


図3 右眼術中所見
硝子体の液化は高度であり、網膜全体に強固な硝子体皮質の癒着を認め、PVRの原因と思われた。

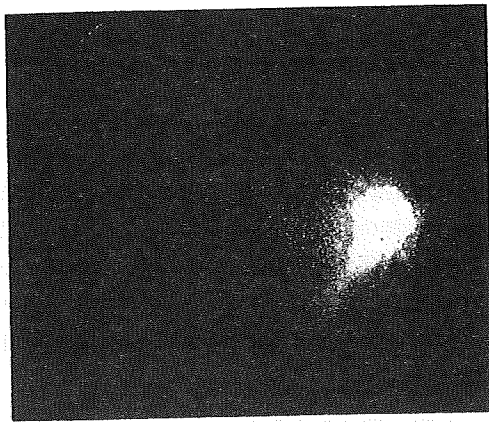


図4 右眼術後眼底写真
術後網膜は復位し、最終視力 (0.4) を得た。

度であり、胞状となった網膜が膜剥離の妨げとなった。そのため後極部付近より膜除去をしては少量のパーフルオロカーボン注入して、周辺部の原因裂孔から網膜下液を排出させ、後極部の網膜が胞状にならないように押さえつけるようにして、少しずつ周辺側に向かって膜除去を行う作業を繰り返した。赤道部より周辺の硝子体は癒着が高度であり、剥離除去はできなかったため、硝子体カッターで残った硝子体ができるかぎり切除した。最後に、外上方と下方の裂孔部分に光凝固を施行した後、空気灌流を施行し、シリコンオイルを注入して網膜を復位させた(図3)。手術2週間後に、下方一部に残存硝子体皮質の牽引によると思われる浅い網膜剥離がみられたため同年4月24日、7mm幅シリコンタイヤ(#287, マイラ社)を用いて強膜輪状締結をしたうえで、硝子体手術(シリコンオイル抜去、空気灌流、眼内光凝固、 C_3F_8 ガス注入)を行い網膜を復位させた。術後15カ月経過し最終矯正視力は(0.4)である(図4)。

III 考 按

本症例は、両眼とも中等度の近視がみられ、細隙灯顕微鏡により Stickler 症候群に特徴的とされる膜状の硝子体がみられた。眼底所見では右眼は外上方と下方に格子状変性と円孔があり、網膜は全剥離し全周に固定皺を伴う PVR を呈していた。左眼も周辺部に網膜変性とパール状の硝子体変性を認めた。当初、Stickler 症候群と断定するのは困難であったが、母方の叔母といとこがすでに Stickler 症候群と診断されていたために家族歴から眼限局型 Stickler 症候群と診断することができた⁵⁾。この症例に対し、遺伝子解析を行った結果、*COL2A1* のエクソン2に同一の遺伝子変異(1塩基欠失)を確認し確定診断に至った。

Stickler 症候群は、コラーゲンの異常により硝子体の発達不全を生じる常染色体優性遺伝の硝子体網膜ジストロフィで

ある。眼所見として高度近視、高度の硝子体変性、網膜変性や網膜剥離を特徴とし、約50%に裂孔原性網膜剥離を併発するといわれ、裂孔原性網膜剥離をきたしやすい眼疾患の一つである^{1,2)}。眼外症状として関節変性、顔面低形成、口蓋裂、難聴が特徴的であり、通常このような眼外症状を伴うために Stickler 症候群と診断される。最も特徴的な所見は硝子体の変化である⁶⁾。水晶体の裏面に膜状の硝子体変性がみられ、その後方は通常著明な液化腔がみられ、しばしば網膜前の広範囲なパール状硝子体変性を伴う。ときに周辺部網膜に無血管所見や走行異常がみられ、網膜格子状変性を伴うことも多い。周辺部網膜変性部に多発裂孔や巨大裂孔を生じやすい。

現在 Stickler 症候群の原因遺伝子としては、コラーゲンの前駆体であるプロコラーゲンを発現する *COL2A1*、*COL11A1* と *COL11A2* の3つが知られ、それぞれ特徴的な硝子体変化を伴う⁶⁾。*COL2A1* 遺伝子(2型プロコラーゲン $\alpha 1$)は硝子体の主成分であるII型(プロ)コラーゲンをコードする。この遺伝子は54のエクソンより構成され、エクソン2は選択的スプライシング・エクソンであり、その発現の有無により2種類のアイソフォームが存在する。エクソン2を含むアイソフォームは眼組織でのみ発現し、このエクソンでの遺伝子異常は眼外症状を呈さない。このようなタイプが眼限局型 Stickler 症候群であり、通常はいわゆる膜状硝子体所見を伴う⁶⁾。眼限局型 Stickler 症候群は眼外症状を伴わないため、診断がむずかしく見落とされているか、他の疾患と混同される可能性が高い。また、現在のところ眼限局型 Stickler 症候群は遺伝子診断により確定される概念であり臨床報告は少ない⁵⁾。わが国では確定診断された症例の硝子体手術治療例の報告はない。

眼限局型 Stickler 症候群は全身所見に乏しいという、際立った特徴があるものの、病理組織学的に特徴的な変化がみられるかは明らかではない。Stickler 症候群の遺伝子異常は、遺伝子の機能の喪失によりタンパク質の発現量が減少し、疾患を引き起こすと考えられている⁶⁾。このため、眼限局型 Stickler 症候群にみられる遺伝子異常と、エクソン2以外にみられる Stickler 症候群の遺伝子異常とは、全身所見の有無という違いがあるものの、網膜硝子体にみられる病理組織学的変化は共通したものであると推測できる。このような観点からは、今回経験した眼限局型 Stickler 症候群の硝子体手術時の所見は、過去に報告された全身型 Stickler 症候群の裂孔原性網膜剥離の手術症例と同様に検討することができると考える。

過去の手術症例の特徴は、高度な硝子体変性のために網膜剥離は進行が速く PVR になりやすい^{1,2,7,8)}。深さの違う多発裂孔が多く、硝子体の液化により十分なタンポナーデが得られにくく、硝子体の牽引が高度なため通常の強膜バックリン

グ手術では復位困難なことが多い²⁾、また硝子体手術の場合でも網膜と硝子体との癒着が強いために意図的硝子体剥離の作製が困難なことがあり取り残された硝子体の収縮牽引により術後再剥離を起こすことが多い^{9,10)}、などである。

今回の症例では、後部硝子体剥離がまったくみられず、硝子体膜の牽引によりPVRの所見を呈していた。術中トリアムシノロンアセトニドを用いて可視化したところ網膜全周に硝子体膜の残存を認めた。硝子体膜は網膜との癒着が強く、双手法により剥離したものの、操作は容易ではなく、液体パーフルオロカーボンの後極より少しずつ注入し、網膜を押さえて安定化させる手技が有用であった。最終的に硝子体膜は赤道部まで除去したが、それ以上周辺では硝子体膜の癒着がさらに強固であり、網膜から剥離することはできなかった。また術後に残存硝子体皮質の牽引によると思われる周辺部の浅い網膜剥離がシリコンオイル留置下でみられた。再手術時に幅の広いバックルで強膜輪状締結術を併用することで網膜を復位させた。術前より硝子体膜の癒着がどの程度強いのか、どのようなバックルを併置すべきかなどを予測するのは困難であったため、再手術のときに限局した網膜剥離の範囲にバックルを置いた。本例は計画的な2段階手術を行ったわけではないが、手術経過によっては、このような2段階のバックル併置も治療の選択肢の一つであると思われる。

小児の網膜剥離症例では、硝子体皮質の剥離除去が困難であるとされているが、硝子体ジストロフィでは特に周辺部では網膜と硝子体の癒着が強固なため、硝子体皮質剥離が不十分となり、網膜を復位させることが困難なことが多い。代表的疾患は家族性滲出性硝子体網膜症であり、これまでも輪状締結術を併用することの有用性が強調されている^{9,10)}。Stickler症候群でも、同じように、バックルを併用した手術が有用であるが、硝子体手術症例の報告が少ないために、硝子体手術中の留意点について検討した報告は少ない。十分な硝子体膜除去を行い残存硝子体に対し輪状締結術を併用することは、Stickler症候群でも手術を成功させるうえで重要なポイントである²⁾。

学童期のPVR症例では網膜が復位することで、成人と比

べ良好な視力を得られることがある。本症例では術前の状態を考えると術後(0.4)の視力が得られたのは、同様の難治症例においても注目すべきであると思われる。小児の眼限局型Stickler症候群の網膜剥離の治療にあたっては、周辺部の網膜硝子体癒着が強く剥離困難であるため、このような術中所見を念頭におき、双手法、液体パーフルオロカーボンの使用、幅の広いバックルの留置などの使用を想定して準備しておくことが重要である。

[文 献]

- 1) 遠藤悠美子, 齋藤 航, 古館直樹ほか: Stickler症候群の親子例. 臨眼, 61: 1271-1275, 2007
- 2) 曾和万紀子, 植木麻里, 堂島りつ子ほか: 網膜剥離をきたしたStickler症候群の2例. 臨眼, 59: 1125-1129, 2005
- 3) Richards AJ, Martin S, Yates JR, et al: COL2A1 exon2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes. *Br J Ophthalmol*, 84: 364-371, 2000
- 4) Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, et al: Clinical variability of Stickler syndrome: Role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene. *Surv Ophthalmol*, 48: 191-203, 2003
- 5) Yoshida S, Yamaji Y, Kuwahara R, et al: Novel mutation in exon 2 of COL2A1 gene in Japanese family with Stickler syndrome type I. *Eye*, 20: 743-745, 2005
- 6) Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, et al: Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitution in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet*, 67: 1083-1094, 2000
- 7) 清水恭子, 吉田見敏, 村上喜三雄: 高度網膜硝子体変性に全身的異常を合併した若年性網膜剥離の3例. 臨眼, 38: 265-272, 1987
- 8) 平井香織, 鈴木美佐子: Wagner-Stickler症候群の2家系. 眼紀, 39: 1859-1867, 1988
- 9) 佐藤達彦, 日下俊次: 小児の硝子体手術. 眼科プラクティス(17巻), 文光堂, 2007, p186-189
- 10) Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, et al: Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*, 106: 1081-1085, 1999

壮年期発症の眼底所見が軽微な 錐体杆体ジストロフィの1例

原 潤^{*1} 近藤 寛之 林 英之
内尾 英一 藤原恵理子^{*2} 林 研^{*3}

*1 福岡大学医学部眼科学教室 *2 白十字病院眼科 *3 林眼科病院

要約 目的: 壮年期発症の眼底異常に乏しい錐体杆体ジストロフィの1例の報告。**症例:** 51歳男性が両眼の視力低下で受診した。2年前に両眼の中心暗点を自覚したが、眼底所見に乏しく、視神経疾患が疑われていた。**所見:** 矯正視力は右0.1、左0.06で、両眼に中心暗点があった。以後8年間の経過中に視力と視野障害が進行した。杆体錐体分離網膜電図で杆体系と錐体系の双方に振幅低下があった。眼底自発蛍光検査で、黄斑周囲の環状の蛍光増強と、血管アーケード付近の低蛍光があった。以上の所見と経過から錐体杆体ジストロフィと診断した。**結論:** 錐体杆体ジストロフィは眼底所見に乏しく、診断に苦慮することがある。電気生理学的検索が診断に有用である。

A case of adult-onset cone-rod dystrophy with subtle fundus findings

Jun Hara^{*1} Hiroyuki Kondo Hideyuki Hayashi
Eiichi Uchio Eriko Fujiwara^{*2} Ken Hayashi^{*3}

*1 Dept of Ophthalmol, Fukuoka Univ Sch of Med *2 Dept of Ophthalmol, Hakujuji Hosp
*3 Hayashi Eye Hosp

Abstract. Purpose: To report a case of adult-onset cone-rod dystrophy without characteristic fundus findings. **Case:** A 51-year-old male presented with impaired visual acuity in both eyes. He had had central scotoma in both eyes 2 years before. Fundus findings were inconclusive and he had been diagnosed with optic neuropathy. **Findings:** Corrected visual acuity was 0.1 right and 0.06 left. Both eyes showed central scotoma. Visual acuity and field defect deteriorated during the ensuing 8 years. Electroretinogram showed decreased amplitudes for cone and rod systems. Fundus autofluorescence showed hyperfluorescent ring surrounding the fovea and hypo-fluorescence along the vascular arcades. These findings led to the diagnosis of cone-rod dystrophy. **Conclusion:** Diagnosis of cone-rod dystrophy may be difficult in adults due to lack of characteristic findings. Electrophysiological findings may be useful in the diagnosis.

Pinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 63(7): 1155-1158, 2009

二 緒言

明らかな視力低下があるにもかかわらず、中間透光体や眼底所見にほとんど異常がみられない一群の網膜疾患がある。そのような疾患として無色素性網膜色素変性症、錐体杆体ジストロフィ、急性帯状潜在性網膜外層症 (acute zonal occult outer retinopathy: AZOOR), occult macular dystrophy, 癌関連網膜症などが知られている¹⁾。それぞれの

疾患には特徴的な好発年齢や家族歴などがあるが、非定型的な臨床像を呈した場合には診断に苦慮することがある。今回筆者らは、眼底異常が軽微であった壮年期発症の錐体杆体ジストロフィを経験したので報告する。

二 症例

患者: 51歳, 男性
主訴: 両視力低下

別刷請求先: 原 潤 (はら・じゅん) 〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1 福岡大学医学部眼科学教室
Reprint requests to: Jun Hara Department of Ophthalmology, Fukuoka University School of Medicine, 7-45-1 Nanakuma Fukuoka 814-0180, JAPAN